



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRİPTOFAN-ASİRİN, LÖSİN-ASİRİN LİGANDLARI İLE Cu (II)
ve Zn (II) METALLERİNİN OLUŞTURDUĞU ÜÇLÜ
KOMPLEKSLERİN KARARLILIK SABİTLERİNİN
POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE TAYİNİ**

Uzm. Ecz. BERİL ANILANMERT

DOKTORA TEZİ

ANALİTİK KİMYA

ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mürşit PEKİN

İSTANBUL-2006

Beni büyük sabır ve özveriyle bugünlere getiren,
dedem, anneannem ve annem'e.....

Bu tez, SAĞ-048/070403 no ile M.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Herşeyde olduğu gibi tezim sırasında da en büyük desteği ve anlayışı gördüğüm anneannem ve anneme,

Severek ve hevesle çalıştığım bu tezi çalışma ve bitirme mutluluğunu, özgür bir çalışma ortamı sağlamış olan, her zaman engin bilgisi ve desteği, anlayışı ve pratik çözümleriyle hep yanımda olan, en önemlisi bana güvenen danışmanım Dekanımız Prof. Dr. Mürşit Pekin'e ve her konuda olduğu gibi bu çalışmamda da yanımda olan, engin bilgisi, kaynakları, anlayışı, kişisel destekleri, sağladığı çalışma ortamı ve pratik çözümleriyle büyük yardımlarını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emre Dölen'e çok teşekkür ederim.

Devamını getirmeyi amaçladığım bu çalışmayı planlarken derin medikal bilgisi ve fikirleriyle bana ilham veren Prof. Dr. Fikret Vehbi İzzettin'e, lisans eğitimimden bu yana derin bilgilerinden hep istifade ettiğim, üzerimdeki emekleri ve desteğinden dolayı Prof. Dr. Mert Ülgen'e, yenilikçi ve yapıcı eleştirileri, pratik ve öğretici yaklaşımıyla uluslararası bir bilimadamı olarak hayat boyu örnek alacağım ve kendisini tanımaktan gurur duyduğum hocam Prof. Dr. Reşat Apak'a, gerek fikir bazında gerek bilgisayar programı konusunda değerli yardımlarını gördüğüm, kendisinden hep yeni bilgiler öğrendiğim Dekan Yardımcımız Prof. Dr. Seza Baştuğ'a, tezimin her aşamasında bilgi, kaynak ve tecrübelerini sürekli aktaran, en zor zamanlarımda yardımlarıyla hep yanımda olan ve moral veren, kendilerine hangi kelimelerle teşekkür edeceğimi bilemediğim Yrd. Doç. Dr. Serap Karaderi ve Yrd. Doç. Dr. Dilek Bilgiç'e, sağladığı teknolojik imkanlar, özverili yardımları ve moral desteği için arkadaşım Erkan Tetik'e, sağladıkları kaynaklar, verdikleri moral ve bilgi desteğinden ve türlü yardımlarından ötürü Yrd. Doç. Dr. Hülya Demircan Demir, Yrd. Doç. Dr. Filiz Ariöz Özdemir, Yrd. Doç. Dr. Ayşen Kurt Cücü, Doç. Dr. Güler Yalçın ve Yrd. Doç. Dr. Gülbin Erdoğan'a, sıkışık anlarımda yardıma koşan, beraber çeşitli çalışmalar yapmaktan büyük zevk aldığım Arş. Gör. Serap Ayaz'a, çalışmamda anlayışı ve desteği ile yanımda olan Arş. Gör. Çağlar Demirbağ'a, desteği ve emekleriyle yıllardır bana ve tüm araştırmacılara yardımcı olan Arş. Gör. Nuray Yüktaş ve Arş. Gör. Fatma Özeydin'a, değerli vakitlerini benim için harcayan Arş. Gör. Soner Çubuk, Arş. Gör. Sabahattin Deniz, Arş. Gör. Özgen Ercan ve tüm Fen Edebiyat Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı ailesine, desteklerinden ötürü Arş. Gör. Neşe Erdiñç, Arş. Gör. Deniz Çıkla Yılmaz'a ve Adnan Çalışkan'a binlerce teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Aspirin.....	6
4.1.1. Kimyasal Bilgiler.....	6
4.1.2. Farmakolojisi.....	8
4.1.2.1 Niçin Aspirin Türevleri Geliştirilmektedir?	10
4.2. Amino Asitler.....	11
4.2.1. L-Lösin.....	13
4.2.1.1. Kimyasal Bilgiler.....	13
4.2.1.2. Farmakolojisi.....	14
4.2.2. L-Triptofan.....	15
4.2.2.2. Kimyasal Bilgiler.....	15
4.2.2.3. Farmakolojisi.....	16
4.3. Söz konusu amino asitlerin seçilme sebepleri.....	16
4.4. Söz konusu metallerin seçilme sebepleri.....	18
4.4.1. Bakır(II).....	18
4.4.2. Çinko(II).....	20
4.5. Aspirin, triptofan ve lösinin ikili ve üçlü kompleksleri üzerine yapılmış kimyasal çalışmalar.....	21
4.6. Koordinasyon Bileşiklerinin Oluşumu ve Kararlılığı.....	29
4.6.1. Koordinasyon Bileşiklerinin Kararlılığı.....	29
4.6.2. Kararlılık Sabitleri.....	30
4.7. Kararlılık Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Potansiyometrik Yöntemler.....	32
4.7.1. Bjerrum Yöntemi	32
4.7.2. Calvin-Bjerrum Yöntemi.....	38
4.7.3. Irving ve Rossotti Yöntemi.....	40
4.8. Verilen Bir pH'da Ortamdaki Türlerin Konsantrasyonlarının Hesaplanması.....	59
4.9. Koşullu Oluşum Sabitleri.....	49
4.10. Karışık Kompleks Sistemleri.....	52
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	54

6. BULGULAR.....	57
6.1.İkili ve Üçlü Komplekslerin Oluşumunun Potansiyometrik Yöntemle İncelenmesi.....	57
6.1.1. Aspirinin Protonlanma Sabitinin ve Metallerle Oluşum ve Koşullu Oluşum Sabitlerinin Tayini.....	57
6.1.1.1.Aspirinin Protonlanma Sabitinin Tayini.....	57
6.1.1.2. Aspirinden Türeyen Türlerin Bağlı Bollukları.....	63
6.1.1.3. Metal Komplekslerinin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Tayini Çalışma Yöntemi.....	64
6.1.1.4. İkili ve Üçlü (Karışık) Komplekslerin Koşullu Oluşum Sabitlerinin Tayini.....	68
6.1.1.5.Cu(II)-Aspirin Kompleksinin İncelenmesi.....	71
6.1.1.6. Zn(II)-Aspirin Kompleksinin İncelenmesi.....	76
6.1.2. L-Triptofanın Protonlanma Sabitinin ve Metallerle Oluşum ve Koşullu Oluşum Sabitlerinin Tayini.....	82
6.1.2.1. L-Triptofanın Protonlanma Sabitinin Tayini.....	82
6.1.2.2. L-Triptofandan Türeyen Türlerin Bağlı Bollukları.....	88
6.1.2.3. Metal Komplekslerinin Kararlılık Sabitlerinin Tayini Çalışma yöntemi.....	89
6.1.2.4. Cu (II) - Triptofan Kompleksinin İncelenmesi.....	94
6.1.2.5. Zn (II) - Triptofan Kompleksinin İncelenmesi.....	100
6.1.3. L-Lösinin Protonlanma Sabitinin ve Metallerle Oluşum ve Koşullu Oluşum Sabitlerinin Tayini.....	106
6.1.3.1. L-Lösinin Protonlanma Sabitinin Tayini.....	106
6.1.3.2. L-Lösininden Türeyen Türlerin Bağlı Bollukları.....	112
6.1.3.3. Metal Komplekslerinin Kararlılık Sabitlerinin Tayini Çalışma yöntemi.....	113
6.1.3.4.Cu (II) - Lösin Kompleksinin İncelenmesi.....	117
6.1.4. Karışık Kompleksler.....	123
6.1.4.1. Cu(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin incelenmesi.....	123
6.1.4.2. Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin incelenmesi.....	133
6.1.4.3. Zn(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin incelenmesi.....	144
6.2 Üçlü Kompleks Oluşumlarının UV Spektrofotometrisi ile İncelenmesi.....	155
6.2.1. Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) ve Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) üçlü komplekslerinin oluşumlarının incelenmesi.....	155

6.2.2. Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) ve Cu(II)-Tryptofann-Aspirin (1:1:2) üçlü komplekslerinin oluşumlarının incelenmesi.....	162
6.2.3. Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) Üçlü Kompleksinin Oluşumunun İncelenmesi.....	169
6.3. Üçlü Kompleks Oluşumlarının IR Spektrofotometrisi ile Kalitatif Olarak İncelenmesi.....	173
6.3.1. Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) ve Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:2) Üçlü Komplekslerinin Oluşumunun İncelenmesi.....	174
6.3.2. Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) ve Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) Üçlü Komplekslerinin Oluşumunun İncelenmesi.....	178
6.3.3. Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) Üçlü Kompleksinin Oluşumunun İncelenmesi.....	182
7. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	185
8. SÖZLÜK.....	210
9. KAYNAKLAR.....	211

ŞEKİL, GRAFİK VE TABLOLARIN LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 4.1.1.: Aspirinin açık formülü ve üç boyutlu yapısı.....	7
Şekil 4.1.2.: Aspirin eldesi.....	7
Şekil 4.1.3.: Aspirinin hidroliz reaksiyonu.....	8
Şekil 4.1.4.: Vücutta prostaglandinlerin salınma mekanizması.....	9
Şekil 4.2.1.: Amino asidin genel yapısı.....	11
Şekil 4.2.2.: Amino asidin iç tuz biçimi.....	12
Şekil 4.2.3.: Amino asit-bakır kompleksi.....	13
Şekil 4.2.4.: Lösinin açık formülü(a) , iç tuz (b) ve 3 boyutlu yapısı(c).....	14
Şekil 4.2.5.: Triptofanın açık formülü (a), iç tuz (b) ve 3 boyutlu yapısı (c).....	15
Şekil 4.7.1: Tek başına mineral asit; Eğri-2: Mineral asit ve ligand; Eğri-3: Mineral asit, ligand ve metal.....	42
Şekil 4.9.1: Metal-EDTA komplekslerinin koşullu oluşum sabitlerinin pH'a göre değişimleri.....	52
Şekil 5.1.: (a)Kullanılan deney düzeneği şeması (b) Kullanılan otomatik titratör.....	56
Şekil 6.2.1.1: Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak incelenmesine ilişkin spektrumlar.....	158
Şekil 6.2.1.2: Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak incelenmesine ilişkin spektrumlar.....	160
Şekil 6.2.2.1: Cu(II)-Triptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak incelenmesine ilişkin spektrumlar.....	165
Şekil 6.2.2.2: Cu(II)-Triptofan-Aspirin (1:1:2) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak incelenmesine ilişkin spektrumlar.....	167
Şekil 6.2.3.1: Zn(II)-Triptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak incelenmesine ilişkin spektrumlar.....	171
Şekil 6.3.1.1: Cu(II)-Lösin (1:1) kompleksinin IR spektrumu.....	175
Şekil 6.3.1.2: Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun incelenmesine ilişkin IR spektrumu.....	176

Şekil 6.3.1.3: Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) kompleksinin oluşumunun incelenmesine ilişkin IR spektrumu.....	177
Şekil 6.3.2.1: Cu(II)-Tryptofan (1:1) kompleksinin IR spektrumu.....	179
Şekil 6.3.2.2: Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun incelenmesine ilişkin IR spektrumu.....	180
Şekil 6.3.2.3: Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:2) kompleksinin oluşumunun incelenmesine ilişkin IR spektrumu	181
Şekil 6.3.3.1: Zn(II)-Tryptofan (1:1) kompleksinin IR spektrumu.....	183
Şekil 6.3.3.2: Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun incelenmesine ilişkin IR spektrumu.....	184

GRAFİKLER

Grafik 6.1.1.1: HClO ₄ ve Aspirinin potansiyometrik titrasyon eğrileri.....	60
Grafik 6.1.1.2: Aspirinin $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi.....	62
Grafik 6.1.1.3: Aspirinden türeyen türlerin bağıl bollukları.....	63
Grafik 6.1.1.4: Cu(II)-Aspirin kompleksi için potansiyometrik titrasyon eğrisi.....	73
Grafik 6.1.1.5: Cu(II)- Aspirin kompleksi için $\bar{n}_L = f(\text{pL})$ eğrisi.....	74
Grafik 6.1.1.6: Cu(II)- Aspirin kompleksi için koşullu oluşum eğrisi.....	75
Grafik 6.1.1.7: Zn(II)-Aspirin kompleksi için potansiyometrik titrasyon eğrisi.....	78
Grafik 6.1.1.8: Zn(II)-Aspirin kompleksi için $\bar{n}_L = f(\text{pL})$ eğrisi.....	80
Grafik 6.1.1.9: Zn(II)-Aspirin kompleksi için koşullu oluşum eğrisi.....	81
Grafik 6.1.2.1: HClO ₄ ve L-Triptofanın potansiyometrik titrasyon eğrileri.....	84
Grafik 6.1.2.2: L-Triptofanın $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi.....	87
Grafik 6.1.2.3: L-Triptofandan türeyen türlerin bağıl bollukları.....	88
Grafik 6.1.2.4: Cu(II)-Triptofan kompleksi için potansiyometrik titrasyon eğrisi.....	96
Grafik 6.1.2.5: Cu(II)- Triptofan kompleksi için $\bar{n}_L = f(\text{pL})$ eğrisi.....	98
Grafik 6.1.2.6: Cu(II)-Triptofan kompleksi için koşullu oluşum eğrisi.....	99
Grafik 6.1.2.7: Zn(II)-Triptofan kompleksi için potansiyometrik titrasyon eğrisi.....	102
Grafik 6.1.2.8: Zn(II)- Triptofan kompleksi için $\bar{n}_L = f(\text{pL})$ eğrisi.....	104
Grafik 6.1.2.9: Zn(II)-Triptofan kompleksi için koşullu oluşum eğrisi.....	105
Grafik 6.1.3.1: HClO ₄ ve L-Lösinin potansiyometrik titrasyon eğrileri.....	108
Grafik 6.1.3.2: L-Lösinin $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi.....	111
Grafik 6.1.3.3: L-Lösinden türeyen türlerin bağıl bollukları.....	112
Grafik 6.1.3.4: Cu(II)-Lösin kompleksi için potansiyometrik titrasyon eğrisi.....	119
Grafik 6.1.3.5: Cu(II)- Lösin kompleksi için $\bar{n}_L = f(\text{pL})$ eğrisi.....	121
Grafik 6.1.3.6: Cu(II)-Lösin kompleksi için koşullu oluşum eğrisi.....	122
Grafik 6.1.4.1: Cu(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon eğrisi.....	128
Grafik 6.1.4.2: Cu(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L = f(\text{pL})$ eğrisi.....	129
Grafik 6.1.4.3: Cu(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin koşullu oluşum eğrisi.....	132
Grafik 6.1.4.4: Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon eğrisi.....	138
Grafik 6.1.4.5: Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L = f(\text{pL})$ eğrisi.....	140
Grafik 6.1.4.6: Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin koşullu oluşum eğrisi.....	143
Grafik 6.1.4.7: Zn(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon eğrisi.....	149

Grafik 6.1.4.8: Zn(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L = f(pL)$ eğrisi.....	151
Grafik 6.1.4.9: Zn(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin koşullu oluşum eğrisi.....	154

TABLÖLAR

Tablo 4.5.1: Aspirin ligandının Zn(II) ve Cu(II) metalleriyle verdiği ikili komplekslerin oluşum sabitleri.....	24
Tablo 4.5.2: Lösin ligandının Cu(II) metaliyle verdiği ikili komplekslerin oluşum sabitleri.....	25
Tablo 4.5.3: Triptofan ligandının Zn(II) ve Cu(II) metalleriyle verdiği ikili komplekslerin oluşum sabitleri.....	26
Tablo 6.1.1.1: Aspirin ve HClO ₄ 'nin potansiyometrik titrasyon değerleri.....	58
Tablo 6.1.1.2: Aspirinin pH, $\bar{n}_A$ değerleri.....	61
Tablo 6.1.1.3: Çeşitli metallerin hidrokso komplekslerinin oluşum sabitleri.....	67
Tablo 6.1.1.4: Cu(II)- Aspirin kompleksi için titrasyon değerleri.....	72
Tablo 6.1.1.5: Cu(II)- Aspirin kompleksi için $\bar{n}_L$ ve pL değer leri.....	74
Tablo 6.1.1.6: Zn(II)-Aspirin kompleksi için titrasyon değerleri.....	77
Tablo 6.1.1.7.: Zn(II)-Aspirin kompleksi için $\bar{n}_L$ ve pL değerleri.....	79
Tablo 6.1.2.1: L-Triptofan ve HClO ₄ 'ın potansiyometrik titrasyon değerleri.....	83
Tablo 6.1.2.2. L-Triptofanın pH, $\bar{n}_A$ değerleri.....	86
Tablo 6.1.2.3: Cu(II) – Triptofan asit kompleksi için titrasyon değerleri.....	95
Tablo 6.1.2.4.: Cu(II)-Triptofan kompleksi için $\bar{n}_L$ ve pL değer leri.....	97
Tablo 6.1.2.5: Zn(II) –Triptofan asit kompleksi için titrasyon değerleri.....	101
Tablo 6.1.2.6.: Zn(II)-Triptofan kompleksi için $\bar{n}_L$ ve pL değer leri.....	103
Tablo 6.1.3.1: L-Lösin ve HClO ₄ 'ın potansiyometrik titrasyon değerleri.....	107
Tablo 6.1.3.2. L-Lösinin pH, $\bar{n}_A$ değerleri.....	110
Tablo 6.1.3.3: Cu(II) – Lösin asit kompleksi için titrasyon değerleri.....	118
Tablo 6.1.3.4.: Cu(II)-Lösin kompleksi için $\bar{n}_L$ ve pL değer leri.....	120
Tablo 6.1.4.1: Cu(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri..	126
Tablo 6.1.4.2: Cu(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L$ ve pL değer leri.....	129
Tablo 6.1.4.3: L-Triptofanın protonlanma sabitleri.....	131
Tablo 6.1.4.4: Aspirinin protonlanma sabiti.....	131
Tablo 6.1.4.5: Cu(II) - Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri.....	131
Tablo 6.1.4.6: Cu(II) - Triptofan kompleksinin kararlılık sabitleri.....	131
Tablo 6.1.4.7: Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri.....	136
Tablo 6.1.4.8: Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L$ ve pL değer leri.....	139

Tablo 6.1.4.9: L-Lösinin protonlanma sabitleri.....	142
Tablo 6.1.4.10: Aspirinin protonlanma sabiti.....	142
Tablo 6.1.4.11: Cu(II) - Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri.....	142
Tablo 6.1.4.12: Cu(II) - Lösin kompleksinin kararlılık sabitleri.....	142
Tablo 6.1.4.13: Zn(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri	147
Tablo 6.1.4.14: Zn(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L$ ve pL değerleri.....	150
Tablo 6.1.4.15: L-Tryptofanın protonlanma sabitleri.....	152
Tablo 6.1.4.16: Aspirinin protonlanma sabiti.....	152
Tablo 6.1.4.17: Zn(II) - Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri.....	153
Tablo 6.1.4.18: Zn(II) - Tryptofan kompleksinin kararlılık sabitleri.....	153
Tablo 7.1: Aspirin, L-Lösin ve L-Tryptofan'ın protonlanma sabitleri ve literatür değerleri.....	185
Tablo 7.2: İkili komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitleri (deney sonuçlarının elde edildiği koşul: I=0,11;t=25°C).....	187
Tablo7.3: Karışık (üçlü) komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitleri (I=0,11;t=25°C).....	194
Tablo7.4: İkili ve üçlü komplekslerin koşullu oluşum sabitleri (I=0,11; t=25°C).....	195

KISALTMALAR VE SİMGELER

UV: ultraviyole

ASA: aspirin (asetilsalisilik asit)

SOD: süperoksit dismutaz

tryp: triptofan

leu: lösin

α_n : bağıl bolluk

β : toplam kararlılık sabiti

IR: Infrared

FTIR: Fourier Transform Infrared

COX: Siklooksijenaz enzimi

PGE₂: Prostaglandin E₂

1. ÖZET

Aspirinin L-Lösin ve L-Triptofan ligandları ve Cu(II), Zn(II) metalleri ile üçlü komplekslerin oluşumu, oluşum oranları ve kararlılık sabitleri 0,11 iyonik kuvvette ve 25°C'de potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir:

Cu(II) - Triptofan – Aspirin (1:1:2) : $\text{Log } \beta_2=6,34$

Cu(II)- Lösin – Aspirin (1:1:2) : $\text{Log } \beta_2=6,07$

Zn(II) - Triptofan – Aspirin (1:1:1) : $\text{Log } \beta_1=3,35$

Absorbansların toplamsallıktan sapması şeklinde kendini gösteren kompleks oluşumu, sulu çözeltide ve oluşumlarının maksimum olduğu ancak çökmenin henüz başlamamış olduğu pH'larda metal, ligandlar, ikili kompleksler ve üçlü komplekslerin UV absorbanslarının toplamsallık açısından karşılaştırılması ile de kanıtlandı.

Koşullu oluşumunun maksimum olduğu pH aralığında, %44-%46 dioksan/su (v/v) ortamlarında çöktürülen kompleksler FTIR spektrofotometre kullanılarak incelendi. Yapılan incelemeler sonucu, üçlü komplekslerin IR spektrumları ligandların ve ikili komplekslerin spektrumları ile karşılaştırıldığında; her iki ligandın da metale bağlandığını gösteren bantlar ve spektrumlarda üçlü komplekslerin oluşumuna ilişkin bazı farklar gözlenmiştir. IR spektrumlarında Cu(II) ikili komplekslerine aspirin ilavesini gösteren IR bantları, Zn(II) komplekslerine göre daha belirgindir. Bununla birlikte, UV spektrumları ve potansiyometrik veriler sulu çözeltide her üç kompleksin de oluşumunu kanıtlamaktadır. Elde edilen çökeltilerde metal varlığı kalitatif analizle saptanmıştır.

Literatürde Cu(II)-Aspirin ve Zn(II)-Triptofan ikili kompleksleri için önceki yıllarda yapılmış olan çalışmalarda ihtilafli sonuçlar bulunmuş olduğu için, bu çalışma literatüre de ikili kompleksler açısından kaynak bilgi olarak belli bir katkı sağlayacaktır.

Bu alışma, ilerde hangi üçlü yapının bileşik olarak sentezlenmeye uygun olduğunu ve bu komplekslerin oluşumları ve kararlılıkları hakkında bilgi vermesi açısından önemli bir veri olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Üçlü kompleks, kararlılık sabiti, aspirin, triptofan, lösin

2. SUMMARY

DETERMINATION OF THE STABILITY CONSTANTS OF THE TERNARY COMPLEXES OF TRYPTOPHAN-ASPIRIN, LEUCINE- ASPIRIN LIGANDS WITH Cu(II) and Zn(II) METALS, USING POTENTIOMETRIC METHOD

Formation, ratio of formation and the stability constants of ternary complexes of Aspirin with Cu(II), Zn(II) and with ligands, L-Leucine and L-Tryptophan were determined at $I=0,11$ and $t=25^{\circ}\text{C}$, using potentiometric method:

Cu(II) - Tryptofan – Aspirin (1:1:2) : $\text{Log } \beta_2=6,34$

Cu(II)- Lösin – Aspirin (1:1:2) : $\text{Log } \beta_2=6,07$

Zn(II) - Tryptofan – Aspirin (1:1:1) : $\text{Log } \beta_1=3,35$

Formation of complexes, which appeared as deviation from additivity of the absorbance values, was proved through comparison of UV absorbances of metal, ligands and binary and ternary complexes in aqueous solutions at a pH that the formation of the complexes were maximum, but with no precipitation yet.

The complex formations were also investigated using FTIR spectrophotometer, after precipitation in 44%-46% dioxane/water (v/v) solutions, at a pH interval that the formation of the complexes were maximum. After IR spectra of ligands and binary complexes were compared with the spectra of ternary complexes; bands that show the binding of both ligands to the metal and important differences in spectra pertaining to formation of ternary complex are observed. IR bands, displaying the addition of aspirin to Cu(II) binary complexes, are more significant when compared to Zn(II) complex. However, the UV spectra and potentiometric data supports the formation of all of the above mentioned complexes in aqueous media. The presence of metals in the precipitates of the complexes were determined through qualitative analysis

In literature, very few and discussable informations exist about stability constants of binary complex of Cu(II)-Aspirin and besides, there are contrary informations on the 3rd formation constant of Zn(II)-Tryptophan, this study contributes to literature, also as data on these binary complexes.

The study presents data on which complexes are suitable for synthesis, their formation and stabilities.

Keywords: Ternary complex, stability constant, aspirin, tryptophan, leucine

3.GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçların organizma ile olabildiğince uyumlu, mümkün olduğu kadar doğal yapıli maddeler olması, yan etkilerin daha az olması açısından önem taşımaktadır. Çeşitli çalışmalarda, aspirinin (asetilsalisilik asit) çeşitli metaller ve amino asitlerle bileşikleri oluşturulmuş ve bu bileşiklerden bazıları, örn. Cu(II) aspirinat ve lizin asetilsalisilat, antienflamatuvar ve analjezik olarak tedaviye kazandırılmıştır. Bunların yanısıra geçmişte geliştirilmiş ve ticari olarak kullanılmış olan diğer çözünür aspirin tuzlarından bazıları; sodyum (Catalgine), kalsiyum (Dispril, Solupsan, vs.) ve magnezyum (Novacyl) metallerinin aspirin kompleksleridir [27] Bunların yanısıra Rhone-Poulenc Sante firması adına sentezlenen Mg(II)-(aspirin)₂-(üre)₂ üçlü kompleksinin tablet formülasyonu da aynı çalışma içinde geliştirilmiştir [9]. Bilindiği gibi aspirin sinerjistik kabiliyete sahip bir ilaçtır [97]. Bu çalışmada; özel etkileri sebebiyle seçilmiş olan bazı metal ve amino asitlerle aspirinin oluşturduğu üçlü kompleksler, basit ve doğal yapı ile uyumlu, gastrointestinal sisteme daha az zarar verecek ve belki de sinerjistik etki gösterecek bileşikler olması umulduğu için çalışılmış ve oluşumları incelenmiştir.

Söz konusu çalışmanın amacı; ileriye yönelik bir bilgi olarak, Cu(II)-Lösin-Aspirin, Cu(II)-Tryptofan-Aspirin ve Zn(II)-Tryptofan-Aspirin komplekslerinin oluşup oluşamayacaklarının bulunması, kararlılık sabitlerinin ve oluşumlarının hangi pH'larda maksimum olduğunun tayin edilmesidir.

Aspirinin, L-Lösin ve L-Tryptofan ligandları ve Cu(II), Zn(II) metalleri ile üçlü komplekslerin oluşumunun incelenmesi ve kararlılık sabitlerinin bulunması, ortaya çıkan üçlü komplekslerin oluşum ve kararlılıklarına ilişkin literatür bilgisi oluşturmaları ve belki de bir farmasötik etken maddenin sentez çalışmasına yol açması açısından önemli olacaktır.

Yapılan çalışmada, lösin, triptofan ligandları ve Cu(II), Zn(II) metalleri yardımıyla üçlü aspirin komplekslerinin oluşumu potansiyometrik yöntemle incelenmiştir. İkili sistemler için uygulanan Irving-Rossotti [42] yöntemi, üçlü

komplekslere uyarlanarak kararlılık sabitleri bulunmuştur. Oluşan üçlü komplekslerin koşullu oluşum grafikleri pH'a bağlı olarak çizilmiştir.

Sözkonusu komplekslerin oluşumu, UV spektrofotometrede, sulu çözeltide, koşullu oluşumlarının maksimum olduğu ancak çökmenin henüz başlamamış olduğu pH'larda metal, ligandlar, ikili kompleksler ve üçlü komplekslerin UV absorbanlarının toplamsallık açısından karşılaştırılması ile de incelenmiştir.

Koşullu oluşumunun maksimum olduğu pH aralığında, %44-%46 dioksan/su (v/v) ortamlarında çöktürülen kompleksler FTIR spektrofotometre kullanılarak incelenmiş, elde edilen çökeltilerde metal varlığı ise kalitatif analizle saptanmıştır.

Literatürde sözkonusu üçlü komplekslerin oluşumunun incelenmesine ilişkin bir çalışmaya rastlanmamış olduğu, ayrıca Cu(II)-Aspirin ve Zn(II)-Triptofan ikili kompleksleri için önceki yıllarda yapılmış olan çalışmalarda ihtilaflı sonuçlar bulunmuş olduğu ve Zn(II)-Triptofan kompleksinin 3. oluşum sabiti potansiyometrik yöntemle ilk kez bu çalışmada verildiği için bu çalışma literatüre de kaynak bilgi olarak belli bir katkı sağlayacaktır.

4.GENEL BİLGİLER

4.1.Aspirin

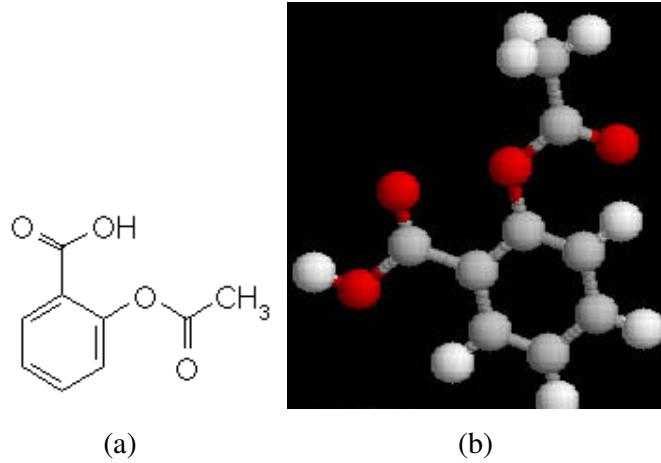
4.1.1.Kimyasal Bilgiler

Kimyasal İsmi: Asetilsalisilik asit, 2-(asetiloksi) benzoik asit, salisilik asit asetat, 2-asetoksi benzoik asit [82].

Kapalı formülü: $C_9H_8O_4$

Beyaz renkli, kokusuz, monoklinik tabletler veya iğne tipi kristal yapısındadır. Molekül ağırlığı, 180,16 g/mol olup dissosiyasyon sabiti 25°C'de $pK_a=3,49$ dur. 25°C de suda çözünürlüğü 0,0033 g/mL dir. Kuru ortamda stabil olup, nemli ortamda yavaşça salisilik asit ve asetik aside hidroliz olur. Alkali hidroksit ve karbonat çözeltilerinde de bozunmaya uğrar. Salisilik asitten farklı olarak, Fe(II) klorür ile mor menekşe renk vermemektedir. [33] Salisilik asitten ayırt etmede bu özelliğinden

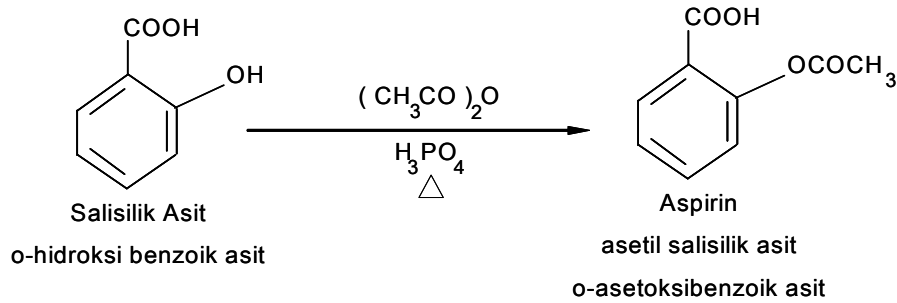
faydalanılır. Alkali maddelerde olduğu gibi, alkali asetat ve sitratların çözeltileri aspirini çözebilmekte ancak elde edilen çözeltiler hızla hidroliz olmaktadır. Şeker ve gliserinin dekompozisyonu önlediği gösterilmiştir. Erime noktası hızlı bir ısıtma sonucunda 135°C'dir [82]. UV de (0,1 N H₂SO₄ ve seyreltik trikloroasetik asitte) 229 nm'de ($\epsilon_1=484 \text{ mol cm L}^{-1}$) ve 276 nm de ($\epsilon_2=65,5 \text{ mol cm L}^{-1}$) maksimum absorpsiyon vermektedir [23].



Şekil 4.1.1.: Aspirinin açık formülü ve üç boyutlu yapısı

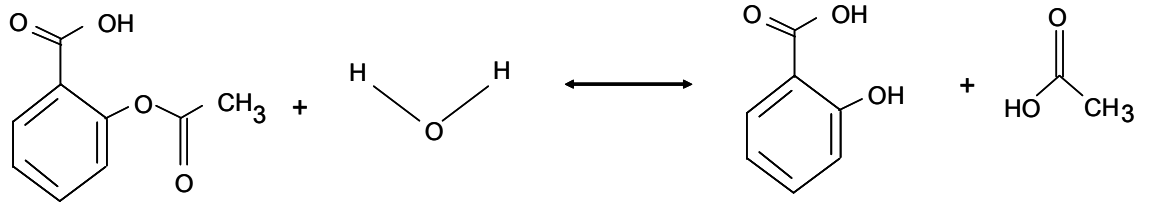
[<http://chemfinder.cambridgesoft.com>,2004, <http://nanoatlas.ifs.hr/aspirin.html>,2005]

Aspirin, salisilik asidin fenolik hidroksil grubunun esterleştirilmesi ile elde edilir [94, 23, 12].



Şekil 4.1.2.: Aspirin eldesi

Literatüre göre aspirinin hidroliz hızı pH a bağlıdır [100].



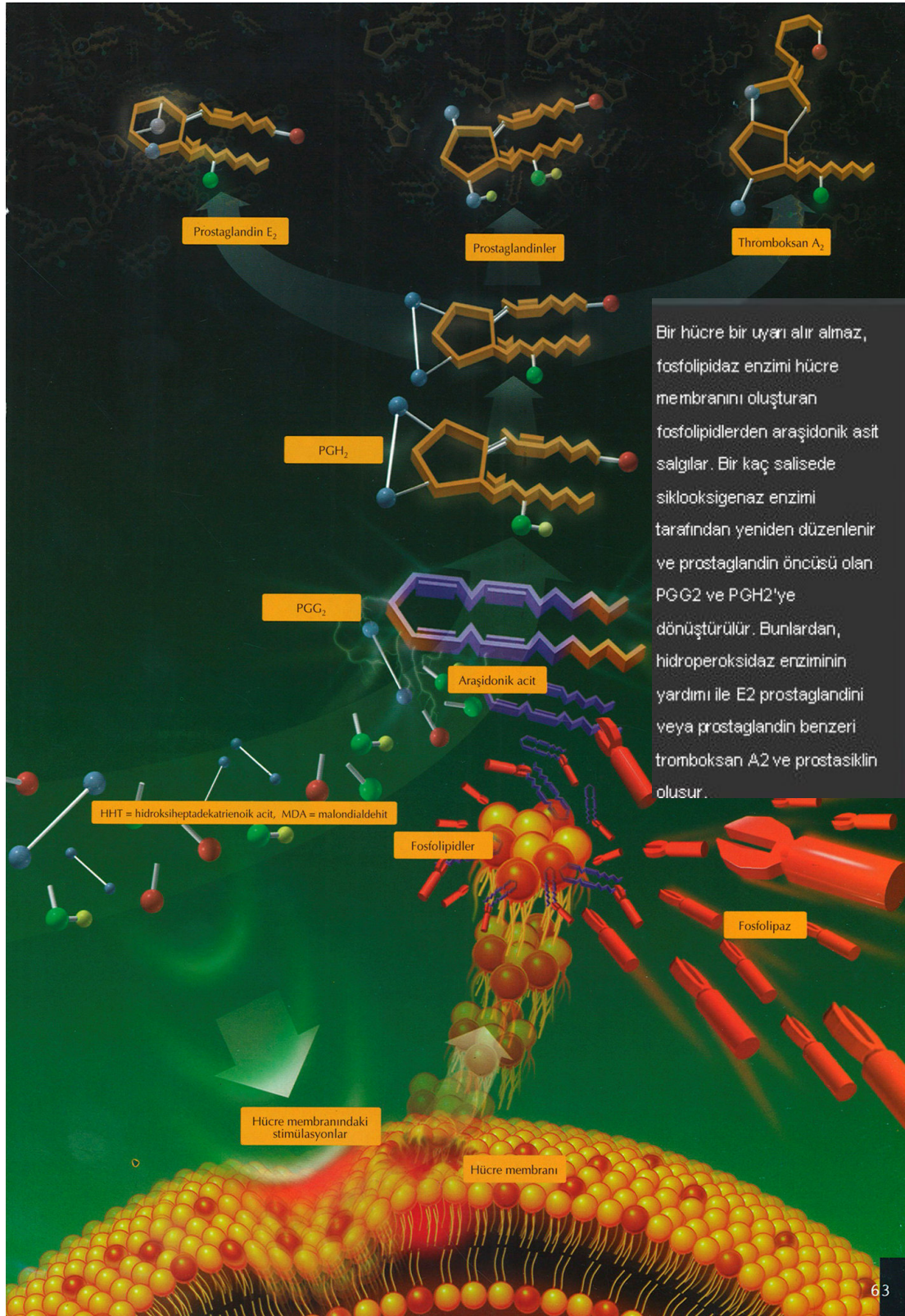
Şekil 4.1.3.: Aspirinin hidroliz reaksiyonu [11]

Aspirin çözeltisi pH 2-3 arasında maksimum kararlılıktadır. Nötral ve asidik çözeltilerde (pH 4-8) bozunma hızı yavaştır, pH 11-12 de ise aspirin hemen hidroliz olmaktadır. Sentezi ilk kez Charles Gerhardt tarafından yapılmış, daha sonra Felix Hoffmann tarafından saf olarak elde edilmiştir [46].

4.1.2.Farmakolojisi

Aspirin, siklooksijenaz enzimini (COX) bloke ederek prostaglandin sentezini inhibe eder [117]. Aspirinin analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar etkisi, COX-2 yi inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. COX-1 hem prostaglandin benzeri tromboksan sentezinden, hem de mideyi koruyan PGE₂ nin sentezinden sorumludur. Dolayısıyla COX-1 inhibisyonu ile platelet agregasyonunu inhibe eden aspirin, aynı zamanda mide koruyucu etkiyi de inhibe etmektedir. Vücutta prostaglandin salınma mekanizması Şekil 4.1.4'te görülmektedir.

Aspirinin ikinci etki mekanizması da; gecikmeden uygulandığı takdirde [38, 8] kanser, kardiovasküler hastalık ve damar tıkanıklığına bağlı iskemi gibi hastalıklara yol açan serbest hidroksil radikallerinin aspirin metaboliti olan salisilik asidi hidroksillemesi sonucu 2,3- ve 2,5-dihidroksi benzoik asitlere dönüştürmesi ve bu şekilde bu radikallerin eliminasyonudur [78].



Şekil 4.1.4: Vücutta prostaglandinlerin salınma mekanizması [117].

Aspirin, dünyanın birçok başağrısı merkezinde gerek gerilim başağrıları, gerekse hafif migren ağrıları için tercih edilmektedir [117].

Aspirinin fibrosarkom, adenom gibi kanser türlerinde antitümöral özelliği olduğu pek çok literatürde belirtilmiş [33, 89, 95, 103, 111] ve kolon kanserinde veya koruyucu tedavide kullanılabileceğine ilişkin pek çok çalışma yapılmıştır [6, 25, 58, 99, 101, 107]. Düzenli aspirin veya non-steroidal antienflamatuvar kullanan kişilerde, polip ve kolorektal kanserlerde %40-50 oranında azalma gözlenmiştir [99]. 2005 yılında II. aşama kolorektal kanserli hastalarda düzenli aspirin kullanan grupta hastalığın tekrarlama riski ve ölüm oranında %48 azalma olduğu bildirilmiştir [26]. Aspirinin kolorektal kanseri %50, akciğer kanserini %30, prostat kanserini %50 oranında azalttığı [77] ve Aspirin kullanan kadınlarda kötü huylu melanom riskinde bir azalma olduğu bulunmuştur [83].

Aspirinin SOD (superoksit dismutaz) aktivitesi olduğu bulunmuştur [110]. SOD'ın farmasötik kullanımı; inflamasyon ve inflamasyona bağlı hastalıkların da arasında olduğu bir grup hastalığın tedavisinde önerilmiştir.

Oldukça basit molekül yapısı, yan etkilerinin diğer ilaçlara göre az olması, **sinerjistik kabiliyeti** ve lipid ortamdaki çözünürlüğü nedeniyle aspirin etkilerinin mekanizmaları ilgi çekici araştırma konuları haline gelmiştir.

4.1.2.1 Niçin Aspirin Türevleri Geliştirilmektedir?

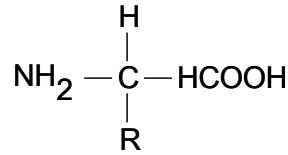
Aspirinin bazı hastalarda gastrit [102], ülser ve mide kanamalarına sebep olması, Cu(II) asetilsalisilat gibi çoğu literatürde gastrointestinal yan etkileri daha az olduğu bildirilen başka türevlerinin geliştirilmesine sebep olmuştur [34, 110]. Aspirin gibi nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların gastrik mukozal kanamaya sebebiyet vermelerinin önüne geçmek amacıyla asit salgılanmasını azaltan ilaçlarla kombine kullanımı bir strateji olarak önerilmekte [39], ancak bu pahalı bir tedavi şekli olacağından, en iyi çözümün mideye daha az yan etkisi olan nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar geliştirmek olabileceği belirtilmektedir. İlacın mide tahriş

etkisini önlemek için kalsiyum asetilsalisilat, lizin asetilsalisilat [66, 115], L-oritin asetilsalisilat, aspirinin efervesan türleri, arjinin asetilsalisilat [36] ya da histidin asetilsalisilat [76] gibi daha kolay çözünen formları geliştirilmiştir. Bu bileşiklerden bazıları enjektebl olarak kullanılabilir.

Geliştirilen aspirin türevlerinden bazıları, birtakım spesifik etkiler açısından da asprine üstünlük gösterebilmektedir. Cu(II) komplekslerinin asprinden daha güçlü antienflamatuar etkisi olduğu gösterilmiştir [34]. Aspirinin bakır komplekslerinin antienflamatuar, analjezik etkilerinin yanında antikanser, antikonvülsan ve radyasyon etkilerini iyileştirici aktivitelerinin de olduğu bulunmuştur [3, 34].

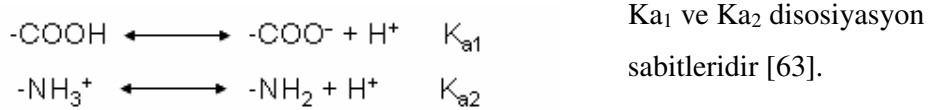
4.2.Amino Asitler

Proteinlerin yapı taşlarıdır. Doğada ancak 20 tanesi memelilerin proteinlerinin yapısında yer alır [79] ve bunlar doğada yaygın olarak bulunur [63]. Amino asitlerin amino (-NH₂) ve karboksil grupları (-COOH), peptid (amid) bağı oluşturmak üzere reaksiyona girerler [74]. Proteinler, α-amino asitlerin polimerleridir [41].



Şekil 4.2.1.: Amino asidin genel yapısı

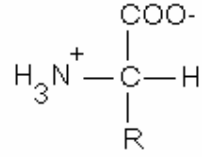
Her amino asidin protonlanabilen iki grubu vardır.



Triptofan, aromatik yan zincir taşıyan amino asitler grubunda, lösin de polar olmayan alifatik yan zincir taşıyan amino asitler arasında bulunmaktadır.

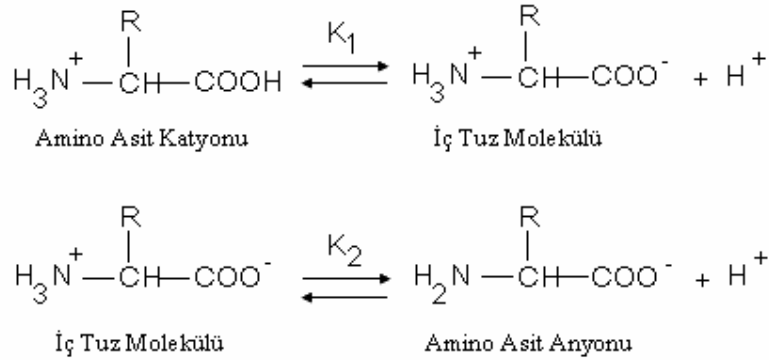
Dipolar iyonun bir elektrik alanında hareket etmediği pH değerine izoelektrik nokta (pI) adı verilmektedir. Bu noktada amino asitler iç tuz formunda bulunurlar.

Fizyolojik pH ta bütün amino asitler iç tuz formunda bulunur [79]. Amino asitler amfoter maddelerdir.



Şekil 4.2.2: Amino asidin iç tuz (zwitterion) biçimi.

Bir amino asidin iç tuz molekülünün, asitli çözeltide H^+ iyonu ile birleşmesi sonucu meydana gelen katyonun dissosiyasyonu iki basamaklı olur:



İnsan organizmasında sentezlenemeyen amino asitler esansiyel amino asitlerdir. [79]. Lösin ve triptofan esansiyel amino asitlerdendir. Dışarıdan beslenme ile alınmaları gerekir.

Beyin dokusu amino asitleri seçici olarak alır. Bunlar arasında dallı amino asitlerden olan lösin de bulunmaktadır.

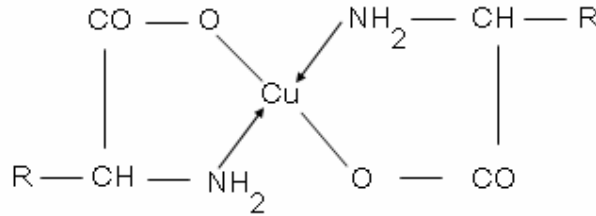
Aromatik yan grup taşıyan amino asitlerin yapılarında taşıdıkları konjuge çifte bağlar nedeniyle 260-280 nm dalga boyunda UV ışığı absorbe etme özellikleri bulunmaktadır [63]. 280 nm dalgaboyunda molar soğurma katsayısı en yüksek olan amino asit triptofandır.

α - amino asitlerin elde edilmeleri için, ya bunların doğal kaynağı olan proteinlerin hidrolizinden veya primer aminlerin elde edilmeleri için uygulanan

yöntemlerin değişik şekillerinden yararlanılır [69]. Başlıca tanıma reaksiyonları, ninhidrin ve 1-floro-2,4-dinitrobenzen ile olan reaksiyonlardır [63]. Amino asitlerin birbirinden ayrılması, tanımlanması ve miktarlarının belirlenmesinde iyon değiştirici kromatografi kullanılmaktadır [63]. Günümüzde amino asit analizörü adı verilen ve otomatik olarak çalışan sistemler amino asit karışımlarının bileşenlerine ayrılmasında kullanılmaktadır.

Amino asitler renksiz maddeler olup, genel olarak su, etanol gibi polar çözücülerde çözünür, fakat hegzan veya eter gibi polar olmayan çözücülerde çözünmezler. Erime noktaları oldukça yüksektir. Birçoğunun erime noktaları 200°C nin üzerindedir, ancak amino asitler çoğunlukla erime noktaları civarında özelliklerini kaybettiğinden, bunların erime noktalarının kesin olarak tayini mümkün değildir.

Amino asitler, bakır, mangan, kobalt gibi geçiş metallerinin iyonlarıyla kelat kompleksleri oluştururlar. Örneğin, Cu^{2+} iyonu lösin ile suda çözünmeyen, glisinle suda çözünen bir kompleks meydana getirir.



Şekil 4.2.3: Amino asit-bakır kompleksi

4.2.1. L-Lösin

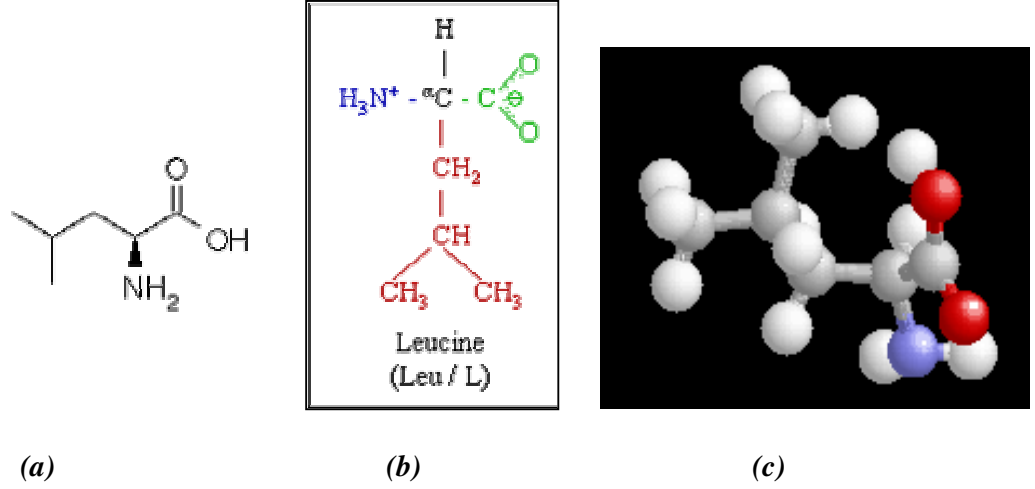
4.2.1.1. Kimyasal Bilgiler

Kimyasal ismi: 2-amino-4-metilvalerik asit; α -amino isokaproik asit; (S)-2-amino-4-metilpentanoik asit [82] .

Kapalı formülü: $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$

Sulu alkolden elde edilmiş beyaz, parlak, hegzagonal plakalar yapısındadır. Molekül ağırlığı, 131,17 g/mol, dissosiyasyon sabitleri 25°C'de pK_{a1} : 2,44 pK_{a2} :

9,59 dur [19]. İzoelektrik noktası ise $pK_I=7,70$ tir. Kapalı tüpte hızlı ısıtma sonucu 293-295 °C de erir ve bozunmaya uğrar [82, 108]. 25°C’de suda çözünürlüğü 24,26 g/L dir.



Şekil 4.2.4: Lösinin açık formülü(a) , iç tuz (b) ve 3 boyutlu yapısı (c).

[<http://chemfinder.cambridgesoft.com>,2004,
<http://acrux.igh.cnrs.fr/proteomics/leucine.html>,2004,
<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Leu-stick.png>, 2005]

4.2.1.2.Farmakolojisi

Lösin dallı zincirli, esansiyel-nonpolar özellikte, proteinlerde bulunan ve sadece ketojenik olan bir aminoasittir [79]. Kalp, böbrek, beyin, iskelet kası gibi karaciğer dışı dokularda metabolize olarak enerji sağlamaktadır [63]. Dallı zincirli amino asitler karaciğer tarafından metabolize edilmeyen yegane amino asitlerdir [75].

Beyin dokusu dallı zincirli amino asitleri seçici olarak alır [63]. Bunlardan biri de lösin dir. Kan şekerinin düzenlenmesi, yara iyileşmesi, kas dokusunun büyümesi ve tamiri fonksiyonlarını görür [50, 112, 28, 37] Nishihira ve ark. [80], dallı zincirli amino asitlerden valin ve izolösin içermeyen total parenteral beslenme çözeltilerinin, tümör hücrelerini yaklaşık %40 düzeyinde inhibe ettiğini ve lösinin bu inhibisyonda önemli

yeri olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar, lösinin artırılması suretiyle tümör inhibisyon etkisinin artırılabilceğini belirtmişlerdir.

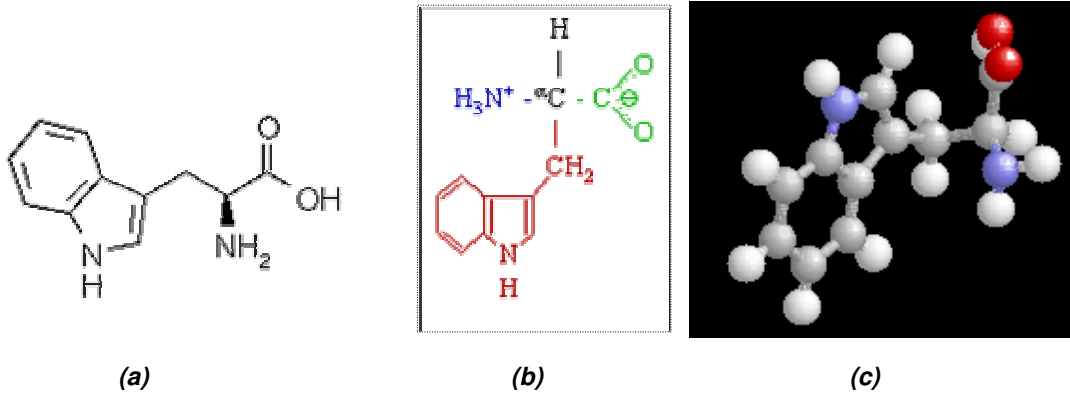
4.2.2. L-Triptofan

4.2.2.2. Kimyasal Bilgiler

Kimyasal İsmi:; 1- α -aminoindol-3-propionik asit; 1- α -amino-3-indolpropionik asit; (S)- α -amino-1H-indol-3-propanoik asit [82] .

Kapalı formülü: C₁₁H₁₃N₂O₂

Seyreltik alkolden elde edilmiş beyaz, kristal toz yapısındadır [82, 7]. Molekül ağırlığı, 204,22 g/mol olup dissosiyasyon sabitleri 25°C’de pK_{a1} : 2,38 pK_{a2} : 9,39’ dur. İzoelektrik noktası pK_i=5,88’ dir [20]. Hızlı ısıtma sonucu 289 °C de erir ve bozunmaya uğrar [82, 108] 25°C de suda çözünürlüğü 11,36 g/L dir [103] UV’de 278 ve 286 nm’de (sulu asit çözeltisinde) maksimum absorpsiyon verir [108]. 280 nm dalgaboyunda molar soğurma katsayısı yüksek bir amino asittir [63].



Şekil 4.2.5: Triptofanın açık formülü (a), iç tuz (b) ve 3 boyutlu yapısı (c)

[<http://chemfinder.cambridgesoft.com>,2004,

<http://acrux.igh.cnrs.fr/proteomics/tryptophan.html>,2004,

<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Trp-stick.png>, 2005]

4.2.2.3.Farmakolojisi

Nonpolar ve glukoketojenik bir amino asittir [63]. Triptofan, bitki proteinlerinde çok az bulunduğu için, vejeteryan beslenmede bu proteini içeren bitki kaynaklarının da alımına önem verilmelidir. Besinlerde bulunan triptofan miktar çok az olduğu için, karaciğerde protein sentezinde kullanılmak üzere triptofan sağlanması sınırlı olabileceğinden, triptofan insanlarda esansiyel bir amino asittir. Depresyon, şizofreni ve nöropsikiyatrik bozukluklarda kullanılır [82].

Serotonin (5-hidroksitriptamin) oluşumunda rol alır [63]. Serotonin, epifiz bezinde melatonin hormonunun öncül bileşiğidir. Beyindeki serotonin eksikliği ve serotonin metabolizmasındaki anormallikler, uyku bozuklukları ve demans gibi nörolojik bozukluklarla bağlantılıdır [45].

Besinde triptofana eşlik eden diğer amino asitlerin yarışmalı inhibisyonlarından dolayı, besinlerle alınan triptofanın %1 kadarının serotonine dönüşebildiği tahmin edilmektedir [29]. Takviye formu olarak yemek aralarında tek başına alınan L-triptofan, diğer amino asitlerle yarışmak zorunda olmadığı için serotonin düzeyini arttırabilir. Besinlerle alınan triptofanın %90 kadarı hepatik enzimlerle daha uzun zincirlere metabolize olmakta ve nikotinik aside (niasin) dönüşmektedir.

4.3. Sözkonusu amino asitlerin seçilme sebepleri

Askanazi ve ark. [5], dallanmış amino asitlerin analjeziklerle beraber verildiğinde, akut ve kronik ağrının tedavisinde morfinin etkisini uzattığını bulmuşlardır.

Lösin ile oluşan komplekslerin bir üstünlüğünün antikanser etkisi açısından olması umulmaktadır. Çünkü Nishishira ve ark.'nın [80] yapmış oldukları bir çalışmada, kanser tedavisinde farelere verilen amino asit preparatında dallı zincirli amino asitlerden valin, valin ile birlikte izolösinin ve valinle birlikte lösinin azaltılarak verilmesi sonucu grupların tümör hücrelerinin ağırlıklarında farklılıklar gözlemlenmiştir. Tümör büyüme

inhibisyonunun, lösin ile ilişkili olduğu, özellikle lösin / valin oranının büyük olmasıyla sağlandığı ve valinin baskılanıp lösinin arttırılacağı bir amino asit parenteral çözeltisinin iyi bir sonuç verebileceği fikri ortaya konmuştur. Başka bir çalışmada, peroksidasyon sonucu serbest hidroksil radikalini en fazla yok eden amino asitlerin arasında lösin ve valin gibi dallı zincirli amino asitlerin yer aldığı bulunmuştur [30]. Yine 2004 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada [106] yüksek oranda lösin içeren lumikan adlı bir maddenin hücreye transfeksiyonuyla, özellikle melanomada, tümör hücrelerini güçlü bir şekilde azalttığı bulunmuştur. Yukarıda belirtilen sebeplerle, bu çalışmada seçilen kompleksler arasında Cu(II)-lösin-aspirin kompleksi de bulunmaktadır.

Kanser ve AIDS gibi bağışıklık sisteminin azaldığı pek çok hastalıkta, triptofanın zararlı metabolitleri olan kinürenik asit ve kinolinik asit, hücrel immun aktivasyon sonucu artar, nöronal disfonksiyon ve hücre ölümüne sebep olabilir [113]. Böyle durumlarda triptofan takviyesi hastalarda ters etkilere neden olabilir. Çünkü bir savunma mekanizmasının bir parçası olan triptofan yıkımının sözkonusu toksik ürünler lehine artmış olduğu durumlarda, dışarıdan triptofan verilmesi sonucu yıkım daha da artabilir. Bu durumda triptofan eksikliğine bağlı olarak şizofreni, depresyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklar eşlik edebilmektedir. **Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar gibi hastalıkların immun aktivasyon süreçleriyle girişim yapan ilaçlar, triptofanın bu zararlı ürünlere yıkımını azaltmaktadır [113]. Dolayısıyla, triptofan biyoyararlanımını arttırmak için aspirin gibi ilaçlardan yararlanılabileceği belirtilmektedir.**

Gedye [31], migrende oluşan fizyolojik olaylardan dört tanesinin (a) serotonin kan düzeylerinin düşmesi, (b) vasküler dilatasyon, (c) kafa içi yapılarda inflammatuar tepki ve bazı migrenlerde de (d) başlangıcından itibaren 24 saat sonra bile hala artan histamin salınımı olduğunu belirtmektedir. Triptofan, migrende serotonin düzeyini artırır, aspirin antienflamatuar ve analjezik etki gösterir.

Literatürde triptofanın migrende kullanımı ile ilgili bazı çalışmalar bulunmaktadır [17,18]. 5-1500 g triptofan ve uygun dozda bir analjezik ile kombine kullanımı için tablet formülasyonları geliştirilmiştir. Guerinot ve ark. [35], Aspirinin farelerde

serotonin turnoverını uzattığını göstermişlerdir. Triptofan da belirtildiği gibi serotonin önmaddesidir. Aspirinin triptofan ile beraber verildiğinde, hipnotik ve antidepresan etkisinin olduğu görülmüştür [12]. Gedye'nin yaptığı bir ön çalışmada [31], düşük dozlarda triptofanın aspirin ile beraber verildiğinde migrenli deneklerin %75' inde fayda sağladığı bulunmuştur. Hem bu çalışmaların sonuçları, hem de kompleksin yapısındaki metalin (Cu (II) ve Zn(II)) özellikleri ve literatürde çalışılmış olan ikili komplekslerde olduğu gibi, üçlü komplekslerde de gastrointestinal toksisitenin azaltılmasında etkili olabileceği umudu, sözkonusu üçlü komplekslerin seçilmesine sebep olmuştur.

Literatürde de belirtildiği gibi [22] piyasada kullanılmakta olan tek amino asit-aspirin bileşiği lizin asetilsalisilatın gastrointestinal toksisitesi aspirine göre daha azdır. Takagi ve ark. [96] çalışmalarında L-glutamin ile kombine kullanıldığında aspirinin yol açtığı gastrointestinal hasarı önlediğini belirtmektedirler. Başka bir çalışmada arjinin, lizin ve histidinin naproksen sodyumun yol açtığı doku hasarına karşı etkili olduğu ve naproksenin bu amino asitlerle olan türevlerinin farelerde daha az gastrointestinal yan etki gösterdiği gözlenmiştir [40]. Bu bilgiler, amino asitler kullanılarak oluşturulan aspirin türevlerinin üstünlüğünü açıkça göstermektedir.

4.4. Sözkonusu metallerin seçilme sebepleri

4.4.1. Bakır(II)

Biyolojik sistemlerdeki en fazla bulunan 3. elementtir [44]. Hareketli ve inert bağ içeren kompleksler olmak üzere iki tür kompleks halinde plazmada dolaşır [110]. Plazmada, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerle veya küçük endojen ligandlarla üçlü komplekslerin, Cu(II)'nin plazmada değişik Cu(II) bağlayan maddeler arasında transfer olmasına katkıda bulunabileceği de belirtilmektedir. Cu(II), genellikle 4 veya 6 koordinasyon bağı yapabilmektedir. Cu(II)-nonsteroidal antienflamatuar ilaç komplekslerinin ilave edilen solventin elektronik özelliklerine göre, hem monomer, hem de dimer yapılı olarak oluşabileceği bildirilmektedir [110].

Cu(II)'ın antienflamatuar aktivitesi olduğu bildirilmektedir. [13]. Plazma Cu(II) düzeylerinde uygun bir artış, hastalığın iyileşmesine yardımcı olmakla birlikte, karaciğerde yetersiz Cu(II) stoğu kronik inflamasyona neden olmaktadır. Antienflamatuar etki için gereken Cu(II) dozları, toksik dozların çok altındadır ve Cu(II) doku düzeylerini fizyolojik konsantrasyonlara yakın konsantrasyonlara çıkardığı öne sürülmektedir.

