



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**METFORMİN HİDROKLORÜR'ÜN ÇEŞİTLİ GEÇİŞ  
METALLERİ İLE VERDİĞİ KOMPLEKSLERİN  
İNCELENMESİ**

SAADET YILMAZBİLEK  
DOKTORA TEZİ

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Serap Karaderi

İSTANBUL - 2014

## TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Programın seviyesi : Doktora  
Anabilim Dalı : Analitik Kimya  
Tez Sahibi : Saadet Yılmazbilek  
Tez Başlığı : METFORMİN HİDROKLORÜR'ÜN ÇEŞİTLİ GEÇİŞ METALLERİ  
İLE VERDİĞİ KOMPLEKSLERİN İNCELENMESİ

Sınav Yeri : Analitik Kimya Anabilim Dalı  
Sınav Tarihi : 19.12.2014

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

### Danışman

Yrd. Doç. Dr. Serap KARADERİ

### Kurumu

Marmara Üniversitesi

### İmza



### Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Güler YALÇIN

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Emre DÖLEN

İstanbul Üniversitesi

Doç. Dr. Ece KÖK YETİMOĞLU

Marmara Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Ayşen CÜCÜ

Marmara Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 25/12/2014 tarih ve 21. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU



Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## **BEYAN FORMU**

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

Saadet YILMAZBİLEK

## ÖNSÖZ

Doktora çalışmalarına başlamamda araştırmalarımın her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar beşeri ilişkilerde de fikirleriyle yetişme ve gelişmeme katkıda bulunarak cesaretlendiren danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Serap KARADERİ'ye en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Engin bilgi birikimini hayat tecrübeleriyle harmanlayıp beni yönlendiren, manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, sevgili hocam sayın Prof. Dr. Emre DÖLEN'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmalarım boyunca bilimsel düşünceleri, bilgi ve deneyimlerini sabırla aktaran, sevgileriyle beni saran Analitik Kimya Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Güler YALÇIN'a, Prof. Dr. Mürşit PEKİN, Yrd. Doç. Dr. Ayşen CÜCÜ, Yrd. Doç. Dr. Filiz ARIÖZ ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Dilek BİLGİÇ, Yrd. Doç. Dr. Gülbin ERDOĞAN ve tüm Öğretim Görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Büyük hayalim olan doktora tezimi tamamlamam için başından sonuna kadar maddi ve manevi yardımlarıyla beni destekleyen, sevgi ve emeklerini yürekten hissettiğim arkadaşlarım Aslıhan ÇIRNAZ ve Kenan AYDIN'a, teyzelerim Meral ÖZHALLİ, Zuhal ÖZHALLİ, Beyhan GÖKBEN, Rezan TOK, Derya ÖZBEK'e, sevgili kardeşim Cenk YILMAZBİLEK ve eşi Esra YILMAZBİLEK'e teşekkürü borç bilirim.

Yaşadığım zorlu süreçte beni yalnız bırakmayan, sonuna kadar destekleyip cesaret veren, bütün çevirilerimi severek ve beni güldürmeyi başararak yapan, yaşama sevincim, varlığım, gurur kaynağım, biricik kızım, Burçe KABAOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim.

Doktora tezimi kıymetli varlığım olan annem Benal GÖKBEN'e ithaf ederim...

*Saygılarımla*

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

|                                                     |             |
|-----------------------------------------------------|-------------|
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                  | <b>I</b>    |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                                | <b>V</b>    |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                                | <b>IX</b>   |
| <b>KISALTMALAR</b>                                  | <b>XI</b>   |
| <b>ÖZET</b>                                         | <b>XII</b>  |
| <b>SUMMARY</b>                                      | <b>XIII</b> |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                             | <b>1</b>    |
| 1.1. Giriş                                          | 1           |
| 1.2. Amaç                                           | 2           |
| <b>2. GENEL BÖLÜM</b>                               | <b>6</b>    |
| 2.1. Metformin Hidroklorür                          | 6           |
| 2.1.1. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler      | 7           |
| 2.1.1.1. Böbrek/karaciğer yetmezliği                | 7           |
| 2.1.1.2. Pediatrik Popülasyon                       | 7           |
| 2.1.1.3. Geriatrik Popülasyon                       | 7           |
| 2.1.1.4. Kontrendikasyonlar                         | 8           |
| 2.1.1.5. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri       | 8           |
| 2.1.1.5.A. Laktik asidoz                            | 8           |
| 2.1.1.5.B. Böbrek fonksiyonları                     | 9           |
| 2.1.1.5.C. İyotlu kontrast maddelerinin uygulanması | 9           |
| 2.1.1.5.D. Cerrahi uygulamalar                      | 9           |
| 2.1.1.5.E. Çocuk ve ergenlerde uygulamalar          | 9           |
| 2.1.1.6. Diğer önlemler                             | 10          |
| 2.1.1.7. İstenmeyen etkiler                         | 10          |
| 2.1.1.7. A. Metabolizma ve beslenme hastalıkları    | 10          |
| 2.1.1.7. B. Doz aşımı ve tedavisi                   | 11          |
| 2.1.1.8. Farmakolojik özellikleri                   | 11          |

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.1.9. Klinik etkinlik                                      | 12        |
| 2.1.1.10. Farmakokinetik özellikler                           | 13        |
| 2.1.1.10. A. Emilim                                           | 13        |
| 2.1.1.10.B. Dağılım                                           | 13        |
| 2.1.1.10.C. Biotransformasyon                                 | 13        |
| 2.1.1.10.D. Eliminasyon                                       | 13        |
| 2.1.2. Metformin Hidroklorür bileşiğinin fiziksel özellikleri | 13        |
| 2.2. Magnezyum                                                | 14        |
| 2.3. Kalsiyum                                                 | 15        |
| 2.4. Bakır                                                    | 16        |
| 2.5. Çinko                                                    | 16        |
| 2.6. Kadmiyum                                                 | 17        |
| 2.7. Demir                                                    | 18        |
| 2.8. Koordinasyon Bileşkelerinin Oluşum ve Kararlılığı        | 19        |
| 2.8.1. Koordinasyon bileşiklerinin oluşumu                    | 19        |
| 2.8.2. Koordinasyon bileşiklerinin kararlılığı                | 20        |
| 2.8.3. Kararlılık sabitleri                                   | 21        |
| 2.9. Kararlılık Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Yöntemler   | 23        |
| 2.9.1. Potansiyometrik yöntemler                              | 23        |
| 2.9.1.1.Bjerrum yöntemi                                       | 23        |
| 2.9.1.2. Calvin-Bjerrum yöntemi                               | 28        |
| 2.9.1.3. Irwing ve Rossotti yöntemi                           | 31        |
| 2.10. Ortamdaki Türlerin Konsantrasyonlarının pH ile Değişimi | 37        |
| 2.11. Koşullu Oluşum Sabitleri                                | 41        |
| 2.12. Işığın Absorbsiyonu ve Spektroskopisi                   | 44        |
| 2.12.1. Lambert-Beer yasası                                   | 46        |
| 2.12.2. Moleküler absorbsiyon ve emisyon                      | 47        |
| 2.12.3. Mol oranları yöntemi                                  | 48        |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                     | <b>50</b> |
| 3.1. Kullanılan Alet ve Kimyasallar                           | 50        |
| 3.1.1. Kullanılan Aletler                                     | 50        |

|                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler                                              | 50  |
| 3.2. Yapılan Deneysel Çalışmalar                                                 | 51  |
| 3.2.1. Spektrofotometrik tayinler                                                | 51  |
| 3.2.1.1. Metformin HCl'in spektrofotometrik tayini                               | 51  |
| 3.2.1.2. Magnezyum– Metformin HCl kompleksinin incelenmesi                       | 52  |
| 3.2.1.3. Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin incelenmesi                  | 58  |
| 3.2.1.4. Bakır (II)– Metformin HCl kompleksinin incelenmesi                      | 64  |
| 3.2.1.5. Çinko (II)– Metformin HCl kompleksinin incelenmesi                      | 70  |
| 3.2.1.6. Kadmiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin incelenmesi                  | 76  |
| 3.2.1.7. Demir (III)- Metformin HCl kompleksinin incelenmesi                     | 82  |
| 3.2.1.8. Metformin HCl'in ( $0,50 \cdot 10^{-4}$ M) spektrofotometrik tayini     | 88  |
| 3.2.1.9. Magnezyum–Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi      | 89  |
| 3.2.1.10. Kalsiyum–Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi      | 92  |
| 3.2.1.11. Bakır (II)– Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi   | 95  |
| 3.2.1.12. Çinko (II)– Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi   | 98  |
| 3.2.1.13. Kadmiyum (II)–Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi | 101 |
| 3.2.1.14. Demir (III)-Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi   | 104 |
| 3.2.2. Kararlılık Sabitlerinin Potansiyometrik Tayini                            | 107 |
| 3.2.2.1. Metformin HCl' ün kararlılık sabitinin potansiyometrik tayini           | 107 |
| 3.2.3. Metal komplekslerinin kararlılık sabitlerinin tayini                      | 114 |
| 3.2.3.1. Çalışma yöntemi                                                         | 114 |
| 3.2.3.2. Magnezyum– Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik incelenmesi       | 118 |
| 3.2.3.3. Kalsiyum – Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik incelenmesi       | 124 |

|                                                                                    |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.2.3.4. Bakır – Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik<br>incelenmesi         | 130        |
| 3.2.3.5. Çinko – Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik<br>incelenmesi         | 136        |
| 3.2.3.6. Kadmiyum ( II )–Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik<br>incelenmesi | 142        |
| 3.2.3.7. Demir (III)–Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik<br>incelenmesi     | 148        |
| <b>4. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>                                                        | <b>154</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>                                                                | <b>166</b> |
| <b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                 | <b>169</b> |

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No:

|             |                                                                                                 |    |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.1:  | Metformin HCl kimyasal sentezi _____                                                            | 5  |
| Şekil 2.1:  | Mineral asidin tek başına titrasyonuna ilişkin eğri _____                                       | 33 |
| Şekil 2.2:  | Elektromanyetik spektrum bölgeleri _____                                                        | 45 |
| Şekil 2.3:  | Mol oranları yöntemi ile elde edilen grafik _____                                               | 49 |
| Şekil 3.1:  | Metformin HCl ligandına ait spektrum _____                                                      | 51 |
| Şekil 3.2:  | Magnezyum(II) metaline ait spektrum _____                                                       | 52 |
| Şekil 3.3:  | Magnezyum (II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                    | 53 |
| Şekil 3.4:  | Magnezyum (II), Metformin HCl ve Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____     | 54 |
| Şekil 3.5:  | Magnezyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu mol oranları grafiği _____  | 56 |
| Şekil 3.6:  | Kalsiyum(II) metaline ait spektrum _____                                                        | 58 |
| Şekil 3.7:  | Kalsiyum (II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                     | 59 |
| Şekil 3.8:  | Kalsiyum (II), Metformin HCl ve Kalsiyum (II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____     | 60 |
| Şekil 3.9:  | Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu mol oranları grafiği _____ | 62 |
| Şekil 3.10: | Bakır(II) metaline ait spektrum _____                                                           | 64 |
| Şekil 3.11: | Bakır(II), Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                         | 65 |
| Şekil 3.12: | Bakır(II), Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                         | 66 |
| Şekil 3.13: | Bakır(II)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu mol oranları grafiği _____      | 68 |
| Şekil 3.14: | Çinko(II) metaline ait spektrum _____                                                           | 70 |
| Şekil 3.15: | Çinko(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                         | 71 |
| Şekil 3.16: | Çinko(II), Metformin HCl ve Çinko(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____             | 72 |
| Şekil 3.17: | Çinko(II)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu mol oranları grafiği _____      | 74 |
| Şekil 3.18: | Kadmiyum(II) metaline ait spektrum _____                                                        | 76 |

|             |                                                                                               |     |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 3.19: | Kadmiyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                    | 77  |
| Şekil 3.20: | Kadmiyum(II), Metformin HCl ve Kadmiyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____     | 78  |
| Şekil 3.21: | Kadmiyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu mol oranları grafiği _____ | 80  |
| Şekil 3.22: | Demir(III) metaline ait spektrum _____                                                        | 82  |
| Şekil 3.23: | Demir(III)-Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                       | 83  |
| Şekil 3.24: | Demir(III), Metformin HCl ve Demir(III)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____         | 84  |
| Şekil 3.25: | Demir(III)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu mol oranları grafiği _____   | 86  |
| Şekil 3.26: | Metformin HCl ligandına ait spektrum _____                                                    | 88  |
| Şekil 3.27: | Magnezyum(II) metaline ait spektrum _____                                                     | 89  |
| Şekil 3.28: | Magnezyum (II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                  | 90  |
| Şekil 3.29: | Magnezyum(II), Metformin HCl ve Magnezyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____   | 91  |
| Şekil 3.30: | Kalsiyum(II) metaline ait spektrum _____                                                      | 92  |
| Şekil 3.31: | Kalsiyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                    | 93  |
| Şekil 3.32: | Kalsiyum(II), Metformin HCl ve Kalsiyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____     | 94  |
| Şekil 3.33: | Bakır(II) metaline ait spektrum _____                                                         | 95  |
| Şekil 3.34: | Bakır(II), Metformin HCl ve Bakır(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____           | 96  |
| Şekil 3.35: | Bakır(II), Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                       | 97  |
| Şekil 3.36: | Çinko(II) metaline ait spektrum _____                                                         | 98  |
| Şekil 3.37: | Çinko(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                       | 99  |
| Şekil 3.38: | Çinko(II), Metformin HCl ve Çinko(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____           | 100 |
| Şekil 3.39: | Kadmiyum (II) metaline ait spektrum _____                                                     | 101 |
| Şekil 3.40: | Kadmiyum (II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                   | 102 |
| Şekil 3.41: | Kadmiyum(II), Metformin HCl ve Kadmiyum(II)-Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____      | 103 |

|             |                                                                                          |     |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 3.42: | Demir(III) metaline ait spektrum _____                                                   | 104 |
| Şekil 3.43: | Demir(III)-Metformin HCl kompleksine ait spektrum _____                                  | 105 |
| Şekil 3.44: | Demir(III), Metformin HCl ve Demir(III)- Metformin HCl<br>kompleksine ait spektrum _____ | 106 |
| Şekil 3.45: | Metformin HCl'ün potansiyometrik titrasyon grafiği _____                                 | 110 |
| Şekil 3.46: | Metformin HCl'ün $\bar{n}_A = f(pH)$ eğrisi _____                                        | 112 |
| Şekil 3.47: | Metformin HCl'ün bağıl bolluk eğrisi _____                                               | 113 |
| Şekil 3.48: | Metformin HCl – Magnezyum (II) kompleksinin potansiyometrik<br>titrasyon grafiği _____   | 120 |
| Şekil 3.49: | Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği ____                      | 122 |
| Şekil 3.50: | Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum<br>eğrisi _____                  | 123 |
| Şekil 3.51: | Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin bağıl bolluk eğrisi _                           | 123 |
| Şekil 3.52: | Metformin HCl – Kalsiyum (II) kompleksinin potansiyometrik<br>titrasyon grafiği _____    | 126 |
| Şekil 3.53: | Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği ____                    | 128 |
| Şekil 3.54: | Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum<br>eğrisi _____                | 129 |
| Şekil 3.55: | Kalsiyum (II)-Metformin HCl kompleksinin bağıl bolluk eğrisi ____                        | 129 |
| Şekil 3.56: | Metformin HCl – Bakır (II) kompleksinin potansiyometrik<br>titrasyon grafiği _____       | 132 |
| Şekil 3.57: | Bakır (II)-Metformin HCl kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği _____                        | 134 |
| Şekil 3.58: | Bakır (II) – Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum eğrisi ____                       | 135 |
| Şekil 3.59: | Bakır (II)-Metformin HCl kompleksinin bağıl bolluk eğrisi _____                          | 135 |
| Şekil 3.60: | Metformin HCl – Çinko (II) kompleksinin potansiyometrik<br>titrasyon grafiği _____       | 138 |
| Şekil 3.61: | Çinko (II)-Metformin HCl kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği _____                        | 140 |
| Şekil 3.62: | Çinko (II) – Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum eğrisi ____                       | 141 |
| Şekil 3.63: | Çinko (II)-Metformin HCl kompleksinin bağıl bolluk eğrisi _____                          | 141 |
| Şekil 3.64: | Metformin HCl – Kadmiyum (II) kompleksinin potansiyometrik<br>titrasyon grafiği _____    | 144 |
| Şekil 3.65: | Kadmiyum (II)-Metformin HCl kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği ____                      | 146 |

|             |                                                                                                                  |     |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 3.66: | Kadmiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum eğrisi_____                                            | 147 |
| Şekil 3.67: | Kadmiyum (II)-Metformin HCl kompleksinin bağıl bolluk eğrisi ____                                                | 147 |
| Şekil 3.68: | Metformin HCl – Demir (III) kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği _____                                 | 150 |
| Şekil 3.69: | Demir (III)-Metformin HCl kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği _____                                               | 152 |
| Şekil 3.70: | Demir(III)-Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum eğrisi ____                                                 | 153 |
| Şekil 3.71: | Demir (III)-Metformin HCl kompleksinin bağıl bolluk eğrisi ____                                                  | 153 |
| Şekil 4.1:  | Metformin HCl ligandına ait spektrumu ( pH: 8,45)_____                                                           | 162 |
| Şekil 4.2:  | Kalsiyum (II)– Metformin HCl (pH: 8,45) kompleksine ait spektrum_____                                            | 163 |
| Şekil 4.3:  | Kalsiyum (II), Metformin HCl (pH: 8,45) ve Kalsiyum(II)– Metformin HCl (pH: 8,45) kompleksine ait spektrum _____ | 165 |

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No:

|             |                                                                                                      |     |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tablo 3.1:  | Kullanılan kimyasal maddeler _____                                                                   | 50  |
| Tablo 3.2 : | Magnezyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait mol oranları<br>grafığı değerleri _____                 | 57  |
| Tablo 3.3:  | Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksine ait (1:1)<br>kompleks oluşumu mol oranları değerleri _____ | 63  |
| Tablo 3.4:  | Bakır(II)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2)<br>kompleks oluşumu mol oranları değerleri _____      | 69  |
| Tablo 3.5:  | Çinko(II) - Metformin HCl kompleksine ait (1:2)<br>kompleks oluşumu mol oranları değerleri _____     | 75  |
| Tablo 3.6:  | Kadmiyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2)<br>kompleks oluşumu mol oranları değerleri _____   | 81  |
| Tablo 3.7:  | Demir(III)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2)<br>kompleks oluşumu mol oranları değerleri _____     | 87  |
| Tablo 3.8:  | Metformin HCl ve HClO <sub>4</sub> 'ün potansiyometrik titrasyon değerleri__                         | 109 |
| Tablo 3.9:  | Metformin HCl'ün $\bar{n}_A$ protonlama sabitlerinin değerleri_____                                  | 111 |
| Tablo 3.10: | Çeşitli metallerin hidroksi komplekslerinin oluşum sabitleri _____                                   | 117 |
| Tablo 3.11: | Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik<br>titrasyon değerleri _____                | 119 |
| Tablo 3.12: | Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin $n_L$ ve pL değerleri _                                     | 121 |
| Tablo 3.13: | Kalsiyum (II) - Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik<br>titrasyon değerleri _____              | 125 |
| Tablo 3.14: | Kalsiyum (II)-Metformin HCl kompleksinin $n_L$ ve pL değerleri ____                                  | 127 |
| Tablo 3.15: | Bakır (II) -Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik<br>titrasyon değerleri _____                  | 131 |
| Tablo 3.16: | Bakır (II)-Metformin HCl kompleksinin $n_L$ ve pL değerleri _____                                    | 133 |
| Tablo 3.17: | Çinko (II) - Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik<br>titrasyon değerleri _____                 | 137 |
| Tablo 3.18: | Çinko (II)-Metformin HCl kompleksinin $n_L$ ve pL değerleri _____                                    | 139 |

|                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tablo 3.19: Kadmiyum (II) - Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri _____                                    | 143 |
| Tablo 3.20: Kadmiyum (II)-Metformin HCl kompleksinin $n_L$ ve pL değerleri ____                                                     | 145 |
| Tablo 3.21: Demir(III)-Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri _____                                         | 149 |
| Tablo 3.22: Demir (III)-Metformin HCl kompleksinin $n_L$ ve pL değerleri _____                                                      | 151 |
| Tablo 4.1: Metformin HCl, Mg(II), Ca(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Fe(III) komplekslerinin spektrofotometrik ölçüm değerleri _____   | 157 |
| Tablo 4.2: Metformin HCl (pH:8,45), Ca(II) ve metformin HCl (pH:8,45)-Ca(II) _ kompleksinin spektrofotometrik ölçüm değerleri _____ | 158 |
| Tablo 4.3: Metal – Metformin HCl komplekslerinin kararlılık sabiti sonuçları_____                                                   | 160 |
| Tablo 4.4: Metformin HCl (pH:8,45), Ca(II) ve metformin HCl (pH:8,45)-Ca(II) kompleksinin spektrofotometrik ölçüm değerleri _____   | 165 |

## **KISALTMALAR**

|               |                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------|
| <b>ATP</b>    | : Adenozin trifosfat                             |
| <b>DM</b>     | : Diyabet Mellitus                               |
| <b>GABA</b>   | : Gamma-aminobutyric acid                        |
| <b>LDL</b>    | : Düşük yoğunluklu lipoprotein (Kötü kolesterol) |
| <b>NSAİİ</b>  | : Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar         |
| <b>STZ</b>    | : Streptozotosin                                 |
| <b>UKPDS</b>  | : United Kingdom Prospective Diabetes Study      |
| <b>UV/VIS</b> | : Ultraviyole Görünür Bölge Spektrofotometresi   |

## ÖZET

Metformin Hidroklorür'ün Çeşitli Geçiş Metalleri ile Verdiği Komplekslerin İncelenmesi

Saadet Yılmazbilek

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Serap Karaderi

Analitik Kimya Anabilim Dalı

Metformin HCl ve benzeri biguanid türevleri, insülin salınımını arttıran sülfonilüreler ve glinidler ya da insülin duyarlılığını arttıran tiyazolidindionlar gibi konvansiyonel oral antidiyabetiklerin, kapsamlı randomize çalışmalarla, diyabetik komplikasyonları önleyici etkileri olsa bile, risk taşıyan bireylerde bu riski azaltacak etkili ve güvenilir ajanlara gereksinim devam etmektedir. Metformin HCl, Tip 2 diyabet hastaları için hem monoterapide hem de kombine tedavide güvenli ve etkin bir oral antidiyabetiktir. İlaç, karaciğer tarafından üretilen şeker miktarını azaltır, emilen şeker miktarını sınırlar insülin reseptörlerinin çok daha hassas olmasını sağlar. Deneysel diyabette 2+ değerlikli elementlerin plazma ve doku düzeyleri arasında da farklılıklar söz konusudur. Bu çalışmalar ışığında antidiyabetik Metformin HCl alımında metallerle oluşturabileceği kelat yapısı mikro organizmaların biyolojik aktivitesinde önemlidir. Metformin HCl, Mg(II), Ca(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Fe(III) ile oluşturduğu kompleks yapıların bileşimi spektrofotometrik olarak incelendi. Oluşan komplekslerin yapıları “Potansiyometri” yöntemi ile desteklendi. Magnezyum(II)- Metformin HCl, Kalsiyum(II)- Metformin HCl, Bakır(II)- Metformin HCl, Çinko(II)- Metformin HCl, Kadmiyum (II)- Metformin HCl, Demir(III)- Metformin HCl ve çözeltilerinin ayrı ayrı spektrofotometrik ölçümleri alındı ve bu ölçüm sonuçları kompleksleşmenin gerçekleştiğini gösterdi. Potansiyometri yöntemi ile yapılan çalışmalarda, Magnezyum(II)- Metformin HCl(1:1), Kalsiyum(II)- Metformin HCl(1:1), Bakır(II)- Metformin HCl(1:2), Çinko(II)- Metformin HCl(1:2), Kadmiyum(II)- Metformin HCl(1:2) , Demir(III)- Metformin HCl(1:2) olarak kompleks oluşturdu.

Anahtar Kelimeler: Metformin HCl, Spektrofotometri, Tip-2 Diyabet, Kompleks Oluşumu, Potansiyometri

## SUMMARY

Investigation of the Complexes Formed by Metformin HCl and Various Transition Metals

Saadet Yılmazbilek

Advisor: Asst. Prof. Serap Karaderi

Department of Analytical Chemistry

Even though wide ranged randomized studies have shown that Metformin HCl and similar biguanide derivatives have affects that prevent diabetic complications similar to the way conventional antidiabetics such as sufonlyurea and glinides increase insulin secretion or thiazolidinediones increase insulin sensitivity there is still need for more effective and safe agents especially for people who are under risk. Metformin HCl is a safe and effective oral antidiabetic used in monotherapy and combined therapy for type-2 diabetes patients. It reduces the saccharides produced by the liver, limits the amount of saccharides secreted and increases the sensitivity of insulin receptors. In experimental diabetes, levels of 2+ charged elements differ in the plasma and in the tissue. In accordance to these studies, the intake of antidiabetic metformin HCl may lead to formation of chelates with metals. This is significant in terms of biological activity of microorganisms. In this study, the complexes Metformin HCl forms with Fe (II), Mg, Cu (II), Ca, Zn (II) and Cd (II) were observed spectrophotometrically. The structures of these complexes were supported with the “Potentiometry” technique. Spectrophotometric calculations of Magnesium-Metformin HCl, Cadmium (II)- Metformin HCl, Calcium- Metformin HCl, Copper (II)- Metformin HCl, Iron (III)- Metformin HCl and Zinc (II)- Metformin HCl solutions were separately measured and these showed that complexes were formed. In the investigation using potentiometry technique, Magnesium (II)-Metformin HCl (1:1), Calcium (II)-Metformin HCl (1:1), Copper (II)-Metformin HCl (1:2), Zinc (II)-Metformin HCl (1:2), Cadmium (II)- Metformin HCl (1:2) and Iron (III)- Metformin HCl (1:2) complexes were formed.

Keywords: Metformin HCl, Spectrophotometry, Type-2 Diabetes, Complex Formation, Potentiometry

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

## 1.1. Giriş

Metformin HCl ve benzeri biguanid türevleri, insülin salınımını arttıran sülfonilüreler ve glinidler ya da insülin duyarlılığını arttıran tiyazolidindionlar gibi konvansiyonel oral antidiyabetiklerin, geniş kapsamlı randomize çalışmalarla, diyabetik komplikasyonları önleyici etkileri gösterilmiş olsa bile, özellikle risk taşıyan bireylerde bu riski azaltacak daha etkili ve güvenilir ajanlara gereksinim devam etmektedir. Nutrasötikler bu alanda kullanılmak üzere en fazla araştırılan ve belkide en yüksek potansiyele sahip tedavi edici doğal temsilcilerdir (Shapiro SL ve ark., 1959).

Diyabetik deney hayvanlarında ve hastalarda antioksidan vitamin ve eser element düzeylerinin değiştiği bilinmektedir. Diyabetik komplikasyonları önleyici, koruyucu, geri döndürücü ve/veya tedavi edici etkileri yönünden oldukça fazla çalışılmış olan eser elementler ve antioksidan vitaminler, bu amaçlar doğrultusunda, günümüzde, en azından diyetle birlikte katkı bileşenleri (ek gıda), gıdayı pekiştirici, ürünler olarak çeşitli farmasötik formülasyonlar dahilinde kullanılmaktadırlar. Antioksidan vitaminler kullanılırken, bunların pro-oksidan özelliklerinin olabileceği her koşulda unutulmamalı ve alınacak olan miktarlarla plazma ve dokularda sağlanacak konsantrasyonlar, endojen antioksidan kapasitenin tüketimine mümkün olduğunca izin vermeyecek, yeterli düzeylerde olmalıdır. Aşırı oksidatif yüklemenin organizmada daha fazla hasara neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Esansiyel elementlerin doku ve plazma konsantrasyonlarının, diyabetik deney hayvanlarında ve diyabetik hastalarda azaldığını yada arttığını gösteren çalışmalar oldukça fazladır. Tip 1 diyabetik hastalarda, bütün kan fraksiyonlarında, bakır, çinko ve krom konsantrasyonlarının arttığını; plazma selenyum düzeylerinin gestasyonel diyabette azaldığını; öte yandan tip 2 diyabetiklerde plazma bakır düzeyleri artarken, çinko ve magnezyum düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır.

DeneySEL diyabette 2+ değerlikli elementlerin plazma ve doku düzeyleri arasında da farklılıklar söz konusudur. Örn. Kalsiyum düzeylerinin diyabetik dokularda artarken, plazmada azaldığı gösterilmiştir. Diyabetik sıçanlarda, çinko düzeyleri karaciğer ve böbrekte; kobalt, demir ve çinko düzeyleri pankreasta; demir ve çinko düzeyleri testiste kontrollere oranla yüksek bulunmuştur. Öte yandan, pankreasta krom, böbrekte demir, testiste krom ve selenyum düzeyleri düşük olarak ölçümlenmiştir. Diyabette, eser elementleri diyet katkısı dahilinde kullanırken bile, yüksek konsantrasyonlarda oluşabilecek metal toksisitesi, reaktif

oksijen ve nitrojen türevlerinin neden olabileceği hasar düşündürücü olmalıdır (Abhilash G ve ark., 2013).

Tip 2 diyabetik hastalarda, eritrositler tarafından çinko alımının bozulduğu, 6 ay süresince, günde 30 mg çinko glukonat verilmesinin, oksidatif stresi azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir. Altı ay süresince çinko ile birlikte, günde 400 mikrogram krom kombinasyonu, tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c ve glukoz homeostazını değiştirmezken, oksidatif stres parametrelerindeki iyileşme bir önceki gruba oranla daha fazla bulunmuştur (Valko M, 2015).

Tip 2 diyabetik hastalarda krom düzeylerinin azaldığı, dışarıdan krom verilmesinin insülin rezistansını kırdığı ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. Diyetle birlikte 200-1000 mikrogram kromun krom pikolinat şeklinde alınması, kan glukozunun kontrolü açısından diyabet hastalarına tavsiye edilmiştir. Krom bileşikleri intakt hücrelerde insülin reseptör kinaz aktivitesini ve fosforilasyonunu arttırmırlar. 528 Krom pikolinat, kortikosteroidle indüklenen insülin rezistansında, glukoz intoleransını ve insülin duyarlılığını düzeltmiştir. Yakın zamanda, krom pikolinat gibi, düşük molekül ağırlıklı, daha az toksik organik krom kompleksleri sentezlenmiştir. Kromun D-fenilalaninle yaptığı kompleks, Cr(pa)3, insülin ile stimüle edilen glukoz kullanımını ve Akt fosforilasyonunu arttırmış, ve Cr(pa)3 ile oral tedavi (150 mikrogram/kg/gün, 6 hafta), ob/ob+/+ obez farelerde glukoz toleransını düzeltmiştir (Sheela NR, 2010).

Kalsiyumdan sonra hücre içinde en fazla bulunan divalent katyonlardan magnezyum, glukoz metabolizmasında rol oynayan çok sayıda enzimin ko-faktörüdür. Aşırı magnezyum itrahi nedeniyle, tip 2 DM'lu hastaların yaklaşık %25'inde hipomagnezemi geliştiği bildirilmiştir. Magnezyum, ATP ve kinaz enzimlerinin reaksiyonları için esansiyeldir. İnsülin rezistansının hipomagnezemi ile birlikte görüldüğü, hipomagnezeminin insülin reseptörü-tirozinkinaz aktivitesini bozduğu ve hipomagnezemik hastalarda magnezyum ilavesinin insülin rezistansını azalttığı ve glisemik kontrolü düzelttiği bildirilmiştir. (Valko M., 2005).

## **1.2. Amaç**

Elemental analiz, infrared spektrofotometrisi, termogravimetrik analiz, UV görünür alan spektrofotometrisi ve manyetik özelliklere dayanarak yapılan çalışmalara göre, geçiş metallerinin metformin ve benzeri ligandlarla oluşturdukları komplekslerin oktahedral geometrileri oluğu söylenebilir. Metformin oluşturduğu komplekslerin biyolojik özellikleri ile ilgili çalışmaların yeni bir tür spesifik ve etkili farmasötik ilaçların gelişimini sağlayacağı

konusunda iyimser görüşler bulunmaktadır. Bakır (II) kompleksleri *E. coli* ve *B. megaterium* bakterilerine karşı ümit verici antibakteriyel etki göstermiştir. (Sharma S. S. ve ark., 2011)

Metformin Hydrochloride; 3-(diaminomethylidene)-1,1-dimethylguanidine hydrochloride (1:1); 1,1-dimethylbiguanide hydrochloride, tip 2 diyabet hastaları için hem monoterapide hem de kombine tedavide güvenli ve etkin bir oral antidiyabetiktir.

Metformin HCl ağız yoluyla alınan ve kandaki şeker seviyesini kontrol altına almaya yardımcı olan bir diyabet (şeker hastalığı) ilacıdır, kan şekeri miktarını azaltmak için kullanılır. İlaç karaciğer tarafından üretilen şeker miktarını azaltır, emilen şeker miktarını sınırlar, insülin reseptörlerinin çok daha hassas olmasını sağlar, tüm kan şekeri aralıklarında daha düşüklüğe yol açar. Metformin HCl diyet, egzersiz ve kilo kontrolünü içeren komple bir programın yalnızca bir parçasıdır. Maksimum faydanın sağlanabilmesi için metformin HCl'nin düzenli şekilde kullanılması önemlidir. Metformin HCl bir sıvı, bir tablet ve ağız yoluyla alınması bir salım (uzun süreli) tablet olarak kullanılmaktadır . Sıvı genellikle belirli bir öğünde bir veya iki kez alınır. Normal tablet genellikle her gün yemek ile iki veya üç kez alınır. Uzatılmış salımlı tablet genellikle her gün akşam yemeği ile birlikte alınır. Metformin HCl kullanımı sırasında B12 vitamini verilebilir.(De Jager J ve ark., 2010).

Geçiş metalleri farklı enzimlerin doğru işleyişinden sorumludurlar. Nikel insanların ve hayvanların sağlıklı yaşamı için gerekli olan eser elementlerden biridir. Nikel yoksunluğu bağırsakta demir emilimini büyük ölçüde azaltır ve dolayısıyla kansızlığa sebep olur. Genellikle nikelden yoksun beslenme insan vücudundaki demir miktarını %30 azaltır. Nikel azalımında karaciğerdeki ve kandaki glikoz ve glukojen konsantrasyonu %90 azalır. Kandaki serumda nikel (II)'nin bağlandığı temel protein albümindir ve nikel albüminde NH<sub>2</sub>'nin oluşturduğu peptit nitrojen ve üçüncü pozisyonundaki histidinin yanındaki bağlantı bölgesi için bakır (II) ile rekabet eder. (Silverman R. A., 2004)

Metal reaksiyonlarla oluşan serbest radikaller, kalsiyum ve sülfidril homeostazını değiştirebilir, lipidlerin peroksidasyonunu tetikleyebilir ve DNA'da hasar oluşturabilirler. Lipid peroksidler, redoks metaller ile tekrar reaksiyona girerek karsinojenik ve mutajenik etkili malondialdehid, 4-hidroksinoneal ve diğer toksik ara ya da son ürünlerin oluşumunu başlatabilirler. Demir, bakır, krom, vanadat ve kobalt, redoks-döngü reaksiyonlarına katılarak; cıva, kadmiyum ve nikel ise, glutasyonu tüketerek ve proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanarak toksik etkiler meydana getirebilirler. Demir, bakır, krom, vanadat ve kobalt, mikrozom ve peroksizomlarda, Fenton reaksiyonu aracılığı ile superoksit ve hidroksil radikali oluşumuna katkıda bulunurken, NO, arsenitin oluşturduğu DNA hasarına katkıda bulunur. Sözü edilen elementlerin karsinojenik etkilerine redoks reaksiyonlara duyarlı transkripsiyon

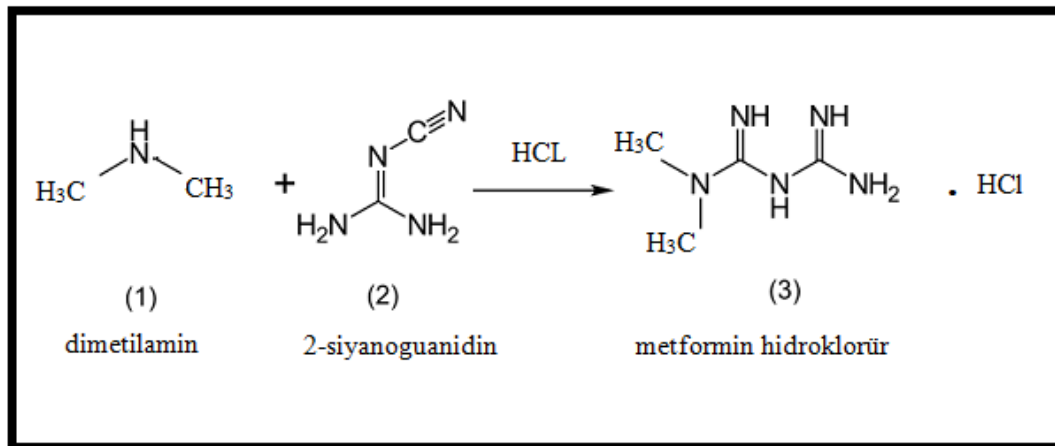
faktörlerinin (NF-kappaB, AP-1 ve p53) aktivasyonları eşlik etmektedir. Gerek enzimatik (superoksid dismutaz katalaz, glutatyon peroksidaz gibi) gerekse enzimatik olmayan antioksidanlar (E, A vitaminleri, melatonin gibi) metal-aracılı redoks hasara karşı dokuları korurlar (Baajpar S ve ark.,1993).

Tip 2 diyabetik hastalarda krom düzeylerinin azaldığı, dışarıdan krom verilmesinin insülin rezistansını kırdığı ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. Kalsiyumdan sonra hücre içinde en fazla bulunan katyonlardan magnezyum, glukoz metabolizmasında rol oynayan çok sayıda enzimin ko-faktörüdür. Aşırı magnezyum itrahi nedeni ile, tip 2 DM'lu hastaların yaklaşık % 25'inde hipomagnezemi geliştiği bildirilmiştir. Magnezyum, ATP ve kinaz enzimlerinin reaksiyonları için esansiyeldir. İnsülin rezistansının hipomagnezemi ile birlikte görüldüğü, hipomagnezeminin insülin reseptörü tirozinkinaz aktivitesini bozduğu ve hipomagnezemik hastalarda magnezyum ilavesinin insülin rezistansını azalttığı ve glisemik kontrolü düzelttiği bildirilmiştir (Bo S ve ark., 2005).

Diyabette, nikel ve bakır düzeylerinin azaldığı, 536 streptozotosin (STZ) enjeksiyonundan önce nikel klörür (10 mg/kg vücut ağırlığı) verilmesinin, STZ'nin diyabetojenik etkisine karşı deney hayvanlarını koruduğu bildirilmesine karşın, sıçanlara nikel klörür enjeksiyonunun (25-100 mikromol/kg), kan glukozunu kısa süreyle doza bağlı olarak arttırdığı da gösterilmiştir.

Bu çalışmalar ışığında antidiyabetik Metformin.HCl alımında metallerle oluşturabileceği şelat yapının mikroorganizmaların biyolojik aktivitesinde önem teşkil ettiği görülmüş ve metformin hidroklorürün Fe(III), Mg(II), Cu(II), Ca(II), Zn(II), Cd(II) ile oluşturduğu kompleks yapıların bileşimi spektrofotometrik olarak incelenmesine karar verilmiştir (Bailey CJ., 2004).

Termodinamik incelemelerde Metformin HCl'in proton-ligand stabilite sabiti (pK) Irving-Rossotti'nin önerdiği yöntem ile hesaplanmıştır. Geçiş metallerinin Metformin HCl ile oluşturdukları komplekslerin stabilite sabitlerini hesaplamak için Irving ve Rossotti'nin ekleme yaptığı Calvin-Bjerrum tekniği kullanılmıştır. Bu araştırmalarda elde edilen sonuçlar 1:1 ve 1:2 oranlarında kompleks oluşturduğunu göstermiştir. (Thakur S. V. ve ark., 2012)



Şekil 1.1. Metformin HCl kimyasal sentezi

## 2. GENEL BÖLÜM

### 2.1. Metformin Hidroklorür

Metformin hidroklorür (Glucophage), 3-(diaminomethylidene)-1,1- dimethylguanidine hydrochloride (1:1),  $C_4H_{12}ClN_5$  [şekil 1.1.(3)]. Metformin HCl tip 2 diyabet hastaları için hem monoterapide hem de kombine tedavide güvenli ve etkin bir oral antidiyabetiktir.

Formülü:  $C_4H_{11}N_5$ , molekül ağırlığı 129,16 g/mol dür (Werner E ve ark., 1921).

Metformin HCl, oral antidiyabetikler (biguanidler) olarak adlandırılan bir ilaç grubuna dahildir. Bu tür ilaçlar şeker hastalığını (diyabet) tedavi etmede kullanılırlar.

İnsülin pankreas tarafından üretilen ve dolaşıma verilen bir hormon olup vücudunuzun kandaki glukozu (şeker) almasını sağlar. Vücudunuz glukozu enerji üretmek için kullanır veya ileride kullanmak için depolar. Eğer şeker hastalığınız varsa, pankreasınız yeterli insulin üretemiyor veya vücudunuz üretilen insulini düzenli kullanamıyordur. Bu durum kanınızda yüksek düzeyde glukoz bulunmasına neden olur. Metformin HCl, kanınızdaki glukoz düzeyini mümkün olduğunca normal düzeye düşürmeye yardımcı olur. Metformin HCl, tek başına diyet ve egzersizin kan şekeri düzeyini kontrol etmede yetersiz kaldığı özellikle fazla kilolu tip 2 diyabetli hastaları (bir tür şeker hastalığı) tedavi etmede kullanılır. Erişkinler, metformin HCl'ı (Glucophage), tek başına veya şeker hastalığını tedavi etmede kullanılan diğer ilaçlarla (ağızdan alınan ilaçlar veya insulin) birlikte kullanabilir. Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde 2-3 kez 1 tablet metformin hidroklorür 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorürdür. 10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Dozda yapılacak küçük bir artış, gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir. Metformin hidroklorürün önerilen maksimum dozu üçe bölünmüş doz şeklinde günlük 3 g' dır. Diğer bir antidiyabetik ilaçtan geçiş yapılacaksa; diğer ilaç kesilmeli ve yukarıda belirtilen dozlarda metformin hidroklorür başlanmalıdır. Metformin hidroklorür yemekler ile veya yemeklerden sonra bir bardak su ile oral yolla kullanılır.

### **2.1.1 Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **2.1.1.1. Böbrek/karaciğer yetmezliği**

Kreatin klerensinde azalmaya paralel olarak metformin hidroklorür'ün plazma ve kandaki yarılanma ömrü uzar ve renal klerensi azalır. Bundan dolayı metformin hidroklorür serum kereatinin düzeyi 1,5 mg/dL'nin üzerinde olduğu erkek hastalarda ve 1,4 mg/dL'nin üzerinde olduğu kadın hastalarda kullanılmamalıdır. Klinik olarak  $Cl_{kr} < 60$  mL/dk olan hastalarda metformin hidroklorür kullanılmamalıdır. Karaciğer hastalığı metformin hidroklorür tedavisi sırasında laktik asidoz gelişmesi için bir risk faktörü olduğundan, metformin hidroklorür karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (MC Cord JM, 1998).

#### **2.1.1.2. Pediatrik popülasyon**

Çocukluk obezitesi ABD'de bir sağlık problemidir ve bu oran toplam çocukların yaklaşık %17'sini kapsamaktadır. Yakın bir zamanda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Tip 2 diyabetli hastalarda metformin hidroklorürün kullanımını 10 yaş üzeri çocuk ve yetişkinlerde onaylamıştır (Davoren P., 2014).

Bu yaş grubu hastalarda doz monoterapi ve insülin ile birlikte kullanım: Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde bir kez 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorürdür. 10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Dozda yapılacak küçük bir artış gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir. Metformin hidroklorürün önerilen maksimum dozu üçe bölünmüş doz şeklinde günlük 2 g'dır.

#### **2.1.1.3. Geriatrik popülasyon**

Yaşlı kişilerde böbrek fonksiyonlarının azalma potansiyeli nedeniyle metformin hidroklorürün dozu, böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolü gereklidir.

#### 2.1.1.4. Kontrendikasyonlar

- ❖ Metformin hidroklorür veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta,
- ❖ Diyabetik ketoasidoz, diyabetik prekomada,
- ❖ Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğunda ( $Cl_{kr} < 60$  mL/dak.) (serum kreatinin düzeyi erkeklerde  $>1.5$  mg/dL ve kadınlarda  $>1.4$  mg/dL),
- ❖ Dehidratasyon, ciddi infeksiyon, şok iyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, böbrek fonksiyonlarını değişim potansiyeli olan akut durumlarda,
- ❖ Kardiyak veya respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokart infarktüsü, şok gibi doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklarda,
- ❖ Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde,
- ❖ Laktasyonda kontrendikedir (Waugh N ve ark., 2010).

#### 2.1.1.5. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### 2.1.1.5.A. Laktik asidoz

Laktik asidoz, Metformin HCl birikimine bağlı görülebilen seyrek; fakat ciddi (hızlı tedavi edilmezse yüksek mortalite riski) bir metabolik komplikasyondur. Metformin HCl kullanan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları özellikle belirgin böbrek yetmezliği bulunan diyabetik kişilerde görülmektedir. Laktik asidoz sıklığı iyi kontrol edilemeyen diyabet, ketozis, uzun süren açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksi ile beraber görülen tüm durumlar gibi diğer ilgili risk faktörlerinin değerlendirilmesiyle azaltılabilir ve azaltılmalıdır. Laktik asidoz riski abdominal ağrı ve ciddi asteni gibi sindirim bozuklukları ile kas krampları gibi spesifik olmayan işaretlerin olması durumunda düşünülmelidir. Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı, hipotermi ve bunları takip eden koma ile karakterizedir. Tanı koydurucu laboratuvar bulguları düşük kan pH'ı, 5 mmol/L üzerinde plazma laktat düzeyleri, artmış anyon boşluğu ve artmış laktat / pirüvat oranlarıdır. Eğer metabolik asidozdan şüphelenilirse, metformin hidroklorür hemen kesilmeli ve hasta hızla hastaneye yatırılmalıdır (Harvey B ve ark., 2005).

#### **2.1.1.5.B. Böbrek fonksiyonları**

Metformin HCl böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından, tedaviye başlamadan önce ve daha sonra düzenli olarak serum kreatinin düzeyleri belirlenmelidir. Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda en az yılda bir kez, yaşlı kişilerde ve serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırında olan hastalarda yılda en az 2-4 kez. Yaşlı kişilerde böbrek fonksiyonlarının azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda, örneğin NSAİİ tedavisine başlanacağı zaman ve diüretik veya antihipertansif tedavi başlanırken özellikle dikkat edilmelidir (McCarty MF., 2005).

#### **2.1.1.5.C. İyotlu kontrast maddelerinin uygulanması**

Radyolojik görüntülemelerde iyotlu kontrast maddelerin introvasküler uygulanması, böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden Metformin HCl kullanımı uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmelidir ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (Holman RR ve ark., 2008).

#### **2.1.1.5.D. Cerrahi uygulamalar**

Metformin HCl genel, spinal veya peridural anestezi uygulanan cerrahi girişimden 48 saat önce kesilmelidir. Tedaviye, cerrahi girişimi takip eden 48 saatten veya oral beslenme başlangıcından ve sadece normal böbrek fonksiyonları yerine geldikten sonra tekrar başlanabilir.

#### **2.1.1.5.E. Çocuk ve ergenlerde uygulamalar**

Metformin HCl ile tedaviye başlanmadan önce tip 2 diabetes mellitus tanısı doğrulanmalıdır. Bir yıl süreli kontrollü klinik çalışmalar boyunca metformin hidroklorürün büyüme ve puberte üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Fakat bu spesifik noktalarda uzun süreli veriler mevcut değildir. Bu nedenle metformin hidroklorürle tedavi edilen, özellikle ergenlik öncesi çocuklarda metformin hidroklorürün bu parametreler üzerindeki etkisinin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi önerilmektedir.

#### **2.1.1.6. Diğer önlemler**

Hastalara gün boyunca düzenli karbonhidrat dağılımı olan bir diyet uygulanmalıdır. Fazla kilolu hastalar enerjisi kısıtlı diyetlerine devam etmelidir. Diyeti izlemek için standart laboratuvar testleri düzenli olarak uygulanmalıdır. Metformin hidroklorür, tek başına hipoglisemiye neden olmaz, insülin veya sülfonilürelerle birlikte kullanıldığında bu durum için dikkat edilmesi gerekmektedir.

#### **2.1.1.7. İstenmeyen etkiler**

Metformin hidroklorür ile tedavi esnasında aşağıdaki istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ) ; yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ) ; yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ) ; seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ) ; çok seyrek ( $< 1/10.000$ ) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **2.1.1.7. A. Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Metformin hidroklorürün uzun süreli kullanımı ile vitamin B12 emiliminde çok seyrek de olsa laktik asidozda azalma ve serum düzeylerinde düşme gözlenir. Hastanın megaloblastik anemi ile başvurması durumunda bu etiyolojinin dikkate alınması önerilir. Sinir sistemi hastalıkları, yaygın tat almada bozukluk (ağızda metalik tat), gastrointestinal hastalıklar, çok yaygın bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal bozukluklar genellikle tedavinin başlangıcında olur ve pek çok olguda kendiliğinden olarak geriler. Önlem olarak Metformin hidroklorürün iki veya üçe bölünmüş dozlarda kullanılması ve yemek sırasında veya yemek sonrasında alınması önerilir. Dozun yavaş yavaş arttırılması da gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir. Hepato-bilier hastalıklar eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor. Deri ve deri altı doku hastalıkları olarak, çok seyrek eritem, kaşıntı, ürtiker gibi cilt reaksiyonları görülebilir (Ting R ve ark., 2006).

#### **2.1.1.7. B. Doz aşımı ve tedavisi**

85 g'a kadar olan metformin hidroklorürün dozlarında belirli durumlarda laktik asidoz oluşmasına rağmen hipoglisemi görülmemiştir. Metforminin hidroklorürün yüksek doz aşımı veya eşlik eden riskler laktik asidoza neden olabilir. Laktik asidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. Laktat ve metformin hidroklorürün vücuttan uzaklaştırmanın etkili yolu hemodiyaliz uygulamaktır (Sandelescu RV., 1988).

#### **2.1.1.8. Farmakolojik özellikleri**

Farmakoterapötik grup oral antidiyabetik ilaçlar – Biguanidler, etki mekanizması metformin hidroklorürün antihiperglisemik etkileri ile bazal ve postprandial plazma glukozunu düşüren bir diguanidtir. İnsülin sekresyonunu stimüle etmez ve bundan dolayı hipoglisemi oluşturmaz. Metformin hidroklorür üç mekanizma ile etki gösterir:

- 1 . Glikoneojenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğer glukoz üretimini azaltır.
2. Kaslarda, insülin duyarlılığını artırarak periferik glukoz kullanımını düzeltir.
- 3 . İntestinal glukoz emilimini geciktirir.

Metformin HCl, glikojen sentezine etki ederek hücre içini uyarır. Metformin HCl bilinen tüm membran glukoz taşıyıcılarının (GLUTs) taşıma kapasitesini artırır. İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, metforminin hidroklorürün lipid metabolizması üzerine yararlı etkileri vardır. Bu durum terapötik dozlarda kontrollü, orta-sürelili veya uzun-sürelili klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Metformin hidroklorür min total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürür (Bo S ve ark., 2005).

#### **2.1.1.9. Klinik etkinlik**

Prospektif randomize (UKPDS) çalışma erişkin hastalarda, tip 2 diyabette yoğun kan glukoz kontrolünün uzun süreli yararlarını ortaya koymuştur. Diyet ile tedavinin yetersiz kalmasından sonra metformin hidroklorür ile tedavi edilen fazla kilolu hastalardan elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir:

- ❖ Sadece diyetle tedavi edilenlere (43.3 vaka/1000 hasta-yıl),  $p=0.0023$ , kombine sülfonilüre, insülin monoterapi gruplarına (40.1vaka/1000 hasta-yıl),  $p=0.0034$ , karşılık metformin hidroklorür grubunda diyabete bağlı komplikasyon riskinde belirgin bir düşüş (29.8 vaka/1000 hasta-yıl).

- ❖ Diyabete bağlı mortalite riskinde belirgin bir düşüş, metformin HCl ile 7.5 vaka/1000 hasta-yıl, tek başına diyet ile tedavi edilenlerde 12.7 vaka/1000 hasta-yıl,  $p=0.017$ .
- ❖ Toplam mortalite riskinde belirgin düşüş, metformin HCl ile 13.5 vaka/1000 hasta-yıl, yalnız diyet ile 20.6 vaka/1000 hasta-yıl ( $p=0.011$ ) ve sülfonil üre ile kombinasyon ve insülin monoterapisi gruplarında 18.9 vaka/1000 hasta-yıl ( $p=0.021$ ).
- ❖ Miyokard infarktüsü riskinde belirgin düşüş, metformin HCl 11 vaka/1000 hasta-yıl, yalnızca diyet 18 vaka/1000 hasta-yıl ( $p=0.01$ ).

Diyetin yetersiz kalmasından sonra ilk seçenек tedavi olarak metformin hidroklorür ile tedavi edilen fazla kilolu tip 2 diyabetli erişkin hastalarda diyabetik komplikasyonlarda azalma görülmüştür. Metformin HCl, ikinci seçenек tedavi olarak sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında klinik sonuçlar açısından yararlılık gösterilememiştir. Tip 1 diyabette metformin HCl ve insülin kombinasyonu seçilmiş hastalarda uygulanmış fakat bu kombinasyonun klinik yararları resmi olarak yayınlanmamıştır. Bir yıl boyunca tedavi edilen 10 – 16 yaş arası sınırlı pediatrik popülasyonda kontrollü klinik çalışmalar, şeker kontrolünde erişkinlerde görülene benzer cevap gösterdiğini kanıtlamıştır (Pico MJ ve ark.,2012).

#### **2.1.1.10. Farmakokinetik özellikler**

##### **2.1.1.10.A. Emilim**

Oral metformin HCl alımından sonra  $t_{max}$ 'a 2,5 saatte erişilir. Sağlıklı kişilerde 500 mg veya 850 mg metformin HCl tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 50-60'dır. Oral alınan dozdan sonra feçeste bulunan emilmeyen kısım ise % 20-30'dur. Oral uygulamadan sonra metformin hidroklorürün absorpsiyonu doyurulabilir (sature edilebilir) ve tam değildir. Önerilen metformin HCl dozlarında ve standart doz şeması uygulandığında sabit plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte erişilir ve genellikle  $1\mu\text{g/mL}$ 'den küçüktür. Kontrollü klinik çalışmalarda, maksimum metformin HCl plazma düzeyleri ( $C_{max}$ ), maksimum dozlarda bile  $4\mu\text{g/mL}$ 'yi geçmez. Yiyecekler metformin hidroklorürün emilimini azaltır ve biraz geciktirir. Yiyecekler ile birlikte 850 mg doz uygulamasını takiben ilacın plazma doruk konsantrasyonunda % 40 azalma, eğri altında kalan alanda (EAA) % 25 düşüş ve doruk plazma konsantrasyonuna erişimde 35 dakika uzama görülmüştür. Bu azalmanın klinik önemi bilinmemektedir (Bailey CJ ve ark., 2004).