Cu(II)'ın SOD adlı enzimin yapısına girerek, fazlasıyla reaktif pro-inflamatuar süperoksit radikal anyonu O_2^- i uzaklaştırmak suretiyle antienflamatuar ve antikanserojen etkisini gösterdiği tahmin edilmektedir [110]. Pek çok Cu(II) kompleksinin de antienflamatuar aktivite gösterdiği bulunmuştur.

Okuyama ve ark. [81], Cu(II)₂ (asetilsalisilat)₄' ın asetilsalisilik asidin tek başına olduğundan daha etkili bir analjezik olduğunu bulmuşlar, Zhiqiang ve ark. [116] ise Cu(II) asetilsalisilatın aspirine kıyasla antienflamatuar etkisinin daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Kayahara ve ark. [52], bazı Cu(II) amino asit komplekslerinin Cu(II) asetilsalisilattan bile daha güçlü antienflamatuar etkileri olduğunu saptamışlardır. Cu(II) asetilsalisilatın oral uygulandığında, ödemi aspirinden daha aktif olarak engellediği gözlemlenmiştir [4].

Hayvan çalışmalarında aspirinin Cu(II) komplekslerinin antienflamatuar, analjezik etkilerinin yanında antikanser, antikonvülsan ve radyasyon etkilerini iyileştirici aktiviteleri olduğu bulunmuştur [3, 34]. Sorenson [91], **değişik antienflamatuar ajanlarla Cu(II) kompleksleri oluşturulmasının bu ilaçların etkisinin arttığını ve bu komplekslerle ülserin önüne geçilebildiğini** ortaya koymuştur. Korolkiewicz ve ark. [56], Cu(II)'ın salisilatlarla oluşturduğu komplekslerin, tek başına salisilatlara veya salisilatların Cu(II) ile hazırlanan karışımlarına göre çok daha etkili antienflamatuar özellikte olduğunu ve komplekslerin ülser oluşturma potansiyelinin düşük olduğunu bulmuşlardır.

Tüm bu çalışmaların ışığında, özellikle Cu(II) bileşiklerinin antikanser aktiviteleri [110], antikonvülsan ve radyasyon etkilerini iyileştirici aktiviteleri [3, 34],

lösinin antitümoral özelliği [80, bkz. bölüm 4.2.1.2] ve yara iyileştirici etkisi, aspirinin son yıllarda gösterilen antikanserojen etkisi [6, 25, 58, 99, 107] triptofan-aspirin kombinasyonunun migren ve immun aktivasyona sebep olan hastalıklardaki sinerjistik etkisi, Cu(II)-Aspirin kompleksinin güçlü analjezik ve antienflamatuar etkisi [116] gözönünde bulundurularak Cu(II)-Lösin-Aspirin ve Cu(II)-Triptofan-Aspirin komplekslerinin oluşumlarının incelenmesinin ileriye yönelik olarak faydalı olabileceği düşünülmüştür. Cu(II) salisilat içeren Alcusal® isimli topikal bir jel, halen analjezik ve antienflamatuar olarak kullanılmaktadır [110].

NSAID'lerin Cu(II) komplekslerinin biyolojik matrikslerdeki ve farmasötik formülasyonlardaki doğaları hakkında sınırlı bilginiz bulunmaktadır [110]. Sözkonusu Cu(II) bileşiklerinin biyolojik aktivitelerini değerlendirmede; komplekslerin SOD etkinliği, redox davranışı, lipofilliği, ve kararlılık (oluşum) sabitleri yararlı parametreler olacaktır.

4.4.2. Çinko(II)

Romatoid artritte kullanılabilen bir metaldir [44]. Pek çok patolojik durum, plazmadaki Zn(II)'nin vücut dokularına dağılmasına neden olmaktadır [71]. Akut viral hepatitte, plazmada gözlemlenebilen Zn(II)'nin tümü, düşük molekül ağırlıklı kompleksler biçiminde bulunmaktadır.

Lowe ve ark. [65], Zn(II)'nin amino asit kelatları verildiğinde, organizma tarafından ZnO'ten alınan çinkonun yaklaşık iki katının alınabildiğini bulmuşlardır. Bu sonuç, biyoyararlanım açısından önemli görünmektedir. Kal'nitskii ve ark. [49], organizmaya çinko takviyesi yapılırken aralarında Zn(II)-triptofanatın da bulunduğu Zn(II) bileşiklerinden Zn(II) biyoyararlanımının yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Singla ve Wadhwa'nın çalışmalarında [90] aspirinin ülser oluşturma potansiyeli, Zn(II)'nin antiülser ve antienflamatuar aktiviteleriyle birleştirilerek, Zn(II) aspirinat kompleksi sentezlenmiş, daha az ülserojenik ve aspirinden daha iyi terapötik indeksi olan bir bileşik elde edilmiştir. Qisong [84], aspirin ve niasinamid ligandlarıyla üçlü bir

Zn(II) kompleksi sentezleyerek etki mekanizmasını incelemiştir. Oluşan üçlü Zn(II)-Niasinamid-Aspirin kompleksi, aspirine kıyasla, daha az gastrik irritasyon ve toksisite göstermiştir.

Sonuç olarak, Zn(II)-Tryptofan-Aspirin üçlü kompleksinin seçilme sebebi; Zn(II)-tryptofan kompleksinden Zn(II) biyoyararlanımının daha yüksek olması [49], Zn(II) aspirinatın aspirinden daha iyi terapötik indeksli ve daha az ülserojenik olması [90], triptofan ve aspirinin sinerjistik etkileri sonucu kombine kullanımlarında migrende daha düşük konsantrasyonlarda etkili olmaları [31] bilgilerinden destek alarak kompleksin oluşumunun ve kararlılığının incelenmesinin komplekse yönelik gelecekteki çalışmalar açısından faydalı olabileceğinin düşünülmesidir.

4.5. Aspirin, triptofan ve lösinin ikili ve üçlü kompleksleri üzerine yapılmış kimyasal çalışmalar

Abdel Rahman ve ark. [2], su/etanol çözücü karışımında daha stabil pH okumaları yapılabilmesi amacıyla bir cam elektrot kalibrasyon metodu geliştirmişler ve metodun doğruluğunu kontrol etmek amacıyla bazı amino asitlerin protonlanma sabitlerini ve bu amino asitlerin Cu(II) ve Zn(II) gibi metallerle oluşturduğu ikili ve 2,2'-bipiridil ligandının da dahil olduğu üçlü komplekslerin kararlılık sabitlerini potansiyometrik yöntemle tayin etmişlerdir. Ağırlıkça %43 etanol/su ortamında 25°C de ve 0,10 M (KNO₃) iyonik kuvvette 0,40 M KOH çözeltisi ile titrasyonlar gerçekleştirilmiştir. Çalışmada nitrik asit 0,02 M, metal 0,003 M ve amino asit 0,003 M ve 0,006 M konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Daha standart okumalar elde etmek için yazarlar, elektrodu bu çözücü sisteminde hazırlanan kalomel elektrodu doymuş KCl çözeltisi ile doldurmuşlar, gün içinde standard elektrot potansiyeli sıklıkla aynı çözücü sisteminde hazırlanmış olan 0,01 M boraks tamponuna daldırarak kontrol etmişler ve KOH titrasyon çözeltisini de aynı çözücü ortamında hazırlamışlardır. Çalışmada glisin ve triptofan amino asitlerinin Cu(II) ve Zn(II) metalleriyle oluşturdukları komplekslerin kararlılık sabitleri bulunmuştur (Tablo 4.5.3). Yazarlar sabitleri sulu ortamda bulunmuş literatür değerleriyle karşılaştırmışlar ve sabitlerin literatür değerlerinden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Lösün ve salisilik asidin Cu(II) ile kompleksleşme reaksiyonları ve reaksiyon dengeleri incelenmiştir [21]. Rey ve ark [87], aralarında Cu(II) ve Mg(II) un da bulunduğu metaller ile lösünün oluşturduğu komplekslerin oluşum sabitlerini farklı etanol/su ortamlarında tayin etmişlerdir. Yazarlar, bu tür komplekslerin stabilitelerinin çözücü bileşimine bağlı olduğunu ve bugüne kadar gerçekleştirilmiş olan çalışmalar sonucu bulunmuş stabilite sabitleri ve stokiyometrilere arasındaki anlamlı karşılaştırmayı gerçekleştirebilmek amacıyla bu çalışmayı yaptıklarını belirtmişlerdir. Metal konsantrasyonunun bu çalışmaya göre oldukça seyreltik olan $1,24 \times 10^{-4}$ - $4,41 \times 10^{-5}$ M arasında değiştiği çalışmada; saf su , %10 etanol/su ve %25 etanol/su ortamlarının her birinde 25°C de ve 0,1 M (KNO₃) iyonik kuvvette NaOH ile (voltaj ölçümü ile) titrasyon sonucu bu komplekslerin kararlılık sabitlerinin çözücü ortamına göre değiştiği bulunmuştur (Tablo 4.5.2).

Zn²⁺, Ni²⁺ gibi bazı bivalent metal iyonların bazı basit α -amino asitlerle 1:3 kompleksler verdiği bilinmektedir [109]. Weber ve Simeon, 1971 yılında triptofan ve tirozinin L-, D- ve DL- izomerlerinin metallerle komplekslerini karşılaştırmalı olarak incelemek üzere 20°C de gerçekleştirdikleri potansiyometrik çalışmada Zn(II)-triptofan kompleksi için 1:3 değerini bulmayı beklerken 1:2 değerini elde etmelerini; 3. sabitin ortaya çıkması gereken pH 8,0'in üzerinde erken bir hidroliz meydana gelmesine ya da indol halkasından dolayı sterik engellere bağlanmaktadır (Tablo 4.5.3). Ancak çalışma dikkatli incelendiğinde görülmektedir ki titrasyon çözeltisinin içinde metal konsantrasyonu $1,20 \times 10^{-3}$ M iken, triptofan konsantrasyonu bunun sadece iki katı olan $2,39 \times 10^{-3}$ M olup, bu durum yazarların 3. sabiti bulamamalarının nedenini tek başına açıklamaktadır. 3. sabitin ortaya çıkabilmesi, yani üçüncü triptofanın bağlanabilmesi için, triptofan konsantrasyonu Zn(II) konsantrasyonunun üç katı olmalıdır. Çalışmada 0,37 M NaNO₃ iyonik kuvvette, 0,00295 M HNO₃ konsantrasyonunda çalışmışlardır.

Dolinska [20], tirozin, triptofan, sistein, histidin ve alanin amino asitlerinin Zn(II) ile oluşturduğu komplekslerin bir dizi süspansiyonlarını kullanarak, spektrofotometrik yöntemle serbest kalan Zn(II) metalini tayin etmiştir. Süspansiyonlar artan oranlarda amino asit çözeltileri kullanılarak hazırlanmıştır. Scatchard yöntemi ile de serbest ve bağlı Zn(II) ve total amino asit konsantrasyonları kullanılarak kararlılıkları

kıyaslanmış ve en kararlı olanının Zn(II) - Triptofan kompleksi olduğu bulunmuştur. Ayrıca amino asitlerin molekül ağırlıklarının komplekslerin kararlılıkları üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.

Perkins, D.J. [86], 1953 yılında potansiyometrik yöntemle 0,01 M amino asit ve 0,005 M metal varlığında farklı fonksiyonel grupların kararlılık sabitlerine etkisini incelemek için bazı metallerle değişik amino asitlerin oluşturduğu, aralarında Zn(II)-triptofan kompleksinin de bulunduğu bir dizi kompleksin kararlılık sabitlerini tayin etmiştir (Tablo 4.5.3).

Khatri ve Singh, Zn(II) triptofan kompleksinin oluşum sabitini polarografik yöntemle, pH=7,0'de 0,001 M Zn(II) kullanarak incelemişlerdir [54]. Çalışmada triptofan konsantrasyonu 0-0,10 M arasında değiştirilmiştir.

Jokl [47], modifiye ettiği elektroforetik bir yöntemi denemek için 20°C de, 0,10 M iyonik kuvvette ve $5,0 \times 10^{-2}$ M metal konsantrasyonunda gerçekleştirdiği bir çalışmada bazı metallerin amino asitlerle verdiği kompleksleri incelemiş ve Zn(II)-(triptofan)₃ kompleksinin üçüncü oluşum sabiti olarak 3,30 değerini bulmuştur. Organik ve kompleks iyonların elektroforetik hareketliliğinin bazı parametrelere etkisi araştırılmış ve eşdeğer mobilite ve iyonların moleküler ağırlıklarının karekökü arasında bir korelasyon olduğunu bulmuştur. Jokl, bu korelasyonların elektroforetik hareketlilik eğrilerinin yorumlanmasında kullanılarak, kompleks iyonların kompozisyonlarının tahmin edebileceğini Zn(II)-triptofan kompleksinde olduğu gibi, Cu(II)-Lösin gibi başka kompleksler üzerinde de göstermiştir. Zn(II) metalinin aralarında glisin, alanin, lösin ve metioninin de aralarında bulunduğu amino asitlerle 1:3 kompleksle verdiği kağıt elektroforez kullanarak saptamış ve bu komplekslerin kararlılık sabitlerini bulmuştur (Tablo 4.5.3).

Khan ve Nema [53], Zn(II) metalinin glisin, alanin, lösin, valin, asparajin, glutamin gibi amino asitlerle 0,10 M iyonik kuvvette, 25°C'de polarografik metodla gerçekleştirdiği çalışmalarında 1:3 kompleksler oluştuğunu bulmuşlardır. Zn(II)-amino asit komplekslerine ilişkin çalışmada bulunmuş olan 1. kararlılık sabitleri 4,38-4,80 , 2.

kararlılık sabitleri 4,00-4,22, 3. kararlılık sabitleri 1,86-2,47 değerleri arasında değişmektedir. Çalışmada Zn(II) konsantrasyonu 0,001 M olup, ligandlar ise Zn(II) konsantrasyonunun 40 katı konsantrasyonda kullanılmıştır. Daha sonra sulu ortamda oluşturdukları Zn(II)-amino asit-asetat üçlü komplekslerinin kararlılık sabitlerini tayin etmişlerdir.

Literatürde belirtilmiş olan aspirin, lösin ve triptofan ligandlarının Zn(II) ve Cu(II) metalleriyle verdiği ikili komplekslerin oluşum sabitleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir:

Tablo 4.5.1.: Aspirin ligandının Zn(II) ve Cu(II) metalleriyle verdiği ikili komplekslerin oluşum sabitleri

Metal	Aspirinle verdiği kompleksin oluşum sabiti	Literatürde belirtilen çalışmalar
Cu (II)	Log β_1 = 1,264 Log β_2 =3,033 (37°C, 0,15 M NaClO ₄ -potansiyometri)	Arena, 1977 [4]
Zn (II)	Log K_1 =3,45 Log K_2 = 2,99 Log β =6,44 (1,0 M, pH=6,50 , polarografi)	Martinez,1990 [70]

Tablo 4.5.2.: Lösin ligandının Cu(II) metaliyle verdiği ikili kompleksin oluşum sabitleri

Metal	Lösinle verdiği kompleksin oluşum sabiti	Literatürde belirtilen çalışmalar
Cu (II)	DL-Lösinle Log K_1 = 8,60 Log K_2 = 7,00 Log β =15,60 (20°C, 0,10 M KNO ₃ -kağıt elektroforezi) Log K_1 = 8,34 Log K_2 = 6,14 Log β =14,48 (25°C, 0,10 M KNO ₃ - potansiyometri)	Jokl,1963 [47] Rey ve ark., 1989 [87]

Tablo 4.5.3.: Triptofan ligandının Zn(II) ve Cu(II) metalleriyle verdiği ikili komplekslerin oluşum sabitleri

Metal	Triptofanla verdiği kompleksin oluşum sabiti	Literatürde belirtilen çalışmalar
Cu (II)	Log K_1= 8,31 Log K_2=7,15 Log β=15,46 (20°C 0,37M NaNO₃-potansiyometri) Log K_1= 8,83 Log K_2=8,39 Log β=17,22 (25°C 0,10 M KNO₃ ağırlıkça %43 etanol ortamında-potansiyometri)	Weber ve Simeon, 1971 [109] Abdel-Rahman, 1990 [2]
Zn (II)	Log K_1=? Log K_2=? Log β=8,2 (20°C, I=0,01M sulu çözelti-potansiyometri) Log K_1=5,49 Log K_2=5,03 Log β=10,52 (25°C, 0,10 M KNO₃ ağırlıkça %43 etanol ortamında-potansiyometri) Log K_1=5,14 Log K_2=4,72 Log β=9,86 (20°C, 0,37M NaNO₃, sulu çözelti-potansiyometri) Log K_1=5,80 Log K_2=4,20 Log K_3=3,30 Log β=13,30 (20°C, 0,10 M iyonik kuvvet-kağıt elektroforezi)	Perkins, D.J., 1953 [86] Abdel Rahman, 1990 [2] Weber ve Simeon, 1971 [109] Jokl, 1963 [47]

Literatürde ikili kompleksler ile ilgili rastlanan çalışmalarda Cu(II) nin aspirinle 1:2 kompleksi [64] sentezlenmiş, antitrombotik etkisi incelenmiş, başka bir çalışmada da Cu(II)'nin aspirinle oluşturduğu Cu(Aspirin)₂ ve Cu₂(Aspirin)₄ kompleksleri sentezlenmiştir [3]. Çalışmada Cu₂(Aspirin)₄ kompleksinin yanısıra etanol ve metanol gibi çözücüler kullanılarak Cu(II)-(Aspirin)₂-(benzimidazol)₂, Cu(II)-(Aspirin)₂-(2-metilbenzimidazol)₂, Cu(II)-(Aspirin)₂-(metronidazol)₂, Cu(II)-(Aspirin)₂-(2-metil-5-nitrobenzimidazol)₂ üçlü kompleksleri de sentezlenmiştir.

Kratzmar-Smogrovic ve ark., piridin ve kinolin türevleriyle Cu(Aspirin)₂L ve Cu(Aspirin)₂L₂ üçlü kompleksleri oluşturmuşlardır [57]. Greenaway ve ark., Cu(Aspirin)₂(py)₂ kompleksini oluşturmuşlar ve antienflamatuar ve antikonvülsan etkisi olduğunu bulmuşlardır [34]. Aynı kompleksin aspirinden daha güçlü antitümör aktivitesi olduğu gözlenmiştir.

Literatürde Cu(II)-Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri üzerinde ihtilaflı bilgiler mevcuttur. Arena ve ark., Cu(II)-Aspirin komplekslerinin oluşumunun incelenmesine ilişkin potansiyometrik yöntemle 37°C de ve 0,15 M (NaClO₄) iyonik kuvvette NaOH titrasyonu ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, komplekslerin pH=2,0 de oluşmaya başladığını ve barsak pH'ı olan 6,50 de belirgin hale geldiğini bulmuştur [4]. Aspirinin metallere bağlanma gücünün sırasıyla Ca²⁺>Mg²⁺>Cu²⁺ şeklinde olduğunu bildirmektedirler. Çalışmada Cu(II)-(Aspirin)₂ kompleksi için bulunan oluşum sabitleri, Log β₁= 1,264 Log β₂=3,033 olarak verilmiştir (Tablo 4.5.1). Yine potansiyometrik yöntemle 37°C de ve 0,15 M (NaClO₄) iyonik kuvvette voltaj ölçülerek NaOH titrasyonu ile gerçekleştirilen, metal konsantrasyonunun 1,60x10⁻⁴ olarak kullanıldığı başka bir çalışmada ise [13], Cu(II)-Aspirin kompleksinin 1:1 oranında oluştuğu, kararlılık sabitinin ise Log β₂= 1,565 olduğu bildirilmiş ve bunun bir sonraki basamağının, Cu(II)-Aspirin-H₁ şeklinde oluştuğu ve kararlılık sabitinin Log β₂= -3,762 olarak bulunduğu bildirilmiştir (Tablo 4.5.1).

Brumas ve ark., Cu(II)-Histidin-Aspirin 1:1:2 kompleksinin kararlılık sabitini de aynı koşullarda tayin etmiş ve ve Log β₂= 3,447 (1:1:2) olarak bulmuşlardır [13].

Zn-(Aspirin)₂ kompleksinin kararlılık sabitlerini tayin etmek için polarografik yöntemle, 1,0 M iyonik kuvvette, pH=6,50 de, $8,00 \times 10^{-4}$ M metal ve $1,20 \times 10^{-4}$ M ile $3,60 \times 10^{-4}$ M arası değişen konsantrasyonlarda ligand kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada [70], Log K₁=3,45, Log K₂=2,99 olarak bulunmuştur.

Literatürde Zn(II) nun aspirinle oluşturduğu üçlü kompleksler üzerine farklı çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan biri, Zn(II)-(Aspirin)₂-(Neocuproine) bileşiğinin sentez ve çeşitli yöntemlerle yapı tayini çalışmalarıdır. Kompleksin antikonvülsan aktivitesi de araştırılmıştır [62]. Patenti alınmış bir çalışmada, Zn(II)- (Niasinamid)-(Aspirin)₂ kompleksi sentez edilmiş, analjezik- antienflamatuar etkisi ve aspirine kıyasla düşük GI toksisitesi olduğu farelerde gösterilmiştir [84].

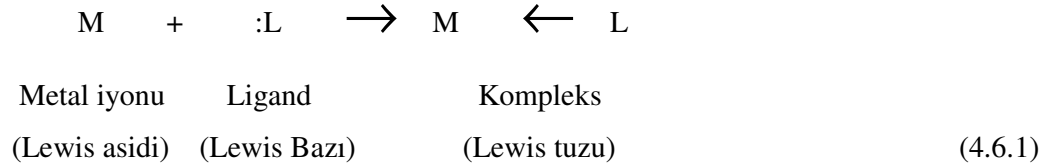
Bu çalışmada, lösin, triptofan ligandları ve Cu(II) ve Zn(II) metalleri yardımıyla üçlü aspirin komplekslerinin oluşumları potansiyometri, UV ve IR spektrofotometri yöntemleriyle izlenmiştir. Oluşan komplekslerin kararlılık sabitleri ve çeşitli pH'lardaki koşullu oluşumları hesaplanmıştır. Literatürde bu üçlü sistemlerden herhangi biri üzerinde bir çalışma yer almamaktadır.

Potansiyometrik çalışma, Irving-Rossotti yöntemi temel alınarak gerçekleştirilmiştir [42, 43, 59, 88].

4.6. Koordinasyon Bileşiklerinin Oluşumu ve Kararlılığı

4.6.1. Koordinasyon Bileşiklerinin Kararlılığı

Koordinasyon bileşikleri Lewis asit-baz reaksiyonları sonucunda oluştuğundan, birer Lewis asidi olan bütün metal iyonlarının koordinasyon bileşiği verme eğilimi vardır:



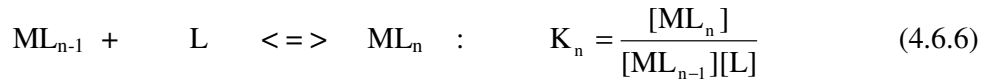
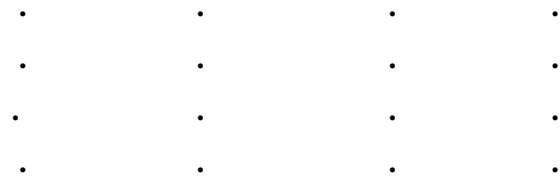
Genellikle bütün molekül ve iyonlar en az bir serbest elektron çifti içerdiklerinden metal iyonları ile kompleks oluşturma eğilimindedirler. Genellikle metal komplekslerinin kararlılığı metal ve ligandın doğasına bağlıdır. Kararlılığı metal iyonu açısından etkileyen etkenler, metal iyonunun çapı, yükü, iyonlaşma gerilimi, kristal alan stabilizasyon enerjisi ve datif 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 $\text{Pd} > \text{Cu} > \text{Ni} > \text{Pb} > \text{Co} > \text{Zn} > \text{Cd} > \text{Fe} > \text{Mn} > \text{Mg}$ sırasını izlediği saptanmıştır [69, 72, 73]. Çok sayıda araştırma bu sırayı destekleyen sonuçlar vermiştir. Ayrıca geçiş elementi dizilerinde birinciden ikinciye, ikinciden üçüncüye geçişte kararlılıklar artar. Kararlılığı ligand açısından etkileyen etkenler ise ligandın bazikliği, ligand başına düşen metal kelat halkasının sayısı, kelat halkalarının büyüklüğü, donör atomun cinsi, sterik etkiler 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 bazlığı doğrusal bir uygunluk içindedir. Ligandların baziklik kuvveti ile metal komplekslerinin kararlılıkları arasındaki ilişki benzer bir seri ligand için;

$$\text{Log } K = \text{Ap}K_a + B \quad (4.6.2)$$

biçimindedir [48]. Buradaki A ve B sabitleri ligand ve metale bağlı olmayıp, kompleks bağlarının 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 dissosiye olan protonun dissosiyasyon sabiti olmak üzere pK_n 'in log K ya karşı grafiği çizildiğinde genellikle bir doğru elde edilir.

4.6.2. Kararlılık Sabitleri

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

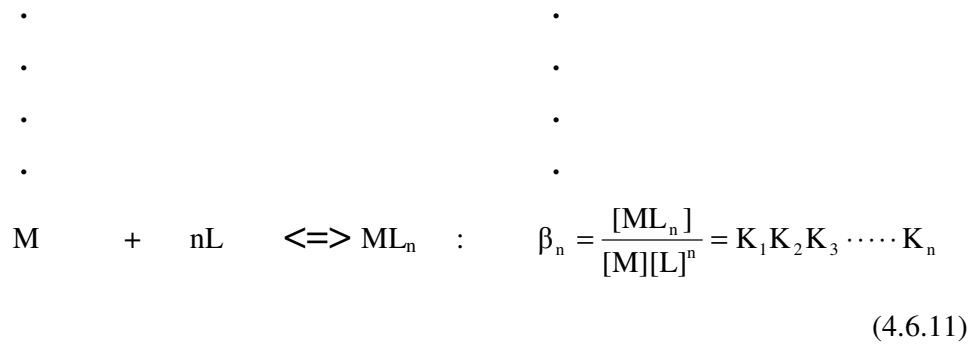
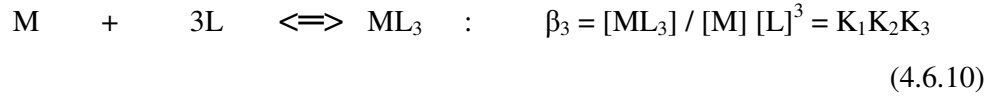
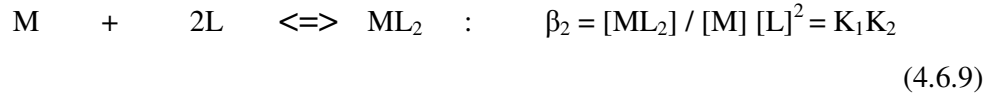
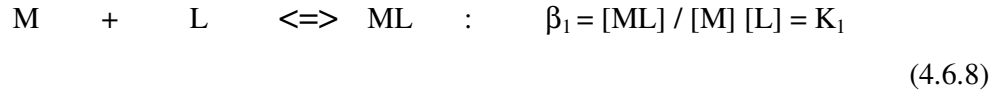


Burada her bir basamağı belirleyen $K_1, K_2, K_3, \dots, K_n$ denge sabitlerine **ara basamak oluşum** veya **kararlılık sabitleri** adı verilir. Buna göre ML_n kompleksi için stokiyometrik kararlılık sabiti;

$$^c K_n = \frac{[ML_n]}{[ML_{n-1}][L]} \quad (4.6.7)$$

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:

$$B_k = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdots K_k \quad K_k = \prod_{i=1}^{i=k} K_i \quad (4.6.12)$$

Buna göre metal kompleksi için toplam kararlılık sabiti;

$${}^c\beta_n = {}^cK_1 \cdot {}^cK_2 \cdot {}^cK_3 \cdots {}^cK_n \quad (4.6.13)$$

olur.

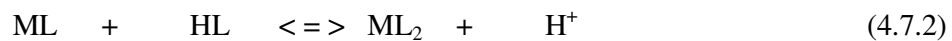
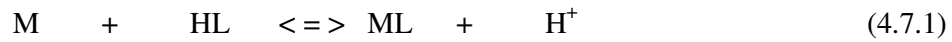
Burada adı geçen sabitler aktivitelere göre belirtilmiş olduklarından gerçek veya termodinamik sabitlerdir. Konsantrasyonlara göre belirtilen görünür sabitlerden bunlara

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 aktiviteler yerine konsantrasyonlar alınabilirse de ideal durumdan sapma 0,001 M çözeltilerde bile oldukça büyüktür. Bu hataları önlemek için, KNO_3 , KClO_4 gibi kompleks oluşturmeyen 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 verdiği için görünür kararlılık sabitlerinin hesaplanması ile yetinilir.

4.7. Kararlılık Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Potansiyometrik Yöntemler

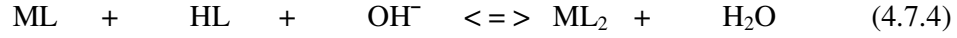
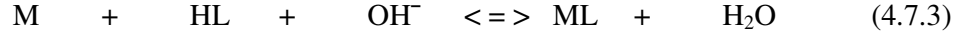
4.7.1. Bjerrum Yöntemi

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 elele gider.



Ortamın pH değişimi gözlenerek kelatlaşma veya kompleksleşme çabuk ve basit bir yöntemle belirlenebilir. Aynı zamanda 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 [10]. 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,

$$\bar{n} = \frac{\text{Kompleksleşen ligandın toplam konsantrasyonu}}{\text{Toplam metal konsantrasyonu}} \quad (4.7.5)$$

$$\bar{n} = \frac{\text{Kompleksleşen ligand}}{T_M} \quad (4.7.6)$$

$$\bar{n} = \frac{T_L - [\text{serbest ligand}]}{T_M} = \frac{T_L - [L]}{T_M} \quad (4.7.7)$$

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 alıp 4.6.3, 4.6.4 ve 4.6.5 formülleri kullanılarak,

$$\bar{n} = \frac{[ML] + 2[ML_2] + \dots + N[ML_n]}{[M] + [ML] + [ML_2] + \dots + [ML_n]} = \frac{\sum_{n=1}^{n=N} n[ML_n]}{M + \sum_{n=1}^{n=N} [ML_n]} \quad (4.7.8)$$

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

$$\bar{n} = \frac{K_1[L] + 2K_1K_2[L]^2 + \dots + NK_1K_2 \dots K_n[L]^N}{1 + K_1[L] + K_1K_2[L]^2 + \dots + K_1K_2 \dots K_n[L]^n} \quad (4.7.9)$$

$$\bar{n} = \frac{\sum_{n=1}^{n=N} nK_n[L]^n}{1 + \sum_{n=1}^{n=N} K_n[L]^n} \quad (4.7.10)$$

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

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

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

$$\bar{n} = \frac{\sum_{n=1}^{n=N} n\beta_n[L]^n}{1 + \sum_{n=1}^{n=N} \beta_n[L]^n} \quad (4.7.11)$$

biçiminde de yazılabilir.

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

- 1) $\bar{n} = n - 1/2$ 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:

$$k_n = \left(\frac{1}{L}\right)\bar{n} = n - \frac{1}{2} \quad \text{veya} \quad k_n = (pL)\bar{n} = n - \frac{1}{2} \quad (4.7.12)$$

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,

$$\frac{k_n}{k_{n+1}} = \left(\frac{n+1}{n}\right) \cdot \left(\frac{N-n+1}{N-n}\right) \quad (4.7.13)$$

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:

$$\frac{k_n}{k_{n+1}} = \frac{(n+1)(N-n+1)}{n(N-n)} \cdot x^2 \quad (4.7.14)$$

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,

$$k_1 / k_2 = 4 x^2 \quad (4.7.15)$$

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

$$k = (k_1 \cdot k_2)^{1/2} = K^{1/2} \quad (4.7.16)$$

$$k_1 = 2 x k \quad (4.7.17)$$

$$k_2 = k / 2x \quad (4.7.18)$$

olur. k_1 ve k_2 nin bu değerleri N = 2 alınarak genel oluşum fonksiyonundan (Formül 4.7.9) yerine konulursa,

$$\bar{n} = \frac{2xk(L) + 2k^2(L)^2}{1 + 2xk(L) + k^2(L)^2} \quad (4.7.19)$$

elde edilir. $\bar{n} = 1$ için

$$k = 1 / (L) \quad (4.7.20)$$

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 4.7.9) ile (Formül 4.7.13) den

$$k_1(L) + \frac{3[k_1(L)^2]}{4x^2} = 1 \quad (4.7.21)$$

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

$$k_1 = 1/(L) \quad (4.7.22)$$

elde edilir. $\bar{n} = 3/2$ durumunda ise (Formül 4.7.18) ve (Formül 4.7.19) den,

$$k_2(L) - \frac{3}{4x^2[k_2(L)]} = 1 \quad (4.7.23)$$

ve yine x 'in büyük değerleri için,

$$k_2 = 1 / (L) \quad (4.7.24)$$

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 4.7.22 ve 4.7.24). 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,

$$k_n = \left(\frac{1}{(L)} \right) \bar{n} = n - \frac{1}{2} \quad (4.7.25)$$

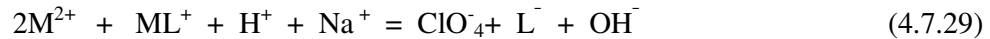
yazılabilir.

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 [15].

4.7.2. 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 [15]. Bu yöntemi % 50 dioksan içeren ortamlarda 3-n-propilsalisilaldehid, trifluoroasetilaseton ve 2-hidroksi-1-naftaldehid'in Cu(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 [24]. 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:



Burada

T_M = toplam metal konsantrasyonu T_{HL} = toplam ligand konsantrasyonu; A = katılan asit aşırısıdır. Denklemlerdeki ClO_4^- iyonu asidin perklorat asidi olarak

katılmasından ve metallerin perklorat tuzlarının kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Bu bağıntılardan metal iyonuna bağlı ortalama ligand sayısını veren $\bar{n}$ ve serbest ligand konsantrasyonu,

$$\bar{n} = \frac{1}{T_M} \left[T_{HL} - S \left(\frac{K_{NH} + H^+}{K_{NH} + 2H^+} \right) \right] \quad (4.7.31)$$

$$L^- = \frac{S \cdot K_{NH} \cdot K_{OH}}{H^+ (K_{NH} + 2H^+)} \quad (4.7.32)$$

olarak elde edilir. Burada,

$$S = T_{HL} + A - Na^+ + OH^- + H^+ \quad (4.7.33)$$

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,

$$S = 2T_{HL} + A - Na^+ + OH^- + H^+ \quad (4.7.34)$$

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.

4.7.3. Irwing ve Rossotti Yöntemi

IRWING ve ROSSOTTI metal komplekslerinin stabilite tayini yöntemini daha da geliştirmişlerdir [42]. Proton ligand kompleksi için oluşum derecesi,

$$\bar{n}_A = \frac{\text{Liganda bağlı toplam protonkonsantrasyonu}}{\text{Serbest ligand konsantrasyonu}} \quad (4.7.35)$$

$$\bar{n}_A = \frac{T_H - [H]}{T_L - \bar{n} \cdot T_M} \quad (4.7.36)$$

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

Bu bağıntıdan,

$$\text{Serbest ligand konsantrasyonu} = T_L - \bar{n} \cdot T_M = \frac{T_H - [H]}{\bar{n}_A} \quad (4.7.37)$$

olarak bulunur. Bu değer (2.20) da yerine konularak metal-ligand kompleksinin oluşum derecesi için,

$$\bar{n} = \frac{T_L - \frac{T_H - [H]}{\bar{n}_A}}{T_M} \quad (4.7.38)$$

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

$$\bar{n}_A = \frac{\sum_{j=1}^{j=J} j[LH_j]}{\sum_{j=0}^{j=J} [LH_j]} = \frac{\sum_{j=0}^{j=J} j^c \beta_j^H [H]^j}{\sum_{j=0}^{j=J} \beta_j^H [H]^j} \quad (4.7.39)$$

yazılabilir.

Bunların sonucu olarak metale bağılı olmayan ligand konsantrasyonu,

$$\text{Serbest ligand konsantrasyonu} = T_L - \bar{n} \cdot T_M = [L] \sum_{j=0}^{j=J} \beta_j^H [H]^j \quad ; \quad (\beta_0 = 1) \quad (4.7.40)$$

olur ve buradan

$$pL = \text{Log} \frac{\sum_{j=0}^{j=J} \beta_j^H [H]^j}{T_L - \bar{n} \cdot T_M} \quad (4.7.41)$$

bulunur.

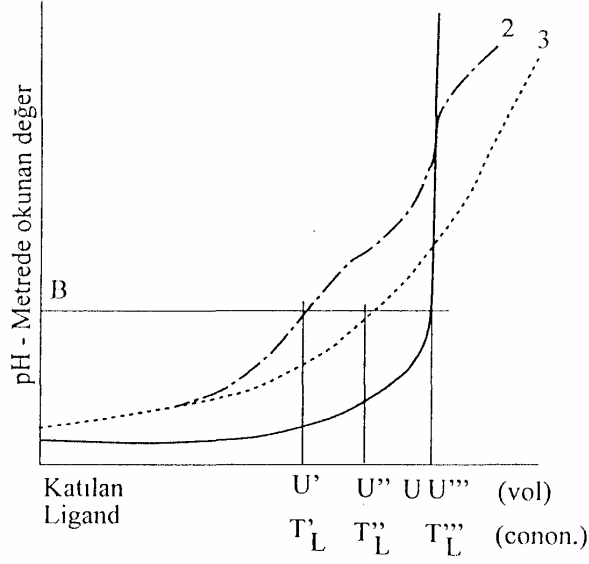
T_H değerini genel olarak ele alalım. Toplam konsantrasyonu T_L olan ve HyL biçiminde dissosiyasyon olabilir hidrojen taşıyan yeterli miktarda liganda E konsantrasyonunda mineral asit katılırsa dissosiyasyon olabilen proton konsantrasyonu $E + yT_L$ olur*. Ortama Na^+ sodyum iyonu konsantrasyonu verecek kadar alkali olarak $NaOH$ katıldığında toplam asitlik,

$$T_H = E + yT_L - Na + [OH] \quad (4.7.42)$$

olur. Hidrolizden kaynaklanan son terim genellikle ötekilerin yanında ihmal edilebilir. $\bar{n}_A$, $\bar{n}$ ve pL değerlerinin (4.7.36), (4.7.38) ve (4.7.41) 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.

*Amonyak veya etilendiamin gibi ligandlar için $y=0$; glisin, oksin, asetilaseton veya salisilaldehid gibi ligandlar için $y = 1$; oksalik asit veya EDTA disodyum tuzu gibi ligandlar için $y = 2$ ' dir.



Şekil 4.7.1: Tek başına mineral asit; Eğri-2: Mineral asit ve ligand; Eğri-3: Mineral asit, ligand ve metal; Eğri-2 ve 3 oksin gibi ligandlar için tipiktir. Üç eğrinin birbirine göre bağlı konumları ligandın doğasına bağlıdır.

Mineral asidin tek başına titrasyonuna ilişkin Eğri-1 üzerindeki noktalar,

$$[H]' = E' + [OH]' + Na' \quad (4.7.43)$$

bağıntısıyla verilir. Mineral asit ve ligand karışımının titrasyonuna ilişkin Eğri-2 üzerindeki noktalar (4.7.36) denkleminde bulunan,

$$[H]'' = E'' + [OH]'' - Na'' + yT_L'' - \bar{n}_A T_L'' \quad (4.7.44)$$

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,

$$n_A'' = \frac{(E'' - E') - (Na'' - Na') + yT_L''}{T_L''} \quad (4.7.45)$$

olur. Her iki titrasyon için başlangıç hacmi V^0 , mineral asit konsantrasyonu E_0 ve toplam ligand konsantrasyonu T_L^0 aynıysa ve Na' ile Na'' noktalarına ulaşmak için N konsantrasyonunda v' ve v'' hacimlerinde alkali katılmışsa; $E' = V^0 E^0 / (V^0 + v')$; $E'' = V^0 E^0 / (V^0 + v'')$; $Na' = v' N / (V^0 + v')$; $Na'' = v'' N / (V^0 + v'')$; $T_L' = V^0 T_L^0 / (V^0 + v')$ ve $T_L'' = V^0 T_L^0 / (V^0 + v'')$ olacağından (4.7.45) bağıntısından,

$$\bar{n}_A = \left\{ yT_L^0 + \frac{(v' - v'')(N + E^0)}{(V^0 + v')} \right\} / T_L^0 \quad (4.7.46)$$

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

$$\bar{n}_A = \left\{ yT_L^0 + \frac{(v' - v'')N}{V^0} \right\} / T_L^0 \quad (4.7.46a)$$

bağıntısı elde edilir. $\bar{n}_A$ değerleri (4.7.46) veya (4.7.46a) bağıntılarından kolaylıkla hesaplanır.

2) Diğer bir güçlük (4.7.39) denkleminde 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 [42]. Bunların bilinmesi her durumda karşılık olan $[H]$ değerlerinin bilinmesini gerektirir. Sulu çözeltilerde, pH-metre $p\{H\}$ değeri bilinen tampon çözeltiler kullanılarak ayarlandığından,

$$-\text{Log } \{H\} = p\{H\} = B \quad (4.7.47)$$

dir. Burada $B = p\text{H-metrede okunan değer}$ dir. VAN UITERT ve HAAS daha genel bir bağıntı vermişlerdir [105].

$$-\text{Log } (H) = B + \log (f) + \log U_H^0 \quad (4.7.48)$$

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 [104]. 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 (4.7.39) 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,

$$C_{K_j^H} = f U_H^0 pK_j^H \quad (4.7.49)$$

$$C_{K_j^H} = (f U_H^0)^j pK_j^H \quad (4.7.49a)$$

bağıntılarıyla ilişkilidir. $\log f U_H^0$ değeri bilinen hidrojen iyonu konsantrasyonlarındaki çözeltiler kullanılarak $p[H]$ 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

$$[H]^{''} = E^{''} - y T_L^{''} - [OH]^{''} - Na^{''} - n_A^{''} T_L^{''} - n_A^{''} n^{''} T_M^{''} \quad (4.7.50)$$

yazılabilir. pH-metrede okunan değer B ve bu çözeltinin iyonik kuvveti (4.7.44) dekinin aynı ise 2 eğrisi üzerindeki aynı B ordinatına sahip bir nokta için

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

$$\bar{n} = (E^{''} - E^{'''}) + (T_L^{''} + T_L^{'''})(y - \bar{n}_A) - (Na^{''} - Na^{'''})/\bar{n}_A T_M^{'''} \quad (4.7.51)$$

olur. Başlangıç hacimleri V^0 , asit' konsantrasyonları E^0 , her iki çözeltideki ligand konsantrasyonu birbirine eşit olup T_L^0 ise ve $Na^{''}$ ve $Na^{'''}$ noktalarına ulaşmak için konsantrasyonu N olan alkaliden $v^{''}$ ve $v^{'''}$ hacimlerinde katılmışsa,

$$\bar{n}''' = (v''' - v'')N + E^0 + T_L^0 (y - \bar{n}_A) / (V^0 + v'') \bar{n}_A T_M''' \quad (4.7.52)$$

elde edilir. $N \gg E^0$ ve $V^0 \gg v''$ olması durumunda (4.7.52) bağıntısı aşağıdaki biçimi alır.

$$\bar{n}''' = (v''' - v'')N / V^0 \bar{n}_A T_M''' \quad (4.7.52a)$$

(4.7.46)-(4.7.52) veya (4.7.46a)-(4.7.52a) denklemleri kullanılarak yapılan hesaplamalarda önemsenecek oranda büyük bir fark yoktur. $\bar{n}_A$ değerleri her bir pH-metre okuması B yardımıyla (4.7.46) denkleminde bulunabilir ve $\bar{n}$ değerleride karşılık olan hidrojen iyonu aktivitesi veya konsantrasyonu kesin olarak bilinmeksizin pH-metre okumalarından doğrudan hesaplanabilir. (4.7.41) denkleminde pL nin hesaplanması [H] nin bilinmesini gerektirir fakat basit bir dönüşümle,

$$pL = \text{Log} \left\{ \sum_{j=0}^{j=J} \frac{{}^c \beta_j^H}{(fU_H^0)^j} ([H] fU_H^0) / (T_L - \bar{n} T_M) \right\} \quad (4.7.53)$$

$$= \text{Log} \left\{ \sum_{j=0}^{j=J} {}^p \beta_j^H (1 / \text{anti log } B)^j / T_L - \bar{n} T_M \right\} \quad (4.7.41a)$$

elde edilir. Böylece (4.7.41) denklemi aynı olarak kalmakla birlikte (i) [H] yerine 1/antilog B değerleri geçmiş, (ii) pratik toplam kararlılık sabitleri ${}^p \beta_j^H$ (daha önce ligand-proton kompleksleri için elde edilmiş) stokiyometrik ${}^c \beta_j^H$ sabitleri yerine kullanılmıştır.

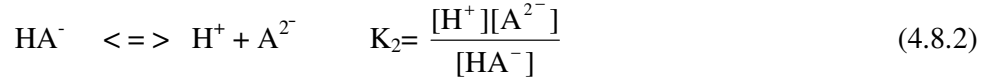
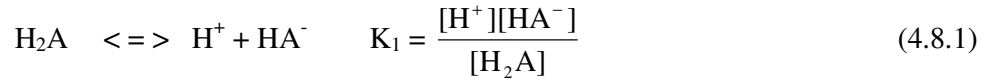
$\bar{n}$ ve bunlara karşılık olan pL değerleri elde edildikten sonra metal-ligand sistemi için oluşum eğrisi çizilip ${}^c K_n$ değerleri çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir.

4.8. Verilen Bir pH'da Ortamdaki Türlerin

Konsantrasyonlarının Hesaplanması [76]

Pek çok durumda, $[H^+]$ veya ana türün konsantrasyonunun hesaplanması tam gerçeği yansıtmayabilir. Bir asit-baz indikatörünün iki biçiminin bağlı konsantrasyonlarının bulunması, bir tamponunun iyonik kuvvetinin değişimi veya kompleks oluşturan bir reaktifin çözeltideki çeşitli türlerinin bulunması gibi durumlarda, ortamdaki diğer türlerin bağlı konsantrasyonlarının hesaplanması gerekebilir.

Bir diprotik asit durumunda çözeltideki dengeler;



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

$$C_T = [H_2A] + [HA^-] + [A^{2-}] \quad (4.8.3)$$

dur. $[HA^-]$ ve $[A^{2-}]$ (4.8.1) ve (4.8.2) den hesaplanarak (4.8.3) de yerine konursa,

$$C_T = [H_2A] + \frac{K_1[H_2A]}{[H^+]} + \frac{K_1K_2[H_2A]}{[H^+]^2} \quad (4.8.4)$$

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

$$\alpha_0 = \frac{[H_2A]}{C_T} = \frac{[H^+]^2}{[H^+]^2 + K_1[H^+] + K_1K_2} \quad (4.8.5)$$

$[HA^-]$ nın mol fraksiyonu,

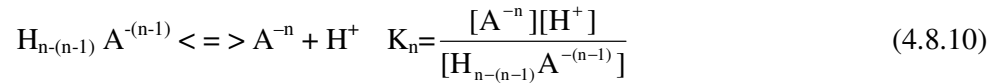
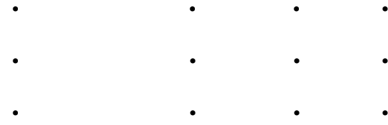
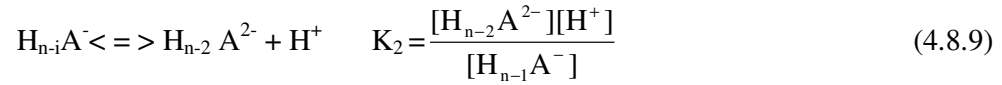
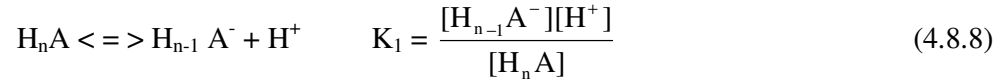
$$\alpha_1 = \frac{[HA^-]}{C_T} = \frac{K_1[H^+]}{[H^+]^2 + K_1[H^+] + K_1K_2} \quad (4.8.6)$$

$[A^{2-}]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_2 = \frac{[A^{2-}]}{C_T} = \frac{K_1K_2}{[H^+]^2 + K_1[H^+] + K_1K_2} \quad (4.8.7)$$

olur.

Bir poliprotik asit durumunda ise,



dir. H_nA asidinin toplam konsantrasyonu ortamdaki türlerin konsantrasyonları toplamıdır :

$$C_T = [H_nA] + [H_{n-1}A^-] + \dots + [HA^{-n+1}] + [A^{-n}] \quad (4.8.11)$$

Her bir türü $K_1, K_2, \dots, K_n$ (4.8.8; 4.8.9; 4.8.10) cinsinden yazarsak (4.8.5) formülündeki payda,

$$[H^+]^n + K_1 [H^+]^{n-1} + K_1 K_2 [H^+]^{n-2} + \dots + K_1 K_2 \dots K_n \quad (4.8.12)$$

biçimi alır.

O halde, $[H_nA]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_0 = \frac{[H_nA]}{C_T} = \frac{[H^+]^n}{[H^+]^n + K_1 [H^+]^{n-1} + K_1 K_2 [H^+]^{n-2} + \dots + K_1 K_2 \dots K_n} \quad (4.8.13)$$

$[H_{n-1}A^-]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_1 = \frac{[H_{n-1}A^-]}{C_T} = \frac{K_1 [H^+]^{n-1}}{[H^+]^n + K_1 [H^+]^{n-1} + K_1 K_2 [H^+]^{n-2} + \dots + K_1 K_2 \dots K_n} \quad (4.8.14)$$

$[H_{n-2}A^{2-}]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_2 = \frac{[H_{n-2}A^{2-}]}{C_T} = \frac{K_1 K_2 [H^+]^{n-2}}{[H^+]^n + K_1 [H^+]^{n-1} + K_1 K_2 [H^+]^{n-2} + \dots + K_1 K_2 \dots K_n} \quad (4.8.15)$$

ve $[A^{n-}]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_n = \frac{[A^{n-}]}{C_T} = \frac{K_1 K_2 \dots K_n}{[H^+]^n + K_1 [H^+]^{n-1} + K_1 K_2 [H^+]^{n-2} + \dots + K_1 K_2 \dots K_n} \quad (4.8.16)$$

olarak bulunur.

Her bir tür için $\alpha = f(pH)$ grafiği çizilerek, belirli bir pH değerinde türlerin bağlı bolluklarını izlemek mümkün olur.

4.9. Koşullu Oluşum Sabitleri [59]

Bir kompleksleşme reaksiyonunda, çözeltilerde 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 ettiği gibi çözeltilerdeki her türün konsantrasyonunun ve bu türlerin reaksiyonun tamamlanmasındaki etkisinin bilinmesi gereklidir.

Böyle bir yan reaksiyonun olduğu durumda hesaplamalar basitçe şu şekilde yapılır:

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

$$[L'] = [H_n L] + [H_{n-1} L^-] + \dots + [HL^{-n+1}] + [L^{-n}] \quad (4.9.1)$$

Kompleksleşme reaksiyonunun denge sabiti genel olarak;

$$M + L \rightleftharpoons ML \quad K_1 = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (4.9.2)$$

$$ML + L \rightleftharpoons ML_2 \quad K_2 = \frac{[ML_2]}{[ML][L]} \quad (4.9.3)$$

$$K = \frac{[ML_2]}{K_1 [ML][L]^2} \quad (4.9.4)$$

$$M L_{n-1} + L \rightleftharpoons ML_n \quad K_n = \frac{[ML_n]}{K_1 K_2 \dots K_{n-1} [M][L]^n} \quad (4.9.5)$$

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

$$K_1 \cdot K_2 \cdot \dots \cdot K_{n-1} \cdot K_n = K \quad (4.9.6)$$

alınarak,

$$K = \frac{[ML_n]}{[M][L]^n} \quad (4.9.7)$$

bulunur.

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

$$[L] = \alpha_L \cdot [L'] \quad (4.9.8)$$

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:

$$[M'] = [M] + [MY] + [MY_2] + \dots + [MY_n] \quad (4.9.9)$$

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

$$K' = \frac{[ML_n]}{[M'][L']^n} \quad (4.9.10)$$

yazılır. Buna **koşullu oluşum sabiti** adı verilir.

Belirli bir pH değerindeki kompleksleşmemiş serbest metal konsantrasyonu, mol fraksiyonu α_M ile $[M']$ den bulunabilir.

$$[M] = \alpha_M [M'] \quad (4.9.11)$$

(4.9.9) bağıntısı aşağıdaki biçimde yazılabilir.

$$[M'] = [M] + K_1 [M][Y] + K_1.K_2 [M][Y]^2 + \dots + K_1.K_2.K_n [M][Y]^n \quad (4.9.12)$$

$$[M'] = [M] \{ 1 + K_1 [Y] + K_1.K_2 [Y]^2 + \dots + K_1.K_2 \dots K_n [Y]^n \} \quad (4.9.13)$$

(4.9.11) den $\alpha_M = \frac{[M]}{[M']}$ yazılır.

$[M']$ nün (4.9.10) daki değeri burada yerine konursa.

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + K_1[Y] + K_1.K_2[Y]^2 + \dots + K_1.K_2 \dots K_n [Y]^n} \quad (4.9.14)$$

bulunur.

Buna göre koşullu oluşum sabiti K' (4.9.10) formülünde

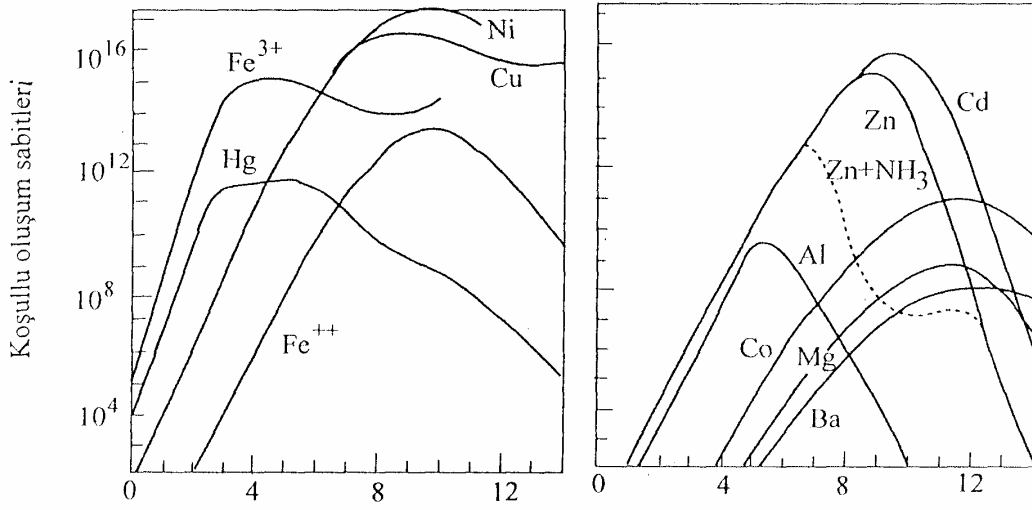
$$K' = \frac{[ML_n]}{[M] \cdot [L]^n} = \frac{[ML_n]}{[M][L]^n} \cdot \alpha_M \cdot \alpha_L^n \quad (4.9.15)$$

ve (4.9.9) deki K (4.9.15) de yerine konursa.

$$K' = K \cdot \alpha_M \cdot \alpha_L^n \quad (4.9.16)$$

olarak bulunur.

Koşullu oluşum sabitleri, oluşum sabitlerinden daha küçüktür veya belirli bir koşulda maksimum olarak oluşum sabitine eşit olabilir. Örneğin yardımcı kompleks yapıcı ligandın $[OH^-]$ ve gerçek ligandın EDTA olduğu durumdaki çeşitli metalleri koşullu oluşum sabitlerinin pH la değişimi (Şekil 4.9.1) de görülmektedir:



Şekil 4.9.1: Metal-EDTA komplekslerinin koşullu oluşum sabitlerinin pH'a göre değişimleri

4.10. Karışık Kompleks Sistemleri

Irwing-Rossoti metodu ile aşağıdaki reaksiyonun oluşum sabiti incelenmiştir.



Burada, A=dipridil ve L=glisin, α veya β alanındır. Bakır-dipridil (1:1) sisteminin düşük pH da oluştuğu bilinir ve bu sisteme ikinci ligand bağlandığı zaman yüksek pH da sabittir. Karışık ligand sistemleri için elde edilen oluşum sabitlerinin değerleri bakır-amino asit sistemlerinin ilk oluşum sabitinden küçük bir farkla azdır [16].

Üçlü bakır - nitriloasetik asit komplekslerini araştırmak için bir bakır seçici elektrot kullanılarak pH ve pM ölçümleri yapılmıştır. Karışık ligand komplekslerinin kararlılık sabitlerinin ölçümünü anlatan teori koşulu oluşum sabitlerinin üstüne kurulmuştur. Cu(II)-NTA - (hidroksit, amino asit, amonyak, trifosfat) sistemlerinin (1:1:1) bileşimindeki oluşumu 25°C de 0,073 M iyonik kuvvette incelenmiştir [93].

L-glutamik asit ve kreatininin L-Asparajin ile verdiği ikili ligand karışımının Cu(II), Co(II), Zn(II), Cd(II), Mn(II) metalleri ile oluşturduğu üçlü komplekslerin kararlılık sabitleri 0,11 iyonik kuvvette ve 25°C de potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir [51]. Cu(II) ın dışındaki diğer metallerle 1:1:1 oranında oluşan üçlü komplekslerin kararlılık sabitleri 3,06-3,95 arasında değışmekle birlikte, Cu(II) ile 1:1:2 oranında oluşan komplekslerin kararlılık sabitleri 7,78 ve 7,36 olarak bulunmuştur. Çalışmada komplekslerin maksimum oranda bulundukları pH değeri de tayin edilmiştir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Deney prosedüründe aşağıdaki ekipman ve kimyasallar kullanılmıştır:

Ekipman:

GFL-2004 distile su cihazı

Shimadzu Ax200 terazi

Epson LX-300 Printer

Shimadzu UV-2100 S kaydedici spektrofotometre

Shimadzu-8300 FTIR Spektrofotometre

IKA Labortechnik KS 125 basic çalkalayıcı

IKA MS2 vortex

IKA Labortechnik RH basic ısıtıcı manyetik karıştırıcı

Radiometer, Titralab, TIM 800 Titration manager

Radiometer ABU 901 titratör

HI 1131 pH cam elektrot

Eppendorff 1000 µL ve 200 µL lik otomatik pipetler

Toshiba Satellite SA Bilgisayar, HP Deskjet 610C printer

Sartorius süzme seti, vakum pompası ve vakumlu desikatör

Azot tüpü ve manometresi

Tüm hesaplamalar çalışma sırasında Irwing-Rossotti yöntemine göre Excel’de oluşturulmuş olan kararlılık sabitleri hesaplama programında gerçekleştirilmiştir.

Kimyasal maddeler:

NaClO₄ (Merck)

HClO₄ (Merck)

Cu(NO₃)₂ (Merck)

Mg(NO₃)₂ (Merck)

Zn(NO₃)₂ (Merck)

Aspirin (Acros)

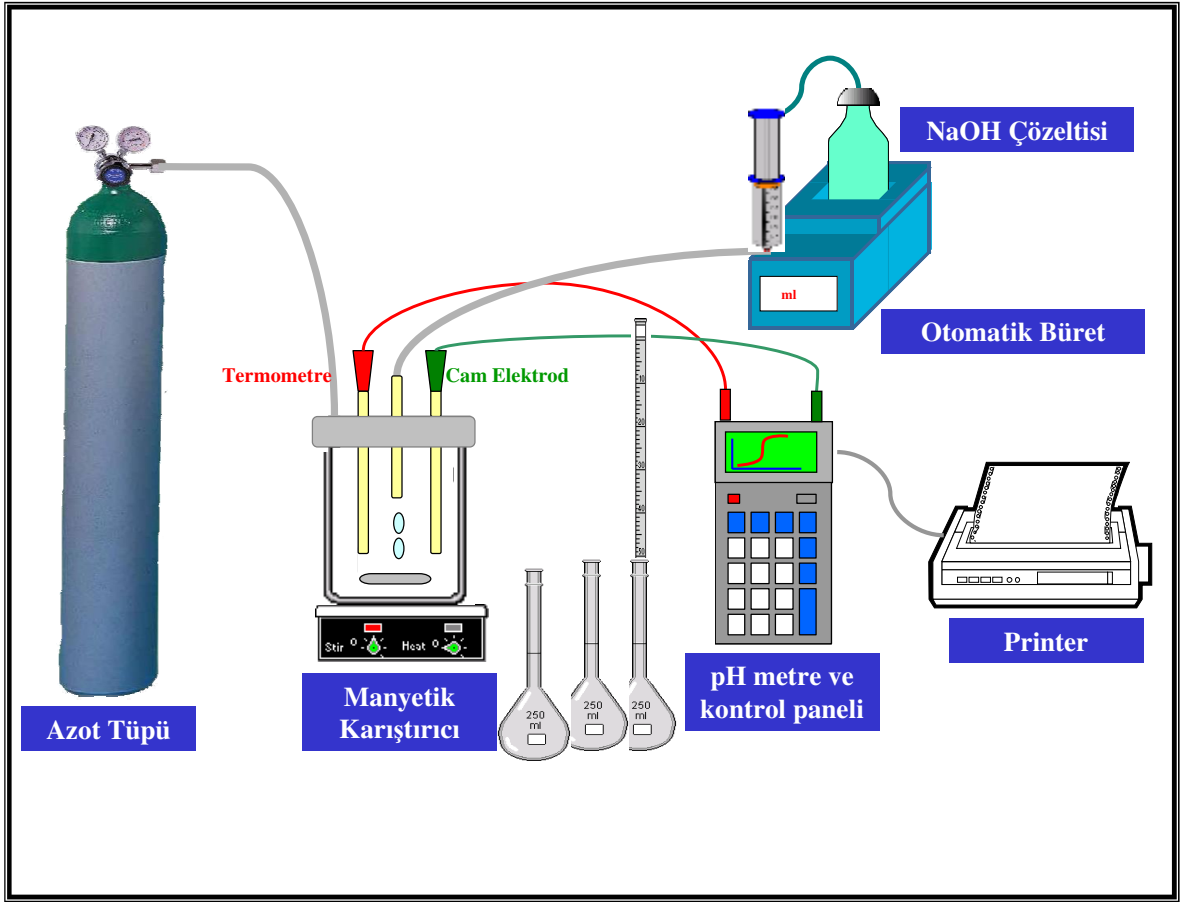
L-Triptofan (Sigma)

L-Lösin (Merck)

1,4-dioksan (Merck)

Kullanılan tüm kimyasallar analitik saflıktadır. Çalışmalar distile su kullanılarak her çalışma öncesi çözeltiler taze hazırlanmış ve titrasyonlar azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir.

Aspirinin L-Lösin ve L-Triptofan ligandları ve Cu(II), Zn(II) metalleri ile ilgili üçlü komplekslerin oluşumu, oluşum oranları ve kararlılık sabitleri 0,11 iyonik kuvvette ve 25°C de potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Komplekslerin sulu çözeltideki oluşumları UV spektrofotometrisi kullanılarak desteklenmiş ve üçlü kompleksleri içeren çökeltiler IR spektrofotometre yardımıyla incelenmiştir.



(a)



(b)

Şekil 5.1.: (a) Kullanılan deney düzeneği şeması

(b) Kullanılan otomatik titratör

6. BULGULAR

İzleyen bölümlerde yöntemleri ve sonuçları verilmiş olan protonlanma sabitlerinin ve oluşan komplekslerin kararlılık sabitlerinin tayin edilebilmesi için gereken en uygun konsantrasyonlar, her bir ligand ve kompleks için çeşitli konsantrasyonlarda yapılan ön denemelerde bulunmuştur.

6.1. İkili ve Üçlü Komplekslerin Oluşumunun Potansiyometrik Yöntemle İncelenmesi

6.1.1. Aspirinin Protonlanma Sabitinin ve Metallerle Oluşum ve Koşullu Oluşum Sabitlerinin Tayini

6.1.1.1. Aspirinin Protonlanma Sabitinin Tayini

a) $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile potansiyometrik olarak azot atmosferi altında titre edildi.

b) $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Ligand (Aspirin), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi. Titrasyon sonuçları (Tablo 6.1.1.1) ve (Grafik 6.1.1.1) de verilmiştir.

c) Ligandın protonlanma sabitlerinin bulunması için IRWING ve ROSSOTTI tarafından verilen yöntem (4.7.3) uyarınca HClO_4 , Aspirin + HClO_4 içeren çözeltilerin titrasyon eğrilerinden (Grafik 6.1.1.1) ortalama $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Hesaplama

$$\text{için,} \quad \bar{n}_A = y + \frac{(V_1 - V_2)(N + E^\circ)}{(V^\circ + V_1)T^\circ_L} \quad (6.1.1)$$

formülü kullanıldı. Burada;

V°	=	Başlangıç hacmi	=	50,0 mL
N	=	Bazın normalitesi	=	0,1000 N
T°_L	=	Ligandın konsantrasyonu	=	0,004 M
E°	=	HClO_4 konsantrasyonu	=	0,0123 M
y^*	=	Verilen proton sayısı	=	1

* y sabiti ligandın yapısında bulunan asidik proton sayısıdır.

Tablo 6.1.1.1: Aspirin ve HClO₄'nin potansiyometrik titrasyon değerleri
(I=0,11,t=25 °C)

0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA
0,00	2,03	1,99	6,80	10,98	3,43
0,20	2,04	2,00	6,90	11,04	3,49
0,40	2,05	2,01	7,00	11,10	3,54
0,60	2,07	2,03	7,10	11,15	3,62
0,80	2,09	2,04	7,20	11,19	3,66
1,00	2,10	2,06	7,30	11,23	3,73
1,20	2,12	2,08	7,40	11,27	3,81
1,40	2,14	2,10	7,50	11,30	3,90
1,60	2,16	2,12	7,60	11,33	3,99
1,80	2,18	2,14	7,70	11,36	4,08
2,00	2,21	2,16	7,80	11,38	4,25
2,20	2,23	2,18	7,90	11,41	4,48
2,40	2,25	2,21	8,00	11,43	4,71
2,60	2,28	2,23	8,10	11,45	5,21
2,80	2,30	2,25	8,20	11,47	9,18
3,00	2,34	2,28	8,30	11,49	10,15
3,20	2,36	2,31	8,40	11,51	10,46
3,40	2,40	2,34	8,50	11,53	10,61
3,60	2,43	2,37	8,60	11,55	10,78
3,80	2,47	2,40	8,70	11,56	10,82
4,00	2,51	2,44	8,80	11,57	10,94
4,20	2,55	2,48	8,90	11,59	10,98
4,40	2,60	2,51	9,00	11,60	11,04
4,60	2,65	2,57	9,20	11,63	11,13
4,80	2,71	2,61	9,40	11,65	11,20
5,00	2,79	2,67	9,60	11,67	11,27
5,20	2,87	2,73	9,80	11,69	11,32
5,40	2,97	2,79	10,00	11,72	11,37
5,60	3,12	2,86	10,20	11,73	11,41
5,80	3,36	2,93			
5,90	3,56	2,97			
6,00	3,78	3,01			
6,10	5,75	3,06			
6,20	9,79	3,10			
6,30	10,27	3,15			
6,40	10,59	3,22			
6,50	10,72	3,25			
6,60	10,82	3,30			
6,70	10,90	3,36			

(Grafik 6.1.1.1) den okunan V_1 ve V_2 hacimleri yardımı ile çeşitli pH değerlerine karşılık olan $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Elde edilen $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ grafiği çizildi. Sonuçlar (Tablo 6.1.1.2) ve (Grafik 6.1.1.2) de verilmiştir.

Bu grafikten $\bar{n}_A$ 'nın 0,5 değerine karşılık olan protonlanma sabiti $\text{LogK} = 3,45$ olarak bulundu, bu değer literatür değeri ile uyum içinde olduğu görülmüştür ($\text{LogK} = 3,49$) [82].

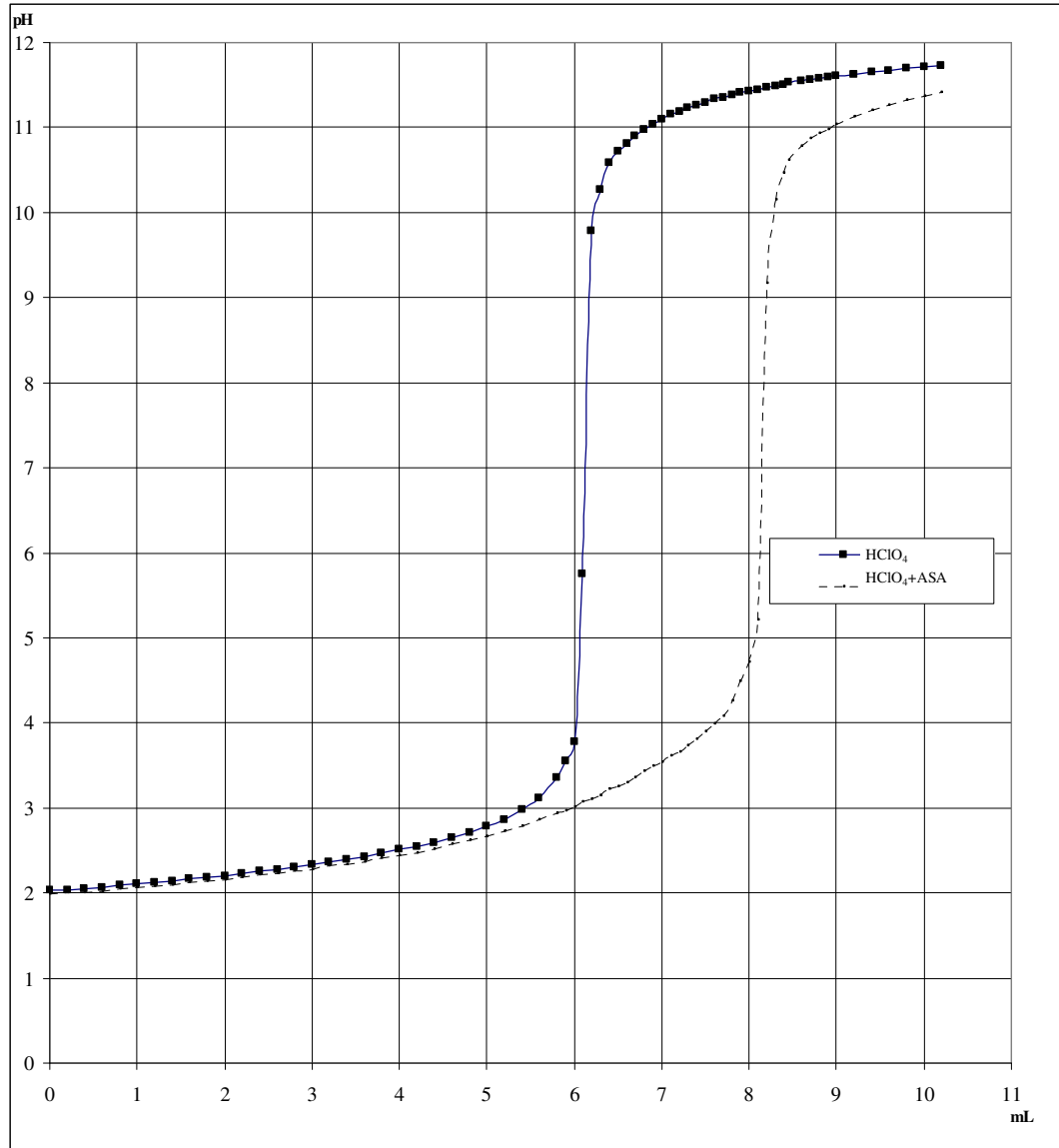
$$\bar{n}_A = 0,5 \text{ için } \text{LogK} = 3,45; \quad K = 2,82 \cdot 10^3 \quad (6.1.2)$$

Aspirinin asit sabiti ise,

$$\text{LogK} = \text{pK} = 3,45; \quad K_a = 3,55 \cdot 10^{-4} \quad (6.1.3)$$

olarak bulundu.

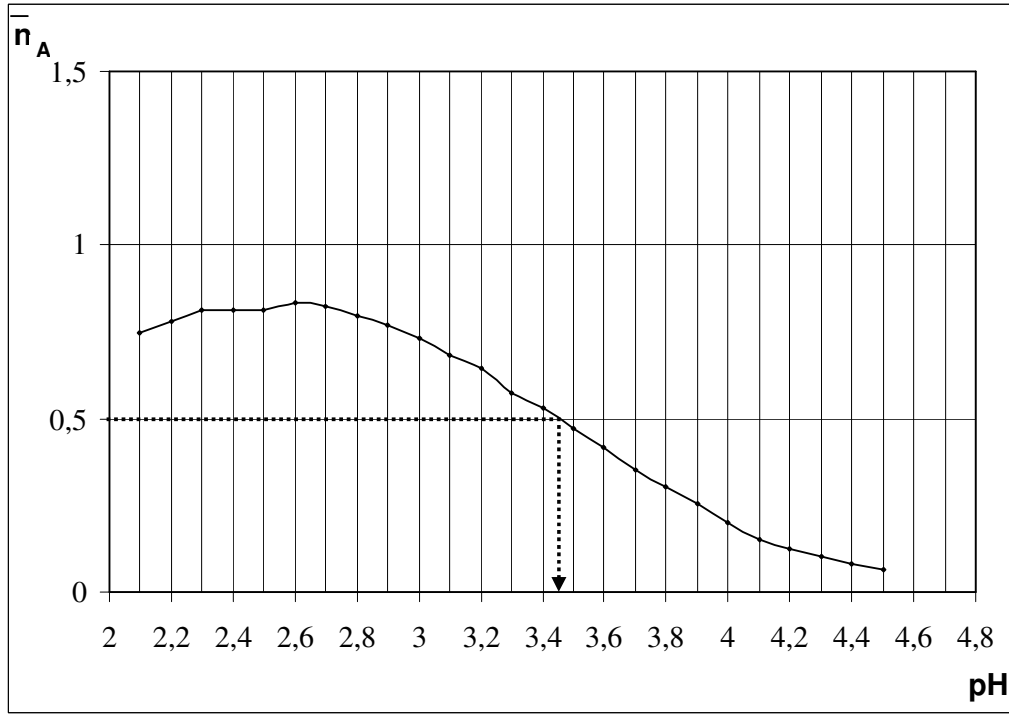
Çalışmalarda ortamın iyonik kuvveti NaClO_4 çözeltisi kullanılarak 25°C de $I=0,11$ de sabit tutulmuştur.



Grafik 6.1.1.1: HClO_4 ve Aspirinin potansiyometrik titrasyon eğrileri ($I=0,11, t=25^\circ\text{C}$)

Tablo 6.1.1.2. Aspirinin pH, $\bar{n}_A$ değerleri (I=0,11,t=25 °C)

pH	V ₁	V ₂	$\bar{n}_A$
2,10	0,96	1,42	0,75
2,20	1,95	2,36	0,78
2,30	2,77	3,13	0,81
2,40	3,42	3,78	0,81
2,50	3,96	4,33	0,81
2,60	4,41	4,73	0,84
2,70	4,76	5,11	0,83
2,80	5,04	5,44	0,80
2,90	5,26	5,72	0,77
3,00	5,43	5,97	0,73
3,10	5,57	6,19	0,68
3,20	5,67	6,37	0,65
3,30	5,75	6,59	0,58
3,40	5,82	6,76	0,53
3,50	5,87	6,92	0,47
3,60	5,92	7,08	0,42
3,70	5,96	7,25	0,35
3,80	6,00	7,39	0,30
3,90	6,01	7,50	0,25
4,00	6,01	7,61	0,20
4,10	6,02	7,71	0,15
4,20	6,02	7,77	0,12
4,30	6,03	7,82	0,10
4,40	6,03	7,86	0,08
4,50	6,04	7,91	0,06

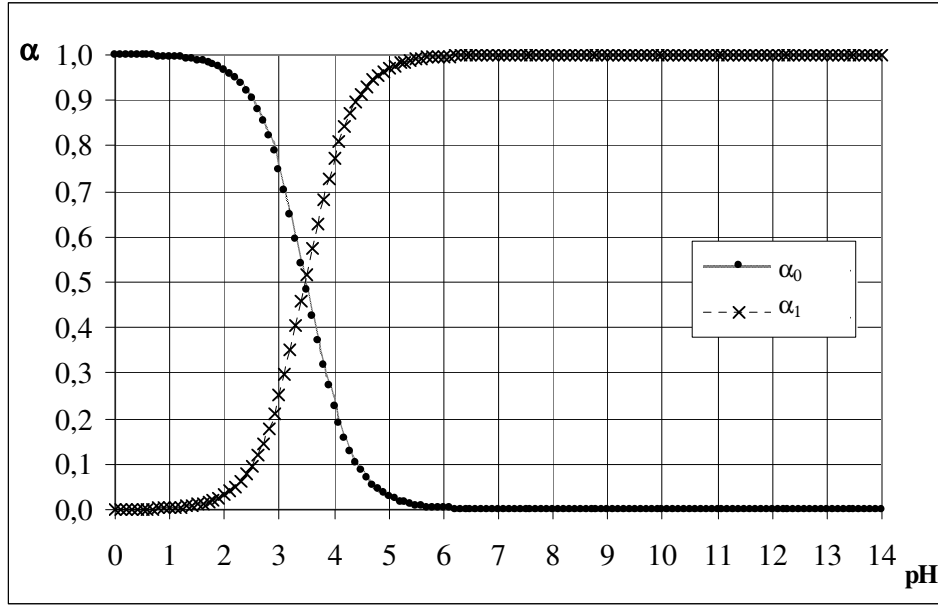


Grafik 6.1.1.2: Aspirinin $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi ($I=0,11, t=25^\circ\text{C}$)

$$\bar{n}_A = 0,5 \text{ için } \log K_{(\text{protonlanma})} = 3,45$$

6.1.1.2. Aspirinden Türeyen Türlerin Bağlı Bollukları

Aspirinden türeyen çeşitli türlerin bağlı bolluklarının pH'a bağlı olarak değişimleri (4.8.13, 4.8.16) formülleri kullanılarak bilgisayarla hesaplandı. Formülde $n = 1$; $pK_a = 3,45$ olarak alınıp, Excel'de oluşturulmuş olan programda $pH = 0-14$ arasında 0,1 birim aralıklarla hesaplama yapıldı (Grafik 6.1.1.3).



Grafik 6.1.1.3: Aspirinden türeyen türlerin bağlı bollukları ($I=0,11, t=25\text{ }^{\circ}\text{C}$)

$$\alpha_0 = \text{HL}$$

$$\alpha_1 = \text{L}^-$$

6.1.1.3. Metal Komplekslerinin Kararlılık (Oluşum) Sabitlerinin Tayini Çalışma Yöntemi

a) $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

b) Oluşan komplekslerin kararlılık sabitlerinin tayini için aşağıdaki çözeltiler Cu(II) ve Zn(II) metalleri için ayrı ayrı hazırlandı. Komplekslerin gözlemlenebilmesi için en uygun konsantrasyonlar, her bir kompleks için çeşitli konsantrasyonlarda yapılan ön denemelerde belirlenmiştir.

$4,00 \cdot 10^{-3}$ M Ligand (Aspirin), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$4,00 \cdot 10^{-3}$ M Ligand (Aspirin), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 ve $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Metal (**Cu(II) veya Zn(II)**) içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

Çalışmalarda ortamın iyonik kuvveti NaClO_4 çözeltisi kullanılarak $I=0,11$ 'de ve 25°C 'de sabit tutulmuştur.

b) Kararlılık sabitlerinin hesaplanması için $\bar{n}_A$ değerleri, Bölüm 6.1.1.1'deki gibi hesaplandı. Bulunan $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla $\bar{n}_L$ değerleri ve bulunan $\bar{n}_L$ değerleri yardımıyla da bunlara karşılık gelen pL değerleri hesaplandı. $\bar{n}_L$ değerlerinin hesaplanmasında,

$$\bar{n}_L = \frac{(V_3 - V_2)(N + E^\circ + T^\circ_L(y - \bar{n}_A))}{(V^\circ + V_2) \cdot \bar{n}_A T^\circ_M} \quad (6.1.4)$$

formülü kullandı.

Burada;

$$V^o = \text{Başlangıç hacmi} = 50,0 \text{ mL}$$

$$N = \text{Bazın normalitesi} = 0,1000 \text{ N}$$

$$T_L^o = \text{Toplam ligand konsantrasyonu} = 0,004 \text{ M (Cu(II) ve Zn(II)-Aspirin} \\ \text{kompleksleri çalışılırken)}$$

$$E^o = \text{Asit konsantrasyonu} = 0,0123 \text{ M (Cu(II)-Aspirin kompleksi} \\ \text{çalışılırken kullanılan asit)} \\ 0,0126 \text{ M (Zn(II)-Aspirin kompleksi} \\ \text{çalışılırken kullanılan asit)}$$

$$y = \text{Verilen proton sayısı} = 1$$

$$T_M^o = \text{Toplam metal konsantrasyonu} = \text{Zn(II),Cu(II):0,002 M,}$$

pL değerlerinin hesaplanmasında ise;

$$pL = \text{Log} \frac{1 + \beta_1 [H^+]}{T_L^o - \bar{n}_L T_M^o} \quad (6.1.5)$$

formülü kullanıldı. Burada: $\beta = K$ dir. (6.1.6)

Her metal için hesaplanan $\bar{n}_L$ ve pL değerleri yardımı ile $\bar{n}_L = f(pL)$ grafikleri çizildi. $\bar{n}_L = 0,5$ değerlerine (örn: 0,5 , 1,5 , 2,5 vs.) karşılık gelen pL değerlerinden komplekslerin Log K kararlılık sabitleri bulundu.

c) Her bir kompleksin koşullu oluşum sabitleri pH'a bağlı olarak hesaplandı.

Örneğin 1:1 oranında oluşan bir kompleksin toplam kararlılık sabiti,

$$K = \frac{[ML]}{[M][L]} = K \quad (6.1.7)$$

dir.

Koşullu oluşum sabiti ise,

$$K' = \frac{[ML]}{[M'][L]} \quad (6.1.8)$$

dir. Burada $[M']$ birinci ligandla komplekse giren dışındaki gerek serbest, gerekse ortamdaki farklı ligandla kompleksleşen toplam metal konsantrasyonudur. Buna göre,

$$\alpha_M = \frac{[M]}{[M']} \quad (6.1.9)$$

dir. Öte yandan $[L']$ ligandın her bir türünün toplam konsantrasyonudur. Grafik 6.1.1.3 de ligandın değişik pH'larda türeyen farklı türlerin bağıl bollukları verilmiştir. Kompleks oluşturan tür, α_1 mol kesri ile belirlenen tür olduğuna göre

$$\alpha_1 = \frac{[L]}{[L']} \quad (6.1.10)$$

olur. Bu değerleri K' (6.1.8) de yerine koyacak olursak,

$$K' = \frac{[ML]}{[M][L]} \cdot \alpha_M \cdot \alpha_1 \quad (6.1.11)$$

bulunur.

$$K = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (6.1.12)$$

olduğu için

$$K' = K \cdot \alpha_M \cdot \alpha_1 \quad (6.1.13)$$

dir.

İkili komplekslerde yüksek pH'larda aspirin ile kompleks oluşumunu etkileyen farklı tür ligand olarak yalnız OH^- bulunduğu için metallerin hidrokso kompleksi oluşturmaları göz önüne alındı. Bu nedenle α_M 'in hesaplanmasında metallerin hidrokso komplekslerinin oluşum sabitleri kullanıldı (Tablo 6.1.1.3).

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + \beta_1 [OH^-] + \beta_2 [OH^-]^2 + \dots + \beta_n [OH^-]^n} \quad (6.1.14)$$

Her bir metal için $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiklerinden bulunan K değerleri, α_M ve Grafik 6.1.1.3 deki α_1 değerleri yardımı ile (6.1.13), (6.1.14) formüllerinden koşullu oluşum sabitleri hesaplandı.

Tablo 6.1.1.3: Çeşitli metallerin hidrokso komplekslerinin oluşum sabitleri [67]

Kasyon	Log β_1	Log β_2	Log β_3	Log β_4	İyonik kuvvet
Cr ³⁺	10,1	17,80	—	29,90	0
Mn ²⁺	3,90	4,40	8,30	—	0
Fe ²⁺	5,56	9,77*	9,67	8,56	0
Fe ³⁺	11,87	21,17	30,67	—	0
Co ²⁺	4,40	4,60*	10,50	—	0
Ni ²⁺	4,97	8,55	11,33	—	0
Cu ²⁺	7,00	13,68*	17,00	18,50	—
Zn ²⁺	4,40	11,30*	13,14	14,66	—
Ag ⁺	2,30	4,00	5,20	—	0
Cd ²⁺	4,17	8,33	9,02	8,60	—
Mg ²⁺	2,58	—	—	—	—

* Çözeltide nötral molekül biçiminde

6.1.1.4. İkili ve Üçlü (Karışık) Komplekslerin Koşullu Oluşum Sabitlerinin Tayini

Her bir kompleksin koşullu oluşum sabitleri pH'a bağlı olarak hesaplandı.

Kompleks reaksiyonunun denge sabiti ifadesi genel olarak;



$$\frac{[ML_n]}{[M][L]^n} = K_{ML_n} = K_{ML} \cdots K_{ML_n} \quad (6.1.16)$$

Toplam ligand konsantrasyonu;

$$C_L = [H_nL] + [H_{n-1}L] + \cdots + [L] \quad (6.1.17)$$

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

$$[L] = \alpha_L \cdot C_L \quad (6.1.18)$$

(6.1.16) formülünde $[L]$ 'nin değeri yerine konursa,

$$\frac{[ML_n]}{[M]C_L^n} = \alpha_L^n K_{ML_n} \quad (6.1.19)$$

bulunur.

Belirli bir pH değerindeki kompleksleşmemiş serbest metal konsantrasyonu, mol fraksiyonu $\alpha_M \cdot C_M$ den bulunabilir.

$$[M] = \alpha_M \cdot C_M \quad (6.1.20)$$

(6.1.19) formülünde $[L]$ 'nin değeri yerine konursa;

$$\frac{[ML_n]}{[C_M]C_L^n} = \alpha_L^n K_{ML_n} \cdot \alpha_M = K_{Koş} \quad \text{bulunur.} \quad (6.1.21)$$

İkili kompleksler durumunda Y (L ligandı dışında ortamda bulunan ve M(II) ile kompleksleşebilen II. ligand), OH^- ligandı olmak üzere;

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + K_{MY}[Y] + K_{MY} \cdot K_{MY_2}[Y]^2 + \cdots + K_{MY} \cdots K_{MY_n}[Y]^n} \quad (6.1.22)$$

Bu formülde ikinci ligand

$$[Y] = \alpha_Y \cdot C_Y \quad (6.1.23)$$

yazılacak olursa,

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + K_{MY_n} \alpha_Y^n C_Y^n} \quad (6.1.24)$$

bulunur. Bu ifade (6.1.21) formülünde yerine konursa,

$$K_{Kos} = \frac{K_{ML_n} \alpha_L^n}{1 + K_{MY_n} \alpha_Y^n C_Y^n} \quad \text{olarak bulunur.} \quad (6.1.25)$$

Üçlü kompleksler sözkonusu olduğunda; metale bağlanma açısından ortamda birinci ligand ile yarışan, ikincil ligand ve OH⁻ ligandı olmak üzere aslında iki tür ligand bulunmaktadır. Bu tür kompleksler çalışılırken, metalin hidrokso komplekslerinin oluşum sabitlerinin üçlü komplekslerin oluşum sabitleri yanında ihmal edilemeyeceği anlaşılan durumlarda, koşullu oluşum hesabında α_M formülüne hidrokso komplekslerine ilişkin değerler de ilave edilmiştir.

$$[M'] = [M] + [MY] + \dots + [MY_n] + [MOH] + [M(OH)_2] + \dots + [M(OH)_n] \text{ olur.}$$

Bu yüzden α_M , $\alpha_{M[MY_n \text{ ve } M(OH)_n]}$ olarak alınıp

$$\alpha_{M[MY_n \text{ ve } M(OH)_n]} = 1 / [1 + [MY] + \dots + [MY_n] + [MOH] + [M(OH)_2] + \dots + [M(OH)_n]] \text{ olarak hesaplanır.}$$

Bu durumda koşullu oluşum formülü değişmemekle beraber ortamdaki gerek serbest, gerekse ortamdaki diğer kompleks yapıcı maddelerle kompleks yapan metal iyonlarının bağlı bolluğu olan $\alpha_{M[MY_n \text{ ve } M(OH)_n]}$ aşağıdaki şekilde kullanılmıştır:

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + K_{MY}[Y] + K_{MY} \cdot K_{MY_2}[Y]^2 + \dots + K_{MY} \dots K_{MY_n}[Y]^n + K_{MOH}[OH^-] + K_{MOH} \cdot K_{M(OH)_2}[OH^-]^2 + \dots + K_{MOH} \dots K_{M(OH)_n}[OH^-]^n} \quad (6.1.22a)$$

Bu formülde ikinci ligand

$$[Y] = \alpha_Y \cdot C_Y \quad (6.1.23)$$

üçüncü ligand

$$[\text{OH}^-] = \alpha_{\text{OH}} \cdot C_{\text{OH}} \quad (6.1.23a)$$

olarak yazılacak olursa,

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + K_{MY_n} \alpha_Y^n C_Y^n + K_{M(OH)_n} \alpha_{OH}^n C_{OH}^n} \quad (6.1.24a)$$

olarak bulunur. Bu ifade (6.1.21) formülünde yerine konursa,

$$K_{Kos} = \frac{K_{ML_n} \alpha_L^n}{1 + K_{MY_n} \alpha_Y^n C_Y^n + K_{M(OH)_n} \alpha_{OH}^n C_{OH}^n} \quad \text{olarak bulunur.} \quad (6.1.25a)$$

Çeşitli oranlarda çalışılarak oluşumu deneysel olarak incelenen komplekslerin oluşum sabitlerinin, her bir oran için hesaplanan koşullu oluşum sabitleri ile kıyaslanması sonucunda, ikili metal-aspirin komplekslerinin 1:2 oranında, ikili metal-amino asit komplekslerinin 1:2 ve 1:3 oranlarında, metal-amino asit-aspirin üçlü komplekslerinin ise 1:1:1 ve 1:1:2 oranlarında oluştuğu bulunmuştur. Yukarıdaki formüller kullanılarak, koşullu oluşum sabitleri her bir kompleks için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

6.1.1.5. Cu(II)-Aspirin Kompleksinin İncelenmesi

Bölüm 6.1.1.3 de anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımlarının potansiyometrik titrasyon sonuçları Tablo 6.1.1.4 te ve potansiyometrik titrasyon eğrileri Grafik 6.1.1.4 te verilmiştir.

Hazırlanan titrasyon karışımları renksiz iken titrasyon sırasında $\text{pH} \approx 6,5$ ta açık maviliğin oluşmasıyla birlikte $\text{pH} \approx 6,8$ de bulanıklık ve çökme başladı. Titrasyon sonunda mavi çözelti ve mavi peltensi çökelti meydana geldi.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinin Grafik 6.1.1.4 ün incelenmesinde Ligand ve Ligand + Metal eğrilerinin belirgin bir biçimde ayrıldıkları yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı görülmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (6.1.4) ve (6.1.5) formülleri kullanılarak Excel’de oluşturulan programda $\bar{n}_L$ ve pL değerleri hesaplandı. Sonuçlar Tablo 6.1.1.5’de verilmiştir. Bulunan değerler yardımıyla $\bar{n}_L = f(\text{pL})$ grafiği çizildi (Grafik 6.1.1.5).

Buradan Cu(II)-Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri

$$\bar{n}_L = 0,5 \quad \text{de} \quad \text{Log}K_1 = 2,71; \quad K = 5,13 \cdot 10^2 \quad (6.1.26)$$

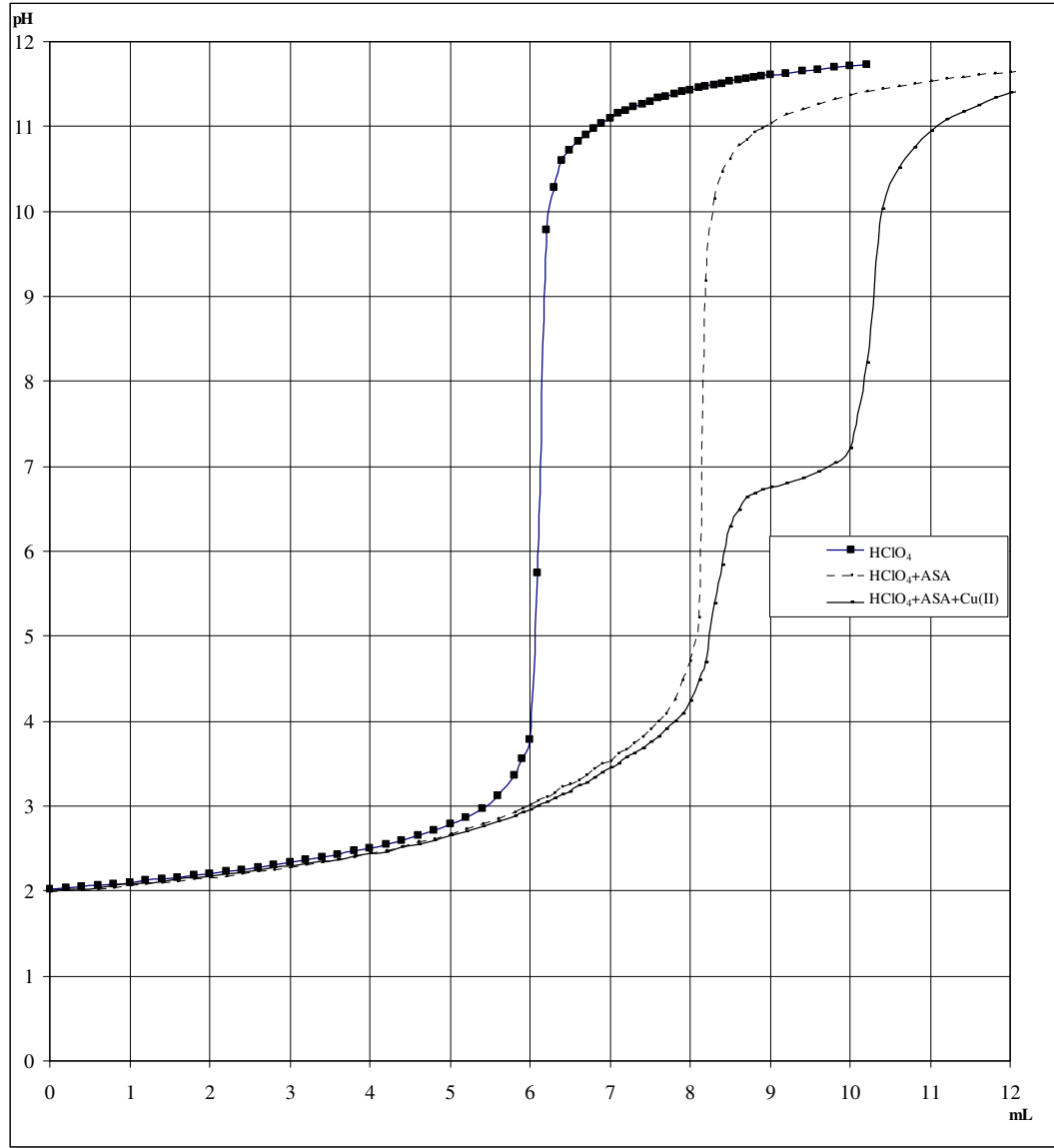
$$\bar{n}_L = 1,5 \quad \text{de} \quad \text{Log}K_2 = 3,10; \quad K = 1,26 \cdot 10^3 \quad (6.1.27)$$

olarak bulundu.

Bulunan bu kararlılık sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH a bağlı olarak değişimi (6.1.13) formülü ile Excel’de hesaplandı ve grafiği çizildi. (Grafik 6.1.1.6)

Tablo 6.1.1.4. Cu(II)- Aspirin kompleksi için titrasyon değerleri (I=0,11,t=25 °C)

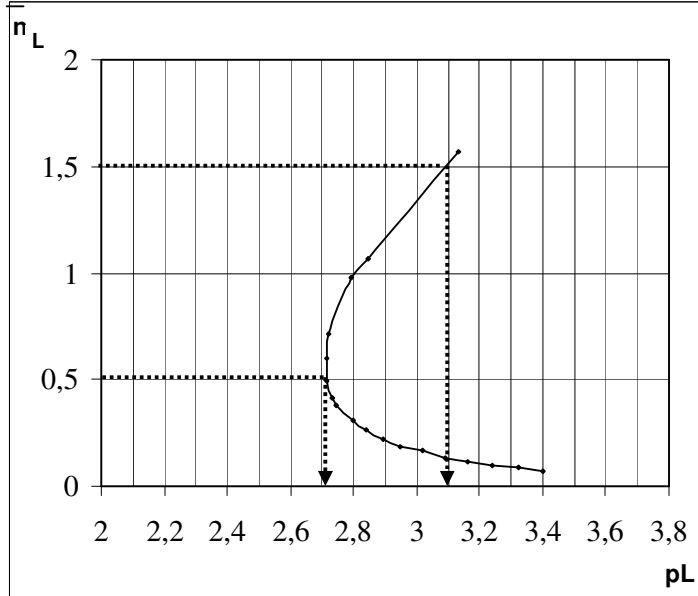
0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	pH Cu(ASA) ₂	0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	pH Cu(ASA) ₂
0,00	2,03	1,99	2,01	7,00	11,10	3,54	3,45
0,20	2,04	2,00	2,02	7,10	11,15	3,62	3,50
0,40	2,05	2,01	2,03	7,20	11,19	3,66	3,58
0,60	2,07	2,03	2,04	7,30	11,23	3,73	3,62
0,80	2,09	2,04	2,06	7,40	11,27	3,81	3,68
1,00	2,10	2,06	2,08	7,50	11,30	3,90	3,75
1,20	2,12	2,08	2,09	7,60	11,33	3,99	3,82
1,40	2,14	2,10	2,11	7,70	11,36	4,08	3,91
1,60	2,16	2,12	2,13	7,80	11,38	4,25	4,00
1,80	2,18	2,14	2,16	7,90	11,41	4,48	4,08
2,00	2,21	2,16	2,17	8,00	11,43	4,71	4,23
2,20	2,23	2,18	2,20	8,10	11,45	5,21	4,49
2,40	2,25	2,21	2,22	8,20	11,47	9,18	4,70
2,60	2,28	2,23	2,24	8,30	11,49	10,15	5,38
2,80	2,30	2,25	2,27	8,40	11,51	10,46	5,84
3,00	2,34	2,28	2,29	8,50	11,53	10,61	6,29
3,20	2,36	2,31	2,32	8,60	11,55	10,78	6,48
3,40	2,40	2,34	2,35	8,70	11,56	10,82	6,63
3,60	2,43	2,37	2,37	8,80	11,57	10,94	6,68
3,80	2,47	2,40	2,41	8,90	11,59	10,98	6,73
4,00	2,51	2,44	2,44	9,00	11,60	11,04	6,76
4,20	2,55	2,48	2,46	9,20	11,63	11,13	6,80
4,40	2,60	2,51	2,52	9,40	11,65	11,20	6,86
4,60	2,65	2,57	2,55	9,60	11,67	11,27	6,94
4,80	2,71	2,61	2,60	9,80	11,69	11,32	7,05
5,00	2,79	2,67	2,65	10,00	11,72	11,37	7,21
5,20	2,87	2,73	2,71	10,20	11,73	11,41	8,22
5,40	2,97	2,79	2,76	10,40		11,44	10,02
5,60	3,12	2,86	2,82	10,60		11,47	10,51
5,80	3,36	2,93	2,89	10,80		11,51	10,76
5,90	3,56	2,97	2,92	11,00		11,54	10,95
6,00	3,78	3,01	2,96	11,20		11,56	11,07
6,10	5,75	3,06	3,01	11,40		11,59	11,17
6,20	9,79	3,10	3,04	11,60		11,60	11,25
6,30	10,27	3,15	3,10	11,80		11,62	11,33
6,40	10,59	3,22	3,13	12,00		11,65	11,40
6,50	10,72	3,25	3,17				
6,60	10,82	3,30	3,24				
6,70	10,90	3,36	3,28				
6,80	10,98	3,43	3,33				
6,90	11,04	3,49	3,39				



Grafik 6.1.1.4: Cu(II)-Aspirin kompleksi için potansiyometrik titrasyon eğrisi
($I=0,11$, $t=25^\circ\text{C}$)

Tablo 6.1.1.5.: Cu(II)- Aspirin kompleksi için $\bar{n}_L$ ve pL değerleri (I=0,11,t=25 °C)

pH	V ₃	$\bar{n}_L$	pL
2,50	4,35	0,03	3,40
2,60	4,80	0,09	3,32
2,70	5,18	0,09	3,24
2,80	5,52	0,11	3,16
2,90	5,84	0,16	3,09
3,00	6,09	0,16	3,02
3,10	6,31	0,17	2,95
3,20	6,55	0,28	2,91
3,30	6,75	0,27	2,84
3,40	6,92	0,31	2,80
3,50	7,12	0,41	2,78
3,60	7,25	0,41	2,73
3,70	7,43	0,49	2,71
3,80	7,57	0,60	2,71
3,90	7,68	0,71	2,72
4,00	7,80	0,97	2,80
4,10	7,87	1,07	2,82
4,20	7,96	1,57	3,13

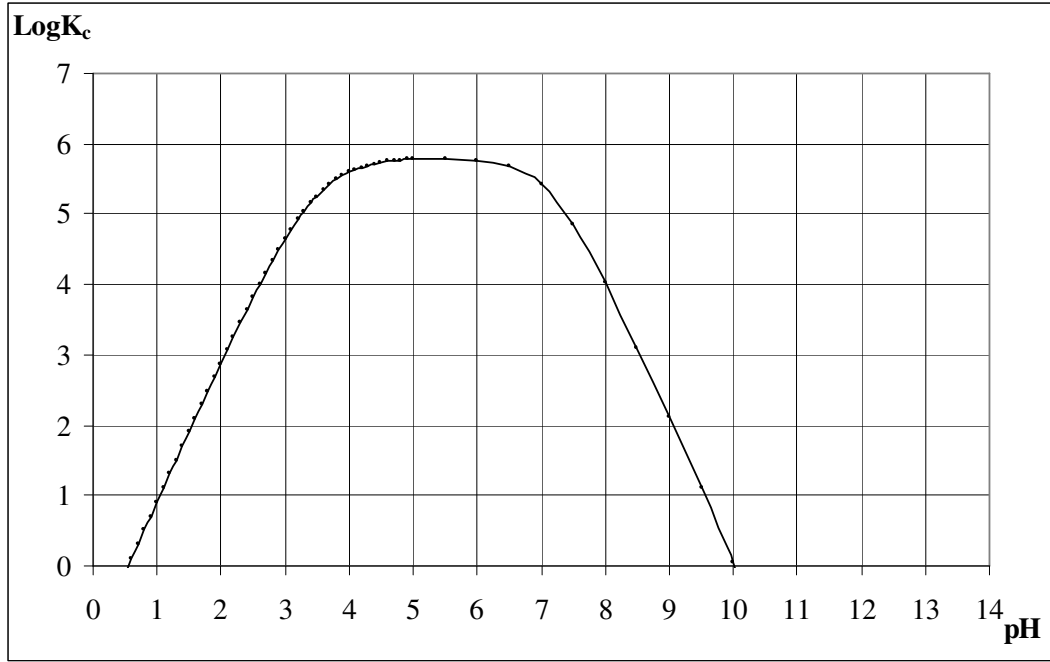


Grafik 6.1.1.5: Cu(II)- Aspirin kompleksi için $\bar{n}_L = f(pL)$ eğrisi (I=0,11,t=25 °C)

$\bar{n}_L = 0,5$ için $\text{Log } K_1 = 2,71$

$\bar{n}_L = 1,5$ için $\text{Log } K_2 = 3,10$

$\text{Log } \beta = 5,81$



Grafik 6.1.1.6: Cu(II)- Aspirin kompleksi için koşullu oluşum eğrisi (I=0,11,t=25 °C)

$$\text{LogK}_C = 5,79$$

Grafğin incelenmesinden koşullu oluşum sabitinin $\text{pH} = 4,00-6,50$ arasında $\text{LogK}_C = 5,79$; $K' = 6,17 \cdot 10^5$ maksimum değere ulaştığı ve kompleksleşmenin $\text{pH}=0,60-10,00$ aralığında ortaya çıktığı görülmektedir.

6.1.1.6. Zn(II)-Aspirin Kompleksinin İncelenmesi

Bölüm 6.1.1.3 de anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımlarının potansiyometrik titrasyon sonuçları Tablo 6.1.1.6 da ve potansiyometrik titrasyon eğrileri Grafik 6.1.1.7 de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinin (Grafik 6.1.1.7) incelenmesinde Ligand ve Ligand + Metal eğrilerinin belirgin bir biçim de ayrıldıkları yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı görülmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (6.1.4) ve (6.1.5) formülleri kullanılarak Excel’de oluşturulan programda $\bar{n}_L$ ve pL değerleri hesaplandı. Sonuçlar Tablo 6.1.1.7 de verilmiştir. Bulunan değerler yardımıyla $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiği çizildi (Grafik 6.1.9).

Buradan Zn(II)-Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri

$$\bar{n}_L = 0,5 \quad \text{de} \quad \text{LogK} = 2,68; \quad K = 4,79.10^2 \quad (6.1.28)$$

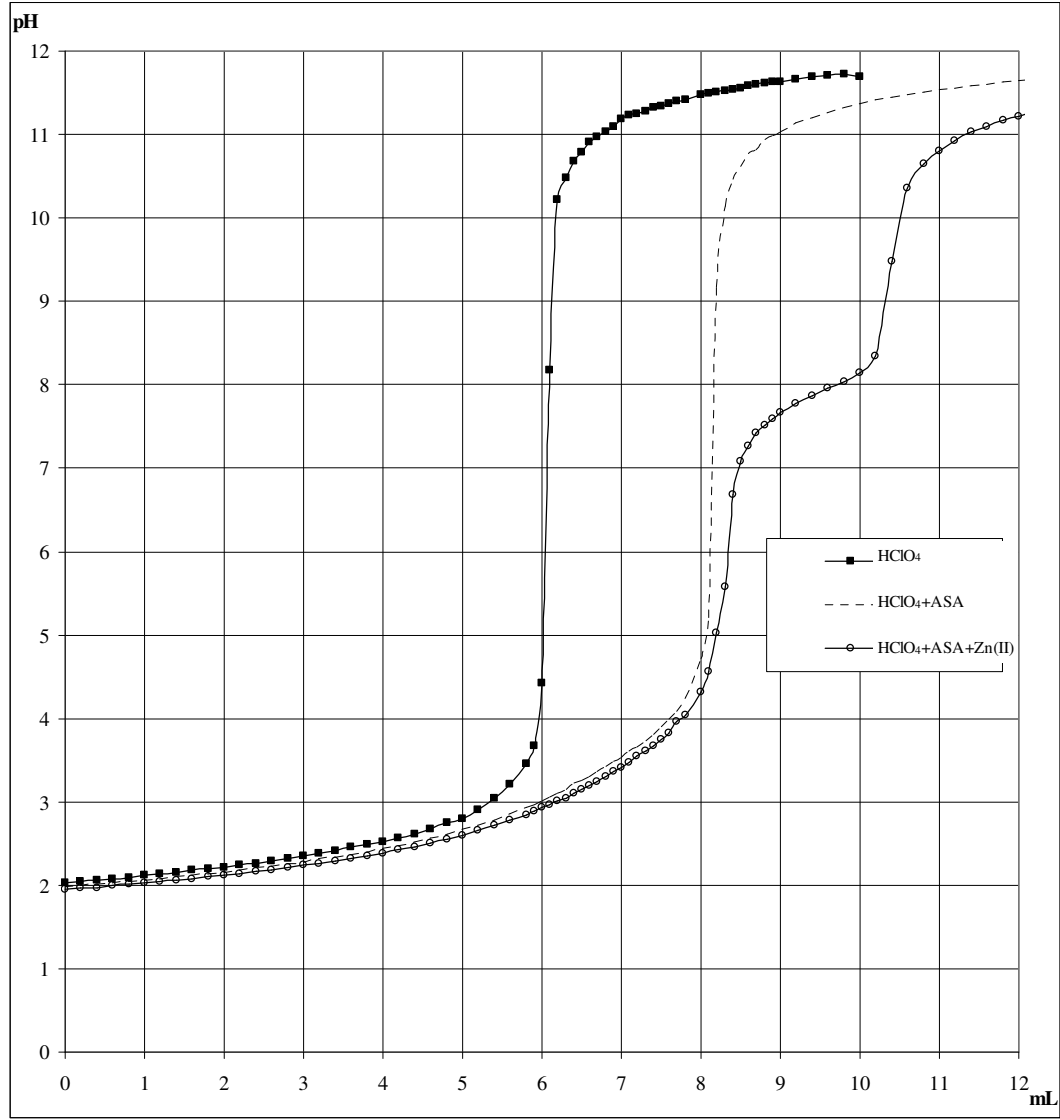
$$\bar{n}_L = 1,5 \quad \text{de} \quad \text{LogK} = 3,02; \quad K = 1,05.10^3 \quad (6.1.29)$$

olarak bulundu.

Bulunan bu kararlılık sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH’a bağlı olarak değişimi (6.1.13) formülü ile Excel’de hesaplandı ve grafiği çizildi (Grafik 6.1.1.9).

Tablo 6.1.1.6. Zn(II)-Aspirin kompleksi için titrasyon değerleri (I=0,11,t=25 °C)

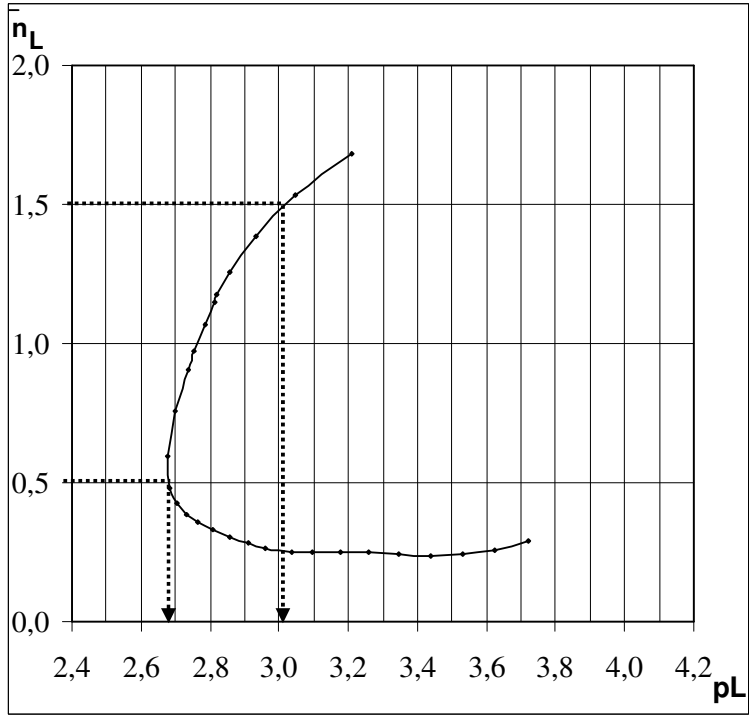
0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	pH Zn(ASA) ₂	0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	pH Zn(ASA) ₂
0,00	2,03	1,99	1,95	7,10	11,23	3,62	3,47
0,20	2,04	2,00	1,96	7,20	11,24	3,66	3,55
0,40	2,06	2,01	1,97	7,30	11,28	3,73	3,61
0,60	2,07	2,03	1,99	7,40	11,33	3,81	3,68
0,80	2,10	2,04	2,01	7,50	11,34	3,90	3,75
1,00	2,11	2,06	2,03	7,60	11,37	3,99	3,83
1,20	2,13	2,08	2,04	7,70	11,41	4,08	3,97
1,40	2,16	2,10	2,06	7,80	11,42	4,25	4,04
1,60	2,18	2,12	2,08	8,00	11,48	4,71	4,31
1,80	2,20	2,14	2,10	8,10	11,49	5,21	4,57
2,00	2,22	2,16	2,12	8,20	11,51	9,18	5,03
2,20	2,24	2,18	2,14	8,30	11,52	10,15	5,58
2,40	2,27	2,21	2,16	8,40	11,54	10,46	6,68
2,60	2,29	2,23	2,19	8,50	11,56	10,61	7,08
2,80	2,32	2,25	2,21	8,60	11,58	10,78	7,27
3,00	2,35	2,28	2,24	8,70	11,60	10,82	7,42
3,20	2,38	2,31	2,26	8,80	11,61	10,94	7,51
3,40	2,41	2,34	2,29	8,90	11,63	10,98	7,60
3,60	2,45	2,37	2,33	9,00	11,64	11,04	7,66
3,80	2,49	2,40	2,35	9,20	11,66	11,13	7,78
4,00	2,52	2,44	2,39	9,40	11,69	11,20	7,87
4,20	2,57	2,48	2,42	9,60	11,71	11,27	7,95
4,40	2,62	2,51	2,46	9,80	11,73	11,32	8,04
4,60	2,67	2,57	2,51	10,00	11,70	11,37	8,15
4,80	2,75	2,61	2,55	10,20		11,41	8,35
5,00	2,80	2,67	2,60	10,40		11,44	9,49
5,20	2,91	2,73	2,66	10,60		11,47	10,35
5,40	3,05	2,79	2,71	10,80		11,51	10,59
5,60	3,30	2,86	2,78	11,00		11,54	10,79
5,80	3,46	2,93	2,85	11,20		11,56	10,92
5,90	3,67	2,97	2,88	11,40		11,59	11,03
6,00	4,42	3,01	2,93	11,60		11,60	11,10
6,10	8,18	3,06	2,97	11,80		11,62	11,17
6,20	10,22	3,10	3,01	12,00		11,65	11,22
6,30	10,48	3,15	3,05				
6,40	10,68	3,22	3,11				
6,50	10,78	3,25	3,15				
6,60	10,92	3,30	3,20				
6,70	10,97	3,36	3,25				
6,80	11,03	3,43	3,31				
6,90	11,10	3,49	3,36				
7,00	11,19	3,54	3,42				



Grafik 6.1.1.7: Zn(II)-Aspirin kompleksi için potansiyometrik titrasyon eğrisi
($I=0,11$, $t=25^\circ\text{C}$)

Tablo 6.1.1.7.:Zn(II)-Aspirin kompleksi için $\bar{n}_L$ ve pL değerleri (I=0,11,t=25 °C)

pH	V ₃	$\bar{n}_L$	pL	pH	V ₃	$\bar{n}_L$	pL
2,40	4,06	0,29	3,72	4,90	8,17	1,38	2,93
2,50	4,58	0,26	3,62	5,00	8,19	1,53	3,05
2,60	5,00	0,28	3,53	5,10	8,21	1,68	3,21
2,70	5,35	0,26	3,44				
2,80	5,66	0,24	3,35				
2,90	5,94	0,25	3,26				
3,00	6,18	0,25	3,18				
3,10	6,38	0,23	3,10				
3,20	6,60	0,30	3,04				
3,30	6,79	0,28	2,96				
3,40	6,97	0,34	2,91				
3,50	7,14	0,37	2,86				
3,60	7,28	0,39	2,81				
3,70	7,43	0,40	2,76				
3,80	7,56	0,44	2,73				
3,90	7,65	0,44	2,69				
4,00	7,74	0,46	2,67				
4,10	7,86	0,59	2,68				
4,20	7,93	0,75	2,71				
4,30	7,99	0,88	2,74				
4,40	8,03	0,97	2,75				
4,50	8,07	1,07	2,78				
4,60	8,11	1,15	2,81				
4,70	8,13	1,16	2,81				
4,80	8,15	1,26	2,86				

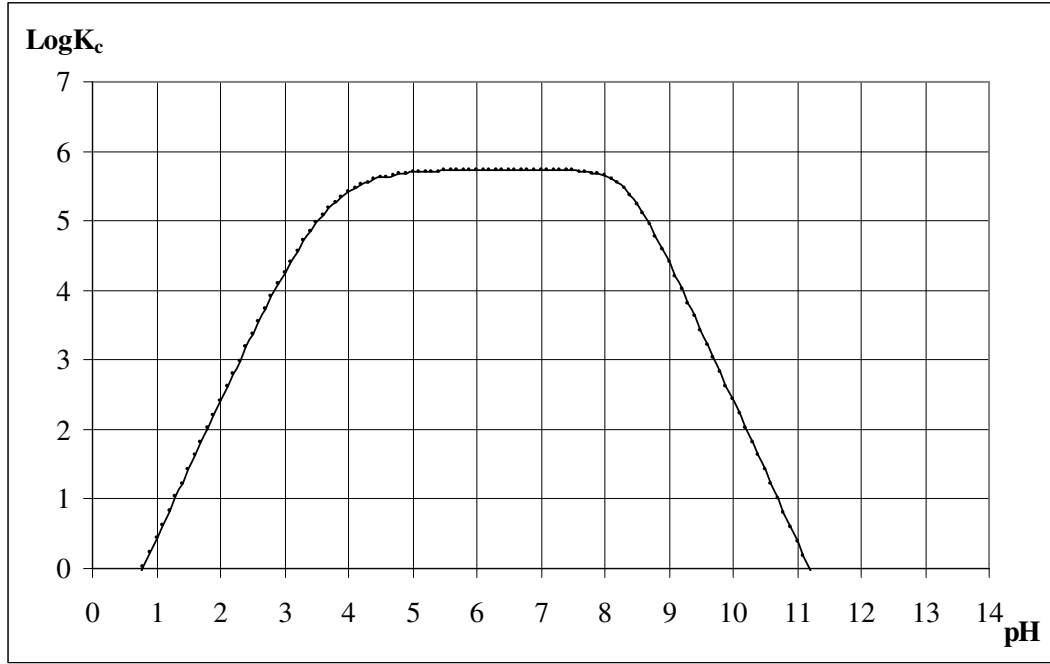


Grafik 6.1.1.8: Zn(II)-Aspirin kompleksi için $\bar{n}_L = f(pL)$ eğrisi ($I=0,11, t=25^\circ\text{C}$)

$\bar{n}_L=0,5$ için $\text{Log } K_1=2,68$

$\bar{n}_L=1,5$ için $\text{Log } K_2=3,02$

$\text{Log } \beta=5,70$



Grafik 6.1.1.9: Zn(II)-Aspirin kompleksi için koşullu oluşum eğrisi (I=0,11,t=25 °C)

$$\text{LogK}_C = 5,70$$

Grafiğin incelenmesinden koşullu oluşum sabitinin pH = 4,50-8,00 arasında $\text{LogK}_C = 5,70$; $K' = 5,01 \cdot 10^5$ maksimum değere ulaştığı kompleksleşmenin pH=0,80-11,20 aralığında ortaya çıktığı görülmektedir.

6.1.2. L-Triptofanın Protonlanma Sabitinin ve Metallerle Oluşum ve

Koşullu Oluşum Sabitlerinin Tayini

6.1.2.1. L-Triptofanın Protonlanma Sabitinin Tayini

a) $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Ligand (L-Triptofan), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 içeren distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi. Titrasyon sonuçları Tablo 6.1.2.1 ve Grafik 6.1.2.1 de verilmiştir.

b) Ligandın protonlanma sabitlerinin bulunması için IRWING ve ROSSOTTI tarafından verilen yöntem (4.7.3) uyarınca HClO_4 , L-Triptofan + HClO_4 içeren çözeltilerin titrasyon eğrilerinden (Grafik 6.1.2.1) ortalama $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Hesaplama için,

$$\bar{n}_A = y + \frac{(V_1 - V_2)(N + E^o)}{(V^o + V_1)T_L^o} \quad (6.1.1)$$

formülü kullanıldı. Burada;

$$V^o = \text{Başlangıç hacmi} = 50,0 \text{ mL}$$

$$N = \text{Bazın normalitesi} = 0,1000 \text{ N}$$

$$T_L^o = \text{Ligandın konsantrasyonu} = 0,004 \text{ M}$$

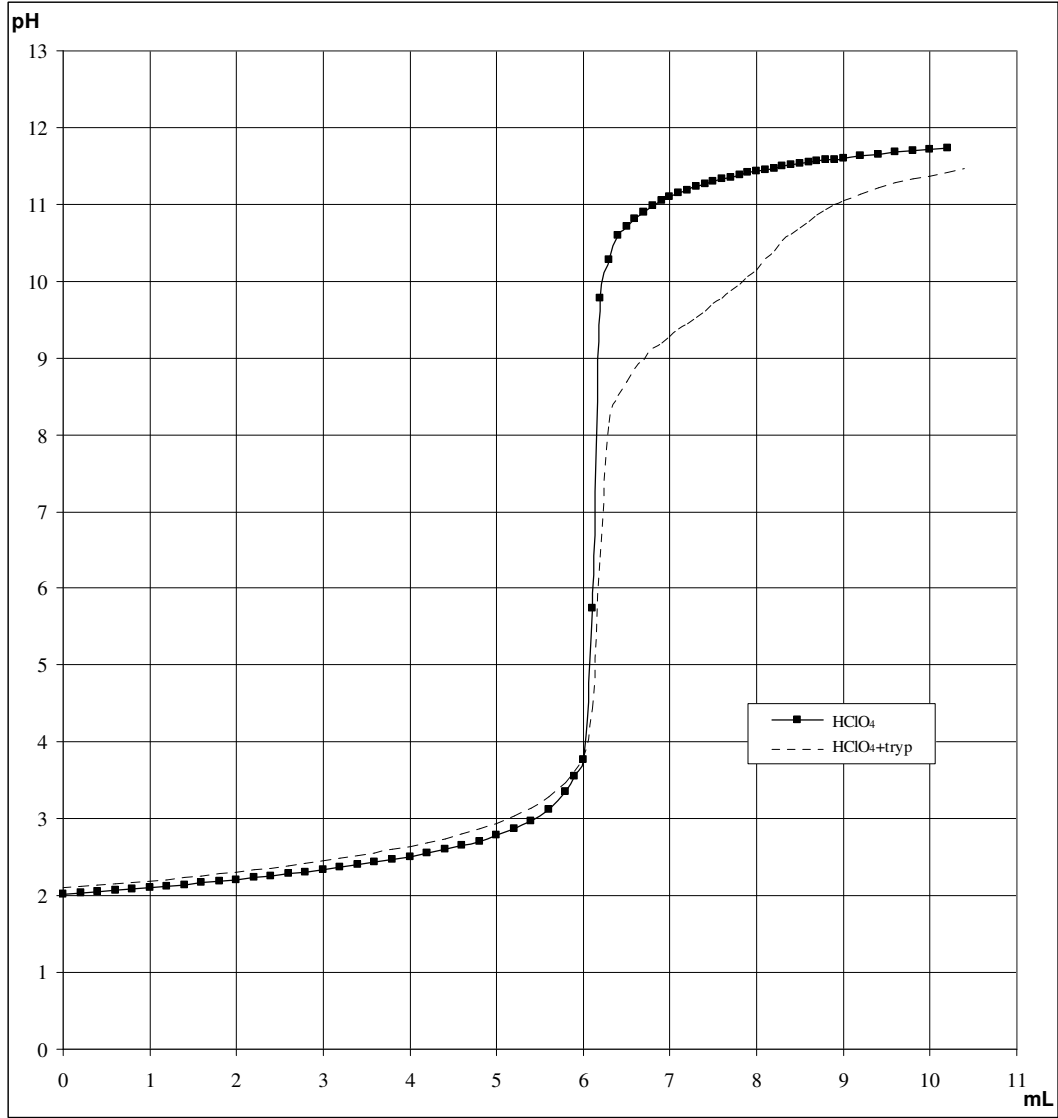
$$E^o = \text{HClO}_4 \text{ konsantrasyonu} = 0,0123 \text{ M}$$

$$y^* = \text{Verilen proton sayısı} = 1$$

* y sabiti ligandın yapısında bulunan asidik proton sayısıdır.