#### **2.1.1.10.B. Dağılım**

Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilirdir. Metformin HCl eritrositlerin içinde dağılır. Kan pik konsantrasyonu, plazma pik konsantrasyonundan düşüktür ve yaklaşık olarak aynı zamanda görülür. Kırmızı kan hücreleri dağılımın daha çok ikinci kompartmanını oluşturur. Ortalama sanal dağılım hacmi 63-276 L arasında değişir (Lee Jones K., 2013).

#### **2.1.1.10.C. Biotransformasyon**

Metformin HCl idrarla değişmeden atılır. İnsanlarda metaboliti belirlenmemiştir. (Picon MJ., 2003).

#### **2.1.1.10.D. Eliminasyon**

Oral dozu takiben ilacın eliminasyon yarılanma ömrü plazmada 6.5 saa hidroklorürün ttir. Metformin hidroklorürün renal klerensi >400 mL/dakikadır. Bu durum metformin hidroklorürün glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Böbrek fonksiyonlarının azaldığı durumlarda, kreatinin oranına bağlı olarak renal klerens azalır ve eliminasyon yarılanma ömrü uzar. Bu durum metformin hidroklorürün plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olur Nisse P., 2003).

#### **2.1.2. Metformin Hidroklorür bileşiğinin fiziksel özellikleri**

Molekül Formülü :  $C_4H_{11}N_5HCl$

Molekül Ağırlığı : 129,16 g/mol dür.

İçerik : C 37.20%, H 8.58%, N 54.22%

Erime Noktası : 223-226 °C

UV Maksimum : 234 nm

Görünüm : Beyaz toz

Çözünürlük : Suda çözülür

Saklama Koşulları : Nem ve ışıktan korunarak saklanmalıdır (The Merck index. (1989).

## 2.2. Magnezyum

Kaslarda gerilmeler ve kramplar, sersemleme, konsantrasyon bozukluğu, sinirlilik, yorgunluk hissi, kadınlarda ağrılı adet, ellerde iğnelenme hissi, uyuşukluk, migren, gerilim tipi baş ağrısı, bulantı, kusma ve çarpıntı gibi belirtiler magnezyum eksikliğinin habercisi olabilir ve çeşitli sağlık sorunlarına davetiye çıkarabilir. İnsan vücudu için hayati önem taşıyan minerallerden biri olan Magnezyum, vücut ağırlığının %0,05'i kadar bulunmasına rağmen vücutta 300'den fazla enzim için kofaktör rolü oynamaktadır. Hücre içerisinde rol oynadığı reaksiyonlar arasında, özellikle enerji metabolizmasını ilgilendiren fosfat gruplarının ve reaksiyonlarının aktive edilmesinin yanında, glikoliz (glikoz kullanarak enerji üretimi), oksidatif fosforilasyon (oksijen kullanarak besinlerin yakılması ile enerji üretimi), nükleotid metabolizması, protein sentezi ve plazma membranlarına bağlanacak moleküllerin seçimi gibi hücre içi metabolizmanın düzenlenmesinde görev alır. Magnezyum aynı zamanda, iyon transportunda görev alan pompaları, taşıyıcı molekülleri ve kanalları kullanarak sinyal iletimini ve hücre içi kalsiyum ve potasyum konsantrasyonlarını da düzenler. Bu nedenle özellikle elektriksel olarak uyarılabilen dokuların -kas ve sinir sistemi- aktivitesinde önemli rol oynar. Mg özellikle hücre için çok önemli iki pompada aktif olarak rol oynar. Bunlardan ilki Na-K ATPaz pompasıdır. Bu pompa hücre içindeki yük farkına rağmen Na'u hücre dışına K'u ise hücre içine alma görevini üstlenir, ancak çalışması için enerjiye yani ATP'ye ihtiyaç duyar. ATP ancak ortamda Mg iyonu varlığında parçalanarak enerjiyi sağlar. Mg'un görev aldığı diğer pompa Ca-ATPaz pompasıdır. Bu pompa da hücre içi kalsiyumu yük farkına rağmen dışarı atarken enerji kullanır ve enerji kaynağı olan ATP yine Mg varlığında hidrolize olabilir. Mg'u kofaktör olarak kullanan enzimatik reaksiyonlar hücre siklusu açısından da büyük önem taşımaktadır. Magnezyum, hormonların (insülin, tiroid hormonları, östrojen, testosteron) , nörotransmitterlerin (dopamin, katekolamin, serotonin, GABA), mineral ve elektrolitlerin iletilmesinde rol oynar. Hücre membran potansiyelini değiştirerek birçok hormonun, besin molekülünün ve nörotransmitterin alımını ve salınımını kontrol eder. Magnezyum vücuttaki kalsiyum ve potasyumun akıbetini belirler. Magnezyum eksikliğinde magnezyuma bağımlı bir enzim olan Na-K ATPaz aktivitesi azalır ve hücrenin potasyum tutma kapasitesi düşer. Eğer Mg yetersiz ise potasyum ve kalsiyum idrarla kaybedilir ve kalsiyum yumuşak dokularda (böbrekler, arterler, eklemler, beyin) birikir. Diyabetiklerin sık sık idrara çıktıkları için magnezyum kaybının daha fazla olduğu düşünülebilir. Bu kişilerin düşük kalorili beslendikleri için artan magnezyum ihtiyaçları

çoğu zaman karşılanamamaktadır. Diyabetiklerin, çarpıntı, titreme ve halsizliği önlemek için magnezyum takviyesi yapmaları gerekir (Bayraktar M., 1990).

### 2. 3. Kalsiyum

Öğütülmüş kireç taşının nitrik asitle işleme tabi tutulmasıyla elde edilir. Beyaz renkli, havadan çektiği nemle eriyen, suda, alkolde ve asetonda çözünür: piroteknide patlayıcıların, kibritlerin, gübrelerin, vb. yapımında kullanılır. Farmakodinamik özellikleri bakımından kalsiyum, vücutta elektrolit dengesinin sağlanması ve çeşitli düzenleyici mekanizmaların fonksiyonlarının düzenli çalışabilmesi için gerekli bir esansiyel mineraldir. Kalsiyum özellikle sinir sistemi, kaslar ve iskelet sistemi, hücre zarı ve kapiller damar geçirgenliğinde rol oynayan bir mineral olması nedeniyle normal vücut fonksiyonları için özel öneme sahiptir. Ayrıca nörotransmitter salıverilmesi, çeşitli enzimatik reaksiyonların gerçekleşebilmesinde, kalp kası, düz veya çizgili kasların kasılmasında etkin işlevi vardır. Kalsiyum preparatlarının aktivitesi içerdikleri elementel kalsiyum miktarı ile orantılıdır. Kalsiyum tuzları içerisinde en fazla kalsiyum içeriği, kalsiyum karbonatta bulunmaktadır. Yaşayan canlıların fizyolojik kimyasında kalsiyum önemli rol oynar. İnsan vücudundaki kalsiyumun % 99'u kemiklerde ve dişte bulunur. Kan kalsiyum düzeyi sağlıklı bir insanda 8,5-10,2 mg/dL düzeyindedir. 8,5 mg/dL altındaki değerler Hipokalsemi, 10,2 mg/dL üzerindeki değerlerde ise hiperkalsemi olarak adlandırılır. Kalsiyumun büyük bir kısmı kanda albümine bağlanarak taşınır. Vücutta birçok fizyolojik fonksiyonu olan kalsiyumun yeterli miktarlarda alınmaması ve yetersiz güneş ışığına maruz kalmak, kalsiyum eksikliğine sebep olur. Çocuklardaki klinik tablo Raşitizm, yetişkinlerde ise Osteomalazi olarak isimlendirilir. Kalsiyumun dokularda kullanılabilmesi için C ve D vitaminlerinin de yeterince bulunması gereklidir. Kalsiyum ile D vitamini kemik sağlığı için birlikte hareket ederler. Hatta kandaki fosfor ve kalsiyumun birbirine oranları da uygun olmalıdır. Kalsiyum, kemik ve dişlerin oluşumuna ve sağlıklı kalmalarına, kalp atışının düzenlenmesine ve kanın pıhtılaşmasına yardım eder. Kas gücü ve sinir iletimi için kalsiyum gereklidir. Kalsiyum kaslarda troponin-c denen bir proteine bağlanır ve bu sayede kaslarımız hareket edebilir ve kasılabilir. Kalsiyum, yine kaslarda kalmodulin isimli bir proteine bağlanarak enerji kaynağı olan glikojenin parçalanıp kas kasılması için gerekli enerjinin ortaya çıkmasını sağlar.

Görüldüğü gibi kaslar kalsiyum olmadan yeteri kadar görev yapamazlar, çok fazla alınması durumunda ise kas güçsüzlüğü, kireçlenme gibi belirtiler görülebilir (Özata M., 2008).

#### **2.4. Bakır**

Atmosfer koşullarında metalik gri tonunda bulunmayan 2 metalden biri olan bakır insanlar için vücut fonksiyonları açısından önemlidir. Bakır özellikle saç, derinin esnek kısımları, kemik ve bazı iç organların temel bileşeni konumundadır. Erişkin insanlarda ortalama 50-120 mg civarında bulunan bakır, aminoasitler, yağ asitleri ve vitaminlerin normal koşullarda metabolizmadaki reaksiyonlarının temel ögesidir. Bakır birçok enzim ve proteinin yapısında da bulunur. Bütün bunların yanında demirin fonksiyonlarını yerine getirmesinde aktivatör görevi de üstlenir. Bakır eksikliğinde insanlarda ve hayvanlarda büyümede gecikme, solunum sistemi enfeksiyonları, kemik erimesi, anemi, saç ve deride renk kaybı gibi ciddi sağlık problemleri oluşur. Bunun yanında bakır bilezikler eklemlerin kireçlenmesi ve romatizma tedavisinde kullanılırlar (Kahvecioğlu Ö ve ark., 2004).

#### **2.5. Çinko**

Çinko insan vücudunda en çok bulunan ikinci eser elementtir ve gen ekspresyonu, DNA sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, nörotransmisyon, hafıza ve görme, büyüme ve gelişme gibi pek çok metabolik olaya katılmaktadır. Çinkonun vücuttaki rolü şimdi daha iyi bilinmektedir. Pek çok immün ve hormonal olaylar ve 300'den fazla enzimin aktivitesi çinkoya bağlıdır. Bu nedenle çinko eksikliğinde, hücre çoğalması, yara iyileşmesi, kemik oluşumu, membran stabilitesi, büyüme ve gelişme, gebelik, fertilité, beyin fonksiyonları, tat ve iştah gibi pek çok fizyolojik işlevlerde aksamalar ortaya çıkmaktadır. Alkolizm, malabsorpsiyon, orak hücreli anemi, kronik renal hastalıklar ve kronik yatalak hastalıklar çinko eksikliği için predispozan faktörlerdir. Akrodermatitis enteropatika da olduğu gibi şiddetli çinko eksikliği yaşamı tehdit edebilir. Pediatrik yaş grubunda olanlar, gebe ve yaşlılar gibi risk grubunda olanlara diyetle çinko takviyesi yapılmalıdır. Çinko eksikliği olan ratlarda karbonhidrat ve lipid metabolizmasında da bazı bozukluklar meydana gelmektedir. Trigliserid depolarındaki yıkıma bağlı olarak kan serbest yağ asit

konsantrasyonlarında yükselme gözlenir. Çinko eksikliği olan ratlarda pankreasın proteolitik aktivitesi azalmaktadır. Ayrıca, pankreatik karboksipeptidazın bir çinko metalloenzimi olduğu, çinko eksikliği olan ratlarda karboksipeptidaz aktivitesinin düşük olduğu ve çinko tedavisi ile çabucak normale döndüğü bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda idrarla çinko atılımı artmakta ve total vücut çinko miktarında azalma görülmektedir. Çinko, insülinin sentezi, depolanması ve sekresyonu ile birlikte yapısal bütünlüğünün sağlanması ve üç boyutlu yapısının korunmasında da rol almaktadır. Bu nedenle çinko eksikliğinde pankreas adacık hücrelerinde insülin salınımı olumsuz etkilenmektedir. Diyabet komplikasyonlarının çoğunluğu, hücre içi çinko ve çinko bağımlı antioksidan enzimlerin aktivitelerinin azalması sonucu ortaya çıkan hücre içi serbest radikallerin artmasıyla ilişkilidir (Bonfont-Rousselot D, 2004).

## **2.6. Kadmiyum**

Kadmiyum oksit, kadmiyum klorid, kadmiyum sülfat ve sülfid şekillerinde bulunabilen ve özel bir tad ve kokusu olmayan bir maddedir. Havaya karışan kadmiyum parçacıkları yere ya da sulara düşmeden önce çok uzun mesafeler kat edebilir. Zehirli atık depo alanlarından gerçekleşen sızıntı ve taşmalar sonucunda suya ve toprağa karışabilir. Toprak parçacıklarına güçlü bir şekilde bağlanır, bazı kadmiyum bileşikleri suda çözünür, ancak doğada parçalanmaz. Vücutta çok uzun süre kalabilir ve düşük düzeyde maruz kalırsa bile yıllar içinde birikebilir. Kadmiyum havadan solunarak, kadmiyum bulaşmış yiyeceklerin yenmesiyle, sigara dumanından, kadmiyumla kirlenmiş suların içilmesiyle vücuda alınabilir. Yüksek düzeyde kadmiyumun solunması akciğer hasarına bağlı olarak ölüme neden olabilir. Çok yüksek düzeyde kadmiyumun yiyeceklerle alınması kusma ve ishale neden olur. Hava, su ya da besinler yoluyla düşük düzeyde kadmiyuma uzun süre maruziyet sonucunda kadmiyum böbreklerde birikir ve böbrek hastalıklarına neden olabilir. Akciğerde hasar ve kemiklerin kırılabilirliğinin artması diğer etkileridir. Hayvan deneylerinde kadmiyumun tansiyon yükselmesine, kandaki demir düzeyinin düşmesine, karaciğer hastalıklarına, sinir sistemi ve beyinde hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. Cilt temasının neden olduğu bir hastalık bilinmemektedir. Kadmiyum bileşikleri kanserojen olması beklenen maddeler grubundadır. Hayvan deneylerinde kadmiyumun akciğer kanserine neden olduğu saptanmış, insanda bu konuda daha zayıf kanıtlar elde edilmiştir. Kadmiyumun sindirim sistemi yoluyla ya da cilt

temasıyla kansere neden olup olmadığı bilinmemektedir. Kadmiyum kan, idrar, saç ve tırnakta saptanabilir (Ricardson MD ve ark., 2010).

## 2.7. Demir

Demir vücutta pek çok önemli ve elzem fonksiyonu bulunan temel elementlerden biridir. Kolayca elektron alıp verebilme yeteneği ile ferrik (Fe<sup>2+</sup>) ve ferröz (Fe<sup>3+</sup>) formları arasında değişim gösterir. Bu fonksiyonu (kapasitesi) onu sitokrom, oksijen bağlayan moleküller (hemoglobin ve miyogloblin) ve birçok enzimin yararlı bir komponenti haline getirir (Mc Cord JM, 1998).

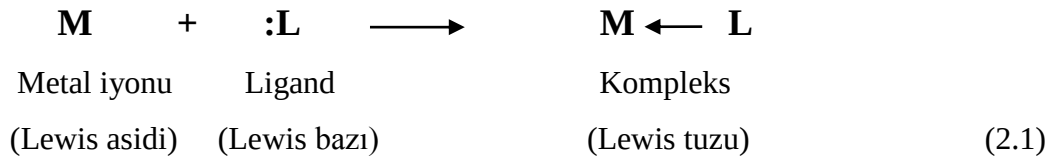
Sağlıklı bir erişkin erkekte normalde 35-42 mg /kg demir bulunur. Premenapozal kadınlarda menstrüasyon ile sık kan kaybı nedeniyle demir depoları düşüktür. Vücut demir içeriğinin %80'i eritroid prekürsör hücre ve olgun eritrosit oluşturmak üzere hemoglobine inkorpore olmuştur. Kalan %10-15'i ise kas liflerinde (miyogloblin) ve diğer dokularda (sitokrom ve enzimlerde) bulunur. Demir, plazmada 2 demir bağlama bölgesi bulunan ve 80 kDa ağırlığındaki bir protein olan transferrin ile kompleks halde taşınır. 70 kg'lık bir erişkinde plazmada yaklaşık 3 mg demir bulunur ve bunun büyük çoğunluğu transferrine bağlı taşınır. Plazma ile her gün hücrelere yaklaşık 30 mg demir taşınır. Demirin hücreler tarafından, özellikle eritroid hücrelerce alımı (her matür eritrosit 1 milyar demir atomu içerir, normal turnover hızında bu konsantrasyon her gün 2x10<sup>20</sup> atomun inkorporasyonu demektir) transferrin reseptörüne (TfR) bağlı diferrik transferrinin reseptör yoluyla endositozuna dayanır. Aynı zamanda DNA sentezi ve hücre bölünmesi için gerekli olan proteinlerde demiri kullanır. Ayrıca, demir vücudumuzdaki bağ dokuların, beynimizdeki nörotransmitterlerin üretilmesine yardımcı olur ve bağışıklık sistemini korumak için kullanılır. Hemoglobin ve diğer moleküller düzgün çalışmak için demire bağlıdır, bu nedenle demir miktarının ayarlanması çok önemlidir. Günlük aktivitelerle, terleme, idrara çıkma, dışkılama ile demir çok az miktarda kaybedilmektedir. Özellikle kadınlar menstrual dönemde çok fazla demir kaybeder. Ağır kanama ve gebelik de dâhil olmak üzere belirli koşullarda demir fazla tüketildiği için gereksinimi artmaktadır. Vücutta mevcut demirin kaynağı çok düşük olduğunda, demir eksikliği sonucu olarak bilinen durum ortaya çıkar. Demir eksikliği olan insanlar hemoglobini yeterli miktarda üretemez. Vücudun oksijen taşıma ihtiyaçlarını karşılayamazlar. Eksikliği ciddi durumda olduğunda demir eksikliği anemisi ortaya çıkar.

Demir eksikliği anemisinin en sık görülen belirtileri yorgunluk ve halsizlik (vücuttaki hücrelerde yetersiz oksijen olması nedeniyle), el ve göz kapaklarında solgunluktur (kırmızı renkli olan oksijenlenmiş hemoglobin düzeylerinde azalmaya bağlı). Demir eksikliği anemisi demir preparatlarıyla tedavi edilebilir ve demirin vücutta ki Emilimini arttıracak stratejiler uygulanır. (vitamin c, demir Emilimini arttırmak, ancak süt Emilimini sınırlamak gibi.) Buna karşın vücutta çok fazla demir birikebilir, bu durum aşırı demir olarak bilinir, aşırı demir şiddetli hale gelirse hemakromatozis tanısı konur. Hemakromotoz karaciğer sirozu, kalp yetmezliği, diyabet, karın ağrısı, artrit olmak üzere vücut dokularında ciddi hasara neden olabilir. Buradan yola çıkarak demirin azlığının veya çokluğunun hayati öneme sahip olduğu söylenebilir (Akarsu Ş., 2012).

## 2.8. Koordinasyon Bileşiklerinin Oluşumu ve Kararlılığı

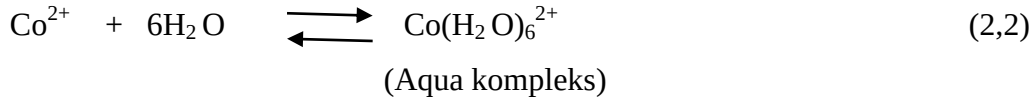
### 2.8.1. Koordinasyon bileşiklerinin oluşumu

Bir merkezi atomun (M), ligand (L) adı verilen değişik sayıda atom veya atom gruplarınca koordine edilmesi ile oluşan bileşiğe koordinasyon bileşiği veya kompleks adı verilir. Merkezi atom genellikle pozitif yüklü geçiş elementidir. Ligandlar ise anyonik veya molekülerdir ve üzerlerinde bir veya daha çok sayıda ortaklanmamış elektron çifti bulunur. Koordinasyon bileşiği oluşum reaksiyonu, ortaklaşa kullanmak üzere merkez atomunun elektron çifti alıcı, bir Lewis ait-baz reaksiyonu olarak düşünülebilir:



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

çözücü molekülleriyle sarılmasıyla oluşan komplekslere solvo kompleks adı verilir. Eğer çözücüsü su ise oluşan komplekse aqua kompleks denir.



Eğer çözelti çözücü moleküllerinden farklı ligandlar içeriyorsa metale bağlanmış olan çözücü molekülleri bu ligandlar ile yer değiştirir. Metale bağlanmış çözücü molekülleri ile çözeltideki ligandların yer değiştirmesi ile oluşan dengeye kompleks oluşum dengesi adı verilir. Bu dengenin denge sabiti ise kompleks oluşum denge sabiti ya da kararlılık sabiti adı verilir (Davoren P, 2014).

### 2.8.2. Koordinasyon bileşiklerinin kararlılığı

Koordinasyon bileşiklerinin kararlı oluşları, ortamın pH değerine ve metal iyonunun büyüklüğüne bağlıdır. Metal iyonlarının elektrofil (elektron almaya uygun), ligand iyonlarının ise nükleofil (elektron vermeye uygun) olması nedeni ile nükleofil atomlar protona bağlı olunca, elektron verebilme özelliği zayıflar (Van U ve ark., 1953).

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

Ligandların baziklik kuvveti ile metal komplekslerinin kararlılıkları arasındaki ilişki benzer bir seri ligand için;

$$\log K = \text{ApKa} + B \quad (2,3)$$

biçimindedir. Buradaki A ve B sabitleri ligand ve metale bağlı olmayıp kompleks bağların özelliklerine bağlıdır ve bunun bir ölçüsüdür.  $K_a$  toplam asit sabiti, K toplam oluşum sabiti olmak üzere  $pK_a$  nın  $\log K$ 'ya karşı veya  $K_n$  son dissosiyasyon olan protonun dissosiyasyon sabiti olmak üzere  $pK_n$  in  $\log K$ 'ya karşı grafiği çizildiğinde genellikle bir doğru elde edilir (Jones JG., 1953, 1954).

### 2.8.3. Kararlılık sabitleri

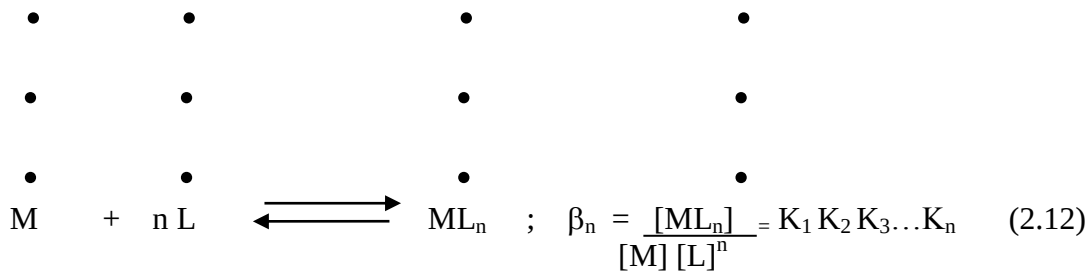
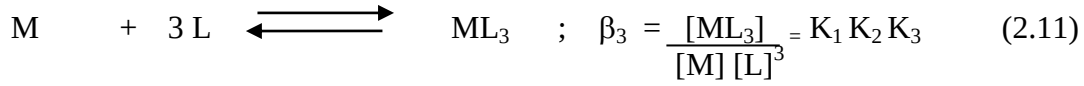
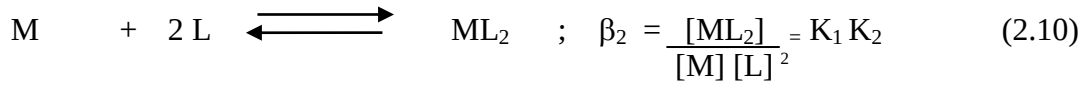
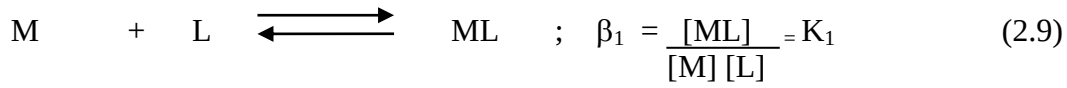
Koordinasyon bileşiklerinin oluşumu ve dissosiyasyonu sırasında poliprotik asitlerde olduğu gibi birbirini izleyen dengeler vardır. M, koordinasyon sayısı n olan merkez iyonu, L de monodentat bir ligand olmak üzere kompleks oluşumu ile ilgili basamakları ve her bir basamağın denge sabitini aşağıdaki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



Burada her bir basamağı belirleyen  $K_1, K_2, K_3, \dots K_n$  denge sabitlerine ara basamak oluşum veya kararlılık sabitleri adı verilir. Buna göre  $ML_n$  kompleksi için stokiyometrik kararlılık sabiti aşağıdaki gibi olur (Lurie J, 1975).

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

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  $\beta_i$  ile ara basamak oluşum sabiti  $K_i$  arasındaki ilişki aşağıdaki genel bağıntı ile verilir:

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

Buna göre metal kompleksi için toplam kararlılık sabiti;

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

olur. Buradaki adı geçen sabitler aktivitelere göre belirtilmiş olduklarından gerçek veya termodinamik sabitlerdir. Konsantrasyonlara göre belirtilen görünür sabitlerden bunlara geçebilmek için aktivite katsayılarını göz önüne almak gereklidir. Kararlılık sabitlerinin belirlenmesi ile ilgili ölçümler ancak sulu çözeltilerde veya su içeren karışık çözeltilerde yapılabilir. Seyreltik çözeltilerde aktiviteler yerine konsantrasyonlar alınabilirse de ideal durumda 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 bağıl kararlılıkları hakkında yeterli bilgi verdiğinden görünür kararlılık sabitlerinin hesaplanması ile yetinilir (Dölen E, 1998).

## **2.9. Kararlılık Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Yöntemler**

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

- Spektrofotometrik metotlar
- Potansiyometrik metotlar
- Nükleer magnetik rezonans çalışmaları
- İyon değişim ölçüme
- Çözünürlük ölçümleri
- Polarografik metotlar

Bu metotların seçiminde dikkatli olunmalıdır. Metot seçimi, ölçülen büyüklüğün kompleks oluşumuna kantitatif olarak etki edip etmediği göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Bunlar arasında klasik metotlar olarak adlandırılan potansiyometri ve spektrofotometri en çok kullanılanlardır (Dimitrovska A ve ark., 1996).

### **2.9.1. Potansiyometrik yöntemler**

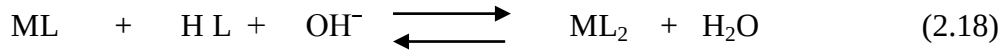
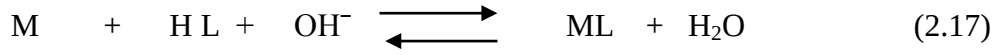
#### **2.9.1.1. Bjerrum yöntemi**

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



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

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



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

Kararlılık sabitlerinin potansiyometrik yöntemle tayini ilk kez BJERRUM tarafından ortaya atılmıştır (Bjerrum J., 1941).

BJERRUM herhangi bir durumda çözeltide bulunan her bir metal iyonu başına bağlı donör grupların (ligandların) ortalama sayısını ( $\bar{n}$ ) ile göstermiştir. Buna göre ( $\bar{n}$ ) oluşum derecesi,

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

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

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

olarak yazılabilir. Burada:

$T_L$  = Ortamda bulunan ligand türlerinin toplam konsantrasyonu

$T_M$  = Ortamda bulunan bütün metal türlerinin toplam konsantrasyonu

$L$  = Serbest ligand konsantrasyonu

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

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

yazılabilir. Burada N metalin koordinasyon sayısı ve n arabasamak sayısıdır. Bu formüldeki ML,  $ML_2$  ... Değerleri yerine arabasamak kararlılık sabiti ifadelerinden bulunan değerler konulursa,

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

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

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

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

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

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

biçiminde de yazılabilir.

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

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

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

Bu durum aşağıdaki gibi açıklanabilir:

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

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

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

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

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

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

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

$$\begin{aligned} N &= 2 \text{ olduğu basit durumda,} \\ k_1 / k_2 &= 4 x^2 \end{aligned} \quad (2.30)$$

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

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

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

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

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

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

elde edilir.  $\bar{n} = 1$  için;

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

olur.

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

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

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

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

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

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

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

ve yine x'in büyük değerleri için,

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

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

Genel olarak,

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

yazılabilir.

Çeşitli araştırmacılar tarafından bu yöntem geliştirilerek ve değiştirilerek uygulanmıştır. CALVIN ve WILSON suda çözünmeyen veya az çözünen kelat yapıcılar durumunda % 50 dioksan içeren sulu çözeltilerde cam elektrotla ölçüm yapmışlardır. Daha sonra böyle ortamlardaki ölçümlerin en fazla 0,3 pH birimi hata ile olabileceği gösterilmiştir (Huffman HM., 1932).

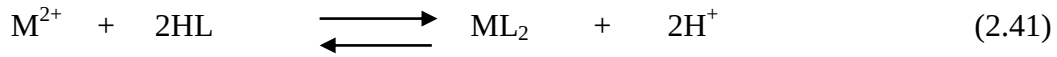
### 2.9.1.2. Calvin-Bjerrum yöntemi

Komplekslerin kararlılık sabitlerinin potansiyometrik yoldan tayinine ilişkin BJERRUM yöntemi CALVIN ve WILSON tarafından değişik bir biçimde uygulanmıştır. BJERRUM yöntemi ligandın asit biçiminin veya tuzunun bir kez tek başına bir kez de metal iyonu

varlığında standart baz çözelti ile titrasyonu üzerine temellenir. Elde edilen titrasyon eğrileri yardımıyla  $\bar{n}$  ve pL değerleri hesaplanır. Ligandın veya tuzunun yeterli kuvvette asit olmaması veya tuzunun elde edilememesi gibi durumlarda yöntem başarısızlığa uğrar. Buna karşılık CALVIN ve WILSON titrasyonlardan önce ortama belirli ve bilinen miktarda standart asit çözeltisi katılması yöntemini getirmişlerdir.

Bu yöntemi % 50 dioksan içeren ortamlarda 3-n-propilsalisilaldehid, trifluoroasetilaseton, 2-hidroksi-1 naftaldehid'in bakır(II) komplekslerinin kararlılık sabitlerinin tayinine uygulamışlardır.

CALVIN-BJERRUM yöntemi olarak adlandırılan bu yöntem FREISER ve çalışma arkadaşları tarafından birden fazla asidik veya bazik grup içeren kelat yapıcılara uygulanabilecek biçimde geliştirilerek genelleştirilmiştir (Huffman Hm., 1932). Örneğin 8-hidroksikinolin gibi zayıf bir asit grubuna ek olarak bir bazik grup içeren maddeler durumunda protonlanmış azotun asit sabiti  $K_{NH}$  ve fenol grubunun asit sabiti de  $K_{OH}$  alınarak aşağıdaki bağıntılar yazılabilir:



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

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

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

$$ClO_4^- = A + 2T_M \quad (2.45)$$

Burada  $T_M$  = toplam metal konsantrasyonu  $T_{HL}$  = toplam ligand konsantrasyonu ;

A = katılan asit aşırısıdır. Denklemlerdeki  $\text{ClO}_4^-$  iyonu asidin perklorat asidi olarak katılmasında ve metallerin perklorat tuzlarının kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

Bu bağıntılardan metal iyonuna bağlı ortalama ligand sayısını veren  $\bar{n}$  ve serbest ligand konsantrasyonu,

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

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

olarak elde edilir. Burada,

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

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

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

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

### 2.9.1.3. Irwing ve Rossotti yöntemi

IRWING ve ROSSOTTI metal komplekslerinin stabilite tayini yöntemini daha da geliştirmişlerdir (Irwing H ve ark., 1954). Proton ligand kompleksi için oluşum derecesi,

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

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

yazılabilir. Burada  $T_H$  = dissosiye olabilen toplam hidrojen (proton) konsantrasyonu ve

$[H]$  = Serbest proton konsantrasyonudur.

Bu bağıntıdan,

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

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

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

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

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

yazılabilir. Bunların sonucu olarak metale bağlı olmayan ligand konsantrasyonu,

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

olur ve buradan

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

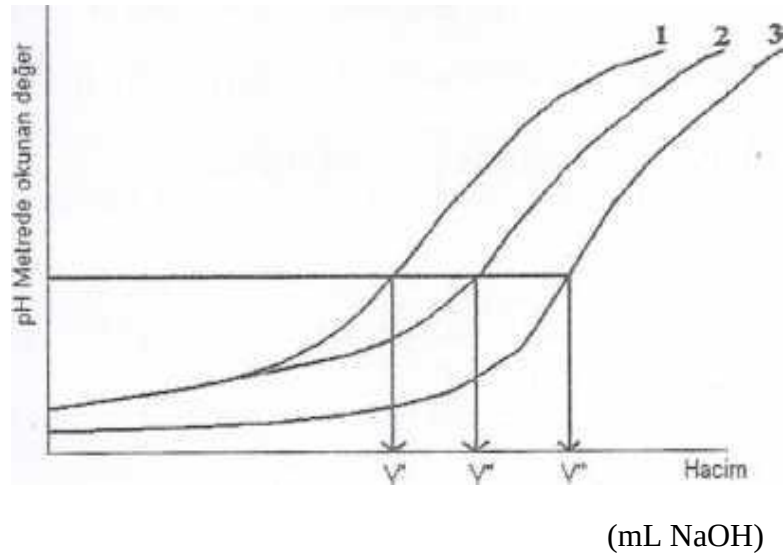
bulunur.

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

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

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

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



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

Eğri-1 üzerindeki noktalar,

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

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

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

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

Bu durumda,

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

olur. Her iki titrasyon için başlangıç hacmi  $V_0$ , mineral asit konsantrasyonu  $E_0$  ve toplam ligand konsantrasyonu  $T_{L0}$  aynıysa ve  $Na'$  ile  $Na''$  noktalarına ulaşmak için  $N$  konsantrasyonunda  $v'$  ve  $v''$  hacimlerinde alkali katılmışsa;

$$E' = V^0 E^0 / (V^0 + v'); \quad E'' = V^0 E^0 / (V^0 + v''); \quad Na' = v' N / (V^0 + v'); \quad Na'' = v'' N / (V^0 + v''); \quad T_L' = V^0 T_L^0 / (V^0 + v') \quad \text{ve} \quad T_L'' = V^0 T_L^0 / (V^0 + v'') \quad \text{olacağından} \quad (2.61)$$

bağıntısından,

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

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

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

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

2) Diğer bir güçlük (2.54) 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 (16). Bunların bilinmesi her durumda karşılık olan [H] değerlerinin bilinmesini gerektirir. Sulu çözeltilerde, pH-metre p{H} değeri bilinen tampon çözeltiler kullanılarak ayarlandığından,

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

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

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

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

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

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

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

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

$$[H]'' = E'' - yT_L'' - [OH]'' - Na'' - n_A'' T_L'' - n_A'' n'' T_M'' \quad (2.65)$$

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

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

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

olur. Başlangıç hacimleri  $V_0$ , asit konsantrasyonları  $E_0$ , her iki çözeltideki ligand konsantrasyonu birbirine eşit olup  $T_{L0}$  ise ve Na noktalarına ulaşmak için konsantrasyonu N olan alkaliden  $v''$  ve  $v'''$  hacimlerinde katılmışsa,

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

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

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

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

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

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

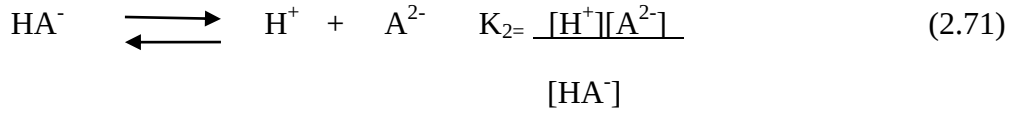
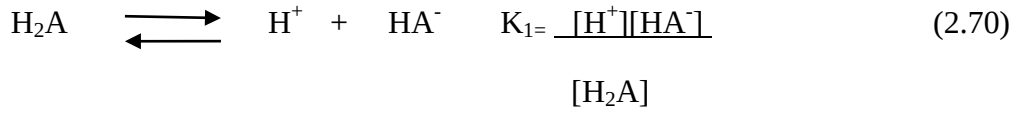
elde edilir. Böylece (7.55) denklemini aynı olarak kalmakla birlikte (i) [H] yerine 1/antilog B değerleri geçmiş, (ii) pratik toplam kararlılık sabitleri  $P_{\beta_j} H$  (daha önce ligand-proton kompleksleri için elde edilmiş) stokiyometrik  $C_{\beta_j} H$  sabitleri yerine kullanılmıştır.

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

## 2.10. Ortamdaki Türlerin Konsantrasyonlarının pH ile Değişimi

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

Bir iprotik asit durumunda çözeltideki dengeler;



dir. Ortamda bulunan türler  $\text{H}_2\text{A}$ ,  $\text{HA}^-$ ,  $\text{A}^{2-}$  ve bunların mol fonksiyonları  $\alpha_0$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  olsun. Asidin toplam konsantrasyonu,

$$C_T = [\text{H}_2\text{A}] + [\text{HA}^-] + [\text{A}^{2-}] \quad (2.72)$$

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

$$C_T = [\text{H}_2\text{A}] + \frac{K_1[\text{H}_2\text{A}]}{[\text{H}^+]} + \frac{K_1 K_2[\text{H}_2\text{A}]}{[\text{H}^+]^2} \quad (2.73)$$

olur. Bu durumda  $[\text{H}_2\text{A}]$  nın mol fonksiyonu,

$$\alpha_0 = \frac{[\text{H}_2\text{A}]}{C_T} = \frac{[\text{H}^+]}{[\text{H}^+]^2 + K_1[\text{H}^+] + K_1 K_2} \quad (2.74)$$

$[\text{HA}^-]$ 'nın mol fonksiyonu,

$$\alpha_1 = \frac{[\text{HA}^-]}{C_T} = \frac{K_1[\text{H}^+]}{[\text{H}^+]^2 + K_1[\text{H}^+] + K_1 K_2} \quad (2.75)$$

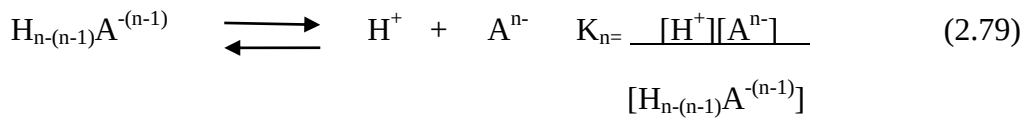
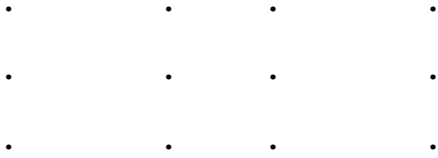
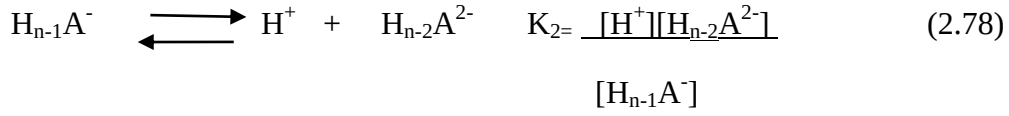
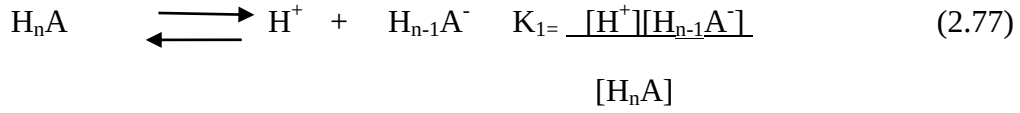
$$C_T = [\text{H}^+]^2 + K_1[\text{H}^+] + K_1K_2$$

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

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

olur.

Bir poliprotik asit durumunda ise,



dir.  $\text{H}_n\text{A}$  asidinin toplam konsantrasyonu ortamdaki türlerin konsantrasyonları toplamıdır:

$$C_T = [\text{H}_n\text{A}] + [\text{H}_{n-1}\text{A}^-] + \dots + [\text{HA}^{-(n+1)}] + [\text{A}^{n-}] \quad (2.80)$$

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

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

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

$[H_{n-1}A^-]$  nin mol fonksiyonu,

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

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

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

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

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

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

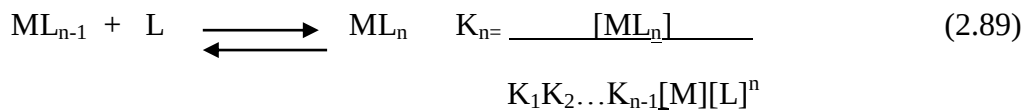
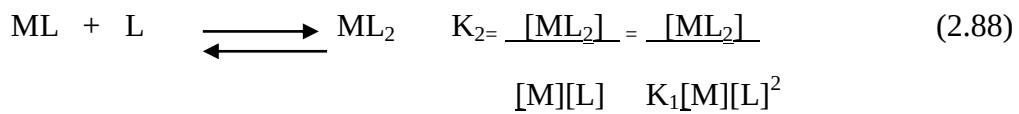
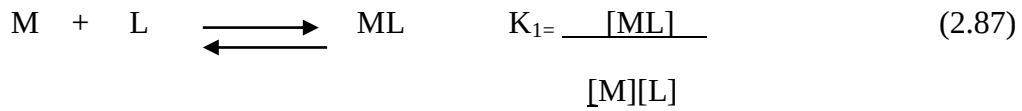
## 2.11. Koşullu Oluşum Sabitleri

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

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

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

Kompleksleşme reaksiyonun denge sabiti genel olarak;



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

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

alınarak,

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

bulunur.

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

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

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

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

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

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

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

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

(2.93) bağıntısı aşağıdaki biçimde yazılabilir.

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

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

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

$$[M']$$

konursa,

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

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

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

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

$$K' = K \cdot \alpha_M \cdot \alpha_L^{-n} \quad (2.100)$$

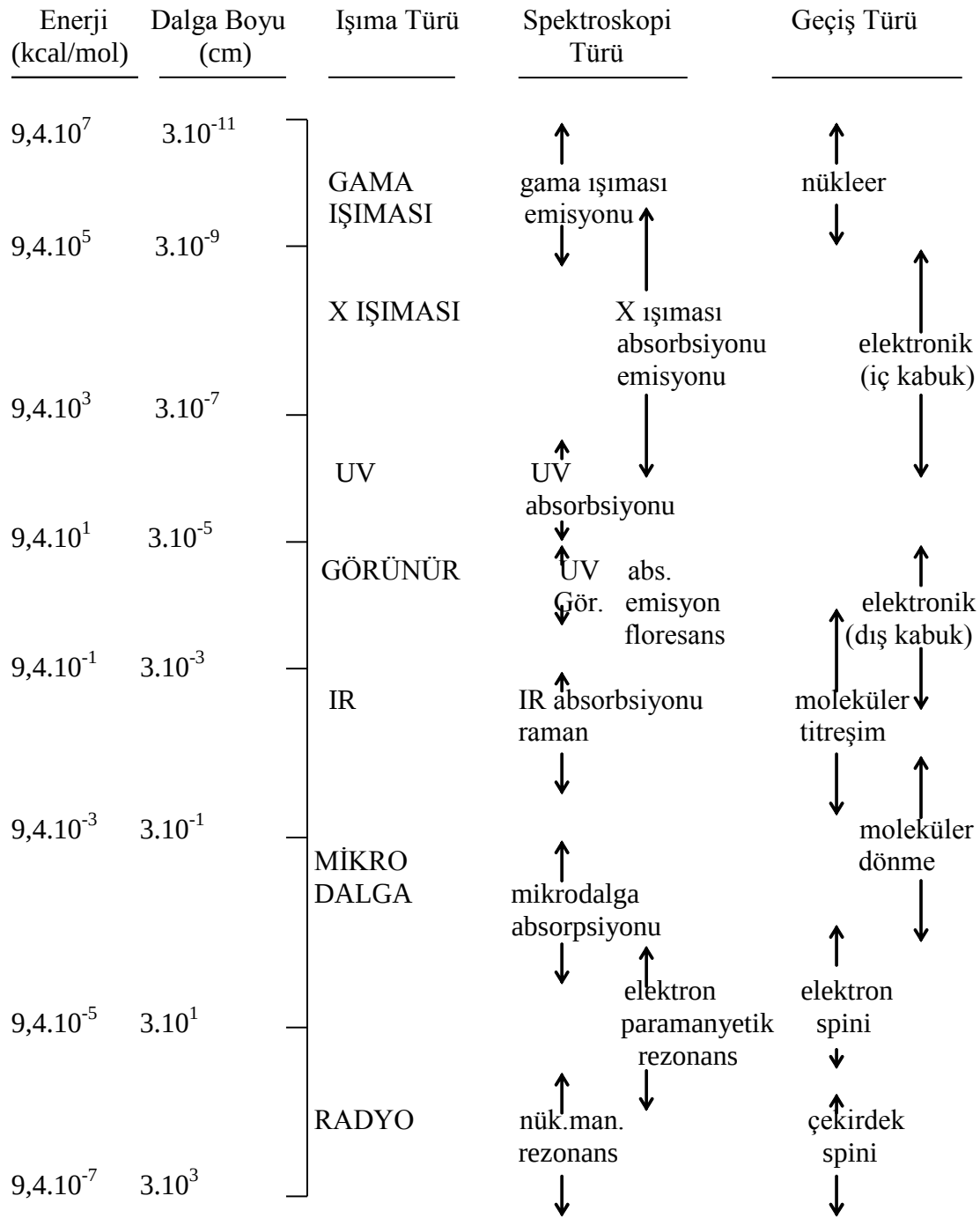
olarak bulunur. Koşulu oluşum sabitleri, oluşum sabitlerinden daha küçük veya belirli bir koşulda maksimum olarak oluşum sabitine eşit olabilir.

## **2.12. Işığın Absorbsiyonu ve Spektroskopi**

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

Elektromanyetik spektrumlardaki ışınların madde ile etkileşiminin incelenmesine “spektroskopi” denir. Spektroskopi ile çok bileşenli karışımların kimyasal analizi çok kısa sürede en az hata ile yapılabilir. Işık absorbsiyonuyla madde miktarı arasındaki ilişki kurularak, kantitatif analiz yapılmasına ise “spektrofotometri” denir. UV ve görünür alan spektroskopisi, “elektrik absorbsiyon spektroskopisi” olarak da bilinir; kimya ve klinik laboratuvarlarında hemen hemen bütün diğer tekniklerden fazla kullanım alanı bulan bir kantitatif analiz tekniği (spektrofotometri) olarak sıklıkla uygulanır (Jones JG ve ark., 1953,1954).

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



Şekil 2.2 Elektromanyetik spektrum bölgeleri

### 2.12.1. Lambert-Beer yasası

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$I_0$ : Gelen ışın demetinin şiddeti

$I$ : Çözeltiden çıkan ışın demetinin şiddeti

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

$l$ : Işın demetinin içinden geçtiği çözelti kalınlığı (cm)

$c$ : Çözelti konsantrasyonu (Molarite)

eşitliğin logaritması alınır;

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

şeklindeki bağıntı ortaya çıkar.

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

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

Spektrofotometrik miktar tayinlerinde genellikle analitik konsantrasyonunun absorbans ile doğru orantılı olduğu Beer yasasına uygunluk aralığında çalışır. Uygulamada spektrofotometrik ölçümler, absorbansların konsantrasyonlarıyla orantılı olduğu çok seyreltik ( $c \leq 1.10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$ ) çözeltilerde yapılır. Derişik çözeltilerde ideal davranıştan sapmalar görülür ve  $A = \epsilon \cdot c$  bağıntısı geçerliliğini yitirir (Jones JG ve ark., 1953,1954).

### 2.12.2. Moleküler absorbsiyon ve emisyon

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

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

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

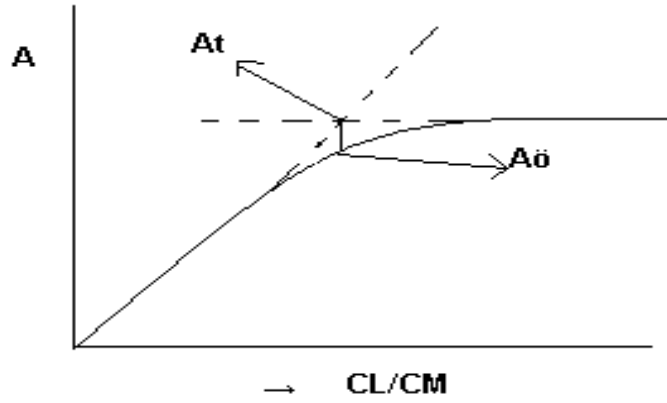
eşitliği ile belirlenir. Bir UV veya görünür bölge fotonunun absorblanması sonucu molekülün elektronik enerjisi ile beraber dönme ve titreşim enerjileri de değişebilir. Bu nedenle moleküllerin absorpsiyon spektrumları, atomik absorpsiyon hatları gibi keskin olmayıp spektruma geniş bantlar hakimdir. Dönme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

Atomların birbirine yeterince yaklaşması sonucu moleküller oluşurken, enerjileri birbirine eşit veya yakın olan benzer atomik orbitallerin örtüşmesi ile moleküler orbitaller ortaya çıkar. Moleküldeki elektronlarda bu moleküler orbitallere Hund kurallarına göre yerleşir. Diatomik bir molekülde, her bir atoma ait bir çift orbitalden bir çift moleküler orbital oluşur. Bunlardan birisi, enerjisi atom orbitallerinin enerjisinden daha az olan, dolayısıyla molekülü oluşturduğu atomlardan daha kararlı kılan moleküler bağ orbitali, diğeri ise enerjisi atomik orbitallerden daha fazla olan moleküler karşı bağ orbitali'dir. Moleküler orbitaller  $\delta$  ve  $\pi$  sembolleri ile gösterilir ve karşı bağ orbitalini belirtirken sembollerin üzerine bir yıldız konur. s orbitalinin başka bir s orbitali ile örtüşmesinden  $\delta$  ve  $\delta^*$  moleküler orbitalleri oluşur. İki pX orbitalinin örtüşmesi ile de başka bir çift  $\delta$  ve  $\delta^*$  orbitali oluşurken, pY ve pZ orbitallerinin kendi türleri ile örtüşmesi sonucu  $\pi$  ve  $\pi^*$  sembolleri ile gösterilen moleküler orbitaller ortaya çıkar. Moleküllerde ayrıca bağlanmaya katılmayan serbest elektronların yerleştiği orbitallere n orbitalleri adı verilir. n orbitali bağ orbitali olmadığı için enerjisi bağ orbitallerinin enerjisinden büyüktür ve buna ait bir karşı bağ orbitali yoktur.

### 2.12.3. Mol oranları yöntemi

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

Kompleksin stokiyometrik formülü ekstrapolasyon yoluyla bulunur. Bir (M) metal iyonu ile bir (L) ligandının 1/1 oranında birleşerek (ML) kompleksini oluşturduğunu göz önüne alalım. Metal iyonu konsantrasyonu (C) ise dönüm noktasında ligand konsantrasyonu da (C) dir. Dönüm noktasına karşılık olan absorbands (A) ekstrapolasyon yoluyla bulunur (Şekil 2.2).



Şekil 2.3 Mol oranları yöntemi ile elde edilen grafik

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

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

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

olur. Disosiyasyonu sabiti Kd ise aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır.

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

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

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Alet ve Kimyasallar

##### 3.1.1. Kullanılan aletler

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

##### 3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Analitik saflıkta metal tuzları olarak metallerin nitratları ve Metformin HCl kullanıldı.

Tablo 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler

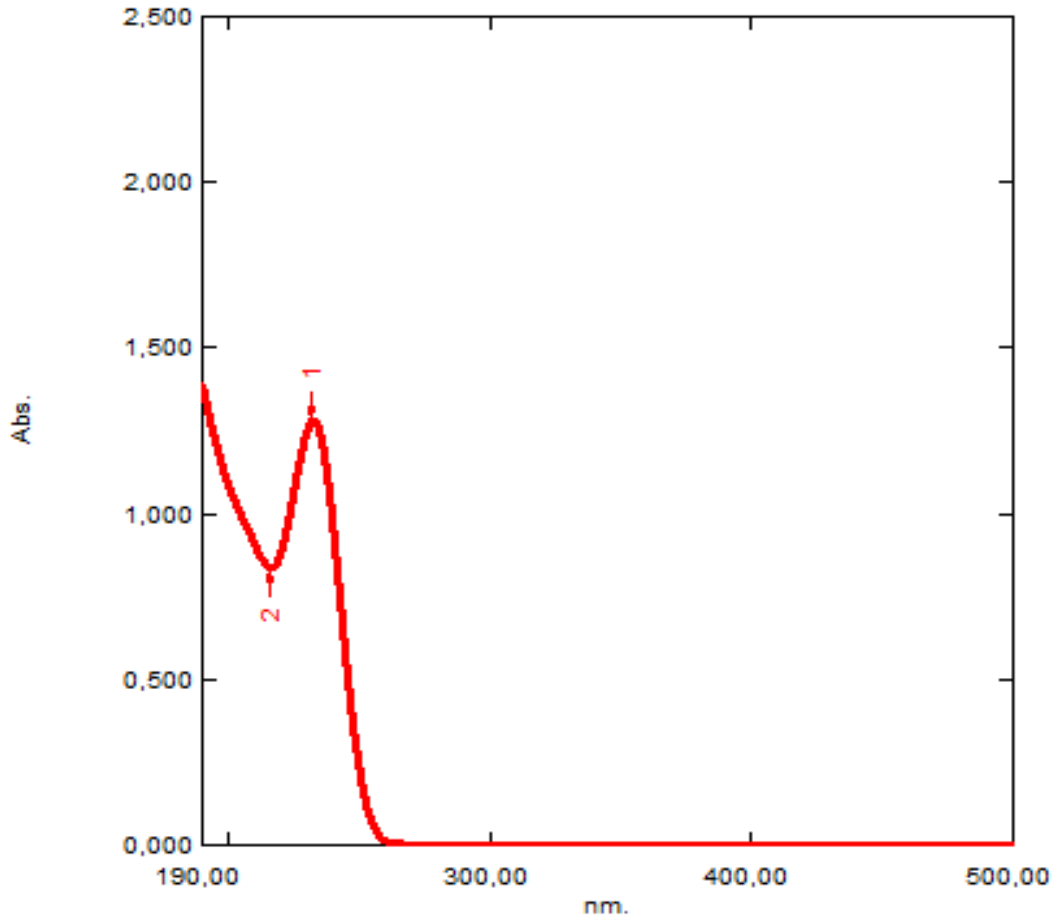
| Kimyasal adı                                         | Mol kütlesi (g/mol) | Firma |
|------------------------------------------------------|---------------------|-------|
| HClO <sub>4</sub> (%70-72, 1,68 g/mL)                | 100,46              | Merck |
| 0,1N Titrisol NaOH                                   | 40,00               | Merck |
| 0,1N NaClO <sub>4</sub>                              | 140,46              | Merck |
| Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O | 236,00              | Merck |
| Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O | 308,47              | Merck |
| Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O | 256,00              | Merck |
| Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .9H <sub>2</sub> O | 404,00              | Merck |
| Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 3H <sub>2</sub> O  | 241,60              | Merck |
| Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 6H <sub>2</sub> O  | 297,47              | Merck |
| Metformin HCl                                        | 165,63              | Merck |

## 3.2. Yapılan Deneysel Çalışmalar

### 3.2.1. Spektrofotometrik tayinler

#### 3.2.1.1. Metformin HCl'in spektrofotometrik tayini

Metformin HCl'in spektrofotometrik tayin için hazırlanmış  $1,00 \cdot 10^{-2}$  M çözelti  $1,00 \cdot 10^{-4}$  M'a seyreltilerek Shimadzu marka UV-2550 cihazı ile spektrofotometrik ölçümü yapılmıştır. Metformin HCl için (Şekil 3.1)'de verilmiştir.