Tablo 6.1.2.1: Triptofan ve HClO₄'ın potansiyometrik titrasyon değerleri
(I=0,11;t=25°C)

0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH tryp	0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH tryp
0,00	2,03	2,10	6,60	10,82	8,87
0,20	2,04	2,11	6,70	10,90	8,97
0,40	2,05	2,13	6,80	10,98	9,13
0,60	2,07	2,15	6,90	11,04	9,19
0,80	2,09	2,17	7,00	11,10	9,28
1,00	2,10	2,19	7,10	11,15	9,38
1,20	2,12	2,21	7,20	11,19	9,44
1,40	2,14	2,23	7,30	11,23	9,52
1,60	2,16	2,25	7,40	11,27	9,62
1,80	2,18	2,28	7,50	11,30	9,71
2,00	2,21	2,30	7,60	11,33	9,78
2,20	2,23	2,33	7,70	11,36	9,87
2,40	2,25	2,36	7,80	11,38	9,96
2,60	2,28	2,39	7,90	11,41	10,06
2,80	2,30	2,42	8,00	11,43	10,15
3,00	2,34	2,45	8,10	11,45	10,29
3,20	2,36	2,49	8,20	11,47	10,40
3,40	2,40	2,52	8,30	11,49	10,53
3,60	2,43	2,56	8,40	11,51	10,61
3,80	2,47	2,60	8,50	11,53	10,70
4,00	2,51	2,64	8,60	11,55	10,78
4,20	2,55	2,69	8,70	11,56	10,86
4,40	2,60	2,74	8,80	11,57	10,94
4,60	2,65	2,80	8,90	11,59	11,00
4,80	2,71	2,86	9,00	11,60	11,05
5,00	2,79	2,94	9,20	11,63	11,13
5,20	2,87	3,04	9,40	11,65	11,21
5,40	2,97	3,14	9,60	11,67	11,27
5,60	3,12	3,29	9,80	11,69	11,33
5,80	3,36	3,47	10,00	11,72	11,37
5,90	3,56	3,62	10,20	11,73	11,42
6,00	3,78	3,81			
6,10	5,75	4,45			
6,20	9,79	6,41			
6,30	10,27	8,17			
6,40	10,59	8,51			
6,50	10,72	8,69			



Grafik 6.1.2.1: HClO₄ ve Triptofanın potansiyometrik titrasyon eğrileri

(I=0,11;t=25°C)

Grafik 6.1.2.1' den okunan V_1 ve V_2 hacimleri yardımı ile çeşitli pH değerlerine karşılık olan $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Elde edilen $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ grafiği çizildi. Sonuçlar Tablo 6.1.2.2 ve Grafik 6.1.2.2 de verilmiştir.

Bu grafikten $\bar{n}_A = 0,5$ ve $\bar{n}_A = 1,5$ değerlerine karşılık gelen LogK_1 ve LogK_2 değerleri okundu, bu değerlerin literatür değerleri ile uyum içinde olduğu görülmüştür.

$$\bar{n}_A = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{LogK}_1 = 9,44; \quad K_1 = 2,75 \cdot 10^9 \quad (6.30)$$

$$\bar{n}_A = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{LogK}_2 = 2,14; \quad K_2 = 1,38 \cdot 10^2 \quad (6.31)$$

L-Triptofanın asit sabitleri ise,

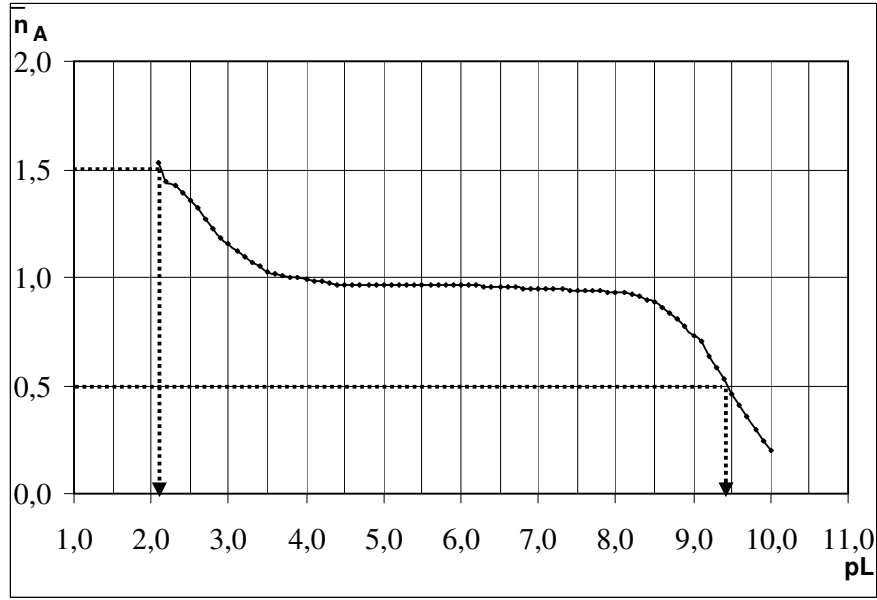
$$\text{LogK}_1 = \text{pK}_{a_2} = 9,44; \quad K_2 = 3,63 \cdot 10^{-10} \quad (6.32)$$

$$\text{LogK}_2 = \text{pK}_{a_1} = 2,14; \quad K_1 = 7,24 \cdot 10^{-3} \quad (6.33)$$

Çalışmalarda ortamın iyonik kuvveti NaClO_4 çözeltisi kullanılarak 25°C de $I=0,11$ de sabit tutulmuştur.

Tablo 6.1.2.2. Triptofanın pH, $\bar{n}_A$ değerleri (I=0,11;t=25°C)

pH	V ₁	V ₂	$\bar{n}_A$	pH	V ₁	V ₂	$\bar{n}_A$
2,10	0,96	0,00	1,53	6,20	6,11	6,19	0,96
2,20	1,95	1,12	1,45	6,30	6,11	6,19	0,96
2,30	2,77	1,97	1,42	6,40	6,12	6,20	0,96
2,40	3,42	2,69	1,39	6,50	6,12	6,21	0,96
2,50	3,96	3,28	1,35	6,60	6,12	6,21	0,96
2,60	4,41	3,80	1,32	6,70	6,12	6,22	0,95
2,70	4,76	4,24	1,27	6,80	6,13	6,22	0,95
2,80	5,04	4,59	1,23	6,90	6,13	6,23	0,95
2,90	5,26	4,90	1,18	7,00	6,13	6,23	0,95
3,00	5,43	5,13	1,16	7,10	6,13	6,24	0,95
3,10	5,57	5,32	1,12	7,20	6,14	6,25	0,95
3,20	5,67	5,48	1,09	7,30	6,14	6,25	0,94
3,30	5,75	5,61	1,07	7,40	6,14	6,26	0,94
3,40	5,82	5,72	1,05	7,50	6,14	6,26	0,94
3,50	5,87	5,82	1,03	7,60	6,15	6,27	0,94
3,60	5,92	5,88	1,02	7,70	6,15	6,27	0,94
3,70	5,96	5,94	1,01	7,80	6,15	6,28	0,94
3,80	6,00	5,99	1,00	7,90	6,15	6,28	0,93
3,90	6,01	6,01	1,00	8,00	6,16	6,29	0,93
4,00	6,01	6,03	0,99	8,10	6,16	6,30	0,93
4,10	6,02	6,05	0,99	8,20	6,16	6,31	0,93
4,20	6,02	6,06	0,98	8,30	6,16	6,34	0,91
4,30	6,03	6,08	0,97	8,40	6,17	6,37	0,90
4,40	6,03	6,09	0,97	8,50	6,17	6,40	0,89
4,50	6,04	6,10	0,97	8,60	6,17	6,45	0,86
4,60	6,04	6,11	0,97	8,70	6,17	6,51	0,83
4,70	6,05	6,11	0,97	8,80	6,18	6,56	0,81
4,80	6,05	6,12	0,97	8,90	6,18	6,63	0,77
4,90	6,06	6,12	0,97	9,00	6,18	6,72	0,73
5,00	6,06	6,13	0,97	9,10	6,18	6,78	0,70
5,10	6,07	6,13	0,97	9,20	6,19	6,91	0,64
5,20	6,07	6,14	0,97	9,30	6,19	7,02	0,58
5,30	6,08	6,14	0,97	9,40	6,19	7,14	0,53
5,40	6,08	6,15	0,97	9,50	6,19	7,27	0,46
5,50	6,09	6,15	0,97	9,60	6,20	7,38	0,41
5,60	6,09	6,16	0,97	9,70	6,20	7,49	0,35
5,70	6,10	6,16	0,97	9,80	6,20	7,62	0,29
5,80	6,10	6,17	0,97	9,90	6,22	7,73	0,25
5,90	6,10	6,17	0,96	10,00	6,24	7,84	0,20
6,00	6,11	6,18	0,96				
6,10	6,11	6,18	0,96				



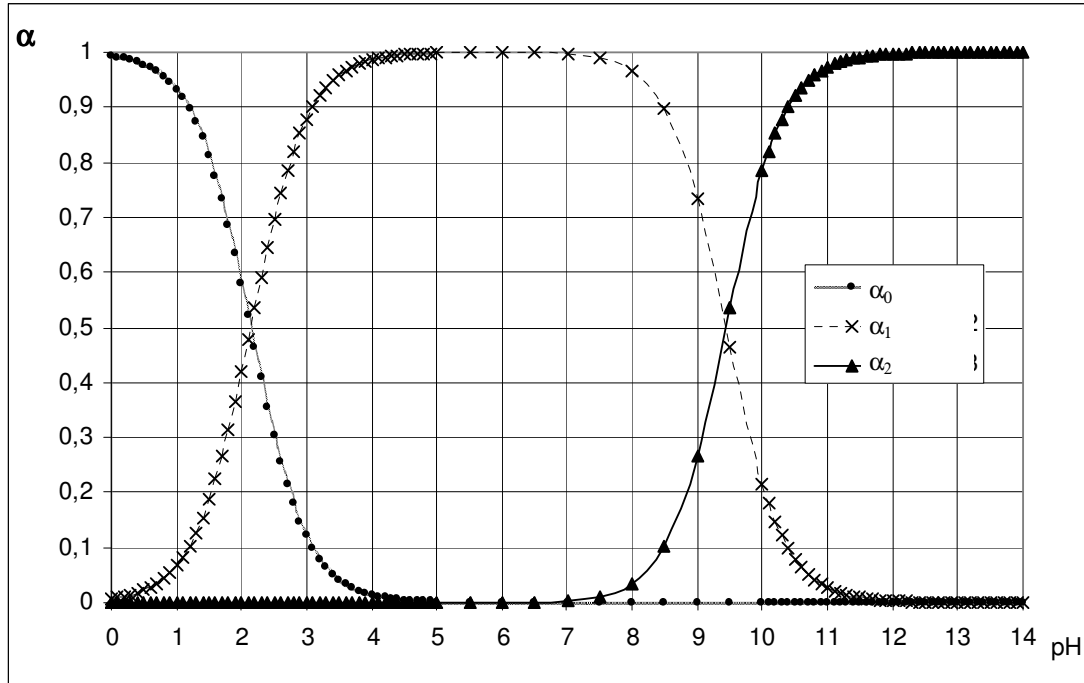
Grafik 6.1.2.2: Triptofanın $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi ($I=0,11; t=25^\circ\text{C}$)

$$\bar{n}_A = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_{1(\text{protonlanma})} = 9,44$$

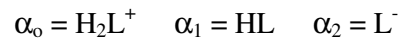
$$\bar{n}_A = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_{2(\text{protonlanma})} = 2,14$$

6.1.2.2. L-Triptofandan Türeyen Türlerin Bağlı Bollukları

Triptofan'dan türeyen çeşitli türlerin bağli bolluklarının pH a bağıli olarak değişimleri (4.8.13, 4.8.14, 4.8.16) formülleri kullanılarak bilgisayarla hesaplandı. Formülde $n = 2$; $pK_{a1} = 2,14$, $pK_{a2} = 9,44$ olarak alınıp $pH = 0-14$ arasında 0,1 birim aralıklarla hesaplama yapıldı (Grafik 6.1.2.3).



Grafik 6.1.2.3: Triptofan ligandından türeyen türlerin bağli bollukları ($I=0,11$; $t=25^{\circ}C$)



6.1.2.3. Metal Komplekslerinin Kararlılık Sabitlerinin Tayini

Çalışma yöntemi

a) Oluşan komplekslerin kararlılık sabitlerinin tayini için aşağıdaki çözeltiler Cu(II) ve Zn(II) metalleri için ayrı ayrı hazırlandı.

$4,00 \cdot 10^{-3}$ M amino asit ligandı (Tryptofan), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO₄ ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO₄ içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$4,00 \cdot 10^{-3}$ M amino asit ligandı (Tryptofan), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO₄, $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO₄ ve $2,00 \cdot 10^{-3}$ M **Cu(II)** içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$6,00 \cdot 10^{-3}$ M amino asit ligandı (Tryptofan), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO₄ ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO₄ içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$6,00 \cdot 10^{-3}$ M amino asit ligandı (Tryptofan), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO₄, $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO₄ ve $2,00 \cdot 10^{-3}$ M **Zn(II)** içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

Çalışmalarda ortamın iyonik kuvveti NaClO₄ çözeltisi kullanılarak 25°C de I=0,11 de sabit tutulmuştur.

b) Kararlılık sabitlerinin hesaplanması için her bir kompleks çalışılırken yapılan HClO₄ ve ligand titrasyonları sonucu bulunan $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla (Tablo 6.1.2.2) $\bar{n}_L$ değerleri ve bulunan $\bar{n}_L$ değerleri yardımıyla da bunlara karşılık gelen pL değerleri hesaplandı. $\bar{n}_L$ değerlerinin hesaplanmasında,

$$\bar{n}_L = \frac{(V_3 - V_2)(N + E^\circ + T_L^\circ (y - \bar{n}_A))}{(V^\circ + V_2) \cdot \bar{n}_A T_M^\circ} \quad (6.4)$$

formülü kullandı.

Burada;

Cu(II)-Tryptofan için:

V°	=	Başlangıç hacmi	=	50,0 mL
N	=	Bazının normalitesi	=	0,1000 N
T_L°	=	Toplam ligand konsantrasyonu	=	0,004 M
E°	=	Asit konsantrasyonu	=	0,0123 M
y	=	Verilen proton sayısı	=	1
T_M°	=	Toplam metal konsantrasyonu	=	0,002 M

Zn(II)-Tryptofan için:

V°	=	Başlangıç hacmi	=	50,0 mL
N	=	Bazının normalitesi	=	0,1000 N
T_L°	=	Toplam ligand konsantrasyonu	=	0,006 M
E°	=	Asit konsantrasyonu	=	0,0123 M
y	=	Verilen proton sayısı	=	1
T_M°	=	Toplam metal konsantrasyonu	=	0,002 M

Hazırlanan bu çözeltiler 0,1000 N NaOH çözeltisi ile potansiyometrik olarak titre edildi.

pL değerlerinin hesaplanmasında ise

$$pL = \text{Log} \frac{1 + \beta_1 [H^+] + \beta_2 [H^+]^2}{T_L^o - \bar{n}_L T_M^o} \quad (6.1.34)$$

formülü kullanıldı. Burada;

$$\beta_1 = K_1$$

Ligandın 1. protonlanma sabiti (6.1.35)

$$\beta_2 = K_1 K_2$$

Ligandın 2. protonlanma sabiti (6.1.36)

alınmıştır. Hesaplamalarda Excel’de oluşturulmuş olan bilgisayar programı kullanılmıştır.

Her metal için hesaplanan $\bar{n}_L$ ve pL değerleri yardımı ile $\bar{n}_L = f(pL)$ grafikleri çizildi.

Cu(II)-Tryptofan için ; $\bar{n}_L = 0,5$ ve $\bar{n}_L = 1,5$ değerlerine karşılık gelen pL değerlerinden $\text{Log}K_1$ ve $\text{Log}K_2$ kararlılık sabitleri,

Zn(II)-Tryptofan için; $\bar{n}_L = 0,5$, $\bar{n}_L = 1,5$ ve $\bar{n}_L = 2,5$ değerlerine karşılık gelen pL değerlerinden $\text{Log}K_1$, $\text{Log}K_2$ ve $\text{Log}K_3$ kararlılık sabitleri bulundu.

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

$$\text{Cu(II)-Tryptofan için} \quad K = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} = K_1 \cdot K_2 \quad (6.1.37)$$

$$\text{Zn(II)-Tryptofan için} \quad K = \frac{[ML_3]}{[M][L]^3} = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3$$

dir.

Koşullu oluşum sabiti ise,

$$\text{Cu(II)-Tryptofan için} \quad K' = \frac{[ML_2]}{[M'][L']^2} \quad (6.1.38)$$

$$\text{Zn(II)-Tryptofan için} \quad K' = \frac{[ML_3]}{[M'][L']^3} \quad \text{dir.}$$

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

$$\alpha_M = \frac{[M]}{[M']} \quad (6.1.39)$$

dir. Öte yandan $[L']$ ligandın her bir türünün toplam konsantrasyonudur. Grafik 6.1.2.3 de ligandın değişik pH'lardaki farklı türlerinin bağıl bollukları verilmiştir.

Kompleksi oluşturan tür, α_2 mol kesri ile belirlenen tür olduğuna göre

$$\alpha_2 = \frac{[L]}{[L']} \quad (6.1.40)$$

olur.

Bu değerleri K' (6.1.38) de yerine koyacak olursak,

$$\text{Cu(II)-Tryptofan için} \quad K = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} \alpha_M \cdot \alpha_2^2 \quad (6.1.41)$$

$$\text{Zn(II)-Tryptofan için} \quad K = \frac{[ML_3]}{[M][L]^3} \alpha_M \cdot \alpha_2^3$$

olarak bulunur.

$$\text{Cu(II)-Tryptofan için} \quad K' = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} = K_1 \cdot K_2 \quad (6.1.42)$$

Zn(II)-Tryptofan için

$$K' = \frac{[ML_3]}{[M][L]^3} = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3$$

olduğundan;

Cu(II)-Tryptofan

$$K' = K_1 \cdot K_2 \cdot \alpha_M \alpha_2^2 \quad (6.1.43)$$

Zn(II)-Tryptofan için

$$K' = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdot \alpha_M \alpha_2^3$$

dir.

Yüksek pH larda L-Tryptofan ile kompleks oluşumu etkileyen farklı tür ligand olarak yalnız OH^- bulunduğu için metallerin hidrokso kompleksi oluşturmaları göz önüne alındı. Bu nedenle α_M 'in hesaplanmasında metallerin hidrokso komplekslerinin oluşum sabitleri kullanıldı (Tablo 6.1.1.3).

$$\text{Cu(II) ve Zn(II) için: } \alpha_M = \frac{1}{1 + \beta_1[OH^-] + \beta_2[OH^-]^2 + \beta_3[OH^-]^3 + \beta_4[OH^-]^4} \quad (6.1.44)$$

Her bir metal için $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiklerinden bulunan K değerleri, α_M ve Grafik 6.1.2.3'teki α_2 değerleri yardımı ile (6.1.43), (6.1.44) formüllerinden koşullu oluşum sabitleri hesaplandı.

Hesaplamalar için Excel'de oluşturulmuş olan bilgisayar programı kullanılmıştır.

6.1.2.4 Cu (II) - Triptofan Kompleksinin İncelenmesi

Bölüm 6.1.2.3 te anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımları potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları Tablo 6.1.2.3 te potansiyometrik titrasyon eğrileri Grafik 6.1.2.4 te verilmiştir.

Titrasyon sırasında başlangıçta renksiz olan çözelti pH $\approx$ 3,1 de mavileşmeye başladı, pH = 5,0-6,0 arası mavilik iyice koyulaştı, pH $\approx$ 10,2 de çökme başladı.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinin (Grafik 6.1.2.4) incelenmesinde Ligand ve Ligand + Metal eğrilerinin belirgin bir biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı görülmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (6.1.4) ve (6.1.34) formülleri kullanılarak $\bar{n}_L$ ve pL değerleri hesaplandı. Sonuçlar Tablo 6.1.2.4 te verilmiştir. Bulunan değerler yardımıyla $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiği çizildi (Grafik 6.1.2.5).

Buradan Cu(II)–Triptofan kompleksinin (1:2) kararlılık sabitleri

$$\bar{n}_L = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_1 = 8,43 \quad : \quad K_1 = 2,69 \cdot 10^8 \quad (6.1.45)$$

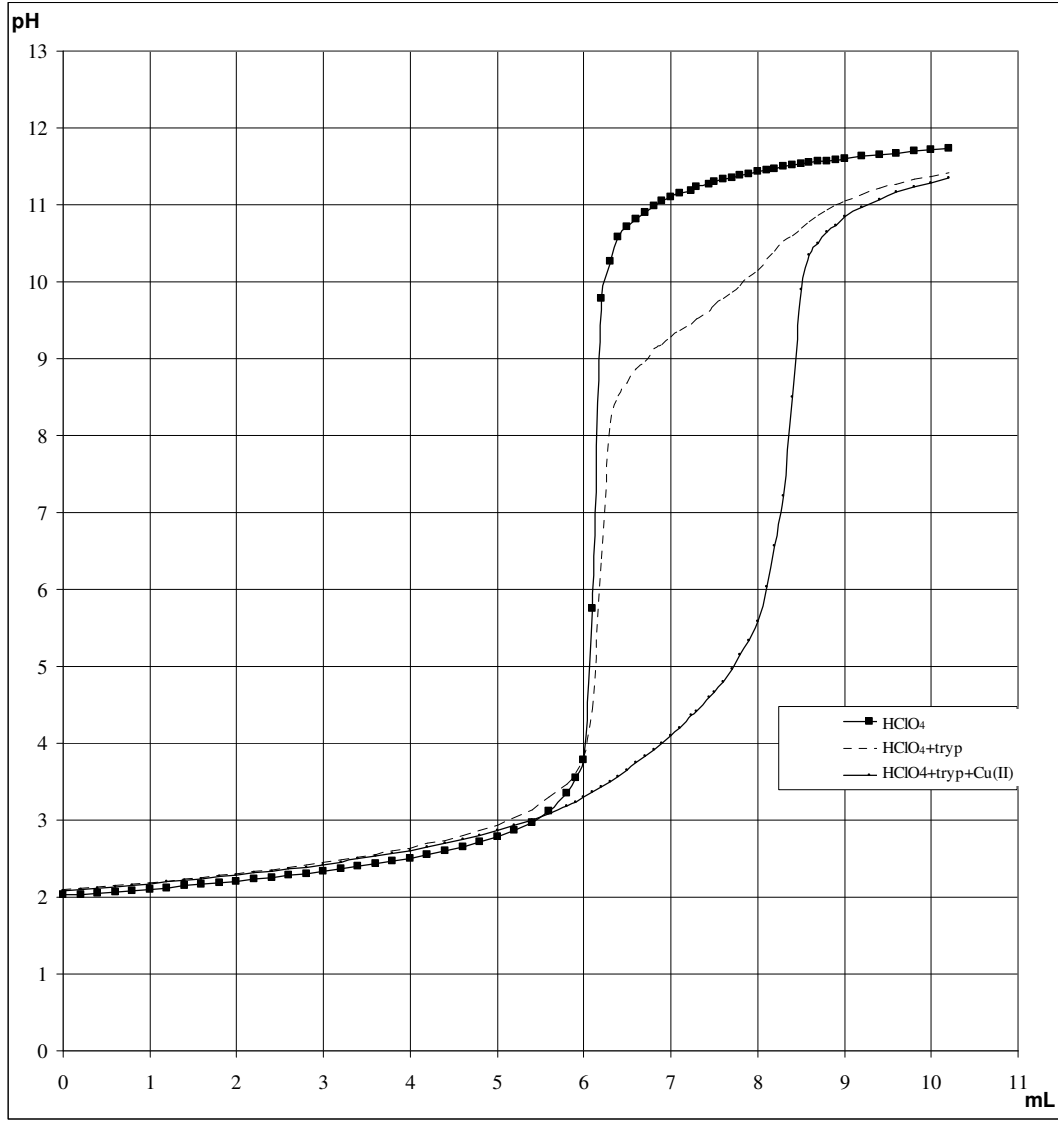
$$\bar{n}_L = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_2 = 7,69 \quad : \quad K_2 = 4,90 \cdot 10^7 \quad (6.1.46)$$

olarak alındı.

Bulunan bu kararlılık sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH'a bağlı olarak değişimi (6.1.13) formülü ile Excel'de hesaplandı ve grafiği çizildi. (Grafik 6.1.2.6)

Tablo 6.1.2.3: Cu(II) – Triptofan kompleksi için titrasyon değerleri (I=0,11;t=25°C)

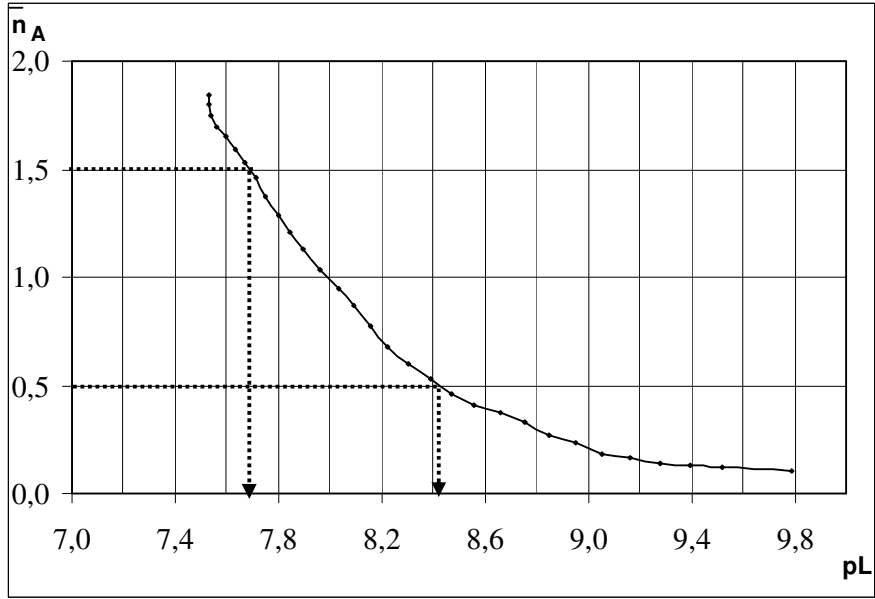
0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH tryp	pH Cu(tryp) ₂	0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH tryp	pH Cu(tryp) ₂
0,00	2,03	2,10	2,09	6,50	10,72	8,69	3,66
0,20	2,04	2,11	2,10	6,60	10,82	8,87	3,75
0,40	2,05	2,13	2,12	6,70	10,90	8,97	3,83
0,60	2,07	2,15	2,13	6,80	10,98	9,13	3,91
0,80	2,09	2,17	2,16	6,90	11,04	9,19	4,01
1,00	2,10	2,19	2,18	7,00	11,10	9,28	4,10
1,20	2,12	2,21	2,20	7,10	11,15	9,38	4,19
1,40	2,14	2,23	2,22	7,20	11,19	9,44	4,37
1,60	2,16	2,25	2,24	7,30	11,23	9,52	4,42
1,80	2,18	2,28	2,26	7,40	11,27	9,62	4,60
2,00	2,21	2,30	2,29	7,50	11,30	9,71	4,66
2,20	2,23	2,33	2,31	7,60	11,33	9,78	4,81
2,40	2,25	2,36	2,34	7,70	11,36	9,87	4,96
2,60	2,28	2,39	2,36	7,80	11,38	9,96	5,15
2,80	2,30	2,42	2,39	7,90	11,41	10,06	5,34
3,00	2,34	2,45	2,42	8,00	11,43	10,15	5,58
3,20	2,36	2,49	2,46	8,10	11,45	10,29	6,04
3,40	2,40	2,52	2,49	8,20	11,47	10,40	6,57
3,60	2,43	2,56	2,53	8,30	11,49	10,53	7,21
3,80	2,47	2,60	2,56	8,40	11,51	10,61	8,50
4,00	2,51	2,64	2,61	8,50	11,53	10,70	9,89
4,20	2,55	2,69	2,65	8,60	11,55	10,78	10,35
4,40	2,60	2,74	2,70	8,70	11,56	10,86	10,49
4,60	2,65	2,80	2,75	8,80	11,57	10,94	10,66
4,80	2,71	2,86	2,80	8,90	11,59	11,00	10,73
5,00	2,79	2,94	2,86	9,00	11,60	11,05	10,85
5,20	2,87	3,04	2,93	9,20	11,63	11,13	10,97
5,40	2,97	3,14	3,00	9,40	11,65	11,21	11,07
5,60	3,12	3,29	3,09	9,60	11,67	11,27	11,16
5,80	3,36	3,47	3,18	9,80	11,69	11,33	11,23
5,90	3,56	3,62	3,24	10,00	11,72	11,37	11,29
6,00	3,78	3,81	3,29	10,20	11,73	11,42	11,35
6,10	5,75	4,45	3,37				
6,20	9,79	6,41	3,43				
6,30	10,27	8,17	3,50				
6,40	10,59	8,51	3,57				



Grafik 6.1.2.4: Cu(II)-Tryptofan kompleksi için potansiyometrik titrasyon eğrisi
(I=0,11;t=25°C)

Tablo 6.1.2.4.:Cu(II)-Tryptofan kompleksi için $\bar{n}_L$ ve pL değer leri (I=0,11;t=25°C)

pH	V ₃	$\bar{n}_L$	pL
2,20	1,23	0,08	9,93
2,30	2,11	0,11	9,79
2,40	2,85	0,13	9,66
2,50	3,44	0,12	9,52
2,60	3,97	0,13	9,40
2,70	4,41	0,14	9,28
2,80	4,79	0,17	9,16
2,90	5,11	0,18	9,05
3,00	5,39	0,23	8,95
3,10	5,63	0,27	8,85
3,20	5,83	0,33	8,75
3,30	6,01	0,38	8,66
3,40	6,15	0,41	8,56
3,50	6,29	0,46	8,47
3,60	6,43	0,54	8,39
3,70	6,55	0,60	8,31
3,80	6,66	0,67	8,23
3,90	6,78	0,77	8,16
4,00	6,89	0,87	8,09
4,10	7,00	0,97	8,03
4,20	7,10	1,07	7,97
4,30	7,16	1,11	7,90
4,40	7,26	1,21	7,84
4,50	7,34	1,29	7,79
4,60	7,40	1,34	7,72
4,70	7,53	1,46	7,71
4,80	7,60	1,53	7,67
4,90	7,66	1,59	7,63
5,00	7,72	1,65	7,60
5,10	7,77	1,70	7,56
5,20	7,83	1,75	7,54
5,30	7,88	1,80	7,53
5,40	7,92	1,84	7,53
5,50	7,97	1,88	7,55

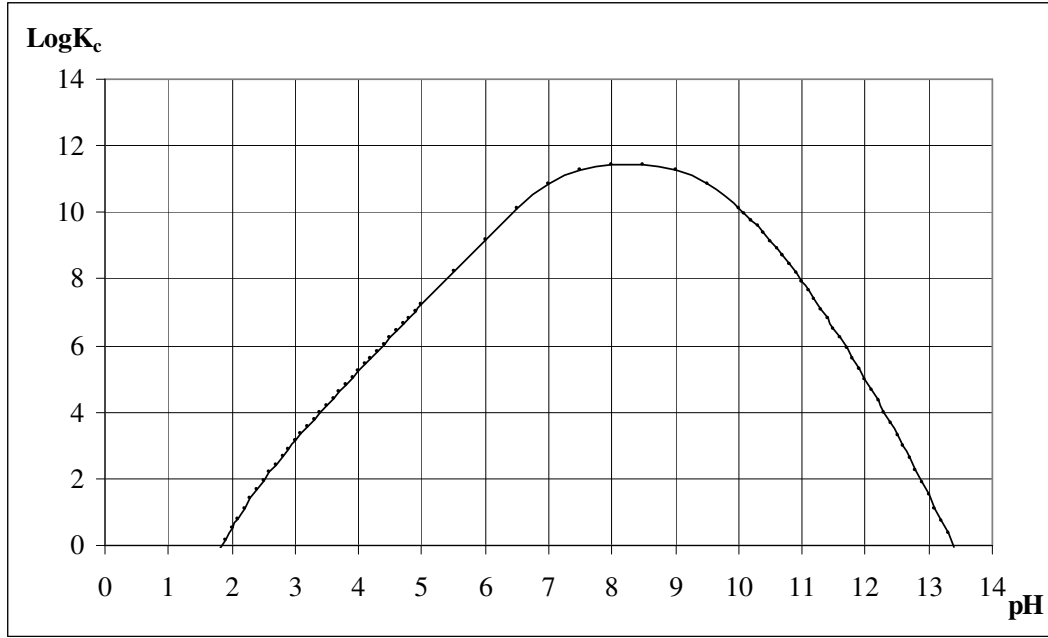


Grafik 6.1.2.5: Cu(II)- Tryptofan kompleksi için $\bar{n}_L = f(pL)$ eğrisi ($I=0,11$; $t=25^\circ\text{C}$)

$\bar{n}_L = 0,5$ için $\text{Log}K_1 = 8,43$

$\bar{n}_L = 1,5$ için $\text{Log}K_2 = 7,69$

$\text{Log } \beta = 16,12$



Grafik 6.1.2.6: Cu(II)-Tryptofan kompleksi için koşullu oluşum eğrisi (I=0,11;t=25°C)

$$\text{LogK}_C = 11,44$$

Grafğin incelenmesinden koşullu oluşum sabitinin pH = 7,00-9,50 arasında $\text{LogK}_C = 11,44$; $K' = 2,75 \cdot 10^{11}$ maksimum değere ulaştığı, kompleksleşmenin pH=1,80-13,40 aralığında ortaya çıktığı görülmektedir.

6.1.2.5 Zn (II) - Triptofan Kompleksinin İncelenmesi

Bölüm 6.1.2.3 te anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımları potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları Tablo 6.1.2.5 te potansiyometrik titrasyon eğrileri Grafik 6.1.2.7 de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinin (Grafik 6.1.2.7) incelenmesinde Ligand ve Ligand + Metal eğrilerinin belirgin bir biçimde ayrıldıkları yeni kompleksleşmenin ortaya çıktığı görülmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (6.1.4) ve (6.1.34) formülleri kullanılarak $\bar{n}_L$ ve pL değerleri hesaplandı. Sonuçlar Tablo 6.1.2.6 da verilmiştir. Bulunan değerler yardımıyla $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiği çizildi (Grafik 6.1.2.8).

Buradan Zn(II)–Triptofan kompleksinin (1:3) kararlılık sabitleri

$$\bar{n}_L = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_1 = 4,82 \quad ; \quad K_1 = 6,61 \cdot 10^4 \quad (6.1.47)$$

$$\bar{n}_L = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_2 = 4,10 \quad ; \quad K_2 = 1,26 \cdot 10^4 \quad (6.1.48)$$

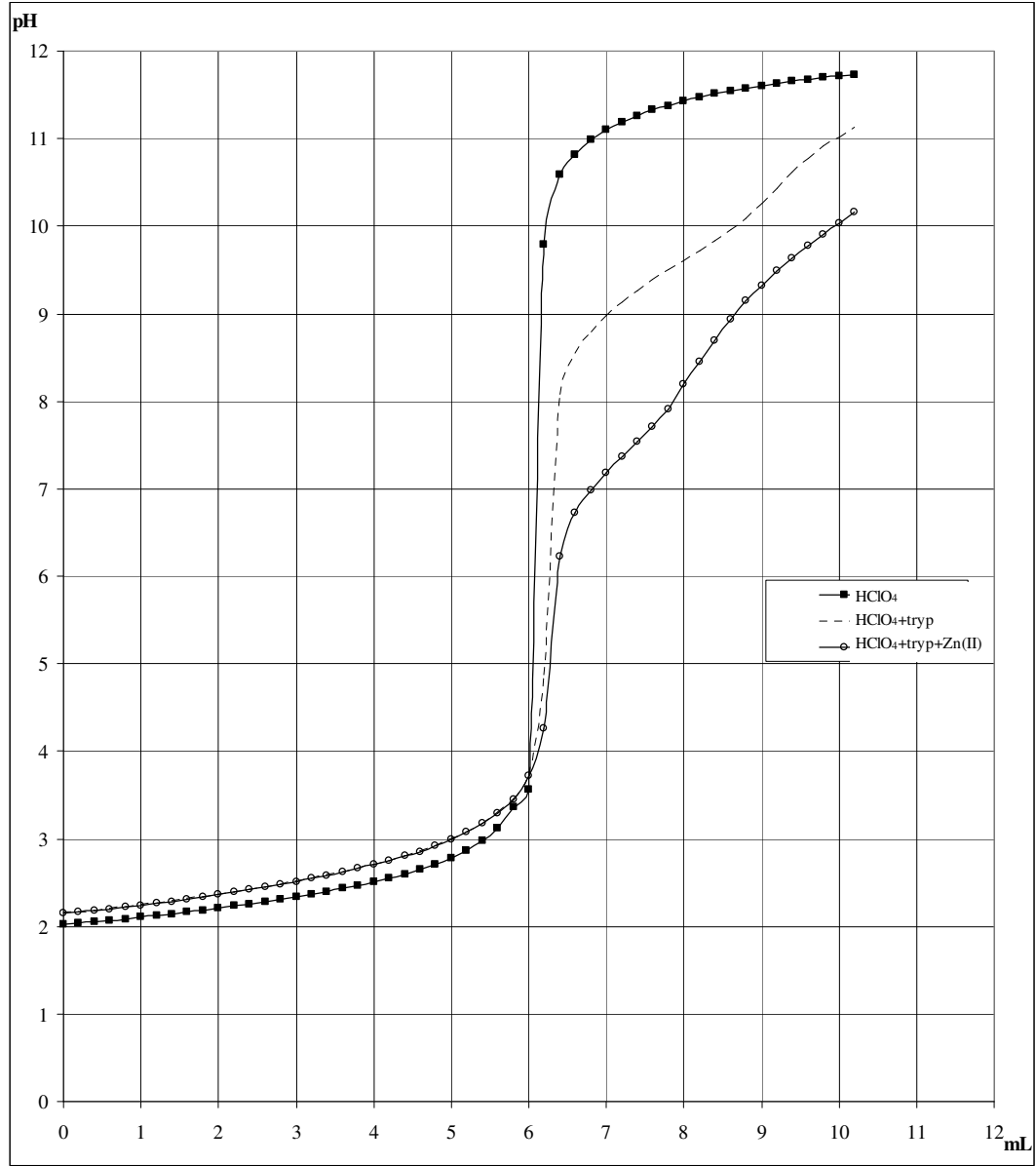
$$\bar{n}_L = 2,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_2 = 3,43 \quad ; \quad K_2 = 2,69 \cdot 10^3 \quad (6.1.49)$$

olarak alındı.

Bulunan bu kararlılık sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH a bağlı olarak değişimi (6.1.13) formülü ile Excel’de hesaplandı ve grafiği çizildi (Grafik 6.1.2.9).

Tablo 6.1.2.5: Zn(II) – Triptofan kompleksi için titrasyon değerleri (I=0,11;t=25°C)

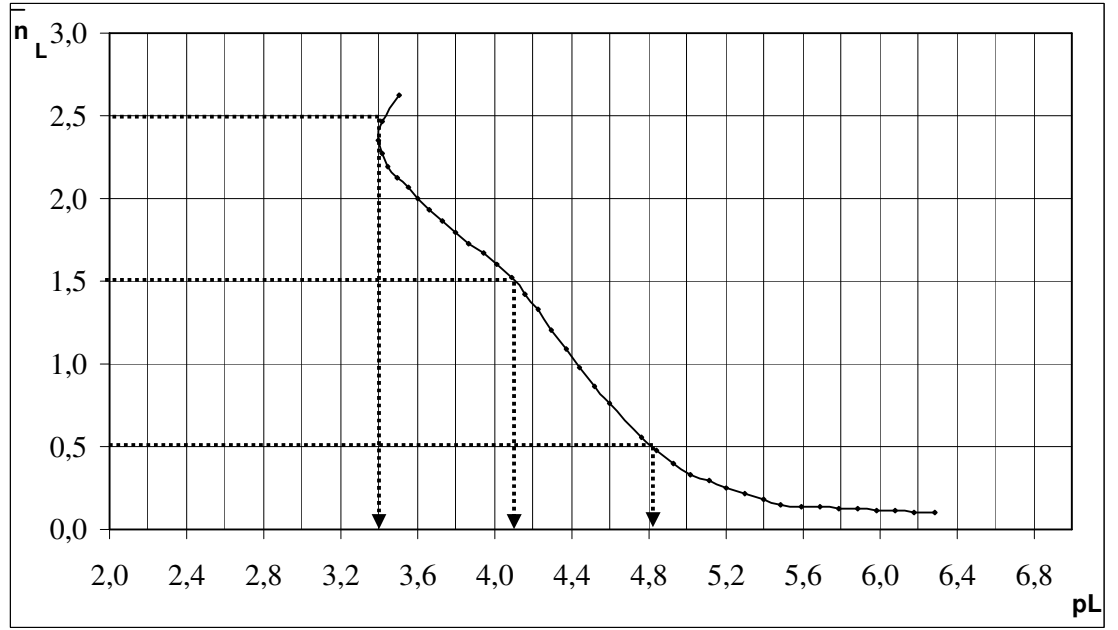
0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH tryp	pH Zn(tryp) ₃	0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH tryp	pH Zn(tryp) ₃
0,00	2,03	2,16	2,16	8,00	11,43	9,61	8,19
0,20	2,04	2,17	2,17	8,20	11,47	9,72	8,45
0,40	2,05	2,18	2,18	8,40	11,51	9,84	8,70
0,60	2,07	2,21	2,20	8,60	11,55	9,96	8,93
0,80	2,09	2,23	2,22	8,80	11,57	10,09	9,16
1,00	2,10	2,25	2,24	9,00	11,60	10,26	9,32
1,20	2,12	2,27	2,26	9,20	11,63	10,43	9,49
1,40	2,14	2,29	2,29	9,40	11,65	10,62	9,64
1,60	2,16	2,32	2,31	9,60	11,67	10,77	9,78
1,80	2,18	2,34	2,34	9,80	11,69	10,92	9,91
2,00	2,21	2,37	2,36	10,00	11,72	11,02	10,03
2,20	2,23	2,40	2,39	10,20	11,73	11,14	10,16
2,40	2,25	2,43	2,42				
2,60	2,28	2,45	2,45				
2,80	2,30	2,49	2,48				
3,00	2,34	2,52	2,51				
3,20	2,36	2,55	2,55				
3,40	2,40	2,59	2,58				
3,60	2,43	2,63	2,62				
3,80	2,47	2,67	2,66				
4,00	2,51	2,71	2,71				
4,20	2,55	2,76	2,75				
4,40	2,60	2,81	2,80				
4,60	2,65	2,87	2,86				
4,80	2,71	2,93	2,92				
5,00	2,79	3,00	2,99				
5,20	2,87	3,08	3,08				
5,40	2,97	3,18	3,18				
5,60	3,12	3,31	3,29				
5,80	3,36	3,46	3,46				
6,00	3,56	3,73	3,72				
6,20	9,79	4,87	4,27				
6,40	10,59	8,08	6,22				
6,60	10,82	8,55	6,72				
6,80	10,98	8,79	6,98				
7,00	11,10	8,98	7,18				
7,20	11,19	9,13	7,37				
7,40	11,27	9,27	7,53				
7,60	11,33	9,40	7,71				
7,80	11,38	9,50	7,91				



Grafik 6.1.2.7: Zn(II)-Tryptofan kompleksi için potansiyometrik titrasyon eğrisi
($I=0,11$; $t=25^\circ\text{C}$)

Tablo 6.1.2.6.:Zn(II)-Triptofan kompleksi için $\bar{n}_L$ ve pL değerleri (I=0,11;t=25°C)

pH	V ₃	$\bar{n}_L$	pL	pH	V ₃	$\bar{n}_L$	pL
5,40	6,32	0,10	6,28	9,00	8,66	2,27	3,42
5,50	6,33	0,10	6,18	9,10	8,75	2,36	3,40
5,60	6,34	0,11	6,08	9,20	8,85	2,47	3,42
5,70	6,35	0,12	5,99	9,30	8,97	2,62	3,50
5,80	6,36	0,12	5,89				
5,90	6,37	0,13	5,79				
6,00	6,38	0,13	5,69				
6,10	6,39	0,14	5,59				
6,20	6,40	0,15	5,49				
6,30	6,43	0,18	5,40				
6,40	6,47	0,21	5,30				
6,50	6,51	0,25	5,21				
6,60	6,55	0,29	5,11				
6,70	6,59	0,33	5,02				
6,80	6,66	0,40	4,93				
6,90	6,74	0,47	4,84				
7,00	6,82	0,56	4,76				
7,20	7,03	0,76	4,60				
7,30	7,13	0,86	4,52				
7,40	7,24	0,97	4,44				
7,50	7,36	1,09	4,37				
7,60	7,48	1,21	4,30				
7,70	7,59	1,33	4,23				
7,80	7,69	1,42	4,16				
7,90	7,79	1,52	4,09				
8,00	7,86	1,60	4,01				
8,10	7,94	1,67	3,94				
8,20	8,01	1,73	3,87				
8,30	8,09	1,80	3,80				
8,40	8,16	1,86	3,73				
8,50	8,24	1,93	3,66				
8,60	8,32	2,00	3,60				
8,70	8,40	2,07	3,55				
8,80	8,49	2,12	3,49				
8,90	8,57	2,20	3,45				



Grafik 6.1.2.8: Zn(II)-Tryptofan kompleksi için $\bar{n}_L = f(pL)$ eğrisi ($I=0,11$; $t=25^\circ C$)

$$\bar{n}_L = 0,5 \text{ için } \text{Log}K_1 = 4,82$$

$$\bar{n}_L = 1,5 \text{ için } \text{Log}K_2 = 4,10$$

$$\bar{n}_L = 2,5 \text{ için } \text{Log}K_2 = 3,43$$

$$\text{Log } \beta = 12,35$$



Grafik 6.1.2.9: Zn(II)-Tryptofan kompleksi için koşullu oluşum eğrisi (I=0,11;t=25°C)

$$\text{LogK}_C = 9,28$$

Grafiğin incelenmesinden koşullu oluşum sabitinin pH = 8,50-9,80 arasında $\text{LogK}_C = 9,28$; $K' = 1,91 \cdot 10^9$ maksimum değere ulaştığı ve kompleksleşmenin pH=5,40-13,40 aralığında ortaya çıktığı görülmektedir.

6.1.3. L-Lösinin Protonlanma Sabitinin ve Metallerle Oluşum ve Koşullu Oluşum Sabitlerinin Tayini

6.1.3.1. L-Lösinin Protonlanma Sabitinin Tayini

a) $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Ligand (L-Lösin), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 içeren distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi. Titrasyon sonuçları Tablo 6.1.3.1 ve Grafik 6.1.3.1'de verilmiştir.

b) Ligandın protonlanma sabitlerinin bulunması için IRWING ve ROSSOTTI tarafından verilen yöntem (4.7.3) uyarınca HClO_4 , L-Lösin + HClO_4 içeren çözeltilerin titrasyon eğrilerinden (Grafik 6.1.3.1) ortalama $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Hesaplama için,

$$\bar{n}_A = y + \frac{(V_1 - V_2)(N + E^o)}{(V^o + V_1)T_L^o} \quad (6.1.1)$$

formülü kullanıldı. Burada;

$$V^o = \text{Başlangıç hacmi} = 50,0 \text{ mL}$$

$$N = \text{Bazın normalitesi} = 0,1000 \text{ N}$$

$$T_L^o = \text{Ligandın konsantrasyonu} = 0,004 \text{ M}$$

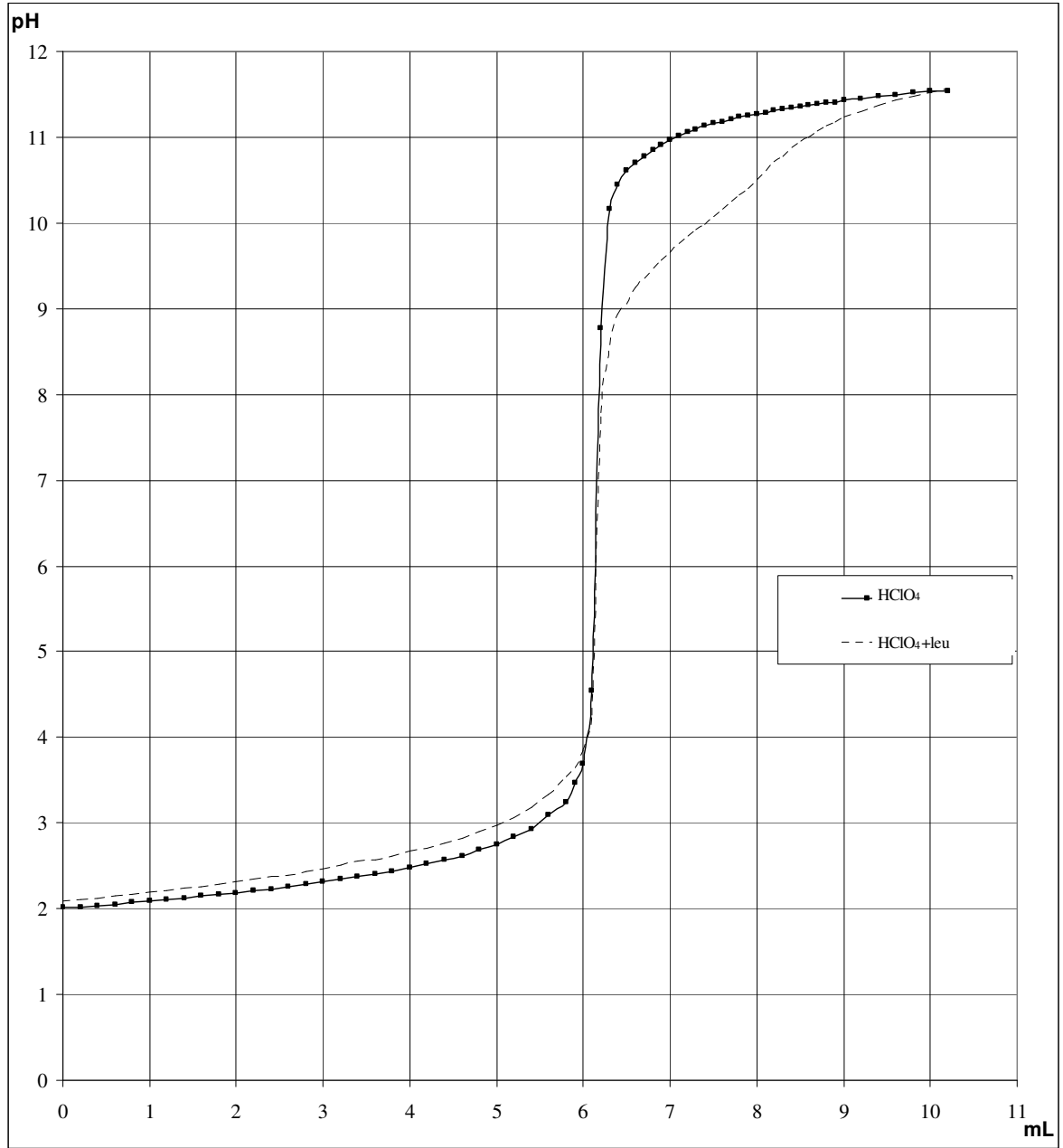
$$E^o = \text{HClO}_4 \text{ konsantrasyonu} = 0,0123 \text{ M}$$

$$y^* = \text{Verilen proton sayısı} = 1$$

* y sabiti ligandın yapısında bulunan asidik proton sayısıdır.

Tablo 6.1.3.1: Lösin ve HClO₄'in potansiyometrik titrasyon değerleri (I=0,11;t=25 C)

0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH leu	0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH leu
0,00	2,01	2,09	7,00	10,97	9,66
0,20	2,02	2,11	7,10	11,02	9,77
0,40	2,03	2,13	7,20	11,06	9,86
0,60	2,05	2,15	7,30	11,10	9,92
0,80	2,07	2,17	7,40	11,13	9,99
1,00	2,09	2,19	7,50	11,16	10,07
1,20	2,11	2,21	7,60	11,18	10,16
1,40	2,13	2,24	7,70	11,21	10,25
1,60	2,15	2,26	7,80	11,23	10,33
1,80	2,17	2,29	7,90	11,25	10,40
2,00	2,19	2,31	8,00	11,27	10,51
2,20	2,21	2,35	8,10	11,29	10,61
2,40	2,23	2,37	8,20	11,31	10,71
2,60	2,25	2,40	8,30	11,33	10,78
2,80	2,28	2,43	8,40	11,34	10,88
3,00	2,31	2,46	8,50	11,35	10,95
3,20	2,34	2,50	8,60	11,37	11,00
3,40	2,37	2,55	8,70	11,38	11,08
3,60	2,40	2,58	8,80	11,40	11,13
3,80	2,44	2,62	8,90	11,41	11,19
4,00	2,48	2,67	9,00	11,43	11,24
4,20	2,52	2,71	9,20	11,45	11,30
4,40	2,57	2,77	9,40	11,47	11,37
4,60	2,62	2,82	9,60	11,49	11,43
4,80	2,69	2,90	9,80	11,52	11,48
5,00	2,75	2,97	10,00	11,53	11,53
5,20	2,84	3,06	10,20	11,54	11,57
5,40	2,93	3,18			
5,60	3,09	3,33			
5,80	3,25	3,54			
5,90	3,47	3,64			
6,00	3,70	3,85			
6,10	4,54	4,27			
6,20	8,77	7,78			
6,30	10,16	8,58			
6,40	10,44	8,93			
6,50	10,61	9,06			
6,60	10,70	9,25			
6,70	10,78	9,36			
6,80	10,85	9,48			
6,90	10,91	9,57			



Grafik 6.1.3.1: HClO_4 ve Lösinin potansiyometrik titrasyon eğrileri
($I=0,11$; $t=25^\circ\text{C}$)

Grafik 6.1.3.1 den okunan V_1 ve V_2 hacimleri yardımı ile çeşitli pH değerlerine karşılık olan $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Elde edilen $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ grafiği çizildi. Sonuçlar Tablo 6.1.3.2 ve Grafik 6.1.3.2 de verilmiştir.

Bu grafikten $\bar{n}_A = 0,5$ ve $\bar{n}_A = 1,5$ değerlerine karşılık gelen $\text{Log}K_1$ ve $\text{Log}K_2$ değerleri okundu, bu değerlerin literatür değerleri ile uyum içinde olduğu görülmüştür.

$$\bar{n}_A = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_1 = 9,91; \quad K_1 = 8,13 \cdot 10^9 \quad (6.1.52)$$

$$\bar{n}_A = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_2 = 2,36; \quad K_2 = 2,29 \cdot 10^2 \quad (6.1.53)$$

L-Lösinin asit sabitleri ise,

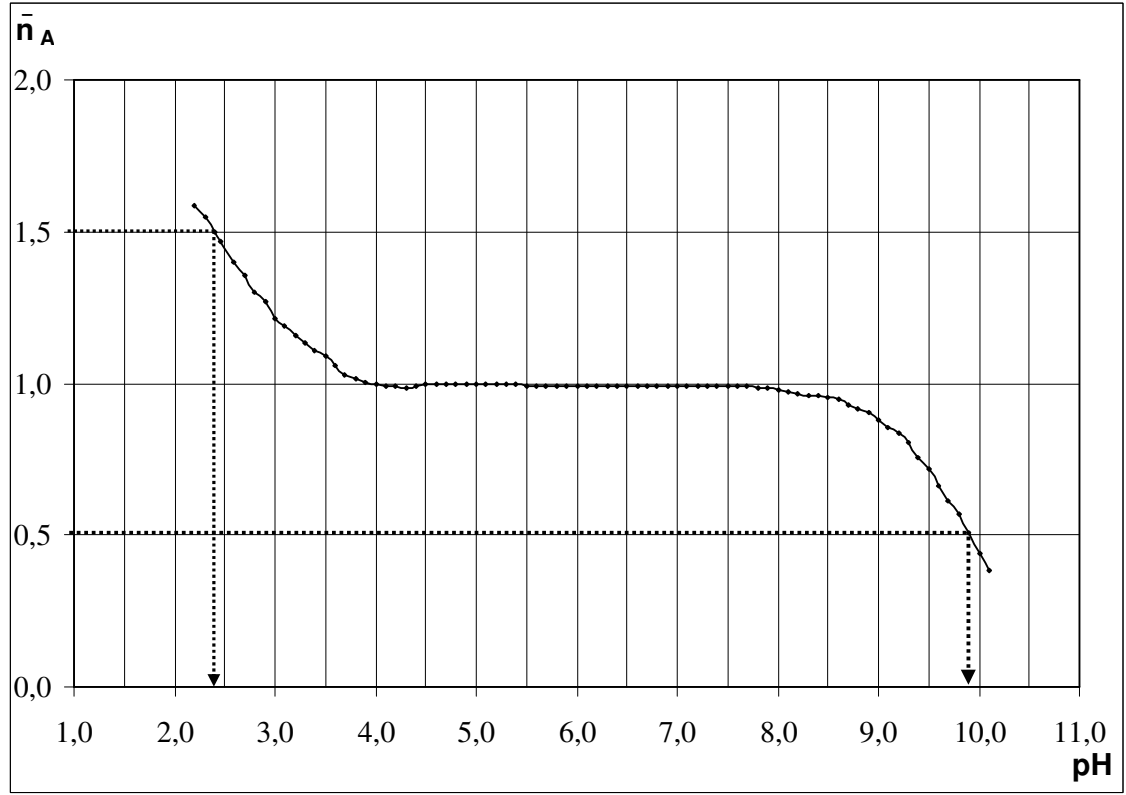
$$\text{Log}K_1 = \text{p}K_{a_2} = 9,91; \quad K_2 = 1,23 \cdot 10^{-10} \quad (6.1.54)$$

$$\text{Log}K_2 = \text{p}K_{a_1} = 2,36; \quad K_1 = 4,36 \cdot 10^{-3} \quad (6.1.55)$$

Çalışmalarda ortamın iyonik kuvveti NaClO_4 çözeltisi kullanılarak 25°C de $I=0,11$ de sabit tutulmuştur.

Tablo 6.1.3.2. L s nin pH, $\bar{n}_A$ değerleri (I=0,11;t=25 C)

pH	V ₁	V ₂	$\bar{n}_A$	pH	V ₁	V ₂	$\bar{n}_A$
2,20	2,15	1,06	1,59	6,20	6,14	6,16	0,99
2,30	2,93	1,89	1,55	6,30	6,14	6,16	0,99
2,40	3,52	2,62	1,47	6,40	6,14	6,16	0,99
2,50	4,10	3,18	1,48	6,50	6,15	6,16	0,99
2,60	4,52	3,71	1,42	6,60	6,15	6,17	0,99
2,70	4,84	4,14	1,36	6,70	6,15	6,17	0,99
2,80	5,11	4,52	1,30	6,80	6,15	6,17	0,99
2,90	5,33	4,81	1,27	6,90	6,16	6,17	0,99
3,00	5,49	5,07	1,21	7,00	6,16	6,18	0,99
3,10	5,62	5,27	1,18	7,10	6,16	6,18	0,99
3,20	5,74	5,43	1,16	7,20	6,16	6,18	0,99
3,30	5,82	5,56	1,13	7,30	6,17	6,19	0,99
3,40	5,87	5,66	1,11	7,40	6,17	6,19	0,99
3,50	5,91	5,74	1,09	7,50	6,17	6,19	0,99
3,60	5,96	5,84	1,06	7,60	6,17	6,19	0,99
3,70	5,99	5,93	1,03	7,70	6,17	6,20	0,99
3,80	6,01	5,98	1,02	7,80	6,18	6,20	0,99
3,90	6,02	6,01	1,01	7,90	6,18	6,21	0,98
4,00	6,04	6,04	1,00	8,00	6,18	6,23	0,98
4,10	6,05	6,06	0,99	8,10	6,18	6,24	0,97
4,20	6,06	6,08	0,99	8,20	6,19	6,25	0,97
4,30	6,07	6,10	0,99	8,30	6,19	6,27	0,96
4,40	6,08	6,10	0,99	8,40	6,19	6,28	0,96
4,50	6,10	6,11	0,99	8,50	6,19	6,29	0,95
4,60	6,10	6,11	1,00	8,60	6,20	6,31	0,94
4,70	6,10	6,11	1,00	8,70	6,20	6,34	0,93
4,80	6,11	6,12	1,00	8,80	6,20	6,36	0,92
4,90	6,11	6,12	1,00	8,90	6,21	6,39	0,91
5,00	6,11	6,12	1,00	9,00	6,22	6,45	0,88
5,10	6,11	6,12	0,99	9,10	6,22	6,52	0,85
5,20	6,12	6,13	0,99	9,20	6,23	6,56	0,83
5,30	6,12	6,13	0,99	9,30	6,24	6,62	0,81
5,40	6,12	6,13	0,99	9,40	6,25	6,74	0,76
5,50	6,12	6,14	0,99	9,50	6,25	6,82	0,72
5,60	6,13	6,14	0,99	9,60	6,26	6,94	0,66
5,70	6,13	6,14	0,99	9,70	6,27	7,04	0,62
5,80	6,13	6,14	0,99	9,80	6,27	7,14	0,57
5,90	6,13	6,15	0,99	9,90	6,28	7,27	0,51
6,00	6,13	6,15	0,99	10,00	6,29	7,42	0,44
6,10	6,14	6,15	0,99	10,10	6,30	7,53	0,39



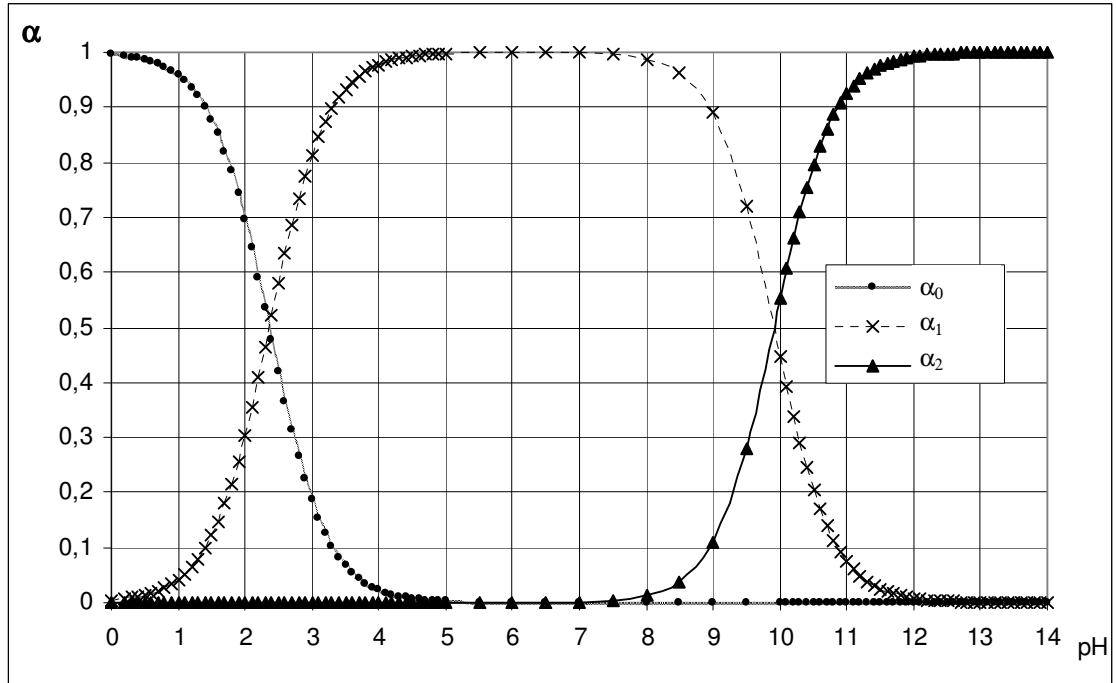
Grafik 6.1.3.2: LÖSİNİN $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ EĞRİSİ ($I=0,11; t=25^\circ\text{C}$)

$$\bar{n}_A = 0,5 \text{ için } \text{Log}K_1 (\text{protonlanma}) = 9,91$$

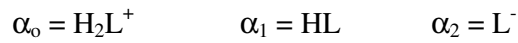
$$\bar{n}_A = 1,5 \text{ için } \text{Log}K_2 (\text{protonlanma}) = 2,36$$

6.1.3.2. L-Lösinden Türeyen Türlerin Bağlı Bollukları

L-Lösinden türeyen çeşitli türlerin bağli bolluklarının pH a bağıli olarak değışimleri (4.8.13, 4.8.14, 4.8.16) formülleri kullanılarak bilgisayarla hesaplandı. Formülde L-Lösin için $n=2$; dissosiyasyon sabitleri $pK_{a1} = 2,36$, $pK_{a2} = 9,91$ olarak alınıp $pH = 0-14$ arasında 0,1 birim aralıklarla hesaplama yapıldı (Grafik 6.1.3.3).



Grafik 6.1.3.3:Lösinden türeyen türlerin bağli bollukları ($I=0,11$; $t=25^{\circ}C$)



6.1.3.3. Metal Komplekslerinin Kararlılık Sabitlerinin Tayini

Çalışma yöntemi

a) Oluşan komplekslerin kararlılık sabitlerinin tayini için aşağıdaki çözeltiler Cu(II) ve Zn(II) metalleri için ayrı ayrı hazırlandı.

$4,00 \cdot 10^{-3}$ M amino asit ligandı (Lösin), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO₄ ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO₄ içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$4,00 \cdot 10^{-3}$ M amino asit ligandı (Lösin), $1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO₄, $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO₄ ve $2,00 \cdot 10^{-3}$ M **Cu(II)** içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

Çalışmalarda ortamın iyonik kuvveti NaClO₄ çözeltisi kullanılarak 25°C de I=0,11 de sabit tutulmuştur.

b) Kararlılık sabitlerinin hesaplanması için kompleks çalışılırken yapılan HClO₄ ve ligand titrasyonları sonucu bulunan $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla (Tablo 6.1.3.2) $\bar{n}_L$ değerleri ve bulunan $\bar{n}_L$ değerleri yardımıyla da bunlara karşılık gelen pL değerleri hesaplandı. $\bar{n}_L$ değerlerinin hesaplanmasında,

$$\bar{n}_L = \frac{(V_3 - V_2)(N + E^o + T^o_L(y - \bar{n}_A))}{(V^o + V_2) \cdot \bar{n}_A T^o_M} \quad (6.1.4)$$

formülü kullanıldı.

Burada;

Cu(II)-Lösin için:

$$\begin{aligned} V^{\circ} &= \text{Başlangıç hacmi} &= 50,0 \text{ mL} \\ N &= \text{Bazının normalitesi} &= 0,1000 \text{ N} \\ T_L^{\circ} &= \text{Toplam ligand konsantrasyonu} &= 0,004 \text{ M} \\ E^{\circ} &= \text{Asit konsantrasyonu} &= 0,0123 \text{ M} \\ y &= \text{Verilen proton sayısı} &= 1 \\ T_M^{\circ} &= \text{Toplam metal konsantrasyonu} &= 0,002 \text{ M} \end{aligned}$$

Hazırlanan tüm bu çözeltiler 0,1000 N NaOH çözeltisi ile potansiyometrik olarak titre edildi.

pL değerlerinin hesaplanmasında ise

$$pL = \text{Log} \frac{1 + \beta_1 [H^+] + \beta_2 [H^+]^2}{T_L^{\circ} - \bar{n}_L T_M^{\circ}} \quad (6.1.34)$$

formülü kullanıldı. Burada;

$$\beta_1 = K_1 \quad (6.1.56)$$

Ligandın 1. protonlanma sabiti

$$\beta_2 = K_1 \cdot K_2 \quad (6.1.57)$$

Ligandın 2. protonlanma sabitidir.

Hesaplamalarda Excel’de oluşturulmuş olan bilgisayar programı kullanılmıştır.

Her metal için hesaplanan $\bar{n}_L$ ve pL değerleri yardımı ile $\bar{n}_L = f(pL)$ grafikleri çizildi.

$\bar{n}_L = 0,5$ ve $\bar{n}_L = 1,5$ değerlerine karşılık gelen pL değerlerinden $\text{Log}K_1$ ve $\text{Log}K_2$ kararlılık sabitleri,

c) Her bir kompleksin koşullu oluşum sabitleri pH'a bağlı olarak hesaplandı.

Kompleksin toplam kararlılık sabiti

$$K = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} = K_1 \cdot K_2 \quad \text{dir.} \quad (6.1.58)$$

Koşullu oluşum sabiti ise,

$$K' = \frac{[ML_2]}{[M'][L]^2} \quad \text{dir.} \quad (6.1.59)$$

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

$$\alpha_M = \frac{[M]}{[M']} \quad (6.1.60)$$

dir. Öte yandan $[L']$ ligandın her bir türünün toplam konsantrasyonudur. (Grafik 6.1.3.3) de ligandın değişik pH'lardaki farklı türlerinin bağlı bollukları verilmiştir. Kompleksi oluşturan tür, α_2 mol kesri ile belirlenen tür olduğuna göre

$$\alpha_2 = \frac{[L]}{[L']} \quad (6.1.61)$$

olur. Bu değerleri K' (6.1.59) de yerine koyacak olursak,

$$K' = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} \alpha_M \cdot \alpha_2^2 \quad (6.1.62)$$

olarak bulunur.

$$K = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} = K_1 \cdot K_2 \quad (6.1.63)$$

olduğu için

$$K' = K_1 \cdot K_2 \cdot \alpha_M \alpha_2^2 \quad \text{dir.} \quad (6.1.64)$$

Yüksek pH larda Lösin ile kompleks oluşumu etkileyen farklı tür ligand olarak yalnız OH^- bulunduğu için metallerin hidrokso kompleksi oluşturmaları göz önüne alındı. Bu nedenle α_M in hesaplanmasında metallerin hidrokso komplekslerinin oluşum sabitleri kullanıldı (Tablo 6.1.1.3).

$$\text{Cu(II) ve Zn(II) için: } \alpha_M = \frac{1}{1 + \beta_1[\text{OH}^-] + \beta_2[\text{OH}^-]^2 + \beta_3[\text{OH}^-]^3 + \beta_4[\text{OH}^-]^4} \quad (6.1.65)$$

Her bir metal için $\bar{n}_L = f(\text{pL})$ grafiklerinden bulunan K değerleri, α_M ve Grafik 6.1.3.3'teki α_2 değerleri yardımı ile (6.1.64), (6.1.65) formüllerinden koşullu oluşum sabitleri hesaplandı.

Hesaplamalar için Excel'de oluşturulmuş olan bilgisayar programı kullanılmıştır.

6.1.3.4 Cu (II) - Lösin Kompleksinin İncelenmesi

Bölüm 6.1.3.3 te anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımları potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları Tablo 6.1.3.3 de potansiyometrik titrasyon eğrileri Grafik 6.1.3.4'te verilmiştir.

Titrasyon sırasında başlangıçta renksiz olan çözelti $pH \approx 3,1$ de mavileşmeye başladı, $pH = 5,0-6,0$ arası mavilik iyice koyulaştı, $pH \approx 10,2$ 'de çökme başladı.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinin (Grafik 6.1.3.4) incelenmesinde Ligand ve Ligand + Metal eğrilerinin belirgin bir biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı görülmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (6.1.4) ve (6.1.5) formülleri kullanılarak $\bar{n}_L$ ve pL değerleri hesaplandı. Sonuçlar Tablo 6.1.3.4 te verilmiştir. Bulunan değerler yardımıyla $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiği çizildi (Grafik 6.1.3.5).

Buradan Cu(II)–Lösin kompleksinin (1:2) kararlılık sabitleri

$$\bar{n}_L = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_1 = 8,39 \quad : \quad K_1 = 2,46 \cdot 10^8 \quad (6.1.66)$$

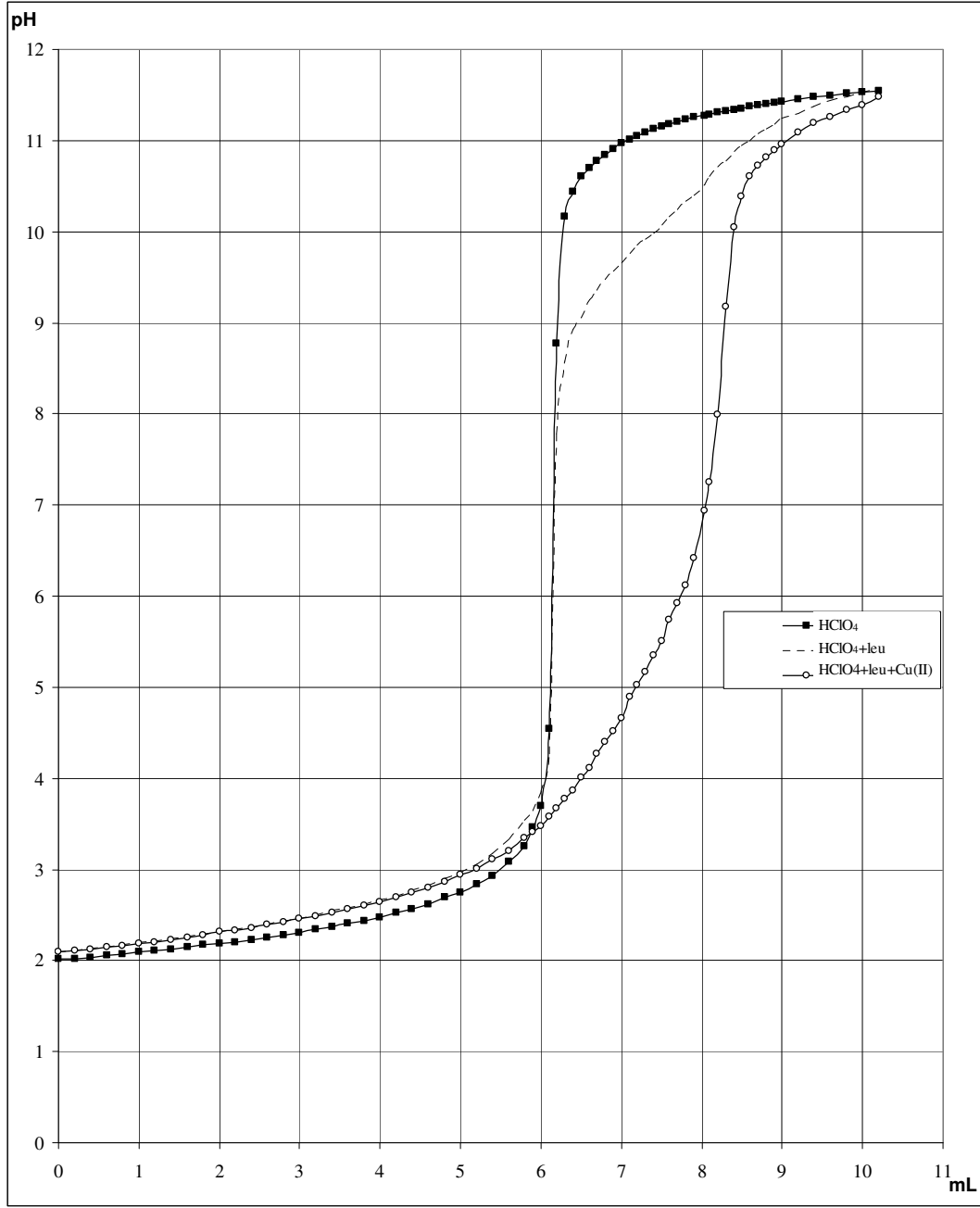
$$\bar{n}_L = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_2 = 7,11 \quad : \quad K_2 = 1,29 \cdot 10^7 \quad (6.1.67)$$

olarak alındı.

Bulunan bu kararlılık sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH a bağlı olarak değişimi (6.1.13) formülü ile Excel'de hesaplandı ve grafiği çizildi. (Grafik 6.1.3.6)

Tablo 6.1.3.3: Cu(II) – Lösin kompleksi için titrasyon değerleri (I=0,11;t=25°C)

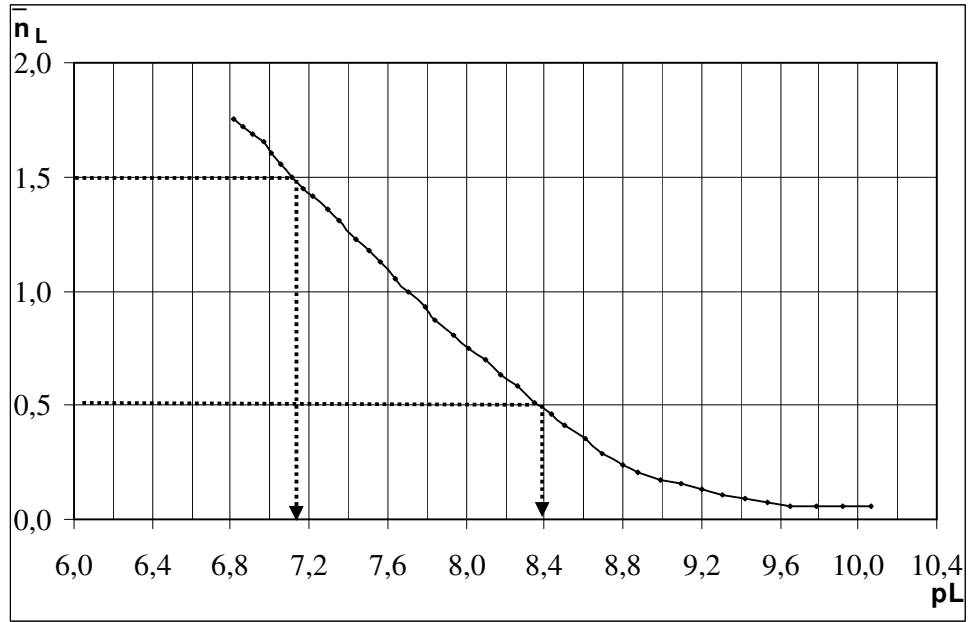
0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH leu	pH Cu(leu) ₂	0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH leu	pH Cu(leu) ₂
0,00	2,01	2,09	2,09	7,10	11,02	9,77	4,89
0,20	2,02	2,11	2,10	7,20	11,06	9,86	5,02
0,40	2,03	2,13	2,12	7,30	11,10	9,92	5,16
0,60	2,05	2,15	2,14	7,40	11,13	9,99	5,34
0,80	2,07	2,17	2,16	7,50	11,16	10,07	5,50
1,00	2,09	2,19	2,18	7,60	11,18	10,16	5,74
1,20	2,11	2,21	2,21	7,70	11,21	10,25	5,92
1,40	2,13	2,24	2,23	7,80	11,23	10,33	6,12
1,60	2,15	2,26	2,26	7,90	11,25	10,40	6,41
1,80	2,17	2,29	2,28	8,00	11,27	10,51	6,93
2,00	2,19	2,31	2,31	8,10	11,29	10,61	7,25
2,20	2,21	2,35	2,33	8,20	11,31	10,71	7,99
2,40	2,23	2,37	2,36	8,30	11,33	10,78	9,17
2,60	2,25	2,40	2,39	8,40	11,34	10,88	10,05
2,80	2,28	2,43	2,42	8,50	11,35	10,95	10,39
3,00	2,31	2,46	2,46	8,60	11,37	11,00	10,60
3,20	2,34	2,50	2,49	8,70	11,38	11,08	10,72
3,40	2,37	2,55	2,53	8,80	11,40	11,13	10,81
3,60	2,40	2,58	2,56	8,90	11,41	11,19	10,89
3,80	2,44	2,62	2,60	9,00	11,43	11,24	10,96
4,00	2,48	2,67	2,64	9,20	11,45	11,30	11,09
4,20	2,52	2,71	2,70	9,40	11,47	11,37	11,19
4,40	2,57	2,77	2,74	9,60	11,49	11,43	11,26
4,60	2,62	2,82	2,80	9,80	11,52	11,48	11,33
4,80	2,69	2,90	2,86	10,00	11,53	11,53	11,39
5,00	2,75	2,97	2,94	10,20	11,54	11,57	11,48
5,20	2,84	3,06	3,01				
5,40	2,93	3,18	3,11				
5,60	3,09	3,33	3,20				
5,80	3,25	3,54	3,34				
5,90	3,47	3,64	3,41				
6,00	3,70	3,85	3,48				
6,10	4,54	4,27	3,57				
6,20	8,77	7,78	3,68				
6,30	10,16	8,58	3,77				
6,40	10,44	8,93	3,86				
6,50	10,61	9,06	4,01				
6,60	10,70	9,25	4,11				
6,70	10,78	9,36	4,26				
6,80	10,85	9,48	4,41				
6,90	10,91	9,57	4,52				
7,00	10,97	9,66	4,67				



Grafik 6.1.3.4: Cu(II)-Lösın kompleksi için potansiyometrik titrasyon eğrisi
(I=0,11;t=25°C)

Tablo 6.1.3.4.:Cu(II)-Lösın kompleksi için $\bar{n}_L$ ve pL değeri (I=0,11;t=25°C)

pH	V ₃	$\bar{n}_L$	pL
2,50	3,27	0,06	10,06
2,60	3,79	0,06	9,92
2,70	4,22	0,06	9,79
2,80	4,59	0,05	9,65
2,90	4,90	0,07	9,53
3,00	5,18	0,09	9,42
3,10	5,39	0,10	9,30
3,20	5,60	0,15	9,20
3,30	5,74	0,16	9,09
3,40	5,89	0,21	8,99
3,50	6,03	0,26	8,90
3,60	6,13	0,27	8,80
3,70	6,23	0,29	8,70
3,80	6,33	0,35	8,61
3,90	6,43	0,41	8,52
4,00	6,49	0,46	8,43
4,10	6,59	0,53	8,35
4,20	6,66	0,58	8,26
4,30	6,73	0,63	8,18
4,40	6,80	0,70	8,10
4,50	6,85	0,75	8,01
4,60	6,90	0,80	7,93
4,70	7,02	0,91	7,87
4,80	7,06	0,95	7,79
4,90	7,11	0,99	7,71
5,00	7,18	1,07	7,64
5,10	7,26	1,14	7,57
5,20	7,32	1,20	7,51
5,30	7,38	1,25	7,44
5,40	7,44	1,31	7,37
5,50	7,50	1,37	7,31
5,60	7,54	1,41	7,24
5,70	7,58	1,45	7,17
5,80	7,63	1,50	7,11
5,90	7,69	1,55	7,06
6,00	7,74	1,60	7,01
6,10	7,79	1,65	6,97
6,20	7,83	1,69	6,91
6,30	7,86	1,72	6,86
6,40	7,90	1,75	6,81

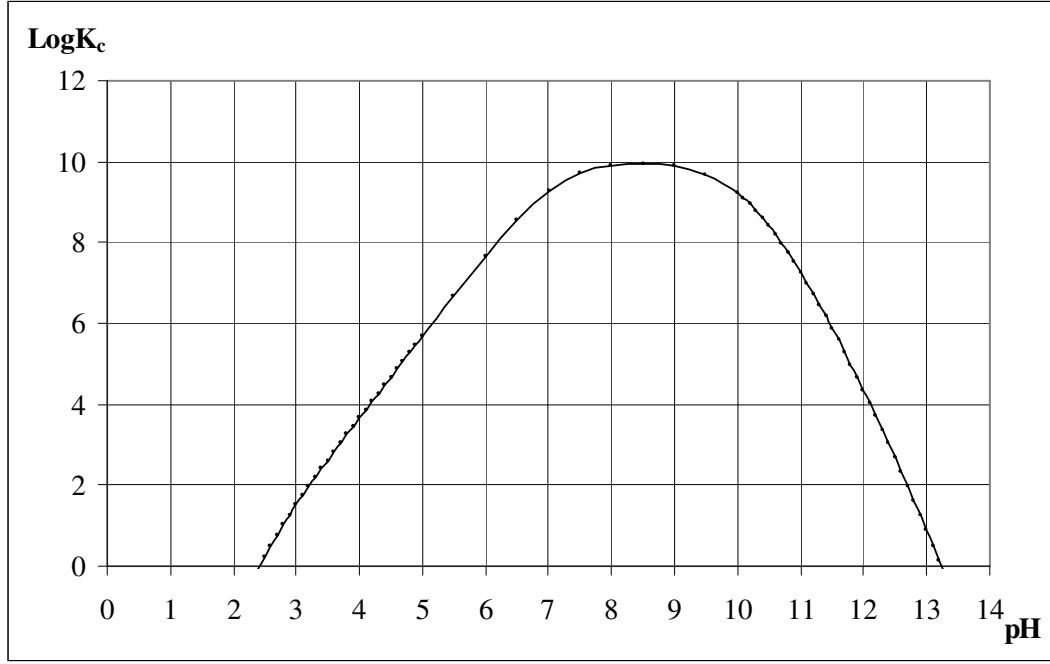


Grafik 6.1.3.5: Cu(II)- Lysin kompleksi için $\bar{n}_L = f(pL)$ eğrisi ($I=0,11$; $t=25^\circ\text{C}$)

$$\bar{n}_L = 0,5 \text{ için } \text{Log}K_1 = 8,39$$

$$\bar{n}_L = 1,5 \text{ için } \text{Log}K_2 = 7,11$$

$$\text{Log } \beta = 15,50$$



Grafik 6.1.3.6: Cu(II)-Lösin kompleksi için koşullu oluşum eğrisi (I=0,11;t=25°C)

$$\text{LogK}_C = 9,94$$

Grafiğin incelenmesinden koşullu oluşum sabitinin $\text{pH} = 7,50-9,50$ arasında $\text{LogK}_C = 9,94$; $K' = 8,71 \cdot 10^9$ maksimum değere ulaştığı ve kompleksleşmenin $\text{pH}=2,40-13,20$ aralığında ortaya çıktığı görülmektedir.

6.1.4. Karışık Kompleksler

6.1.4.1. Cu(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin incelenmesi

a) Aspirin ve Tryptofan'ın Cu(II) metaliyle oluşturduğu kompleksin kararlılık sabitinin tayini için aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

1:1:1 oranı için:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 ve $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 , $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Cu(II), $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Tryptofan ve $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

1:2:2 oranı için:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 , $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Cu(II), $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Tryptofan ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

1:1:2 oranı için:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 , $2,00 \cdot 10^{-3}$ M **Cu(II)**, $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Triptofan ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

Yukarıda kompleks oluşumunun gözlemlendiği karışımlara ilişkin deneysel prosedür verilmiştir. Bunların yanısıra 1:2:1 oranında hazırlanan karışımın da titrasyonu yapıldı ancak bu bileşimde herhangi bir üçlü kompleks oluşumuna dair anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

Çalışmalarda ortamın iyonik kuvveti NaClO_4 çözeltisi kullanılarak 25°C de $I=0,11$ de sabit tutulmuştur.

b) Kararlılık sabiti büyük olan Metal - Ligand ikili sisteminin metal iyonu gibi hareket ettiği ve aynı metal ile daha zayıf kompleks yapan ligandın ikincil ligand olarak bu Metal - Ligand sistemine bağlandığı düşüncesinden yola çıkılmıştır.

c) Kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında, ikili komplekslerde olduğu gibi HClO_4 ve ligand titrasyonları sonucunda potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (Grafik 6.1.4.1) elde edilen V_2 , V_3 değerleri ile bulunan $\bar{n}_A$ değerleri ve ikincil ligandın (Aspirin) protonlanma sabiti yardımıyla ($\text{Log}K=3,45$), (6.1.4) ve (6.1.5) formülleri kullanılarak hesaplanan $\bar{n}_L$ ve pL değerleri Tablo 6.1.4.2 de verilmiştir. $\bar{n}_L$ değerlerinin hesaplanmasında,

$$\bar{n}_L = \frac{(V_3 - V_2)(N + E^\circ + T^\circ_L(y - \bar{n}_A))}{(V^\circ + V_2) \cdot \bar{n}_A T^\circ_M} \quad (6.1.4)$$

pL değerlerinin hesaplanmasında ise

$$pL = \text{Log} \frac{1 + \beta_1 [H^+]}{T_L^o - \bar{n}_L T_M^o} \quad (6.1.5)$$

formülleri kullanıldı.

Bulunan değerler yardımı ile $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiği çizilmiştir (Grafik 6.1.4.2).

Üçlü komplekslerde; (6.1.1) formülündeki y ve $\bar{n}_A$ değerleri ikincil liganda (Aspirin) ait değerlerdir. (6.1.4) formülünde kullanılan β' 'da yine ikincil liganda (Aspirin) ait β değerleridir. Kararlılık sabiti büyük olan Metal - Ligand olarak Cu(II)-Tryptofan alındı.

Potansiyometrik titrasyon eğrileri incelendiğinde, $HClO_4$; Aspirin + $HClO_4$; $HClO_4$ + Cu(II) + Tryptofan + Aspirin eğrilerinin belirgin bir biçimde ayrıldıkları görülmekte olup, bu ayrılmalar karışık kompleksin ortaya çıktığını göstermektedir (Grafik 6.1.4.1).

1:1:2 bileşimindeki Cu(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin deneysel yoldan bulunan oluşum sabitinin ($\text{Log } \beta_2$), koşullu oluşum grafiğinden bulunan değerle uyum içinde olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, oluşan kompleksin Cu(II)(tryp)(ASA)₂ kompleksi olduğu görülmüştür.

Titrasyon sırasında başlangıçta renksiz olan Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:2) karışım çözeltisinde pH = 3,3-3,4 de açık mavi renk oluştu ve pH $\approx$ 7,2 de çökelti oluşumu başladı.

1:1:2 bileşimindeki Cu(II) - Tryptofan - Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri

$$\bar{n}_L = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log} K_1 = 2,98 ; \quad K_1 = 9,55.10^2 \quad (6.1.68)$$

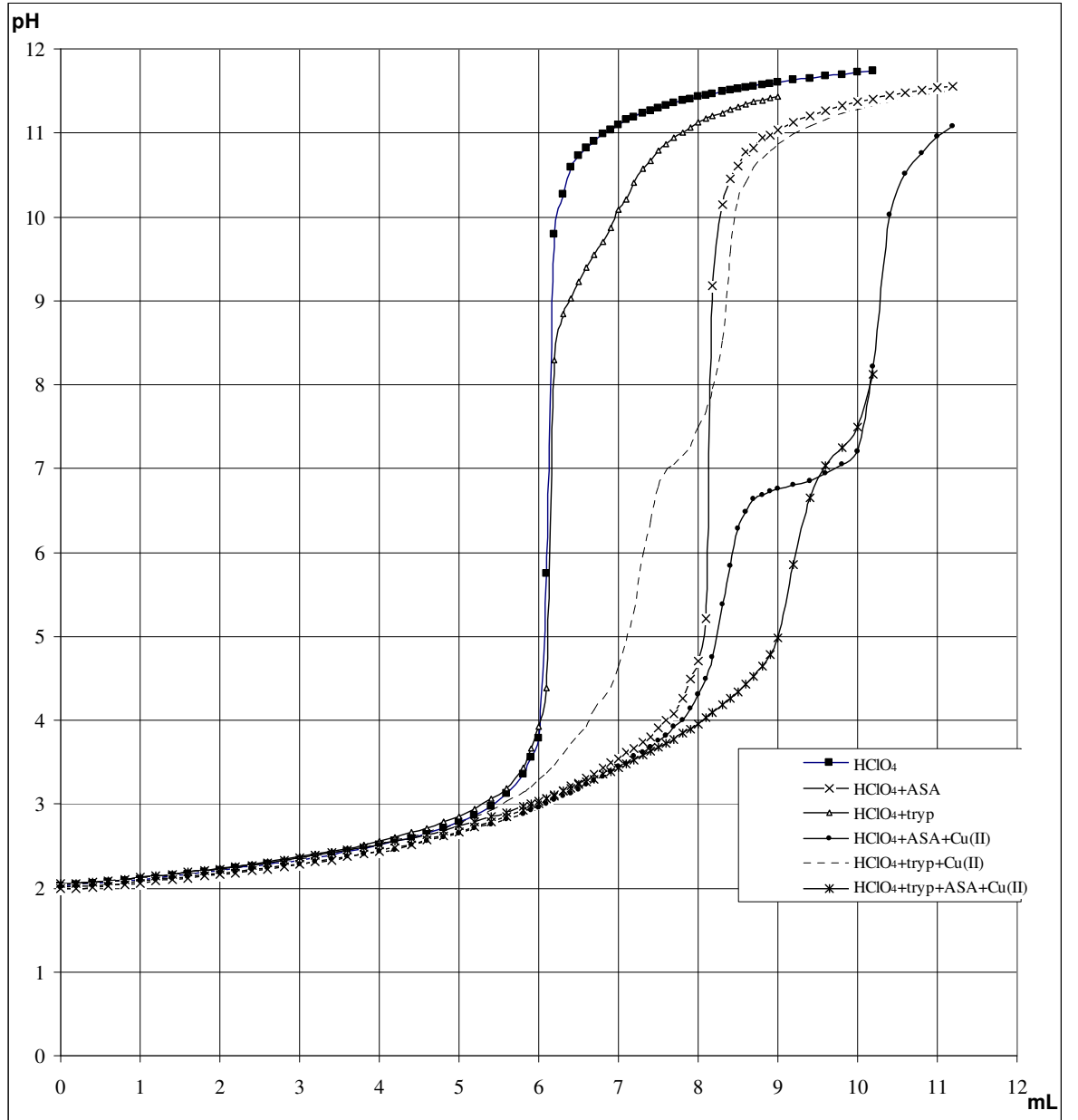
$$\bar{n}_L = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log} K_2 = 3,36; \quad K_2 = 2,29.10^3 \quad (6.1.69)$$

olarak bulundu.

Tablo 6.1.4.1: Cu(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri (I=0,11;t=25°C)

0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	pH tryp	pH Cu(ASA) ₂	pH Cu(tryp)	pH Cu(tryp)(ASA) ₂
0,00	2,03	1,99	2,05	2,01	2,04	2,05
0,20	2,04	2,00	2,06	2,02	2,05	2,06
0,40	2,05	2,01	2,07	2,03	2,06	2,07
0,60	2,07	2,03	2,09	2,04	2,08	2,08
0,80	2,09	2,04	2,11	2,06	2,10	2,10
1,00	2,10	2,06	2,13	2,08	2,12	2,12
1,20	2,12	2,08	2,15	2,09	2,14	2,14
1,40	2,14	2,10	2,17	2,11	2,16	2,16
1,60	2,16	2,12	2,19	2,13	2,18	2,18
1,80	2,18	2,14	2,21	2,16	2,20	2,20
2,00	2,21	2,16	2,23	2,17	2,22	2,23
2,20	2,23	2,18	2,26	2,20	2,24	2,25
2,40	2,25	2,21	2,29	2,22	2,27	2,27
2,60	2,28	2,23	2,31	2,24	2,30	2,30
2,80	2,30	2,25	2,34	2,27	2,32	2,33
3,00	2,34	2,28	2,37	2,29	2,35	2,35
3,20	2,36	2,31	2,41	2,32	2,38	2,39
3,40	2,40	2,34	2,44	2,35	2,42	2,41
3,60	2,43	2,37	2,48	2,37	2,45	2,45
3,80	2,47	2,40	2,52	2,41	2,49	2,48
4,00	2,51	2,44	2,56	2,44	2,53	2,52
4,20	2,55	2,48	2,60	2,45	2,57	2,56
4,40	2,60	2,51	2,66	2,52	2,61	2,60
4,60	2,65	2,57	2,71	2,55	2,67	2,64
4,80	2,71	2,61	2,79	2,60	2,72	2,69
5,00	2,79	2,67	2,86	2,65	2,78	2,74
5,20	2,87	2,73	2,95	2,71	2,85	2,79
5,40	2,97	2,79	3,06	2,76	2,93	2,85
5,60	3,12	2,86	3,19	2,82	3,03	2,90
5,80	3,36	2,93	3,43	2,89	3,15	2,97
5,90	3,56	2,97	3,66	2,92	3,21	3,01
6,00	3,78	3,01	3,93	2,96	3,29	3,04
6,10	5,75	3,06	4,38	3,01	3,38	3,07
6,20	9,79	3,10	8,29	3,04	3,47	3,11
6,30	10,27	3,15	8,84	3,10	3,60	3,16
6,40	10,59	3,22	9,03	3,13	3,72	3,19
6,50	10,72	3,25	9,22	3,17	3,83	3,23
6,60	10,82	3,30	9,39	3,24	3,93	3,26
6,70	10,90	3,36	9,55	3,28	4,12	3,30
6,80	10,98	3,43	9,70	3,33	4,26	3,35
6,90	11,04	3,49	9,88	3,39	4,40	3,39

0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	pH tryp	pH Cu(ASA) ₂	pH Cu(tryp)	pH Cu(tryp)(ASA) ₂
7,00	11,10	3,54	10,08	3,45	4,65	3,44
7,10	11,15	3,62	10,20	3,49	4,96	3,48
7,20	11,19	3,66	10,41	3,58	5,29	3,53
7,30	11,23	3,73	10,57	3,62	5,98	3,58
7,40	11,27	3,81	10,67	3,68	6,37	3,63
7,50	11,30	3,90	10,79	3,75	6,79	3,68
7,60	11,33	3,99	10,87	3,82	6,97	3,72
7,70	11,36	4,08	10,94	3,93	7,05	3,78
7,80	11,38	4,25	11,01	4,00	7,16	3,84
7,90	11,41	4,48	11,06	4,14	7,27	3,90
8,00	11,43	4,71	11,12	4,30	7,49	3,96
8,10	11,45	5,21	11,17	4,49	7,67	4,02
8,20	11,47	9,18	11,20	4,70	7,96	4,09
8,30	11,49	10,15	11,24	5,38	8,54	4,18
8,40	11,51	10,46	11,28	5,84	9,58	4,26
8,50	11,53	10,61	11,31	6,29	10,21	4,34
8,60	11,55	10,78	11,34	6,48	10,40	4,43
8,70	11,56	10,82	11,36	6,63	10,59	4,53
8,80	11,57	10,94	11,39	6,68	10,69	4,64
8,90	11,59	10,98	11,41	6,73	10,79	4,78
9,00	11,60	11,04	11,44	6,76	10,86	4,97
9,20	11,63	11,13		6,81	10,98	5,86
9,40	11,65	11,20		6,86	11,09	6,65
9,60	11,67	11,27		6,94	11,16	7,04
9,80	11,69	11,32		7,05	11,23	7,24
10,00	11,72	11,37		7,21	11,28	7,50
10,20	11,73	11,41		8,22	11,33	8,13
10,40		11,44		10,02	11,37	
10,60		11,47		10,51	11,41	
10,80		11,51		10,76	11,45	
11,00		11,54		10,95	11,48	
11,20		11,56		11,07	11,51	
10,40		11,44		10,02	11,37	
10,60		11,47		10,51	11,41	

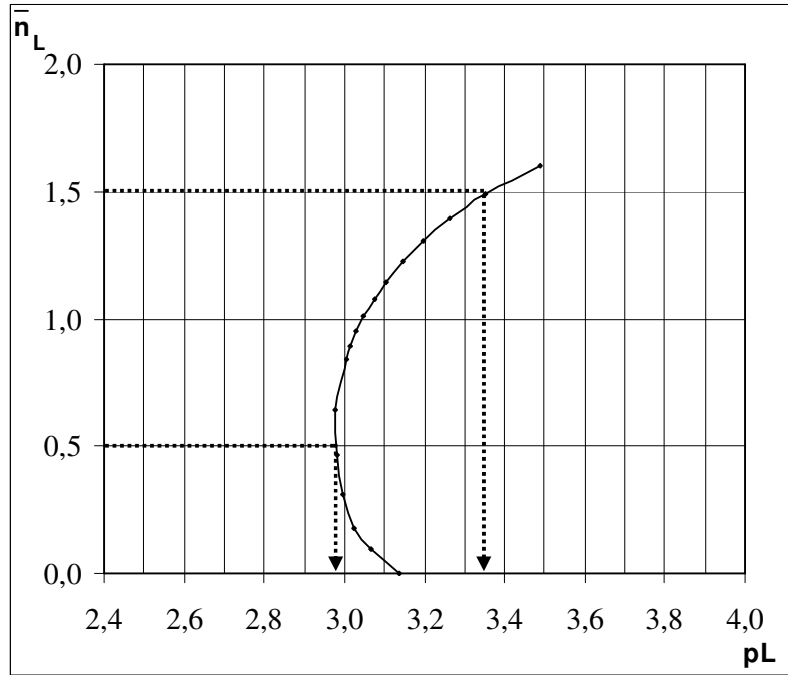


Grafik 6.1.4.1: Cu(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon eğrisi

(I=0,11;t=25°C)

Tablo 6.1.4.2: Cu(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L$ ve pL değerleri
(I=0,11;t=25°C)

pH	V ₃	$\bar{n}_L$	pL
3,10	6,18	-0,02	3,12
3,20	6,43	0,10	3,06
3,30	6,69	0,18	3,02
3,40	6,92	0,31	3,00
3,50	7,14	0,47	2,98
3,60	7,34	0,63	2,99
3,70	7,55	0,84	3,00
3,72	7,59	0,89	3,02
3,74	7,62	0,95	3,03
3,76	7,66	1,01	3,05
3,78	7,70	1,08	3,07
3,80	7,74	1,15	3,11
3,82	7,77	1,22	3,14
3,84	7,80	1,31	3,20
3,86	7,83	1,40	3,26
3,88	7,87	1,49	3,35
3,90	7,90	1,60	3,49



Grafik 6.1.4.2: Cu(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L = f(pL)$ eğrisi

$\bar{n}_L = 0,5$ için $\text{Log}K_1=2,98$ $\bar{n}_L = 1,5$ için $\text{Log}K_2=3,36$ $\text{Log}\beta=6,34$ (I=0,11;t=25°C)

d) Birinci ligand olarak kullanılan L-Triptofana ait LogK değerleri (LogK₁= pKa₂= 9,54, LogK₂= pKa₁=2,66, Tablo 6.1.4.3), ikinci ligand olarak kullanılan Aspirin'e ait LogK değeri (LogK₁= pKa=3,45, Tablo 6.1.4.4) ve Cu(II)-Triptofanın birinci oluşum sabiti (Üçlü komplekse tek bir triptofan bağlanmıştır. Bu nedenle, formülde 1. oluşum sabiti kullanılır. LogK₁=8,43, Tablo 6.1.4.6) ile, Cu(II)-Aspirin ikili kompleksinin kararlılık sabitleri (LogK₁ = 2,71, LogK₂ = 3,10 Tablo 6.1.4.5) kullanılarak koşullu oluşum sabitinin pH a bağlı olarak değişimi Bölüm 6.1.1.4 teki formüller kullanılarak hesaplandı ve grafiği çizildi (Grafik 6.1.4.3). Bu hesaplamalar sonucunda ortamda bulunan hidrokso komplekslerinin oluşumu ihmal edilmeksizin:

$$K_{\text{koş}} = \frac{K_{\text{ML}_n} \alpha_L^n}{1 + K_{\text{MY}_n} \alpha_Y^n C_Y^n + K_{\text{M(OH)}_n} \alpha_{\text{OH}}^n C_{\text{OH}}^n} \quad (6.1.25a)$$

olarak hesaplandı.

Cu(II) - Triptofan - Aspirin sistemi için,

$$K_{\text{koş}} = \frac{K_{\text{Cu-Triptofan}} \alpha_{\text{Triptofan}}}{1 + K_{\text{Cu(Aspirin)}} \cdot K_{\text{Cu(Aspirin)}_2} \cdot \alpha_{\text{Aspirin}}^2 \cdot C_{\text{Aspirin}}^2 + K_{\text{Cu(OH)}} \cdot K_{\text{Cu(OH)}_2} \cdot K_{[\text{Cu(OH)}_3]^-} \cdot \alpha_{\text{OH}}^3 C_{\text{OH}}^3} \text{ dir.} \quad (6.1.70)$$

[Cu(OH)₄]²⁻ kompleksi pH=11,00 den sonra ortaya çıktığından, formülde [Cu(OH)₃]⁻ kompleksinin toplam oluşum sabiti kullanılmıştır.

Grafik 6.1.4.3 incelendiğinde, pH=1,90 dan itibaren MLY₂ kompleksinin oluşmaya başladığı ve koşullu oluşum sabitinin pH = 7,20-8,70 aralığında maksimum değere ulaştığı (LogK_c=5,10; K'=1,26.10⁵) görülmektedir.

Tablo 6.1.4.3: L-Triptofanın protonlanma sabitleri

Literatür Değerleri	Deney Sonuçları
L-Triptofan $\text{Log}K_1 = 9,39 \rightarrow pk_{a_2}$ [102] $\text{Log}K_2 = 2,38 \rightarrow pk_{a_1}$	L-Triptofan $\text{Log}K_1 = 9,54 \rightarrow pk_{a_2}$ $\text{Log}K_2 = 2,66 \rightarrow pk_{a_1}$

Tablo 6.1.4.4: Aspirinin protonlanma sabiti

Literatür değeri	Deney Sonucu
Aspirin $\text{Log}K = 3,49$ [102]	Aspirin $\text{Log}K = 3,45$

Tablo 6.1.4.5: Cu(II) - Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri

Literatür değeri	Deney Sonucu
Cu(II) - Aspirin $\text{Log}K_1 = 1,26$ $K = 1,82 \cdot 10$ $\text{Log}K_2 = 1,77$ $K = 5,89 \cdot 10$ $\text{Log} \beta_2 = 3,03$ $K = 1,07 \cdot 10^3$ [4]	Cu(II) - Aspirin $\text{Log}K_1 = 2,71$ $K = 5,13 \cdot 10^2$ $\text{Log}K_2 = 3,10$ $K = 1,26 \cdot 10^3$ $\text{Log} \beta_2 = 5,81$ $K = 6,46 \cdot 10^5$

Tablo 6.1.4.6: Cu(II) - Triptofan kompleksinin kararlılık sabitleri

Literatür değerleri	Deney Sonuçları
Cu(II) – Triptofan $\text{Log} K_1 = 8,31$ $K_1 = 2,04 \cdot 10^8$ $\text{Log} K_2 = 7,15$ $K_2 = 1,41 \cdot 10^7$ $\text{Log} \beta_2 = 15,46$ [109] $K = 2,88 \cdot 10^{15}$	Cu(II) – Triptofan $\text{Log} K_1 = 8,43$ $K_1 = 2,69 \cdot 10^8$ $\text{Log} K_2 = 7,69$ $K_2 = 4,90 \cdot 10^7$ $\text{Log} \beta_2 = 16,12$ $K = 1,32 \cdot 10^{16}$



Grafik 6.1.4.3: Cu(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin koşullu oluşum eğrisi

($I=0,11$; $t=25^\circ\text{C}$)

$\text{Log } K_c=5,10$

6.1.4.2. Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin incelenmesi

a) Aspirin ve L-Lösin'in Cu(II) metaliyle oluşturduğu kompleksin kararlılık sabitinin tayini için aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

1:1:1 oranı için:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 ve $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 , $2,00 \cdot 10^{-3}$ M **Cu(II)**, $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Lösin ve $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

1:2:2 oranı için:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 , $2,00 \cdot 10^{-3}$ M **Cu(II)**, $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Lösin ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

1:1:2 oranı için:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 , $2,00 \cdot 10^{-3}$ M **Cu(II)**, $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Lösin ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

Yukarıda kompleks oluşumunun gözlemlendiği karışımlara ilişkin deneysel prosedür verilmiştir. Bunların yanısıra 1:2:1 oranında hazırlanan karışımın da titrasyonu yapıldı ancak bu bileşimde herhangi bir kompleks oluşumuna dair anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

Çalışmalarda ortamın iyonik kuvveti NaClO_4 çözeltisi kullanılarak 25°C de $I=0,11$ de sabit tutulmuştur.

b) Kararlılık sabiti büyük olan Metal - Ligand ikili sisteminin metal iyonu gibi hareket ettiği ve aynı metal ile daha zayıf kompleks yapan ligandın ikincil ligand olarak bu Metal - Ligand sistemine bağlandığı düşüncesinden yola çıkılmıştır.

c) Kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında, ikili komplekslerde olduğu gibi HClO_4 ve ligand titrasyonları sonucunda potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (Grafik 6.1.4.4) elde edilen V_2 , V_3 değerleri ile bulunan $\bar{n}_A$ değerleri ve ikincil ligandın (Aspirin) protonlanma sabiti yardımıyla ($\log K=3,45$), (6.1.4) ve (6.1.5) formülleri kullanılarak hesaplanan $\bar{n}_L$ ve pL değerleri Tablo 6.1.4.8 de verilmiştir. $\bar{n}_L$ değerlerinin hesaplanmasında,

$$\bar{n}_L = \frac{(V_3 - V_2)(N + E^o + T^o_L(y - \bar{n}_A))}{(V^o + V_2) \cdot \bar{n}_A T^o_M} \quad (6.1.4)$$

pL değerlerinin hesaplanmasında ise

$$pL = \text{Log} \frac{1 + \beta_1 [H^+]}{T^o_L - \bar{n}_L T^o_M} \quad (6.1.5)$$

formülleri kullanıldı.

Bulunan değerler yardımı ile $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiği çizilmiştir (Grafik 6.1.4.5).

Üçlü komplekslerde; (6.1.1) formülündeki y ve $\bar{n}_A$ değerleri ikincil liganda (Aspirin) ait değerlerdir. (6.1.4) formülünde kullanılan β' da yine ikincil liganda (Aspirin) ait β değerleridir. Kararlılık sabiti büyük olan Metal - Ligand olarak Cu(II)-Lösin alındı.

Potansiyometrik titrasyon eğrileri incelendiğinde, $HClO_4$; Aspirin + $HClO_4$; $HClO_4$ + Cu(II) + Lösin + Aspirin eğrilerinin belirgin bir biçimde ayrıldıkları görülmekte olup, bu ayrılmalar karışık kompleksin ortaya çıktığını göstermektedir (Grafik 6.1.4.4).

1:1:2 bileşimindeki Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin deneysel yoldan bulunan oluşum sabitinin ($\text{Log } \beta_2$), koşullu oluşum grafiğinden bulunan değerle uyum içinde olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, oluşan kompleksin Cu(II)(leu)(ASA)₂ kompleksi olduğu görülmüştür.

Titrasyon sırasında başlangıçta renksiz olan Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) karışım çözeltisinde pH = 3,6-3,7 de açık mavi renk oluştu, pH = 5,0-6,0 gibi rengi koyulaştı ve pH $\approx$ 10,2 de çökelti oluşumu başladı.

1:1:2 bileşimindeki Cu(II) - Lösin - Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri

$$\bar{n}_L = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log} K_1 = 2,89 ; \quad K_1 = 7,76.10^2 \quad (6.1.71)$$

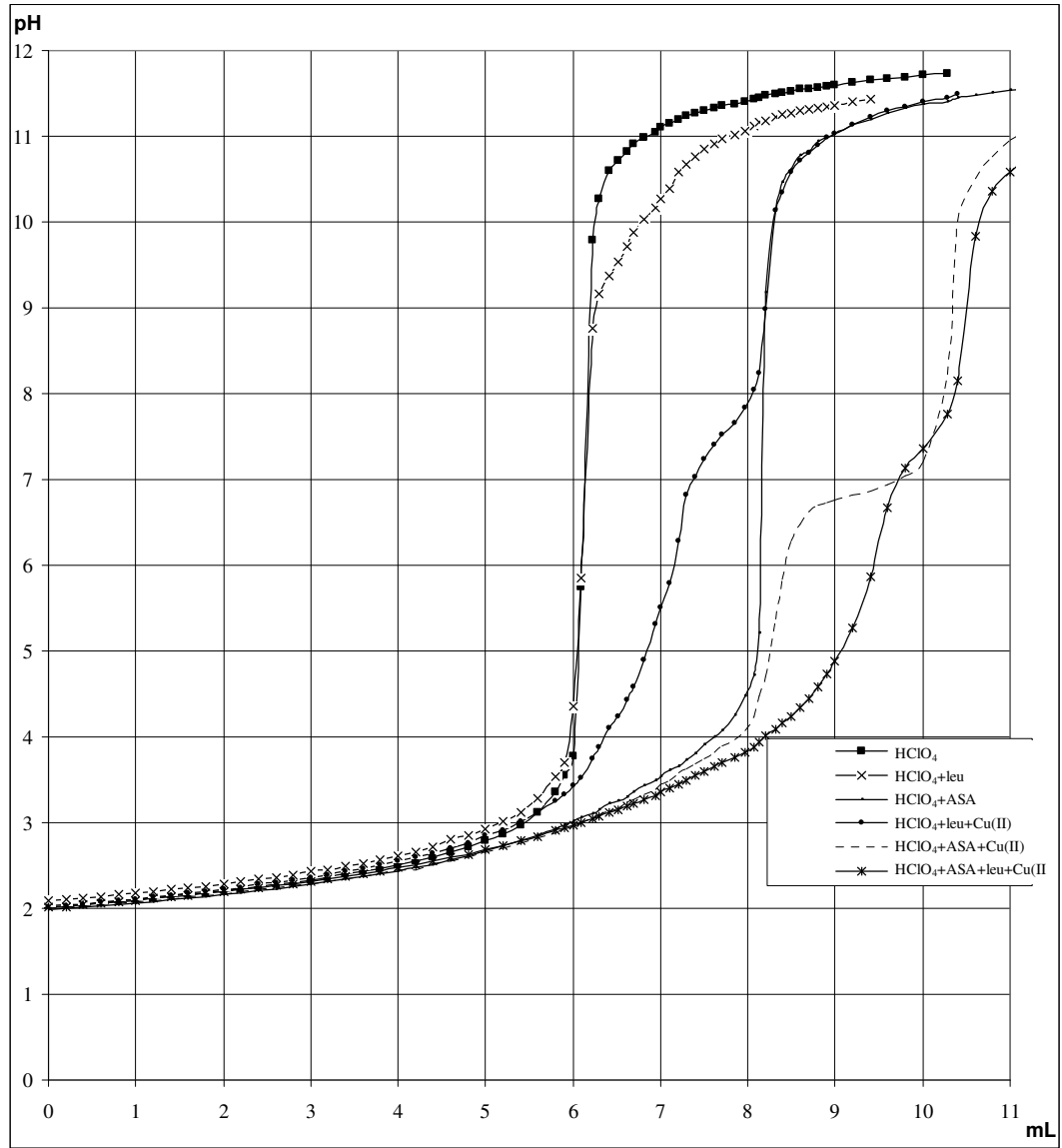
$$\bar{n}_L = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log} K_2 = 3,18; \quad K_2 = 1,51.10^3 \quad (6.1.72)$$

olarak bulundu.

Tablo 6.1.4.7: Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri (I=0,11;t=25°C)

0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	pH leu	pH Cu(ASA) ₂	pH Cu(leu)	pH Cu(leu)(ASA) ₂
0,00	2,03	1,99	2,09	2,01	2,02	2,01
0,20	2,04	2,00	2,11	2,02	2,03	2,02
0,40	2,05	2,01	2,12	2,03	2,05	2,03
0,60	2,07	2,03	2,13	2,04	2,07	2,04
0,80	2,09	2,04	2,16	2,06	2,09	2,06
1,00	2,10	2,06	2,17	2,08	2,11	2,08
1,20	2,12	2,08	2,20	2,09	2,13	2,09
1,40	2,14	2,10	2,22	2,11	2,15	2,11
1,60	2,16	2,12	2,24	2,13	2,18	2,13
1,80	2,18	2,14	2,26	2,16	2,20	2,16
2,00	2,21	2,16	2,29	2,17	2,22	2,17
2,20	2,23	2,18	2,31	2,20	2,25	2,20
2,40	2,25	2,21	2,34	2,22	2,28	2,22
2,60	2,28	2,23	2,36	2,24	2,30	2,24
2,80	2,30	2,25	2,39	2,27	2,33	2,27
3,00	2,34	2,28	2,44	2,29	2,36	2,29
3,20	2,36	2,31	2,46	2,32	2,40	2,32
3,40	2,40	2,34	2,50	2,35	2,43	2,35
3,60	2,43	2,37	2,53	2,37	2,47	2,37
3,80	2,47	2,40	2,57	2,41	2,50	2,41
4,00	2,51	2,44	2,62	2,44	2,55	2,44
4,20	2,55	2,48	2,66	2,46	2,60	2,45
4,40	2,60	2,51	2,71	2,52	2,64	2,52
4,60	2,65	2,57	2,80	2,55	2,70	2,55
4,80	2,71	2,61	2,84	2,60	2,76	2,60
5,00	2,79	2,67	2,92	2,65	2,85	2,65
5,20	2,87	2,73	3,02	2,71	2,92	2,71
5,40	2,97	2,79	3,11	2,76	3,01	2,76
5,60	3,12	2,86	3,28	2,82	3,12	2,82
5,80	3,36	2,93	3,63	2,89	3,26	2,89
5,90	3,56	2,97	3,71	2,92	3,33	2,92
6,00	3,78	3,01	4,36	2,96	3,44	2,96
6,10	5,75	3,06	5,84	3,01	3,53	3,01
6,20	9,79	3,10	8,76	3,04	3,75	3,04
6,30	10,27	3,15	9,17	3,10	3,89	3,10
6,40	10,59	3,22	9,36	3,13	4,10	3,13
6,50	10,72	3,25	9,46	3,17	4,19	3,17
6,60	10,82	3,30	9,72	3,24	4,49	3,24
6,70	10,90	3,36	9,91	3,28	4,58	3,28
6,80	10,98	3,43	10,07	3,33	4,89	3,33
6,90	11,04	3,49	10,10	3,39	5,37	3,39

0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	pH leu	pH Cu(ASA) ₂	pH Cu(leu)	pH Cu(leu)(ASA) ₂
7,00	11,10	3,54	10,27	3,45	5,38	3,45
7,10	11,15	3,62	10,36	3,49	5,79	3,49
7,20	11,19	3,66	10,58	3,58	6,28	3,58
7,30	11,23	3,73	10,67	3,62	6,82	3,62
7,40	11,27	3,81	10,77	3,68	7,04	3,68
7,50	11,30	3,90	10,85	3,75	7,23	3,75
7,60	11,33	3,99	10,91	3,82	7,33	3,82
7,70	11,36	4,08	10,97	3,93	7,55	3,93
7,80	11,38	4,25	11,02	4,00	7,59	4,00
7,90	11,41	4,48	11,07	4,14	7,78	4,14
8,00	11,43	4,71	11,13	4,23	8,14	4,23
8,11	11,45	5,21	11,17	4,49	8,20	4,49
8,19	11,47	9,18	11,19	4,70	8,98	4,70
8,30	11,49	10,15	11,22	5,38	10,13	5,38
8,40	11,51	10,46	11,25	5,84	10,26	5,84
8,50	11,53	10,61	11,27	6,29	10,58	6,29
8,60	11,55	10,78	11,30	6,48	10,76	6,48
8,70	11,56	10,82	11,31	6,63	10,80	6,63
8,80	11,57	10,94	11,32	6,68	10,90	6,68
8,90	11,59	10,98	11,34	6,73	10,99	6,73
9,00	11,60	11,04	11,36	6,76	11,03	6,76
9,20	11,63	11,13	11,40	6,85	11,13	6,85
9,40	11,65	11,20	11,43	6,86	11,22	6,86
9,60	11,67	11,27		6,94	11,30	6,94
9,80	11,69	11,32		7,05	11,35	7,05
10,00	11,72	11,37		7,21	11,40	7,21
10,20	11,73	11,41		8,22	11,44	8,22
10,40		11,44		10,02	11,49	10,02
10,60		11,47		10,51		10,51
10,80		11,51		10,76		10,76
11,00		11,54		10,95		10,95
11,20		11,56		11,07		11,07
11,40		11,59		11,17		11,17
11,60		11,60		11,25		11,25
11,80		11,62		11,33		11,33
12,00		11,65		11,40		11,40

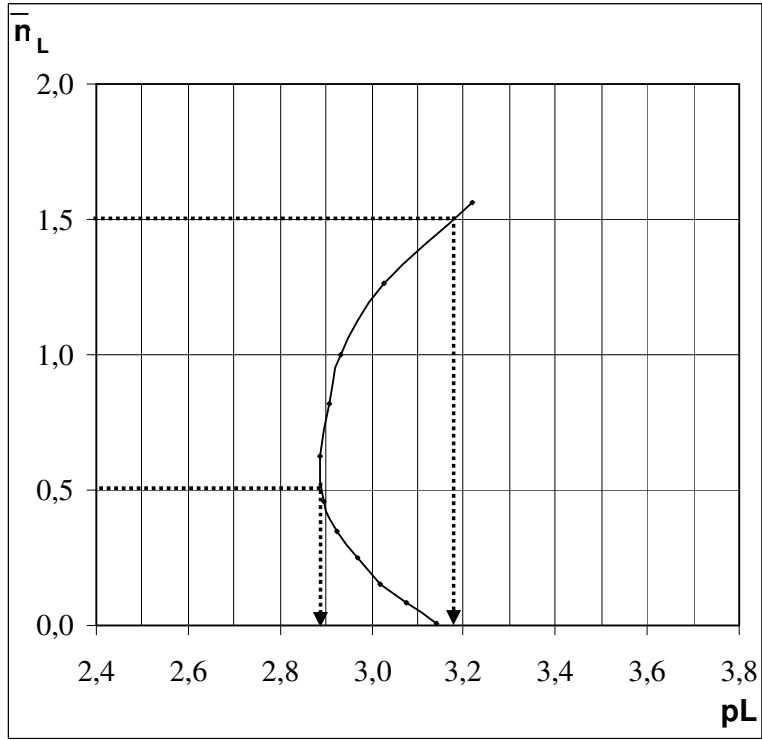


Grafik 6.1.4.4: Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon eğrisi

(I=0,11;t=25°C)

Tablo 6.1.4.8: Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L$ ve pL değerleri (I=0,11;t=25°C)

pH	V ₃	$\bar{n}_L$	pL
2,80	5,45	0,01	3,14
2,90	5,78	0,09	3,08
3,00	6,08	0,16	3,02
3,10	6,36	0,25	2,97
3,20	6,60	0,37	2,93
3,30	6,86	0,46	2,89
3,40	7,08	0,62	2,89
3,50	7,31	0,82	2,91
3,60	7,49	1,00	2,93
3,70	7,70	1,26	3,03
3,80	7,86	1,56	3,22
2,80	5,45	0,01	3,14
2,90	5,78	0,09	3,08
3,00	6,08	0,16	3,02
3,10	6,36	0,25	2,97
3,20	6,60	0,37	2,93
3,30	6,86	0,46	2,89
3,40	7,08	0,62	2,89
3,50	7,31	0,82	2,91
3,60	7,49	1,00	2,93



Grafik 6.1.4.5: Cu(II)-Lösin-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L = f(pL)$ eğrisi ($I=0,11$; $t=25^\circ\text{C}$)

$$\bar{n}_L = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_1 = 2,89$$

$$\bar{n}_L = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_2 = 3,18$$

$$\text{Log } \beta = 6,07$$

d) Birinci ligand olarak kullanılan L-Lösine ait LogK değerleri ($\text{Log}K_1 = \text{p}K_{a2} = 9,97$, $\text{Log}K_2 = \text{p}K_{a1} = 2,60$, Tablo 6.1.4.9), ikinci ligand olarak kullanılan Aspirin'e ait LogK değeri ($\text{Log}K_1 = \text{p}K_a = 3,45$, Tablo 6.1.4.10) ve Cu(II)-Lösinin birinci oluşum sabiti (Üçlü komplekse tek bir lösün bağlanmıştır. Bu nedenle, formülde 1. oluşum sabiti kullanılır. $\text{Log}K_1 = 8,39$, Tablo 6.4.12) ile Cu(II) - Aspirin ikili kompleksinin kararlılık sabitleri ($\text{Log}K_1 = 2,71$, $\text{Log}K_2 = 3,10$, Tablo 6.1.4.11) kullanılarak koşullu oluşum sabitinin pH a bağlı olarak değişimi Bölüm 6.1.1.4 teki formüller kullanılarak hesaplandı ve grafiği çizildi (Grafik 6.1.4.6).

Bu hesaplamalar sonucunda ortamda bulunan hidroksokomplekslerinin oluşumu ihmal edilmeksizin:

$$K_{\text{koş}} = \frac{K_{\text{ML}_n} \alpha_L^n}{1 + K_{\text{MY}_n} \alpha_Y^n C_Y^n + K_{\text{M(OH)}_n} \alpha_{\text{OH}}^n C_{\text{OH}}^n} \quad (6.1.25a)$$

olarak hesaplandı.

Cu(II) - Lösün - Aspirin sistemi için,

$$K_{\text{koş}} = \frac{K_{\text{Cu-Lösün}} \cdot \alpha_{\text{Lösün}}}{1 + K_{\text{Cu-Aspirin}} \cdot K_{\text{Cu-(Aspirin)}_2} \cdot \alpha_{\text{Aspirin}}^2 \cdot C_{\text{Aspirin}}^2 + K_{\text{Cu(OH)}} \cdot K_{\text{Cu(OH)}_2} \cdot K_{[\text{Cu(OH)}_3]^-} \cdot \alpha_{\text{OH}}^3 \cdot C_{\text{OH}}^3} \quad (6.1.73)$$

dir.