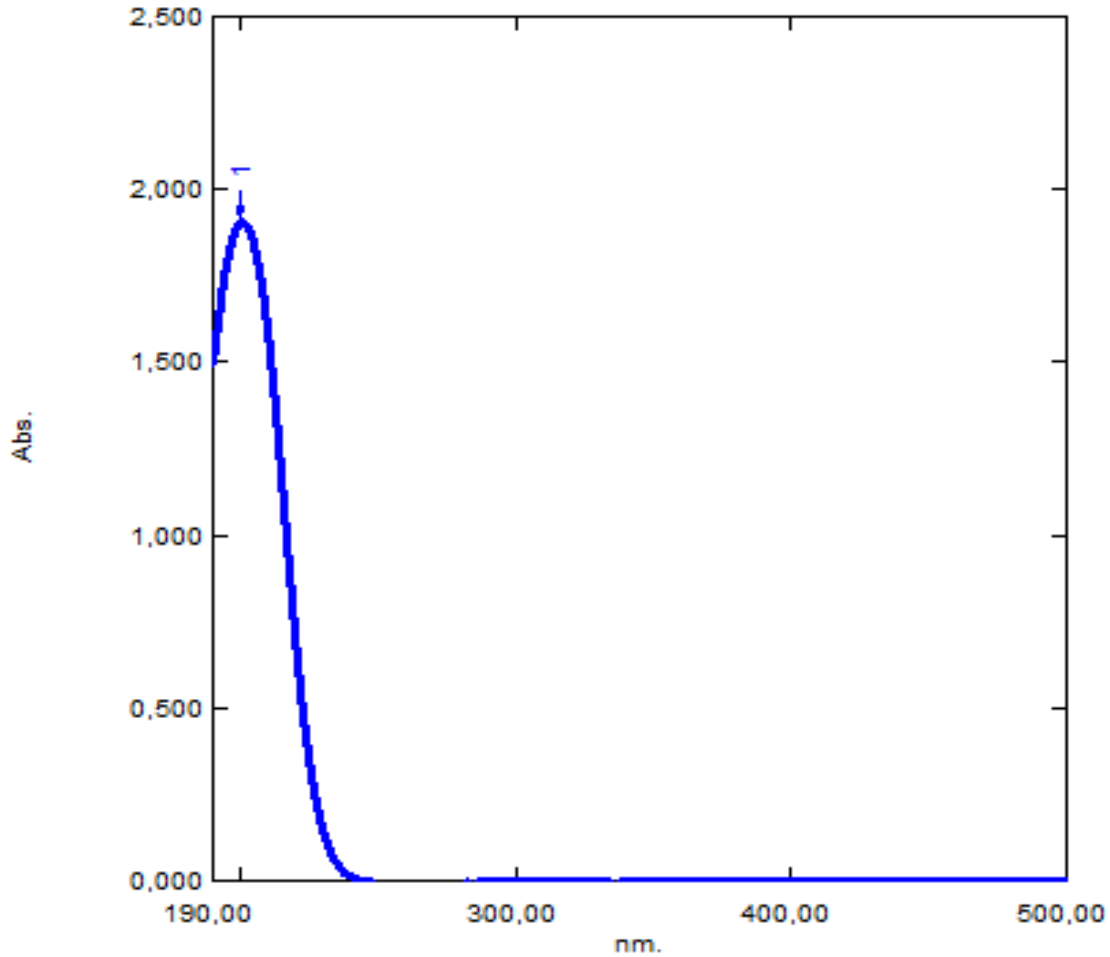
Şekil 3.1 Metformin HCl ligandına ait spektrum

— Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4}$ )

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 233,44         | 1,282 |
| 191,97         | 1,326 |

### 3.2.1.2. Magnezyum– Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi

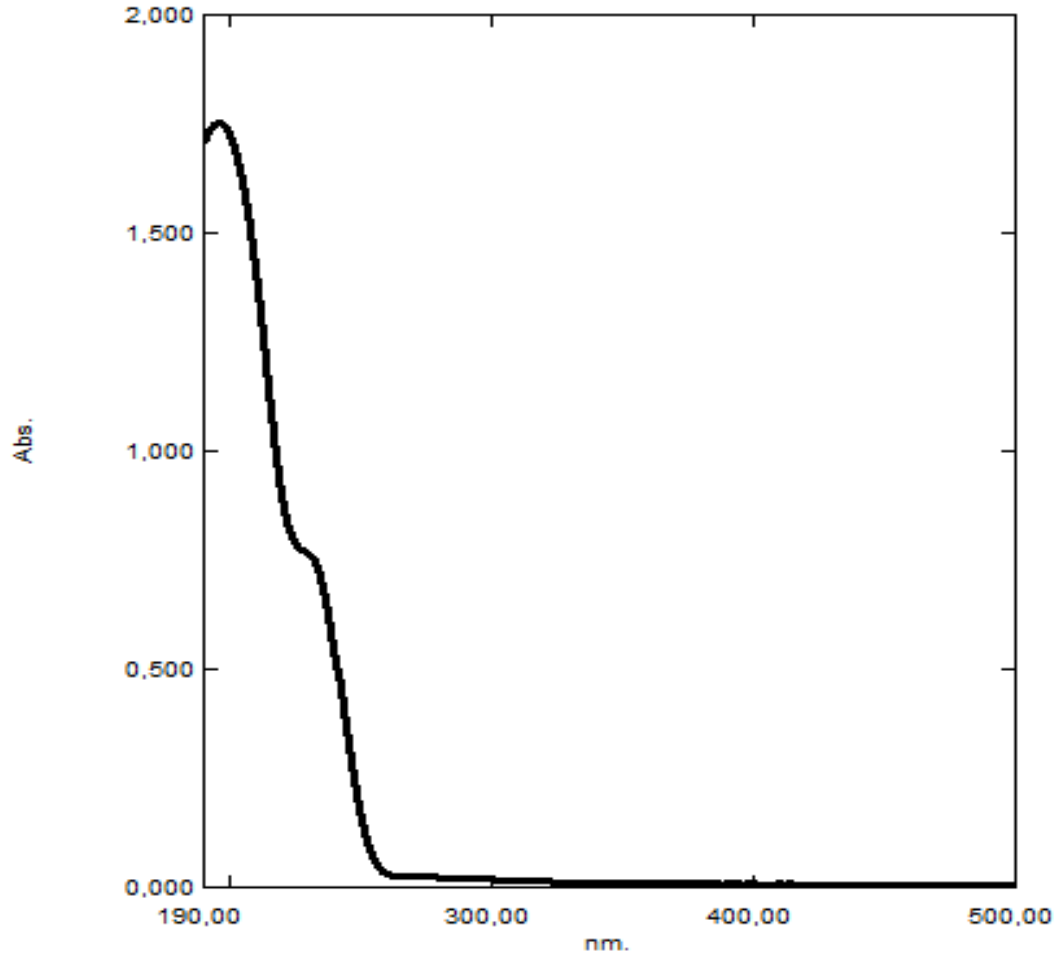
Magnezyumun spektrofotometrik tayin için hazırlanmış  $1,00 \cdot 10^{-2} \text{M}$  magnezyum (II), çözeltisi  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ 'a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  Metformin HCl,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  magnezyumun(II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak magnezyumun(II)- Metformin HCl karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için magnezyumun(II)- Metformin HCl kompleksinin olduğu gözlenmiştir. Magnezyum(II)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.2, 3.3, 3.4), verilmiştir.



Şekil 3.2 Magnezyum(II) metaline ait spektrum

— Magnezyum (II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

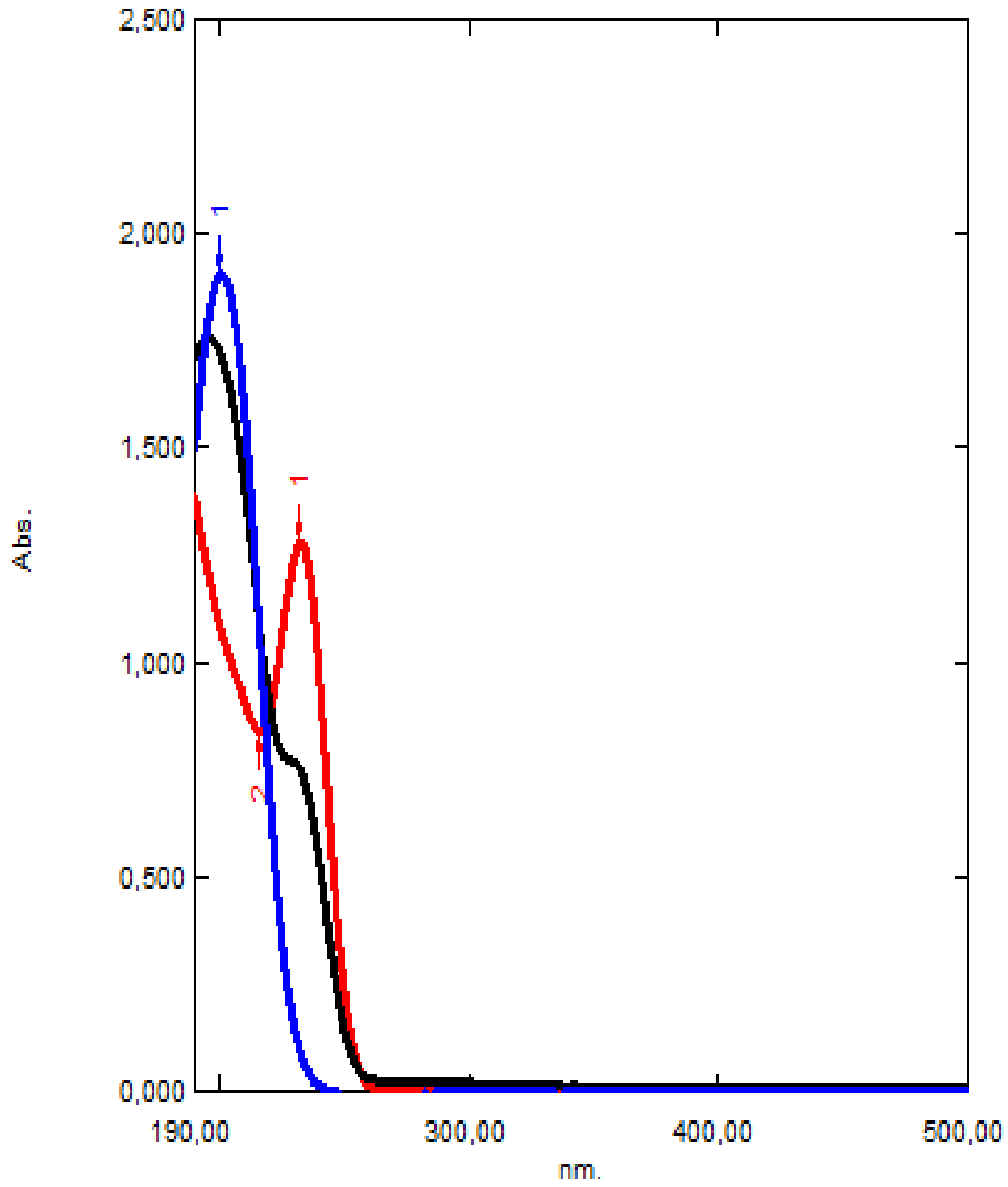
| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 200,00         | 1,906 |



Şekil 3.3 Magnezyum (II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum

— Magnezyum (II)( $1,00 \cdot 10^{-4}M$ )- Metformin HCl( $1,00 \cdot 10^{-4}M$ )

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 196,60         | 1,747 |
| 229,68         | 0,746 |



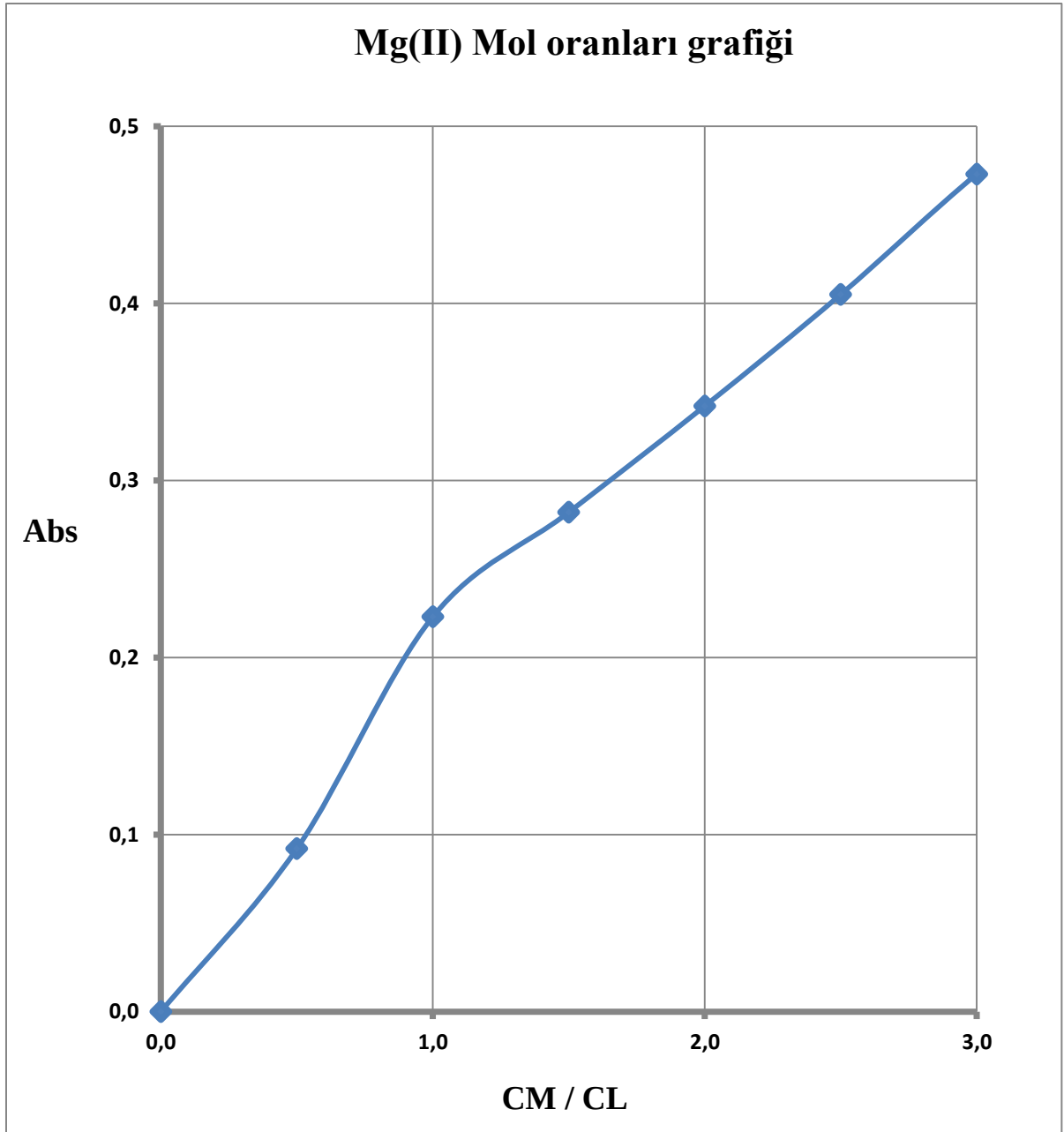
Şekil 3.4 Magnezyum (II), Metformin HCl ve Magnezyum(II)-  
Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Magnezyum(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )
- Magnezyumun(II) - Metformin HCl
- Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

Magnezyum(II)–Metformin HCl kompleksinin mol oranları yöntemiyle incelenmesi:

Uygulanan mol oranları yönteminde Magnezyum (II) çözeltisinin sabit konsantrasyonuna karşı, farklı konsantrasyonlarda metformin HCl içeren bir dizi çözeltisi toplam hacim aynı kalacak şekilde hazırlanarak spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi (Şekil 3.5)

Mol oranları yöntemi ile yapılan deneysel çalışmada,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  magnezyum (II) çözeltisi her seferinde 0,5 ml sabit olarak,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl hacmi 0 ml den başlayıp 0,5 ml artan hacimlerde magnezyum (II) çözeltisinin üzerine ilave edildi ve toplam hacim 10 ml’de sabit kalacak şekilde distile su ile tamamlanarak hazırlanıp spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi.



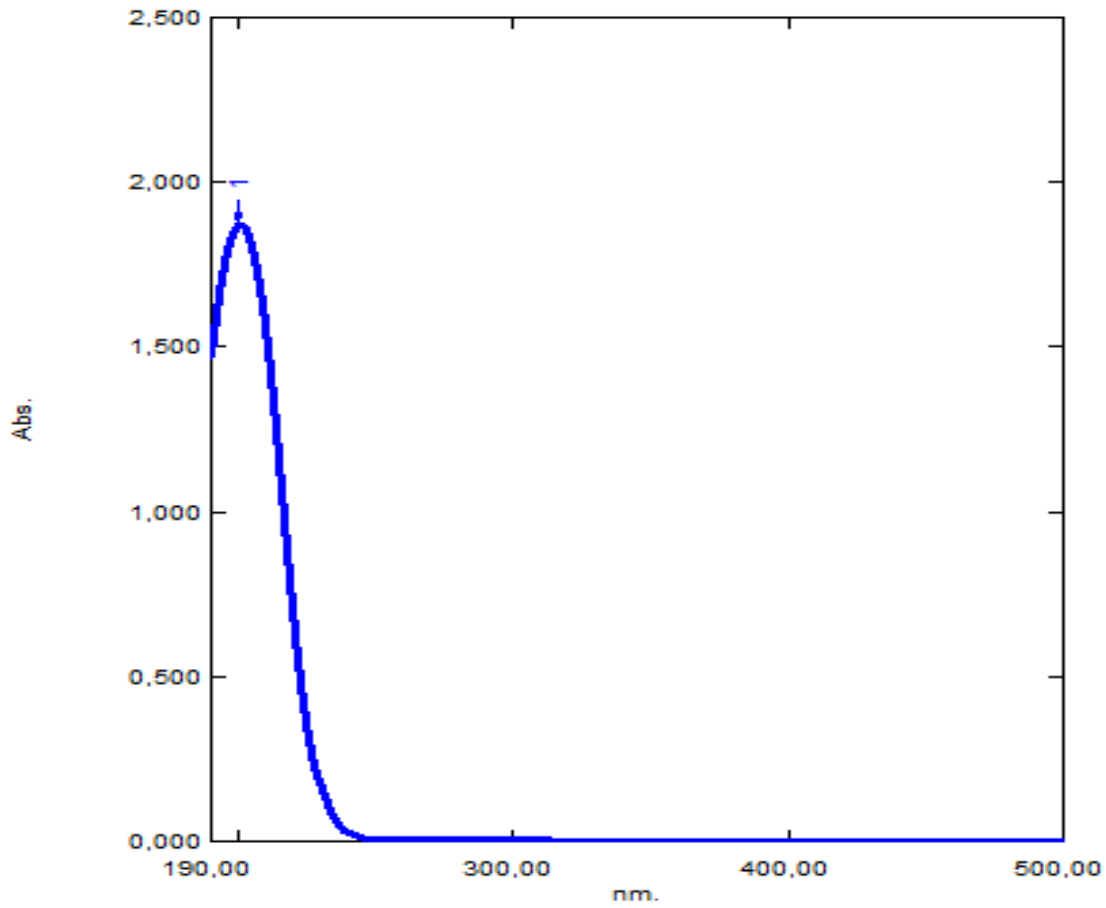
Şekil 3.5 Magnezyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait (1:1) kompleks oluşumu mol oranları grafiği

Tablo 3.2 Magnezyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait  
mol oranları grafiği değerleri

| CL/CM | Abs   |
|-------|-------|
| 0,0   | 0,000 |
| 0,5   | 0,092 |
| 1,0   | 0,223 |
| 1,5   | 0,282 |
| 2,0   | 0,342 |
| 2,5   | 0,405 |
| 3,0   | 0,473 |
| 3,5   | 0,532 |
| 4,0   | 0,598 |
| 4,5   | 0,691 |
| 5,0   | 0,722 |
| 5,5   | 0,784 |
| 6,0   | 0,845 |
| 6,5   | 0,910 |
| 7,0   | 0,976 |
| 7,5   | 0,980 |
| 8,0   | 1,097 |
| 8,5   | 1,108 |
| 9,0   | 1,237 |
| 9,5   | 1,309 |

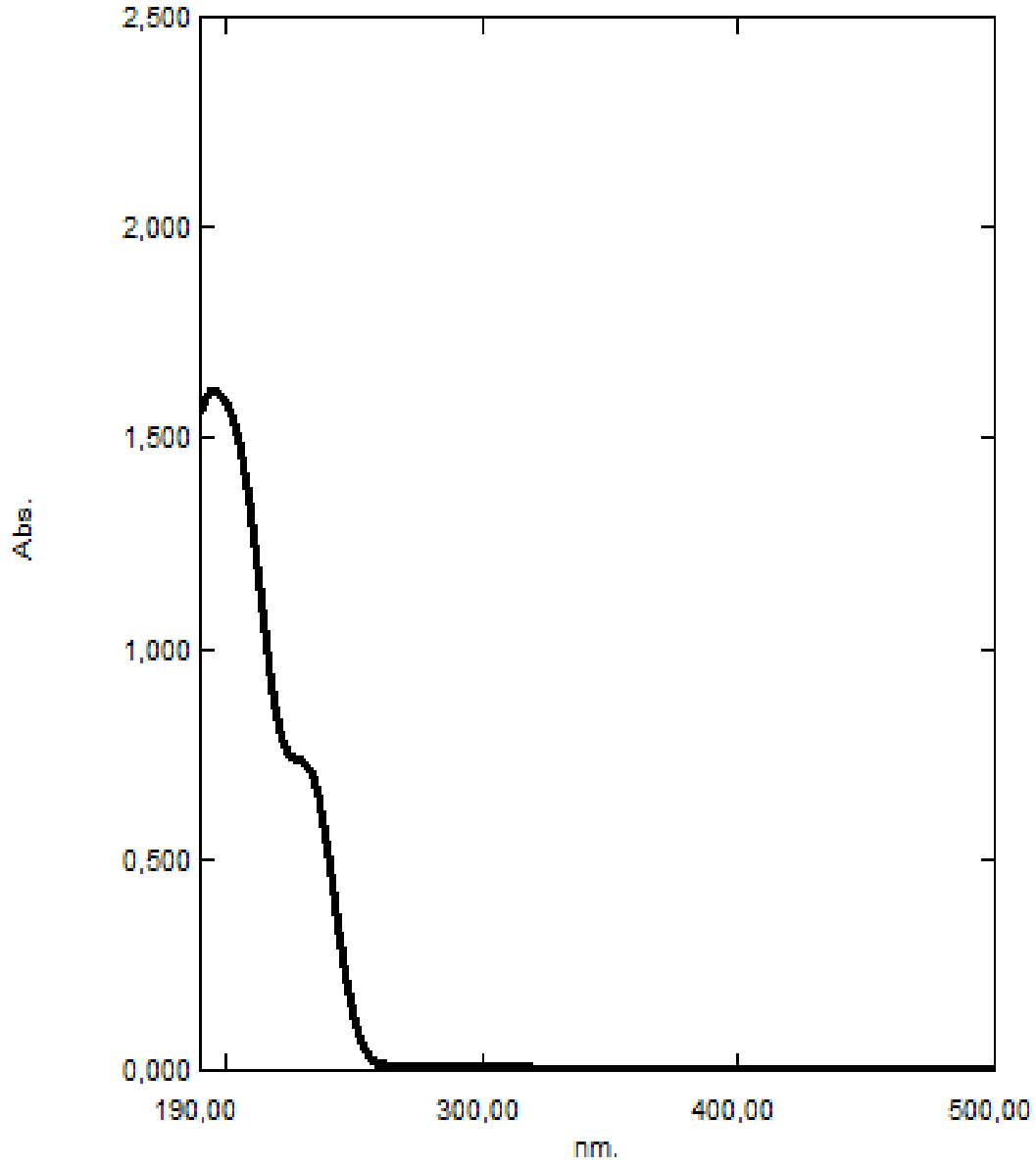
### 3.2.1.3. Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi

Kalsiyumun spektrofotometrik tayin için hazırlanmış  $1,00 \cdot 10^{-2} \text{M}$  kalsiyum(II), çözeltisi  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ 'a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra Metformin HCl,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  kalsiyum(II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak Metformin HCl -metal karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için Metformin HCl – kalsiyum(II) kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Kalsiyum(II)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.6, 3.7, 3.8) verilmiştir.



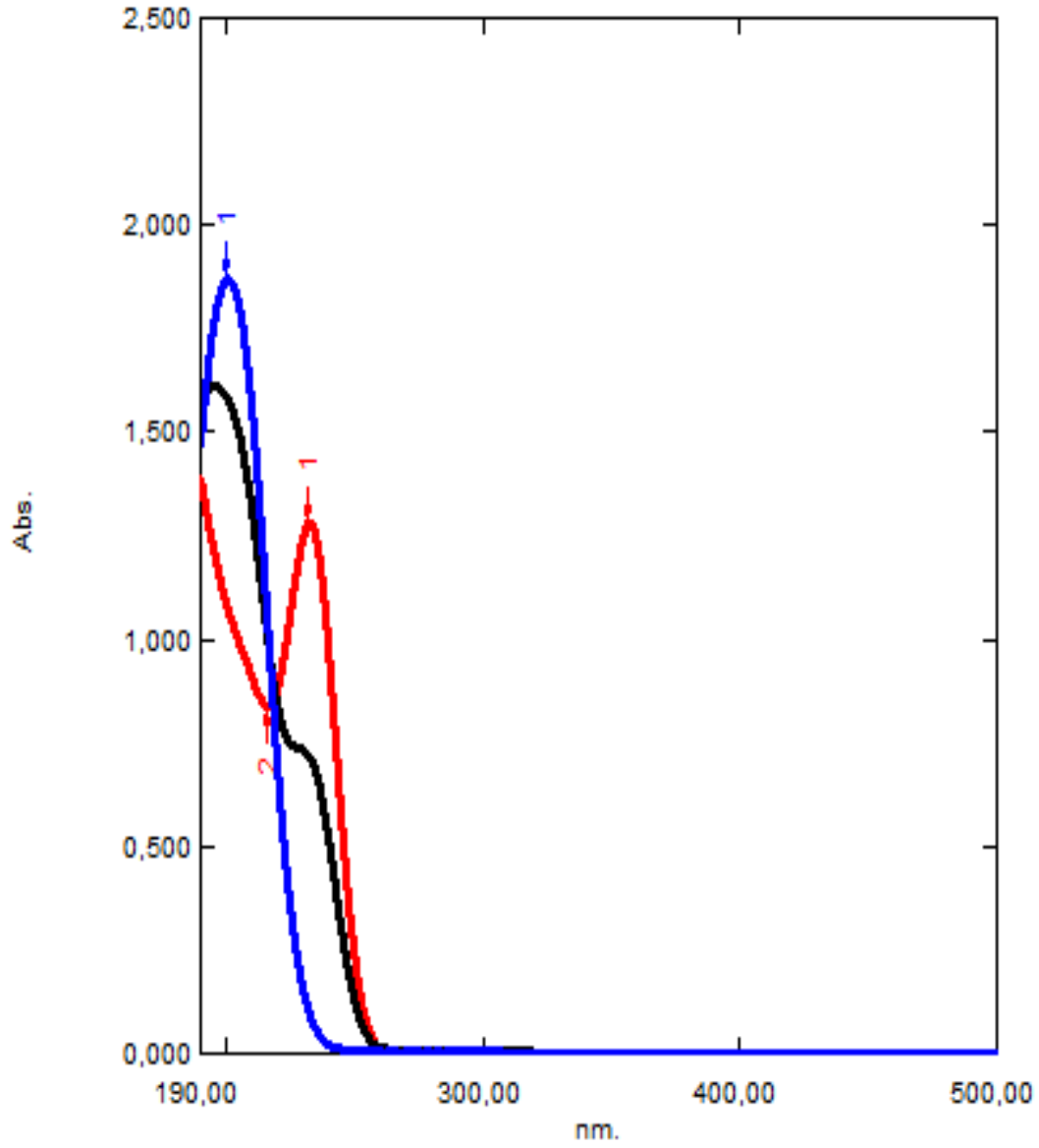
Şekil 3.6 Kalsiyum(II) metaline ait spektrum

— Kalsiyum(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )  
λ (nm) A  
200,00 1,870



Şekil 3.7 Kalsiyum(II)– Metformin HCl kompleksine ait spektrum  
 — Metformin HCl( $1,00 \cdot 10^{-4}$ M) - Kalsiyum(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4}$ M)

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 195,92         | 1,610 |
| 232,45         | 0,726 |



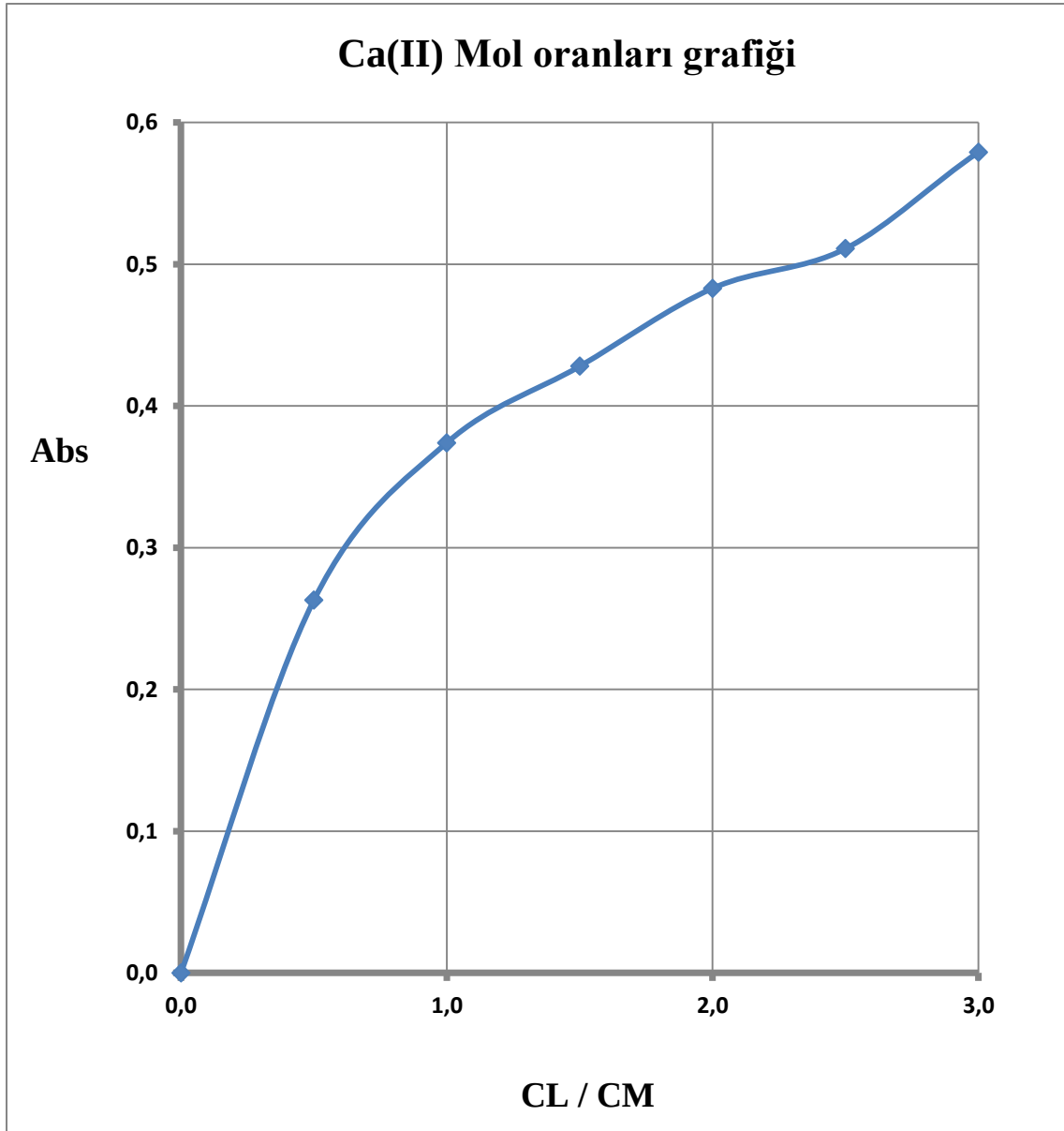
Şekil 3.8 Kalsiyum (II), Metformin HCl ve Kalsiyum (II)–  
Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Kalsiyum(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4}$  M )
- Metformin HCl - Kalsiyum(II)
- Metformin HC ( $1,00 \cdot 10^{-4}$  M)

Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin mol oranları yöntemiyle incelenmesi:

Uygulanan mol oranları yönteminde Kalsiyum(II) çözeltisinin sabit konsantrasyonuna karşı, farklı konsantrasyonlarda metformin HCl içeren bir dizi çözeltisi toplam hacim aynı kalacak şekilde hazırlanarak spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi (Şekil 3.9).

Mol oranları yöntemi ile yapılan deneysel çalışmada,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  kalsiyum(II) çözeltisi her seferinde 0,5 ml sabit olarak,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl hacmi 0 ml den başlayıp 0,5 ml artan hacimlerde kalsiyum(II) çözeltisinin üzerine ilave edildi ve toplam hacim 10 ml’de sabit kalacak şekilde distile su ile tamamlanarak hazırlanıp spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi.



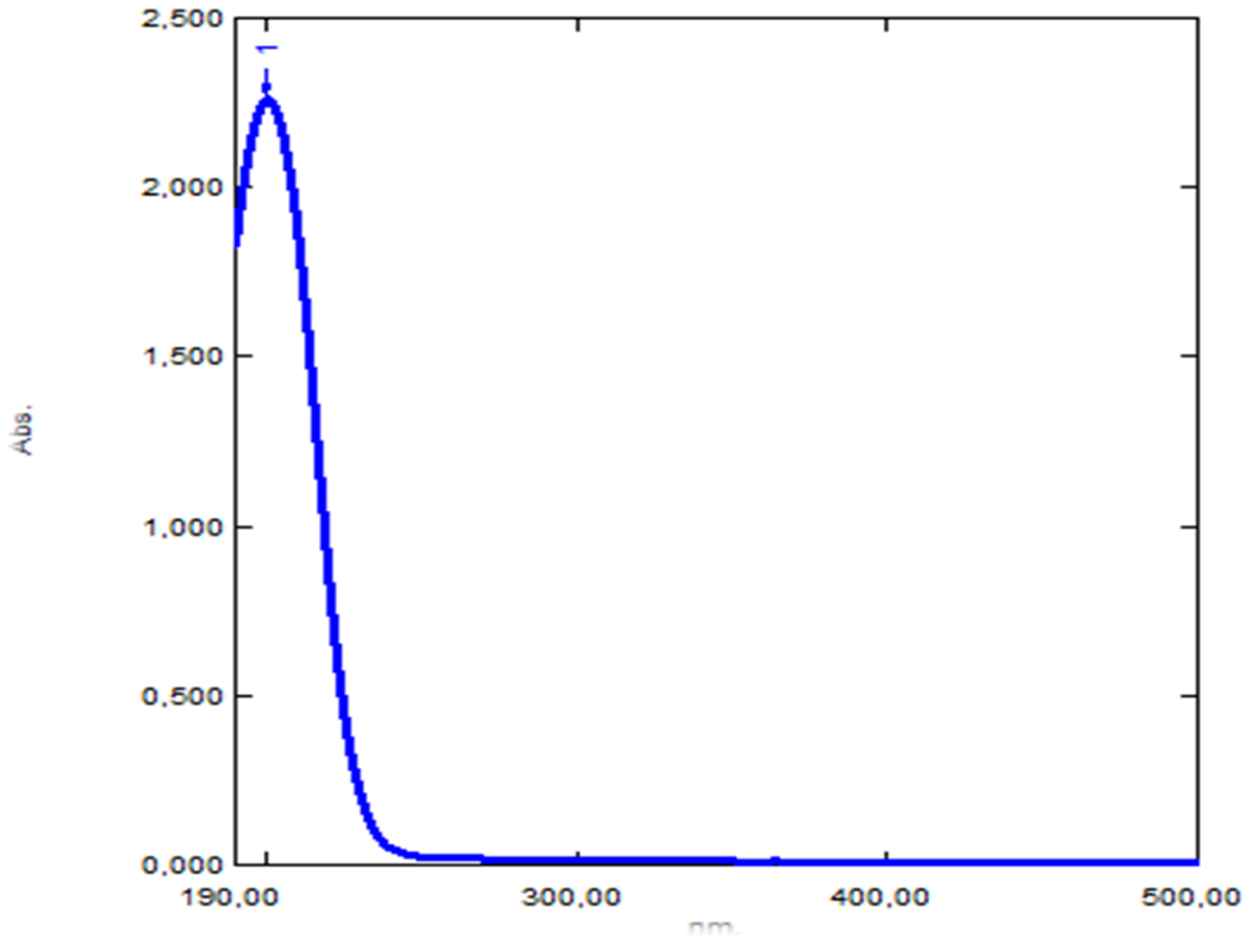
Şekil 3.9 Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksine ait (1:1) kompleks oluşumu mol oranları grafiği

Tablo 3.3 Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksine ait (1:1) kompleks oluşumu mol oranları değerleri

| CL/CM | Abs   |
|-------|-------|
| 0,0   | 0,000 |
| 0,5   | 0,263 |
| 1,0   | 0,374 |
| 1,5   | 0,428 |
| 2,0   | 0,483 |
| 2,5   | 0,511 |
| 3,0   | 0,579 |
| 3,5   | 0,636 |
| 4,0   | 0,695 |
| 4,5   | 0,754 |
| 5,0   | 0,804 |
| 5,5   | 0,897 |
| 6,0   | 0,922 |
| 6,5   | 1,005 |
| 7,0   | 1,065 |
| 7,5   | 1,127 |
| 8,0   | 1,187 |
| 8,5   | 1,224 |
| 9,0   | 1,285 |
| 9,5   | 1,349 |

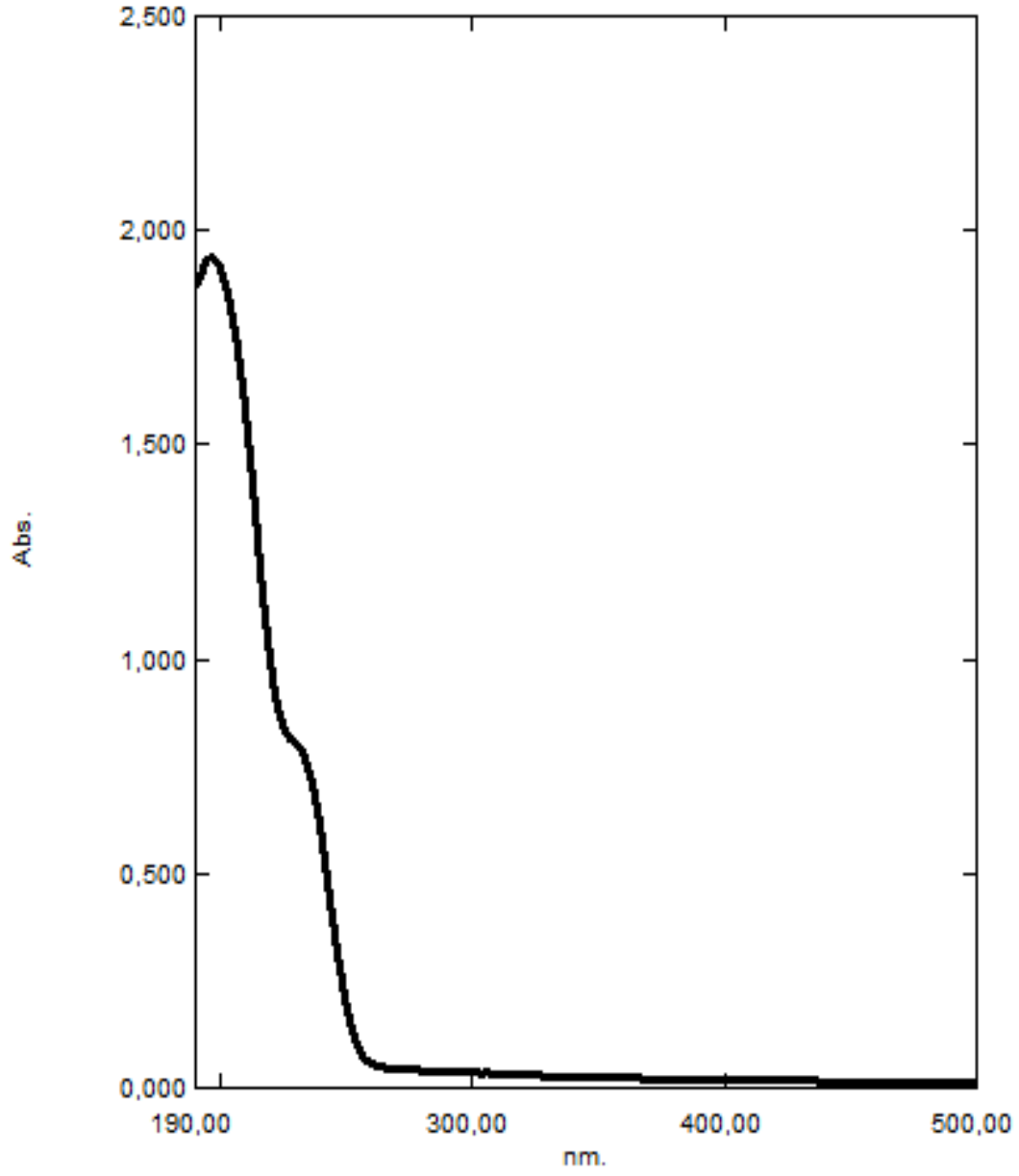
#### 3.2.1.4. Bakır (II)– Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi

Bakır spektrofotometrik tayin için hazırlanmış  $1,00 \cdot 10^{-2} \text{M}$  bakır(II), çözeltisi  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ 'a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra Metformin HCl,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  bakır(II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak Metformin HCl -metal karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için Metformin HCl -metal kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Bakır(II)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.10, 3.11, 3.12) verilmiştir.



Şekil 3.10 Bakır(II) meteline ait spektrum

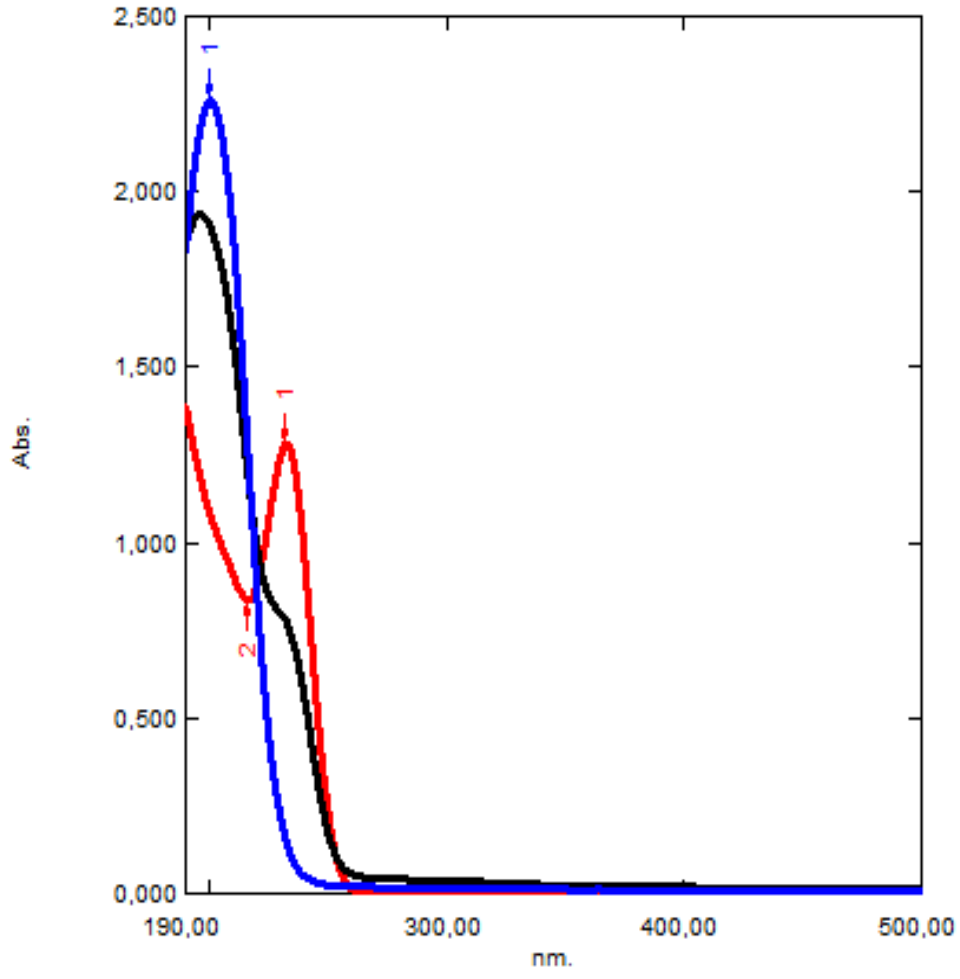
|                |                                             |
|----------------|---------------------------------------------|
| —              | Bakır(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ) |
| $\lambda$ (nm) | A                                           |
| 200,00         | 2,260                                       |



Şekil 3.11 Bakır(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum

— Metformin HCl( $1,00 \cdot 10^{-4}$ M) - Bakır(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4}$ M)

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 196,91         | 1,932 |
| 231,46         | 0,795 |



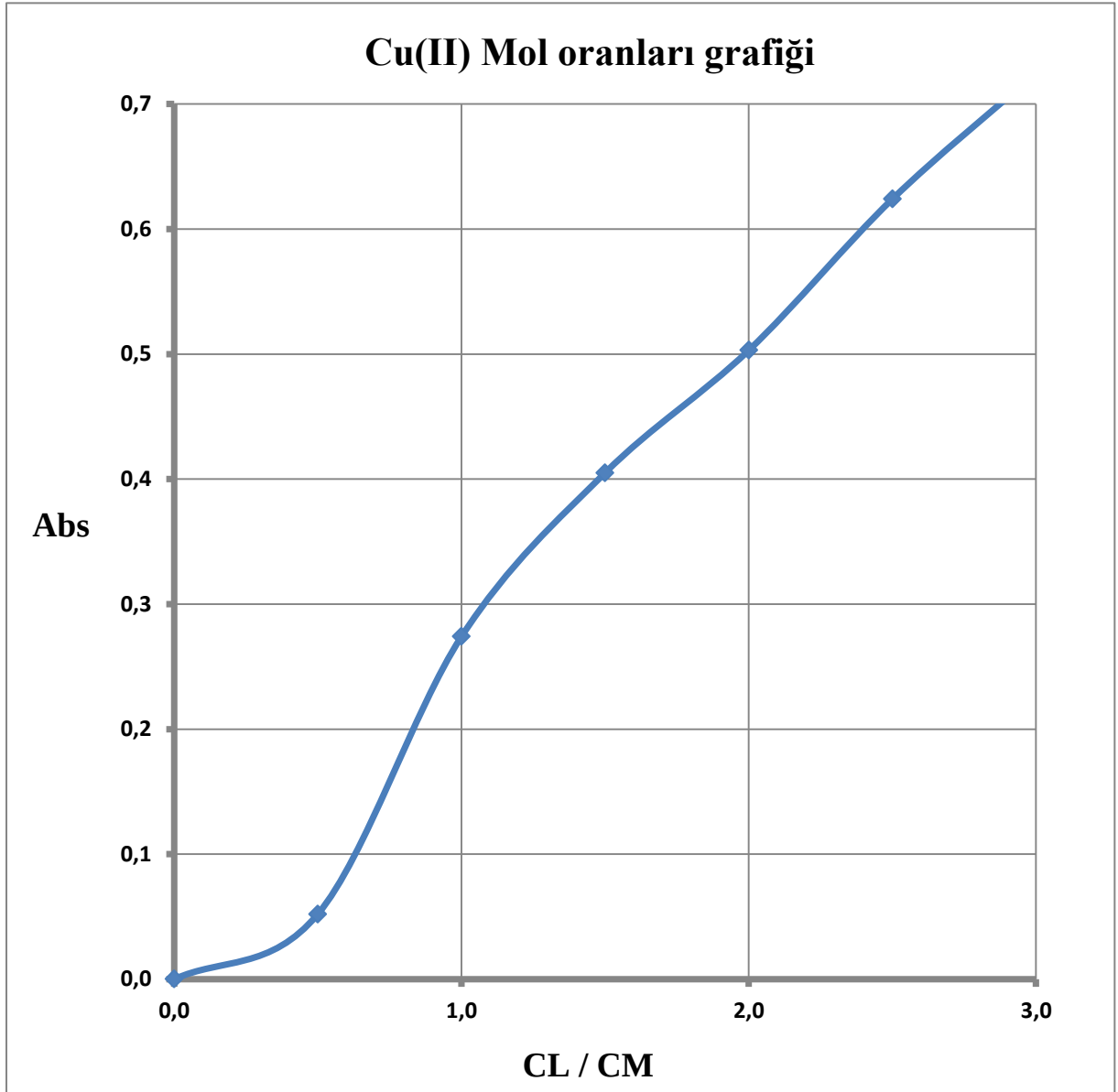
Şekil 3.12 Bakır(II), Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Bakır(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )
- Metformin HCl-Bakır(II)
- Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

Bakır (II) – Metformin HCl kompleksinin mol oranları yöntemiyle incelenmesi:

Uygulanan mol oranları yönteminde bakır (II) çözeltisinin sabit konsantrasyonuna karşı, farklı konsantrasyonlarda metformin HCl içeren bir dizi çözeltisi toplam hacim aynı kalacak şekilde hazırlanarak spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi (Şekil 3.13).

Mol oranları yöntemi ile yapılan deneysel çalışmada,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  bakır (II) çözeltisi her seferinde 0,5 ml sabit olarak,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl hacmi 0 ml den başlayıp 0,5 ml artan hacimlerde bakır (II) çözeltisinin üzerine ilave edildi ve toplam hacim 10 ml’de sabit kalacak şekilde distile su ile tamamlanarak hazırlanıp spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi.



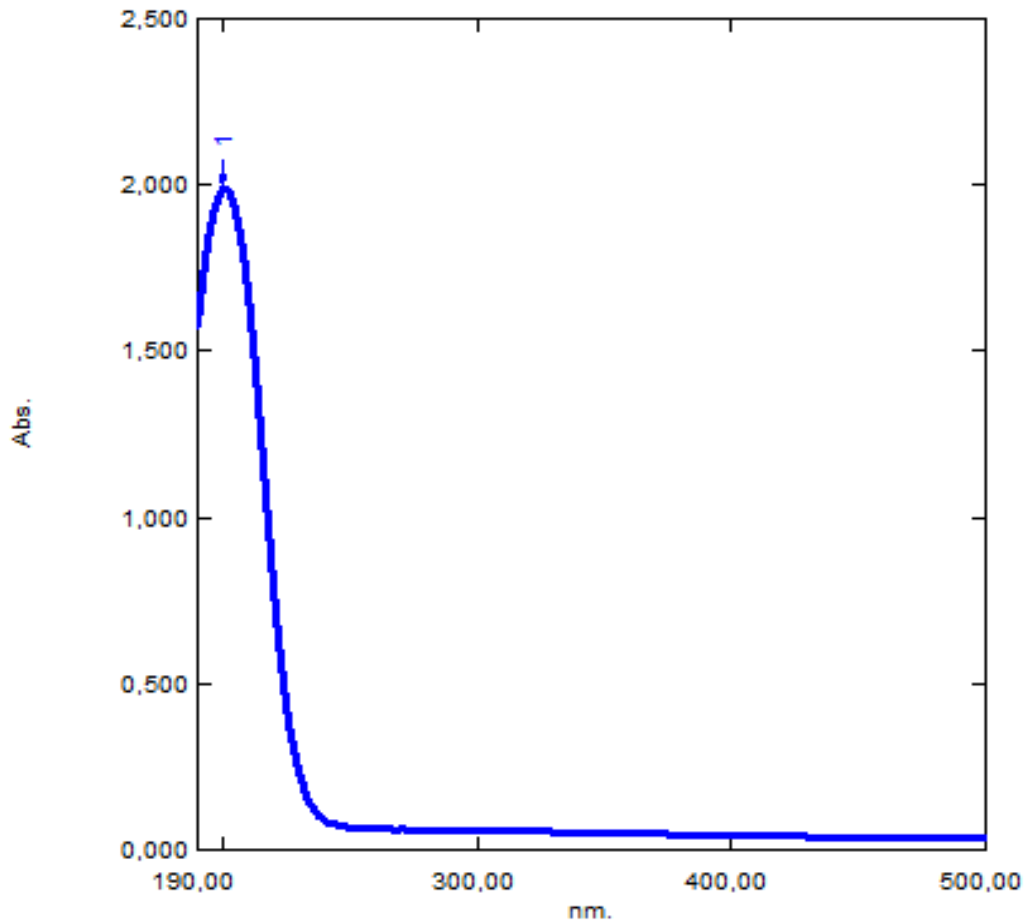
Şekil 3.13 Bakır(II)- Metformin HCl kompleksine ait  
(1:2) kompleks oluşumu mol oranları grafiği

Tablo 3.4 Bakır(II)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu  
mol oranları değerleri

| CL/CM | Abs   |
|-------|-------|
| 0,0   | 0,000 |
| 0,5   | 0,052 |
| 1,0   | 0,274 |
| 1,5   | 0,405 |
| 2,0   | 0,503 |
| 2,5   | 0,624 |
| 3,0   | 0,725 |
| 3,5   | 0,828 |
| 4,0   | 0,953 |
| 4,5   | 1,025 |
| 5,0   | 1,125 |
| 5,5   | 1,257 |
| 6,0   | 1,367 |
| 6,5   | 1,472 |
| 7,0   | 1,582 |
| 7,5   | 1,700 |
| 8,0   | 1,831 |
| 8,5   | 1,910 |
| 9,0   | 1,989 |
| 9,5   | 2,136 |

### 3.2.1.5. Çinko (II)– Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi

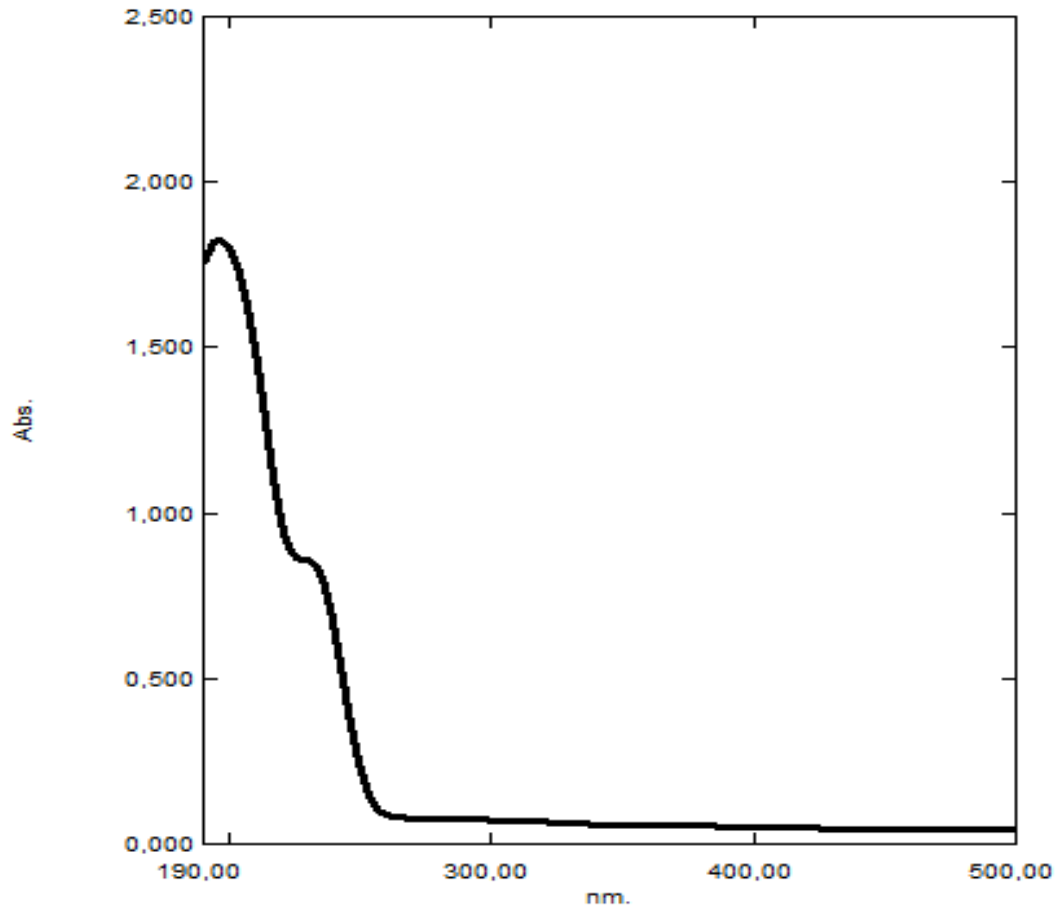
Çinko spektrofotometrik tayin için hazırlanmış  $1,00 \cdot 10^{-2} \text{M}$  çinko(II), çözeltisi  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ 'a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra Metformin HCl( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ), çinko(II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak Metformin HCl -metal karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için Metformin HCl -metal kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Çinko(II)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.14, 3.15, 3.16) verilmiştir.