$[\text{Cu(OH)}_4]^{2-}$ kompleksi $\text{pH} = 11,00$ den sonra ortaya çıktığından, formülde $[\text{Cu(OH)}_3]^-$ kompleksinin toplam oluşum sabiti kullanılmıştır.

Grafik 6.1.4.6 incelendiğinde, $\text{pH} = 2,00$ 'den itibaren MLY_2 kompleksinin oluşmaya başladığı ve koşullu oluşum sabitinin $\text{pH} = 7,20-8,40$ aralığında maksimum değere ulaştığı ($\text{Log}K_c = 5,02$; $K' = 1,05 \cdot 10^5$) görülmektedir.

Tablo 6.1.4.9: L-Lösinin protonlanma sabitleri

Literatür Değerleri	Deney Sonuçları
L-Lösin $\text{Log}K_1 = 9,59 \rightarrow \text{pk}_{a_2}$ $\text{Log}K_2 = 2,44 \rightarrow \text{pk}_{a_1}$ [102]	L-Lösin $\text{Log}K_1 = 9,97 \rightarrow \text{pk}_{a_2}$ $\text{Log}K_2 = 2,60 \rightarrow \text{pk}_{a_1}$

Tablo 6.1.4.10: Aspirinin protonlanma sabiti

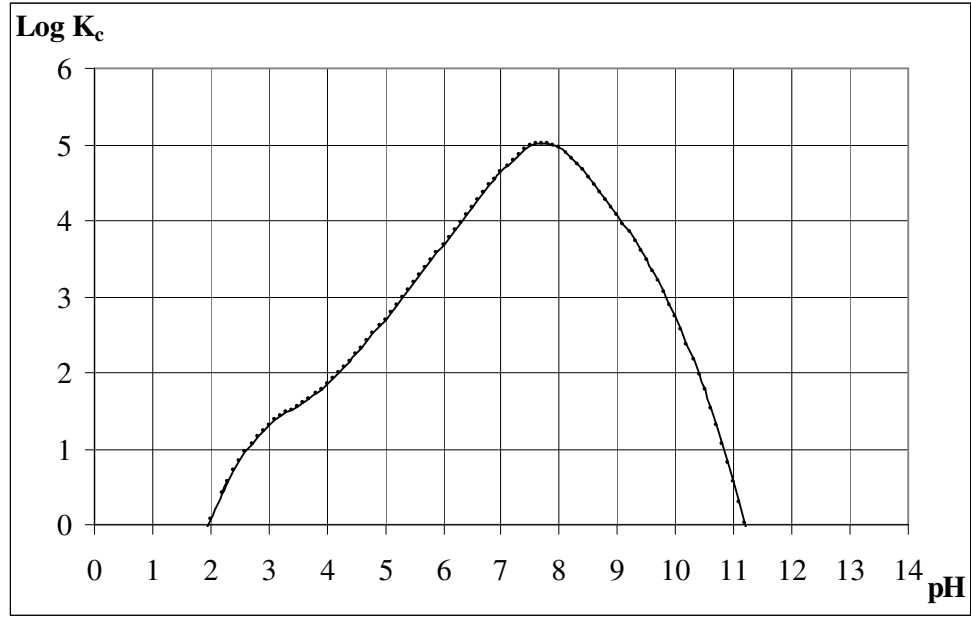
Literatür değeri	Deney Sonucu
Aspirin $\text{Log}K = 3,49$ [102]	Aspirin $\text{Log}K = 3,45$

Tablo 6.1.4.11: Cu(II) - Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri

Literatür değeri	Deney Sonucu
Cu(II) - Aspirin $\text{Log}K_1 = 1,26$ $K = 1,82 \cdot 10^3$ $\text{Log}K_2 = 3,03$ $K = 1,07 \cdot 10^3$ $\text{Log} \beta_2 = 4,29$ $K = 1,95 \cdot 10^4$ [4]	Cu(II) - Aspirin $\text{Log}K_1 = 2,71$ $K = 5,13 \cdot 10^2$ $\text{Log}K_2 = 3,10$ $K = 1,26 \cdot 10^3$ $\text{Log} \beta_2 = 5,81$ $K = 6,46 \cdot 10^5$

Tablo 6.1.4.12: Cu(II) - Lösin kompleksinin kararlılık sabitleri

Literatür değerleri	Deney Sonuçları
Cu(II) - Lösin $\text{Log}K_1 = 8,60$ $K = 3,98 \cdot 10^8$ $\text{Log}K_2 = 7,00$ $K = 1,00 \cdot 10^7$ $\text{Log} \beta_2 = 15,60$ [84]	Cu(II) - Lösin $\text{Log} K_1 = 8,39$ $K_1 = 2,46 \cdot 10^8$ $\text{Log}K_2 = 7,11$ $K_2 = 1,29 \cdot 10^7$ $\text{Log} \beta_2 = 15,50$ $K = 3,16 \cdot 10^{15}$



Grafik 6.1.4.6: Cu(II)-Lösine-Aspirin kompleksinin koşullu oluşum eğrisi

($I=0,11$; $t=25^\circ\text{C}$)

$\text{Log } K_c=5,02$

6.1.4.3. Zn(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin incelenmesi

a) Aspirin ve L-Tryptofan'ın Zn(II) metaliyle oluşturduğu kompleksin kararlılık sabitinin tayini için aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 ve $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL'lik çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

1:1:1 oranı için:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 ve $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL'lik çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 , $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Zn(II), $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Tryptofan ve $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL'lik çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

1:2:2 oranı için:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL'lik çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 , $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Zn(II), $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Tryptofan ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL'lik çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

1:1:2 oranı için:

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL'lik çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

$1,00 \cdot 10^{-2}$ M HClO_4 , $1,00 \cdot 10^{-1}$ M NaClO_4 , $2,00 \cdot 10^{-3}$ M **Zn(II)**, $2,00 \cdot 10^{-3}$ M Triptofan ve $4,00 \cdot 10^{-3}$ M Aspirin ligandı içeren, distile suda taze olarak hazırlanmış 50,0 mL'lik çözelti, 0,1000 N NaOH ile azot atmosferi altında potansiyometrik olarak titre edildi.

Yukarıda kompleks oluşumunun gözlemlendiği karışımlara ilişkin deneysel prosedür verilmiştir. Bunların yanısıra 1:2:1 ve 1:3:1 oranlarında hazırlanan karışımların da titrasyonları yapıldı ancak bu bileşimlerde herhangi bir kompleks oluşumuna dair anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

Çalışmalarda ortamın iyonik kuvveti NaClO_4 çözeltisi kullanılarak 25°C de $I=0,11$ de sabit tutulmuştur.

b) Kararlılık sabiti büyük olan Metal - Ligand ikili sisteminin metal iyonu gibi hareket ettiği ve aynı metal ile daha zayıf kompleks yapan ligandın da ikincil ligand olarak bu Metal - Ligand sistemine bağlandığı düşüncesinden yola çıkılmıştır.

c) Kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında, ikili komplekslerde olduğu gibi HClO_4 ve ligand titrasyonları sonucunda potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (Grafik 6.1.4.7) elde edilen V_2 , V_3 değerleri ile bulunan $\bar{n}_A$ değerleri ve ikincil ligandın (Aspirin) protonlanma sabiti yardımıyla ($\log K=3,11$), (6.1.4) ve (6.1.5) formülleri kullanılarak hesaplanan $\bar{n}_L$ ve pL değerleri Tablo 6.1.4.14'de verilmiştir. $\bar{n}_L$ değerlerinin hesaplanmasında,

$$\bar{n}_L = \frac{(V_3 - V_2)(N + E^o + T^o_L(y - \bar{n}_A))}{(V^o + V_2) \cdot \bar{n}_A T^o_M} \quad (6.1.4)$$

pL değerlerinin hesaplanmasında ise;

$$pL = \text{Log} \frac{1 + \beta_1 [H^+]}{T^o_L - \bar{n}_L T^o_M} \quad (6.1.5)$$

formülleri kullanıldı.

Bulunan değerler yardımı ile $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiği çizilmiştir (Grafik 6.1.4.8).

Üçlü komplekslerde; (6.1.1) formülündeki y ve $\bar{n}_A$ değerleri ikincil liganda (Aspirin) ait değerlerdir. (6.1.4) formülünde kullanılan β da yine ikincil liganda (Aspirin) ait β değerleridir. Kararlılık sabiti büyük olan Metal - Ligand olarak Zn(II)-Triptofan alındı.

Potansiyometrik titrasyon eğrileri incelendiğinde, $HClO_4$; Aspirin + $HClO_4$; $HClO_4$ + Zn(II) + Triptofan + Aspirin eğrilerinin belirgin bir biçimde ayrıldıkları görülmekte olup, bu ayrılmalar üçlü (karışık) kompleksin ortaya çıktığını göstermektedir (Grafik 6.1.4.7).

1:1:2 ve 1:2:2 bileşimlerinde çalışılmış olan Zn(II) - Triptofan - Aspirin kompleksinin deneysel yoldan bulunan oluşum sabitlerinin, koşullu oluşum grafiğinden bulunan değerlerle uyum içinde olmadığı, buna karşın 1:1:1 bileşiminde çalışılmış olan kompleksin deneysel yoldan bulunan oluşum sabitinin ise ($\text{Log } \beta_2$), koşullu oluşum grafiğinden bulunan değerle uyum içinde bulunmuştur. Dolayısıyla oluşan kompleksin Zn(II)(tryp)(ASA) kompleksi olduğu görülmüştür.

1:1:1 bileşimindeki Zn(II) - Triptofan - Aspirin kompleksinin kararlılık sabiti

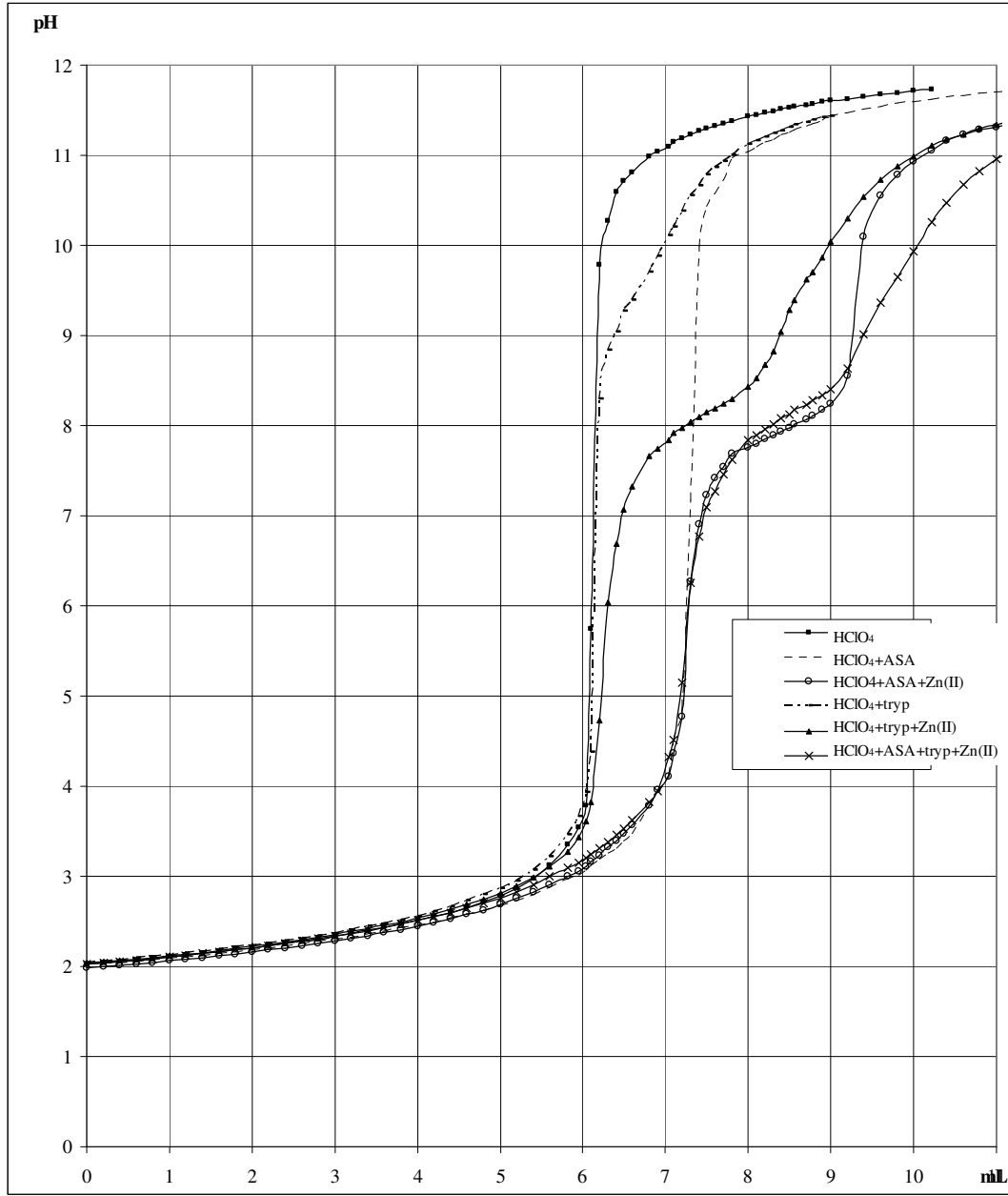
$$\bar{n}_L = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log} K_1 = 3,35 ; \quad K_1 = 2,24.10^3 \quad (6.1.74)$$

olarak bulundu.

Tablo 6.1.4.13: Zn(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri (I=0,11;t=25°C)

0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	pH tryp	pH Zn(ASA)	pH Zn(tryp)	pH Zn(tryp)(ASA)
0,00	2,03	2,04	1,99	2,05	2,05	2,03
0,20	2,04	2,04	2,00	2,06	2,06	2,04
0,40	2,05	2,04	2,01	2,07	2,06	2,05
0,60	2,07	2,06	2,03	2,09	2,08	2,07
0,80	2,09	2,08	2,04	2,11	2,10	2,08
1,00	2,10	2,09	2,06	2,13	2,12	2,10
1,20	2,12	2,11	2,08	2,15	2,14	2,12
1,40	2,14	2,13	2,10	2,17	2,16	2,14
1,60	2,16	2,15	2,12	2,19	2,18	2,16
1,80	2,18	2,16	2,14	2,21	2,20	2,19
2,00	2,21	2,19	2,16	2,23	2,22	2,21
2,20	2,23	2,21	2,18	2,26	2,25	2,23
2,40	2,25	2,23	2,20	2,29	2,27	2,26
2,60	2,28	2,26	2,23	2,31	2,30	2,28
2,80	2,30	2,28	2,26	2,34	2,33	2,31
3,00	2,34	2,31	2,29	2,37	2,36	2,34
3,20	2,36	2,33	2,31	2,41	2,39	2,37
3,40	2,40	2,36	2,34	2,44	2,42	2,40
3,60	2,43	2,39	2,38	2,48	2,46	2,44
3,80	2,47	2,43	2,41	2,52	2,49	2,47
4,00	2,51	2,46	2,45	2,56	2,54	2,51
4,20	2,55	2,49	2,49	2,60	2,58	2,55
4,40	2,60	2,54	2,53	2,66	2,63	2,60
4,60	2,65	2,58	2,58	2,71	2,69	2,65
4,80	2,71	2,62	2,63	2,79	2,74	2,70
5,00	2,79	2,68	2,69	2,86	2,81	2,76
5,20	2,87	2,74	2,75	2,95	2,89	2,82
5,40	2,97	2,80	2,83	3,06	2,99	2,90
5,60	3,12	2,88	2,90	3,19	3,11	3,00
5,80	3,36	2,97	3,00	3,43	3,27	3,09
5,90	3,56	3,01	3,05	3,66	3,39	3,14
6,01	3,78	3,06	3,11	3,93	3,62	3,20
6,10	5,75	3,13	3,17	4,38	3,82	3,25
6,20	9,79	3,19	3,23	8,29	4,73	3,32
6,30	10,27	3,25	3,32	8,84	6,04	3,38
6,40	10,59	3,33	3,40	8,95	6,69	3,46
6,50	10,72	3,40	3,47	9,27	7,07	3,53
6,60	10,82	3,48	3,56	9,36	7,28	3,62
6,80	10,98	3,78	3,78	9,65	7,66	3,93
6,90	11,04	3,95	4,00	9,88	7,75	4,01
7,00	11,10	4,14	4,10	10,08	7,84	4,33

0,1000 N NaOH mL	pH HClO ₄	pH ASA	pH tryp	pH Zn(ASA)	pH Zn(tryp)	pH Zn(tryp)(ASA)
7,10	11,15	4,52	4,37	10,18	7,91	4,52
7,20	11,19	4,88	4,76	10,38	7,97	5,15
7,30	11,23	7,18	6,28	10,60	8,04	6,25
7,40	11,27	9,98	6,90	10,67	8,10	6,77
7,50	11,30	10,43	7,22	10,79	8,15	7,09
7,60	11,33	10,58	7,42	10,87	8,19	7,27
7,70	11,36	10,72	7,54	10,94	8,24	7,46
7,80	11,38	10,98	7,70	11,01	8,30	7,62
8,00	11,43	11,04	7,75	11,12	8,43	7,84
8,10	11,45	11,09	7,80	11,17	8,53	7,90
8,20	11,47	11,14	7,85	11,20	8,68	7,96
8,30	11,49	11,18	7,90	11,24	8,82	8,02
8,40	11,51	11,22	7,94	11,28	9,05	8,08
8,50	11,53	11,26	7,98	11,31	9,29	8,13
8,60	11,55	11,29	8,02	11,34	9,39	8,17
8,70	11,56	11,32	8,06	11,36	9,62	8,21
8,80	11,57	11,35	8,11	11,39	9,71	8,26
8,90	11,59	11,39	8,17	11,41	9,87	8,33
9,00	11,60	11,44	8,24	11,44	9,99	8,40
9,20	11,63	11,47	8,55		10,26	8,63
9,40	11,65	11,51	10,10		10,55	9,02
9,60	11,67	11,54	10,56		10,69	9,37
9,80	11,69	11,58	10,78		10,85	9,66
10,00	11,72	11,60	10,93		10,98	9,94
10,20	11,73	11,62	11,06		11,10	10,30
10,40		11,64	11,14		11,17	10,47
10,60		11,66	10,21		11,23	10,67
10,80		11,69	10,27		11,29	10,83
11,00		11,70	11,32		11,34	10,96
11,20		11,72	11,36		11,39	11,05
11,40			11,40		11,43	11,14
11,60			11,44		11,46	11,20

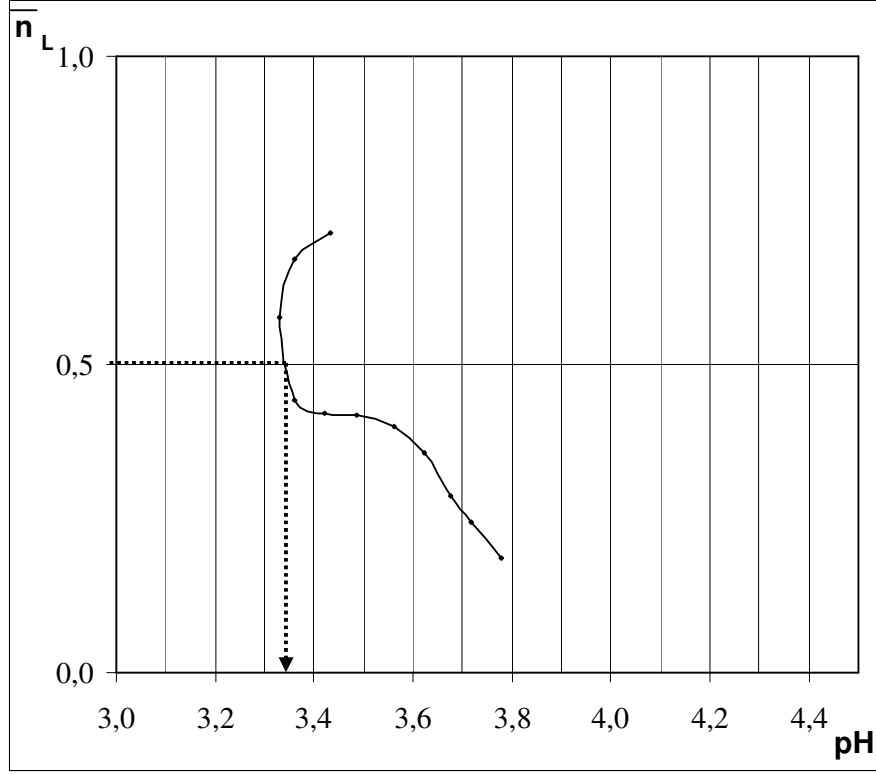


Grafik 6.1.4.7: Zn(II)-Triptofan-Aspirin kompleksinin potansiyometrik titrasyon eğrisi

(I=0,11;t=25°C)

Tablo 6.1.4.14: Zn(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L$ ve pL değerleri
(I=0,11;t=25°C)

pH	V ₃	$\bar{n}_L$	pL
2,10	0,97	0,19	3,84
2,20	1,93	0,24	3,78
2,30	2,73	0,29	3,72
2,40	3,39	0,36	3,68
2,60	4,41	0,42	3,56
2,70	4,80	0,42	3,49
2,80	5,13	0,42	3,42
2,90	5,39	0,43	3,36
3,40	6,32	0,58	3,25
3,50	6,46	0,67	3,33
3,60	6,58	0,71	3,36



Grafik 6.1.4.8: Zn(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin $\bar{n}_L = f(pL)$ eğrisi

$$(I=0,11;t=25^{\circ}\text{C})$$

$$\bar{n}_L = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_1 = 3,35 \quad \text{Log} \beta = 3,35$$

d) Birinci ligand olarak kullanılan L-Triptofana ait LogK değerleri ($\text{Log}K_1 = \text{p}K_{a2} = 9,53$, $\text{Log}K_2 = \text{p}K_{a1} = 2,67$, Tablo 6.1.4.15), ikinci ligand olarak kullanılan Aspirin'e ait LogK değeri ($\text{Log}K_1 = \text{p}K_a = 3,11$, Tablo 6.1.4.16) ve 1:1 oranında hazırlanan karışımın titrasyonu sonucu elde edilen Zn(II)-Tryptofanın birinci oluşum sabiti (Üçlü komplekse tek bir triptofan bağlanmıştır. Bu nedenle, formülde 1. oluşum sabiti kullanılır. $\text{Log}K_1 = 4,82$, Tablo 6.1.4.18) ile, 1:1 oranında hazırlanan karışımın titrasyonu sonucu elde edilen Zn(II)-Aspirinin birinci oluşum sabiti (Üçlü komplekse tek bir aspirin bağlanmıştır. Bu nedenle, formülde 1. oluşum sabiti kullanılır. $\text{Log}K_1 = 2,68$, Tablo 6.1.4.17) kullanılarak koşullu oluşum sabitinin pH'a bağlı olarak değişimi Bölüm 6.1.1.4'teki formüller kullanılarak hesaplandı ve grafiği çizildi (Grafik 6.1.4.9).

Bu hesaplamalar sonucunda ortamda bulunan hidroksö komplekslerinin oluşumu ihmal edilmeksizin:

$$K_{\text{Koş}} = \frac{K_{\text{ML}_n} \alpha_L^n}{1 + K_{\text{MY}_n} \alpha_Y^n C_Y^n + K_{\text{M(OH)}_n} \alpha_{\text{OH}}^n C_{\text{OH}}^n} \quad (6.1.77)$$

olarak hesaplandı.

Zn(II) - Triptofan - Aspirin sistemi için,

$$K_{\text{koş}} = \frac{K_{\text{Zn-Triptofan}} \cdot \alpha_{\text{Triptofan}}}{1 + K_{\text{Zn(Aspirin)}} \cdot \alpha_{\text{Aspirin}} \cdot C_{\text{Aspirin}} + K_{\text{Zn(OH)}} \cdot K_{\text{Zn(OH)}_2} \cdot \alpha_{\text{OH}}^2 C_{\text{OH}}^2} \quad \text{dir.} \quad (6.1.78)$$

$[\text{Zn(OH)}_3]^-$ kompleksi pH=11,00'den sonra ortaya çıktığından, formülde Zn(OH)_2 kompleksinin toplam oluşum sabiti kullanılmıştır.

Grafik 6.1.4.9 incelendiğinde, pH = 4,90 dan itibaren MLY kompleksinin oluşmaya başladığı ve koşullu oluşum sabitinin pH = 8,30-8,70 aralığında maksimum değere ulaştığı ($\text{Log}K_c=3,22$; $K'=1,66 \cdot 10^3$) görülmektedir.

Tablo 6.1.4.15: L-Triptofanın protonlanma sabitleri

Literatür Değerleri	Deney Sonuçları
L-Triptofan $\text{Log}K_1 = 9,39 \rightarrow pk_{a_2}$ [102] $\text{Log}K_2 = 2,38 \rightarrow pk_{a_1}$	L-Triptofan $\text{Log}K_1 = 9,53 \rightarrow pk_{a_2}$ $\text{Log}K_2 = 2,67 \rightarrow pk_{a_1}$

Tablo 6.1.4.16: Aspirinin protonlanma sabiti

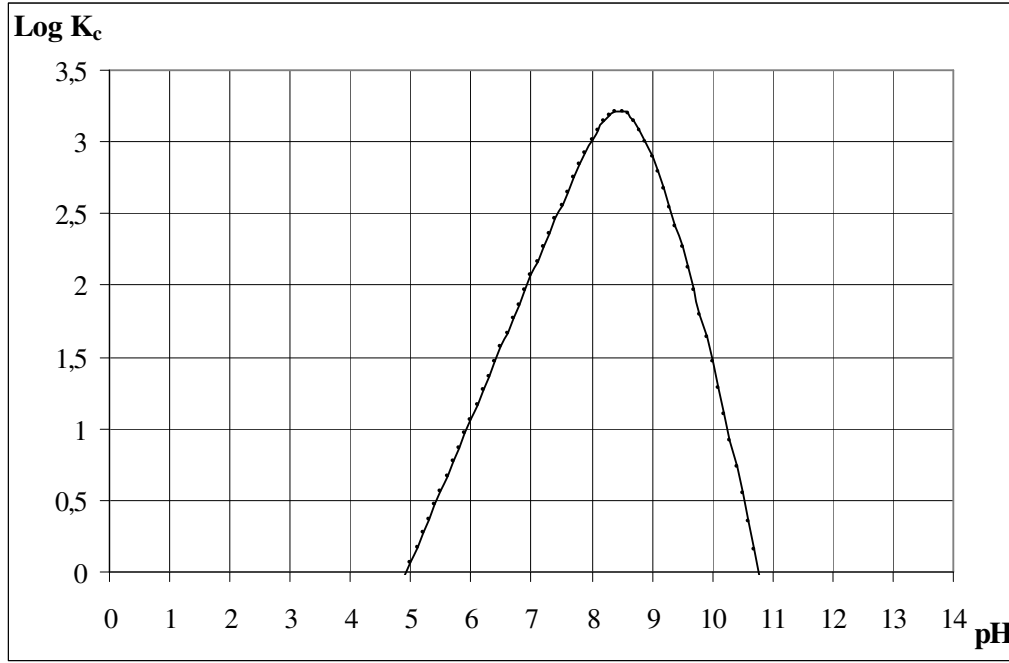
Literatür değeri	Deney Sonucu
Aspirin $\text{Log}K = 3,49$ [102]	Aspirin $\text{Log}K = 3,11$

Tablo 6.1.4.17: Zn(II) - Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri

Literatür değeri	Deney Sonucu
Zn(II) - Aspirin LogK ₁ =3,45 LogK ₂ =2,99 Log β = 6,44 [87]	Zn(II) - Aspirin LogK ₁ = 2,68 K ₁ = 4,79.10 ² Log K ₂ = 3,02 K ₂ = 1,05.10 ³ Log β = 5,70 K = 5,01.10 ⁵

Tablo 6.1.4.18: Zn(II) - Triptofan kompleksinin kararlılık sabitleri

Literatür değerleri	Deney Sonuçları
Zn(II) - Triptofan 2 sabiti çeşitli literatürlerde [1,2] verilmiş, 3. sabiti ise elektroforez ile gerçekleştirilmiş tek bir çalışmada [47] mevcut olup, bu sabit potansiyometrik yöntemle ilk olarak bu çalışmada bulunmuştur. Log K ₁ =5,80 K ₁ = 6,31.10 ⁵ log K ₂ =4,20 K ₂ = 1,58.10 ⁴ log K ₃ =3,30 K ₃ = 2,00.10 ³ Log β=13,30 K = 2,00.10 ¹³	Zn(II) -Triptofan Log K ₁ = 4,82 K ₁ = 6,61.10 ⁴ LogK ₂ = 4,10 K ₂ =1,26.10 ⁴ LogK ₂ = 3,43 K ₁ = 2,69.10 ³ Log β =12,35 K = 2,24.10 ¹²



Grafik 6.1.4.11: Zn(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksinin koşullu oluşum eğrisi
($I=0,11$; $t=25^\circ\text{C}$)
 $\text{Log } K_c=3,22$

6.2. Üçlü Kompleks Oluşumlarının UV Spektrofotometrisi ile İncelenmesi

Potansiyometrik yöntemle olduğu tespit edilen üçlü komplekslerin oluşumu, aşağıda verilen oranlarda ve pH'larda UV spektrofotometrisi kullanılarak incelendi:

Cu-Lösin-Aspirin (1:1:1) pH=5,50

Cu-Lösin-Aspirin (1:1:2) pH=5,50

Cu-Triptofan-Aspirin (1:1:1) pH=5,50

Cu-Triptofan-Aspirin (1:1:2) pH=5,50

Zn-Triptofan-Aspirin (1:1:1) pH=7,40

(Tüm pH ayarlamalarda NaOH kullanıldı. Her bir sistem için 3 farklı konsantrasyonda çalışıldı ve birbirine paralel sonuçlar elde edildi.)

6.2.1. Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) ve Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) üçlü komplekslerinin oluşumlarının incelenmesi.

Deneysel işlemler aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi:

Her biri 0,012 M konsantrasyonda olan Cu(II), lösin ve aspirin stok çözeltileri hazırlandı. Bu stok çözeltiler aşağıda belirtilen oranlarda karıştırılarak pH ları 0,01M ve 0,001 M NaOH ile 5,50 ye ayarlandı. pH ı ayarlanan çözeltilerden her biri, toplam hacim olan 12,0 mL ye tamamlandı. pH=5,50 de söz konusu üçlü kompleks oluşumu maksimum olmamasına rağmen bu pH, çökmenin henüz başlamamış olduğu bir pH olduğu için tercih edildi.

Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) üçlü kompleksi için hazırlanan deneme seti:

Cu²⁺: 2,0 mL Cu²⁺ + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Lösin: 2,0 mL lösin + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Aspirin: 2,0 mL aspirin + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)-Lösin: 2,0 mL Cu²⁺ + 2,0 mL lösin +6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)-Aspirin: 2,0 mL Cu²⁺ + 2,0 mL aspirin +6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Lösin-Aspirin: 2,0 mL aspirin + 2,0 mL lösin +6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)-Lösin-Aspirin: 2,0 mL Cu²⁺ + 2,0 mL aspirin +2,0 mL lösin+ 4,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) üçlü kompleksi için hazırlanan deneme seti

Cu²⁺: 2,0 mL Cu²⁺ + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Lösin: 2,0 mL lösin + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Aspirin: 4,0 mL aspirin + 6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)-Lösin: 2,0 mL Cu²⁺ + 2,0 mL lösin +6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)-Aspirin: 2,0 mL Cu²⁺ + 4,0 mL aspirin +4,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Lösin-Aspirin: 4,0 mL aspirin + 2,0 mL lösin +4,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)-Lösin-Aspirin: 2,0 mL Cu^{2+} + 4,0 mL aspirin +2,0 mL lösin+ 2,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

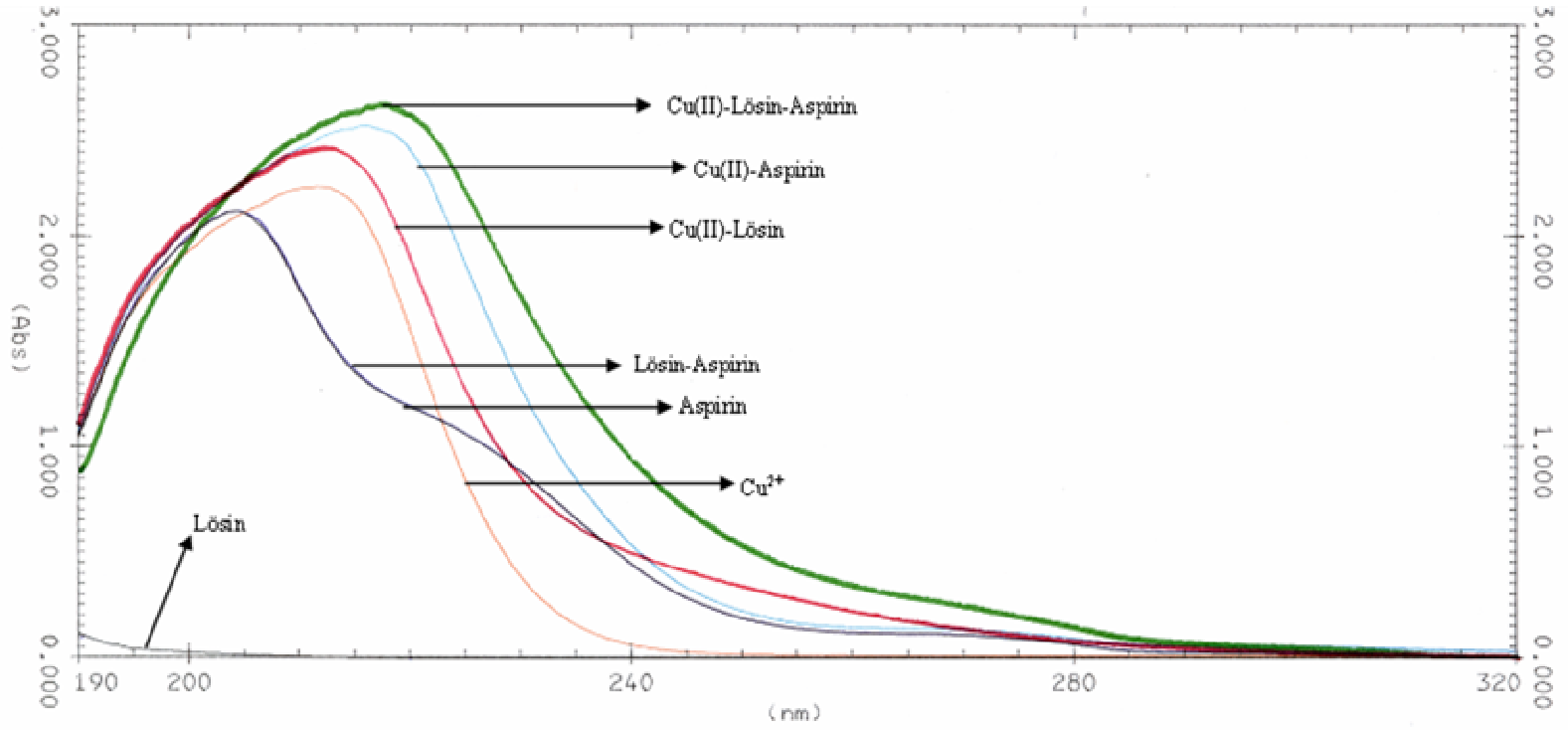
Daha sonra bu 1:1:1 ve 1:1:2 oranlarındaki üçlü karışımlara ilişkin etkileşimi karşılaştırmalı olarak incelemek amacıyla hazırlanan karışımların herbirinden, metale ilişkin son konsantrasyon $1,50 \times 10^{-4}$ M, $1,70 \times 10^{-4}$ M ve $1,80 \times 10^{-4}$ M olacak şekilde, alınan 3 farklı hacim (750 μL , 850 μL ve 900 μL) NaOH ile pH ı 5,50 ye getirilmiş distile su ile 10,0 ar mL ye tamamlandı. Bu şekilde seyreltilmiş çözeltilerin pH ları 5,50 de sabit tutuldu.

Farklı günde gerçekleştirilen başka bir denemede de, aynı şekilde hazırlanan karışımlardan, son konsantrasyon $2,00 \times 10^{-4}$ M ve $2,50 \times 10^{-4}$ M olacak şekilde, 1000 μL ve 1250 μL lik hacimler aynı biçimde 10'ar mL'ye tamamlandı.

Hazırlanan karışımların herbirinin spektrumu, örnek çözeltileri hazırlanırken sarfedilen NaOH hacmi aynı şekilde ilave edilerek hazırlanan ve seyreltilen referans çözeltilerine karşı alındı.

Böylece 5 farklı konsantrasyonda etkileşim incelenmiş oldu. Etkileşim en iyi 225 nm dalgaboyunda görülmektedir. Herbir konsantrasyonda ikili ve üçlü karışımların absorbanlarının toplamsallıktan saptığı, belirgin bir etkileşimin ortaya çıktığı ve konsantrasyon arttıkça, etkileşimlerin paralel olarak arttığı gözlemlendi. Özellikle Cu-Aspirin ve Cu-Lösin-Aspirin komplekslerinin oluşumuna ilişkin olarak, karışımların dalgaboylarında kaymalar gözlenmiştir.

Şekil 6.2.1.1'te Cu-Lösin-Aspirin (1:1:1) kompleksi, şekil 6.2.1.2'te ise Cu-Lösin-Aspirin (1:1:2) kompleksi oluşumunu incelemek üzere alınmış spektrumlar görülmektedir



Şekil 6.2.1.1: Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak incelenmesine ilişkin spektrumlar. Konsantrasyonlar: $\text{Cu(II)} = 2,00 \times 10^{-4} \text{ M}$; $\text{Lösin} = 2,00 \times 10^{-4} \text{ M}$; $\text{Aspirin} = 2,00 \times 10^{-4} \text{ M}$

Hazırlanmış olan karışımların absorbensları 225 nm de okunduktan sonra, değerler üçlü karışımın absorbens değerleri ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Aşağıda şekil 6.2.1.1’de verilen Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi için absorbens değerleri verilmiştir. Karışımlar köşeli parantez içinde ve koyu punto ile gösterilmiştir.

Hazırlanan çözeltilerin 225 nm dalgaboyundaki absorbensları:

Cu(II):0,841

Lösin:0,001

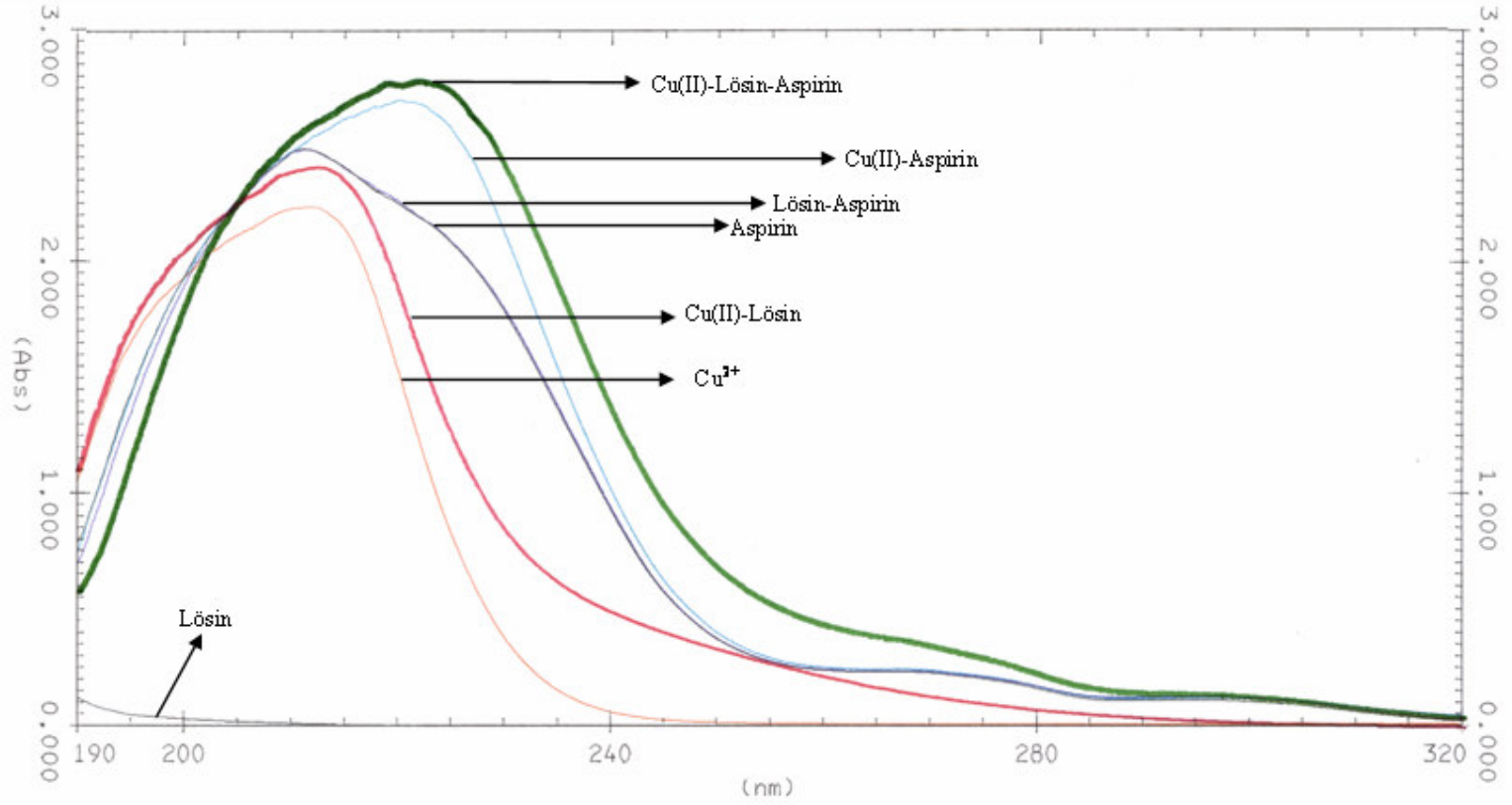
Aspirin:1,067

[Lösin-Aspirin]:1,060

[Cu(II)-Lösin]:1,284

[Cu(II)-Aspirin]:1,850

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]:2,202



Şekil 6.2.1.2: Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak incelenmesine ilişkin spektrumlar. Konsantrasyonlar: Cu(II) = $2,00 \times 10^{-4}$ M ; Lösin = $2,00 \times 10^{-4}$ M ; Aspirin = $4,00 \times 10^{-4}$ M

Hazırlanmış olan karışımların absorbensları 225 nm de okunduktan sonra, değerler üçlü karışımın absorbens değerleri ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Aşağıda şekil 6.2.1.2 de verilen Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi için absorbens değerleri verilmiştir. Karışımlar köşeli parantez içinde ve koyu punto ile gösterilmiştir.

Hazırlanan çözeltilerin 225 nm dalgaboyundaki absorbensları:

Cu(II):0,841

Lösin:0,001

Aspirin:2,040

[Lösin-Aspirin]:2,009

[Cu(II)-Lösin]:1,284

[Cu(II)-Aspirin]:2,539

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]:2,726

6.2.2 Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) ve Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:2) Üçlü Komplekslerinin Oluşumunun İncelenmesi

Deneysel işlemler aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi:

Her biri 0,012 M konsantrasyonda olan Cu(II), triptofan ve aspirin stok çözeltileri hazırlandı. Bu stok çözeltiler aşağıda belirtilen biçimde uygun oranlarda karıştırılarak pH ları 0,01 M ve 0,001 M NaOH ile 5,50 ye ayarlandı. pH ı ayarlanan çözeltilerden her biri, toplam hacim olan 12,0 mL ye tamamlandı. pH=5,50 de söz konusu üçlü kompleks oluşumu maksimum olmamasına rağmen pH, çökmeyen henüz başlamamış olduğu bir pH olduğu için tercih edildi.

Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) üçlü kompleksi için hazırlanan deneme seti:

Cu²⁺: 2,0 mL Cu²⁺ + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Tryptofan: 2,0 mL triptofan + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Aspirin: 2,0 mL aspirin + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)-Tryptofan: 2,0 mL Cu²⁺ + 2,0 mL triptofan +6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)-Aspirin: 2,0 mL Cu²⁺ + 2,0 mL aspirin +6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Tryptofan-Aspirin: 2,0 mL aspirin + 2,0 mL triptofan +6,0 mL su +2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)- Tryptofan -Aspirin: 2,0 mL Cu²⁺ + 2,0 mL aspirin +2,0 mL triptofan + 4,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)- Triptofan -Aspirin (1:1:2) üçlü kompleksi için hazırlanan deneme seti

Cu²⁺: 2,0 mL Cu²⁺ + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Triptofan: 2,0 mL triptofan + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Aspirin: 4,0 mL aspirin + 6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)- Triptofan: 2,0 mL Cu²⁺ + 2,0 mL triptofan +6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)-Aspirin: 2,0 mL Cu²⁺ + 4,0 mL aspirin +4,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Triptofan -Aspirin: 4,0 mL aspirin + 2,0 mL triptofan +4,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Cu(II)- Triptofan -Aspirin:2,0 mL Cu²⁺+4,0 mL aspirin +2,0 mL triptofan +2,0 mL su +2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

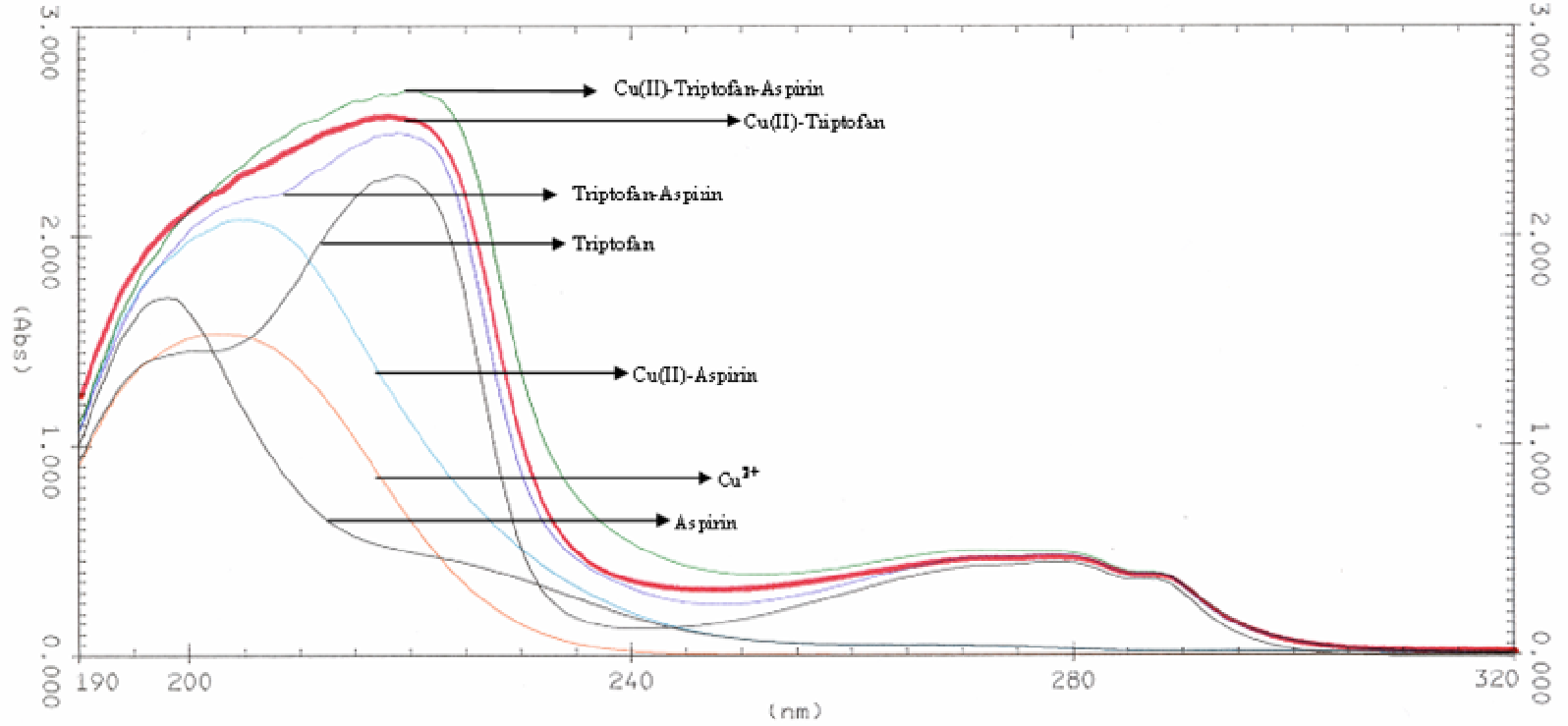
Daha sonra bu 1:1:1 ve 1:1:2 oranlarındaki üçlü karışımlara ilişkin etkileşimi karşılaştırmalı olarak incelemek amacıyla hazırlanan karışımların herbirinden, son konsantrasyon 6,00x10⁻⁵ M, 8,00x10⁻⁵ M ve 1,00x10⁻⁴ M olacak şekilde, alınan 3 farklı hacim (300 µL, 400 µL ve 500 µL) NaOH ile pH'ı 5,50 ye getirilmiş distile su ile 10,0'ar mL'ye tamamlandı. Bu şekilde seyreltilmiş çözeltilerin pH'larının 5,50'de sabit kalması sağlanmıştır.

Hazırlanan karışımların herbirinin spektrumu, örnek çözeltileri hazırlanırken sarfedilen NaOH hacmi aynı şekilde ilave edilerek hazırlanan ve seyreltilen referans çözeltilerine karşı alındı.

Böylece 3 farklı konsantrasyonda etkileşim incelenmiş oldu. Etkileşim en iyi 210 nm dalgaboyunda görülmektedir. Herbir konsantrasyonda ikili ve üçlü karışımların absorbanslarının toplamsallıktan saptığı, belirgin bir etkileşimin ortaya çıktığı ve konsantrasyon arttıkça, etkileşimlerin paralel olarak arttığı gözlemlendi. 1:1:2 oranında

hazırlanan karışımda ortaya çıkan etkileşimin, 1:1:1 oranında hazırlanan karışımdakinden daha şiddetli olduğu görüldü.

Şekil 6.2.2.1 de Cu-Triptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksi, şekil 6.2.2.2 de ise Cu-Triptofan-Aspirin (1:1:2) kompleksi oluşumunu incelemek üzere alınmış spektrumlar görülmektedir.



Şekil 6.2.2.1: Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak incelenmesine ilişkin spektrumlar. Konsantrasyonlar: Cu(II) = $8,00 \times 10^{-5}$ M ;Tryptofan = $8,00 \times 10^{-5}$ M ;Aspirin = $8,00 \times 10^{-5}$ M

Hazırlanmış olan karışımların absorbansları 210 nm de okunduktan sonra, değerler üçlü karışımın absorbans değerleri ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Aşağıda şekil 6.2.2.1 de verilen Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi için absorbans değerleri verilmiştir. Karışımlar köşeli parantez içinde ve koyu punto ile gösterilmiştir.

Hazırlanan çözeltilerin 210 nm dalgaboyundaki absorbansları:

Cu(II):1,368

Tryptofan:1,785

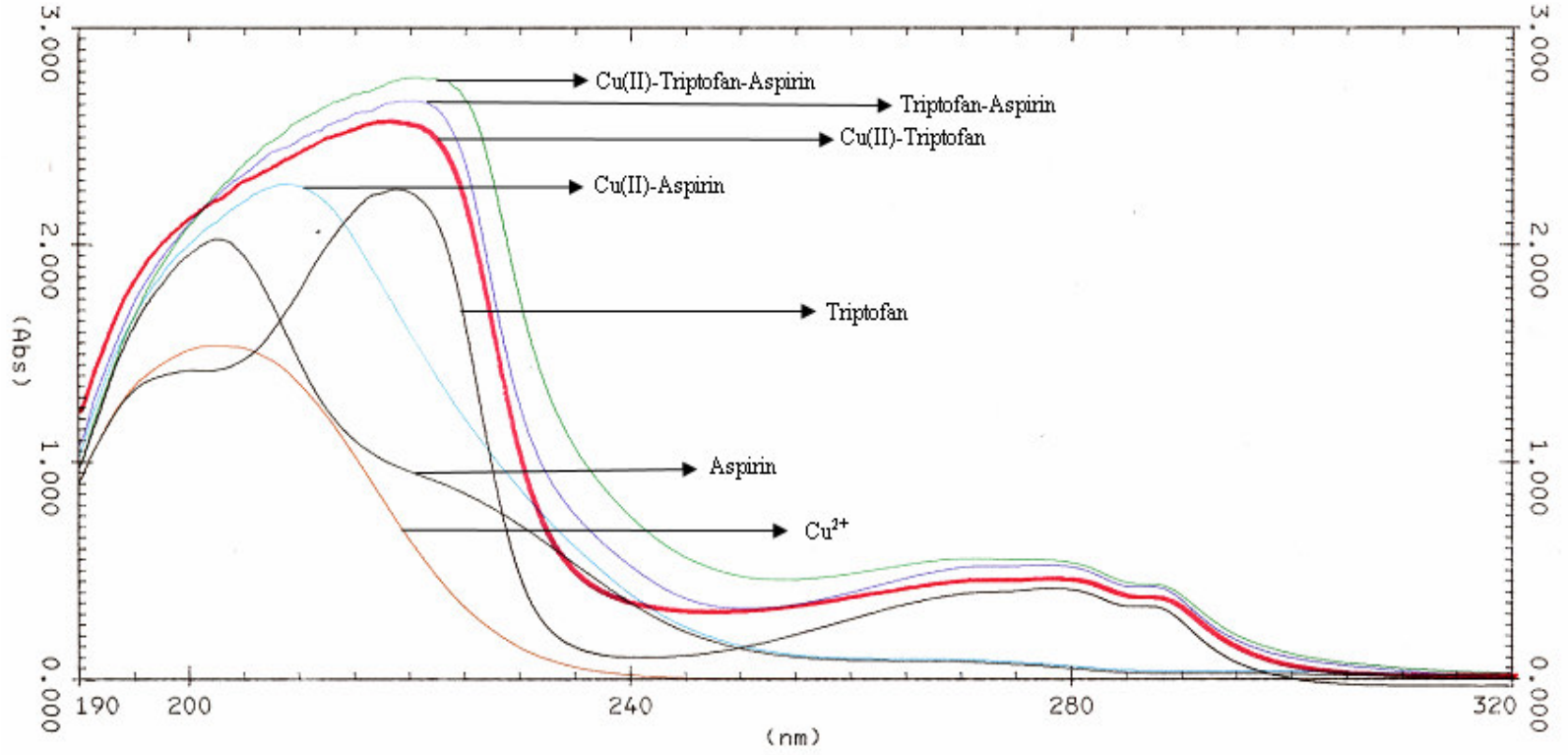
Aspirin:0,770

[Aspirin-Tryptofan]:2,257

[Cu(II)-Tryptofan]:2,435

[Cu(II)-Aspirin]:1,947

[Cu(II)-Tryptofan-Aspirin]:2,529



Şekil 6.2.2.2: Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:2) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak incelenmesine ilişkin spektrumlar. Konsantrasyonlar: Cu(II) = $8,00 \times 10^{-5}$ M ;Tryptofan = $8,00 \times 10^{-5}$ M ;Aspirin = $1,60 \times 10^{-4}$ M

Hazırlanmış olan karışımların absorbansları 210 nm de okunduktan sonra, değerler üçlü karışımın absorbans değerleri ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Aşağıda şekil 6.2.2.2 de verilen Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:2) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi için absorbans değerleri verilmiştir. Karışımlar köşeli parantez içinde ve koyu punto ile gösterilmiştir.

Hazırlanan çözeltilerin 210 nm dalgaboyundaki absorbansları:

Cu(II):1,368

Tryptofan:1,785

Aspirin: 1,469

[Aspirin-Tryptofan]:2,488

[Cu(II)-Tryptofan]:2,435

[Cu(II)-Aspirin]:2,267

[Cu(II)-Tryptofan-Aspirin]:2,573

6.2.3 Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) Üçlü Kompleksinin Oluşumunun İncelenmesi

Deneysel işlemler aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi:

Her biri 0,012 M konsantrasyonda olan Zn(II), triptofan ve aspirin stok çözeltileri hazırlandı. Bu stok çözeltiler aşağıda belirtilen biçimde uygun oranlarda karıştırılarak pH'ları 0,01 M ve 0,001 M NaOH ile 7,40 a ayarlandı. pH'ı ayarlanan çözeltilerden her biri, toplam hacim olan 12,0 mL ye tamamlandı. pH=7,40 ta söz konusu üçlü kompleks oluşumu maksimum olmamasına rağmen pH, komplekslere ilişkin çökmenin henüz başlamamış olduğu bir pH olduğu için tercih edildi.

Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) üçlü kompleksi için hazırlanan deneme seti:

Zn²⁺: 2,0 mL Zn²⁺ + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Tryptofan: 2,0 mL triptofan + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Aspirin: 2,0 mL aspirin + 8,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Zn(II)-Tryptofan: 2,0 mL Zn²⁺ + 2,0 mL triptofan +6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Zn(II)-Aspirin: 2,0 mL Zn²⁺ + 2,0 mL aspirin +6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Tryptofan-Aspirin: 2,0 mL aspirin + 2,0 mL triptofan +6,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

Zn(II)- Tryptofan -Aspirin: 2,0 mL Zn²⁺ + 2,0 mL aspirin +2,0 mL triptofan + 4,0 mL su + 2,0 mL (pH ayarlama için pay bırakıldı, ayarlama yapıldıktan sonra su ile hacme tamamlandı.)

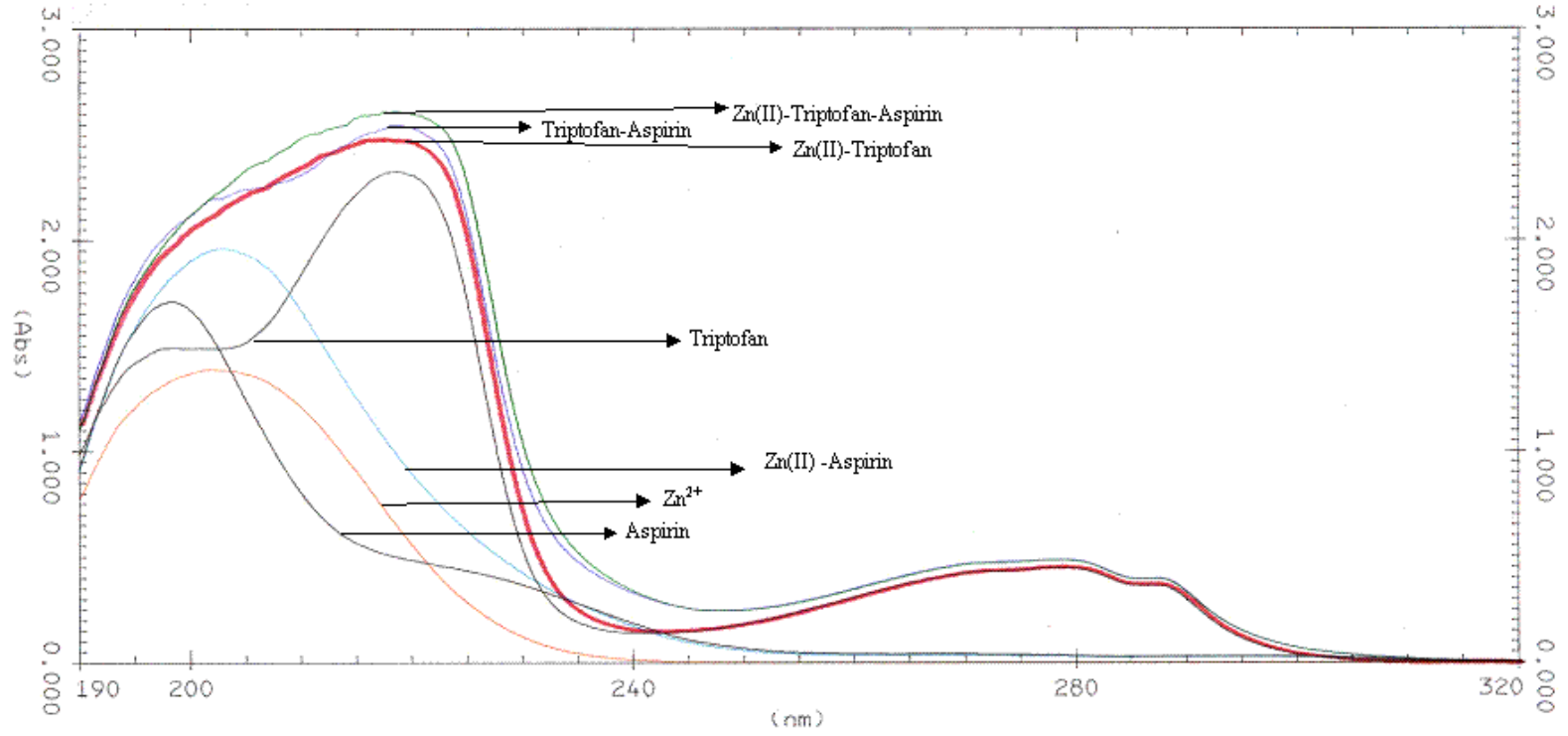
Daha sonra bu 1:1:1 oranındaki üçlü karışıma ilişkin etkileşimi karşılaştırmalı olarak incelemek amacıyla hazırlanan karışımların herbirinden, son konsantrasyon $6,00 \times 10^{-5}$ M, $8,00 \times 10^{-5}$ M ve $1,00 \times 10^{-4}$ M olacak şekilde, alınan 3 farklı hacim (300 μ L, 400 μ L ve 500 μ L) NaOH ile pH ı 7,40 a getirilmiş distile su ile 10,0 ar mL ye tamamlandı. Bu şekilde seyreltilmiş çözeltilerin pH'larının 7,40 ta sabit kalması sağlanmıştır.