Şekil 3.14 Çinko(II) meteline ait spektrum

— Çinko(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

| λ (nm) | A     |
|--------|-------|
| 200,00 | 1,990 |



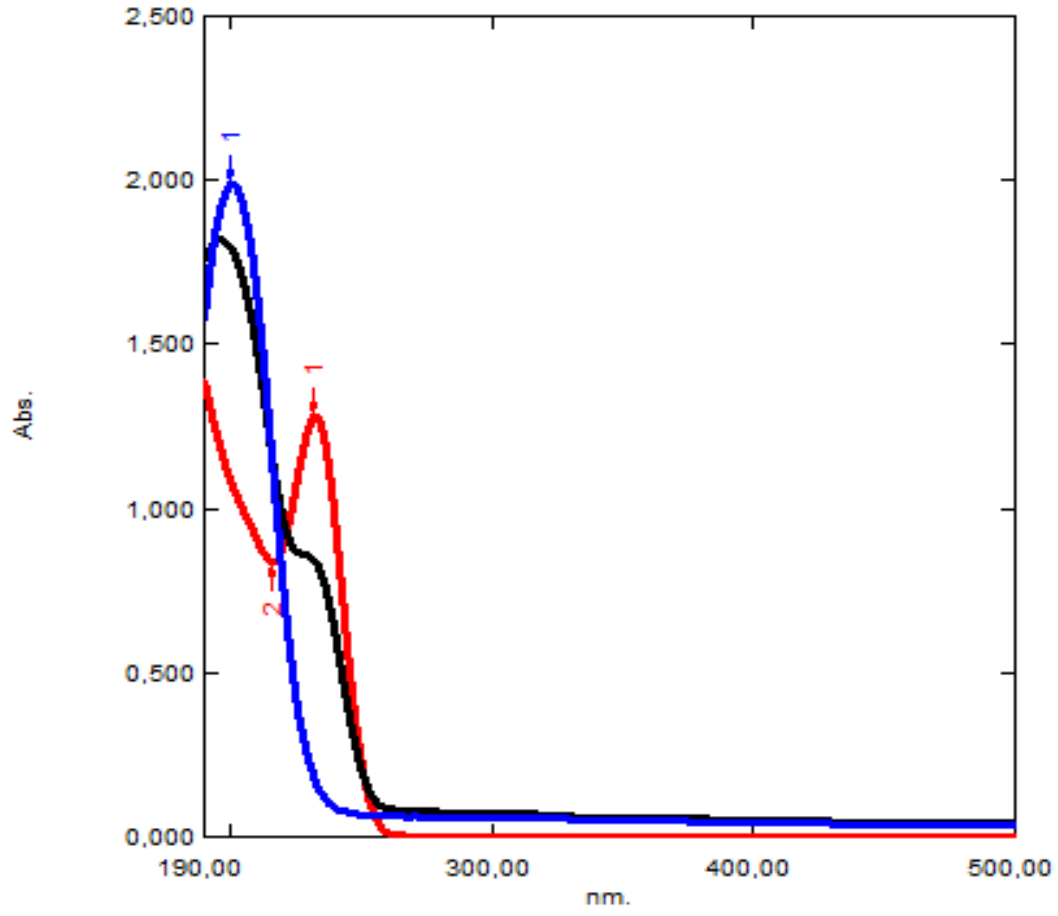
Şekil 3.15 Çinko(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum

— Metformin HCl( $1,00 \cdot 10^{-4}$ M)- Çinko(II)( $1,00 \cdot 10^{-4}$ M)

$\lambda$  (nm) A

195,92 1,824

233,44 0,840



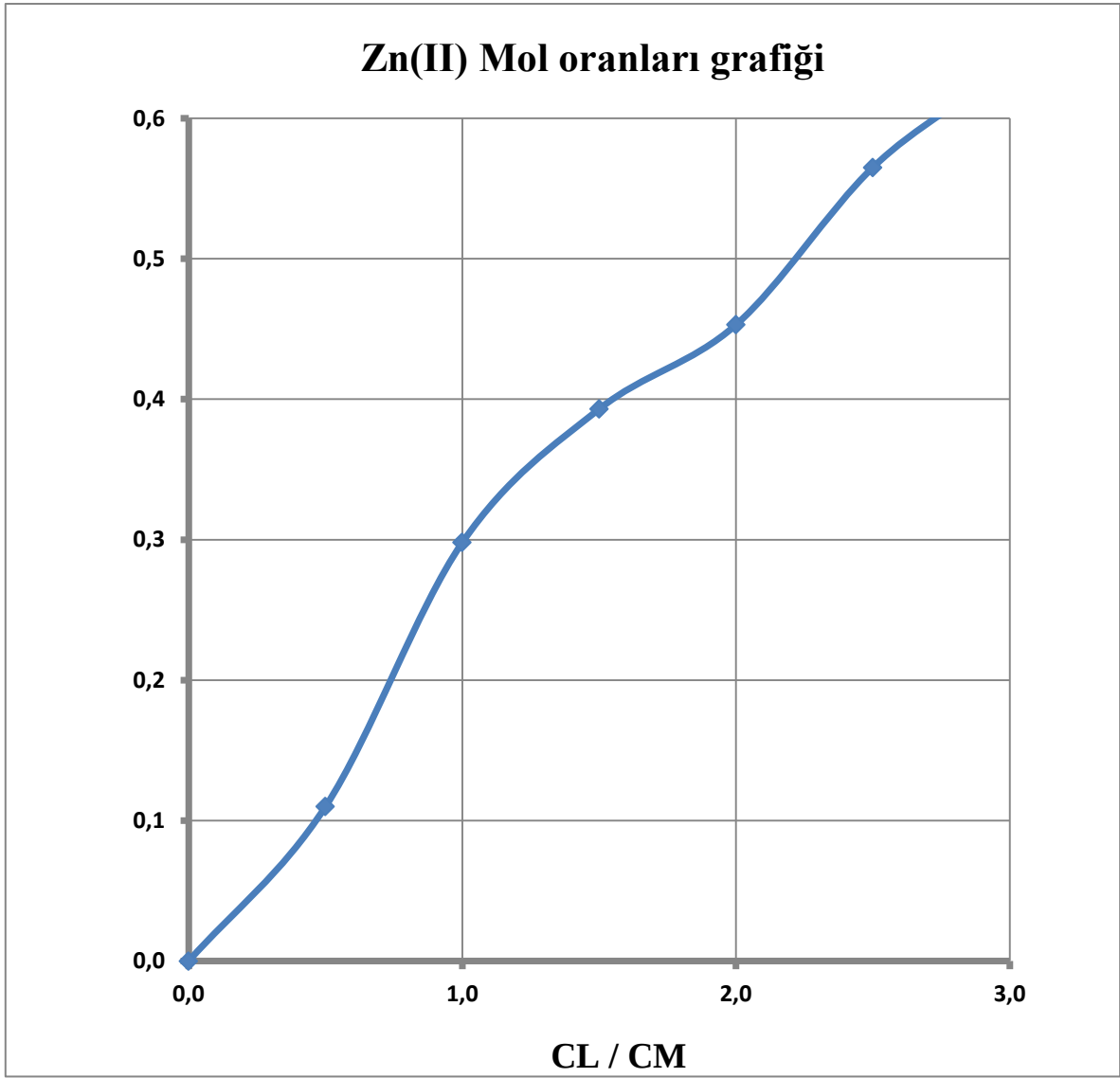
Şekil 3.16 Çinko(II), Metformin HCl ve Çinko(II) - Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Çinko(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ )
- Metformin HCl - Çinko(II)
- Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ )

Çinko (II) – Metformin HCl kompleksinin mol oranları yöntemiyle incelenmesi:

Uygulanan mol oranları yönteminde çinko (II) çözeltisinin sabit konsantrasyonuna karşı, farklı konsantrasyonlarda metformin HCl içeren bir dizi çözeltisi toplam hacim aynı kalacak şekilde hazırlanarak spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi (Şekil 3.17).

Mol oranları yöntemi ile yapılan deneysel çalışmada,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  çinko(II) çözeltisi her seferinde 0,5 ml sabit olarak,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl hacmi 0 ml den başlayıp 0,5 ml artan hacimlerde çinko(II) çözeltisinin üzerine ilave edildi ve toplam hacim 10 ml’de sabit kalacak şekilde distile su ile tamamlanarak hazırlanıp spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi.



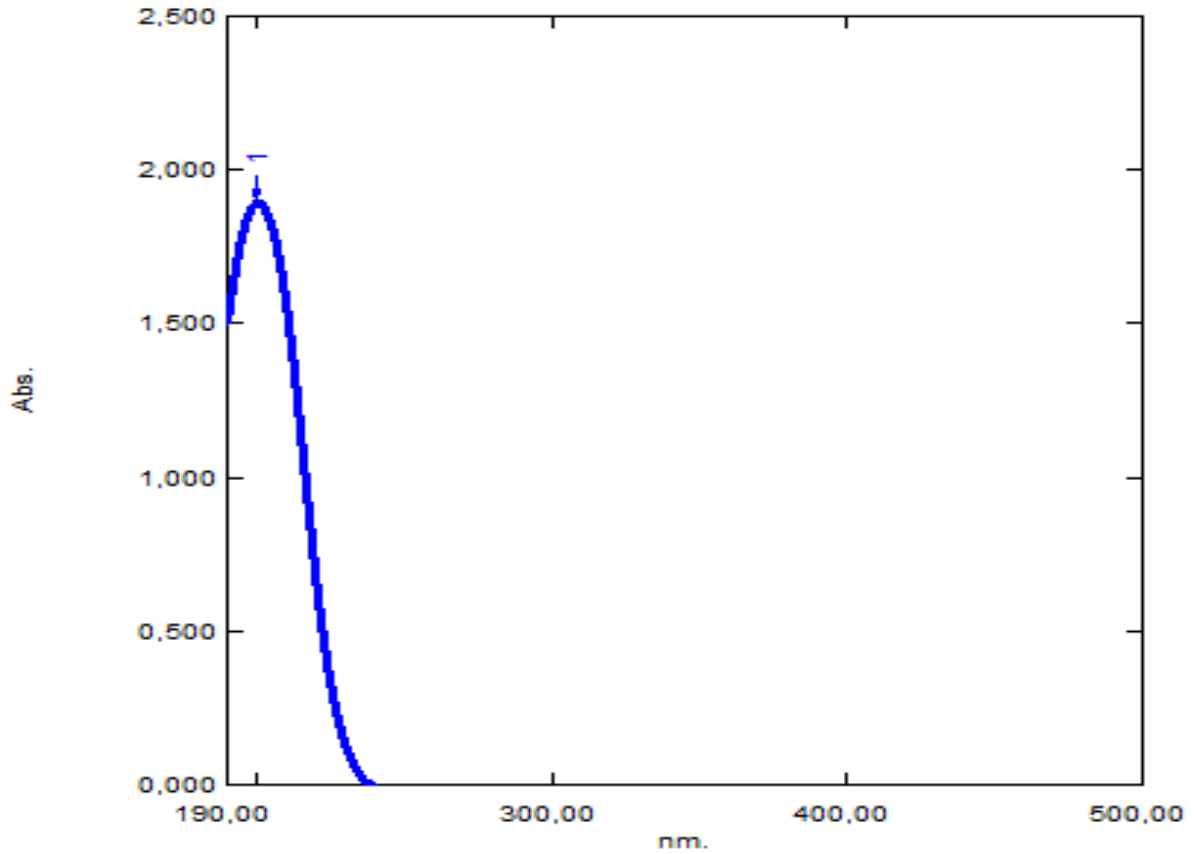
Şekil 3.17 Çinko(II) - Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu mol oranları grafiği

Tablo 3.5 Çinko(II) - Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu  
mol oranları değerleri

| CL/CM | Abs   |
|-------|-------|
| 0,0   | 0,000 |
| 0,5   | 0,110 |
| 1,0   | 0,298 |
| 1,5   | 0,393 |
| 2,0   | 0,453 |
| 2,5   | 0,565 |
| 3,0   | 0,641 |
| 3,5   | 0,752 |
| 4,0   | 0,808 |
| 4,5   | 0,871 |
| 5,0   | 1,065 |
| 5,5   | 1,127 |
| 6,0   | 1,227 |
| 6,5   | 1,276 |
| 7,0   | 1,347 |
| 7,5   | 1,438 |
| 8,0   | 1,567 |
| 8,5   | 1,575 |
| 9,0   | 1,825 |
| 9,5   | 1,880 |

### 3.2.1.6. Kadmiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi

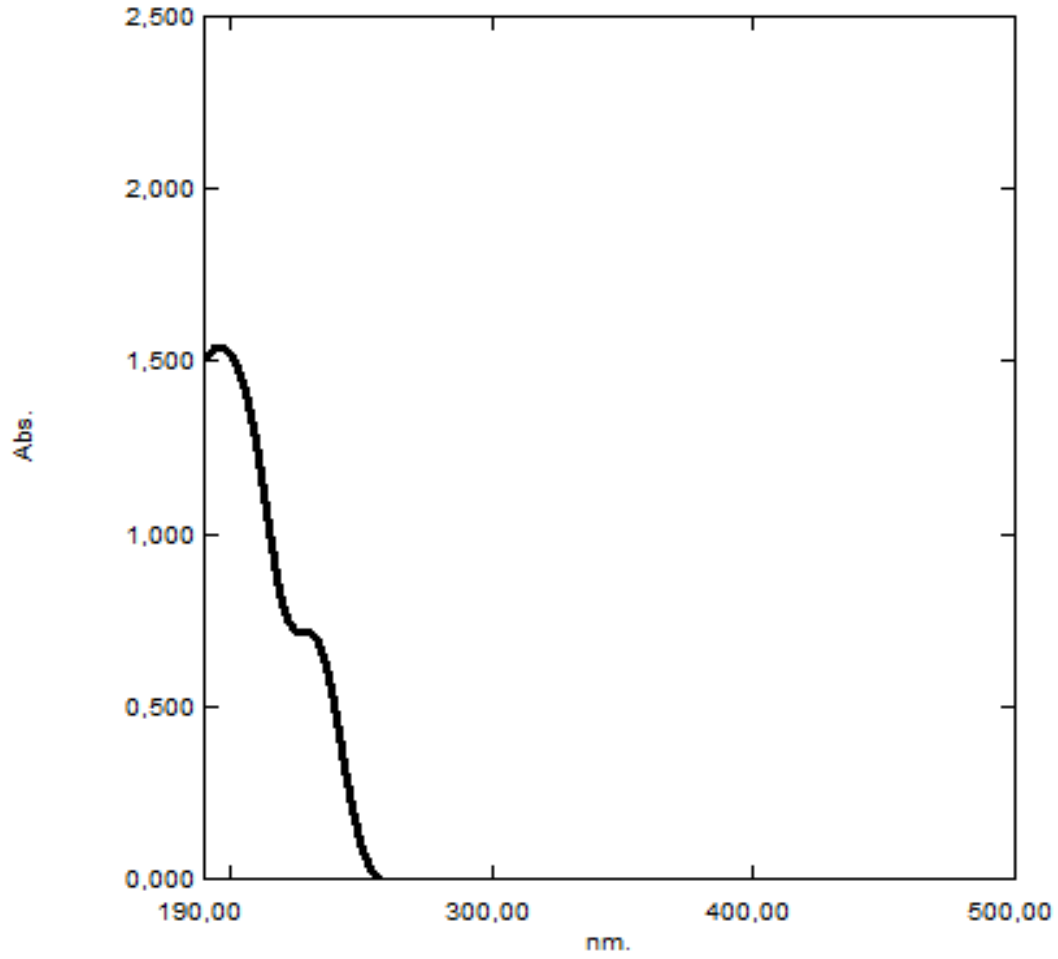
Kadmiyumun spektrofotometrik tayin için hazırlanmış  $1,00 \cdot 10^{-2} \text{M}$  kadmiyum(II), çözeltisi  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ 'a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ) kadmiyumun çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak Metformin HCl -kadmiyum(II) karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için Metformin HCl -kadmiyum(II) kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Kadmiyum(II)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.18, 3.19, 3.20) verilmiştir.



Şekil 3.18 Kadmiyum(II) metale ait spektrum

— Kadmiyum(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

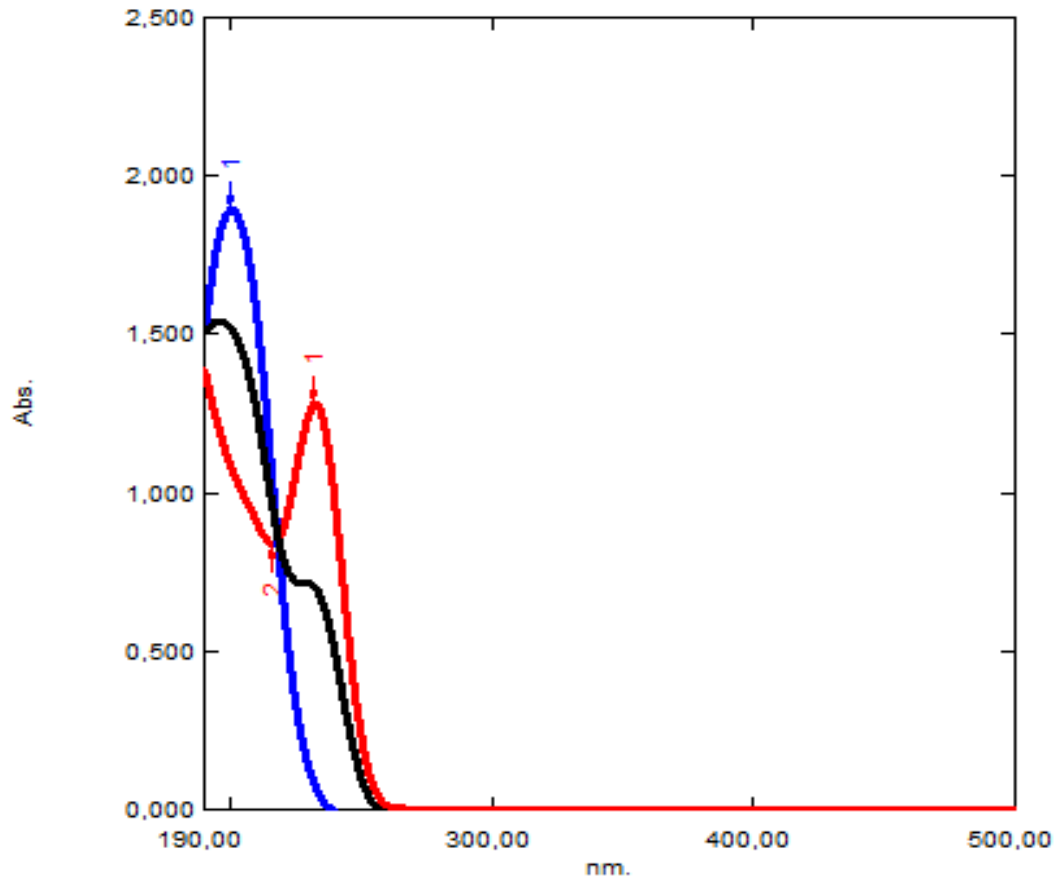
|                |       |
|----------------|-------|
| $\lambda$ (nm) | A     |
| 200,00         | 1,895 |



Şekil 3.19 Kadmiyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum

— Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ) - Kadmiyum (II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 195,92         | 1,540 |
| 231,46         | 0,713 |



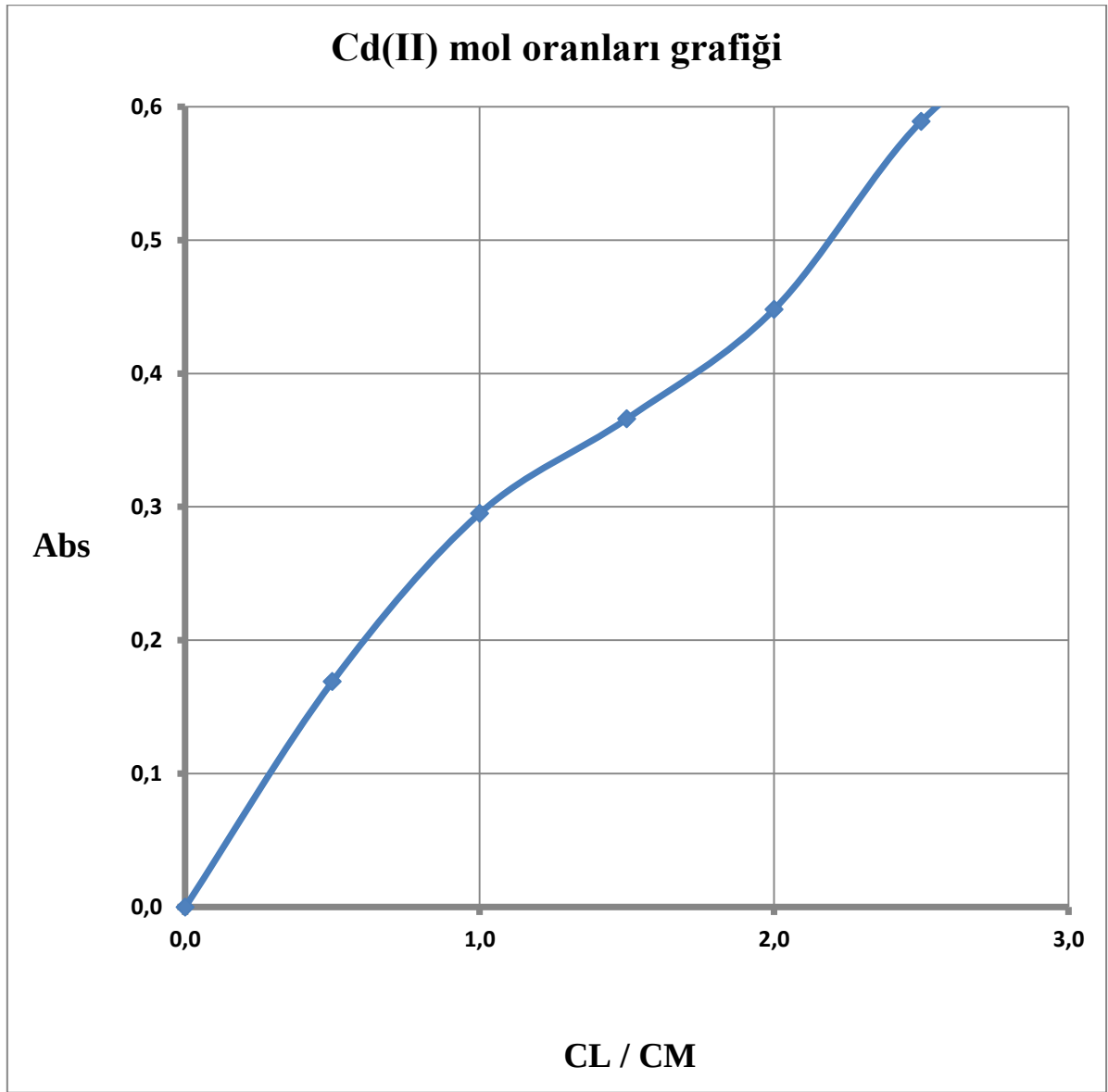
Şekil 3.20 Kadmiyum(II), Metformin HCl ve Kadmiyum(II)-Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Kadmiyum(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )
- Metformin HCl -Kadmiyum(II)
- Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

Kadmiyum(II) – Metformin HCl kompleksinin mol oranları yöntemiyle incelenmesi:

Uygulanan mol oranları yönteminde kadmiyum (II) çözeltisinin sabit konsantrasyonuna karşı, farklı konsantrasyonlarda metformin HCl içeren bir dizi çözeltisi toplam hacim aynı kalacak şekilde hazırlanarak spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi (Şekil 3.21).

Mol oranları yöntemi ile yapılan deneysel çalışmada,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  kadmiyum(II) çözeltisi her seferinde 0,5 ml sabit olarak,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl hacmi 0 ml den başlayıp 0,5 ml artan hacimlerde kadmiyum(II) çözeltisinin üzerine ilave edildi ve toplam hacim 10 ml’de sabit kalacak şekilde distile su ile tamamlanarak hazırlanıp spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi.



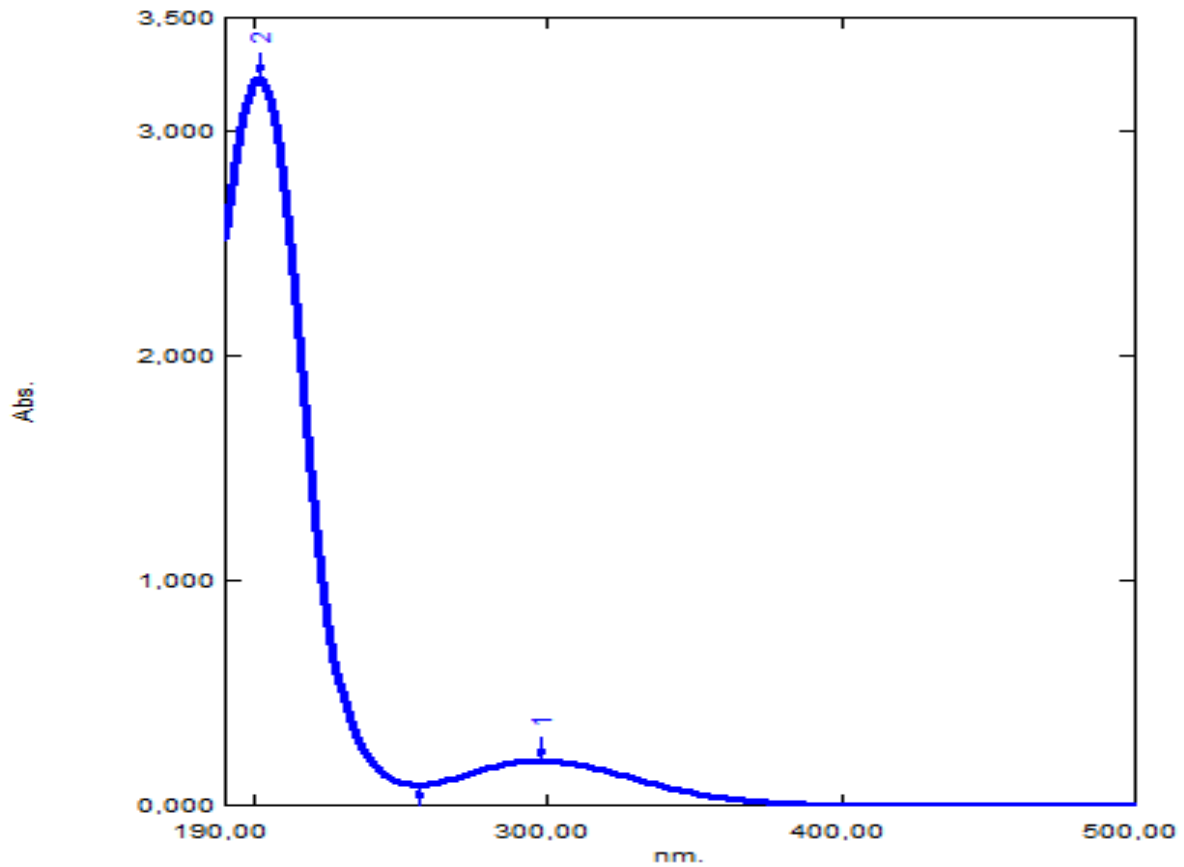
Şekil 3.21 Kadmiyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu mol oranları grafiği

Tablo 3.6 Kadmiyum(II)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2) kompleks oluşumu  
mol oranları değerleri

| CL/CM | Abs   |
|-------|-------|
| 0,0   | 0,000 |
| 0,5   | 0,169 |
| 1,0   | 0,295 |
| 1,5   | 0,366 |
| 2,0   | 0,448 |
| 2,5   | 0,589 |
| 3,0   | 0,670 |
| 3,5   | 0,737 |
| 4,0   | 0,815 |
| 4,5   | 0,922 |
| 5,0   | 1,042 |
| 5,5   | 1,116 |
| 6,0   | 1,182 |
| 6,5   | 1,272 |
| 7,0   | 1,369 |
| 7,5   | 1,458 |
| 8,0   | 1,561 |
| 8,5   | 1,651 |
| 9,0   | 1,748 |
| 9,5   | 1,884 |

### 3.2.1.7. Demir (III)- Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi.

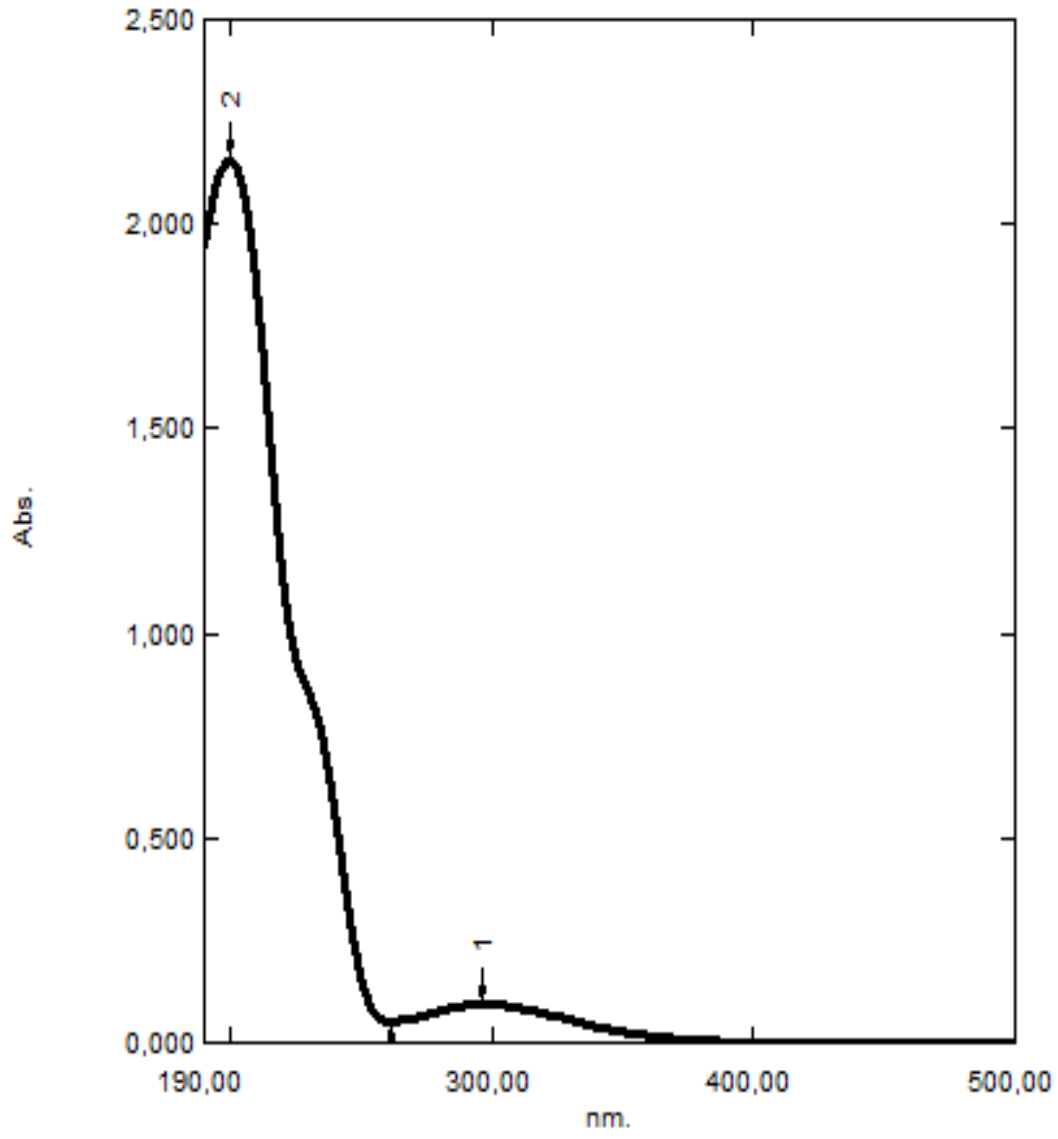
Demir'in spektrofotometrik tayin için hazırlanmış  $1,00 \cdot 10^{-2} \text{M}$  Demir(III), çözeltisi  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ 'a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ), Demir(III) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak Metformin HCl - Demir(III) karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için Metformin HCl - Demir(III) kompleksinin olduğu gözlenmiştir. Demir(III)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.22, 3.23, 3.24) verilmiştir.



Şekil 3.22 Demir(III) metaline ait spektrum

— Demir(III)( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

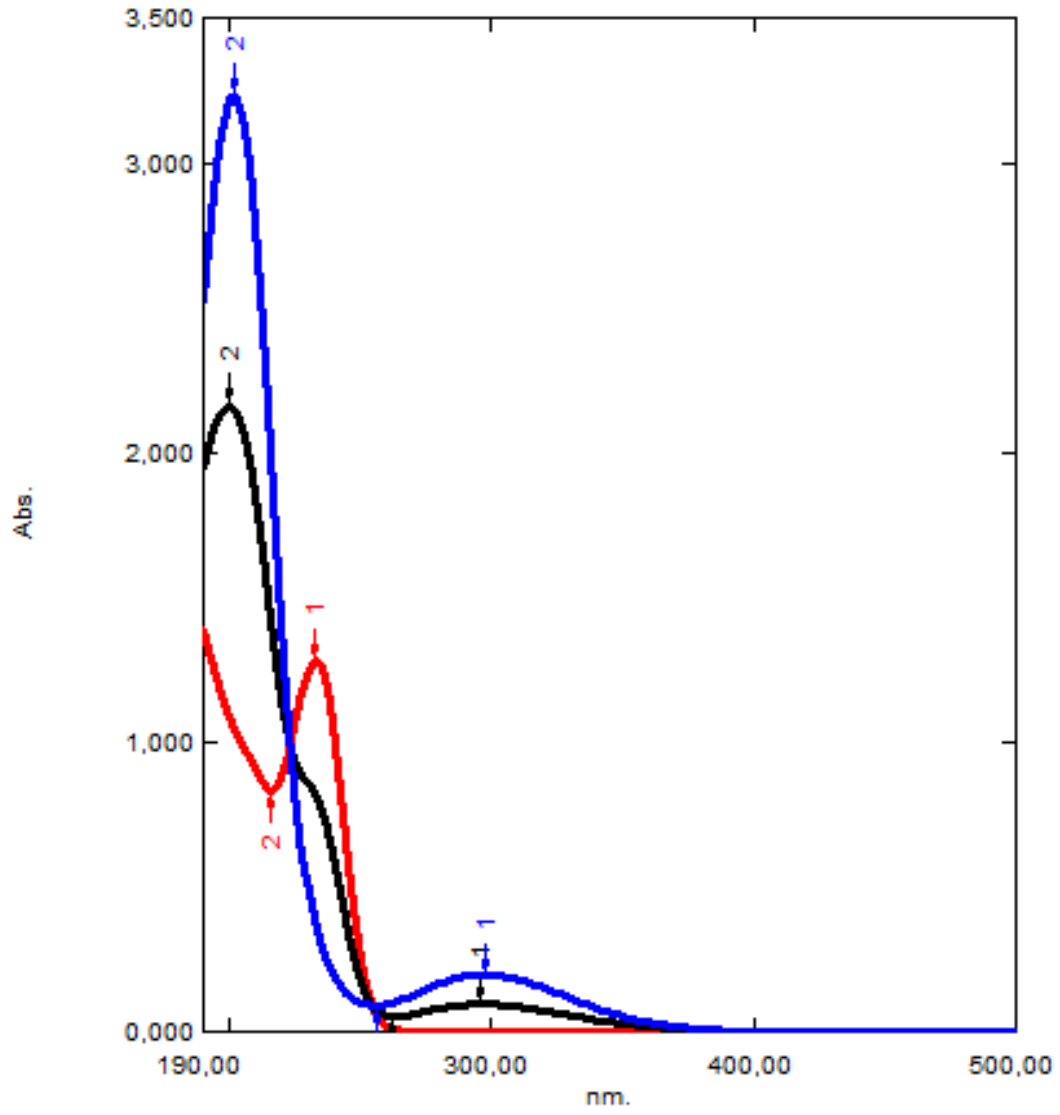
| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 202,00         | 3,236 |
| 298,00         | 0,197 |



Şekil 3.23 Demir(III)-Metformin HCl kompleksine ait spektrum

— Metformin HCl( $1,00 \cdot 10^{-4}$ M) - Demir(III) ( $1,00 \cdot 10^{-4}$ M)

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 200,00         | 2,153 |
| 230,48         | 0,846 |



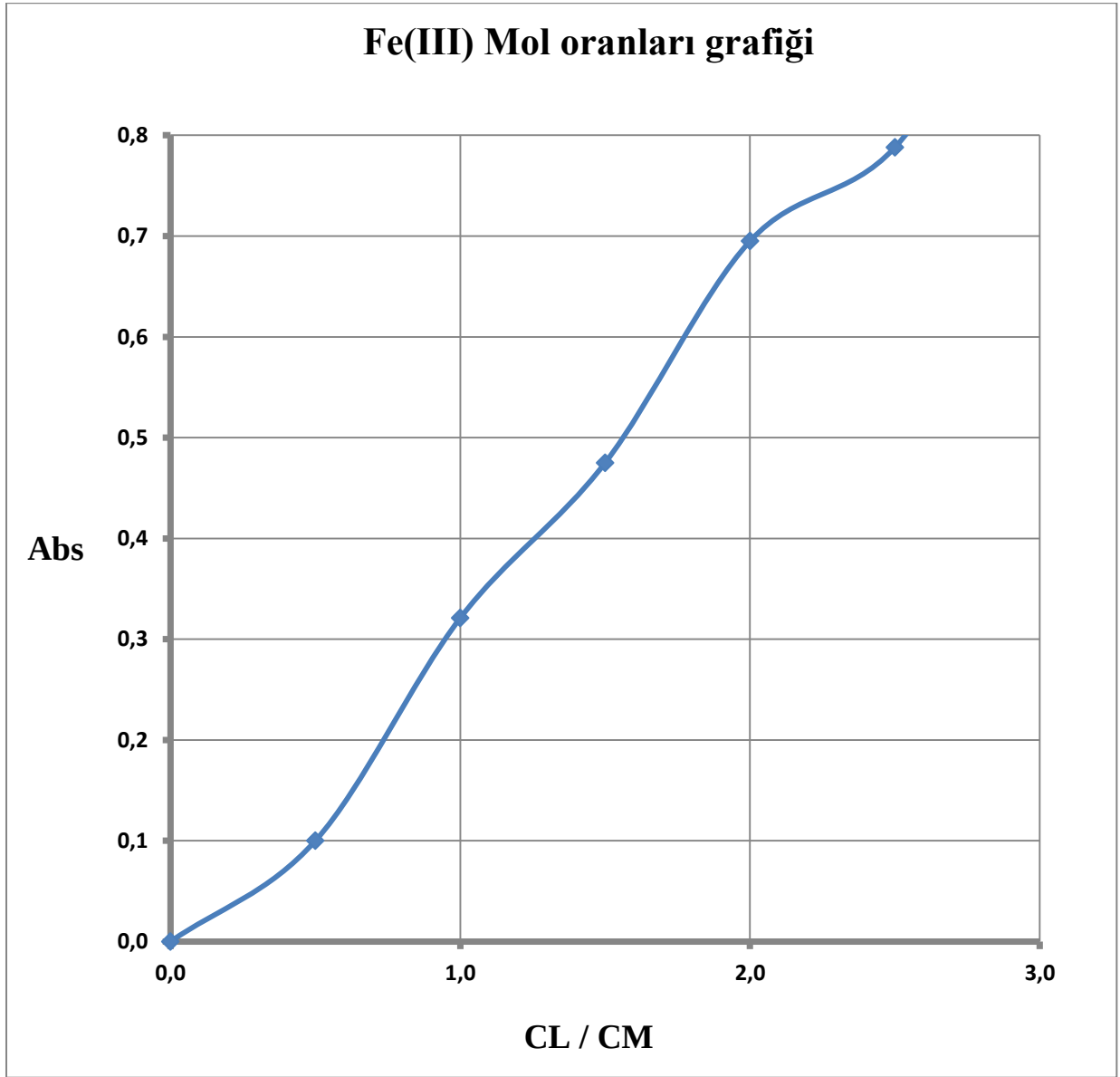
Şekil 3.24 Demir(III), Metformin HCl ve Demir(III)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Demir(III) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )
- Metformin HCl - Demir(III)
- Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

Demir (III) – Metformin HCl kompleksinin mol oranları yöntemiyle incelenmesi:

Uygulanan mol oranları yönteminde demir (III) çözeltisinin sabit konsantrasyonuna karşı, farklı konsantrasyonlarda metformin HCl içeren bir dizi çözeltisi toplam hacim aynı kalacak şekilde hazırlanarak spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi (Şekil 3.25).

Mol oranları yöntemi ile yapılan deneysel çalışmada,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  demir(III) çözeltisi her seferinde 0,5 ml sabit olarak,  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl hacmi 0 ml den başlayıp 0,5 ml artan hacimlerde demir(III) çözeltisinin üzerine ilave edildi ve toplam hacim 10 ml’de sabit kalacak şekilde distile su ile tamamlanarak hazırlanıp spektrumları alındı ve mol oranları grafiği çizildi.



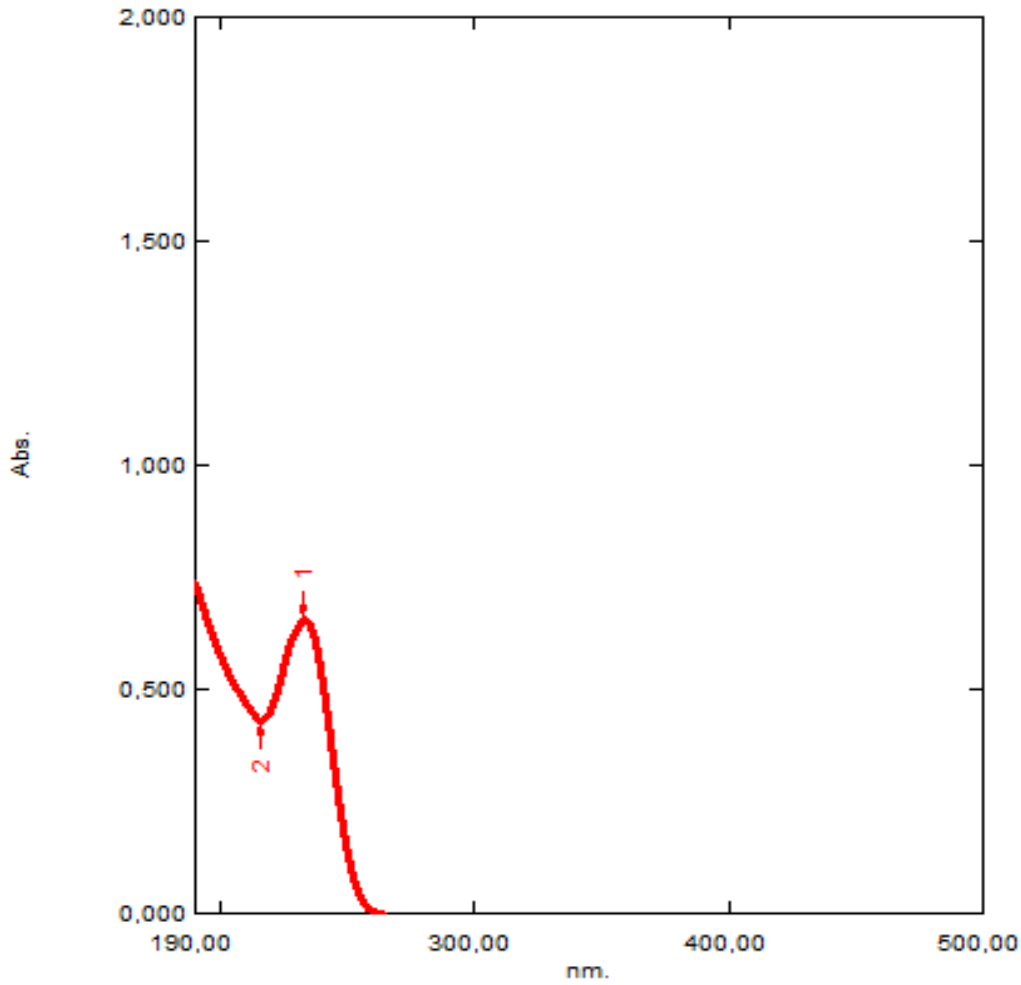
Şekil 3.25 Demir(III)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2)  
Kompleks oluşumu mol oranları grafiği

Tablo 3.7 Demir(III)- Metformin HCl kompleksine ait (1:2) Kompleks oluşumu mol oranları değerleri

| CL/CM | Abs   |
|-------|-------|
| 0,0   | 0,000 |
| 0,5   | 0,100 |
| 1,0   | 0,321 |
| 1,5   | 0,475 |
| 2,0   | 0,695 |
| 2,5   | 0,788 |
| 3,0   | 1,006 |
| 3,5   | 1,147 |
| 4,0   | 1,300 |
| 4,5   | 1,452 |
| 5,0   | 1,608 |
| 5,5   | 1,780 |
| 6,0   | 1,940 |
| 6,5   | 2,110 |
| 7,0   | 2,271 |
| 7,5   | 2,406 |
| 8,0   | 2,603 |
| 8,5   | 2,748 |
| 9,0   | 2,897 |
| 9,5   | 3,132 |

### 3.2.1.8. Metformin HCl'in ( $0,50 \cdot 10^{-4}$ M) spektrofotometrik tayini

Metformin HCl 'ün spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4}$ M Metformin HCl çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4}$ M olacak şekilde spektrofotometrik ölçümü alındı. Metformin HCl için (Şekil 3.26 )'da verilmiştir.



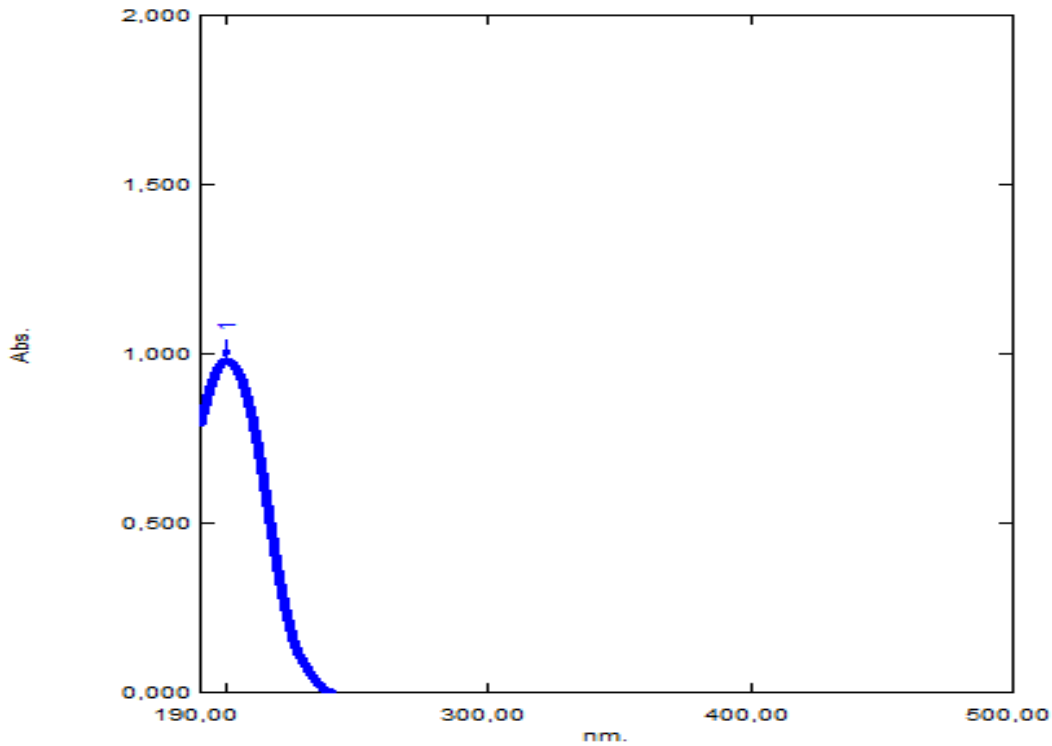
Şekil 3.26 Metformin HCl ligandına ait spektrum

— Metformin HCl ( $0,50 \cdot 10^{-4}$ )

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 233,40         | 0,657 |
| 191,97         | 0,707 |

### 3.2.1.9. Magnezyum–Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi

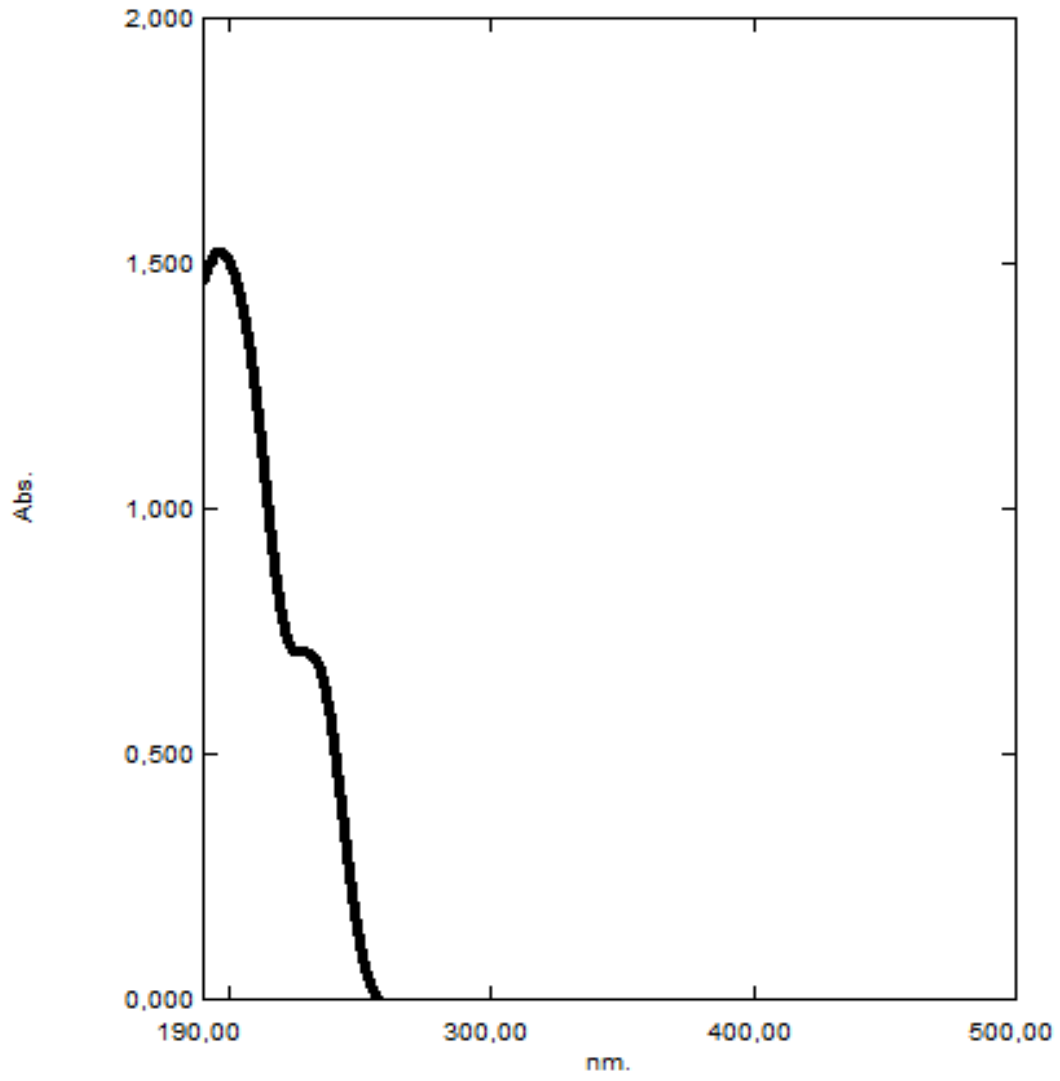
Magnezyum (II) 'nin spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  magnezyum (II) çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$  olacak şekilde metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Metformin HCl 'ün spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  Metformin HCl çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$  olacak şekilde spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  Metformin HCl ve  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  magnezyumun(II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak magnezyumun(II) - Metformin HCl karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için magnezyumun(II)- Metformin HCl kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Magnezyum(II)- Metformin HCl kompleksi için ( Şekil 3.27, 3.28, 3.29 ), verilmiştir.



Şekil 3.27 Magnezyum(II) metaline ait spektrum

— Magnezyum (II) ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

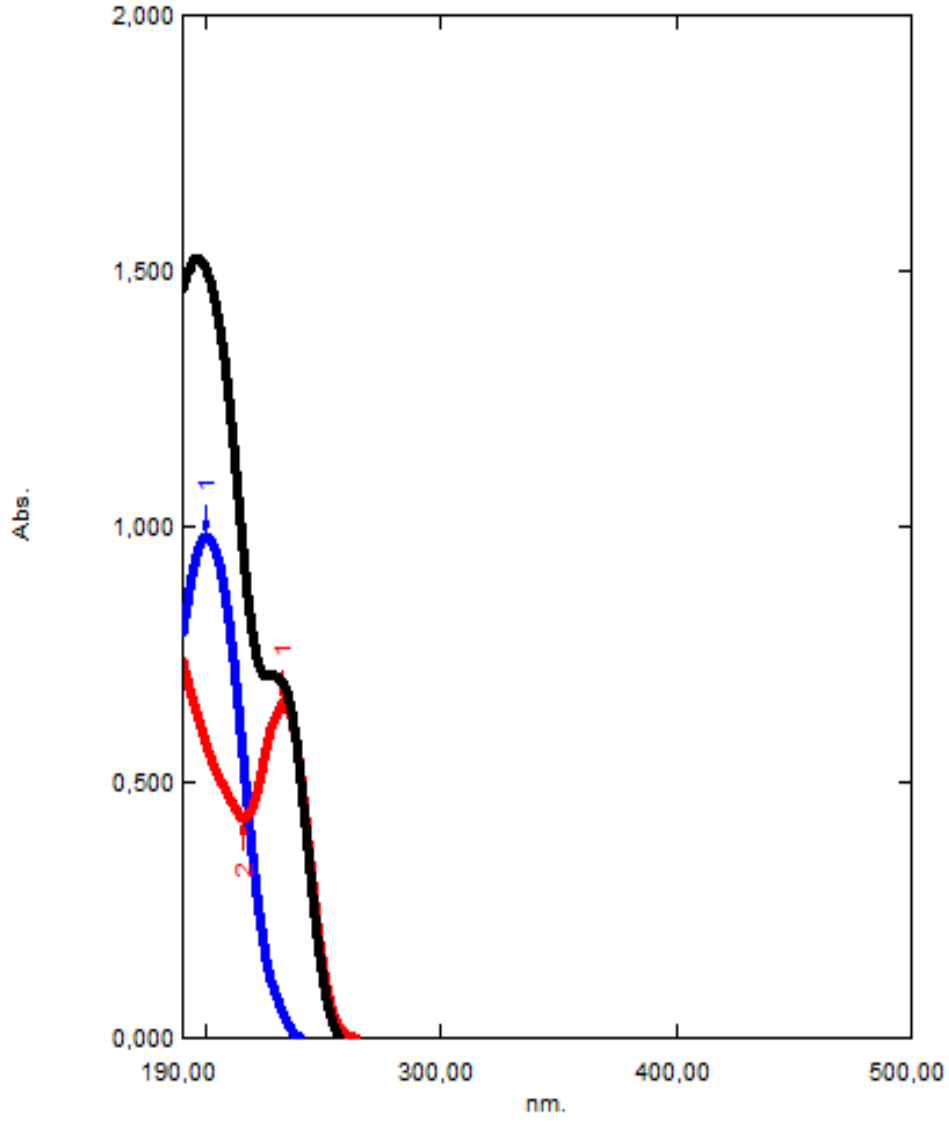
| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 200,00         | 0,985 |



Şekil 3.28 Magnezyum (II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum

— Magnezyum (II) ( $1,00 \cdot 10^{-4}$  M )- Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4}$  M)

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 196,91         | 1,515 |
| 230,48         | 0,702 |

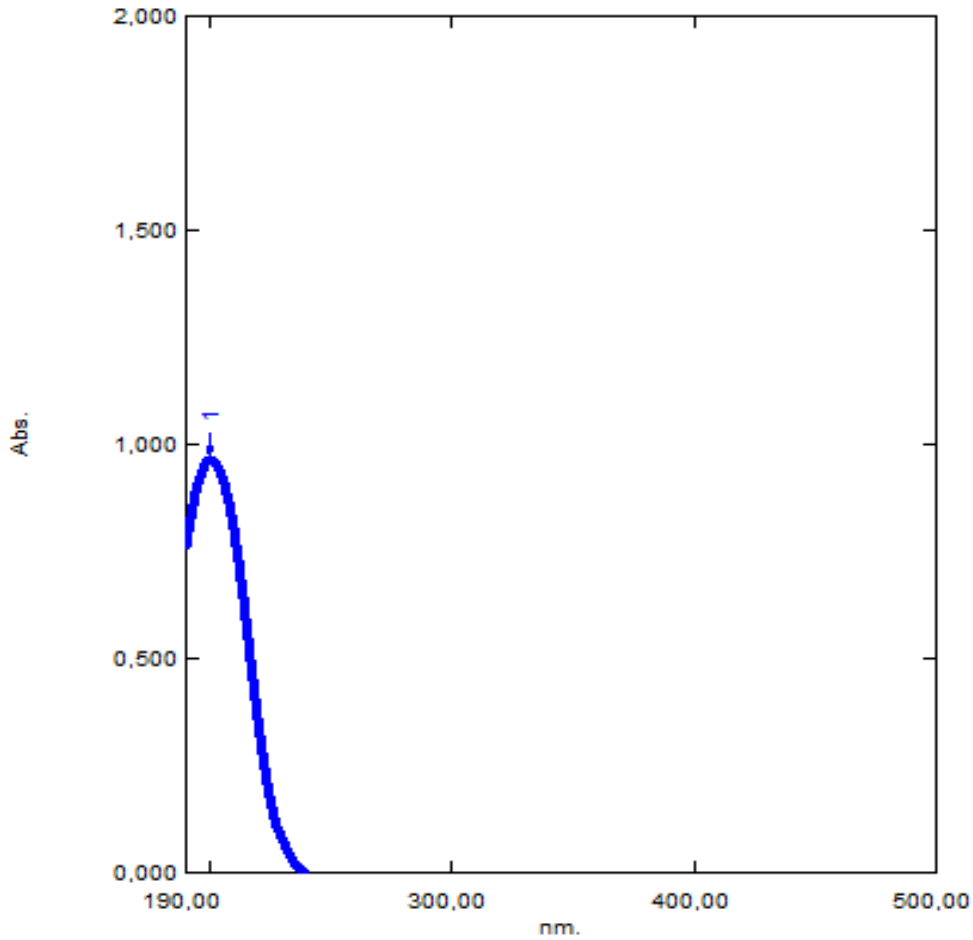


Şekil 3.29 Magnezyum (II), Metformin HCl ve Magnezyum(II)-  
Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Magnezyum(II) ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )
- Magnezyumun(II)- Metformin HCl
- Metformin HCl ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

### 3.2.1.10. Kalsiyum – Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi

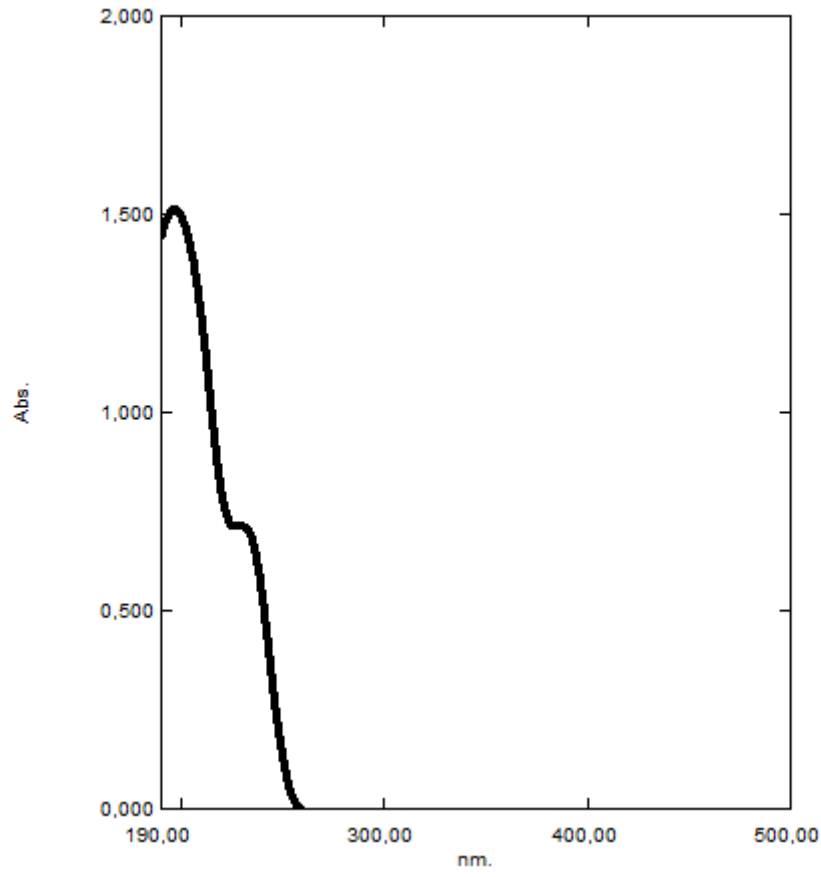
Kalsiyum (II) 'nin spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  kalsiyum (II) çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4}M$  olacak şekilde metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Metformin HCl 'ün spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  Metformin HCl çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4}$  olacak şekilde spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  Metformin HCl ve  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  kalsiyum (II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak kalsiyum (II) - Metformin HCl karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için kalsiyum (II)- Metformin HCl kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Kalsiyum (II)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.30, 3.31, 3.32), verilmiştir.



Şekil 3.30 Kalsiyum(II) metale ait spektrum

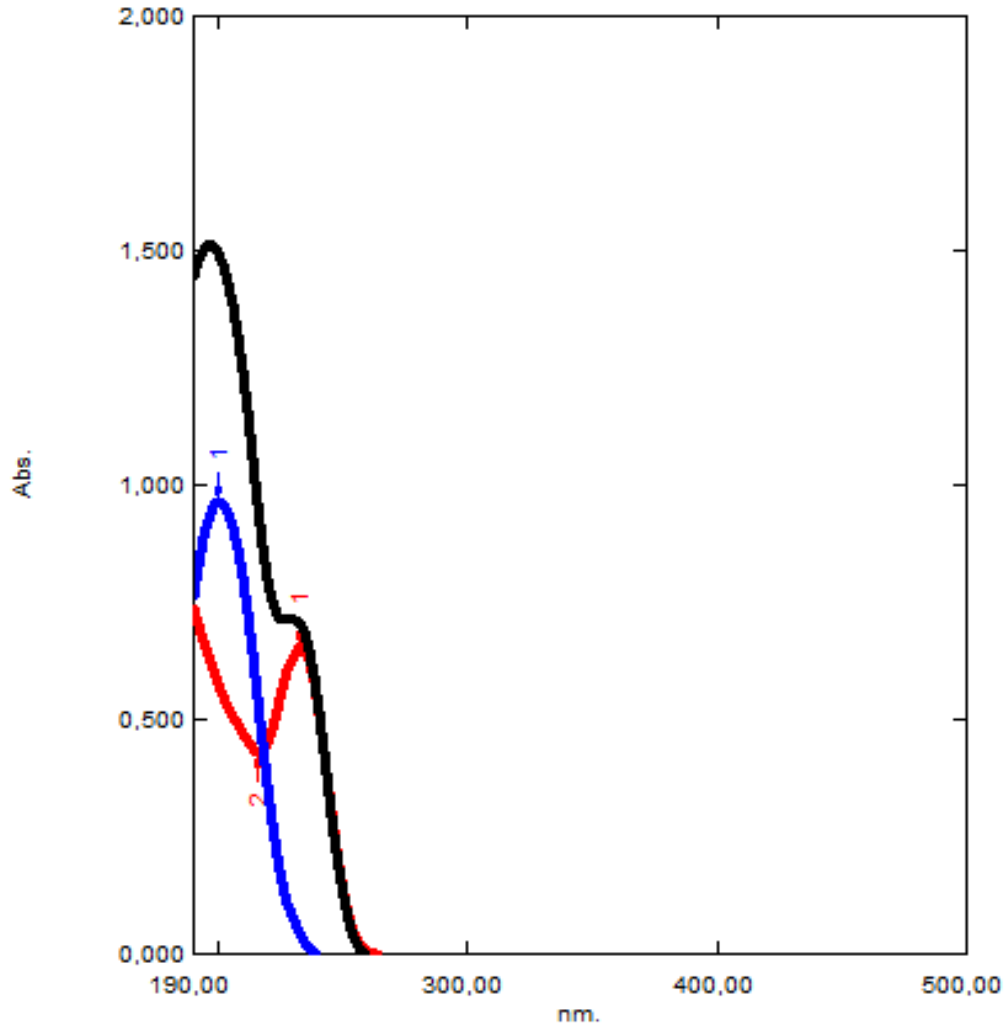
— Kalsiyum(II) ( $0,50 \cdot 10^{-4}M$ )

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 200,00         | 0,955 |



Şekil 3.31 Kalsiyum(II)– Metformin HCl kompleksine ait spektrum  
 — Metformin HCl - Kalsiyum(II)

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 195,92         | 1,505 |
| 232,45         | 0,707 |

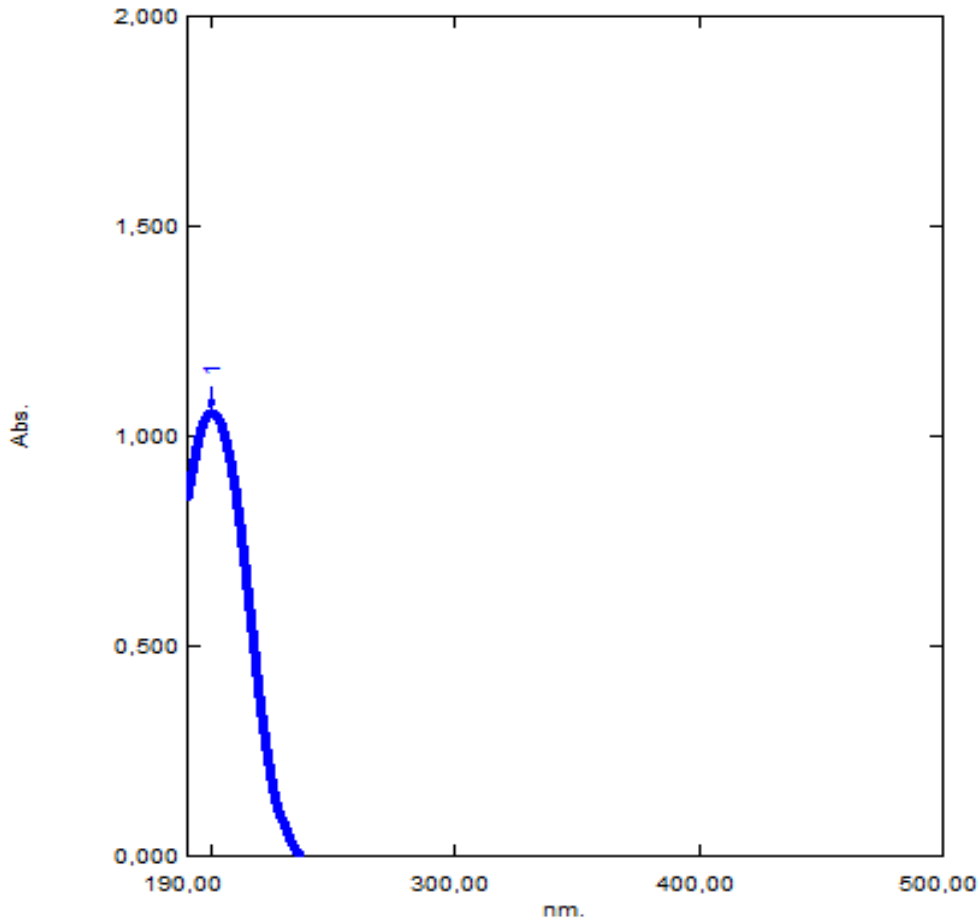


Şekil 3.32 Kalsiyum (II), Metformin HCl ve Kalsiyum (II)–  
Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Kalsiyum(II) (0,50.10<sup>-4</sup> M )
- Metformin HCl - Kalsiyum(II)
- Metformin HCl (0,50.10<sup>-4</sup> M)

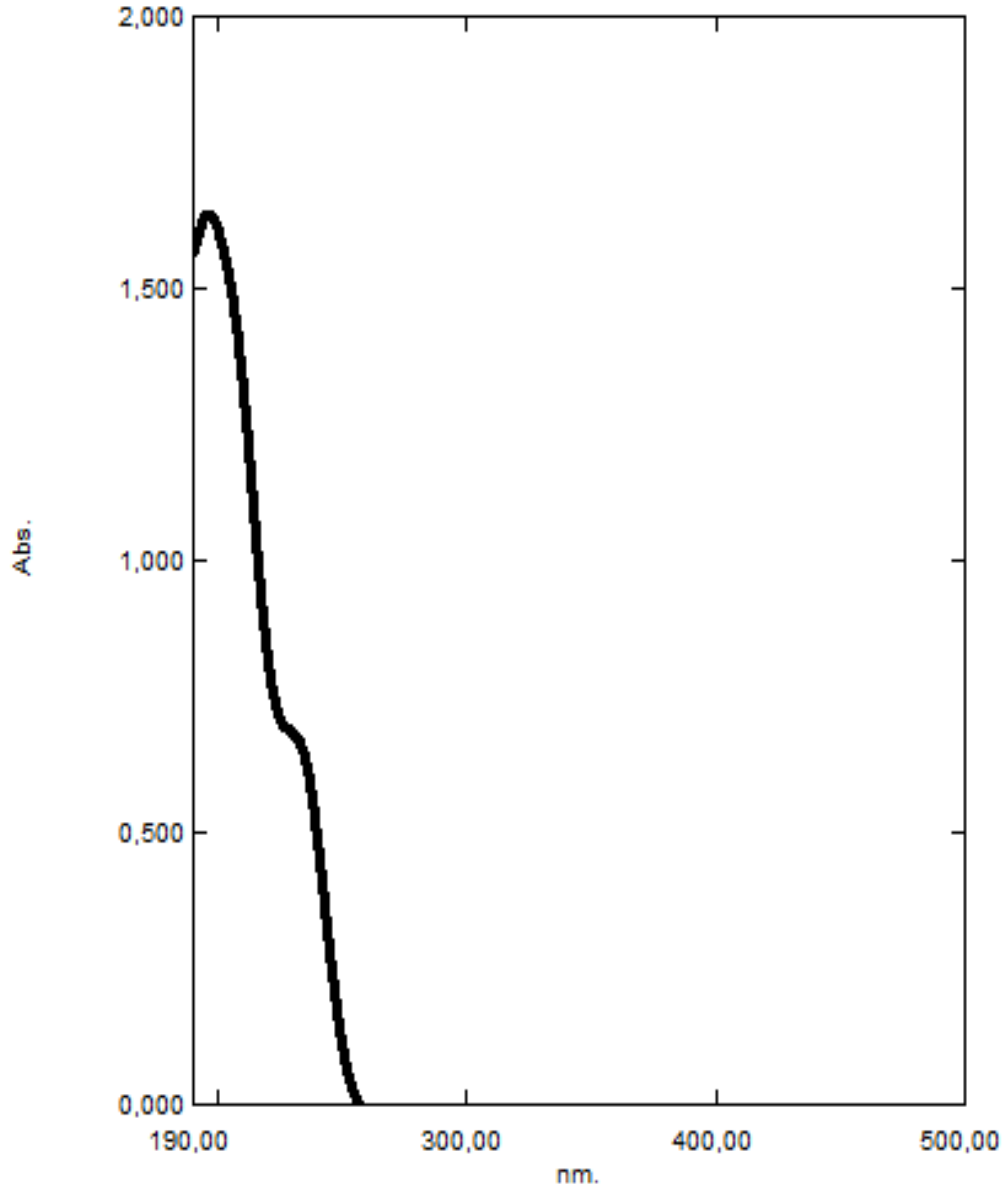
### 3.2.1.11. Bakır (II)– Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi

Bakır (II) 'nin spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  bakır (II) çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4}M$  olacak şekilde metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Metformin HCl 'ün spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  Metformin HCl çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4}$  olacak şekilde spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  Metformin HCl ve  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  bakır (II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak bakır (II) - Metformin HCl karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için bakır (II)- Metformin HCl kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Bakır (II)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.33, 3.34, 3.35), verilmiştir.



Şekil 3.33 Bakır(II) metale ait spektrum

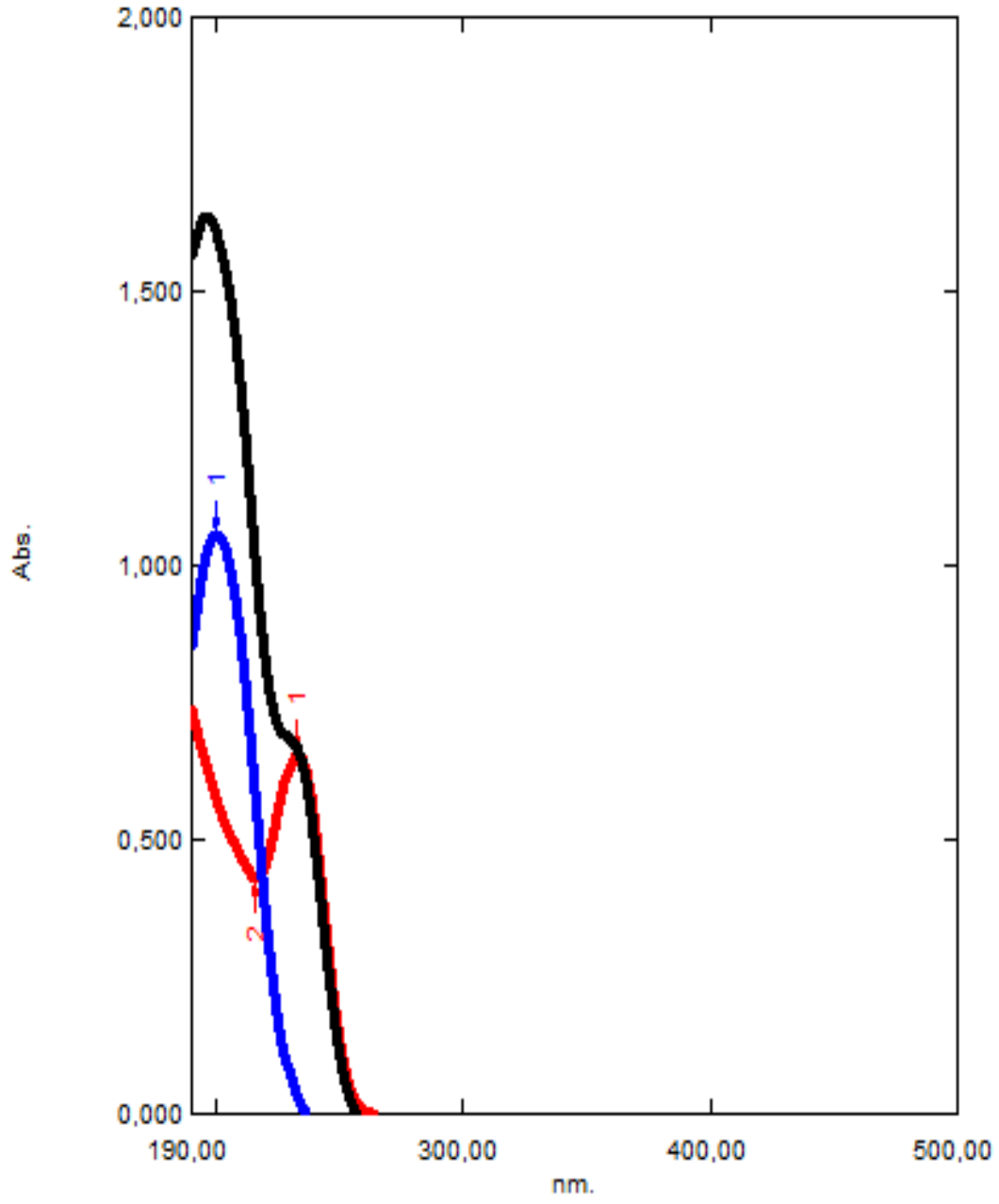
|                |                                     |
|----------------|-------------------------------------|
| —              | Bakır(II) ( $0,50 \cdot 10^{-4}M$ ) |
| $\lambda$ (nm) | A                                   |
| 200,00         | 1,040                               |



Şekil 3.34 Bakır(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum

— Metformin HCl( $1,00 \cdot 10^{-4}$ M) - Bakır(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4}$ M)

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 196,91         | 1,611 |
| 231,46         | 0,672 |



Şekil 3.35 Bakır(II), Metformin HCl kompleksine ait spektrum

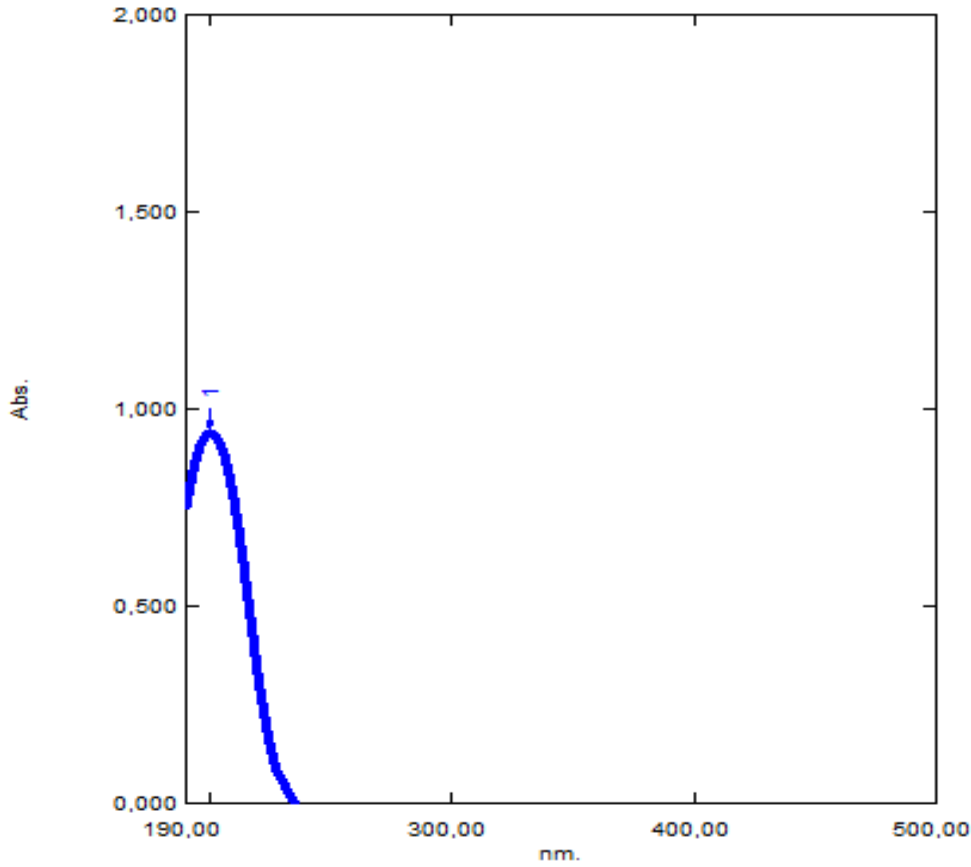
— Bakır(II) ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

— Metformin HCl-Bakır(II)

— Metformin HCl ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

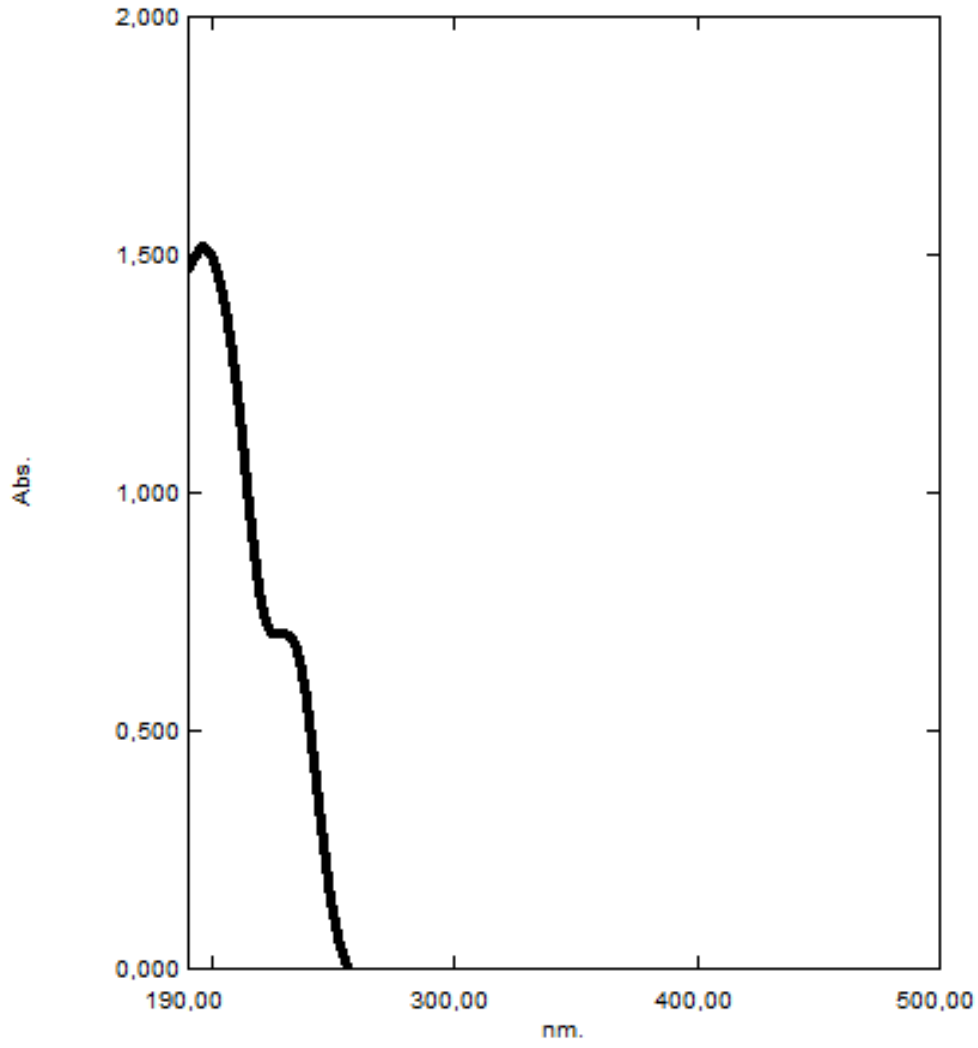
### 3.2.1.12. Çinko (II)– Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi

Çinko (II) 'nin spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  çinko (II) çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4}M$  olacak şekilde metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Metformin HCl 'ün spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  Metformin HCl çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4}$  olacak şekilde spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  Metformin HCl ve  $1,00 \cdot 10^{-4}M$  çinko (II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak çinko (II) - Metformin HCl karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için çinko (II)- Metformin HCl kompleksinin olduğu gözlenmiştir. Çinko (II)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.36, 3.37, 3.38), verilmiştir.



Şekil 3.36 Çinko(II) metaline ait spektrum

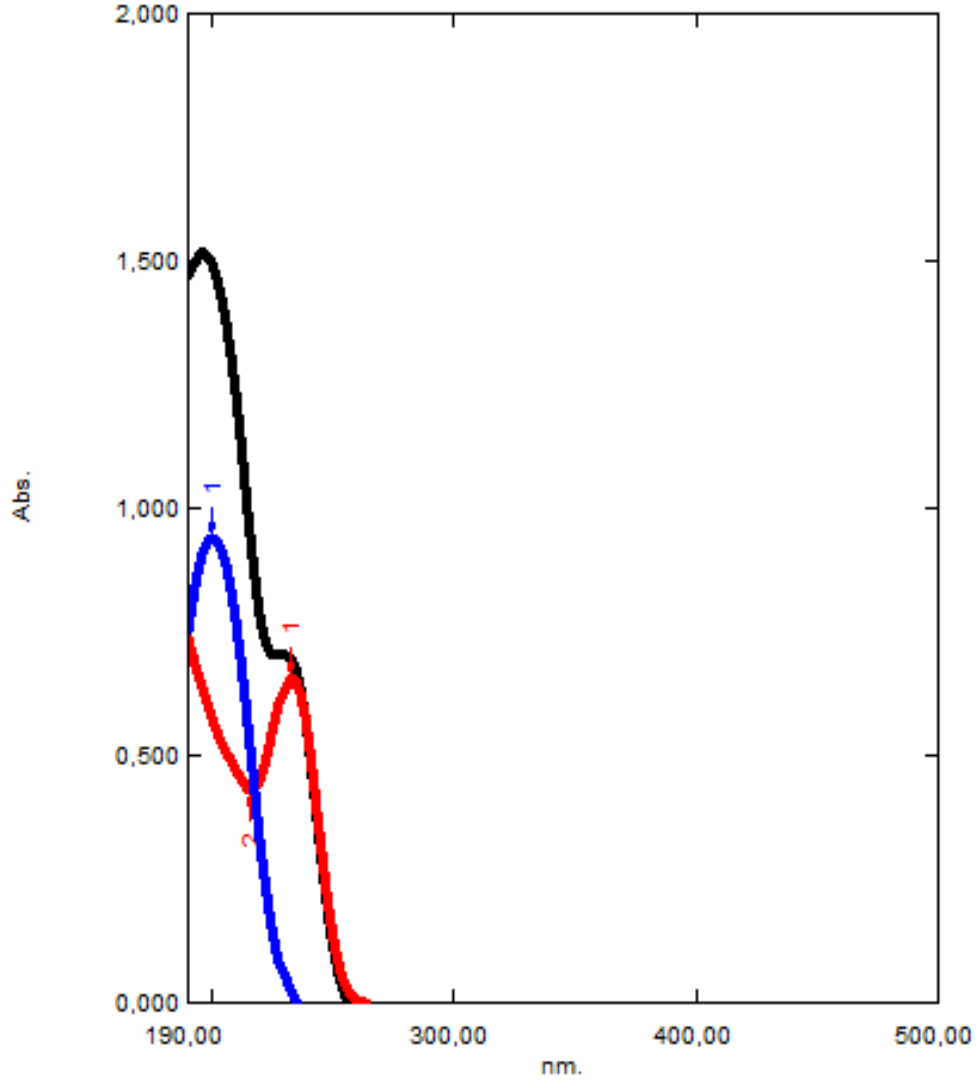
|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| —      | Çinko(II) ( $0,50 \cdot 10^{-4}M$ ) |
| λ (nm) | A                                   |
| 200,00 | 0,939                               |



Şekil 3.37 Çinko(II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum

— Metformin HCl

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 195,92         | 1,510 |
| 233,44         | 0,692 |

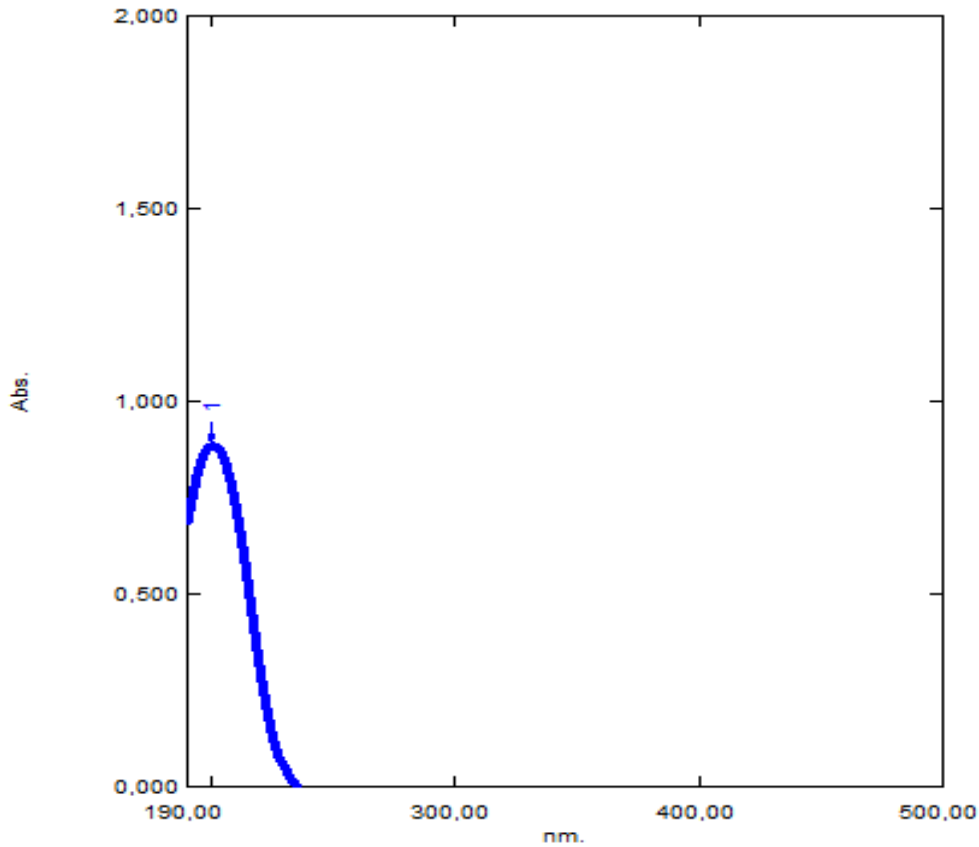


Şekil 3.38 Çinko(II), Metformin HCl ve Çinko(II) - Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Çinko(II) (0,50.10<sup>-4</sup>M)
- Metformin HCl- Çinko(II)
- Metformin HCl (0,50.10<sup>-4</sup>M)

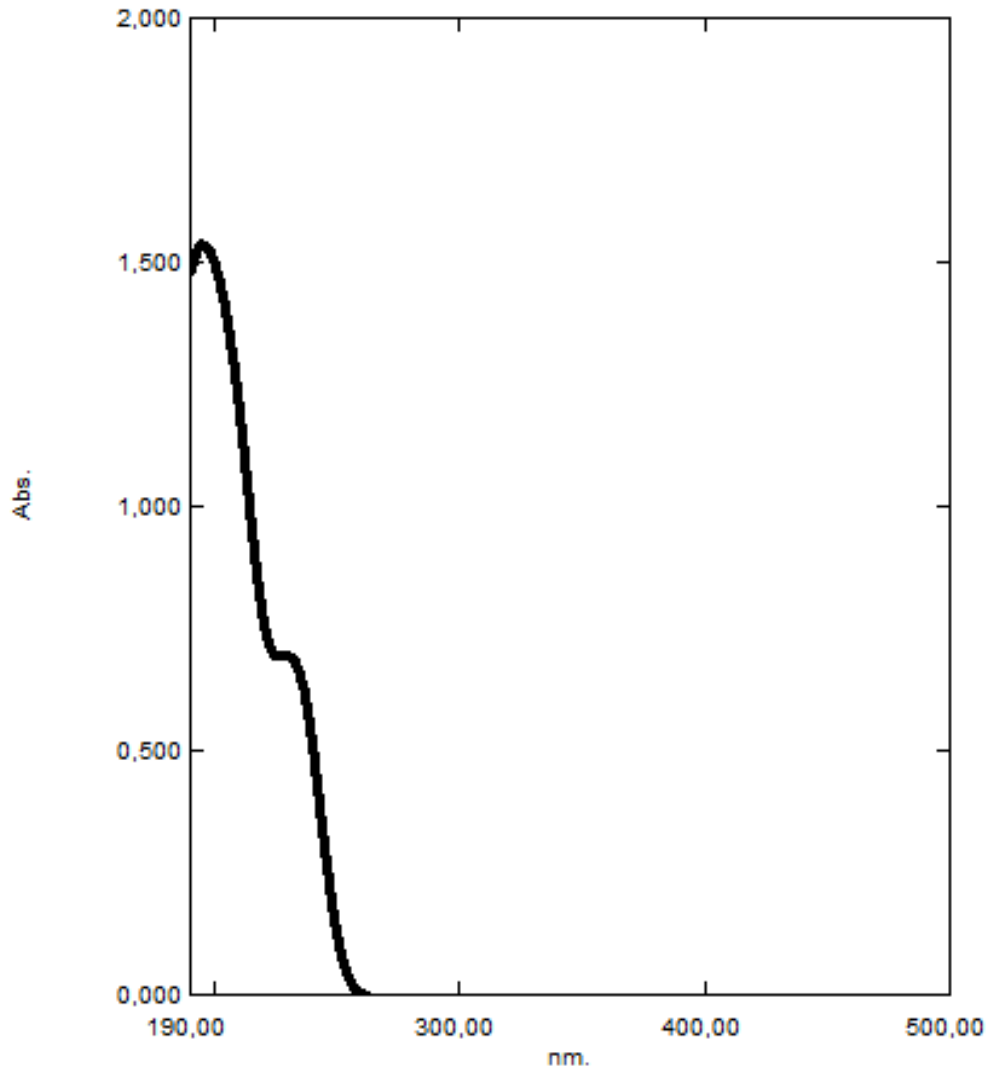
### 3.2.1.13. Kadmiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi

Kadmiyum (II) 'nin spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  kadmiyum (II) çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$  olacak şekilde metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Metformin HCl 'ün spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  Metformin HCl çözeltisi üzerine 3ml su eklenerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$  olacak şekilde spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  Metformin HCl ve  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  kadmiyum (II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak kadmiyum (II) - Metformin HCl karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için kadmiyum (II)- Metformin HCl kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Kadmiyum (II)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.39, 3.40, 3.41), verilmiştir.



Şekil 3.39 Kadmiyum (II) metaline ait spektrum

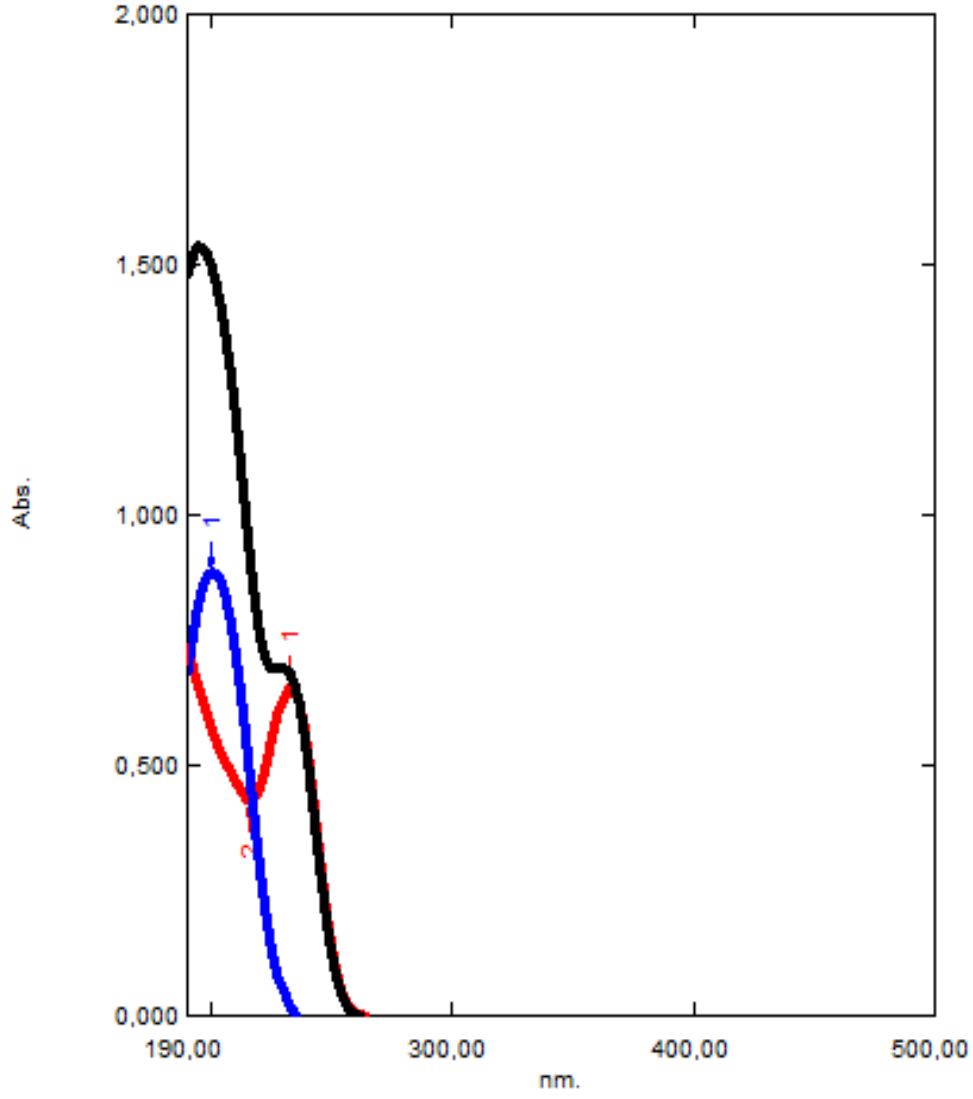
|                |                                                 |
|----------------|-------------------------------------------------|
| —              | Kadmiyum (II) ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ) |
| $\lambda$ (nm) | A                                               |
| 200,00         | 0,879                                           |



Şekil 3.40 Kadmiyum (II)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum

— Metformin HCl -Kadmiyum (II)

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 195,92         | 1,525 |
| 231,46         | 0,692 |

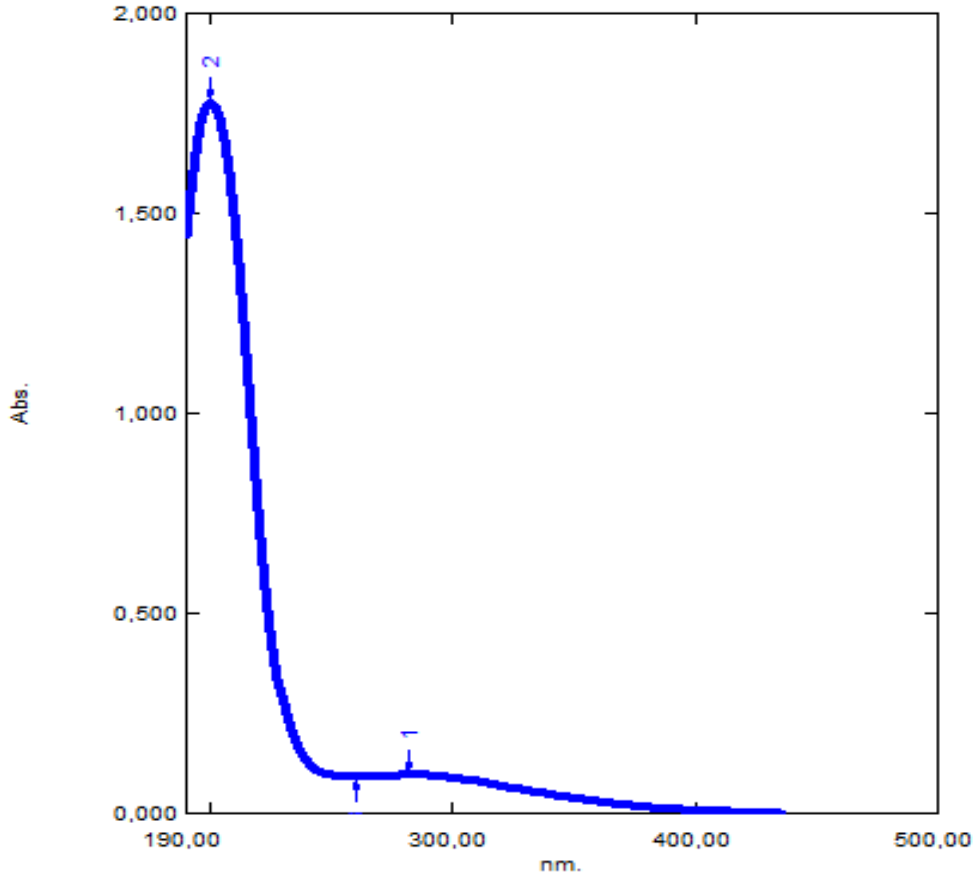


Şekil 3.41 Kadmiyum(II), Metformin HCl ve Kadmiyum(II)-  
Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Kadmiyum(II) ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )
- Metformin HCl -Kadmiyum(II)
- Metformin HCl ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

### 3.2.1.14. Demir (III)- Metformin HCl kompleksinin spektrofotometrik incelenmesi.

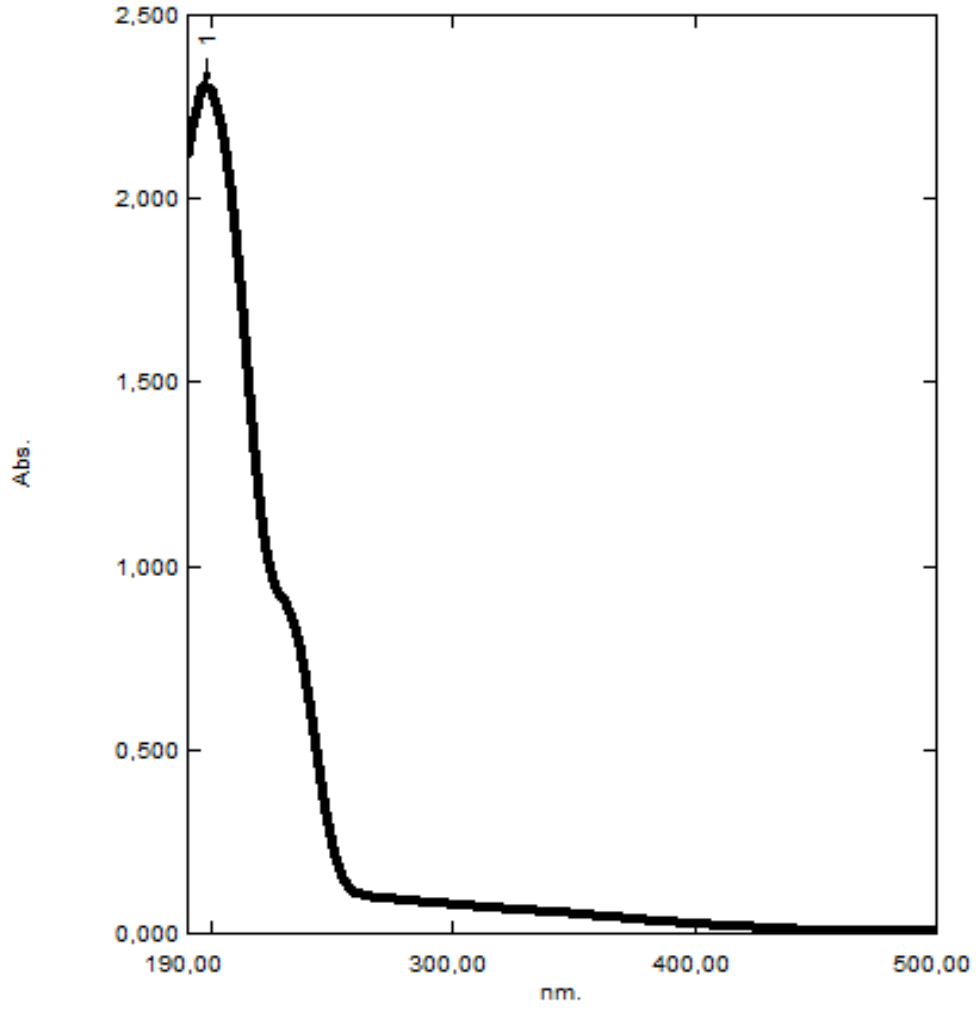
Kadmiyum (II) 'nin spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  kadmiyum (II) çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$  olacak şekilde metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Metformin HCl 'ün spektrofotometrik tayini için, 3ml  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  Metformin HCl çözeltisi üzerine 3ml su ilave edilerek son konsantrasyon  $0,50 \cdot 10^{-4}$  olacak şekilde spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  Metformin HCl ve  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  kadmiyum (II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak kadmiyum (II) - Metformin HCl karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için kadmiyum (II)- Metformin HCl kompleksinin olduğu gözlenmiştir. Kadmiyum (II)- Metformin HCl kompleksi için (Şekil 3.42, 3.43, 3.44), verilmiştir.



Şekil 3.42 Demir(III) metaline ait spektrum

— Demir(III) ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

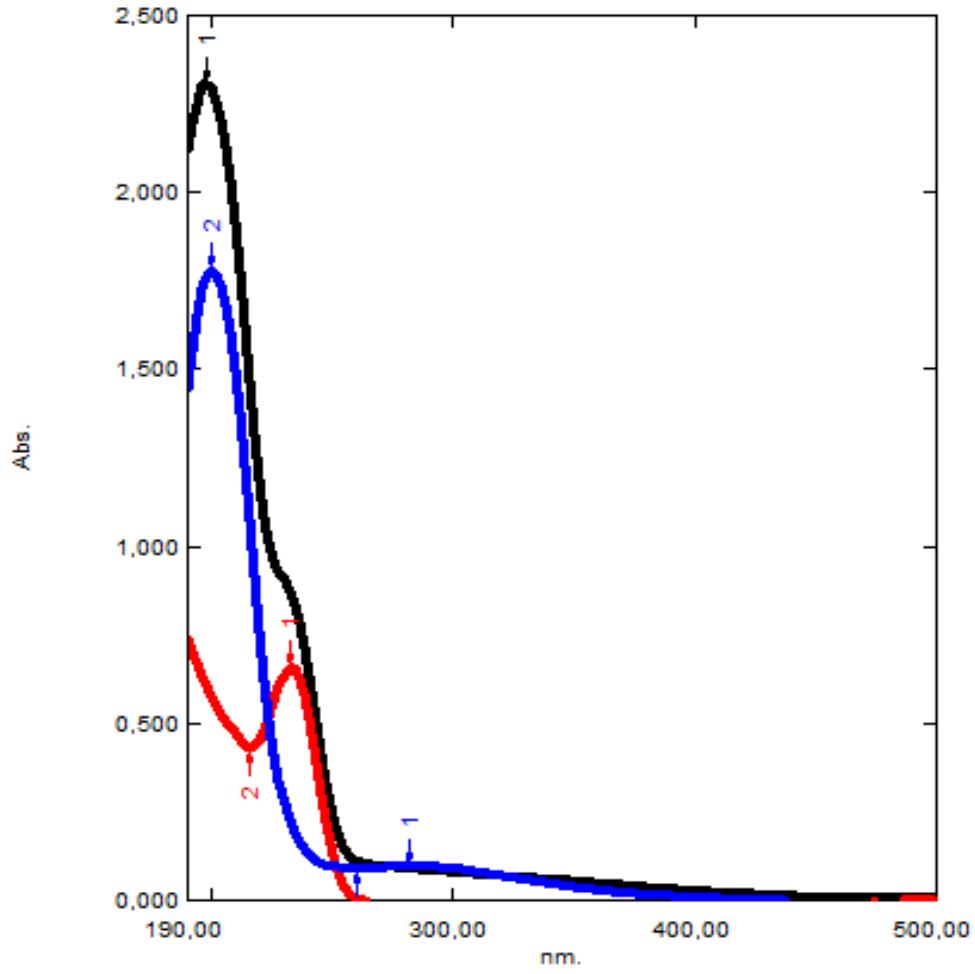
| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 200,00         | 1,773 |
| 297,61         | 0,091 |



Şekil 3.43 Demir(III)-Metformin HCl kompleksine ait spektrum

— Metformin HCl -Demir(III)

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 198,89         | 2,292 |
| 230,48         | 0,903 |



Şekil 3.44 Demir(III), Metformin HCl ve Demir(III)- Metformin HCl kompleksine ait spektrum

- Demir(III) ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )
- Metformin HCl - Demir(III)
- Metformin HCl ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

### 3.2.2. Kararlılık Sabitlerinin Potansiyometrik Tayini

#### 3.2.2.1. Metformin HCl' ün kararlılık sabitinin potansiyometrik tayini

a) Potansiyometrik titrasyon için 5,00 mL 0,100M HClO<sub>4</sub> çözeltisine 5,00 mL 1,00M NaClO<sub>4</sub> eklendi ve 40,0 mL distile su ilave edilerek toplam hacim 50,0 mL'ye tamamlandı. Karışım 0,001N NaOH ile potansiyometrik olarak titre edildi.