(Zn-Triptofan-Aspirin deneyinin serisinde sadece Zn^{2+} çözeltisinde, pH ayarlanırken $Zn(OH)_2$ oluşumundan kaynaklanan bir bulanıklık oluştu. Diğer karışımlarda bu olmadı, çünkü kompleksler oluşmuş ve $Zn(OH)_2$ çökecek kadar yeterli konsantrasyona ulaşamamıştır. Zn^{2+} çözeltisindeki bulanıklık sorununu gidermek amacıyla, bulanık çözeltinin tamamı kullanılarak yavaş yavaş çalkalamak suretiyle doğrudan ölçüm yapılacak konsantrasyona seyreltildi. Böylece çökelti çözünmüş oldu.)

Hazırlanan karışımların herbirinin spektrumu, örnek çözeltileri hazırlanırken sarfedilen NaOH hacmi aynı şekilde ilave edilerek hazırlanan ve seyreltilen referans çözeltilerine karşı alındı.

Böylece 3 farklı konsantrasyonda etkileşim incelenmiş oldu. Etkileşim en iyi 210 nm dalgaboyunda görülmektedir. Herbir konsantrasyonda ikili ve üçlü karışımların absorbanlarının toplamsallıktan saptığı, belirgin bir etkileşimin ortaya çıktığı ve konsantrasyon arttıkça, etkileşimlerin paralel olarak arttığı gözlemlendi.

Şekil 6.2.3.1 de Zn-Triptofan-Aspirin kompleksi oluşumunu incelemek üzere alınmış spektrumlar görülmektedir.



Şekil 6.2.3.1: Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak incelenmesine ilişkin spektrumlar.

Konsantrasyonlar: $\text{Zn(II)} = 8,00 \times 10^{-5} \text{ M}$; $\text{Tryptofan} = 8,00 \times 10^{-5} \text{ M}$; $\text{Aspirin} = 8,00 \times 10^{-5} \text{ M}$

Hazırlanmış olan karışımların absorbensları 210 nm de okunduktan sonra, değerler üçlü karışımın absorbens değerleri ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Aşağıda şekil 6.2.3.1 de verilen Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi için absorbens değerleri verilmiştir. Karışımlar köşeli parantez içinde ve koyu punto ile gösterilmiştir.

Hazırlanan çözeltilerin absorbensları:

Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1)

Zn(II):1,209

Tryptofan:1,835

Aspirin:0,804

[Aspirin-Tryptofan]:2,312

[Zn(II)-Tryptofan]:2,347

[Zn(II)-Aspirin]:1,667

[Zn(II)-Tryptofan-Aspirin]:2,485

6.3. Üçlü Komplekslerin Oluşumunun IR Spektrofotometrisi ile

Kalitatif Olarak İncelenmesi

Aspirinin 0,048 ve 0,024 M çözeltileri dioksan'da hazırlandı. Triptofan (0,024 M), lösin (0,024 M), Zn(II) (0,072 M), ve Cu(II)'ın (0,072 M) ise sulu çözeltileri hazırlandı.

10,0 mL M^{2+} + 30,0 mL Aspirin/dioksan + 30,0 mL Triptofan + mL NaOH (pH ayarlama) + ... mL dioksan

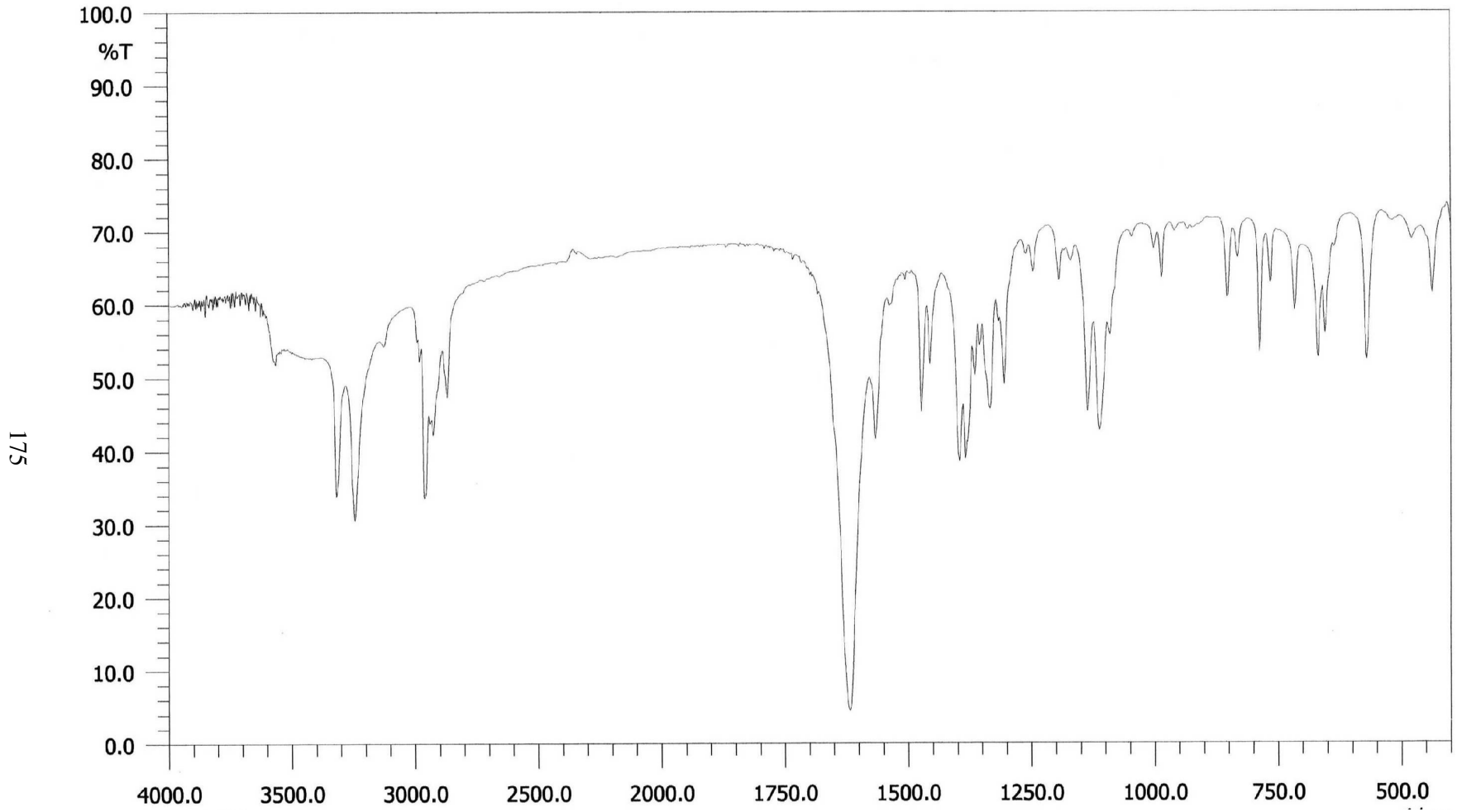
sistemi uygulanarak ve her bir üçlü kompleksin maksimum oluşum pH aralığında çöktürülebilmesi için kullanılan NaOH miktarı da gözönünde bulundurularak, çalışılmak istenen % dioksan hacimleri hesaplanıp, saf dioksan hacimleri ilave edildi. Karışımların herbirinin pH'ları ayarlandıktan sonra 5 dakika çalkalandı. Belirtilen stok çözeltiler ve dioksan kullanılarak, %43-%50 (v/v) arasındaki oranlarda dioksan içeren karışımlardan elde edilen çökeltiler vakum süzme setinde süzülüp, silikajel ile desteklenmiş vakum desikatörde 3 gün kurutuldu. Örnek ağırlıkça 1,5 : 98,5 oranında KBr ile homojen olarak karıştırıldıktan sonra disk haline getirilerek IR spektrofotometrisi ile kalitatif analizi gerçekleştirildi.

Tüm bu işlemlerin sonunda, elde edilen tüm ikili ve üçlü komplekslere ilişkin çökeltiler HCl'de çözülerek, çözeltilerde kalitatif analizle Cu^{2+} ve Zn^{2+} tayinleri gerçekleştirildi. Tanınma reaksiyonları, örneklerin tümünde oldukça net olarak, tam renkleriyle gözlemlendi ve çökeltilerde metal varlığı saptandı.

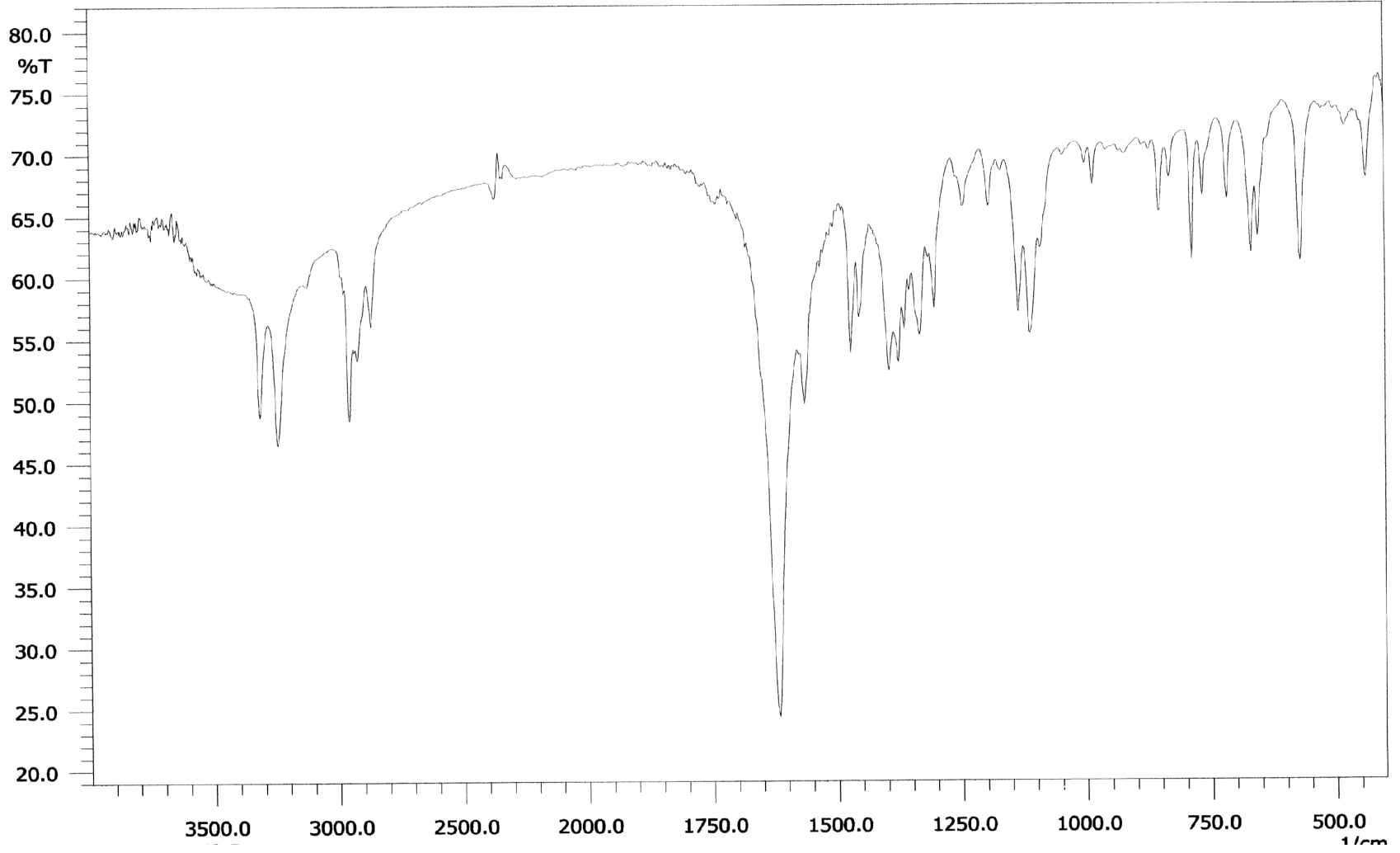
6.3.1 Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) ve Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) Üçlü Komplekslerinin Oluşumunun İncelenmesi

Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) ve Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) üçlü ortamında sırasıyla %44 ve %46 dioksan/su (v/v) çözeltilerinde, pH= 7,20'de elde edilen çökeltinin Cu(II)-lösin ikili kompleksinin spektrumu (Şekil 6.3.1.1) ile karşılaştırılması sonucu üçlü kompleksteki aspirin piklerinin ilavesi gözlemlenmiştir.

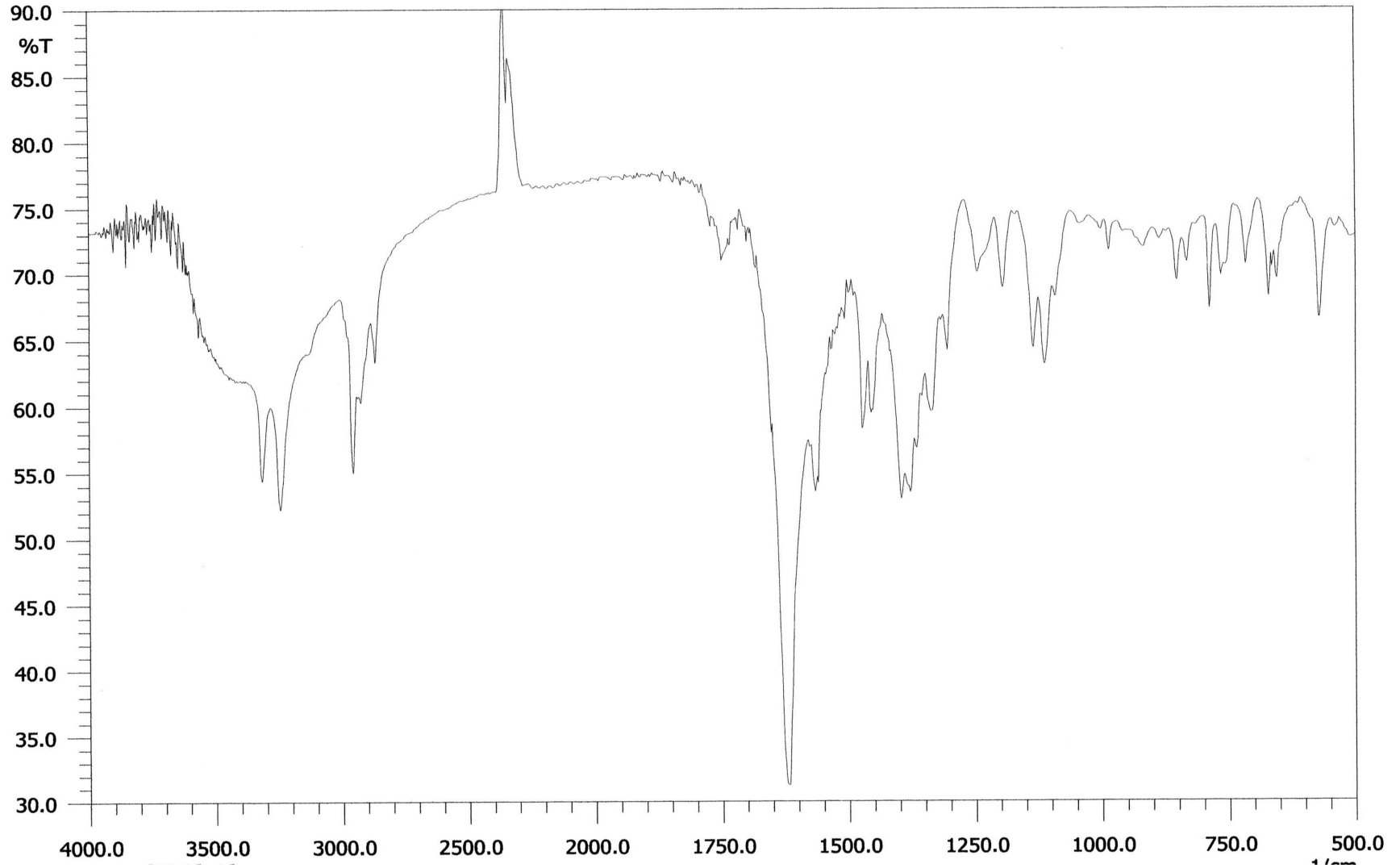
1:1:2 komplekslerde de asprine ait ester pikleri daha şiddetli ve net olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 6.3.1.1: Cu(II)-Lösine (1:1) kompleksinin IR spektrumu



Şekil 6.3.1.2: Cu(II)-Lösın-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun incelenmesine ilişkin IR spektrumu

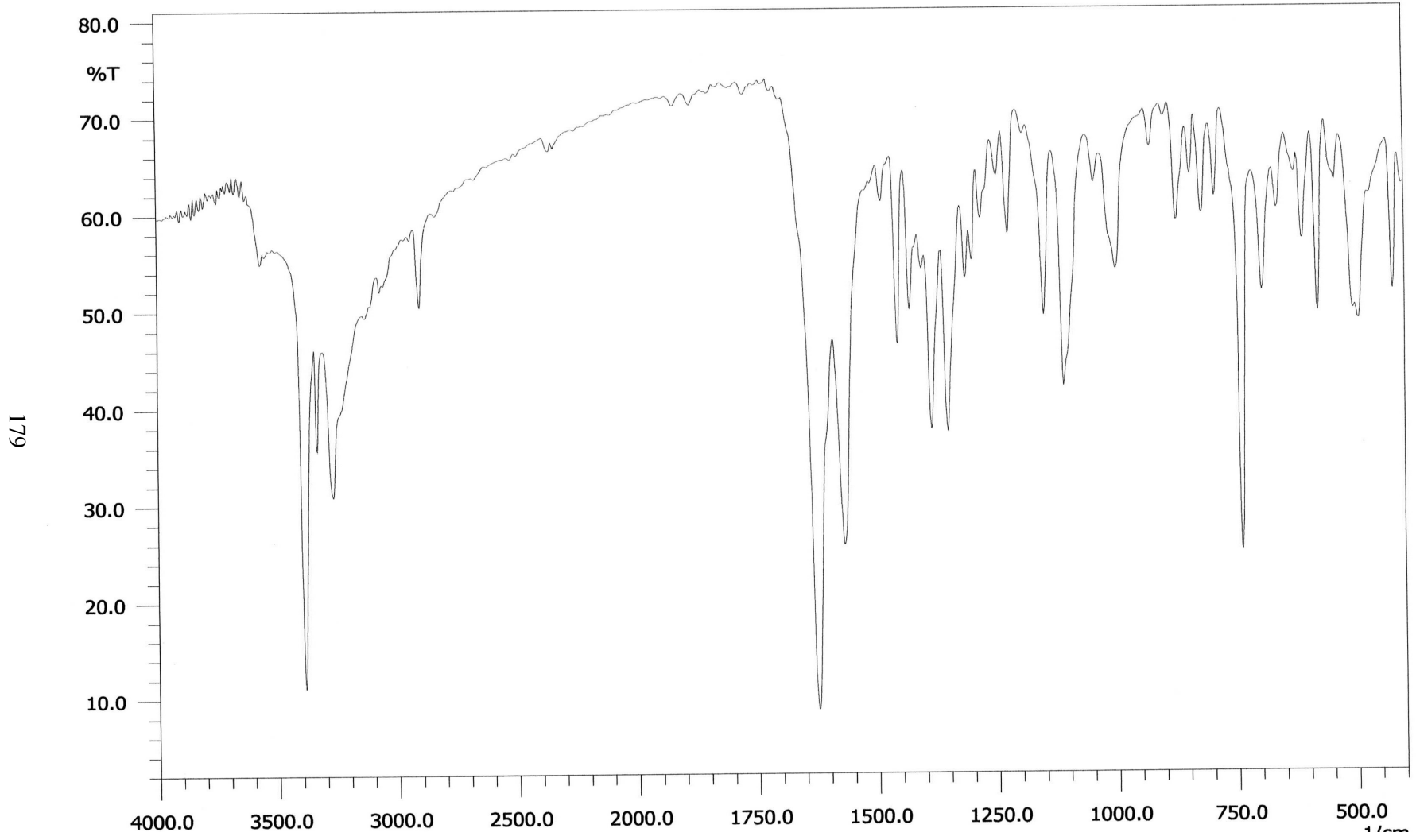


Şekil 6.3.1.3: Cu(II)-Lösine-Aspirin (1:1:2) kompleksinin oluşumunun incelenmesine ilişkin IR spektrumu

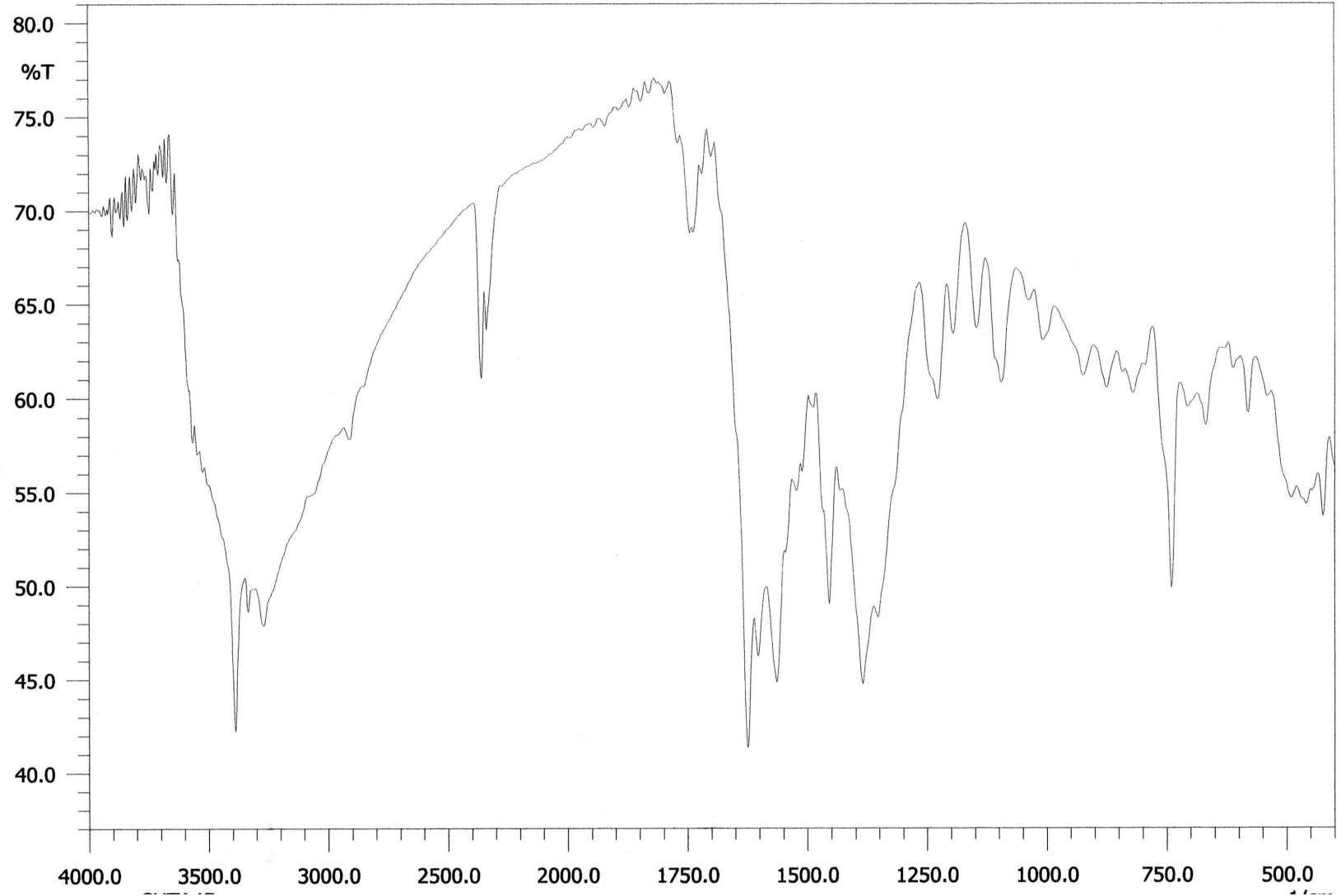
6.3.2 Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) ve Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:2) Üçlü Komplekslerinin Oluşumunun İncelenmesi

Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) ve Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:2) üçlü ortamında sırasıyla %45 ve %44 dioksan/su (v/v) çözeltilerinde, pH= 7,20 de elde edilen çökeltinin Cu(II)-tryptofan ikili kompleksinin spektrumu (Şekil 6.3.2.1) ile karşılaştırılması sonucu üçlü kompleksteki aspirin piklerinin ilavesi net olarak gözlemlenmiştir.

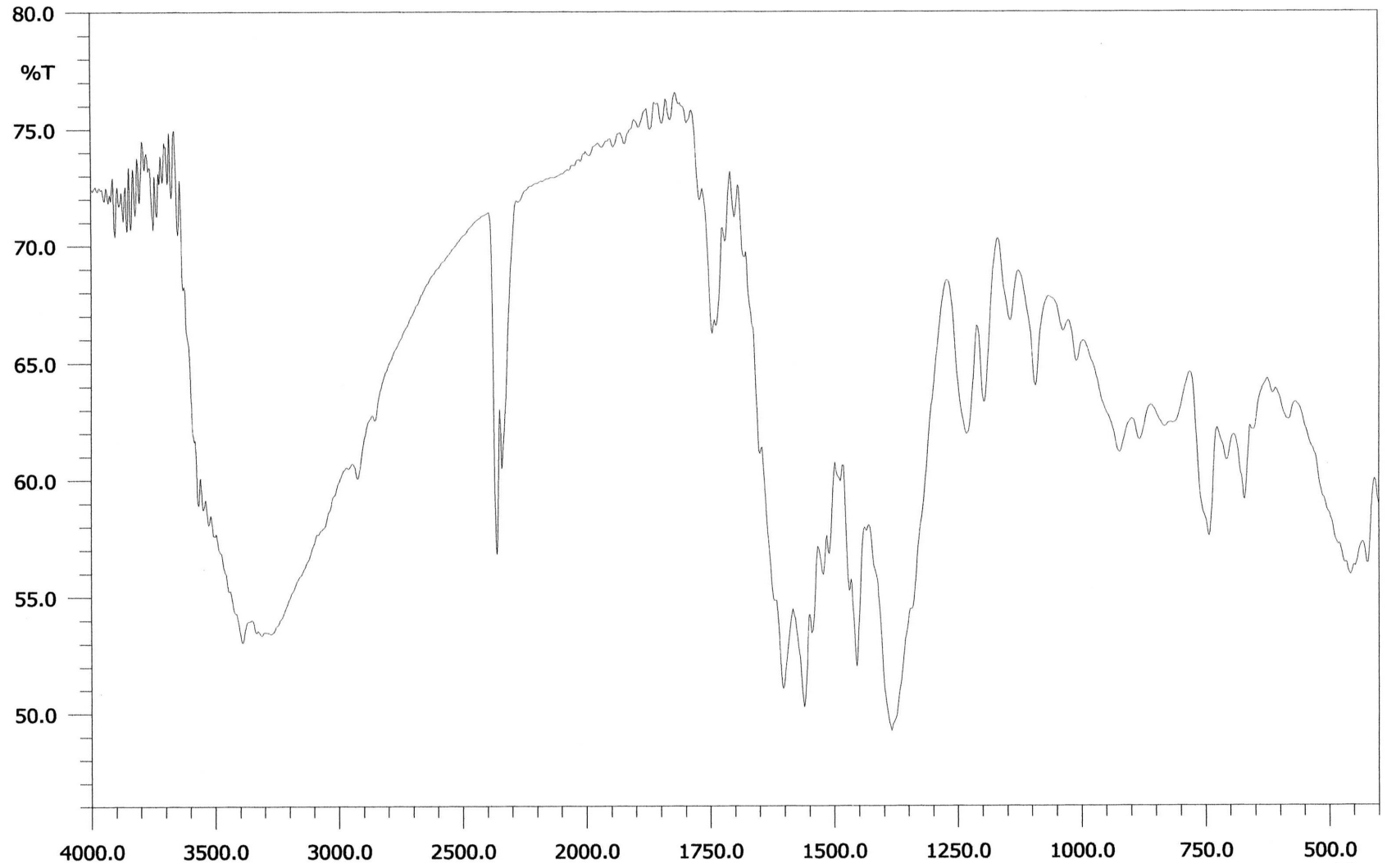
1:1:2 komplekslerde de asprine ait ester pikleri daha şiddetli ve net olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 6.3.2.1: Cu(II)-Triptofan (1:1) kompleksinin IR spektrumu



Şekil 6.3.2.2: Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun incelenmesine ilişkin IR spektrumu

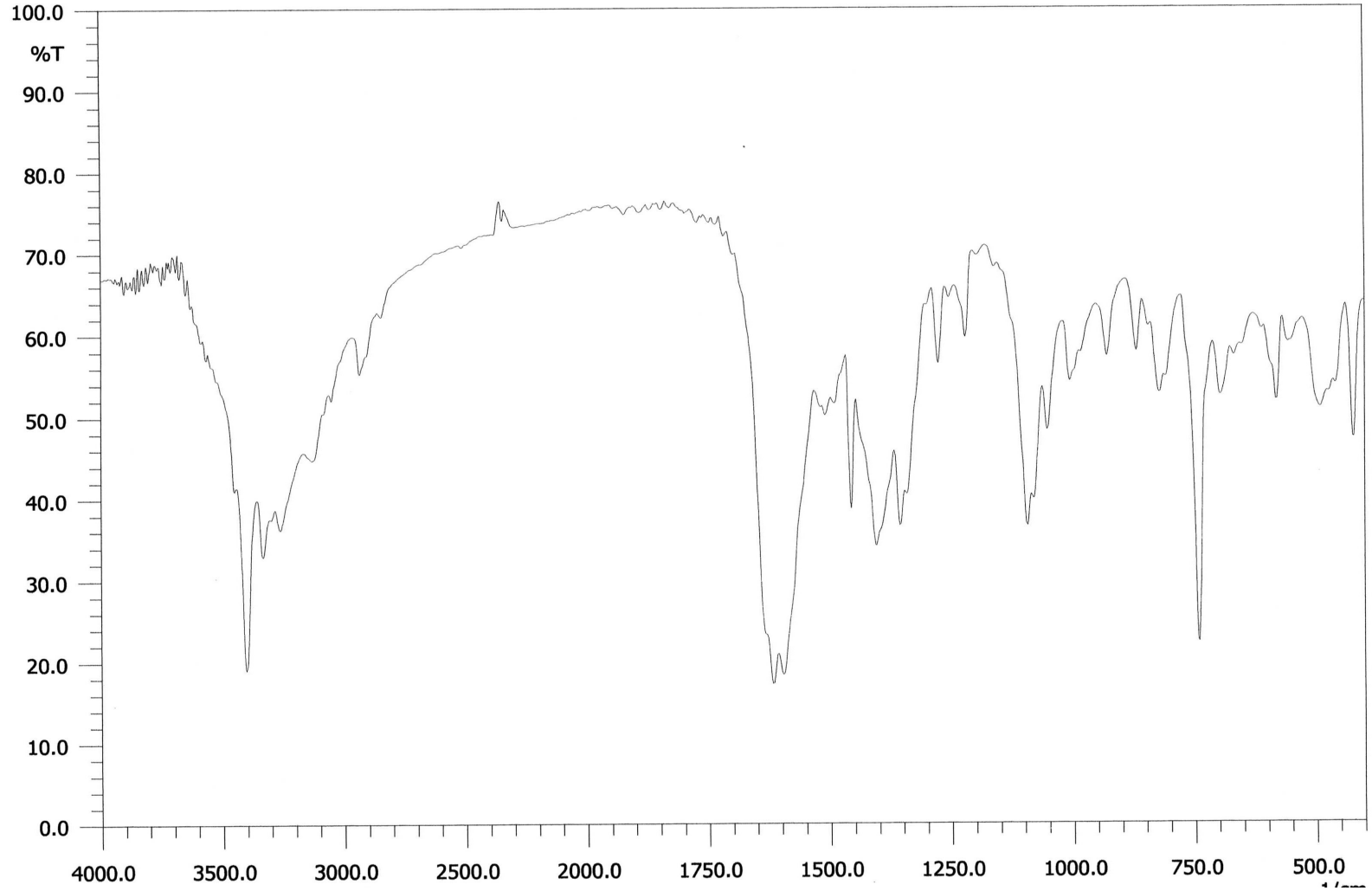


Şekil 6.3.2.3: Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:2) kompleksinin oluşumunun incelenmesine ilişkin IR spektrumu

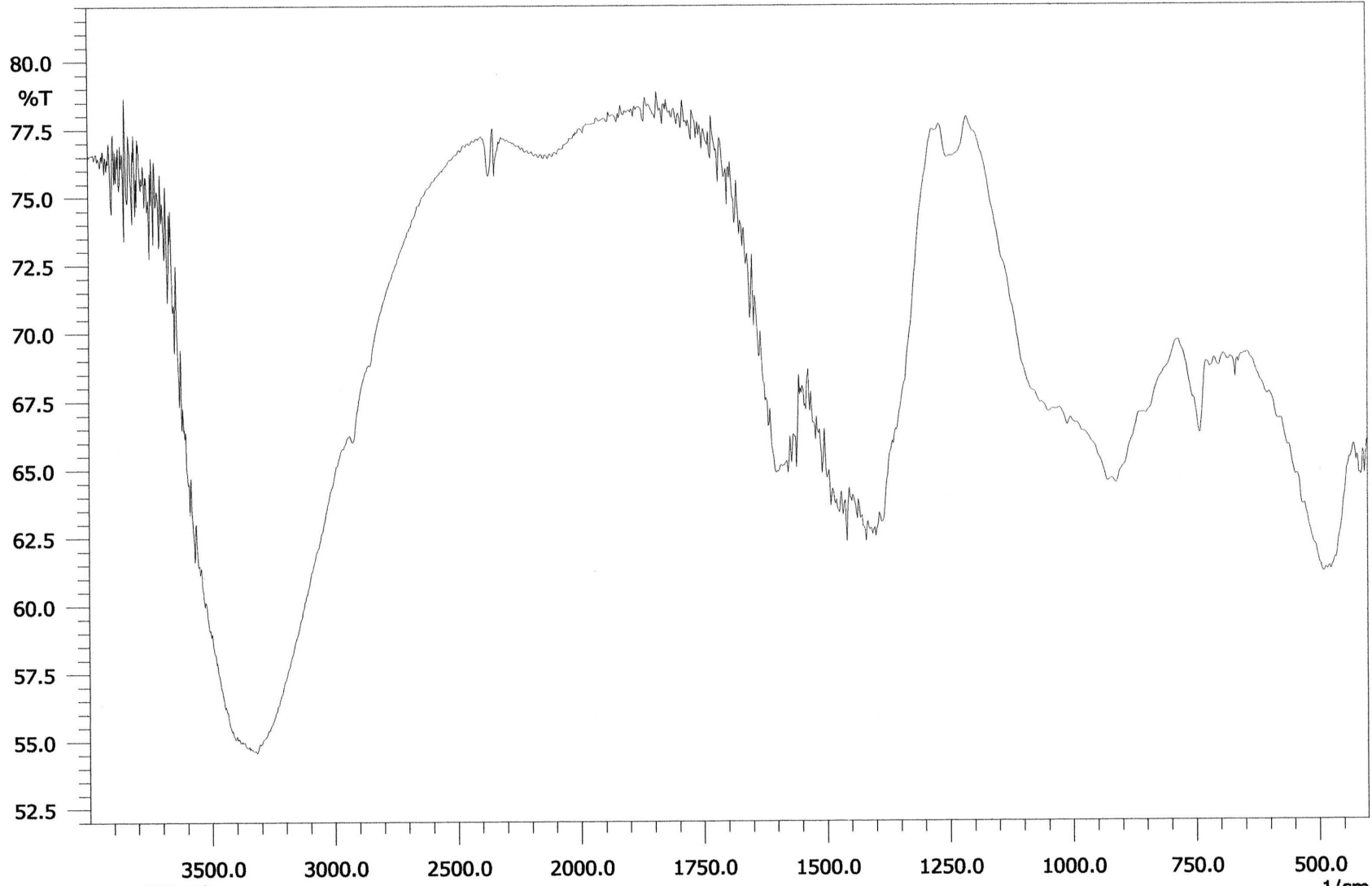
6.3.3 Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) Üçlü Komplekslerinin Oluşumunun İncelenmesi

Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) üçlü karışımından %44 dioksan/su (v/v) ortamında pH= 8,50 de elde edilen çökeltilinin, Zn(II)-tryptofan ikili kompleksinin spektrumu (Şekil 6.3.3.1) ile karşılaştırılması sonucu üçlü kompleksteki aspirin piklerinin ilavesi net olarak gözlemlenmiştir.

Üçlü kompleksin spektrumu Zn-aspirin ve Zn-tryptofan spektrumlarından oldukça farklıdır. Bununla birlikte kompleks yapısına aspirinin de girdiğini gösteren zayıf kanıtlar mevcuttur.



Şekil 6.3.3.1: Zn(II)-Tryptofan (1:1) kompleksinin IR spektrumu



Şekil 6.3.3.2: Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) kompleksinin oluşumunun incelenmesine ilişkin IR spektrumu

7. SONUÇ VE TARTIŞMA

Kararlılık (oluşum) sabitleri, suda ve biyolojik sistemlerde metal-ligand reaksiyonlarının özelliklerini belirlemek için kullanılır. [98]

Bu çalışmada Aspirin, L-Triptofan ve L-Lösin ligandlarının Cu(II) ve Zn(II) metalleri yardımıyla hem ikili hem de üçlü (karışık) komplekslerinin kararlılık sabitleri tayin edilmiş, sulu çözeltide oluştukları UV spektrofotometrik yöntemle de saptanmış, dioksan yardımıyla elde edilen çöktürde üçlü kompleks oluşumu IR spektrofotometrisi ile gösterilmiştir. Literatürde ilk defa çalışılmış olan üçlü komplekslerin kararlılık sabitleri öncelikle veri kaynağı açısından literatüre önemli birer katkı olmuştur. Çalışmalar sulu çözeltide, 25°C’de gerçekleştirilmiş ve ortamın iyonik kuvveti 1,00 M NaClO₄ yardımıyla I=0,11’de sabit tutulmuştur.

Çalışmada öncelikle Calvin-Bjerrum ve Irwing-Rossotti yöntemleriyle bulunmuş ve hesaplanmış olan ligandların protonlanma sabitleri ile buna bağlı olarak asit sabitleri ve literatür değerleri Tablo 7.1’de verilmiştir.

Tablo 7.1: Aspirin, L-Lösin ve L-Triptofan’ın protonlanma sabitleri ve literatür değerleri

PROTONLANMA SABİTLERİ	Literatür değeri	Deney sonucu (ortalama)
Aspirin	LogK= pKa = 3,49 [82]	LogK= pKa=3,42 (±0,08) (n=6)
L-Triptofan	LogK ₁ = pKa ₂ =9,39 LogK ₂ =pKa ₁ =2,38 [82]	LogK ₁ =pKa ₂ =9,51 (±0,06) (n=5) LogK ₂ = pKa ₁ = 2,44(±0,24)
L-Lösin	LogK ₁ = pKa ₂ =9,59 LogK ₂ =pKa ₁ =2,44 [82]	LogK ₁ =pKa ₂ =9,95 (±0,10) (n=5) LogK ₂ = pKa ₁ =2,55 (±0,11)

Bulunan değerler literatür değerleri ile uyum içindedir.

Bulunan asit sabitleri yardımıyla her üç liganddan türeyen moleküler ve iyonik türlerin bağıl bolluklarının ortamın pH’ına bağlı olarak değişimi hesaplanarak çizilmiş olan grafiklerinden de görülmekte olduğu gibi (Grafik 6.1.1.3, Grafik 6.1.2.3 ve Grafik

6.1.3.3), Aspirin'in noniyonize formunun en fazla pH = 1,00-3,00 arasında, Triptofan'ın noniyonize formu en fazla pH = 3,50-8,50 arasında , Lösin'in noniyonize formu en fazla pH = 3,00-9,00 arasında bulunmaktadır. Bu değerler aynı zamanda mide tokluk pH'ı olan $\approx 3,0-4,0$ aralığı ile de çakışmaktadır.

Aspirin, Triptofan ve Lösin'in ikili metal komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitlerinin tayini için de Calvin-Bjerrum ve Irwing-Rossotti yöntemleri kullanılmıştır. Potansiyometrik titrasyon eğrilerinin incelenmesinden (L+HClO₄) karışımlarının titrasyon eğrileri ile (L+HClO₄+Metal) karışımlarının titrasyon eğrileri arasında görülen ayrılmalar kompleksleşmenin varlığını göstermektedir (Grafik 6.1.1.4, 6.1.1.7, 6.1.2.4, 6.1.2.7, 6.1.3.4). Titrasyon ve $\bar{n}_L = f(pL)$ eğrilerinden (Grafik 6.1.1.5, 6.1.1.8, 6.1.2.5, 6.1.2.8, 6.1.3.5) bulunan kararlılık sabitleri Tablo 7.2'de, literatür değerleriyle birlikte toplu olarak verilmiştir. Bulunan bu değerler literatür değerleri ile uyum içindedir.

Tablo 7.2: İkili komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitleri
(deney sonuçlarının elde edildiği koşul: I=0,11;t=25°C)

	Deney Sonucu				Literatür Değeri			
Metal-ligand	LogK ₁	LogK ₂	LogK ₃	Log β	LogK ₁	LogK ₂	LogK ₃	Log β
Cu(II) - Aspirin	2,71	3,10		5,81 Logβ ₂	1,264	1,773		3,033 Log β ₂ [4]
Zn(II) - Aspirin	2,68	3,02		5,70 Log β ₂	3,45	2,99		6,44 Log β ₂ [70]
Cu(II)-Tryptofan	8,43	7,69		16,12 Log β ₂	8,31	7,15		15,46 Log β ₂ [109]
Zn(II)-Tryptofan	4,82	4,10	3,43	12,35 Log β ₃	5,14 5,80	4,72 4,20	Sadece 2 sabit mevcuttur. 3,30	9,86 Log β ₂ [2] 13,40 Log β ₃ [47]
Cu(II)-Lösin	8,39	7,11		15,50 Log β ₂	8,34	6,14		14,48 Log β ₂ [87]

Oluşan komplekslerin koşullu oluşum sabitleri pH'a bağlı olarak hesaplanarak bunların pH'a karşı değişimlerinin grafikleri çizildi (Grafik 6.1.1.6, 6.1.1.9, 6.1.2.6, 6.1.2.9, 6.1.3.6). İkili komplekslerin koşullu oluşum sabitlerinin hesaplanması sırasında ortamda bulunan Aspirin, Tryptofan ve Lösin ile yarışan tek ligandın OH⁻ olduğu varsayıldı. Bulunan koşullu oluşum sabitleri Tablo 7.4'te görülmektedir. Cu(II) – Aspirin, Zn(II) – Aspirin, komplekslerinin kararlılık (oluşum) sabitleri ile koşullu oluşum sabitlerinin birbirine eşit olduğu bulunmuştur. Bu, komplekslerin oluşumunun maksimuma ulaştığı pH değerlerinde, ortamda OH⁻ ligandının diğer ligandlar yanında çok zayıf kaldığını ve kompleks oluşumunu etkilemediğini düşündürmektedir.

Cu(II)'ın azota olan yüksek ilgisi bilinmekte olup, oksijenle oluşturduğu kelatlar ise azotla oluşturduklarına göre daha az kararlıdır [69]. Bu da, aslında kuvvetli bir kelat

yapıcı olan Cu(II)'ın aspirinle oluşturduğu kompleksin kararlılık sabitinin neden düşük olduğunu açıklamaktadır. Log K değerlerinin birbirine yakın olması ve Log K₁ değerlerinin Log K₂ ve daha üst basamak Log K değerlerinden küçük olması Aspirin ligandının sözkonusu metallere, zayıf olarak bağlandığını göstermektedir. Bu durum sık rastlanan bir durum olmamakla birlikte literatürde çeşitli örnekleri vardır [42, 87, 88, 114].

Arena ve ark., Cu(II)-aspirin komplekslerinin oluşumunun incelenmesine ilişkin potansiyometrik yöntemle 37°C de ve 0,15 M (NaClO₄) iyonik kuvvette NaOH titrasyonu ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, komplekslerin pH=2,00 de oluşmaya başladığını ve barsak pH'ı olan 6,50 de belirgin hale geldiğini bulmuştur [63]. Bu çalışmada da koşullu oluşum grafiğinden görüldüğü üzere, pH=6,50, ortamda kompleksin maksimum oranda bulunduğu pH aralığına düşmektedir. Arena ve ark., aspirinin metallere bağlanma gücünün sırasıyla Ca²⁺>Mg²⁺>Cu²⁺ şeklinde olduğunu bildirmektedirler. Çalışmada Cu(II)-(Aspirin)₂ kompleksi için bulunan kararlılık sabitleri, Log β₁= 1,264 Log β₂=3,033 olarak verilmiştir. pH a bağlı koşullu oluşum grafiği açısından bu çalışmanın sonuçları söz konusu çalışmayla uyumlu olmakla birlikte, kararlılık sabiti değerleri açısından farklılık göstermektedir. Yine potansiyometrik yöntemle 37°C de ve 0,15 M (NaCl) iyonik kuvvette voltaj ölçülerek NaOH titrasyonu ile gerçekleştirilen, metal konsantrasyonunun 1,6x10⁻⁴ M olarak kullanıldığı başka bir çalışmada ise [13], Cu(II)-Aspirin kompleksinin 1:1 oranında oluştuğu, kararlılık sabitinin ise Log β₂= 1,565 olduğu bildirilmiş ve bunun bir sonraki basamağının, Cu(II)-Aspirin-H₁ şeklinde oluştuğu ve kararlılık sabitinin Log β₂= -3,762 olarak bulunduğu bildirilmiştir. Görüldüğü gibi literatürde Cu(II)-Aspirin kompleksinin kararlılık sabitleri üzerinde ihtilaflı bilgiler mevcuttur. Sonuçlar, bu çalışmada bulunan toplam sabitten (Log β₂=5,81) çok daha küçük değerlere işaret etmekle birlikte, sentezlenen ve ilaç olarak kullanılan Cu(II)-Aspirin kompleksinin kararlılık sabitlerinin bu iki çalışmada bu denli düşük çıkmasının çalışmalardaki konsantrasyon, iyonik kuvvet ve sıcaklık gibi deneysel koşulların farklılık göstermesi ile alakalı olduğu düşünülmektedir.

Zn-(Aspirin)₂ kompleksinin kararlılık sabitlerini tayin etmek için polarografik yöntemle, 1 M iyonik kuvvette, pH=6,50 de, 8,0x10⁻⁴ M metal ve 1,2x10⁻⁴ M ile 3,6x10⁻⁴ M arası değişen konsantrasyonlarda ligand kullanılarak gerçekleştirilen bir

çalışmada [70], $\text{Log } K_1=3,45$, $\text{Log } K_2=2,99$ olarak bulunan sabitlerin bu çalışmada bulunan sabitler ile uyumlu olduğu söylenebilir. Söz konusu çalışmada ilk sabit için bu çalışmada bulunan 2,68 değerinden farklı bir değer bulunmasının nedeni, farklı bir yöntem kullanmış olmasına, özellikle iyonik kuvvetin oldukça yüksek olmasına bağlanmaktadır. Bilindiği gibi farklı iyonik kuvvetlerde farklı kararlılık sabiti değerleri elde edilmektedir [69].

Zn^{2+} , Ni^{2+} gibi bazı bivalent metal iyonların bazı basit α -amino asitlerle 1:3 kompleksler verdiği bilinmektedir [109]. Weber ve Simeon, 1971 yılında triptofan ve tirozinin L-, D- ve DL- izomerlerinin metallerle komplekslerini karşılaştırmalı olarak incelemek üzere 20°C de, 0,37 M NaNO_3 iyonik kuvvette ve 0,00295 M HNO_3 konsantrasyonunda gerçekleştirdikleri potansiyometrik bir çalışmada Zn(II)-triptofan kompleksi için 1:3 değerini bulmayı ummalarına rağmen 1:2 değerini elde etmelerini; 3. sabitin ortaya çıkması gereken pH 8,00'in üzerinde erken bir hidroliz meydana gelmesine ya da indol halkasından dolayı sterik engellere bağlamaktadırlar. Ancak çalışma dikkatli incelendiğinde görülmektedir ki titrasyon çözeltisinin içinde metal konsantrasyonu $1,20 \times 10^{-3}$ M iken, triptofan konsantrasyonu bunun sadece iki katı olan $2,39 \times 10^{-3}$ M dır. Bu durum yazarların 3. sabiti bulamamalarının nedenini tek başına açıklamaktadır. 3. sabitin ortaya çıkabilmesi, yani üçüncü triptofanın bağlanabilmesi için koşul, ortamda Zn(II) konsantrasyonunun üç katı kadar triptofan bulunmasıdır. Ayrıca titrasyon pH=9,00'da kesilmiştir. Bu çalışmada ise üçüncü oluşum sabiti pH=9,20-9,30 arasında ortaya çıkmıştır.

Dolinska [20], tirozin, triptofan, sistein, histidin ve alanin amino asitlerinin Zn(II) ile oluşturduğu komplekslerin bir dizi süspansiyonlarını kullanarak, spektrofotometrik yöntemle serbest kalan Zn(II) metalini tayin etmiştir. Süspansiyonlar artan oranlarda amino asit çözeltileri kullanılarak hazırlanmıştır. Scatchard yöntemi ile de serbest ve bağlı Zn(II) ve total amino asit konsantrasyonları kullanılarak kararlılıkları kıyaslanmış ve en kararlı olanının Zn(II) - Triptofan kompleksi olduğu bulunmuştur. Ayrıca Dolinska, amino asitlerin molekül ağırlıklarının komplekslerin kararlılıkları üzerinde etkili olduğunu, amino asidin molekül ağırlığı arttıkça komplekslerin kararlılıklarının arttığını göstermiştir. Çalışmada, komplekslerin oluşturulduğu pH $\approx$ 7,50

olduğundan ve bu pH'ın üzerine çıkılmamış olduğundan, Zn(II)-triptofan kompleksinin oluşum oranı 1:2 olarak bulunmuştur.

Jokl [47], 1969 yılında kendi modifiye ettiği elektroforetik bir yöntemi denemek için 20°C de, 0,10 M iyonik kuvvette ve $5,0 \times 10^{-2}$ M metal konsantrasyonunda gerçekleştirdiği bir çalışmada bazı metallerin amino asitlerle verdiği kompleksleri incelemiş ve Zn(II)-(triptofan)₃ kompleksinin üçüncü kararlılık sabiti olarak bu çalışmayla son derece uyumlu olan 3,30 değerini bulmuştur (Bu çalışmada üçüncü sabit 3,43 olarak bulunmuştur.). Çalışmada; organik ve kompleks iyonların elektroforetik hareketliliğinin bazı parametrelere etkisi araştırılmış ve eşdeğer hareketlilik ve iyonların moleküler ağırlıklarının karekökü arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Jokl, bu korelasyonları elektroforetik hareketlilik eğrilerinin yorumlanmasında kullanılarak, kompleks iyonların kompozisyonlarının tahmin edebileceğini Zn(II)-triptofan kompleksinde olduğu gibi, Cu(II)-Lösin gibi başka kompleksler üzerinde de göstermiştir. Bu çalışmada bulunan Cu(II)-Lösin kompleksi kararlılık sabitlerinin Jokl'un çalışmasıyla uyum içinde olduğu görülmektedir (Tablo 4.5.2).

1991 yılında Khan ve Nema'nın, polarografik yöntemle, 25°C de ve 1 M (KNO₃) iyonik kuvvette gerçekleştirdikleri çalışmada [53]; Zn(II) metalinin, aralarında lösin, asparajin, glutaminin de bulunduğu amino asitlere 1:3 oranında bağlandığı polarografik yöntemle bulunmuş ve 3 adet kararlılık sabiti bulunmuştur. Söz konusu çalışmada, Zn(II) ve ligandlar 1:40 oranında karıştırılmıştır. Zn(II)-amino asit komplekslerine ilişkin bulunan 3. kararlılık sabitleri de bu çalışmada bulunan sabit gibi düşük sabitlerdir.

Bu çalışmada da üçüncü sabit kolaylıkla hesaplanmış ve Zn(II)-(triptofan)₃ kompleksinin oluştuğu gözlenmiş olup, kompleksin her üç sabiti de yukarıda belirtilen iki çalışmada bulunan sabitlerle, diğer iki sabiti de diğer çalışmalarda bulunan sabitlerle benzer çıkmaktadır. Zn(II) metalinin tetrahedral kompleksler oluşturduğu ve dört bağ yaptığı bilinmektedir. Bu sebeple deneylerde ısrarla kendini gösteren bu üçüncü sabit; ortamda triptofan ligandı fazla olduğundan ve azotun Zn(II) için oksijene göre daha kuvvetli bir donör olmasından dolayı oksijenle yarıştığı, ikinci ve üçüncü olarak bağlanan triptofanın azot donörlerinden bağlandığı ve bu şekilde Zn(II) metalinin 3

triptofan bağlayabildiği düşünülmektedir. Dolinska [20], Elde edilen tüm amino asit komplekslerinde, bir taraf bağlanma konusunda daha baskın özellikli olduğunu ve $-NH_2$ grubunun metale affinitesinin $-COO^-$ grubundan daha fazla olduğunu belirtmektedir. Kompleksin ikinci ve üçüncü sabitlerinin sırasıyla 4,10 ve 3,43 gibi düşük sabitler olması, böyle bir monodentat bağlanma olabileceğini düşündürmektedir. $Zn(II)$ -(triptofan)₃ kompleksinin 3. kararlılık sabiti potansiyometrik yöntemle ilk defa bu çalışmada verilmiştir. Diğer potansiyometrik çalışmalar incelendiğinde, 3. sabitin bulunamamasının pH=9,00'da titrasyonun kesilmesine bağlı olduğu, dolayısıyla üçüncü triptofanın bağlanması için gerekli pH a ulaşamadığı düşünülmektedir.

Abdel-Rahman ve ark. [2], su/etanol çözücü karışımında daha stabil pH okumaları yapılabilmesi amacıyla bir cam elektrot kalibrasyon metodu geliştirmişler ve metodun doğruluğunu kontrol etmek amacıyla bazı amino asitlerin protonlanma sabitlerini ve bu amino asitlerin metallerle oluşturduğu ikili ve 2,2'-bipiridil ligandının da dahil olduğu üçlü komplekslerin kararlılık sabitlerini potansiyometrik yöntemle tayin etmişlerdir. Ağırlıkça %43 etanol/su ortamında 25°C de ve 0,10 M (KNO_3) iyonik kuvvette 0,40 M KOH çözeltisi ile titrasyonlar gerçekleştirilmiştir. Nitrik asit 0,02 M, metal 0,003 M ve amino asit 0,003 M ve 0,006 M konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Çalışmada glisin ve triptofan amino asitlerinin $Cu(II)$ ve $Zn(II)$ metalleriyle oluşturdukları komplekslerin kararlılık sabitleri tayin edilmiştir. %43 etanol/su ortamında sabitler $Cu(II)$ -triptofan için $LogK_1=8,83$ ve $LogK_1=8,39$, $Zn(II)$ -triptofan için ise $LogK_1=5,49$ ve $LogK_1=5,03$ olarak hesaplanmıştır. Yazarlar sabitleri sulu ortamda bulunmuş literatür değerleriyle karşılaştırmışlar ve sabitlerin literatür değerlerinden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Sabitlerin bu çalışmada bulunan sabitlerden daha yüksek olmasının sebebi, kullanılmış olan organik çözücünün iyon asosiyasyonunu arttırarak kararlılık sabitlerini arttırmış olmasıdır. Makalede titrasyonun sonlandırıldığı pH belirtilmemekle birlikte $Zn(II)$ -triptofan kompleksinin 3. sabitinin bulunamamasının, titrasyonun sonlandırıldığı pH ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi bu çalışmada üçüncü oluşum sabiti pH=9,20-9,30 arasında ortaya çıkmaktadır.

Rey ve ark [87], aralarında $Cu(II)$ ve $Mg(II)$ un da bulunduğu metaller ile lösinin oluşturduğu komplekslerin oluşum sabitlerini farklı etanol/su ortamlarında tayin

etmişlerdir. Yazarlar, bu tür komplekslerin stabilitelerinin çözücü bileşimine bağlı olduğunu ve bugüne kadar gerçekleştirilmiş olan çalışmalar sonucu bulunmuş stabilite sabitleri ve stokiometrilere arasındaki anlamlı karşılaştırmayı gerçekleştirebilmek amacıyla bu çalışmayı yaptıklarını belirtmişlerdir. Metal konsantrasyonunun bu çalışmaya göre oldukça seyreltik olan $1,24 \times 10^{-4}$ - $4,41 \times 10^{-5}$ M arasında değiştiği çalışmada; saf su, %10 etanol/su ve %25 etanol/su ortamlarının her birinde 25°C de ve 0,10 M (KNO_3) iyonik kuvvette NaOH ile (voltaaj ölçümü ile) titrasyon sonucu bu komplekslerin kararlılık sabitlerinin çözücü ortamına göre değiştiği bulunmuştur. Örneğin Cu(II)-kompleksinin kararlılık sabitleri saf suda: $\text{Log}K_1=8,34$, $\text{Log}K_2=6,18$ iken, %10 etanol/su ortamında $\text{Log}K_1=8,62$ $\text{Log}K_2=6,55$ olarak bulunmuştur. Birinci sabit bu çalışmada bulunan değerle uyum içindedir (Tablo 7.2). İkinci sabitin biraz düşük çıkması, metal konsantrasyonunun seyreltik olması gibi deney koşullarındaki farklılıklara bağlanmaktadır.

Karışık komplekslerin kararlılık sabitlerinin potansiyometrik olarak tayininde titrasyon çözeltileri hazırlanırken, kompleks yapısına giren her iki ligandın da tek başlarına metal ile verdikleri ikili komplekslerin kararlılık sabitleri gözönüne alınarak, metal kompleksinin kararlılık sabiti daha küçük olan ligand zayıf (ikincil) ligand olarak seçildi. Bu çalışmada Cu(II)-Tryptofan-ASA, Zn(II)-Tryptofan-ASA, Cu(II)-Lösin-ASA komplekslerinde zayıf ligand Aspirin (Y) dir. Söz konusu üçlü komplekslerde potansiyometrik titrasyonlar ve hesaplamalar da buna göre yapılmıştır. Üçlü kompleksler söz konusu olduğunda; metale bağlanma açısından ortamda birinci ligand ile yarışan, ikincil ligand ve OH^- ligandı olmak üzere aslında iki tür ligand bulunmaktadır. Üçlü kompleksler çalışılırken, Cu(II) ve Zn(II) metallerinin hidrokso komplekslerinin kararlılık sabitlerinin, bu metallerin üçlü komplekslerin kararlılık sabitleri yanında ihmal edilemeyeceğinden, bu kompleksler için yapılan koşullu oluşum hesabında α_M formülünde hidrokso komplekslerinin kararlılık sabitleri de kullanılmıştır (Bkz. Bölüm 6.1.1.4). Bu durumda koşullu oluşum formülü değişmemekle beraber ortamdaki gerek serbest, gerekse ortamdaki diğer kompleks yapıcı maddelerle kompleks yapan metal iyonlarının bağlı bolluğu olan $\alpha_{M[\text{MY}_n \text{ ve } \text{M}(\text{OH})_n]}$ 'e ilişkin formül aşağıdaki şekilde kullanılmıştır:

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + K_{MY}[Y] + K_{MY}K_{MY_2}[Y]^2 + \dots + K_{MY} \dots K_{MY_n}[Y]^n + K_{MOH}[OH] + K_{M(OH)_2}[OH]^2 + \dots + K_{MOH} \dots K_{M(OH)_n}[OH]^n}$$

(6.1.21)

Cu(II) üçlü kompleksleri için



Zn(II) üçlü kompleksi için



Karışık sistemlerin kararlılık sabitlerinin tayininde, ikili sistemdeki yaklaşımlar uygulandı; kararlılık sabiti büyük olan (M+L) sisteminin ikinci liganda bağlanırken, ikili sistemdeki metal gibi davrandığı varsayılmıştır. Bu durumda Tablo 7.2'ye göre Cu(II) ve Zn(II) ile oluşan karışık komplekslerde M+Tryptofan ve M+Lösin sistemlerinin kararlılık sabitlerinin büyük olması nedeniyle Tryptofan ve Lösin birinci ligand (L) olarak alınmıştır.

Metal ve ligand karışımlarının potansiyometrik titrasyonu sonucunda titrasyon eğrilerinden (HClO₄); (HClO₄+Y); (HClO₄+Y+(M+L)) eğrilerinin birbirinden ayrılmalrı, karışık komplekslerin ortaya çıktığını göstermektedir (Grafik 6.1.4.1, 6.1.4.4, 6.1.4.7).

Titrasyon eğrilerinden yararlanılarak hesaplanan $\bar{n}_L$ değerleri ile çizilen $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiklerinden (Grafik 6.1.4.2, 6.1.4.5, 6.1.4.8) karışık komplekslerin kararlılık sabitleri bulunmuştur (Tablo 7.3).

Tablo7.3: Üçlü komplekslerin kararlılık (oluşum) sabitleri (I=0,11;t=25°C)

Kompleks	LogK ₁	LogK ₂	Log β_1	Log β_2
Cu(II) - Triptofan – Aspirin (1:1:2)	2,98	3,36	2,98	6,34
Cu(II)- Lösin – Aspirin (1:1:2)	2,89	3,18	2,89	6,07
Zn(II) - Triptofan – Aspirin (1:1:1)	3,35		3,35	

Analitik uygulamalarda sistemdeki farklı ligandların kompleks oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir. Bunun için koşullu oluşum sabitleri tanımlaması yapılmıştır. Koşullu oluşum sabitleri ligand ve metallerin mol fraksiyonlarından (α) hesaplanabilmektedir.

Burada ligandın dissosiyasyon sabitleri veri olarak kullanılmakta ve komplekslerin koşullu oluşum sabitleri hesaplanabilmektedir. Koşullu oluşum sabitleri Tablo 7.4’te verilmiştir. Koşullu oluşum sabiti (LogK_c), kompleksin β ’sına karşılık gelmektedir ($\beta_n = K_1 \cdot K_2 \dots K_n$).