Daha sonra yeni hazırlanmış 50,0mL 1,00.10<sup>-2</sup>M metformin çözeltisinden 10,0 mL alındı. Üzerine 5,00 mL 0,100 M HClO<sub>4</sub> çözeltisi ile 5,00 mL 1,00 M NaClO<sub>4</sub> çözeltisi ilave edildi. Son olarak 30,0 mL distile su eklenerek toplam hacim 50,0 mL'ye tamamlandı. Hazırlanan çözelti 0,100 N NaOH ile potansiyometrik olarak titre edildi. Titrasyon sonuçları (Tablo 3.8) ve (Şekil 3.45) de verilmiştir.

b) Metformin HCl'ün protonlama sabitinin bulunması için Calvin-Bjerrum ve Irving-Rossotti tarafından verilen yöntem uyarınca HClO<sub>4</sub> ile HClO<sub>4</sub> – Metformin içeren çözeltilerin titrasyon eğrilerinden (Şekil 3.46) ortalama  $\bar{n}_A$  değerleri hesaplandı. Hesaplama için,

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

formülü kullanıldı. Burada;

$V_0$  = Başlangıç hacmi : 50,00mL

$N$  = Bazın normalitesi : 0,100N

$T_L^0$  = Toplam Ligand konsantrasyonu : 0,002 M

$E^0$  = Asit konsantrasyonu : 0,0102 M

$y$  = Verilen proton sayısı : 0

(Şekil 3.46) dan okunan  $V_1$  ve  $V_2$  hacimleri yardımı ile çeşitli pH değerlerine karşılık gelen  $\bar{n}_A$  değerleri hesaplanır. Elde edilen değerler yardımı ile  $\bar{n}_A = f(\text{pH})$  grafiği çizildi. Sonuçlar (Tablo 3.9) ve (Şekil 3.46)'de verilmiştir.  $\bar{n}_A = f(\text{pH})$  grafiğinden  $\bar{n}_A = 0,5$  değerinde karşılık gelen 1. Protonlanma sabiti  $\log K_1 = 11,02$  ;  $\bar{n}_A = 1,5$  değerinde karşılık gelen 2. Protonlanma sabiti  $\log K_2 = 2,79$  olarak bulundu.

$$\bar{n}_A = 0,5 \text{ için } \log K_1 = 11,02 ; K_1 = 1,05 \cdot 10^{11}$$

$$\bar{n}_A = 1,5 \text{ için } \log K_2 = 2,79 ; K_2 = 6,46 \cdot 10^{11} \text{ 'dir.}$$

Metformin HCl'ün asitlik sabiti ise ;

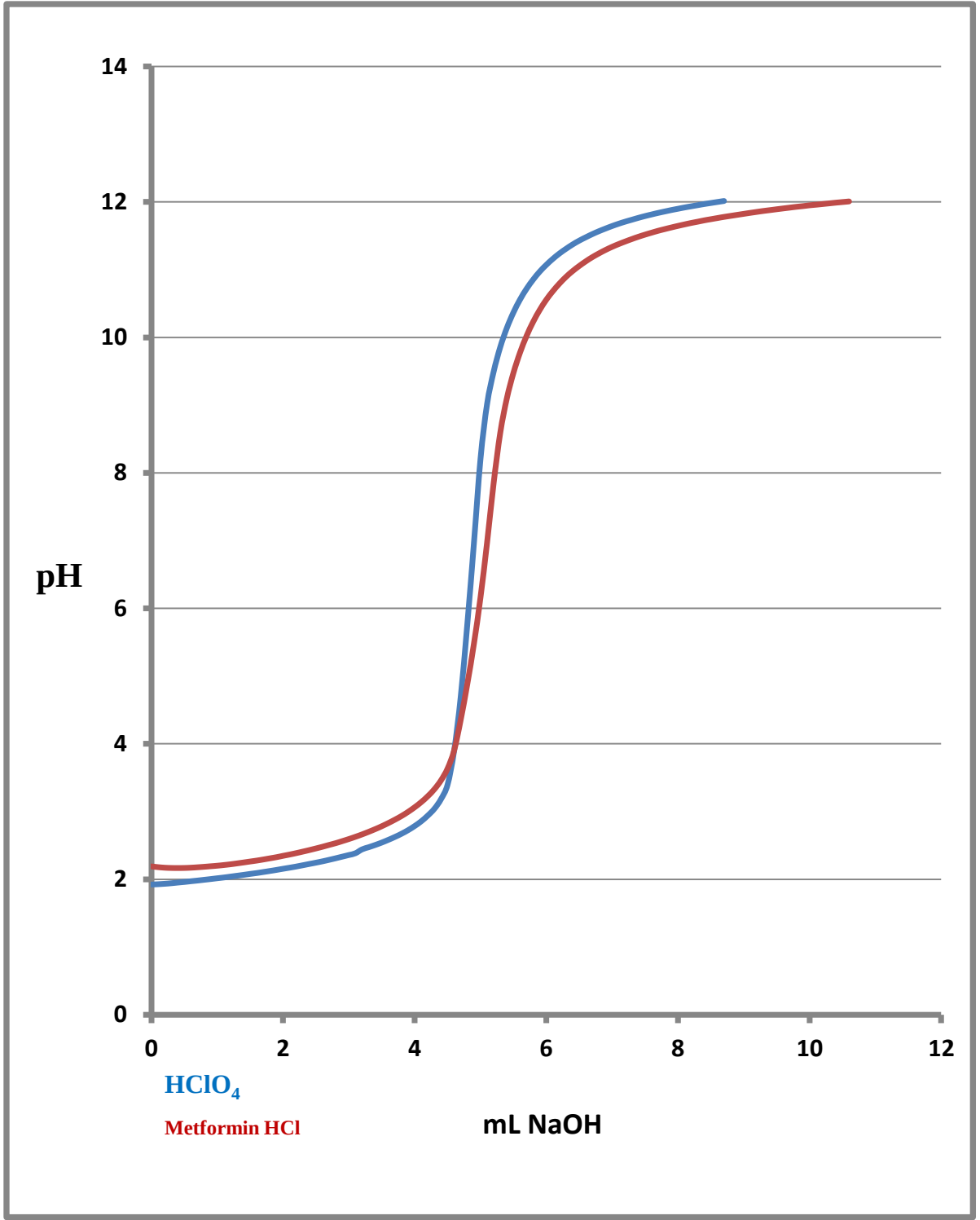
$$\log K_1 = \text{p}K_2 = 11,02 ; K_1 = 9,55 \cdot 10^{-12}$$

$$\log K_2 = \text{p}K_1 = 2,79 ; K_2 = 1,62 \cdot 10^{-3}$$

Çalışmalarda ortamın iyonik kuvveti  $\text{NaClO}_4$  çözeltisi kullanılarak  $25^\circ\text{C}$ 'de  $I = 0,0102$  de sabit tutulmuştur.

Tablo 3.8 Metformin HCl ve HClO<sub>4</sub> 'ün potansiyometrik titrasyon değerleri

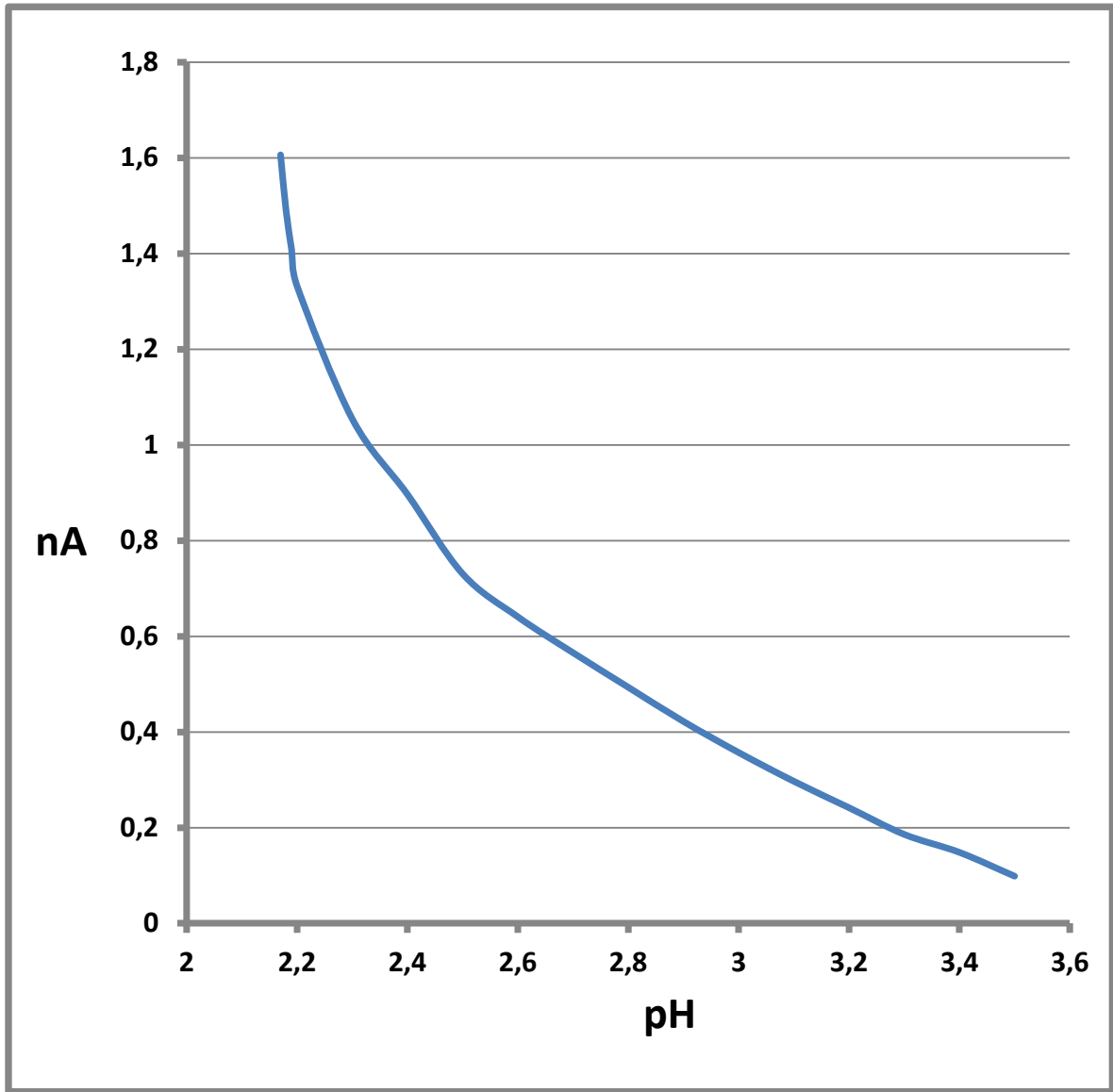
| 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |                  | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |                  | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |                  |
|-----------------------|-------------------|------------------|-----------------------|-------------------|------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
|                       | HClO <sub>4</sub> | METFORMİN<br>HCl |                       | HClO <sub>4</sub> | METFORMİN<br>HCl |                       | HClO <sub>4</sub> | METFORMİN<br>HCl |
| 0                     | 1,92              | 2,19             | 3,9                   | 2,73              | 3,00             | 7,8                   | 11,86             | 11,60            |
| 0,1                   | 1,93              | 2,18             | 4                     | 2,79              | 3,06             | 7,9                   | 11,88             | 11,62            |
| 0,2                   | 1,93              | 2,17             | 4,1                   | 2,86              | 3,14             | 8                     | 11,90             | 11,65            |
| 0,3                   | 1,94              | 2,17             | 4,2                   | 2,94              | 3,23             | 8,1                   | 11,92             | 11,67            |
| 0,4                   | 1,95              | 2,17             | 4,3                   | 3,04              | 3,33             | 8,2                   | 11,94             | 11,69            |
| 0,5                   | 1,96              | 2,17             | 4,4                   | 3,18              | 3,46             | 8,3                   | 11,95             | 11,71            |
| 0,6                   | 1,97              | 2,17             | 4,5                   | 3,40              | 3,64             | 8,4                   | 11,97             | 11,73            |
| 0,7                   | 1,98              | 2,18             | 4,6                   | 3,90              | 3,90             | 8,5                   | 11,98             | 11,75            |
| 0,8                   | 1,99              | 2,18             | 4,7                   | 4,70              | 4,36             | 8,6                   | 12,00             | 11,76            |
| 0,9                   | 2,00              | 2,19             | 4,8                   | 5,77              | 4,88             | 8,7                   | 12,01             | 11,78            |
| 1                     | 2,02              | 2,20             | 4,9                   | 6,96              | 5,47             | 8,8                   |                   | 11,79            |
| 1,1                   | 2,03              | 2,21             | 5                     | 8,20              | 6,16             | 8,9                   |                   | 11,81            |
| 1,2                   | 2,04              | 2,22             | 5,1                   | 9,01              | 6,97             | 9                     |                   | 11,82            |
| 1,3                   | 2,05              | 2,23             | 5,2                   | 9,49              | 7,85             | 9,1                   |                   | 11,84            |
| 1,4                   | 2,07              | 2,25             | 5,3                   | 9,86              | 8,59             | 9,2                   |                   | 11,85            |
| 1,5                   | 2,08              | 2,26             | 5,4                   | 10,14             | 9,10             | 9,3                   |                   | 11,87            |
| 1,6                   | 2,09              | 2,28             | 5,5                   | 10,37             | 9,47             | 9,4                   |                   | 11,88            |
| 1,7                   | 2,11              | 2,29             | 5,6                   | 10,56             | 9,77             | 9,5                   |                   | 11,89            |
| 1,8                   | 2,12              | 2,31             | 5,7                   | 10,72             | 10,02            | 9,6                   |                   | 11,90            |
| 1,9                   | 2,14              | 2,33             | 5,8                   | 10,85             | 10,23            | 9,7                   |                   | 11,92            |
| 2                     | 2,16              | 2,35             | 5,9                   | 10,97             | 10,41            | 9,8                   |                   | 11,93            |
| 2,1                   | 2,17              | 2,37             | 6                     | 11,07             | 10,56            | 9,9                   |                   | 11,94            |
| 2,2                   | 2,19              | 2,39             | 6,1                   | 11,16             | 10,68            | 10                    |                   | 11,95            |
| 2,3                   | 2,21              | 2,41             | 6,2                   | 11,24             | 10,80            | 10,1                  |                   | 11,96            |
| 2,4                   | 2,23              | 2,43             | 6,3                   | 11,31             | 10,89            | 10,2                  |                   | 11,97            |
| 2,5                   | 2,25              | 2,46             | 6,4                   | 11,37             | 10,98            | 10,3                  |                   | 11,98            |
| 2,6                   | 2,27              | 2,48             | 6,5                   | 11,43             | 11,05            | 10,4                  |                   | 11,99            |
| 2,7                   | 2,29              | 2,51             | 6,6                   | 11,48             | 11,12            | 10,5                  |                   | 12,00            |
| 2,8                   | 2,31              | 2,53             | 6,7                   | 11,53             | 11,19            | 10,6                  |                   | 12,01            |
| 2,9                   | 2,33              | 2,56             | 6,8                   | 11,57             | 11,24            | 10,7                  |                   |                  |
| 3                     | 2,36              | 2,59             | 6,9                   | 11,61             | 11,29            | 10,8                  |                   |                  |
| 3,1                   | 2,38              | 2,63             | 7                     | 11,64             | 11,34            | 10,9                  |                   |                  |
| 3,2                   | 2,44              | 2,66             | 7,1                   | 11,68             | 11,38            | 11                    |                   |                  |
| 3,3                   | 2,47              | 2,70             | 7,2                   | 11,71             | 11,42            | 11,1                  |                   |                  |
| 3,4                   | 2,51              | 2,74             | 7,3                   | 11,74             | 11,45            | 11,2                  |                   |                  |
| 3,5                   | 2,54              | 2,78             | 7,4                   | 11,77             | 11,49            | 11,3                  |                   |                  |
| 3,6                   | 2,58              | 2,83             | 7,5                   | 11,79             | 11,52            | 11,4                  |                   |                  |
| 3,7                   | 2,63              | 2,88             | 7,6                   | 11,82             | 11,55            | 11,5                  |                   |                  |
| 3,8                   | 2,67              | 2,93             | 7,7                   | 11,84             | 11,57            | 11,6                  |                   |                  |
|                       |                   |                  |                       |                   |                  |                       |                   |                  |



Şekil 3.45 Metformin HCl'ün potansiyometrik titrasyon grafiği

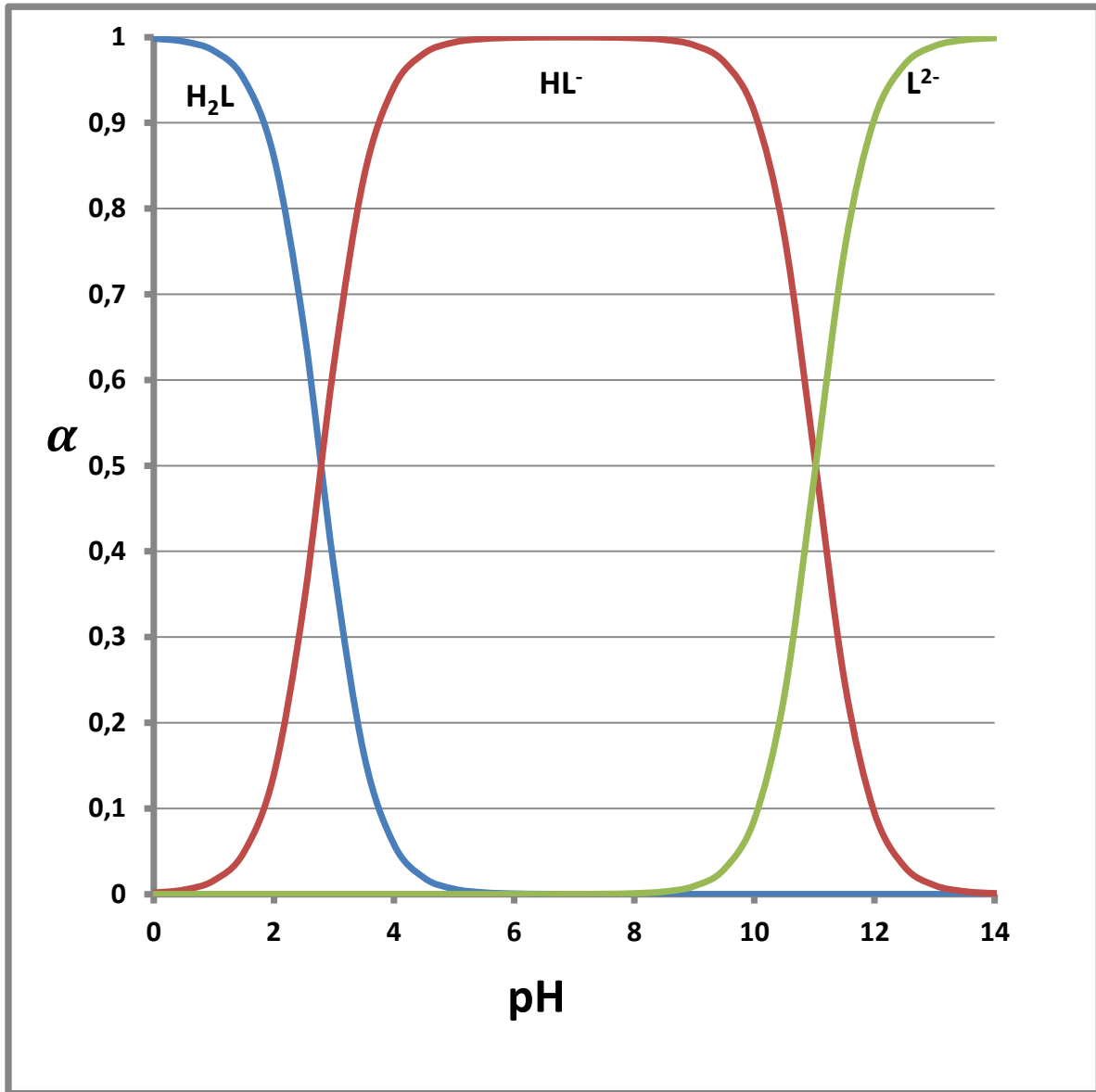
Tablo 3.9 Metformin HCl'ün  $\bar{n}_A$  protonlama sabitlerinin değerleri

| pH   | mL                |      | nA    | pH  | mL                |      | nA   | pH   | mL                |       | nA   |
|------|-------------------|------|-------|-----|-------------------|------|------|------|-------------------|-------|------|
|      | HClO <sub>4</sub> | MTF  |       |     | HClO <sub>4</sub> | MTF  |      |      | HClO <sub>4</sub> | MTF   |      |
| 2,16 | 2,03              | 1,00 | -0,03 | 5,2 | 4,75              | 4,85 | 1,1  | 8,6  | 5,05              | 5,30  | 1,23 |
| 2,17 | 2,09              | 0,58 | -0,53 | 5,3 | 4,76              | 4,87 | 1,11 | 8,7  | 5,06              | 5,32  | 1,24 |
| 2,18 | 2,15              | 0,74 | -0,42 | 5,4 | 4,77              | 4,89 | 1,11 | 8,8  | 5,07              | 5,34  | 1,25 |
| 2,19 | 2,21              | 0,87 | -0,34 | 5,5 | 4,78              | 4,90 | 1,12 | 8,9  | 5,09              | 5,36  | 1,25 |
| 2,2  | 2,26              | 1,00 | -0,26 | 5,6 | 4,78              | 4,92 | 1,12 | 9    | 5,10              | 5,38  | 1,26 |
| 2,3  | 2,76              | 1,75 | 0,01  | 5,7 | 4,79              | 4,93 | 1,13 | 9,1  | 5,12              | 5,40  | 1,26 |
| 2,4  | 3,13              | 2,26 | 0,16  | 5,8 | 4,80              | 4,95 | 1,13 | 9,2  | 5,14              | 5,43  | 1,27 |
| 2,5  | 3,38              | 2,67 | 0,31  | 5,9 | 4,81              | 4,96 | 1,14 | 9,3  | 5,16              | 5,45  | 1,27 |
| 2,6  | 3,64              | 3,02 | 0,40  | 6   | 4,82              | 4,98 | 1,15 | 9,4  | 5,18              | 5,48  | 1,28 |
| 2,7  | 3,85              | 3,30 | 0,47  | 6,1 | 4,83              | 4,99 | 1,15 | 9,5  | 5,20              | 5,51  | 1,28 |
| 2,8  | 4,02              | 3,54 | 0,54  | 6,2 | 4,84              | 5,01 | 1,16 | 9,6  | 5,23              | 5,54  | 1,29 |
| 2,9  | 4,15              | 3,74 | 0,61  | 6,3 | 4,84              | 5,02 | 1,16 | 9,7  | 5,26              | 5,58  | 1,29 |
| 3    | 4,26              | 3,91 | 0,67  | 6,4 | 4,85              | 5,03 | 1,16 | 9,8  | 5,28              | 5,61  | 1,3  |
| 3,1  | 4,34              | 4,05 | 0,72  | 6,5 | 4,86              | 5,04 | 1,17 | 9,9  | 5,32              | 5,65  | 1,31 |
| 3,2  | 4,41              | 4,17 | 0,78  | 6,6 | 4,87              | 5,05 | 1,17 | 10   | 5,35              | 5,69  | 1,31 |
| 3,3  | 4,45              | 4,27 | 0,83  | 6,7 | 4,88              | 5,07 | 1,17 | 10,1 | 5,39              | 5,74  | 1,32 |
| 3,4  | 4,50              | 4,35 | 0,86  | 6,8 | 4,89              | 5,08 | 1,18 | 10,2 | 5,43              | 5,79  | 1,33 |
| 3,5  | 4,52              | 4,42 | 0,91  | 6,9 | 4,90              | 5,09 | 1,18 | 10,3 | 5,47              | 5,84  | 1,34 |
| 3,6  | 4,54              | 4,48 | 0,94  | 7   | 4,90              | 5,10 | 1,19 | 10,4 | 5,52              | 5,90  | 1,35 |
| 3,7  | 4,56              | 4,52 | 0,97  | 7,1 | 4,91              | 5,11 | 1,19 | 10,5 | 5,57              | 5,96  | 1,36 |
| 3,8  | 4,58              | 4,56 | 0,98  | 7,2 | 4,92              | 5,13 | 1,19 | 10,6 | 5,63              | 6,03  | 1,37 |
| 3,9  | 4,60              | 4,60 | 1,00  | 7,3 | 4,93              | 5,14 | 1,19 | 10,7 | 5,69              | 6,12  | 1,39 |
| 4    | 4,61              | 4,62 | 1,01  | 7,4 | 4,94              | 5,15 | 1,2  | 10,8 | 5,76              | 6,21  | 1,4  |
| 4,1  | 4,62              | 4,64 | 1,02  | 7,5 | 4,94              | 5,16 | 1,2  | 10,9 | 5,84              | 6,31  | 1,42 |
| 4,2  | 4,64              | 4,67 | 1,03  | 7,6 | 4,95              | 5,17 | 1,2  | 11   | 5,93              | 6,43  | 1,45 |
| 4,3  | 4,65              | 4,69 | 1,03  | 7,7 | 4,96              | 5,18 | 1,21 | 11,1 | 6,03              | 6,57  | 1,48 |
| 4,4  | 4,66              | 4,71 | 1,04  | 7,8 | 4,97              | 5,19 | 1,21 | 11,2 | 6,15              | 6,73  | 1,52 |
| 4,5  | 4,68              | 4,73 | 1,05  | 7,9 | 4,98              | 5,21 | 1,21 | 11,3 | 6,29              | 6,92  | 1,57 |
| 4,6  | 4,69              | 4,75 | 1,05  | 8   | 4,98              | 5,22 | 1,22 | 11,4 | 6,45              | 7,16  | 1,63 |
| 4,7  | 4,70              | 4,77 | 1,06  | 8,1 | 4,99              | 5,23 | 1,22 | 11,5 | 6,65              | 7,45  | 1,71 |
| 4,8  | 4,71              | 4,78 | 1,07  | 8,2 | 5,00              | 5,25 | 1,23 | 11,6 | 6,88              | 7,80  | 1,81 |
| 4,9  | 4,72              | 4,80 | 1,08  | 8,3 | 5,01              | 5,26 | 1,23 | 11,7 | 7,17              | 8,26  | 1,95 |
| 5    | 4,73              | 4,82 | 1,09  | 8,4 | 5,02              | 5,27 | 1,23 | 11,8 | 7,54              | 8,84  | 2,13 |
| 5,1  | 4,74              | 4,84 | 1,09  | 8,5 | 5,04              | 5,29 | 1,23 | 11,9 | 8,01              | 9,57  | 2,34 |
|      |                   |      |       |     |                   |      |      | 12   | 8,61              | 10,52 | 2,61 |



Şekil 3.46 Metformin HCl'ün  $\bar{n}_A = f(\text{pH})$  eğrisi

Metformin HCl den türeyen çeşitli türlerin bağıl bolluklarının pH'a bağlı olarak değişimleri (2.86 - 2.89) formülleri kullanılarak bilgisayarla hesaplandı. Formülde Metformin HCl için  $n = 1$  ve  $\text{Log}K_1 = 11,02$  ve  $\text{Log}K_2 = 2,79$  alınıp hesaplama yapıldı. (Şekil 3.46, 3.47).



Şekil 3.47 Metformin HCl'ün bağıl bolluk eğrisi

$$(\alpha_0 = H_2L; \alpha_1 = HL^-; \alpha_2 = L^{2-})$$

### 3.2.3. Metal komplekslerinin kararlılık sabitlerinin tayini

#### 3.2.3.1. Çalışma yöntemi

a) Metformin HCl'in Mg(II), Ca(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Fe(III) ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerinin tayini için aşağıdaki çözeltiler her bir metal için ayrı ayrı hazırlandı.

1,00.10<sup>-2</sup>M Metformin HCl 10,0 mL alındı, üzerine 5,00 mL 0,100M HClO<sub>4</sub>, 5,00 mL 1,00M NaClO<sub>4</sub>, 5,00 mL 1,00.10<sup>-2</sup>M metal çözeltisi ve 25,0 mL distile su eklenerek son hacim 50,0 mL'ye tamamlandı. Hazırlanan bu çözeltiler standart 0,100N NaOH çözeltisi ile potansiyometrik olarak titre edildi.

b) Kararlılık sabitlerini hesaplanması için daha önce bulunmuş  $\bar{n}_A$  değerleri yardımıyla (Tablo 3.9)  $n_L$  değerleri , bulunan  $n_L$  yardımıyla da bunlara karşılık gelen pL değerleri hesaplandı.  $n_L$  değerlerinin hesaplanmasında,

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

formülü kullanıldı. Bu formülde;

$V_0$  = Başlangıç hacmi : 50,00mL

$N$  = Bazın normalitesi : 0,100N

$T_L^0$  = Toplam Ligand konsantrasyonu : 0,002 M

$E^0$  = Asit konsantrasyonu : 0,0102 M

$y$  = Verilen proton sayısı : 0

$T_M^0$  = Toplam Metal konsantrasyonu : 0,001M

[Mg(II), Ca(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Fe(III)] – Metformin HCl'ün pL değerlerinin hesaplanmasında ise ;

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

formülü kullanıldı. Burada;

$$\beta_1 = \log K_1 = 11,02 = K_1 = 1,05E+11$$

$$\beta_2 = \log K_1 + \log K_2 = 11,02 + 2,29 = 13,81 = K_1 \cdot K_2 = 6,46E+13$$

olarak alınmıştır.

Her bir metal için hesaplanan  $\bar{n}_L$  ve pL değerleri yardımıyla  $\bar{n}_L = f(pL)$  grafiği çizildi.  $\bar{n}_L = 0,5$  ve  $\bar{n}_L = 1,5$  değerine karşılık gelen pL değerlerinden kompleksin  $\log K$  ve  $\log K_1$ ,  $\log K_2$  kararlılık sabiti bulundu.

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

Kompleksin toplam kararlılık sabiti;

$$K = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} = K_1 \cdot K_2 \quad (3.4)$$

dir. Koşullu oluşum sabiti ise;

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

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

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

dir. Öte yandan  $[L']$  ligandın her türünün toplam konsantrasyonudur. (Şekil 3.51), (Şekil 3.55), (Şekil 3.59), (Şekil 3.63), (Şekil 3.67) (Şekil 3.73)'de Metformin HCl değişik pH'lardaki farklı türlerinin bağl bollukları verilmiştir. Kompleks oluşturan tür,  $\alpha_2$  mol kesri ile bilinen tür olduğuna göre,

$$\alpha_2 = [L] / [L'] \quad (3.7)$$

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

$$K' = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} \alpha_M \alpha_2^2 \quad (3.8)$$

bulunur.

$$K = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} = K_1 \cdot K_2 \quad (3.9)$$

olduğu için,

$$K' = K_1 \cdot K_2 \alpha_M \alpha_2^2 \quad (3.10)$$

dir. Ortamdaki yüksek pH'larda Metformin HCl ile kompleks oluşumu etkileyen farklı tür ligand olarak yalnız OH<sup>-</sup> bulunduğu için metallerin hidrokso kompleksi oluşturmaları göz önüne alındı. Bu nedenle  $\alpha_M$ 'nin hesaplanmasında metallerin hidrokso komplekslerinin oluşum sabitleri kullanıldı (Tablo 3.10).

1

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + \beta_1[OH^-] + \beta_2[OH^-]^2 + \beta_3[OH^-]^3 + \beta_4[OH^-]^4} \quad (3.11)$$

Her bir metal için  $\bar{n}_L = f(pL)$  grafiklerinden bulunan K değerleri  $\alpha_M$  ve (Şekil 3.51), (Şekil 3.55), (Şekil 3.59), (Şekil 3.63), (Şekil 3.67) (Şekil 3.73) 'deki  $\alpha_2$  değerleri yardımıyla (3.10) (3.11) formüllerinden koşullu oluşum sabitleri hesaplandı.

Tablo 3.10 Çeşitli metallerin hidroksi komplekslerinin oluşum sabitleri

| <b>Kasyon</b>    | <b>log <math>\beta_1</math></b> | <b>log <math>\beta_2</math></b> | <b>log <math>\beta_3</math></b> | <b>log <math>\beta_4</math></b> |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Mg <sup>2+</sup> | 2,58                            | -----                           | -----                           | -----                           |
| Ca <sup>2+</sup> | 1,46                            | -----                           | -----                           | -----                           |
| Cu <sup>2+</sup> | 7,0                             | 13,68                           | 17,0                            | 18,5                            |
| Zn <sup>2+</sup> | 4,40                            | 11,3                            | 13,14                           | 14,66                           |
| Cd <sup>2+</sup> | 4,17                            | 8,33                            | 9,02                            | 8,06                            |
| Fe <sup>3+</sup> | 11,87                           | 21,17                           | 30,67                           | -----                           |

### 3.2.3.2. Magnezyum– Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik incelenmesi

Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin kararlılık sabitlerinin bulunması için (Bölüm 3.2.3.1.)’da anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımı potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.11)’de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.48)’de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.48) incelendiğinde ligand ve ligand- metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlemlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2) ve (3.3) formülleri kullanılarak  $n_L$  ve  $pL$  değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.12)’de verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile  $n_L=f(pL)$  grafiği çizildi (Şekil 3.49). Buradan magnezyum(II)- Metformin HCl kompleksinin oluşum sabiti;

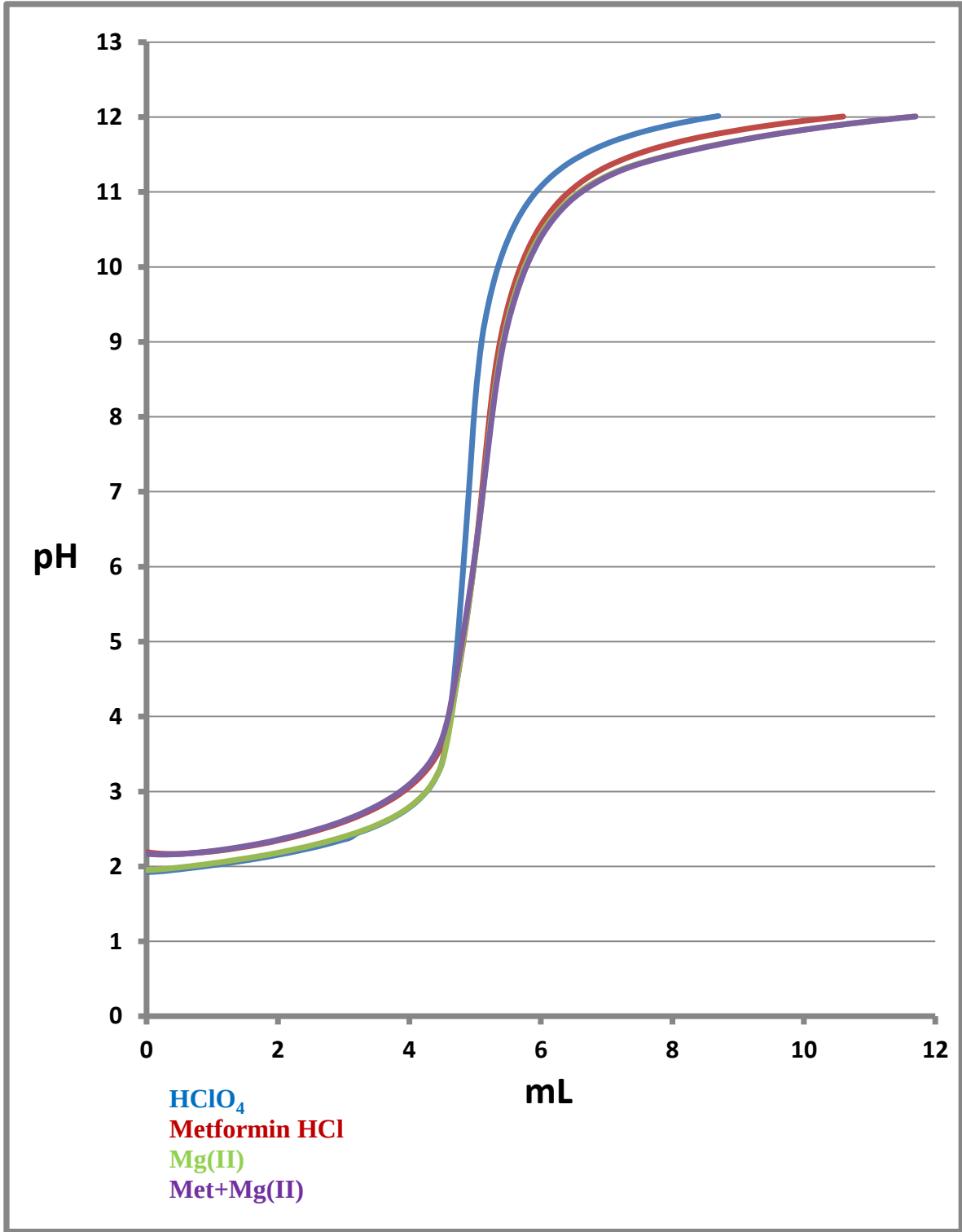
$$n_L=0,5 \text{ için } \log K = 3,28 ; K = 1,9.10^3$$

olarak bulunmuştur. Bulunan bu oluşum sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH’a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak değerler hesaplandı ve grafiği çizildi (Şekil 3.50). Bu şekil incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin pH=11,0’da maksimum değere ulaştığı ( $\log K_c = 2,83$ ;  $K = 6,76.10^2$ ) ve kompleksleşmenin pH=0-14 aralığında gerçekleştiği görülmektedir.

Magnezyum(II) – Metformin HCl kompleksine ait bağıl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.51) pH= 0 da ML kompleksinin oluşmaya başladığı pH = 11-14 aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.51) incelendiğinde ML türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.50) maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Tablo 3.11 Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

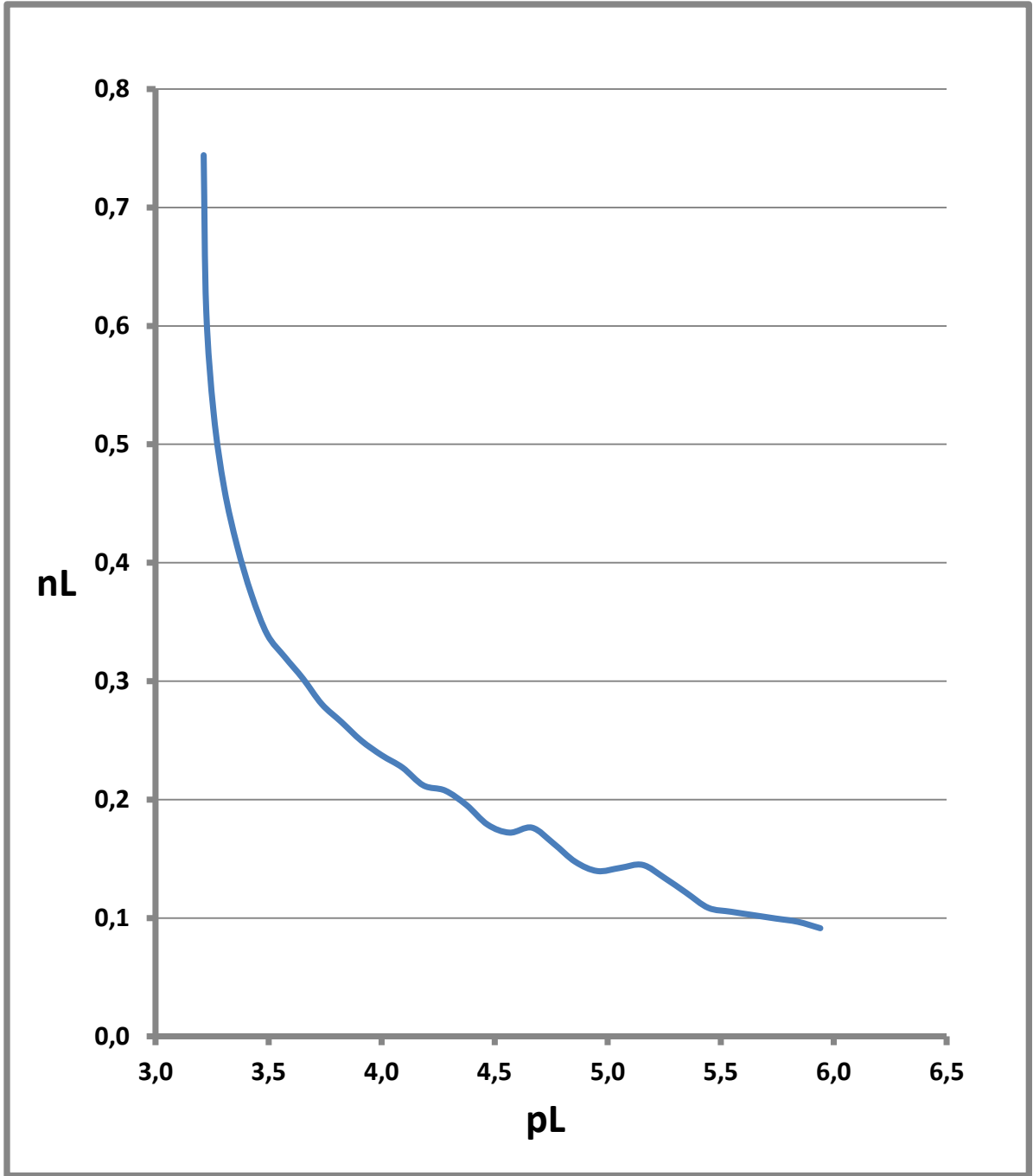
| 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |      |                | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                |
|-----------------------|-------------------|------|----------------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|
|                       | HClO <sub>4</sub> | MTF  | MTF-<br>Mg(II) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Mg(II) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Mg(II) |
| 0                     | 1,92              | 2,19 | 2,17           | 3,9                   | 2,73              | 3,00  | 3,03           | 7,8                   | 11,86             | 11,60 | 11,45          |
| 0,1                   | 1,93              | 2,18 | 2,16           | 4                     | 2,79              | 3,06  | 3,10           | 7,9                   | 11,88             | 11,62 | 11,47          |
| 0,2                   | 1,93              | 2,17 | 2,16           | 4,1                   | 2,86              | 3,14  | 3,18           | 8                     | 11,90             | 11,65 | 11,50          |
| 0,3                   | 1,94              | 2,17 | 2,16           | 4,2                   | 2,94              | 3,23  | 3,27           | 8,1                   | 11,92             | 11,67 | 11,52          |
| 0,4                   | 1,95              | 2,17 | 2,16           | 4,3                   | 3,04              | 3,33  | 3,38           | 8,2                   | 11,94             | 11,69 | 11,54          |
| 0,5                   | 1,96              | 2,17 | 2,16           | 4,4                   | 3,18              | 3,46  | 3,52           | 8,3                   | 11,95             | 11,71 | 11,56          |
| 0,6                   | 1,97              | 2,17 | 2,17           | 4,5                   | 3,40              | 3,64  | 3,72           | 8,4                   | 11,97             | 11,73 | 11,58          |
| 0,7                   | 1,98              | 2,18 | 2,18           | 4,6                   | 3,90              | 3,90  | 4,03           | 8,5                   | 11,98             | 11,75 | 11,60          |
| 0,8                   | 1,99              | 2,18 | 2,19           | 4,7                   | 4,70              | 4,36  | 4,51           | 8,6                   | 12,00             | 11,76 | 11,62          |
| 0,9                   | 2,00              | 2,19 | 2,19           | 4,8                   | 5,77              | 4,88  | 5,00           | 8,7                   | 12,01             | 11,78 | 11,63          |
| 1                     | 2,02              | 2,20 | 2,20           | 4,9                   | 6,96              | 5,47  | 5,56           | 8,8                   |                   | 11,79 | 11,65          |
| 1,1                   | 2,03              | 2,21 | 2,22           | 5                     | 8,20              | 6,16  | 6,17           | 8,9                   |                   | 11,81 | 11,67          |
| 1,2                   | 2,04              | 2,22 | 2,23           | 5,1                   | 9,01              | 6,97  | 6,86           | 9                     |                   | 11,82 | 11,69          |
| 1,3                   | 2,05              | 2,23 | 2,24           | 5,2                   | 9,49              | 7,85  | 7,59           | 9,1                   |                   | 11,84 | 11,70          |
| 1,4                   | 2,07              | 2,25 | 2,26           | 5,3                   | 9,86              | 8,59  | 8,29           | 9,2                   |                   | 11,85 | 11,72          |
| 1,5                   | 2,08              | 2,26 | 2,27           | 5,4                   | 10,14             | 9,10  | 8,84           | 9,3                   |                   | 11,87 | 11,73          |
| 1,6                   | 2,09              | 2,28 | 2,29           | 5,5                   | 10,37             | 9,47  | 9,25           | 9,4                   |                   | 11,88 | 11,75          |
| 1,7                   | 2,11              | 2,29 | 2,30           | 5,6                   | 10,56             | 9,77  | 9,56           | 9,5                   |                   | 11,89 | 11,76          |
| 1,8                   | 2,12              | 2,31 | 2,32           | 5,7                   | 10,72             | 10,02 | 9,82           | 9,6                   |                   | 11,90 | 11,78          |
| 1,9                   | 2,14              | 2,33 | 2,34           | 5,8                   | 10,85             | 10,23 | 10,05          | 9,7                   |                   | 11,92 | 11,79          |
| 2                     | 2,16              | 2,35 | 2,36           | 5,9                   | 10,97             | 10,41 | 10,23          | 9,8                   |                   | 11,93 | 11,80          |
| 2,1                   | 2,17              | 2,37 | 2,38           | 6                     | 11,07             | 10,56 | 10,40          | 9,9                   |                   | 11,94 | 11,82          |
| 2,2                   | 2,19              | 2,39 | 2,40           | 6,1                   | 11,16             | 10,68 | 10,53          | 10                    |                   | 11,95 | 11,83          |
| 2,3                   | 2,21              | 2,41 | 2,42           | 6,2                   | 11,24             | 10,80 | 10,65          | 10,1                  |                   | 11,96 | 11,84          |
| 2,4                   | 2,23              | 2,43 | 2,44           | 6,3                   | 11,31             | 10,89 | 10,75          | 10,2                  |                   | 11,97 | 11,85          |
| 2,5                   | 2,25              | 2,46 | 2,47           | 6,4                   | 11,37             | 10,98 | 10,84          | 10,3                  |                   | 11,98 | 11,87          |
| 2,6                   | 2,27              | 2,48 | 2,49           | 6,5                   | 11,43             | 11,05 | 10,92          | 10,4                  |                   | 11,99 | 11,88          |
| 2,7                   | 2,29              | 2,51 | 2,52           | 6,6                   | 11,48             | 11,12 | 10,99          | 10,5                  |                   | 12,00 | 11,89          |
| 2,8                   | 2,31              | 2,53 | 2,55           | 6,7                   | 11,53             | 11,19 | 11,05          | 10,6                  |                   | 12,01 | 11,90          |
| 2,9                   | 2,33              | 2,56 | 2,58           | 6,8                   | 11,57             | 11,24 | 11,10          | 10,7                  |                   |       | 11,91          |
| 3                     | 2,36              | 2,59 | 2,61           | 6,9                   | 11,61             | 11,29 | 11,15          | 10,8                  |                   |       | 11,92          |
| 3,1                   | 2,38              | 2,63 | 2,65           | 7                     | 11,64             | 11,34 | 11,20          | 10,9                  |                   |       | 11,93          |
| 3,2                   | 2,44              | 2,66 | 2,68           | 7,1                   | 11,68             | 11,38 | 11,24          | 11                    |                   |       | 11,94          |
| 3,3                   | 2,47              | 2,70 | 2,72           | 7,2                   | 11,71             | 11,42 | 11,28          | 11,1                  |                   |       | 11,95          |
| 3,4                   | 2,51              | 2,74 | 2,76           | 7,3                   | 11,74             | 11,45 | 11,31          | 11,2                  |                   |       | 11,96          |
| 3,5                   | 2,54              | 2,78 | 2,81           | 7,4                   | 11,77             | 11,49 | 11,35          | 11,3                  |                   |       | 11,97          |
| 3,6                   | 2,58              | 2,83 | 2,85           | 7,5                   | 11,79             | 11,52 | 11,38          | 11,4                  |                   |       | 11,98          |
| 3,7                   | 2,63              | 2,88 | 2,91           | 7,6                   | 11,82             | 11,55 | 11,40          | 11,5                  |                   |       | 11,99          |
| 3,8                   | 2,67              | 2,93 | 2,96           | 7,7                   | 11,84             | 11,57 | 11,43          | 11,6                  |                   |       | 12,00          |



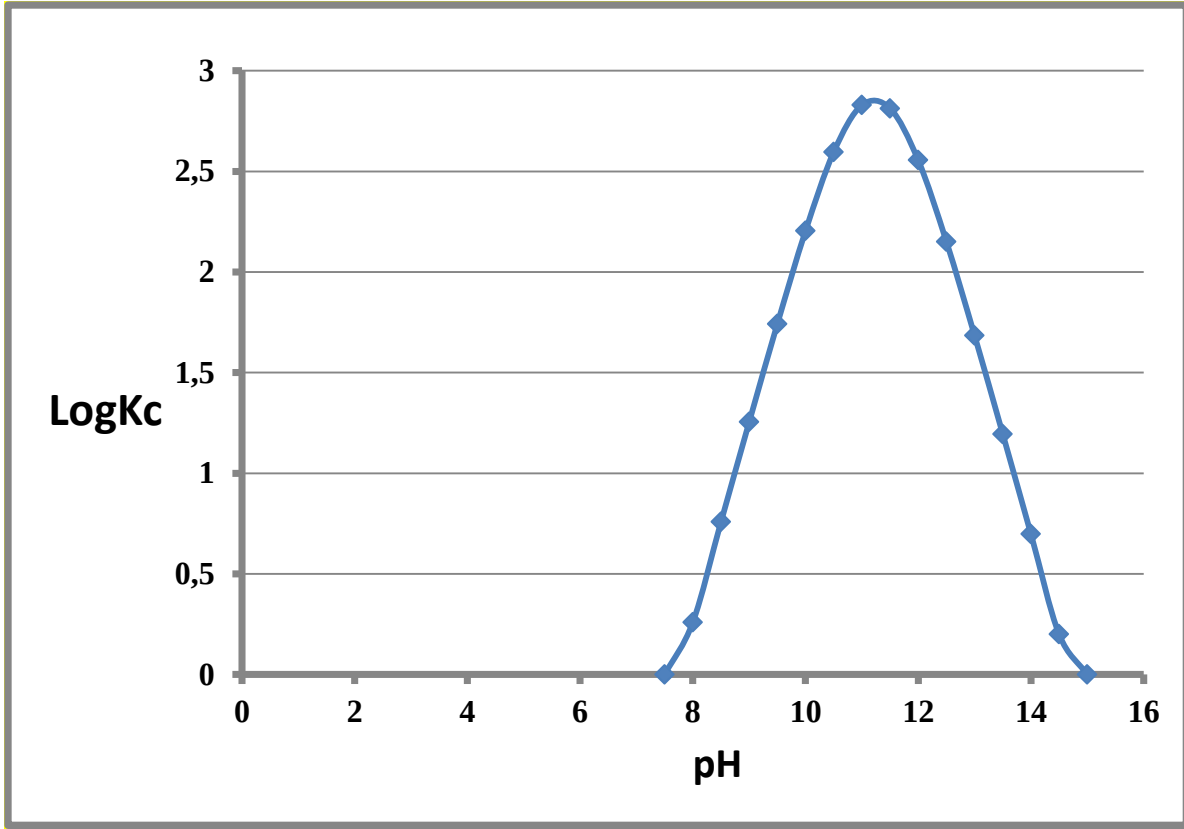
Şekil 3.48 Metformin HCl – Magnezyum (II) kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.12 Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L$  ve  $pL$  değerleri

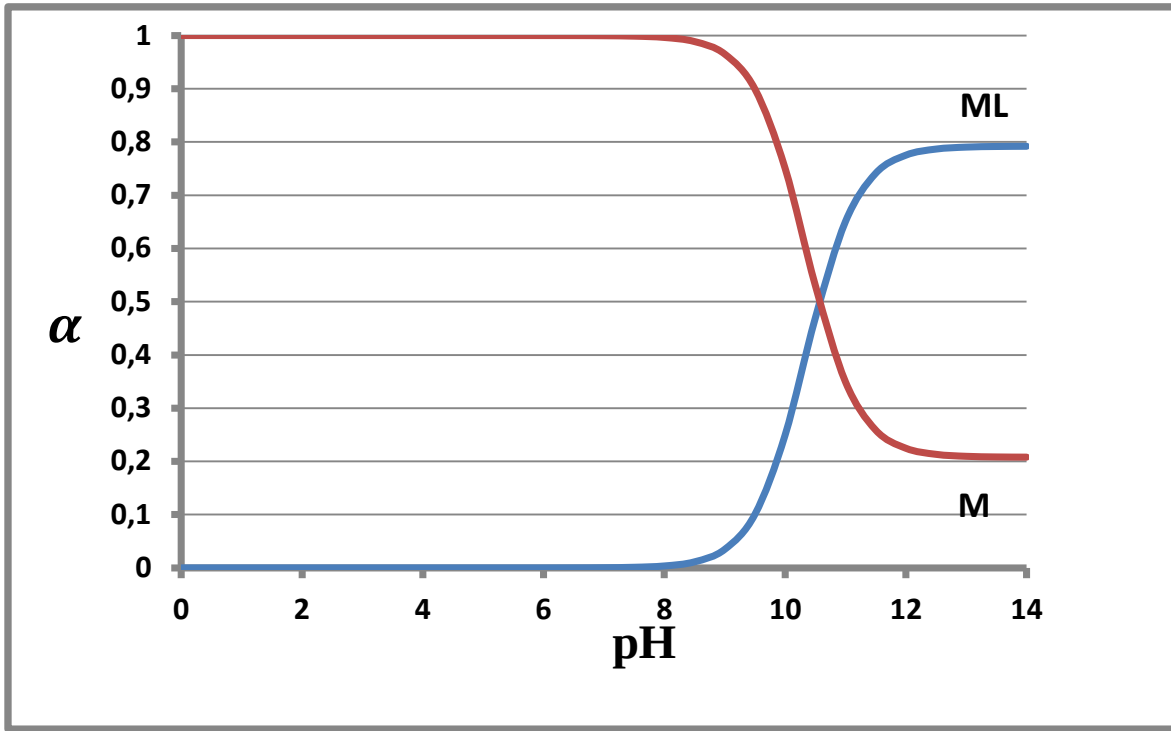
| pH    | $V_3$ | $n_L$ | $pL$ |
|-------|-------|-------|------|
| 10,30 | 5,94  | 0,32  | 3,57 |
| 10,40 | 6,00  | 0,34  | 3,49 |
| 10,50 | 6,08  | 0,37  | 3,42 |
| 10,60 | 6,16  | 0,41  | 3,36 |
| 10,70 | 6,25  | 0,46  | 3,30 |
| 10,80 | 6,35  | 0,53  | 3,26 |
| 10,90 | 6,47  | 0,61  | 3,22 |
| 11,00 | 6,62  | 0,74  | 3,21 |
| 11,10 | 6,79  | 0,94  | 3,24 |



Şekil 3.49 Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L = f(pL)$  grafiği



Şekil 3.50 Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum eğrisi



Şekil 3.51 Magnezyum(II)-Metformin HCl kompleksinin bağlı bolluk eğrisi

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

### 3.2.3.3. Kalsiyum – Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik incelenmesi

Kalsiyum (II) - Metformin HCl kompleksinin kararlılık sabitlerinin bulunması için (Bölüm 3.2.3.1.)

'da anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımı potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.13)'de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.52)'de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.52) incelendiğinde ligand ve ligand- metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlemlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2) ve (3.3) formülleri kullanılarak  $n_L$  ve  $pL$  değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.14)'da verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile  $n_L=f(pL)$  grafiği çizildi (Şekil 3.53). Buradan Kalsiyum (II) - Metformin HCl kompleksinin oluşum sabiti;

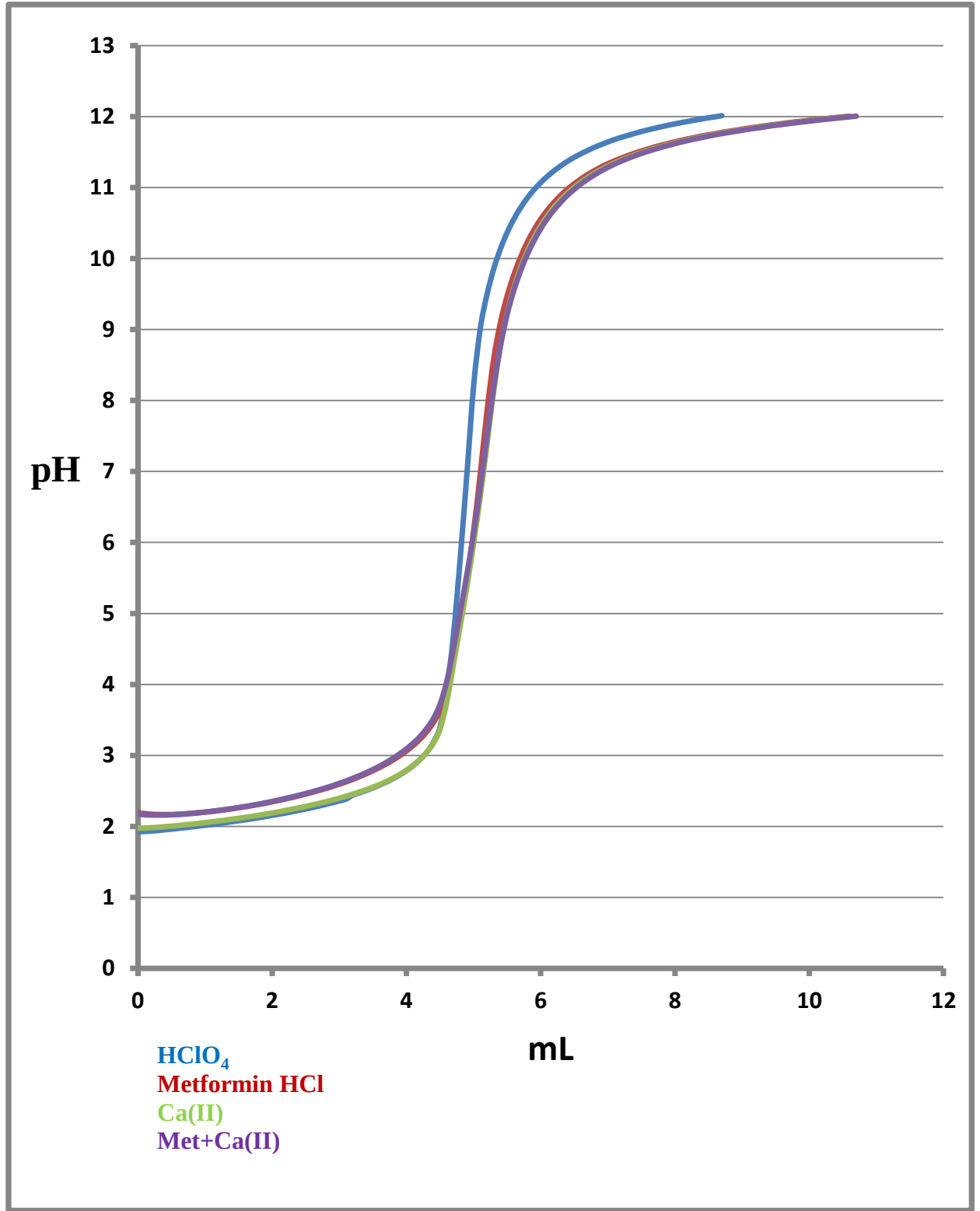
$$n_L=0,5 \text{ için } \log K = 3,04 ; K = 1,1.10^3$$

olarak bulunmuştur. Bulunan bu oluşum sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH'a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak değerler hesaplandı ve grafiği çizildi. (Şekil 3.54). Bu şekil incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin  $pH=12,0$ 'da maksimum değere ulaştığı ( $\log K_c = 2,89 ; K = 7,76.10^2$ ) ve kompleksleşmenin  $pH = 0-14$  aralığında gerçekleştiği görülmektedir.

Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksine ait bağıl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.55)  $pH = 0$  da ML kompleksinin oluşmaya başladığı  $pH = 11,5-14$  aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.55) incelendiğinde ML türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.54) maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Tablo 3.13 Kalsiyum (II) - Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

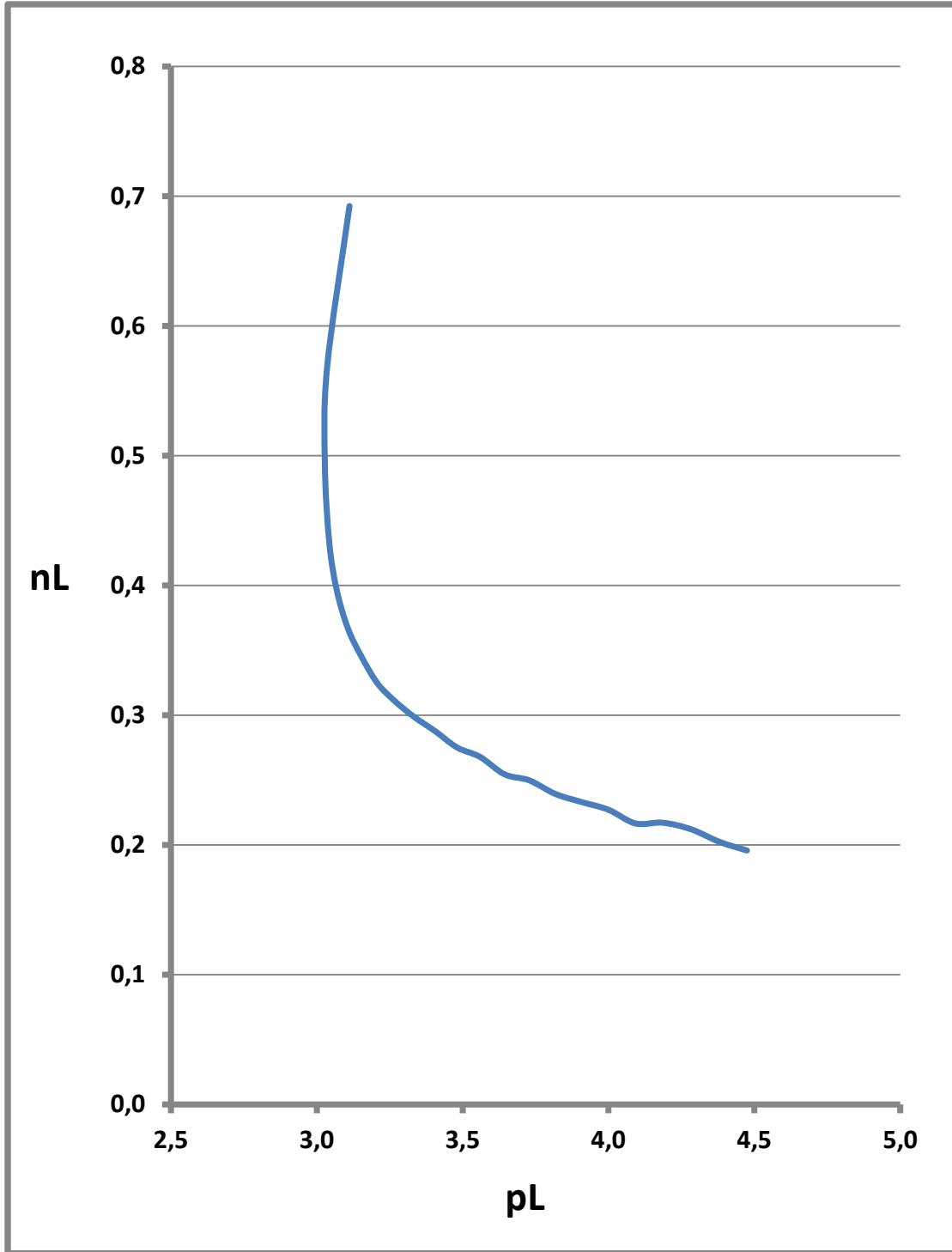
| 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |      |                | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                |
|-----------------------|-------------------|------|----------------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|
|                       | HClO <sub>4</sub> | MTF  | MTF-<br>Ca(II) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Ca(II) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Ca(II) |
| 0                     | 1,92              | 2,19 | 2,17           | 3,9                   | 2,73              | 3,00  | 3,02           | 7,8                   | 11,86             | 11,60 | 11,57          |
| 0,1                   | 1,93              | 2,18 | 2,16           | 4                     | 2,79              | 3,06  | 3,09           | 7,9                   | 11,88             | 11,62 | 11,60          |
| 0,2                   | 1,93              | 2,17 | 2,16           | 4,1                   | 2,86              | 3,14  | 3,17           | 8                     | 11,90             | 11,65 | 11,62          |
| 0,3                   | 1,94              | 2,17 | 2,16           | 4,2                   | 2,94              | 3,23  | 3,26           | 8,1                   | 11,92             | 11,67 | 11,64          |
| 0,4                   | 1,95              | 2,17 | 2,16           | 4,3                   | 3,04              | 3,33  | 3,38           | 8,2                   | 11,94             | 11,69 | 11,67          |
| 0,5                   | 1,96              | 2,17 | 2,16           | 4,4                   | 3,18              | 3,46  | 3,52           | 8,3                   | 11,95             | 11,71 | 11,69          |
| 0,6                   | 1,97              | 2,17 | 2,17           | 4,5                   | 3,40              | 3,64  | 3,72           | 8,4                   | 11,97             | 11,73 | 11,71          |
| 0,7                   | 1,98              | 2,18 | 2,17           | 4,6                   | 3,90              | 3,90  | 4,04           | 8,5                   | 11,98             | 11,75 | 11,73          |
| 0,8                   | 1,99              | 2,18 | 2,18           | 4,7                   | 4,70              | 4,36  | 4,51           | 8,6                   | 12,00             | 11,76 | 11,74          |
| 0,9                   | 2,00              | 2,19 | 2,19           | 4,8                   | 5,77              | 4,88  | 5,03           | 8,7                   | 12,01             | 11,78 | 11,76          |
| 1                     | 2,02              | 2,20 | 2,20           | 4,9                   | 6,96              | 5,47  | 5,55           | 8,8                   |                   | 11,79 | 11,78          |
| 1,1                   | 2,03              | 2,21 | 2,21           | 5                     | 8,20              | 6,16  | 6,13           | 8,9                   |                   | 11,81 | 11,79          |
| 1,2                   | 2,04              | 2,22 | 2,22           | 5,1                   | 9,01              | 6,97  | 6,78           | 9                     |                   | 11,82 | 11,81          |
| 1,3                   | 2,05              | 2,23 | 2,24           | 5,2                   | 9,49              | 7,85  | 7,49           | 9,1                   |                   | 11,84 | 11,82          |
| 1,4                   | 2,07              | 2,25 | 2,25           | 5,3                   | 9,86              | 8,59  | 8,20           | 9,2                   |                   | 11,85 | 11,84          |
| 1,5                   | 2,08              | 2,26 | 2,27           | 5,4                   | 10,14             | 9,10  | 8,77           | 9,3                   |                   | 11,87 | 11,85          |
| 1,6                   | 2,09              | 2,28 | 2,28           | 5,5                   | 10,37             | 9,47  | 9,21           | 9,4                   |                   | 11,88 | 11,87          |
| 1,7                   | 2,11              | 2,29 | 2,30           | 5,6                   | 10,56             | 9,77  | 9,55           | 9,5                   |                   | 11,89 | 11,88          |
| 1,8                   | 2,12              | 2,31 | 2,31           | 5,7                   | 10,72             | 10,02 | 9,83           | 9,6                   |                   | 11,90 | 11,89          |
| 1,9                   | 2,14              | 2,33 | 2,33           | 5,8                   | 10,85             | 10,23 | 10,06          | 9,7                   |                   | 11,92 | 11,90          |
| 2                     | 2,16              | 2,35 | 2,35           | 5,9                   | 10,97             | 10,41 | 10,25          | 9,8                   |                   | 11,93 | 11,92          |
| 2,1                   | 2,17              | 2,37 | 2,37           | 6                     | 11,07             | 10,56 | 10,42          | 9,9                   |                   | 11,94 | 11,93          |
| 2,2                   | 2,19              | 2,39 | 2,39           | 6,1                   | 11,16             | 10,68 | 10,57          | 10                    |                   | 11,95 | 11,94          |
| 2,3                   | 2,21              | 2,41 | 2,42           | 6,2                   | 11,24             | 10,80 | 10,69          | 10,1                  |                   | 11,96 | 11,95          |
| 2,4                   | 2,23              | 2,43 | 2,44           | 6,3                   | 11,31             | 10,89 | 10,80          | 10,2                  |                   | 11,97 | 11,96          |
| 2,5                   | 2,25              | 2,46 | 2,46           | 6,4                   | 11,37             | 10,98 | 10,89          | 10,3                  |                   | 11,98 | 11,97          |
| 2,6                   | 2,27              | 2,48 | 2,49           | 6,5                   | 11,43             | 11,05 | 10,98          | 10,4                  |                   | 11,99 | 11,98          |
| 2,7                   | 2,29              | 2,51 | 2,52           | 6,6                   | 11,48             | 11,12 | 11,05          | 10,5                  |                   | 12,00 | 11,99          |
| 2,8                   | 2,31              | 2,53 | 2,54           | 6,7                   | 11,53             | 11,19 | 11,12          | 10,6                  |                   | 12,01 | 12,00          |
| 2,9                   | 2,33              | 2,56 | 2,57           | 6,8                   | 11,57             | 11,24 | 11,18          | 10,7                  |                   |       | 12,01          |
| 3                     | 2,36              | 2,59 | 2,61           | 6,9                   | 11,61             | 11,29 | 11,24          | 10,8                  |                   |       |                |
| 3,1                   | 2,38              | 2,63 | 2,64           | 7                     | 11,64             | 11,34 | 11,29          | 10,9                  |                   |       |                |
| 3,2                   | 2,44              | 2,66 | 2,68           | 7,1                   | 11,68             | 11,38 | 11,33          | 11                    |                   |       |                |
| 3,3                   | 2,47              | 2,70 | 2,72           | 7,2                   | 11,71             | 11,42 | 11,37          | 11,1                  |                   |       |                |
| 3,4                   | 2,51              | 2,74 | 2,76           | 7,3                   | 11,74             | 11,45 | 11,41          | 11,2                  |                   |       |                |
| 3,5                   | 2,54              | 2,78 | 2,80           | 7,4                   | 11,77             | 11,49 | 11,45          | 11,3                  |                   |       |                |
| 3,6                   | 2,58              | 2,83 | 2,85           | 7,5                   | 11,79             | 11,52 | 11,48          | 11,4                  |                   |       |                |
| 3,7                   | 2,63              | 2,88 | 2,90           | 7,6                   | 11,82             | 11,55 | 11,51          | 11,5                  |                   |       |                |
| 3,8                   | 2,67              | 2,93 | 2,96           | 7,7                   | 11,84             | 11,57 | 11,54          | 11,6                  |                   |       |                |



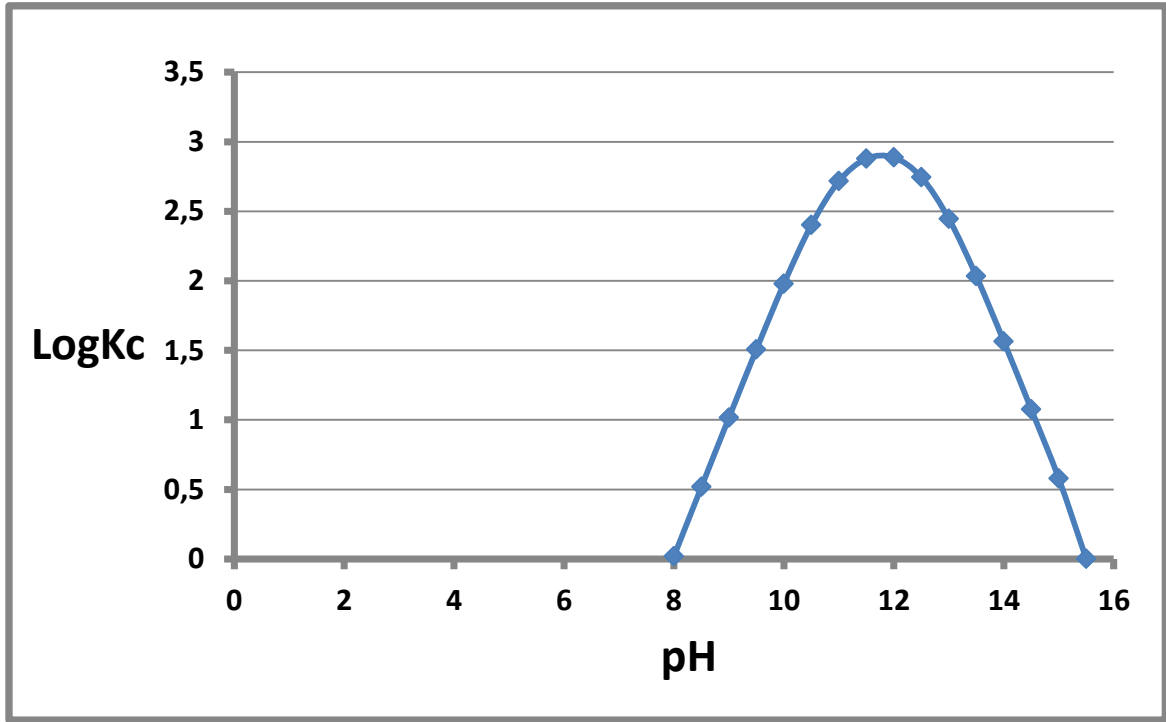
Şekil 3.52 Metformin HCl – Kalsiyum (II) kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.14 Kalsiyum (II)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L$  ve pL değerleri

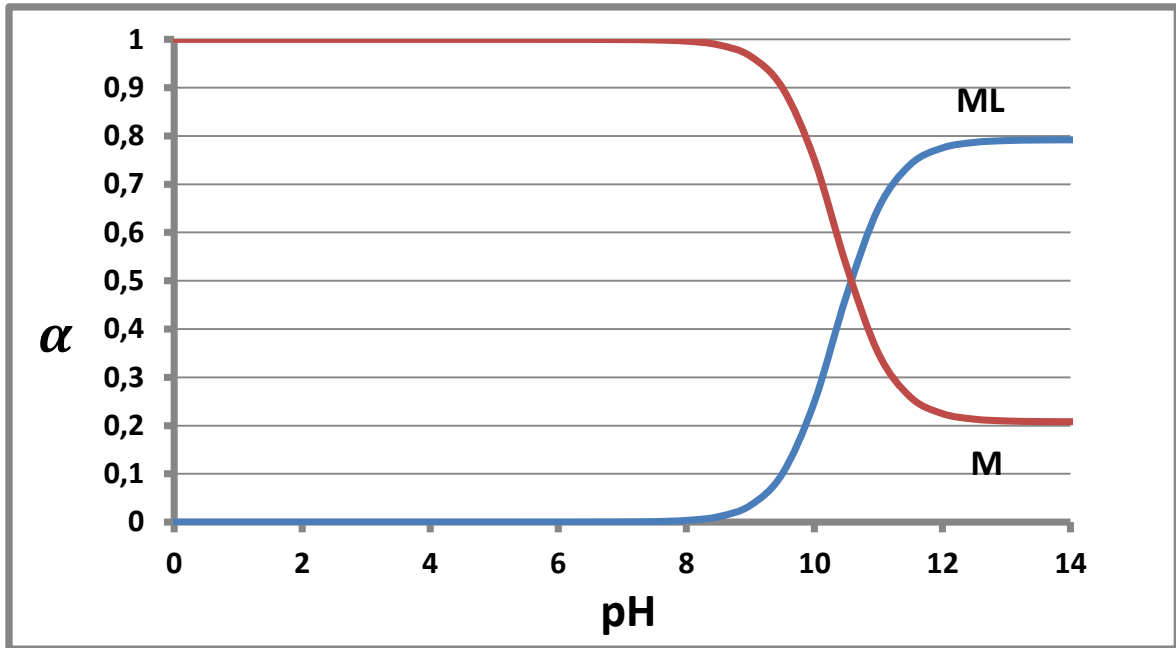
| pH   | $V_3$ | $n_L$ | pL   |
|------|-------|-------|------|
| 10,6 | 6,13  | 0,31  | 3,27 |
| 10,7 | 6,21  | 0,32  | 3,21 |
| 10,8 | 6,30  | 0,35  | 3,15 |
| 10,9 | 6,41  | 0,37  | 3,11 |
| 11   | 6,53  | 0,40  | 3,07 |
| 11,1 | 6,67  | 0,43  | 3,04 |
| 11,2 | 6,84  | 0,49  | 3,03 |
| 11,3 | 7,03  | 0,57  | 3,04 |
| 11,4 | 7,27  | 0,69  | 3,11 |



Şekil 3.53 Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin  $n_L = f(p_L)$  grafiği



Şekil 3.54 .Kalsiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum eğrisi



Şekil 3.55 Kalsiyum (II)-Metformin HCl kompleksinin bağıl bolluk eğrisi

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

### 3.2.3.4. Bakır – Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik incelenmesi

Bakır (II) - Metformin HCl kompleksinin kararlılık sabitlerinin bulunması için (Bölüm 3.2.3.1.)’da anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımı potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.15)’de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.56)’de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.56) incelendiğinde ligand ve ligand- metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlemlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2) ve (3.3) formülleri kullanılarak  $n_L$  ve  $pL$  değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.16)’da verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile  $n_L=f(pL)$  grafiği çizildi (Şekil 3.57). Buradan Bakır (II) - Metformin HCl kompleksinin oluşum sabiti;

$$n_L=0,5 \text{ için } \log K_1 = 8,78 ; K_1 = 6,03.10^8$$

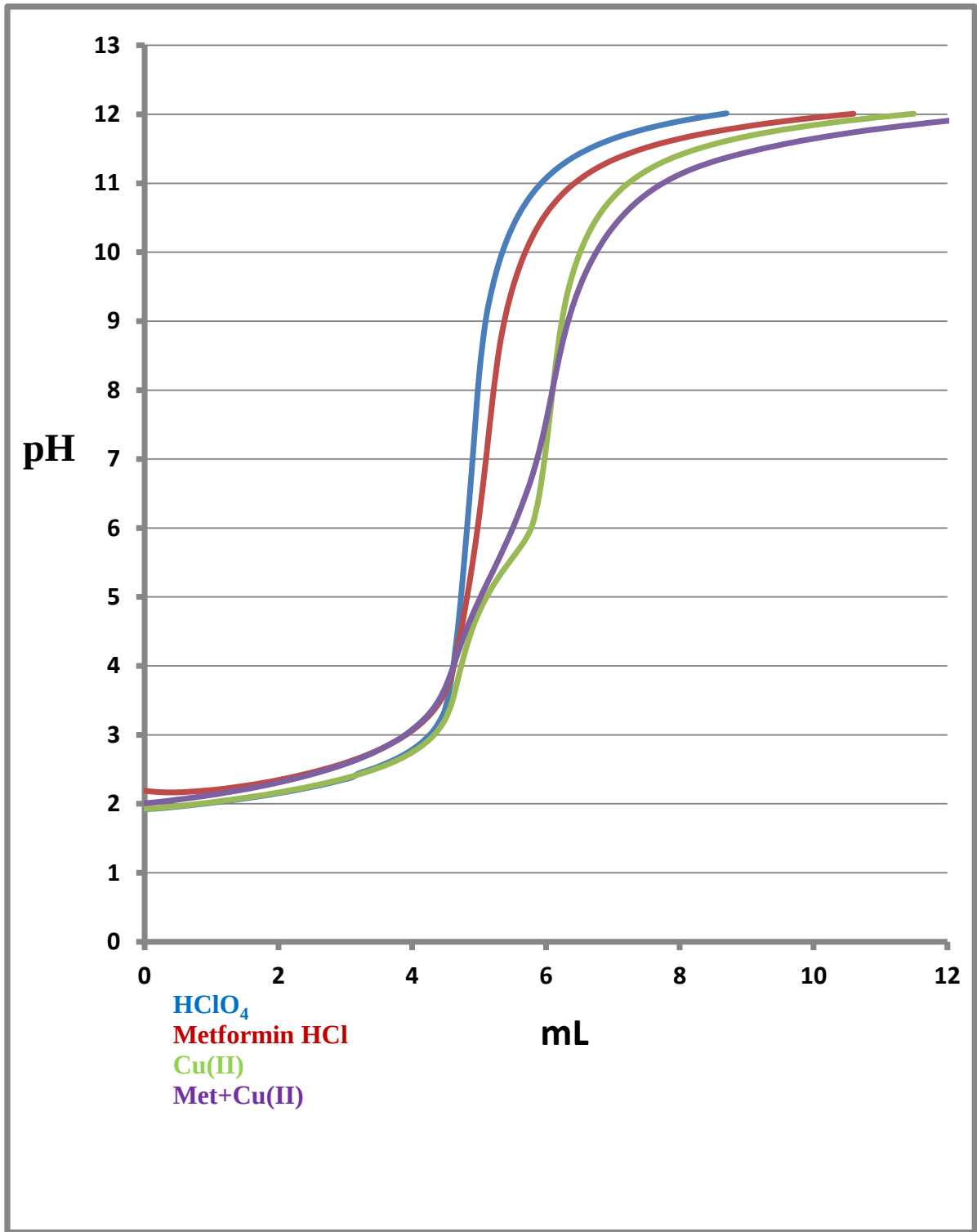
$$n_L=1,5 \text{ için } \log K_2 = 8,00 ; K_2 = 1,00.10^8$$

olarak bulunmuştur. Bulunan bu oluşum sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH’a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak değerler hesaplandı ve grafiği çizildi (Şekil 3.58). Bu şekil incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin  $pH=9,0$ ’da maksimum değere ulaştığı ( $\log K_c = 9,03$ ;  $K = 1,07.10^9$ ) ve kompleksleşmenin  $pH=0-14$  aralığında gerçekleştiği görülmektedir.

Bakır (II) – Metformin HCl kompleksine ait bağıl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.59)  $pH= 0$  da  $ML_2$  kompleksinin oluşmaya başladığı  $pH = 8 - 14$  aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.59) incelendiğinde  $ML_2$  türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.58) maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Tablo 3.15 Bakır (II) -Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

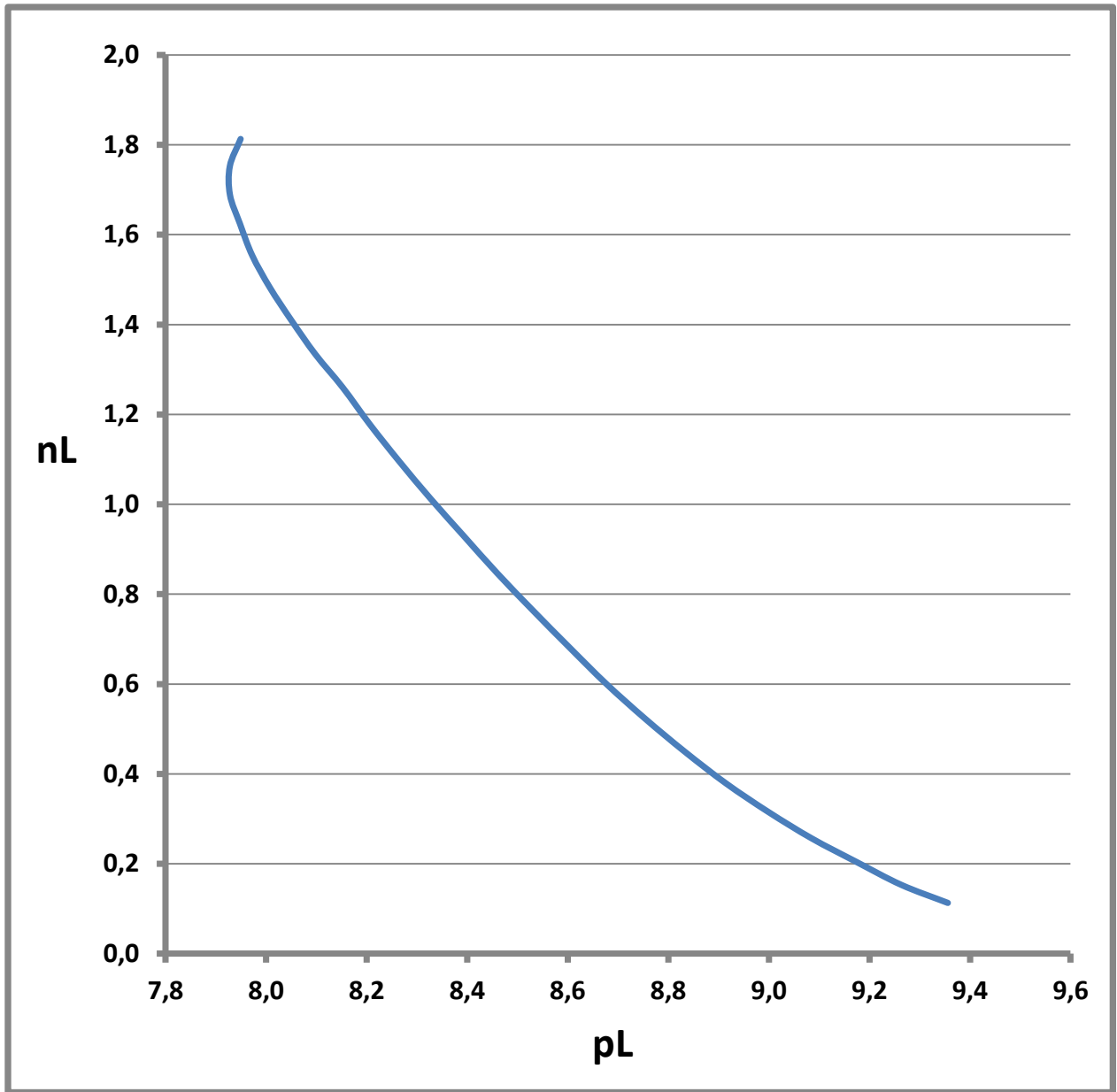
| 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |      |                | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                |
|-----------------------|-------------------|------|----------------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|
|                       | HClO <sub>4</sub> | MTF  | MTF-<br>Cu(II) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Cu(II) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Cu(II) |
| 0                     | 1,92              | 2,19 | 2,01           | 3,9                   | 2,73              | 3,00  | 3,00           | 7,8                   | 11,86             | 11,60 | 11,03          |
| 0,1                   | 1,93              | 2,18 | 2,02           | 4                     | 2,79              | 3,06  | 3,08           | 7,9                   | 11,88             | 11,62 | 11,08          |
| 0,2                   | 1,93              | 2,17 | 2,03           | 4,1                   | 2,86              | 3,14  | 3,16           | 8                     | 11,90             | 11,65 | 11,13          |
| 0,3                   | 1,94              | 2,17 | 2,04           | 4,2                   | 2,94              | 3,23  | 3,25           | 8,1                   | 11,92             | 11,67 | 11,17          |
| 0,4                   | 1,95              | 2,17 | 2,05           | 4,3                   | 3,04              | 3,33  | 3,36           | 8,2                   | 11,94             | 11,69 | 11,21          |
| 0,5                   | 1,96              | 2,17 | 2,06           | 4,4                   | 3,18              | 3,46  | 3,51           | 8,3                   | 11,95             | 11,71 | 11,25          |
| 0,6                   | 1,97              | 2,17 | 2,07           | 4,5                   | 3,40              | 3,64  | 3,70           | 8,4                   | 11,97             | 11,73 | 11,28          |
| 0,7                   | 1,98              | 2,18 | 2,09           | 4,6                   | 3,90              | 3,90  | 3,95           | 8,5                   | 11,98             | 11,75 | 11,31          |
| 0,8                   | 1,99              | 2,18 | 2,10           | 4,7                   | 4,70              | 4,36  | 4,24           | 8,6                   | 12,00             | 11,76 | 11,34          |
| 0,9                   | 2,00              | 2,19 | 2,12           | 4,8                   | 5,77              | 4,88  | 4,50           | 8,7                   | 12,01             | 11,78 | 11,37          |
| 1                     | 2,02              | 2,20 | 2,13           | 4,9                   | 6,96              | 5,47  | 4,74           | 8,8                   |                   | 11,79 | 11,40          |
| 1,1                   | 2,03              | 2,21 | 2,14           | 5                     | 8,20              | 6,16  | 4,95           | 8,9                   |                   | 11,81 | 11,42          |
| 1,2                   | 2,04              | 2,22 | 2,16           | 5,1                   | 9,01              | 6,97  | 5,16           | 9                     |                   | 11,82 | 11,45          |
| 1,3                   | 2,05              | 2,23 | 2,18           | 5,2                   | 9,49              | 7,85  | 5,36           | 9,1                   |                   | 11,84 | 11,47          |
| 1,4                   | 2,07              | 2,25 | 2,19           | 5,3                   | 9,86              | 8,59  | 5,56           | 9,2                   |                   | 11,85 | 11,49          |
| 1,5                   | 2,08              | 2,26 | 2,21           | 5,4                   | 10,14             | 9,10  | 5,77           | 9,3                   |                   | 11,87 | 11,52          |
| 1,6                   | 2,09              | 2,28 | 2,23           | 5,5                   | 10,37             | 9,47  | 5,99           | 9,4                   |                   | 11,88 | 11,53          |
| 1,7                   | 2,11              | 2,29 | 2,25           | 5,6                   | 10,56             | 9,77  | 6,23           | 9,5                   |                   | 11,89 | 11,56          |
| 1,8                   | 2,12              | 2,31 | 2,27           | 5,7                   | 10,72             | 10,02 | 6,49           | 9,6                   |                   | 11,90 | 11,58          |
| 1,9                   | 2,14              | 2,33 | 2,29           | 5,8                   | 10,85             | 10,23 | 6,77           | 9,7                   |                   | 11,92 | 11,59          |
| 2                     | 2,16              | 2,35 | 2,31           | 5,9                   | 10,97             | 10,41 | 7,12           | 9,8                   |                   | 11,93 | 11,61          |
| 2,1                   | 2,17              | 2,37 | 2,33           | 6                     | 11,07             | 10,56 | 7,54           | 9,9                   |                   | 11,94 | 11,63          |
| 2,2                   | 2,19              | 2,39 | 2,35           | 6,1                   | 11,16             | 10,68 | 8,01           | 10                    |                   | 11,95 | 11,65          |
| 2,3                   | 2,21              | 2,41 | 2,38           | 6,2                   | 11,24             | 10,80 | 8,48           | 10,1                  |                   | 11,96 | 11,66          |
| 2,4                   | 2,23              | 2,43 | 2,40           | 6,3                   | 11,31             | 10,89 | 8,89           | 10,2                  |                   | 11,97 | 11,68          |
| 2,5                   | 2,25              | 2,46 | 2,43           | 6,4                   | 11,37             | 10,98 | 9,22           | 10,3                  |                   | 11,98 | 11,69          |
| 2,6                   | 2,27              | 2,48 | 2,46           | 6,5                   | 11,43             | 11,05 | 9,49           | 10,4                  |                   | 11,99 | 11,71          |
| 2,7                   | 2,29              | 2,51 | 2,48           | 6,6                   | 11,48             | 11,12 | 9,71           | 10,5                  |                   | 12,00 | 11,72          |
| 2,8                   | 2,31              | 2,53 | 2,51           | 6,7                   | 11,53             | 11,19 | 9,91           | 10,6                  |                   | 12,01 | 11,74          |
| 2,9                   | 2,33              | 2,56 | 2,55           | 6,8                   | 11,57             | 11,24 | 10,08          | 10,7                  |                   |       | 11,75          |
| 3                     | 2,36              | 2,59 | 2,58           | 6,9                   | 11,61             | 11,29 | 10,23          | 10,8                  |                   |       | 11,77          |
| 3,1                   | 2,38              | 2,63 | 2,61           | 7                     | 11,64             | 11,34 | 10,36          | 10,9                  |                   |       | 11,78          |
| 3,2                   | 2,44              | 2,66 | 2,65           | 7,1                   | 11,68             | 11,38 | 10,48          | 11                    |                   |       | 11,79          |
| 3,3                   | 2,47              | 2,70 | 2,69           | 7,2                   | 11,71             | 11,42 | 10,58          | 11,1                  |                   |       | 11,80          |
| 3,4                   | 2,51              | 2,74 | 2,73           | 7,3                   | 11,74             | 11,45 | 10,68          | 11,2                  |                   |       | 11,82          |
| 3,5                   | 2,54              | 2,78 | 2,78           | 7,4                   | 11,77             | 11,49 | 10,76          | 11,3                  |                   |       | 11,83          |
| 3,6                   | 2,58              | 2,83 | 2,83           | 7,5                   | 11,79             | 11,52 | 10,84          | 11,4                  |                   |       | 11,84          |
| 3,7                   | 2,63              | 2,88 | 2,88           | 7,6                   | 11,82             | 11,55 | 10,91          | 11,5                  |                   |       | 11,85          |
| 3,8                   | 2,67              | 2,93 | 2,94           | 7,7                   | 11,84             | 11,57 | 10,97          | 11,6                  |                   |       | 11,86          |



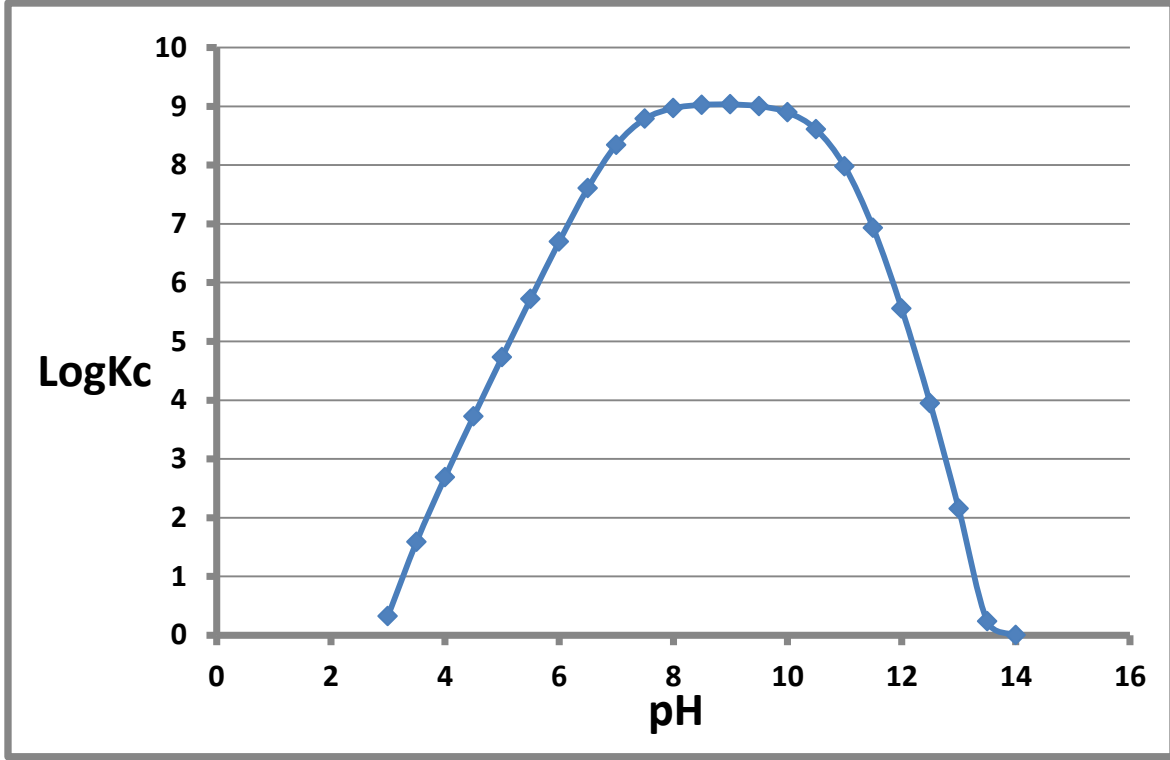
Şekil 3.56 Metformin HCl – Bakır (II) kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.16 Bakır (II)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L$  ve  $pL$  değerleri

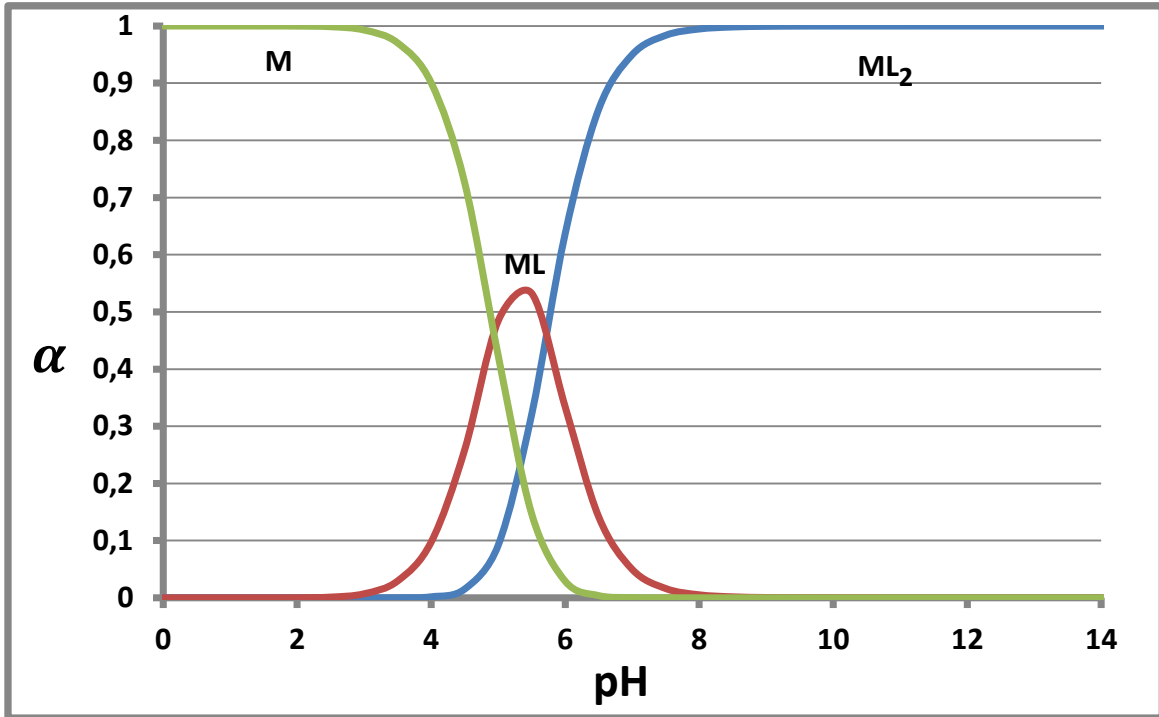
| <b>pH</b> | <b>V<sub>3</sub></b> | <b>n<sub>L</sub></b> | <b>pL</b> |
|-----------|----------------------|----------------------|-----------|
| 4,5       | 4,80                 | 0,32                 | 9,00      |
| 4,6       | 4,84                 | 0,38                 | 8,91      |
| 4,7       | 4,88                 | 0,45                 | 8,83      |
| 4,8       | 4,93                 | 0,52                 | 8,75      |
| 4,9       | 4,98                 | 0,60                 | 8,68      |
| 5         | 5,02                 | 0,68                 | 8,60      |
| 5,1       | 5,07                 | 0,76                 | 8,53      |
| 5,2       | 5,12                 | 0,85                 | 8,46      |
| 5,3       | 5,17                 | 0,93                 | 8,39      |
| 5,4       | 5,22                 | 1,01                 | 8,33      |
| 5,5       | 5,27                 | 1,10                 | 8,27      |
| 5,6       | 5,32                 | 1,18                 | 8,21      |
| 5,7       | 5,37                 | 1,26                 | 8,15      |
| 5,8       | 5,41                 | 1,33                 | 8,10      |
| 5,9       | 5,46                 | 1,41                 | 8,05      |
| 6         | 5,50                 | 1,48                 | 8,01      |
| 6,1       | 5,55                 | 1,55                 | 7,97      |
| 6,2       | 5,59                 | 1,63                 | 7,95      |
| 6,3       | 5,63                 | 1,69                 | 7,93      |



Şekil 3.57 Bakır (II)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L = f(pL)$  grafiği



Şekil 3.58 Bakır (II) – Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum eğrisi



Şekil 3.59 Bakır (II)-Metformin HCl kompleksinin bağıl bolluk eğrisi

$$(\alpha_0 = ML_2 ; \alpha_1 = ML ; \alpha_2 = M )$$

### 3.2.3.5. Çinko – Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik incelenmesi

Çinko (II) - Metformin HCl kompleksinin kararlılık sabitlerinin bulunması için (Bölüm 3.2.3.1.)’da anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımı potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.17)’de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.60)’de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.60) incelendiğinde ligand ve ligand- metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlemlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2) ve (3.3) formülleri kullanılarak  $n_L$  ve  $pL$  değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.18)’da verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile  $n_L=f(pL)$  grafiği çizildi (Şekil 3.61). Buradan Çinko (II)- Metformin HCl kompleksinin oluşum sabiti;

$$n_L=0,5 \text{ için } \log K_1 = 8,45 ; K_1 = 2,82.10^8$$

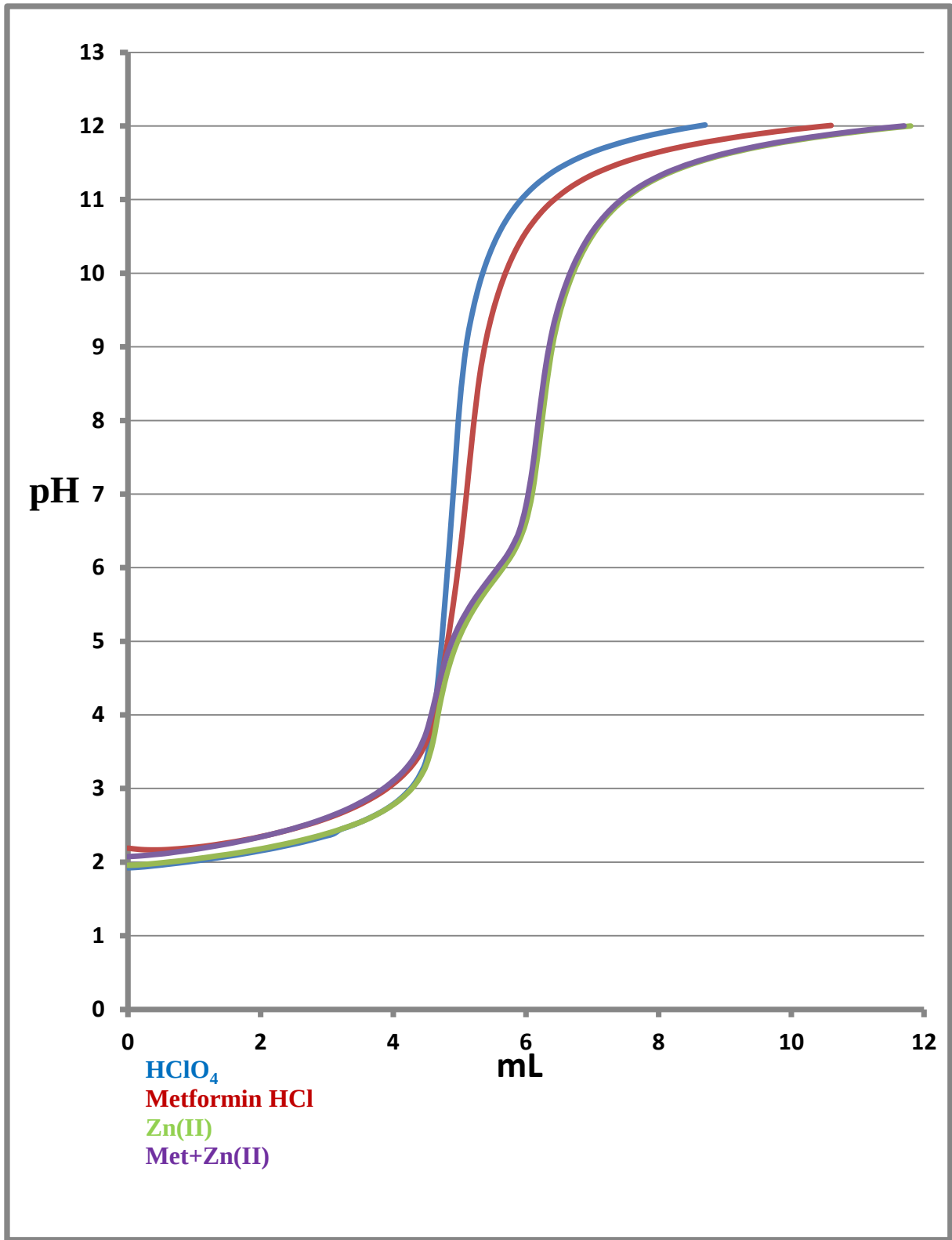
$$n_L=1,5 \text{ için } \log K_2 = 8,30 ; K_2 = 2,00.10^8$$

olarak bulunmuştur. Bulunan bu oluşum sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH’a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak değerler hesaplandı ve grafiği çizildi. (Şekil 3.62). Bu şekil incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin  $pH=9,5$ ’da maksimum değere ulaştığı ( $\log K_c = 11,40$ ;  $K = 2,51.10^{11}$ ) ve kompleksleşmenin  $pH=0-14$  aralığında gerçekleştiği görülmektedir.