Bu çalışmada sistemde bulunan ligandlar ve metaller gözönüne alınarak koşullu oluşum sabitleri hesaplanmış ve çalışılmış olan her bileşim için koşullu oluşum sabitleri, o bileşimlerdeki komplekslerin kararlılık sabitleri ile karşılaştırılmıştır. Tablo 7.2 ve 7.3 ‘te görülen komplekslerin deneysel yoldan bulunan oluşum sabitlerinin, aynı bileşimler için yapılan hesaplar sonucu çizilen koşullu oluşum grafiklerinden bulunan değerlerle uyum içinde olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, oluşan komplekslerin Tablo 7.2 ve 7.3’te verilen bileşimlerde olduğu görülmüştür. Cu(II) ve Zn(II) üçlü komplekslerinde, deneysel sonuçlar ile hesaplanan koşullu oluşum sabitleri arasındaki az miktardaki sapmaların (Tablo 7.3 ve 7.4), ortamda bir miktar ara ürün ML ya da hidrokso komplekslerinin kalmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo7.4: İkili ve üçlü komplekslerin koşullu oluşum sabitleri (I=0,11; t=25°C)

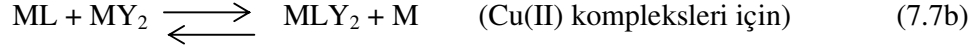
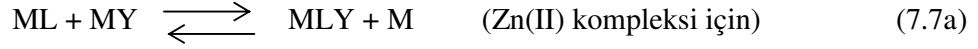
Kompleks	Kompleksleşme pH aralığı	LogK _c 'nin maksimum olduğu pH	LogK _c		
			Log β ₁	Log β ₂	Log β ₃
Cu(II) - Aspirin (1: 2)	0,60-10,00	4,00-6,50		5,79	
Zn(II) - Aspirin (1:2)	0,80-11,20	4,50-8,00		5,70	
Cu(II)- Triptofan (1:2)	1,80-13,40	7,00-9,50		11,44	
Cu(II)- Lösin (1:2)	2,40-13,20	7,50-9,50		9,94	
Zn(II)-Triptofan (1:3)	5,40-13,40	8,50-9,80			9,28
Cu(II)-Triptofan-Aspirin (1:1:2)	1,90-11,10	7,20-8,70		5,10	
Zn(II)-Triptofan-Aspirin (1:1:1)	4,90-10,80	8,30-8,70		3,22	
Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2)	2,00-11,20	7,20-8,40		5,02	

Üçlü-karışık ligand komplekslerinin oluşum eğilimlerini karakterize eden bir parametre de, üçlü ve ikili sistemlerin oluşum sabitlerinin arasındaki farktır [14, 43, 91].

$$\Delta\text{LogK} = \text{LogK}_{\text{ML}_2\text{Y}}^{\text{ML},\text{Y}} - \text{LogK}_{\text{MY}}^{\text{M},\text{Y}} \quad (\text{Zn(II) kompleksleri için}) \quad (7.6a)$$

$$\Delta\text{LogK} = \text{LogK}_{\text{ML}_2\text{Y}_2}^{\text{ML},2\text{Y}} - \text{LogK}_{\text{MY}_2}^{\text{MY},\text{Y}} \quad (\text{Cu(II) kompleksleri için}) \quad (7.6b)$$

Bu fark sırasıyla;



denklemlerinin denge sabitleridir. ΔLogK 'nın işaretine göre dengenin sağ ya da sol yan lehine olup olmadığı belirlenir.

7.7a denklemi;



7.9a ve 7.10a denklemlerinin farkından bulunur.

7.7b denklemi;



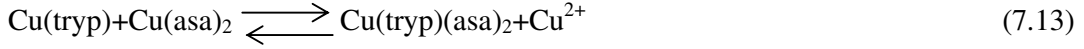
7.9b ve 7.10b denklemlerinin farkından bulunur.

Cu(II)-Tryptofan–Aspirin (1:1:2) sistemi için;

$$\Delta \text{LogK} = \text{LogK}_{\text{Cu(tryf),2ASA}}^{\text{Cu(tryf),2ASA}} - \text{LogK}_{\text{Cu(ASA)}_2}^{\text{Cu(ASA),ASA}} \quad (7.11)$$

$$\Delta \text{LogK} = 6,34 - 5,81 = 0,53 \quad (7.12)$$

$\Delta \text{Log}K$ pozitif sonuç verdiği için;



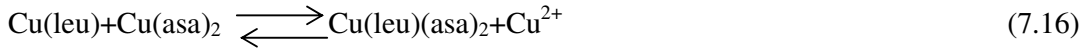
denkleminde reaksiyonun yönü sağ yan lehinedir.

Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) sistemi için;

$$\Delta \text{Log}K = \text{Log}K_{\text{Cu(Leu)(ASA)}_2}^{\text{Cu(Leu), 2ASA}} - \text{Log}K_{\text{Cu(ASA)}_2}^{\text{Cu(ASA), ASA}} \quad (7.14)$$

$$\Delta \text{Log}K = 6,07 - 5,81 = 0,26 \quad (7.15)$$

$\Delta \text{Log}K$ pozitif sonuç verdiği için;



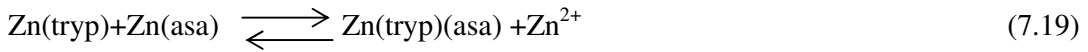
denkleminde reaksiyonun yönü sağ yan lehinedir.

Zn(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) sistemi için;

$$\Delta \text{Log}K = \text{Log}K_{\text{Zn(tryp)(ASA)}}^{\text{Zn(tryp), ASA}} - \text{Log}K_{\text{Zn(ASA)}}^{\text{Zn, ASA}} \quad (7.17)$$

$$\Delta \text{Log}K = 3,35 - 2,68 = 0,67 \quad (7.18)$$

$\Delta \text{Log}K$ pozitif sonuç verdiği için;



denkleminde reaksiyonun yönü sağ yan lehinedir.

Cu(II)-Tryptofan-Aspirin, Cu(II)-Lösin-Aspirin ve Zn(II)-Tryptofan-Aspirin üçlü kompleksleri zayıf kompleksler olup, disosiyasyonları yüksek olduğundan, ortamda bir miktar ML ara ürünleri kalabilmektedir. IR spektrumlarından da bu durum anlaşılmaktadır.

Komplekslerin oluşumu UV’de 190-320 nm aralığında ve her bir kompleks için çökmenin henüz başlamamış olduğu bir pH’ta incelenerek, söz konusu komplekslerin oluştuğu sulu çözeltide bir kez daha kanıtlanmıştır. Hem ikili, hem de üçlü kompleksler için; metal içeren karışımların absorbanlarının, karışım içindeki maddelerin (gerek

ligandlar+metal, gerek kompleks+ligand) toplam absorbanlarından belirgin olarak sapması ve absorbanlardaki bu sapmaların konsantrasyonlardaki artışla ya da aspirin oranının iki katına çıkarılmasıyla daha da şiddetlenmesi, hem ikili hem üçlü komplekslerin oluştuğunu kanıtlamaktadır. Bu fenomen, aynı zamanda, kompleksler için potansiyometrik verilerle elde edilen oranları (Cu(II)-Tryptofan-Aspirin ve Cu(II)-Lösin-Aspirin için 1:1:2), UV yöntemiyle de desteklemiş olmaktadır.

Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:1) üçlü kompleksinin oluşumuna ilişkin, absorbanların toplamsallıktan saptığını gösteren farklar (Karışımlar köşeli parantez içinde ve koyu punto ile gösterilmiştir.):

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]: 2,202

[Cu(II)-Aspirin] + Lösin:1,851

Cu(II) + Aspirin + Lösin:1,909

Cu(II) + [Aspirin-Lösin]: 1,901

[Cu(II)-Lösin] + Aspirin: 2,351

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]:2,202

Cu(II) + Aspirin + Lösin:1,909

} Fark=0,293

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]: 2,202

[Cu(II)-Aspirin] + Lösin:1,851

} Fark=0,351

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]:2,202

[Cu(II)-Lösin] + Aspirin: 2,351

} Fark= -0,149

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]: 2,202

Cu(II) + [Aspirin-Lösin]: 1,901

} Fark=0,301

Cu(II)-Lösin-Aspirin (1:1:2) üçlü kompleksinin oluşumuna ilişkin, absorbansların toplamsallıktan saptığını gösteren farklar (Karışımlar köşeli parantez içinde ve koyu punto ile gösterilmiştir.):

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]: 2,726

[Cu(II)-Aspirin] + Lösin:2,540

Cu(II) + Aspirin + Lösin: 2,882

Cu(II) + **[Aspirin-Lösin]:** 2,850

[Cu(II)-Lösin] + Aspirin: 3,324

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]: 2,726	}	Fark= -0,156
Cu(II) + Aspirin + Lösin: 2,882		

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]: 2,726	}	Fark= 0,186
[Cu(II)-Aspirin] + Lösin: 2,540		

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]: 2,726	}	Fark= -0,598
[Cu(II)-Lösin] + Aspirin: 3,324		

[Cu(II)-Lösin-Aspirin]: 2,726	}	Fark= -0,124
Cu(II) + [Aspirin-Lösin]: 2,850		

Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:1) üçlü kompleksinin oluşumuna ilişkin, absorbansların toplamsallıktan saptığını gösteren farklar (Karışımlar köşeli parantez içinde ve koyu punto ile gösterilmiştir.):

[Cu(II)-Tryptofan-Aspirin]: 2,529

[Cu(II)-Aspirin] + Tryptofan:3,732

Cu(II) + Aspirin + Tryptofan: 3,923

Cu(II) + **[Aspirin- Tryptofan]:**3,625

[Cu(II)- Tryptofan] +Aspirin:3,205

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Cu(II)- Tryptofan -Aspirin}]: 2,529 \\ \text{Cu(II) + Aspirin + Tryptofan}: 3,923 \end{array} \right\} \text{Fark} = -1,394$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Cu(II)- Tryptofan -Aspirin}]: 2,529 \\ [\text{Cu(II)-Aspirin}] + \text{Tryptofan}: 3,732 \end{array} \right\} \text{Fark} = -1,203$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Cu(II)- Tryptofan -Aspirin}]: 2,529 \\ [\text{Cu(II)- Tryptofan}] + \text{Aspirin}: 3,205 \end{array} \right\} \text{Fark} = -0,676$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Cu(II)- Tryptofan -Aspirin}]: 2,529 \\ \text{Cu(II) + [Aspirin-Tryptofan]}: 3,625 \end{array} \right\} \text{Fark} = -1,096$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Aspirin-Tryptofan}]: 2,257 \\ \text{Aspirin} + \text{Tryptofan}: 2,555 \end{array} \right\} \text{Fark} = -0,298$$

Cu(II)-Tryptofan-Aspirin (1:1:2) üçlü kompleksinin oluşumuna ilişkin, absorbansların toplamsallıktan saptığını gösteren farklar (Karışımlar köşeli parantez içinde ve koyu punto ile gösterilmiştir.):

$$\begin{array}{l} [\text{Cu(II)-Tryptofan-Aspirin}]: 2,573 \\ [\text{Cu(II)-Aspirin}] + \text{Tryptofan}: 4,052 \\ \text{Cu(II) + Aspirin + Tryptofan}: 4,622 \\ \text{Cu(II) + [Aspirin- Tryptofan]}: 3,856 \\ [\text{Cu(II)- Tryptofan}] + \text{Aspirin}: 3,904 \end{array}$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Cu(II)- Tryptofan -Aspirin}]: 2,573 \\ \text{Cu(II) + Aspirin + Tryptofan}: 4,622 \end{array} \right\} \text{Fark} = -2,049$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Cu(II)- Tryptofan -Aspirin}]: 2,573 \\ [\text{Cu(II)-Aspirin}] + \text{Tryptofan}: 4,052 \end{array} \right\} \text{Fark} = -1,479$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Cu(II)- Triptofan -Aspirin}]: 2,573 \\ [\text{Cu(II)- Triptofan}] + \text{Aspirin}: 3,904 \end{array} \right\} \text{Fark} = -1,331$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Cu(II)- Triptofan -Aspirin}]: 2,573 \\ \text{Cu(II)} + [\text{Aspirin-Triptofan}]: 3,856 \end{array} \right\} \text{Fark} = -1,283$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Aspirin-Triptofan}]: 2,488 \\ \text{Aspirin} + \text{Triptofan}: 3,254 \end{array} \right\} \text{Fark} = -0,766$$

Zn(II)-Triptofan-Aspirin (1:1:1) üçlü kompleksinin oluşumuna ilişkin, absorpsiyonların toplamsallıktan saptığını gösteren farklar (Karışımlar köşeli parantez içinde ve koyu punto ile gösterilmiştir.)

Zn(II)-Triptofan-Aspirin (1:1:1)

$$\begin{array}{l} [\text{Zn(II)-Triptofan-Aspirin}]: 2,485 \\ [\text{Zn(II)-Aspirin}] + \text{Triptofan}: 3,502 \\ \text{Zn(II)} + \text{Aspirin} + \text{Triptofan}: 3,848 \\ \text{Zn(II)} + [\text{Aspirin- Triptofan}]: 3,521 \\ [\text{Zn(II)- Triptofan}] + \text{Aspirin}: 3,151 \end{array}$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Zn(II)- Triptofan -Aspirin}]: 2,485 \\ \text{Zn(II)} + \text{Aspirin} + \text{Triptofan}: 3,848 \end{array} \right\} \text{Fark} = -1,363$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Zn(II)- Triptofan -Aspirin}]: 2,485 \\ [\text{Zn(II)-Aspirin}] + \text{Triptofan}: 3,502 \end{array} \right\} \text{Fark} = -1,017$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Zn(II)- Triptofan -Aspirin}]: 2,485 \\ [\text{Zn(II)- Triptofan}] + \text{Aspirin}: 3,151 \end{array} \right\} \text{Fark} = -0,666$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Zn(II)-Tryptofan-Aspirin}]: 2,485 \\ \text{Zn(II)} + [\text{Aspirin-Tryptofan}]: 3,521 \end{array} \right\} \text{Fark} = -1,036$$

$$\left. \begin{array}{l} [\text{Aspirin-Tryptofan}]: 2,312 \\ \text{Aspirin+Tryptofan}: 2,639 \end{array} \right\} \text{Fark} = -0,327$$

Etkileşim, Cu(II)-Lösin-Aspirin için en iyi 225 nm, Cu(II)-Tryptofan-Aspirin ve Zn(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksleri için en iyi 210 nm dalga boylarında gözlenmiştir (Şekil 6.2.1.1, 6.2.1.2, 6.2.2.1, 6.2.2.2, 6.2.3.1) Şekil 6.2.2.1 ve 6.2.2.2’de spektrumları verilen karışımlardaki metal ve ligand konsantrasyonları $8,00 \times 10^{-5}$ M gibi düşük bir konsantrasyon olmasına rağmen (1:1:2 karışımındaki aspirin konsantrasyonu ise $1,60 \times 10^{-5}$ M), ikili ve üçlü karışımların absorbanslarının toplamsallıktan saptığı, belirgin bir etkileşimin ortaya çıktığı ve konsantrasyon arttıkça, etkileşimin arttığı gözlemlendi 1:1:2 oranında hazırlanan karışımda ortaya çıkan etkileşimin, 1:1:1 oranında hazırlanan karışımdakinden daha şiddetli olduğu görüldü. Özellikle Cu-Aspirin ve Cu-Lösin-Aspirin komplekslerinin çözeltilerinde, maksimum dalga boylarında kaymalar gözlenmiştir. Kompleks yapısına lösinin ilavesinin 225 nm deki absorbansı arttırdığı, aspirin ilavesinin ise absorbans azalmasına sebep olduğu görülmüştür. Dolayısıyla Cu-Lösin-Aspirin (1:1:2) kompleksinde moleküle ilave olan ve 225 nm de lösine kıyasla daha yüksek molar absorptiviteye sahip olan aspirin ligandı üçlü kompleks yapıda iki katına çıktığı için absorbans farkları eksiye düşmüştür. M(II)-Tryptofan-Aspirin üçlü kompleks oluşumuna ilişkin etkileşimin yanısıra aspirin ve triptofan arasında da kompleks oluşumuna kıyasla az bir etkileşim mevcut olup bu, üçlü kompleks içinde bir ligand-ligand etkileşiminin de olabileceğinin göstergesi olabilir.

Literatürde üçlü aspirin kompleksleri ile ilgili rastlanan çalışmalardan birinde Cu(II)’nın aspirinle oluşturduğu $\text{Cu}(\text{Aspirin})_2$ ve $\text{Cu}_2(\text{Aspirin})_4$ kompleksleri sentezlenmiştir [3]. Çalışmada $\text{Cu}_2(\text{Aspirin})_4$ kompleksinin yanısıra etanol ve metanol gibi çözücüler kullanılarak $\text{Cu(II)-(Aspirin)}_2\text{-(benzimidazol)}_2$, $\text{Cu(II)-(Aspirin)}_2\text{-(2-metilbenzimidazol)}_2$, $\text{Cu(II)-(Aspirin)}_2\text{-(metronidazol)}_2$, $\text{Cu(II)-(Aspirin)}_2\text{-(2-metil-5-nitrobenzimidazol)}_2$ üçlü kompleksleri de sentezlenmiştir. Sentez prosedürlerinde dikkati çeken ortak işlem, metanol ya da etanolde hazırlanmış olan ligand çözeltisinin

$\text{Cu}_2(\text{Aspirin})_4$ üzerine ilave edilerek sıcakta karıştırılarak süzülmesidir. Eterle yıkama sonrası kurutulan çökeltide UV, IR, EPR gibi çeşitli yöntemlerle yapı tayinleri gerçekleştirilmiştir. Buradan anlaşılan, bu komplekslerin çökelti şeklinde elde edilmesi için organik çözücü kullanılarak iyon asosiyasyonunun artırıldığıdır. Bu çalışmada da, sulu ortamda kompleksin oluştuğu saptanmasına rağmen IR spektrumlarının alınabilmesi amacıyla üçlü kompleksin çöktürülmesi için %44-46 dioksan/su karışımları kullanılmış, ortamın dielektrik sabiti düşürülerek iyon asosiyasyonu artırılmıştır. Dioksanın dielektrik sabitinin 25°C ve 1 bar basınçta 2,21, %50 dioksan/su (a/a) karışımının dielektrik sabitinin ise 34,50 olduğu bildirilmiştir [85].

IR spektrumlarında hem amino asitlere hem de aspirine ait pikler de kendini belli etmektedir. Sonuçlar, aspirin ve amino asit ikili kompleksleri ile karşılaştırmalı olarak [55, 60, 61] literatürlerdeki bilgilere göre değerlendirilmiş ve yorumlanmıştır. Amino asit piklerinin aspirine ait piklerden daha kuvvetli olması, elde edilen çökeltide üçlü kompleksin yanında amino asit kompleksinin de bulunduğunu düşündürmektedir. Aspirin dioksanda serbestçe çözünmektedir. Bu sebeple aspirin piklerinin serbest aspirinin çökmesinden kaynaklanamayacağı açıktır. M(II) -amino asit (1:1) kompleksinin kararlılık sabitinin M(II) -aspirin (1:1) kararlılık sabitinden daha büyük olması sebebiyle Cu(II) ve Zn(II) üçlü komplekslerinin sırasıyla maksimum oluşum pH 1 olan $\text{pH}=7,50$ ve $8,50$ değerlerinde metalin ortamda amino asidi tercih edeceği, bu sebeple çöken kompleksin Cu(II) -aspirin kompleksi de olmadığı düşünülmektedir. Zaten spektrumlarda metal-amino asit ikili komplekslerinin pikleri hakim olup, aspirin pikleri ilavesi nispeten zayıf kalmıştır. Bu muhtemelen üçlü kompleksin az miktarda çöktürülebilmiş olmasından kaynaklanan bir durumdur. Metal-amino asit ikili komplekslerinin IR spektrumu (Şekil 6.3.1.1, 6.3.2.1, 6.3.3.1) ile karşılaştırma sonucu üçlü kompleksteki (Şekil 6.3.1.2, 6.3.1.3, 6.3.2.2, 6.3.2.3 , 6.3.3.2) aspirin piklerinin ilavesi gözlemlenmiştir. 1:1:2 komplekslerde de aspirine ait ester pikleri daha şiddetli ve net olarak gözlemlenmiştir. Aşağıda çöktürülenlerin IR spektrumlarının incelenmesi sonucunda ilgili literatürlerin ışığında [55, 60, 61, 62, 90] gözlenen piklere ait yorumlar verilmiştir:

Cu-Lösin-Aspirin 1:1:1 (%44 dioksanlı ortamda elde edilen çökelti):

2129 cm^{-1} de 1600 cm^{-1} civarındaki NH_3^+ deformasyon ve 500 cm^{-1} civarı NH_3^+ bükülmenin bir kombinasyonu olan karakteristik amino asit bandı (2200-2000 cm^{-1}), kompleks oluştuğu için yok olmuştur (lösinin azotundan bağlandığını göstermektedir).

1745 cm^{-1} de aspirine ait ester C=O gerilme bandı (1765-1720 cm^{-1}) bulunmaktadır.

1396 ve 1375 cm^{-1} civarlarında izopropil gruba ait dublet biçiminde olan $-\text{CH}_3$ simetrik deformasyon piki lösin karakteristik piklerindendir (1385 – 1370 cm^{-1}). Kompleks oluşumundan dolayı dalgaboyunda kayma olmuştur.

1247 cm^{-1} deki lösine ait bir pikin hemen yanına 1220'deki fenolik estere ilişkin $=\text{C}-\text{O}$ gerilmesi ilave olmuş (1220-1190 cm^{-1}), iki pik birleşmiştir. Omuz oluşumundan bu anlaşılmaktadır.

Cu(II)-Lösin kompleksinde kendini gösteren 763 cm^{-1} 'deki pike, 740 cm^{-1} civarındaki aspirine ait o-disüstitüe benzene ($-\text{CH}$ düzlem dışı deformasyon) ait olduğu düşünülen pik omuz biçiminde ilave olmuştur.

Cu-Lösin-Aspirin 1:1:2 (%46 dioksanlı ortamda elde edilen çökelti)

2129 cm^{-1} de 1600 cm^{-1} civarındaki NH_3^+ deformasyon ve 500 cm^{-1} civarı NH_3^+ bükülmenin bir kombinasyonu olan karakteristik amino asit bandı (2200-2000 cm^{-1}), kompleks oluştuğu için yok olmuştur (lösinin azotundan bağlandığını göstermektedir).

1749 cm^{-1} de aspirine ait ester C=O gerilme (1765-1720 cm^{-1}) bandı bulunmaktadır. Burada çok daha belirgindir.

1396 ve 1375 cm^{-1} civarlarında izopropil gruba ait dublet: $-\text{CH}_3$ simetrik deformasyon piki lösin karakteristik piklerindendir (1385 – 1370 cm^{-1}).

1386 cm^{-1} de lösine ait dubletin arasına bir pik ilave olmuş, dubletin arasını kısmen birleştirmiştir. Pikin, aspirinin bağ yaptığını gösteren $-\text{COO}^-$ piki (1440-1350 cm^{-1}) olduğu düşünülmektedir.

1244 cm^{-1} de lösine ait bir pikin hemen yanına 1220'deki fenolik estere ilişkin $=\text{C}-\text{O}$ gerilmesi ilave olduğu (1220-1190 cm^{-1}) ve bu şekilde iki pikin birleştiği düşünülmektedir. Omuz oluşumundan bu anlaşılmaktadır.

Cu(II)-Lösin kompleksinde kendini gösteren 767,6 cm^{-1} deki pikin hemen yanına, 740 cm^{-1} civarına aspirine ait o-disüstitüe benzene ($-\text{CH}$ düzlem dışı deformasyon)

ait olduğu düşünölen pik, kalın ve omuzlu bir pik oluşturacak şekilde ilave olmuştur ve pik ilavesi burada çok daha belirgindir.

Cu-Triptofan-Aspirin 1:1:1 (%45 dioksanlı ortamda elde edilen çökelti):

3388 cm⁻¹ Indol azotu –NH gerilmeye ait kuvvetli pik düşük dalgaboyuna kaymıştır (3470-3450) (triptofan).

2075 cm⁻¹ de 1600 cm⁻¹ civarındaki NH₃⁺ deformasyon ve 500 cm⁻¹ civarı NH₃⁺ bükölmenin bir kombinasyonu olan bu karakteristik amino asit bandı, (2200-2000 cm⁻¹), kompleks oluştuğu için yok olmuştur (triptofanın azotundan bağlandığını göstermektedir).

1740 cm⁻¹ de ortaya çıkmış olan aspirine ait ester C=O gerilme (1765-1720 cm⁻¹) oldukça belirgindir.

1352 ve 1387 deki piklerin arasını dolduracak şekilde ilave olan bir pik, bu bölgede oldukça kalın ve uzun bir pik görünümüne sebep olmuştur. Bu pikin aspirinin oksijenden bağ yaptığını gösteren karboksilat tuzuna ait –COO- gerilme piki (1440-1350 cm⁻¹) olduğu düşünölmektedir.

1230 cm⁻¹ deki triptofana ait bir pik ile 1220'deki fenolik estere ilişkin =C-O gerilmesi birleşmiştir (1220-1190). Pik kalınlaşması ve omuz oluşumu bunu düşöndürmektedir.

1197 cm⁻¹ e bir asetat estere ait C-O-C antisimetrik gerilme (1280-1150) yerleşmiştir. Cu-triptofan spektrumunda bu yoktur.

739 cm⁻¹ deki o-disüstitöe benzen ve 5'li halkaya ait –CH düzlem dışı deformasyon piki, aspirinin aynı bölgede verdiği o-disüstitöe benzen piki ile birleşmiş ve normalde ince ve keskin olan bu pik, biraz yüksek frekansa kaymış, kalınlaşmış ve omuz oluşmuştur. İki pikin üstöste bindiğı görölmektedir.

Cu-Triptofan-Aspirin 1:1:2 (%44 dioksanlı ortamda elde edilen çökelti):

3388 cm⁻¹ de indol azotu piki görölmektedir. –NH gerilmeye ait kuvvetli pik düşük dalgaboyuna kaymıştır (3470-3450) (triptofan).

2075 cm⁻¹ de 1600 cm⁻¹ civarındaki NH₃⁺ deformasyon ve 500 cm⁻¹ civarı NH₃⁺ bükölmenin bir kombinasyonu olan karakteristik amino asit bandı, (2200-2000 cm⁻¹),

kompleks olduğu için yok olmuştur (triptofanın azotundan bağlandığını göstermektedir).

1745 cm^{-1} de ester C=O gerilme (1765-1720 cm^{-1}) bandı burada oldukça belirgindir.

1352 ve 1387 deki piklerin arasını dolduracak şekilde ilave olan bir pik, bu bölgede oldukça kalın ve uzun bir pik görünümüne sebep olmuştur. Bu pikin aspirinin oksijenden bağ yaptığını gösteren karboksilat tuzuna ait -COO- gerilme piki (1440-1350 cm^{-1}) olduğu düşünülmektedir.

1230 cm^{-1} deki triptofana ait bir pik ile 1220'deki fenolik estere ilişkin =C-O gerilmesi birleşmiştir (1220-1190). Pik kalınlaşması ve omuz oluşumu bunu düşündürmektedir.

1197 cm^{-1} e bir asetat estere ait C-O-C antisimetrik gerilme (1280-1150) yerleşmiştir. Cu-triptofan spektrumunda bu yoktur.

740 cm^{-1} deki o-disüstitüe benzen ve 5'li halkaya ait -CH düzlem dışı deformasyon piki, aspirinin aynı bölgede verdiği o-disüstitüe benzen piki ile birleşmiş ve normalde ince ve keskin olan bu pik, kalınlaşmış ve omuz oluşmuştur. İki pikin üstüste bindiği görülmektedir.

Zn-Triptofan-Aspirin 1:1:1 (%44 dioksanlı ortamda elde edilen çökelti) :

Üçlü kompleksin spektrumu Zn-aspirin ve Zn-triptofan spektrumlarından oldukça farklıdır. Bununla birlikte kompleks yapısına aspirinin de girdiğini gösteren zayıf kanıtlar mevcuttur:

2075 cm^{-1} de 1600 cm^{-1} civarındaki NH_3^+ deformasyon ve 500 cm^{-1} civarı NH_3^+ bükülmenin bir kombinasyonu olan karakteristik amino asit bandı, (2200-2000 cm^{-1}), kompleks olduğu için yok olmuştur (triptofanın azotundan bağlandığını göstermektedir).

Triptofana ait 1230 cm^{-1} pikinin yanına bir pik ilave olmuştur. Bu pikin 1220 cm^{-1} civarındaki fenolik estere ilişkin =C-O gerilmesi olabileceği düşünülmektedir (1220-1190). Pikler 1244 ve 1220 cm^{-1} civarı ortaya çıkmış olup iki pikin birleşimi şeklinde oluşan pik kalınlaşmasından ve omuz oluşumundan aspirine ait ester pikinin bu pikin yanına ilave olduğu anlaşılmaktadır. Zn-triptofan spektrumunda böyle bir pik kalınlaşması yoktur.

740 cm^{-1} deki o-disüstitüe benzen ve 5'li halkaya ait $-\text{CH}$ düzlem dışı deformasyon piki, aspirinin aynı bölgede verdiği o-disüstitüe benzen piki ile birleşmiş ve normalde ince olan bu pik, kalınlaşmış ve iki pikin üstüste bindiği, omuz olduğu görülmektedir.

645-575 cm^{-1} arasında 669 cm^{-1} de belirgin ester O-C-O eğilme piki görülmektedir.

484 cm^{-1} civarında Zn-O bağına ilişkin bandın kalınlaşması ve büyümesi oldukça net görülmekte ve aspirin ilavesini gösterdiği düşünülmektedir [90].

IR de spektrumlarda aspirine ait pikler de kendini belli etmektedir. Bu veriler, sulu ortamda elde edilen UV spektrofotometrik ve potansiyometrik veriler de gözönüne alındığında, aspirinin de üçlü kompleks yapısına katıldığı ve söz konusu üçlü komplekslerin olduğu anlaşılmaktadır. Yine Zn(II)-Tryptofan-Aspirin'e ilişkin spektrumda 1700-1300 arası pikler üstüste binmiştir. Pik birleşmeleri yorumlamayı zorlaştırmıştır. Aspirin bağlanmasına ilişkin zayıf kanıtlar mevcut olmasına rağmen sulu çözeltide gerçekleştirilen potansiyometrik ve spektrofotometrik denemeler, Zn(II) - Tryptofan-Aspirin kompleksinin oluştuğunu göstermektedir.

Üçlü komplekslerin koşullu oluşum grafiklerinden de anlaşıldığı üzere, pH 5,00'nin üzerindeki pH'larda bu kompleksler var olabilmektedir. 6,5 (ince barsak pH'ı) ve enzimatik hidroliz gözardı edildiğinde 7,4 (kan pH'ı) gibi pH'lardaki vücut sıvılarında bu komplekslerin biraz daha yüksek oranda bulunabileceği öngörülmektedir. Bilindiği gibi aspirinin yan etkilerinin azaltılabilmesi açısından bu sonuç, istenen bir durumdur. Ancak, Cu(II)-Tryptofan-Aspirin kompleksi pH 7,20'den sonra ve Zn(II)-Tryptofan-Aspirin de pH 9,00'dan sonra çökme eğiliminde olduklarından, bu komplekslerin kana enjekte edilmeleri uygun görünmemekle beraber, barsakta açığa çıkan enterik kaplı tablet olarak kullanılabilecek bir ilaç molekülü sentezlenmesi düşünmeye değer görünmektedir. Cu(II)-Lösün-Aspirin, kompleksinin ise dissosiyasyonunun nispeten az olacağı bir sıvıda topikal kullanım için, sentezlenmesi düşünülebilir.

Genellikle, 3 ve daha düşük kararlılık sabitine sahip kompleksler fizyolojik pH olan 7,4 te çözünürler ve %5 in üzerinde iyonize olurlar [98]. Kararlılık sabitleri 3 ten 6 ya kadar olan kompleksler mide pH'ında dissosiyeye olmaya meyilli olmakla birlikte,

fizyolojik pH ta bu eğilim çok fazla değildir. Ayrıca, mineral diet takviyelerinin biyoyararlanımı yüksek olmalıdır ve organizmanın metallerden faydalanabilmesi için bu metallerin oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitleri çok yüksek olmamalıdır. EDTA gibi bazı ligandlar çok kuvvetli kompleks yapıcı olduklarından, özellikle Zn(II) gibi metalleri sökmemesi gereken DNA, enzimler vb. biyomoleküllerden uzaklaştırarak zararlı etkilere neden olabilirler.

Bu bilgilerden yola çıkılarak, oluşumları incelenen komplekslerin kararlılık sabitlerinin düşük olması, vücut sıvılarında pH'lara göre farklı derecelerde kolay ayrışması için istenen bir durumdur. Bu şekilde, örneğin barsak pH'ında; hem aspirinin bir kısmının kompleks şeklinde kalıyor olmasından dolayı gastrointestinal yan etkinin azalması, ancak diğer iki maddenin de dissosiyasyon sonucu belli oranlarda açığa çıkıyor olmasından dolayı bağımsız etkilerini göstermesi ve aspirin etkisine katkıda bulunması umulmaktadır. Ayrışan maddeler absorbe oldukça, kompleksin daha çok dissosiyasyon olması ve bu şekilde devam eden bir absorpsiyonla aspirinin dereceli olarak açığa çıkması, yan etkisinin azalmasını sağlayabilir.

Mide tokluk pH'ında (3,50-4,00) Cu(II)-amino asit-(Aspirin)₂ için durum gözönüne alındığında, üçlü kompleksin büyük oranda dissosiyasyon olacağı ve az bir kısmının üçlü kompleks olarak varolacağı açıktır. Ancak dissosiyasyon sonucunda, koşullu oluşum grafiklerinden hareketle, bu pH'ta yüksek oranda Cu(II)-(Aspirin)₂ ve az miktarda Cu(II)-Amino asit oluşarak, yine de gastrointestinal yan etkinin azalması ve bu iki kompleksin Bölüm 4'te bildirilen etkileri de gözönüne alındığında, aspirinin etkisini arttırması umulabilir. Tüm bunlar pH ve kompleksin kararlılık sabitinden yola çıkılan teorik yorumlar ve beklentiler olup, pratikteki durum in-vivo çalışmalarla araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, kararlılık sabitleri düşük olan Cu(II)-Aspirin, Zn(II)-Aspirin, Ca(II)-Aspirin, Mg(II)-Aspirin, Mg(II)-Aspirin-Üre, Zn(II)-Niasinamid-Aspirin gibi pek çok kompleks, literatürde bir kısmı patentli çalışmalarda olmak üzere, ilaç olarak sentezlenmiş [64, 3, 90, 27, 9, 84], farmakolojik etkileri incelenmiş ve bunlardan bazıları ticari olarak kullanılmıştır. Bu çalışma da, Cu(II)-Lösin-(Aspirin)₂, Cu(II)-Tryptofan-(Aspirin)₂ ve Zn(II)-Tryptofan-Aspirin üçlü komplekslerinin potansiyometrik

ve spektrofotometrik yöntemle belirlenmiş olan; sulu ortamda oluşumu, kararlılık sabitleri, çeşitli pH'lardaki oluşum ve dissosiyasyonları hakkında bilgi vermektedir. Komplekslerin saf ve anlamlı bir verimle elde edilebilmesi için daha ileri çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

8. SÖZLÜK

adenom:tümör hücrelerinin stromada bez veya bez benzeri yapılar oluşturdıkları, iyi huylu bir tümör (stroma: organ, bez veya diğer yapıların genellikle bağ dokusundan olan iskeleti).

antikonvülsan: epilepsi, havale vs. gibi durumlarda ortaya çıkan nörolojik kaynaklı kasılmaları giderici, konvülsiyonları durduran.

antimutajenik: mutasyonu önleyici

demans: bunama

fibrosarkom: fibroz dokudan türeyen ve gelişmemiş ve çoğalan fibroblastlar veya farklılaşmamış anaplastik iç hücrelerle karakterize kötü huylu kanser

hepatik:karaciğere ilişkin

lökopeni:kanda lökosit sayısının normalden az olduğu durum

mortalite:ölü olma durumu; ölüm hızı; ölüm sıklığı

multiple skleroz:sinirlerin etrafındaki myelin kılıfının iltihaplanması

nöronal disfonksiyon: sinir hücrelerinin fonksiyon bozukluğu

oklusif: tıkayıcı

platelet: trombosit; pıhtı, göze; kanda bulunan, merkezinde granüller, çevresinde düzgün protoplazma içeren ancak çekirdeği ve hemoglobini olmayan düzensiz şekilli yapı

platelet agregasyonu:kanda plateletlerin biraraya gelip birbirine yapışması

prodrug: vücuda inaktif formda verilen, verildikten sonra ise metabolize olarak aktifleşen farmakolojik madde; ön-ilaç.

renal:böbreklere ilişkin

sıvağ: ilaç etken maddesinin içinde verildiği taşıyıcı ortam

serebral:beyine ait, beyinle ilgili.

sinerjistik etki: iki ilacın birlikte kullanımında, her ikisinin toplamsal etkisinden daha yüksek bir etkinin ortaya çıkması

topikal:cilde uygulanan

transfeksiyon: bakteriyofaj, ya da hayvan veya bitki virüsünden izole edilen DNA veya RNA ya sahip bakteri veya hücrenin enfeksiyonu.

iskemi: kan damarlarının mekanik tıkanması sebebiyle dokulara kan gitmemesi

protein turnover:proteinlerin yapım ve yıkım döngüsü

9. KAYNAKLAR

1. Abdel-Rahman, L.H.:Complex formation equilibria for amino acids with cobalt(II), nickel(II), copper(II), zinc(II) and 2,2',-bipyridil in water-ethanol medium., Ann. Chim., 90(7-8), 479-488, 2000.
2. Abdel-Rahman, L.H., Herman, G.G., Goeminne, A.M., Mahmoud, M.R.: Potentiometric measurements in water/ethanol medium, Bull. Soc. Chim. Belg., 99:2, 73-80, 1990.
3. Abuhijleh, A.L., Woods, C., Bogas, E., Le Guenniou, G.: Synthesis, characterization and catecholase-mimetic activity of mononuclear copper(II) aspirinate complexes., Inorganica Chimica Acta, 195(1), 67-71, 1992.
4. Arena, G., Kavu G., Williams, D.R., Metal Ligand Complexes Involved in Rheumatoid Arthritis-V, Formation constants for Calcium(II)-, Magnesium(II)- and Copper(II)-Salicylate and Acetylsalicylate Interactions, J. Inorg. Nucl Chem, 40, 1221-1226, 1977.
5. Askanazi, J., Katz, D. P., Manner, T.:Sinergistic combination of branched chain amino acids and analgesics for treatment of acute or chronic pain and drug addiction, US 5,256,669 (Cl. 514-282;A61K31/44), 26 Oct. 1993, Appl. 926,719, 07 Aug 1992.
6. Barnes, C.J., Cameron, I.L., Hardman, W.E., Lee, M.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug effect on crypt cell proliferation and apoptosis during initiation of rat colon carcinogenesis, Br. J. Cancer, 77(4), 573-580, 1998.
7. Beams, J.W., Becker, G.E., Creutz, E.: Clarke's Isolation and Identification of Drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material, Second Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1056, 1986.
8. Bektaşoğlu, B., Çelik, S.E., Özyürek, M., Güçlü, K. , Apak, R. : 2 Novel hydroxyl radical scavenging antioxidant activity assay for water-soluble antioxidants using a modified CUPRAC method, Biochem. and Biophys. Res. Commun., article in press, 2006.
9. Bertrand, C. Wolff, Magnesium and urea complex of acetylsalicylic acid and its use, G. Eur. Pat. EP 200,628 (Cl. C07C69/86), Kasım 1986.
10. Bjerrum, J.: Metal ammine formation in aqueous solution. P. Haase and Son, Copenhagen, 1941.

11. Bohuon, C.: Aspirin-tryptophan composition, Fr. Demande, 2,258,842 (Cl. A61K) 22 Aug 1975, Appl. 74 2938, 29 Jan 1974.
12. Borer, L.L., Barry, E.: Experiments with aspirin, J. Chem. Ed., 77(3), 354-355, 2000.
13. Brumas, V., Brumas, B., Berthon, G.: Copper(II) interactions with nonsteroidal antiinflammatory agents. Salicylic acid and acetylsalicylic acid, 57(3), 191-207, 1995.
14. Burger, K.: Biocoordination Chemistry: Coordination Equilibria in Biologically Active Systems, New York, 1990.
15. Calvin, M., Wilson, K.N.: Stability of chelate compounds. J. Am. Chem. Soc., 67:2003-2007, 1945.
16. Chidambaran, M.V., Bhattacharya, P.K.: Studies in ammine amino acid mixed ligand chelates-1. Nucl. Chem., 32:3271-3275, 1970.
17. Dexter, S.L.: Treatment of migraine Brit. UK Pat. Appl. GB 2,113,544 (Cl. A61K31/195), 10 Aug 1983, Appl. 82/8,201,892, 22 Jan 1982.
18. Dexter, S.L.: Treatment of migraine Brit. UK Pat. Appl. GB 2,113,545 (Cl. A61K31/195), 10 Aug 1983, Appl. 82/8,201,910, 22 Jan 1982.
19. Dey, B.P., Lahiri, S.C.: Dissociation Constants of Esters of Glycine & Leucine in Different Mixed Solvents, Indian Journal of Chemistry, 27A, 979-982, 1988.
20. Dolinska, B.: The properties of solid Zn(II)-amino acid complexes in the form of suspensions, Il Farmaco, 56, 737-740, 2001.
21. El-Gaber, A.A.A., Saleh, M.B., Ahmed, I.T.: Potentiometric studies on the ternary complex systems: M(II)-salicylic acid -amino acids, Commun. Fac. Sci. Univ. Ankara, Ser. B:Chem. Chem. Eng., 38(1-2), 21-32, 1994.
22. Florent, C.; Flourie, B., Bernier, J. J.: Comparative study of gastric mucosal irritation induced by acetylsalicylic acid, lysine acetylsalicylate, and buffered aspirin (Solupsan), J. R. Ther. Pharmacol. Clin., 1(8), 17-19, 21-3, 1983.
23. Florey, K.: Analytical Profiles of Drug Substances, Vol 8, s.7-8, Academic Press Inc., London, 1979.
24. Freiser, H., Charles, R.G., Johnstone, W.D.: The calculation of formation curves of metal complexes from pH titration curved in mixed solvents. J. Am. Chem. Soc., 74:1383-1385, 1952.
25. Friedman, G.D., Coates, A.O., Potter, J.D., Slattery, M.L.: Drugs and colon cancer, Pharmacoevidiol. Drug. Saf., 7(2), 99-106, 1998.
26. Fuchs, C. Meyerhardt, J. A. Heseltine, D. L. Niedzwiecki, D. Hollis, D. Chan, A. T. Saltz, L. B. Schilsky R. L., Mayer, R. J.: Influence of regular aspirin use on survival

- for patients with stage III colon cancer: Findings from Intergroup trial CALGB 89803, ASCO Annual Meeting Proceedings., Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 3530, American Society of Clinical Oncology.
27. Galat, A., Water-soluble aspirin composition, US, 424/44 (A61K 027/00) Appl. No: 824429, 1970.
 28. Garlick PJ.: The role of leucine in the regulation of protein metabolism., J Nutr.,135(6 Suppl):1553S-6S, 2005.
 29. Garrison, R., Somer, E.: Neurotransmitters, alcoholism and other drug addictions, The Nutrition Desk Reference, Keats Publishing, New Canaan, CT, 1985.
 30. Gebicki, S., Gebicki, J.M.: Formation of peroxides in amino acids and proteins exposed to oxygen free radicals. , Biochem. J., 289, 743-749, 1993.
 31. Gedye, A.; Hypothesized treatment for migraines using low doses of tryptophan, niacin, calcium, caffeine, acetylsalicylic acid., Med. Hypotheses, 56(1), 91-4, 2001.
 32. Gennaro, A. R.: Remington's pharmaceutical sciences. 18th ed., s.1112, Mack Publishing Company; Easton, Pennsylvania, 1990.
 33. Goldberg, Y.: Aspirin and Colon Cancer, New Eng. J. Med., 334(2), 800-801, 1996.
 34. Greenaway, F.T., Pezeshk, A., Cordes, A.W., Noble, M.C., Sorenson, J.R.J.: Characterization of a mononuclear copper carboxylate complex: bis(acetylsalicylato)bis(pyridine)copper(II), Inorg. Chim. Acta, 93(2), 67-71, 1984.
 35. Guerinot, F., Poitou, P., Bohuon, C.: Serotonin synthesis in the rat brain after acetylsalicylic acid administration, J. Neurochem., 22(1),191-2, 1974.
 36. Güven, K.C., Gönüllü, Ü.: Preparation of aspirin-arginine salt, Acta. Pharm. Turc., 36(2), 47-51, 1994.
 37. Hall, R.: What you need to know about nutrition, About Inc., 2002.
 38. Halliwell, B. The antioxidant paradox, Lancet, 355, 1179-1180, 2000.
 39. Hawkey, C.J., Richard, P.J., Somerville, K.W.: Strategies for preventing aspirin-induced gastric bleeding, Scand. J. Gastroenterol, 21(supp, 125) 170-173, 1986.
 40. Hideya, Y., Tohru, N., Harumasa, T., Teruo, M., Masaru, Y., Akira, K., Hajime, S., Ichiro, M.: Rectal delivery of antiinflammatory drugs.II. Influence of basic amino acid salts on rectal absorption of diclofenac, Chem. Pharm. Bull.,29(11), 3326-33,1981
 41. Hill, J.W., Petrucci, R. H.: General Chemistry An Integrated Approach, 2nd Edition, Prentice Hall, New Jersey, 1999.

42. Irwing, H.M., Rossotti, H.S.: The calculation of formation curves of metal complexes from pH titration curves in mixed solvents. J. Chem. Soc., 3: 3397-3405, 1953; 2904-2910, 1954.
43. Irwing, H.M., Williams, R.J.P.: The stability of transition metal complexes. J. Chem. Soc., 3192-3210, 1954.
44. Jackson, G.E., May, P.M., Williams, D.R.: Metal-ligand complexes involved in rheumatoid arthritis-1. Justifications for copper administration, J. Inorg. Nucl. Chem., 40(6), 1189-1194, 1978.
45. Jaffe, R.: Tryptophan Update: Helpful Adjunct and Innocent Bystander, J. Nutr. Med., 4, 133-139, 1994.
46. Jeffreys, D.: Aspirin: Mucize İlacın Çarpıcı Öyküsü (Çev: Bayatlı, M., Agora Kitaplığı, İstanbul, s.86, 87, 204, 205, 240, 242, 271, 272, 273, 276, 277, 283, 285, 2005.
47. Jokl, V., Studium der komplexverbindungen in lösung mittels papierelektrophorese II. Elektrophoretische beweglichkeit und stabilität der einkernigen komplexe. J. Chromatogr., 14, 71-78, 2000.
48. Jones, J.G., Poole J.B., Tomkinson, J.C., William R.J.P: The relationship between proton dissociation constants and the stability constants of complexes ions., J. Chem. Soc., 2: 2001-2009, 1958.
49. Kal'nitskii, B. D.; Kuznetsov, S., G., Bataeva, A. P., Pustovoi, V.V.: Biological availability of Zn and Mn from various chemical compounds for pigs., Nauchn. Tr.-Vses. Nauchno-Issled. Inst. Fiziol., Biokhim. Pitan. S-kh. Zhivotn., 28, 66-80, 1984.
50. Kaptanoğlu Z. Perfüze edilen izole köpek pankreasında lizin ve lösin gibi amino asitlerin insülin salınımına etkileri. CTFD, 5 RP: 59-70, 1974.
51. Karaderi, S.: 3,4,5 d-bloğu metalleri ile bioligand kreatinin ve bazı amino asitlerin oluşturduğu karışık komplekslerin analitik özelliklerinin incelenmesi., M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi., İstanbul, 2002 (Danışman: Prof. Dr. Mürşit Pekin).
52. Kayahara, H., Yoneda, K., Uchiyama, K., Ikebe, H., Nakagawa, K., Nakagawa, H.: Antiinflammatory activity of copper(II) complexes, Shinshu Daigaku Nogakubu Kiyo, 30(2), 171-178, 1993.
53. Khan, F., Nema, K.: Effects of size, steric hindrance and basicity of primary ligand on the solution stability of binary and ternary complexes of zinc(II) with some amino acids and acetic acid. A voltammetric approach, J. Indian Chem. Soc., 68, 290-291, 1991.

54. Khatri, J.C., Singh, M.: Polarographic study of zinc(II)-L-tryptophan system vis-a-vis the kinetics of the electrode process, *J. Indian Chem. Soc.*, 63(9), 846-847, 1986.
55. Kim, Y. Machida, K.: Vibrational spectra, normal coordinates and infrared intensities of aspirin crystal, *Chem. Pharm. Bull.*, 34(8), 3087-3096, 1986.
56. Korolkiewicz, Z., Hac, E., Gagalo, I., Gorczyca, P., Lodinska, A.; The pharmacologic activity of complexes and mixtures with copper and salicylates or aminopyrine following oral dosing in rats, *Agents Actions*, 26(3-4), 355-359, 1989.
57. Kratzmar-Smogrovic, J., Serressova, V., Hulkova, O., Blahva, M., Melnik, M.: Copper (II) complexes with organic ligands. XIV. Acetlsalicylatocopper (II) complexes of the type $\text{Cu}_2(\text{acsal.})_4\text{L}_2$ and $\text{Cu}(\text{acsal.})_2\text{L}_2$, *Chem. Zvesti*, 26(4), 348-353, 1972.
58. Krishnan, K., Ruffin, M. T., Brenner, D.E.: Colon cancer chemoprevention: clinical development of aspirin as a chemopreventive agent, *J. Cell. Biochem.*, Volume Date 1997, (Suppl. 28/29), Wiley-Liss, Inc., 148-158, 1998
59. Laitinen, H.A., Harris, W.E.: *Chemical Analysis*. 2nd Ed., Mc Graw Hill, Tokyo, 1975.
60. Lambert, J.B., Shurvell, H.F., Lightner, D., Cooks, R.G.: *Introduction to Organic Spectroscopy*, Mac Millan Publishing Company, Division of Mac Millan, Inc., New York, 1987.
61. Lambert, J.B., Shurvell, H.F., Lightner, D., Cooks, R.G.: *Organic Structural Spectroscopy*, Prentice Hall, Inc., New Jersey, 1998..
62. Lemoine, P., Viossat, B., Dung, N. H., Tomas, A., Morgant, G., Greenaway, F.T., Sorenson, J.R.J.: Synthesis, crystal structures, and anticonvulsant activities of ternary $[\text{Zn}^{\text{II}}(3,5\text{-diisopropylsalicylate})_2]$, $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{salicylate})_2]$ and $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{aspirinate})_2]$ complexes, *J. Inorg. Biochem.*, 98, 1734-1749, 2004.
63. Lippincott, J., Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri, 2. Baskı, s.121-234, 1997.
64. Liu, W., Yan, Y., Xiong, H., Cao, C.: Copper acetylsalicylate as antithrombotic, *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu* CN 1128658 A14 Ağustos 1996.
65. Lowe, J.A., Wiseman, J., Cole, D.J.A.: Absorption and retention of zinc when administered as an amino acid chelate in the dog., *J. Nutr.*, 124(12S), 2572S-2574S, 1994.
66. Lowenthal, W.: Salt of Acetylsalicylic acid, *Equilibre Biologique*, Fr. 1,295,304 , June 8 1962.
67. Lurie, J.: *Handbook of analytical chemistry*. Mir Publisher, Moscow, 1975.

68. Martell, A.E.: Stability Constants of Metal-Ion Complexes, Suppl. No:1, Special Publication No:25, The Chemical Society, London, 465-665, 1971.
69. Martell, A.E., Calvin, M.: Chemistry of the Metal Chelate Compounds, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J., s.531,1956.
70. Martinez, F. , Quintero, B., Orte, J.C., Sanchez, M., Thomas, J.: Polarografia De Complejos De Acido Acetilsalicilico Con Zn(II), *Ars Pharm.*, 31(1-2), 73-78, 1990.
71. Martins, E.O, Johansson, G.: Model experiments for determinations of zinc-amino acid complexes in biological fluids by polarography, *Anal. Chim. Acta*, 116(1), 53-60, 1980.
72. Mellor, D.P., Maley, L.E.: Order to stability of metal complexes, *Nature (Chem. Abst.* 42:P 4809, 1942).
73. Mellor, D.P., Maley, L.E.: Stability constants of internal complexes, *Nature (Chem. Abst.* 41:P 4393, 1947).
74. Metzler, D.E., Biochemistry, The Chemical Reactions of Living Cells, Academic Press Inc., New York, 1977.
75. Mirtallo, J.M.: Nutrient Metabolism and Regulation, Ed. Di Piro J. T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Third Edition, Appleton & Lange, Stamford, 2721, 1997.
76. Montoro, J., Fernando, V. B., Antonio, C., Arinero, J.: Soluble salt of acetylsalicylic acid, *Span.* 423,902 (Cl. C07D), 1976.
77. Morgan, G: A quantitative illustration of the public health potential of aspirin, *Medical Hypotheses*, 60(6), 900-902, 2003.
78. Morimoto, T., Y-T Globus, M., Busto, R., Martinez, E., Ginsberg, M. D., Simultaneous measurement of salicylate hydroxilation and glutamate release in the prenumbral cortex following transient middle cerebral artery occlusion in rats, *J. Cereb. Blood Flow Met.*, 16, 92-99, 1996
79. Murray, R.: Harper'ın Biyokimyası Barış Kitabevi, İstanbul, s.1-10, s.243-249, 1996.
80. Nishihira, T., Takagi, T., Mori, S.: Leucine and Manifestation of antitumor activity by valine-depleted amino acid imbalance, 9(2), 146-52, 1993.
81. Okuyama, S., Himoto, S., Aihara, H., Willingham, W.M., Sorenson, J.R.J.: Copper complexes of nonsteroidal antienflammatory agents: analgesic activity and possible opioid receptor activation, *Agents Actions*, 21(1-2), 130-144, 1987.
82. O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E.: The Merck Index, Thirteenth Edition, Merck & Co. Inc., s.145, 440, 974, 1015, 1809, 2001.

83. Ordan, O., Rotem, R., Jaspers, I., Flescher, E.: Stress-responsive JNK mitogen-activated protein kinase mediates aspirin-induced suppression of B16 melanoma cellular proliferation, *British J. Pharmacol.*, 138, 1156-1162, 2003.
84. Qisong, P.: Acetyl-salicylic conjugate with niacinamide and zinc as an analgesic and antiinflammatory drug with less gastric irritation (Chem. Abst. 124:250920m, 1996).
85. Pearce, P. J. , Strauss, W., Estimating dielectric constants for liquid mixtures at high pressures, *Aust. J. Chem.*, 21, 2127-9, 1968.
86. Perkins, D.J.: A study of the effect of amino acid structure on the stabilities of the complexes formed with metals of Group II of the periodic classification, *Biochem. J.*, 55, 649-652, 1953.
87. Rey, F., Antelo, J.M., Arce, F., Penedo, F.J.: Equilibrium constants of metal amino acid complexes, *Polyhedron*, 9(5), 665-668, 1990.
88. Saygın, E., Pekin, M., Dölen, E.: The formation and stability of 3,4-diaminobenzene sulfonic acid nickel(II) and manganese(II) complexes, *J. Pharm. Univ. Mar.*, 5, 53-63, 1989
89. Shiff, S., Koutsos, M.I., Qiao, L., Rigas, B.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells: Effects on cell cycle and apoptosis., *Exp. Cell. Res.*, 222(1), 179-188, 1996.
90. Singla, A. K., Wadhwa, H.: Zinc-aspirin complex: synthesis, physiochemical and biological evaluation, *Int. J. Pharm.*, 108(3), 173-185, 1994.
91. Sorenson, J.R.J.: Anti-inflammatory, analgesic and antiulcer activities of copper complexes suggest their use in a psychologic approach to treatment of arthritic diseases, *Basic Life Sci.*, 49(Oxygen Radicals Biol. Med.), 591-594, 1988.
92. Sorenson, J.R.J.: Copper complexes offer a physiological approach to treatment of chronic diseases, *Prog. Med. Chem.*, 26, 437-568, 1989.
93. Still, E.: Stability of ternary copper-nitriloacetic acid complexes, *Anal. Chim. Acta*, 107: 105-112, 1979
94. Streitweiser, A. and Heathcock, C. H.: *Introduction to Organic Chemistry*, 2nd ed., Macmillan, New York, s. 705, 1981.
95. Subbegowda, R., Frommel, T.O.: Aspirin toxicity for human colonic tumor cells results from necrosis and is accompanied by cell cycle arrest, *Cancer Res.*, 58(13), 2772-2776, 1998.
96. Takagi, K., Okabe, S.: Nonulcerogenic inflammation inhibitors. *Ger. Offen.* 2,426,106, 1975, *Japan Appl.* 73, 61,487,01, 1973.

97. Teismann, P., Ferger, B.: Inhibition of the cyclooxygenase isoenzymes COX-1 ve COX-2 provide neuroprotection in the MPTP-mouse model of Parkinson's disease, Chem. Abst., 134, 202638, 2001.
98. Thomas E. Furia, Stability Constants (log K_1) of Various Metal Chelates Chapter 6- Sequestrants in Foods, in "CRC handbook of Food Additives", 2nd ed. 1972
99. Thun, M.J.:Aspirin and gastrointestinal cancer, Adv. Exp. Med. Biol., 400 A (Eicosanoids and Other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Radiation Injury 2, Pt. A), 395-402,1997.
- 100.Torriero A.A.J., Luco, J.M., Sereno, L., Raba, J.: Voltammetric determination of salicylic acid in pharmaceuticals formulations of acetylsalicylic acid, Talanta, 62, 247-254, 2004.
101. Trifan, O.C., Hla, T.: Cyclooxygenase-2 modulates cellular growth and promotes tumorigenesis, J. Cell. Mol. Med., 7(3), 207-222, 2003.
102. Üstünes, L.: RxMediaPharma 2005, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, GEMAŞ GENEL MÜHENDİSLİK Mekanik Sanayi ve Tic. A.Ş, Ankara, 2005
103. Valdez, J.C., Perdigon, G.:Piroxicam, indomethacin and aspirin action on a murine fibrosarcoma. Effects on tumor-associated and peritoneal macrophages, Clin. Exp. Immunol., 86(2), 315-321, 1991.
104. Van Uitert, G.F., Fernellius, C.: Studies on coordination compounds. VIII. Some factors concerning the effect of the terminal groups on the chelating abilities of β diketones. J.Am.Chem. Soc., 75:3682-3684, 1953.
105. Van Uitert, G.F., 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.
106. Vuillermoz,B.,Khoruzhenko, A., D'Onofrio, M., Ramont, L., Venteo,L., Perreau, C., Antonicelli, F., Maquart, F., Wegrowski,Y., The small leucine-rich proteoglykan lumican inhibits melanoma progression, Exp.Cell Res., 296, 294-306, 2004.
- 107.Wang, X.: A chelate theory for the mechanism of action of aspirin-like drugs, Medical Hypotheses, 50,239-51,1998.
- 108.Weast, R. C., CRC Handbook of Chemistry and Physics, 56th Edition, CRC Press, Ohio, C-185, C-355, C-528, 1975-1976.
109. Weber, O.A., Simeon, V.L., Chelation of Some Bivalent Metal Ions by Racemic and Enantiomeric Forms of Tyrosine and Tryptophan, Biochim. Et Biophys. Acta, 244, 94-102, 1971.

110. Weder, J.E., Dillon, C.T., Hambley, T.W., Kennedy, B.J., Lay, P.A., Biffin, J.R., Regtop, H.L., Davies, N.M.: Copper complexes of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized, *Coord. Chem. Rev.*, 232, 95-126, 2002.
111. Williams, C.S., Shattuck-Brandt, R.L., DuBois, R.N.: The role of COX-2 in intestinal cancer, *Exp. Opin. Inv. Drugs*, 8(1), 1-12, 1999.
112. Williams, J.Z., Abumrad, N., Barbul, A.: Effect of a Specialized Amino Acid Mixture on Human Collagen Deposition. *Annals of Surgery*. 236(3):369-375, September 2002.
113. Wirleitner, B., Neurauter, G., Schröcksnadel, K., Frick, B, Fuchs, D.: Interferon- γ -induced conversion of tryptophan: Immunoologic and neuropsychiatric aspects, *Curr. Med. Chem.*, 10, 1401-1411, 2003.
114. Yars, N.: 4,4'-Diaminokarbanilid'in bakır (II) kompleksinin kararlılığının yöntem ile incelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1986 (Danışman: Doç. Dr. Emre Dölen).
115. Zeitoun, A.A., Dib, J. G., Mroueh, M.: A Comparative Single-Dose Bioequivalence Study of Two Enteric Coated Aspirin Brands Among Healthy Volunteers, *J. Appl. Res. Clin. Exp. Ther.*, 3(3), 2003.
116. Zhiqiang, S., Lei, W.Y., Li, L., Chen, Z.H., Liu, W.P.: Coordination of copper with aspirin improves its anti-inflammatory activity, *Inflammopharmacology*, 6(4), 357-362, 1998.
117. Zündorf, Uwe: 100 Yıl Aspirin: Gelecek Şimdi Başlıyor, Bayer AG Sağlık Ürünleri Grubu, Faik Yolaç Ofset Basım, 1997.

10. ÖZGEÇMİŞ

28.12.1974 İstanbul doğumluyum.Orta ve lise öğrenimimi Özel Akasya Lisesi'nde 1992 yılında tamamladım. Aynı yıl Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne girdim ve 1996 yılında mezun oldum. 'Cisplatin o-fenilendiamin kompleksinin oluşum koşullarının incelenmesi ve oluşan kompleks yardımıyla idrarda spektrofotometrik yöntemle cisplatin tayini' başlıklı yüksek lisans tezimi Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda 1999 yılında tamamlayıp doktora programına başladım. 2001 yılında Doktora Yeterlilik Sınavı'nı verdikten sonra, 'Irinotecan-epirubicin ilaç karışımlarının aynı infüzyon çözeltisi içinde kimyasal etkileşimlerinin potansiyometrik ve spektrofotometrik yöntemlerle incelenmesi ve bu ilaçların stabilite sabitlerinin potansiyometrik yöntemle tayini' adlı bağımsız projede çalıştım (Bu projeden türetilen iki yayından biri, Cancer Chemotherapy and Pharmacology dergisinde, diğeri de Mendeleev Communications dergisinde yayınlanmıştır.).

1997 yılından beri Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.