Çinko (II) – Metformin HCl kompleksine ait bağıl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.63)  $pH= 0$  da  $ML_2$  kompleksinin oluşmaya başladığı  $pH = 8 - 14$  aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.63) incelendiğinde  $ML_2$  türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.62) maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Tablo 3.17 Çinko (II) - Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

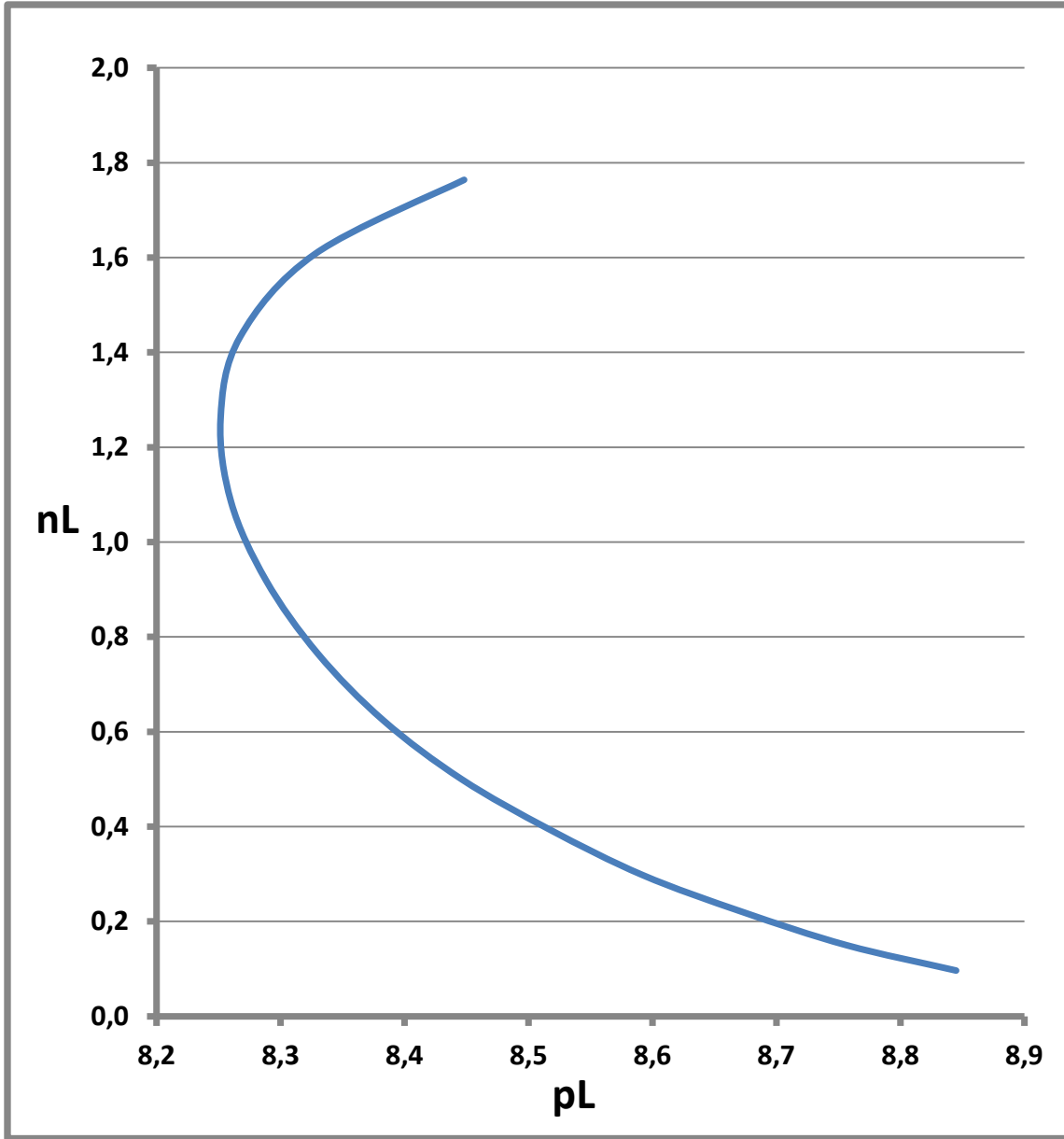
| 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |      |                | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                |
|-----------------------|-------------------|------|----------------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|
|                       | HClO <sub>4</sub> | MTF  | MTF-<br>Zn(II) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Zn(II) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Zn(II) |
| 0                     | 1,92              | 2,19 | 2,08           | 3,9                   | 2,73              | 3,00  | 3,03           | 7,8                   | 11,86             | 11,60 | 11,22          |
| 0,1                   | 1,93              | 2,18 | 2,08           | 4                     | 2,79              | 3,06  | 3,11           | 7,9                   | 11,88             | 11,62 | 11,27          |
| 0,2                   | 1,93              | 2,17 | 2,09           | 4,1                   | 2,86              | 3,14  | 3,19           | 8                     | 11,90             | 11,65 | 11,32          |
| 0,3                   | 1,94              | 2,17 | 2,09           | 4,2                   | 2,94              | 3,23  | 3,28           | 8,1                   | 11,92             | 11,67 | 11,36          |
| 0,4                   | 1,95              | 2,17 | 2,10           | 4,3                   | 3,04              | 3,33  | 3,40           | 8,2                   | 11,94             | 11,69 | 11,40          |
| 0,5                   | 1,96              | 2,17 | 2,11           | 4,4                   | 3,18              | 3,46  | 3,55           | 8,3                   | 11,95             | 11,71 | 11,43          |
| 0,6                   | 1,97              | 2,17 | 2,12           | 4,5                   | 3,40              | 3,64  | 3,77           | 8,4                   | 11,97             | 11,73 | 11,47          |
| 0,7                   | 1,98              | 2,18 | 2,13           | 4,6                   | 3,90              | 3,90  | 4,10           | 8,5                   | 11,98             | 11,75 | 11,50          |
| 0,8                   | 1,99              | 2,18 | 2,15           | 4,7                   | 4,70              | 4,36  | 4,47           | 8,6                   | 12,00             | 11,76 | 11,53          |
| 0,9                   | 2,00              | 2,19 | 2,16           | 4,8                   | 5,77              | 4,88  | 4,79           | 8,7                   | 12,01             | 11,78 | 11,55          |
| 1                     | 2,02              | 2,20 | 2,17           | 4,9                   | 6,96              | 5,47  | 5,03           | 8,8                   |                   | 11,79 | 11,58          |
| 1,1                   | 2,03              | 2,21 | 2,19           | 5                     | 8,20              | 6,16  | 5,23           | 8,9                   |                   | 11,81 | 11,61          |
| 1,2                   | 2,04              | 2,22 | 2,20           | 5,1                   | 9,01              | 6,97  | 5,39           | 9                     |                   | 11,82 | 11,63          |
| 1,3                   | 2,05              | 2,23 | 2,22           | 5,2                   | 9,49              | 7,85  | 5,54           | 9,1                   |                   | 11,84 | 11,65          |
| 1,4                   | 2,07              | 2,25 | 2,23           | 5,3                   | 9,86              | 8,59  | 5,67           | 9,2                   |                   | 11,85 | 11,67          |
| 1,5                   | 2,08              | 2,26 | 2,25           | 5,4                   | 10,14             | 9,10  | 5,79           | 9,3                   |                   | 11,87 | 11,69          |
| 1,6                   | 2,09              | 2,28 | 2,27           | 5,5                   | 10,37             | 9,47  | 5,91           | 9,4                   |                   | 11,88 | 11,71          |
| 1,7                   | 2,11              | 2,29 | 2,28           | 5,6                   | 10,56             | 9,77  | 6,03           | 9,5                   |                   | 11,89 | 11,73          |
| 1,8                   | 2,12              | 2,31 | 2,30           | 5,7                   | 10,72             | 10,02 | 6,15           | 9,6                   |                   | 11,90 | 11,75          |
| 1,9                   | 2,14              | 2,33 | 2,32           | 5,8                   | 10,85             | 10,23 | 6,30           | 9,7                   |                   | 11,92 | 11,76          |
| 2                     | 2,16              | 2,35 | 2,34           | 5,9                   | 10,97             | 10,41 | 6,50           | 9,8                   |                   | 11,93 | 11,78          |
| 2,1                   | 2,17              | 2,37 | 2,36           | 6                     | 11,07             | 10,56 | 6,84           | 9,9                   |                   | 11,94 | 11,79          |
| 2,2                   | 2,19              | 2,39 | 2,39           | 6,1                   | 11,16             | 10,68 | 7,36           | 10                    |                   | 11,95 | 11,81          |
| 2,3                   | 2,21              | 2,41 | 2,41           | 6,2                   | 11,24             | 10,80 | 8,09           | 10,1                  |                   | 11,96 | 11,82          |
| 2,4                   | 2,23              | 2,43 | 2,43           | 6,3                   | 11,31             | 10,89 | 8,75           | 10,2                  |                   | 11,97 | 11,84          |
| 2,5                   | 2,25              | 2,46 | 2,46           | 6,4                   | 11,37             | 10,98 | 9,23           | 10,3                  |                   | 11,98 | 11,85          |
| 2,6                   | 2,27              | 2,48 | 2,49           | 6,5                   | 11,43             | 11,05 | 9,57           | 10,4                  |                   | 11,99 | 11,86          |
| 2,7                   | 2,29              | 2,51 | 2,51           | 6,6                   | 11,48             | 11,12 | 9,85           | 10,5                  |                   | 12,00 | 11,88          |
| 2,8                   | 2,31              | 2,53 | 2,54           | 6,7                   | 11,53             | 11,19 | 10,07          | 10,6                  |                   | 12,01 | 11,89          |
| 2,9                   | 2,33              | 2,56 | 2,57           | 6,8                   | 11,57             | 11,24 | 10,26          | 10,7                  |                   |       | 11,90          |
| 3                     | 2,36              | 2,59 | 2,61           | 6,9                   | 11,61             | 11,29 | 10,43          | 10,8                  |                   |       | 11,91          |
| 3,1                   | 2,38              | 2,63 | 2,64           | 7                     | 11,64             | 11,34 | 10,57          | 10,9                  |                   |       | 11,92          |
| 3,2                   | 2,44              | 2,66 | 2,68           | 7,1                   | 11,68             | 11,38 | 10,69          | 11                    |                   |       | 11,93          |
| 3,3                   | 2,47              | 2,70 | 2,72           | 7,2                   | 11,71             | 11,42 | 10,79          | 11,1                  |                   |       | 11,94          |
| 3,4                   | 2,51              | 2,74 | 2,76           | 7,3                   | 11,74             | 11,45 | 10,89          | 11,2                  |                   |       | 11,95          |
| 3,5                   | 2,54              | 2,78 | 2,81           | 7,4                   | 11,77             | 11,49 | 10,97          | 11,3                  |                   |       | 11,96          |
| 3,6                   | 2,58              | 2,83 | 2,86           | 7,5                   | 11,79             | 11,52 | 11,04          | 11,4                  |                   |       | 11,97          |
| 3,7                   | 2,63              | 2,88 | 2,91           | 7,6                   | 11,82             | 11,55 | 11,11          | 11,5                  |                   |       | 11,98          |
| 3,8                   | 2,67              | 2,93 | 2,97           | 7,7                   | 11,84             | 11,57 | 11,17          | 11,6                  |                   |       | 11,99          |



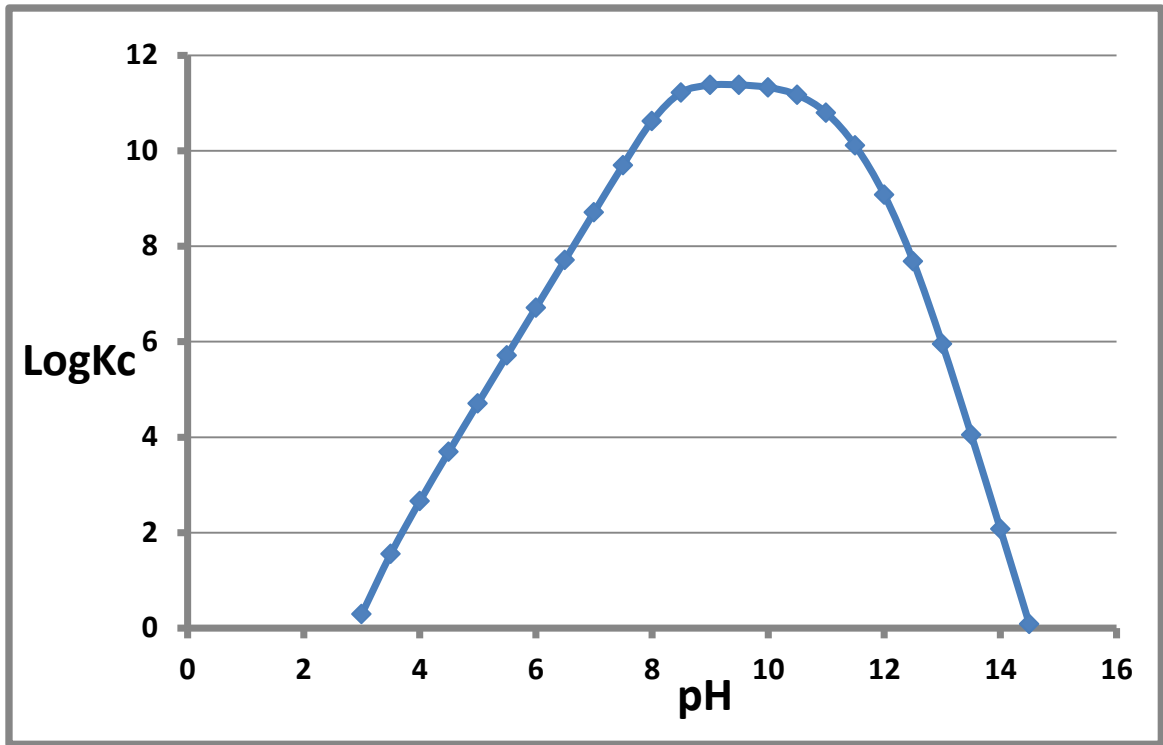
Şekil 3.60 Metformin HCl – Çinko (II) kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.18 Çinko (II)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L$  ve pL değerleri

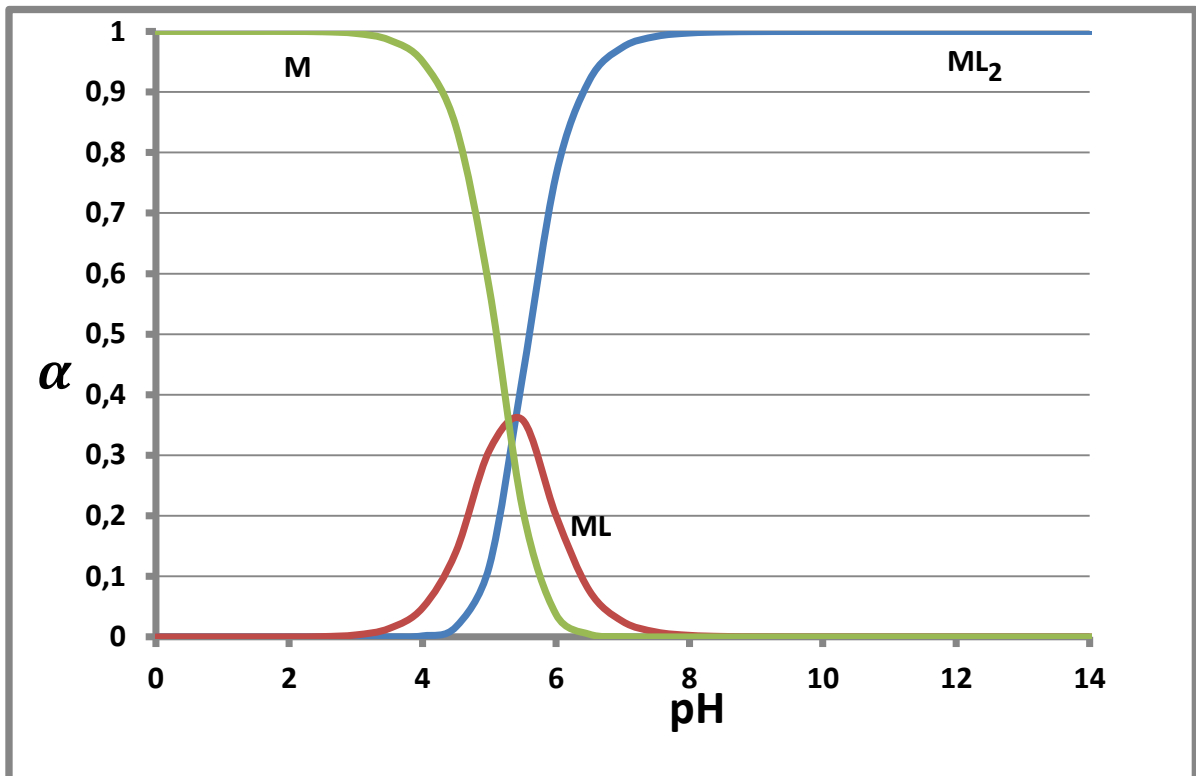
| pH   | $V_3$ | $n_L$ | pL   |
|------|-------|-------|------|
| 4,90 | 4,85  | 0,10  | 8,84 |
| 5,00 | 4,89  | 0,15  | 8,76 |
| 5,10 | 4,94  | 0,22  | 8,67 |
| 5,20 | 4,99  | 0,30  | 8,59 |
| 5,30 | 5,04  | 0,39  | 8,52 |
| 5,40 | 5,11  | 0,50  | 8,45 |
| 5,50 | 5,17  | 0,62  | 8,38 |
| 5,60 | 5,25  | 0,76  | 8,33 |
| 5,70 | 5,33  | 0,92  | 8,29 |
| 5,80 | 5,41  | 1,08  | 8,26 |
| 5,90 | 5,49  | 1,26  | 8,25 |
| 6,00 | 5,58  | 1,43  | 8,27 |
| 6,10 | 5,66  | 1,61  | 8,33 |
| 6,20 | 5,73  | 1,76  | 8,45 |



Şekil 3.61 Çinko (II)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L = f(pL)$  grafiği



Şekil 3.62 Çinko (II) – Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum eğrisi



Şekil 3.63 Çinko (II)-Metformin HCl kompleksinin bağıl bolluk eğrisi

$$(\alpha_0 = ML_2 ; \alpha_1 = ML ; \alpha_2 = M)$$

### 3.2.3.6. Kadmiyum ( II ) – Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik incelenmesi

Kadmiyum (II) - Metformin HCl kompleksinin kararlılık sabitlerinin bulunması için (Bölüm 3.2.3.1.)’da anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımı potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.19)’de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.64)’de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.64) incelendiğinde ligand ve ligand- metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlemlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2) ve (3.3) formülleri kullanılarak  $n_L$  ve  $pL$  değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.20)’da verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile  $n_L=f(pL)$  grafiği çizildi (Şekil 3.65). Buradan Kadmiyum (II) - Metformin HCl kompleksinin oluşum sabiti;

$$n_L=0,5 \text{ için } \log K_1 = 8,18 ; K_1 = 1,51.10^8$$

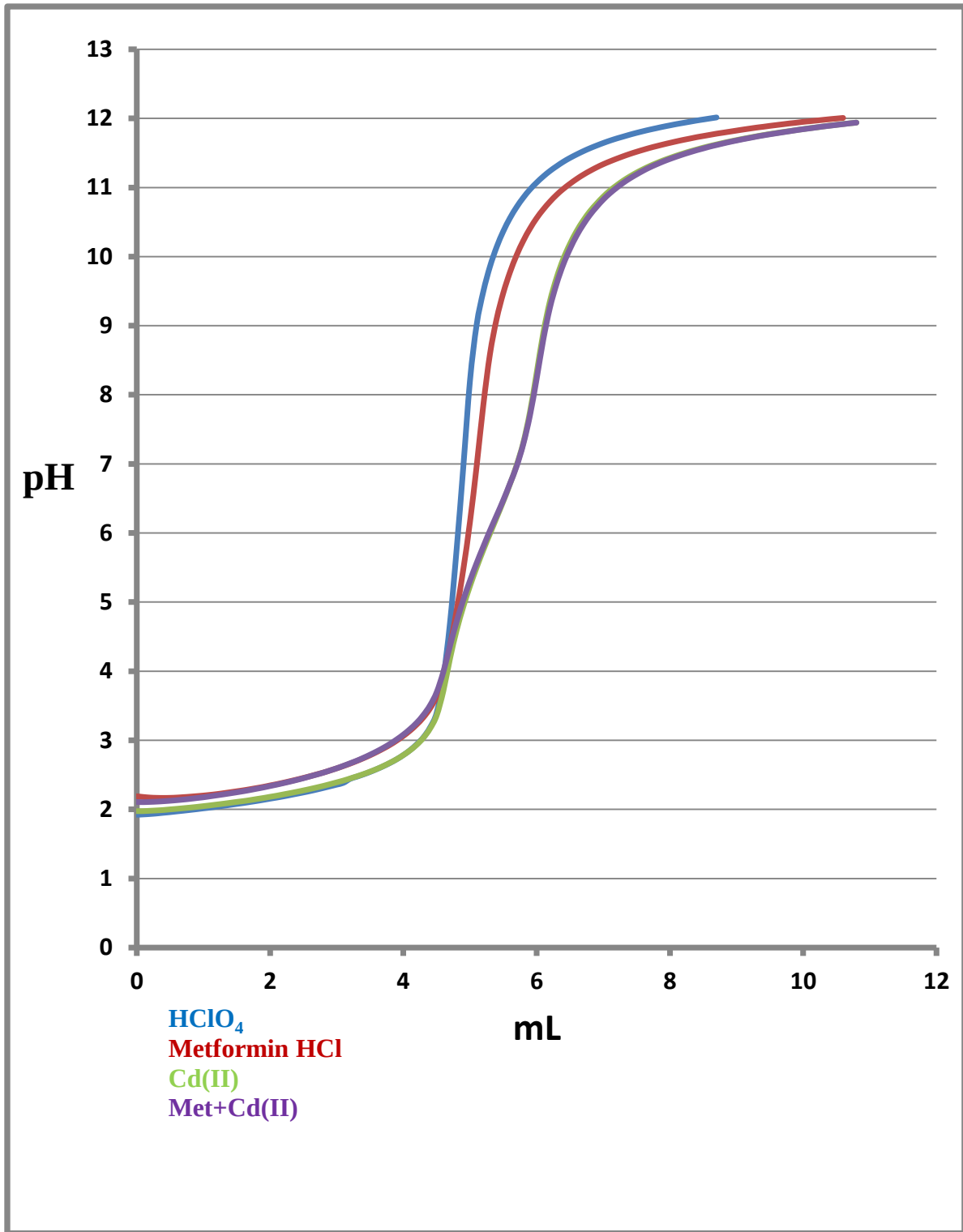
$$n_L=1,5 \text{ için } \log K_2 = 7,36 ; K_2 = 2,30.10^7$$

olarak bulunmuştur. Bulunan bu oluşum sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH’a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak değerler hesaplandı ve grafiği çizildi (Şekil 3.66). Bu şekil incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin  $pH=10,5$ ’da maksimum değere ulaştığı ( $\log K_c = 12,84$ ;  $K = 6,92.10^{12}$ ) ve kompleksleşmenin  $pH=0-14$  aralığında gerçekleştiği görülmektedir.

Kadmiyum (II) – Metformin HCl kompleksine ait bağıl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.67)  $pH= 0$  da  $ML_2$  kompleksinin oluşmaya başladığı  $pH = 8,5 - 14$  aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.67) incelendiğinde  $ML_2$  türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.66) maksimum olduğu  $pH$  bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Tablo 3.19 Kadmiyum (II) - Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

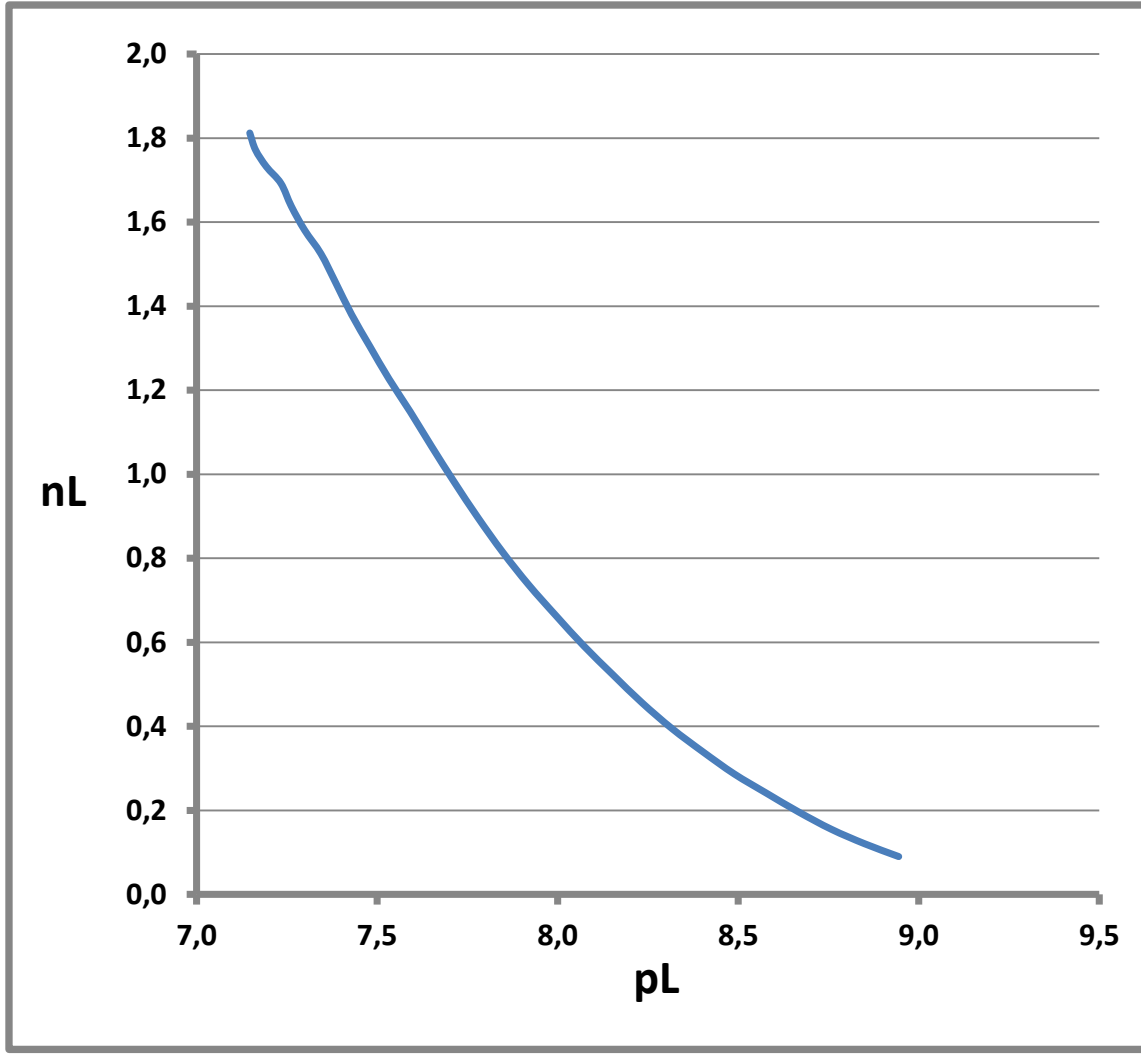
| 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |      |                | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                |
|-----------------------|-------------------|------|----------------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|-----------------------|-------------------|-------|----------------|
|                       | HClO <sub>4</sub> | MTF  | MTF-<br>Cd(II) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Cd(II) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Cd(II) |
| 0                     | 1,92              | 2,19 | 2,11           | 3,9                   | 2,73              | 3,00  | 3,01           | 7,8                   | 11,86             | 11,60 | 11,34          |
| 0,1                   | 1,93              | 2,18 | 2,11           | 4                     | 2,79              | 3,06  | 3,08           | 7,9                   | 11,88             | 11,62 | 11,38          |
| 0,2                   | 1,93              | 2,17 | 2,11           | 4,1                   | 2,86              | 3,14  | 3,16           | 8                     | 11,90             | 11,65 | 11,41          |
| 0,3                   | 1,94              | 2,17 | 2,11           | 4,2                   | 2,94              | 3,23  | 3,25           | 8,1                   | 11,92             | 11,67 | 11,45          |
| 0,4                   | 1,95              | 2,17 | 2,12           | 4,3                   | 3,04              | 3,33  | 3,37           | 8,2                   | 11,94             | 11,69 | 11,48          |
| 0,5                   | 1,96              | 2,17 | 2,13           | 4,4                   | 3,18              | 3,46  | 3,50           | 8,3                   | 11,95             | 11,71 | 11,51          |
| 0,6                   | 1,97              | 2,17 | 2,13           | 4,5                   | 3,40              | 3,64  | 3,70           | 8,4                   | 11,97             | 11,73 | 11,54          |
| 0,7                   | 1,98              | 2,18 | 2,14           | 4,6                   | 3,90              | 3,90  | 3,99           | 8,5                   | 11,98             | 11,75 | 11,57          |
| 0,8                   | 1,99              | 2,18 | 2,15           | 4,7                   | 4,70              | 4,36  | 4,37           | 8,6                   | 12,00             | 11,76 | 11,59          |
| 0,9                   | 2,00              | 2,19 | 2,16           | 4,8                   | 5,77              | 4,88  | 4,72           | 8,7                   | 12,01             | 11,78 | 11,62          |
| 1                     | 2,02              | 2,20 | 2,18           | 4,9                   | 6,96              | 5,47  | 5,03           | 8,8                   |                   | 11,79 | 11,64          |
| 1,1                   | 2,03              | 2,21 | 2,19           | 5                     | 8,20              | 6,16  | 5,31           | 8,9                   |                   | 11,81 | 11,66          |
| 1,2                   | 2,04              | 2,22 | 2,20           | 5,1                   | 9,01              | 6,97  | 5,57           | 9                     |                   | 11,82 | 11,68          |
| 1,3                   | 2,05              | 2,23 | 2,22           | 5,2                   | 9,49              | 7,85  | 5,80           | 9,1                   |                   | 11,84 | 11,70          |
| 1,4                   | 2,07              | 2,25 | 2,23           | 5,3                   | 9,86              | 8,59  | 6,03           | 9,2                   |                   | 11,85 | 11,72          |
| 1,5                   | 2,08              | 2,26 | 2,25           | 5,4                   | 10,14             | 9,10  | 6,25           | 9,3                   |                   | 11,87 | 11,74          |
| 1,6                   | 2,09              | 2,28 | 2,26           | 5,5                   | 10,37             | 9,47  | 6,48           | 9,4                   |                   | 11,88 | 11,75          |
| 1,7                   | 2,11              | 2,29 | 2,28           | 5,6                   | 10,56             | 9,77  | 6,72           | 9,5                   |                   | 11,89 | 11,77          |
| 1,8                   | 2,12              | 2,31 | 2,30           | 5,7                   | 10,72             | 10,02 | 6,97           | 9,6                   |                   | 11,90 | 11,79          |
| 1,9                   | 2,14              | 2,33 | 2,32           | 5,8                   | 10,85             | 10,23 | 7,29           | 9,7                   |                   | 11,92 | 11,80          |
| 2                     | 2,16              | 2,35 | 2,34           | 5,9                   | 10,97             | 10,41 | 7,70           | 9,8                   |                   | 11,93 | 11,82          |
| 2,1                   | 2,17              | 2,37 | 2,36           | 6                     | 11,07             | 10,56 | 8,23           | 9,9                   |                   | 11,94 | 11,83          |
| 2,2                   | 2,19              | 2,39 | 2,38           | 6,1                   | 11,16             | 10,68 | 8,80           | 10                    |                   | 11,95 | 11,84          |
| 2,3                   | 2,21              | 2,41 | 2,40           | 6,2                   | 11,24             | 10,80 | 9,26           | 10,1                  |                   | 11,96 | 11,86          |
| 2,4                   | 2,23              | 2,43 | 2,43           | 6,3                   | 11,31             | 10,89 | 9,61           | 10,2                  |                   | 11,97 | 11,87          |
| 2,5                   | 2,25              | 2,46 | 2,45           | 6,4                   | 11,37             | 10,98 | 9,89           | 10,3                  |                   | 11,98 | 11,88          |
| 2,6                   | 2,27              | 2,48 | 2,48           | 6,5                   | 11,43             | 11,05 | 10,11          | 10,4                  |                   | 11,99 | 11,89          |
| 2,7                   | 2,29              | 2,51 | 2,50           | 6,6                   | 11,48             | 11,12 | 10,30          | 10,5                  |                   | 12,00 | 11,91          |
| 2,8                   | 2,31              | 2,53 | 2,53           | 6,7                   | 11,53             | 11,19 | 10,46          | 10,6                  |                   | 12,01 | 11,92          |
| 2,9                   | 2,33              | 2,56 | 2,56           | 6,8                   | 11,57             | 11,24 | 10,60          | 10,7                  |                   |       | 11,93          |
| 3                     | 2,36              | 2,59 | 2,60           | 6,9                   | 11,61             | 11,29 | 10,72          | 10,8                  |                   |       | 11,94          |
| 3,1                   | 2,38              | 2,63 | 2,63           | 7                     | 11,64             | 11,34 | 10,83          | 10,9                  |                   |       | 11,95          |
| 3,2                   | 2,44              | 2,66 | 2,67           | 7,1                   | 11,68             | 11,38 | 10,92          | 11                    |                   |       | 11,96          |
| 3,3                   | 2,47              | 2,70 | 2,70           | 7,2                   | 11,71             | 11,42 | 11,00          | 11,1                  |                   |       | 11,97          |
| 3,4                   | 2,51              | 2,74 | 2,75           | 7,3                   | 11,74             | 11,45 | 11,07          | 11,2                  |                   |       | 11,98          |
| 3,5                   | 2,54              | 2,78 | 2,79           | 7,4                   | 11,77             | 11,49 | 11,13          | 11,3                  |                   |       | 11,99          |
| 3,6                   | 2,58              | 2,83 | 2,84           | 7,5                   | 11,79             | 11,52 | 11,19          | 11,4                  |                   |       | 12,00          |
| 3,7                   | 2,63              | 2,88 | 2,89           | 7,6                   | 11,82             | 11,55 | 11,24          | 11,5                  |                   |       |                |
| 3,8                   | 2,67              | 2,93 | 2,95           | 7,7                   | 11,84             | 11,57 | 11,29          | 11,6                  |                   |       |                |



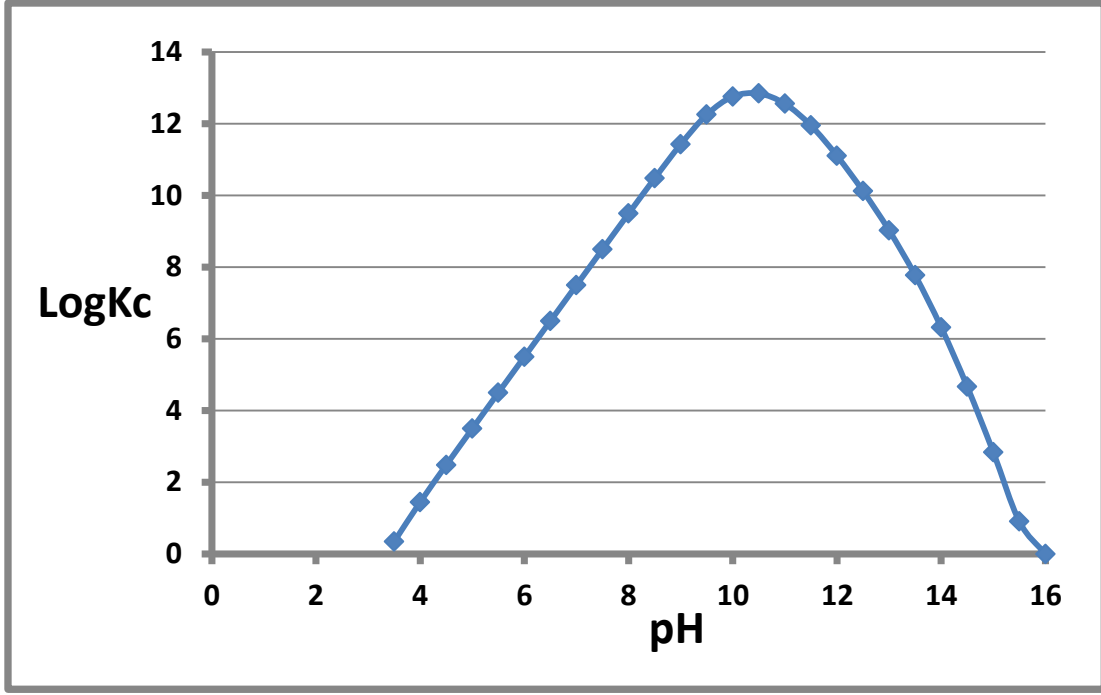
Şekil 3.64 Metformin HCl – Kadmiyum (II) kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.20 Kadmiyum (II)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L$  ve  $pL$  değerleri

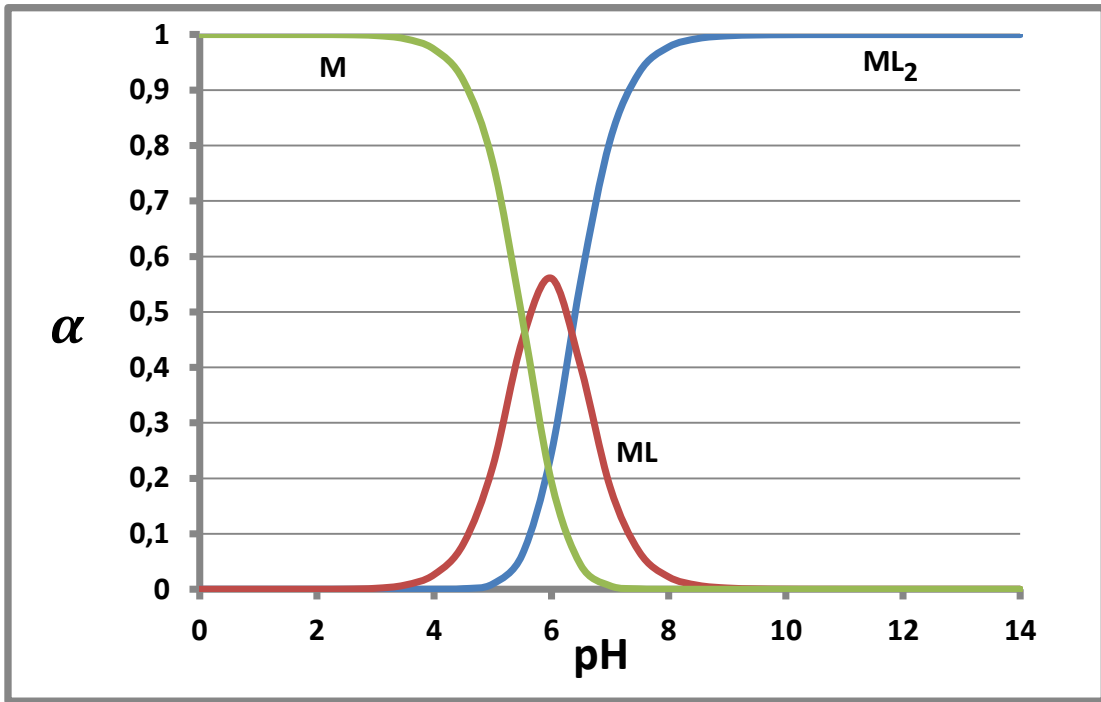
| pH  | $V_3$ | $n_L$ | $pL$ |
|-----|-------|-------|------|
| 5,4 | 5,04  | 0,34  | 8,40 |
| 5,5 | 5,07  | 0,39  | 8,32 |
| 5,6 | 5,11  | 0,46  | 8,23 |
| 5,7 | 5,16  | 0,52  | 8,15 |
| 5,8 | 5,20  | 0,59  | 8,07 |
| 5,9 | 5,24  | 0,66  | 8,00 |
| 6   | 5,29  | 0,74  | 7,92 |
| 6,1 | 5,33  | 0,81  | 7,85 |
| 6,2 | 5,38  | 0,90  | 7,78 |
| 6,3 | 5,42  | 0,98  | 7,71 |
| 6,4 | 5,47  | 1,07  | 7,65 |
| 6,5 | 5,51  | 1,15  | 7,59 |
| 6,6 | 5,55  | 1,23  | 7,53 |
| 6,7 | 5,59  | 1,30  | 7,48 |
| 6,8 | 5,63  | 1,38  | 7,43 |
| 6,9 | 5,67  | 1,46  | 7,39 |
| 7   | 5,71  | 1,52  | 7,34 |
| 7,1 | 5,74  | 1,58  | 7,30 |
| 7,2 | 5,77  | 1,64  | 7,26 |



Şekil 3.65 Kadmiyum (II)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L = f(pL)$  grafiği



Şekil 3.66 Kadmiyum (II) – Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum eğrisi



Şekil 3.67 Kadmiyum (II)-Metformin HCl kompleksinin bağlı bolluk eğrisi

$$(\alpha_0 = ML_2 ; \alpha_1 = ML ; \alpha_2 = M)$$

### 3.2.3.7. Demir (III) – Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik incelenmesi

Demir (III) - Metformin HCl kompleksinin kararlılık sabitlerinin bulunması için (Bölüm 3.2.3.1.)’da anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımı potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.21)’de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.68)’de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.69) incelendiğinde ligand ve ligand- metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlemlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2) ve (3.3) formülleri kullanılarak  $n_L$  ve  $pL$  değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.22)’de verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile  $n_L=f(pL)$  grafiği çizildi (Şekil 3.69). Buradan Demir (III) - Metformin HCl kompleksinin oluşum sabiti;

$$n_L=0,5 \text{ için } \log K_1 = 13,20 ; K_1 = 1,58.10^{13}$$

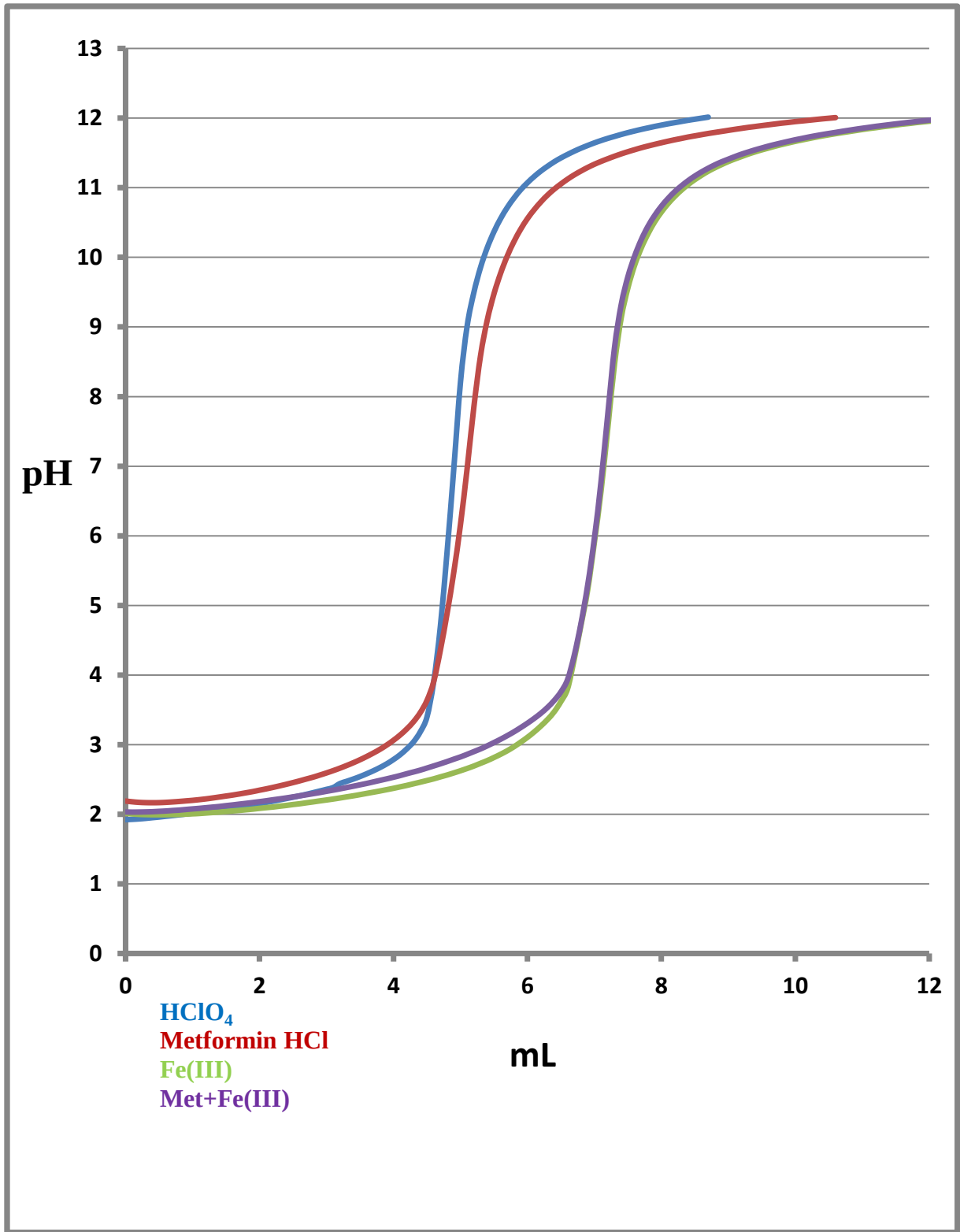
$$n_L=1,5 \text{ için } \log K_2 = 12,22 ; K_2 = 1,66.10^{12}$$

olarak bulunmuştur. Bulunan bu oluşum sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH’a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak değerler hesaplandı ve grafiği çizildi (Şekil 3.70). Bu şekil incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin  $pH=4,5$ ’da maksimum değere ulaştığı ( $\log K_c = 9,64 ; K = 4,36.10^9$ ) ve kompleksleşmenin  $pH=0-14$  aralığında gerçekleştiği görülmektedir.

Demir (III) – Metformin HCl kompleksine ait bağıl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.71)  $pH= 0$  da  $ML_2$  kompleksinin oluşmaya başladığı  $pH = 4-14$  aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.71) incelendiğinde  $ML_2$  türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.70) maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Tablo 3.21 Demir(III)-Metformin HCl kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

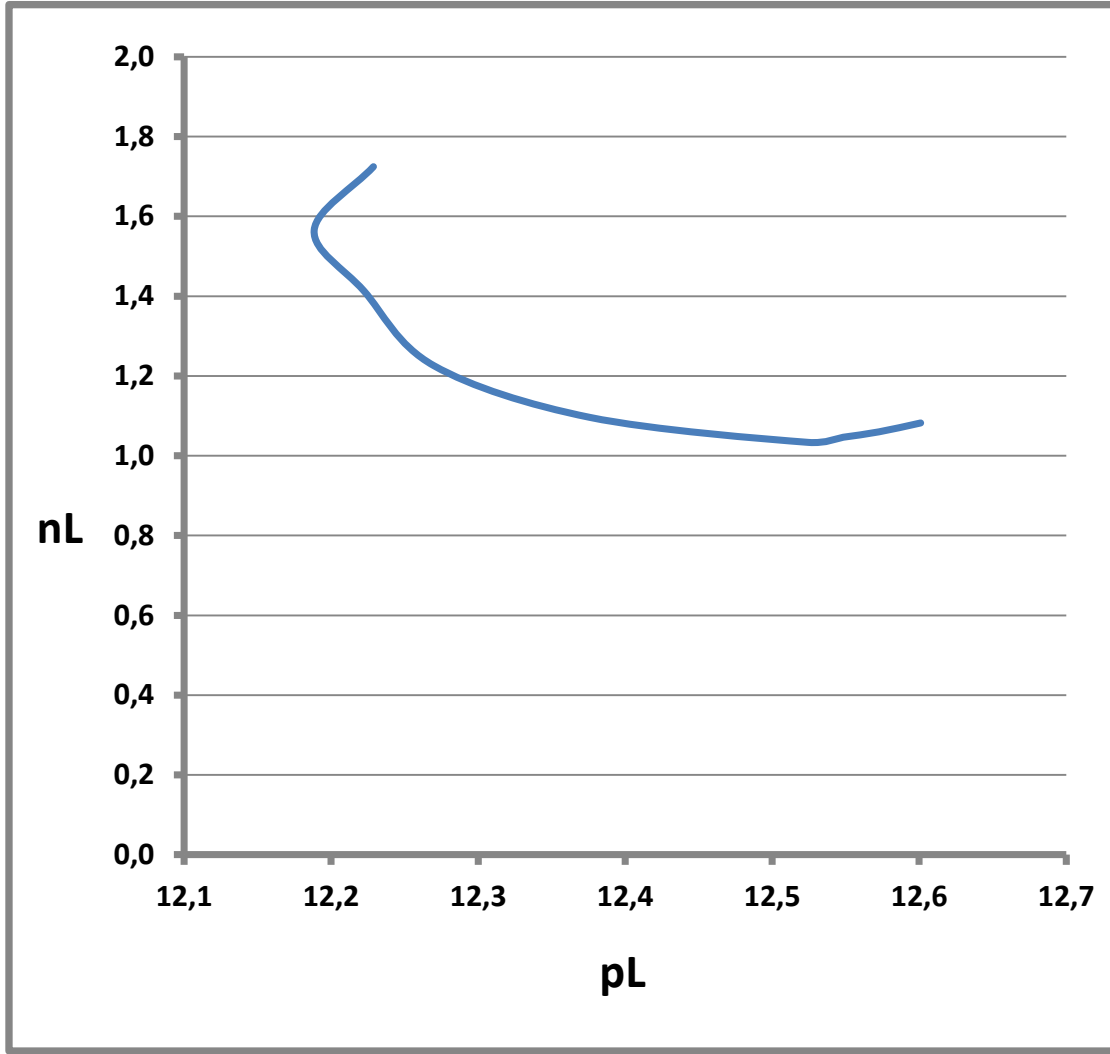
| 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |      |                 | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                 | 0,1 N<br>NaOH<br>(mL) | pH                |       |                 |
|-----------------------|-------------------|------|-----------------|-----------------------|-------------------|-------|-----------------|-----------------------|-------------------|-------|-----------------|
|                       | HClO <sub>4</sub> | MTF  | MTF-<br>Fe(III) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Fe(III) |                       | HClO <sub>4</sub> | MTF   | MTF-<br>Fe(III) |
| 0                     | 1,92              | 2,19 | 2,03            | 3,9                   | 2,73              | 3,00  | 2,51            | 7,8                   | 11,86             | 11,60 | 10,45           |
| 0,1                   | 1,93              | 2,18 | 2,03            | 4                     | 2,79              | 3,06  | 2,53            | 7,9                   | 11,88             | 11,62 | 10,60           |
| 0,2                   | 1,93              | 2,17 | 2,03            | 4,1                   | 2,86              | 3,14  | 2,56            | 8                     | 11,90             | 11,65 | 10,73           |
| 0,3                   | 1,94              | 2,17 | 2,03            | 4,2                   | 2,94              | 3,23  | 2,58            | 8,1                   | 11,92             | 11,67 | 10,85           |
| 0,4                   | 1,95              | 2,17 | 2,04            | 4,3                   | 3,04              | 3,33  | 2,61            | 8,2                   | 11,94             | 11,69 | 10,94           |
| 0,5                   | 1,96              | 2,17 | 2,04            | 4,4                   | 3,18              | 3,46  | 2,63            | 8,3                   | 11,95             | 11,71 | 11,03           |
| 0,6                   | 1,97              | 2,17 | 2,05            | 4,5                   | 3,40              | 3,64  | 2,66            | 8,4                   | 11,97             | 11,73 | 11,10           |
| 0,7                   | 1,98              | 2,18 | 2,05            | 4,6                   | 3,90              | 3,90  | 2,69            | 8,5                   | 11,98             | 11,75 | 11,17           |
| 0,8                   | 1,99              | 2,18 | 2,06            | 4,7                   | 4,70              | 4,36  | 2,73            | 8,6                   | 12,00             | 11,76 | 11,23           |
| 0,9                   | 2,00              | 2,19 | 2,07            | 4,8                   | 5,77              | 4,88  | 2,76            | 8,7                   | 12,01             | 11,78 | 11,28           |
| 1                     | 2,02              | 2,20 | 2,08            | 4,9                   | 6,96              | 5,47  | 2,79            | 8,8                   |                   | 11,79 | 11,33           |
| 1,1                   | 2,03              | 2,21 | 2,09            | 5                     | 8,20              | 6,16  | 2,82            | 8,9                   |                   | 11,81 | 11,37           |
| 1,2                   | 2,04              | 2,22 | 2,09            | 5,1                   | 9,01              | 6,97  | 2,86            | 9                     |                   | 11,82 | 11,41           |
| 1,3                   | 2,05              | 2,23 | 2,10            | 5,2                   | 9,49              | 7,85  | 2,90            | 9,1                   |                   | 11,84 | 11,45           |
| 1,4                   | 2,07              | 2,25 | 2,11            | 5,3                   | 9,86              | 8,59  | 2,94            | 9,2                   |                   | 11,85 | 11,48           |
| 1,5                   | 2,08              | 2,26 | 2,12            | 5,4                   | 10,14             | 9,10  | 2,98            | 9,3                   |                   | 11,87 | 11,51           |
| 1,6                   | 2,09              | 2,28 | 2,13            | 5,5                   | 10,37             | 9,47  | 3,03            | 9,4                   |                   | 11,88 | 11,54           |
| 1,7                   | 2,11              | 2,29 | 2,15            | 5,6                   | 10,56             | 9,77  | 3,08            | 9,5                   |                   | 11,89 | 11,57           |
| 1,8                   | 2,12              | 2,31 | 2,16            | 5,7                   | 10,72             | 10,02 | 3,13            | 9,6                   |                   | 11,90 | 11,60           |
| 1,9                   | 2,14              | 2,33 | 2,17            | 5,8                   | 10,85             | 10,23 | 3,19            | 9,7                   |                   | 11,92 | 11,62           |
| 2                     | 2,16              | 2,35 | 2,18            | 5,9                   | 10,97             | 10,41 | 3,25            | 9,8                   |                   | 11,93 | 11,65           |
| 2,1                   | 2,17              | 2,37 | 2,19            | 6                     | 11,07             | 10,56 | 3,31            | 9,9                   |                   | 11,94 | 11,67           |
| 2,2                   | 2,19              | 2,39 | 2,21            | 6,1                   | 11,16             | 10,68 | 3,38            | 10                    |                   | 11,95 | 11,69           |
| 2,3                   | 2,21              | 2,41 | 2,22            | 6,2                   | 11,24             | 10,80 | 3,45            | 10,1                  |                   | 11,96 | 11,71           |
| 2,4                   | 2,23              | 2,43 | 2,24            | 6,3                   | 11,31             | 10,89 | 3,54            | 10,2                  |                   | 11,97 | 11,73           |
| 2,5                   | 2,25              | 2,46 | 2,25            | 6,4                   | 11,37             | 10,98 | 3,64            | 10,3                  |                   | 11,98 | 11,75           |
| 2,6                   | 2,27              | 2,48 | 2,27            | 6,5                   | 11,43             | 11,05 | 3,76            | 10,4                  |                   | 11,99 | 11,76           |
| 2,7                   | 2,29              | 2,51 | 2,28            | 6,6                   | 11,48             | 11,12 | 3,94            | 10,5                  |                   | 12,00 | 11,78           |
| 2,8                   | 2,31              | 2,53 | 2,30            | 6,7                   | 11,53             | 11,19 | 4,29            | 10,6                  |                   | 12,01 | 11,79           |
| 2,9                   | 2,33              | 2,56 | 2,31            | 6,8                   | 11,57             | 11,24 | 4,74            | 10,7                  |                   |       | 11,81           |
| 3                     | 2,36              | 2,59 | 2,33            | 6,9                   | 11,61             | 11,29 | 5,29            | 10,8                  |                   |       | 11,83           |
| 3,1                   | 2,38              | 2,63 | 2,35            | 7                     | 11,64             | 11,34 | 5,96            | 10,9                  |                   |       | 11,84           |
| 3,2                   | 2,44              | 2,66 | 2,37            | 7,1                   | 11,68             | 11,38 | 6,79            | 11                    |                   |       | 11,85           |
| 3,3                   | 2,47              | 2,70 | 2,38            | 7,2                   | 11,71             | 11,42 | 7,75            | 11,1                  |                   |       | 11,87           |
| 3,4                   | 2,51              | 2,74 | 2,40            | 7,3                   | 11,74             | 11,45 | 8,70            | 11,2                  |                   |       | 11,88           |
| 3,5                   | 2,54              | 2,78 | 2,42            | 7,4                   | 11,77             | 11,49 | 9,32            | 11,3                  |                   |       | 11,89           |
| 3,6                   | 2,58              | 2,83 | 2,44            | 7,5                   | 11,79             | 11,52 | 9,72            | 11,4                  |                   |       | 11,91           |
| 3,7                   | 2,63              | 2,88 | 2,47            | 7,6                   | 11,82             | 11,55 | 10,02           | 11,5                  |                   |       | 11,92           |
| 3,8                   | 2,67              | 2,93 | 2,49            | 7,7                   | 11,84             | 11,57 | 10,25           | 11,6                  |                   |       | 11,93           |



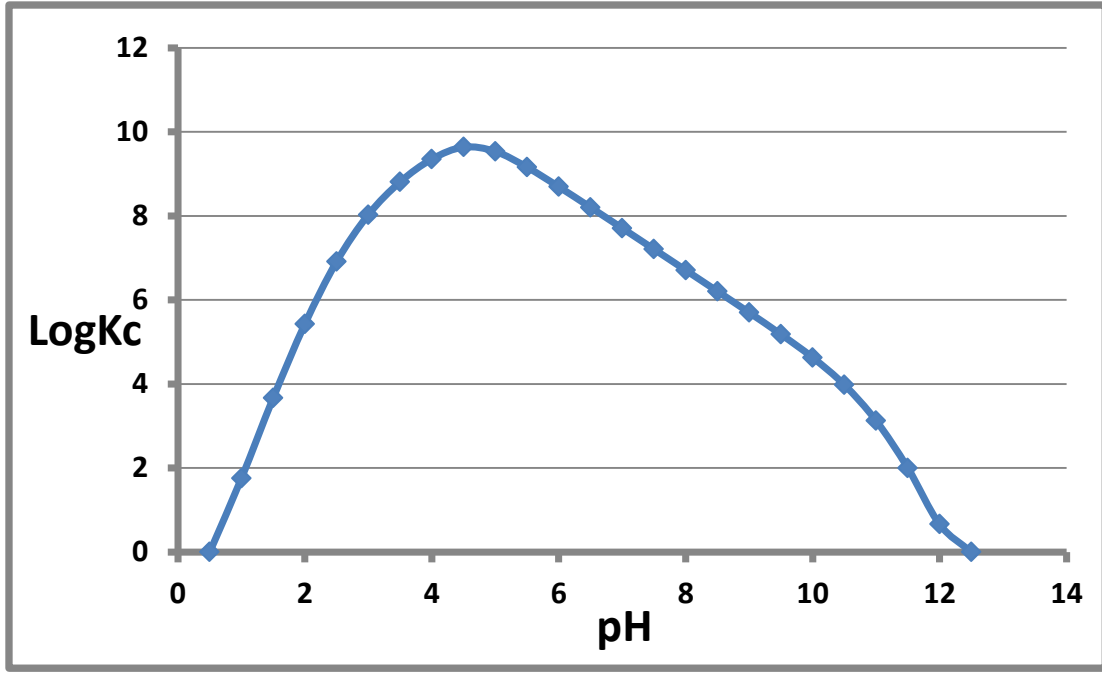
Şekil 3.68 Metformin HCl – Demir (III) kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.22 Demir (III)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L$  ve  $pL$  değerleri

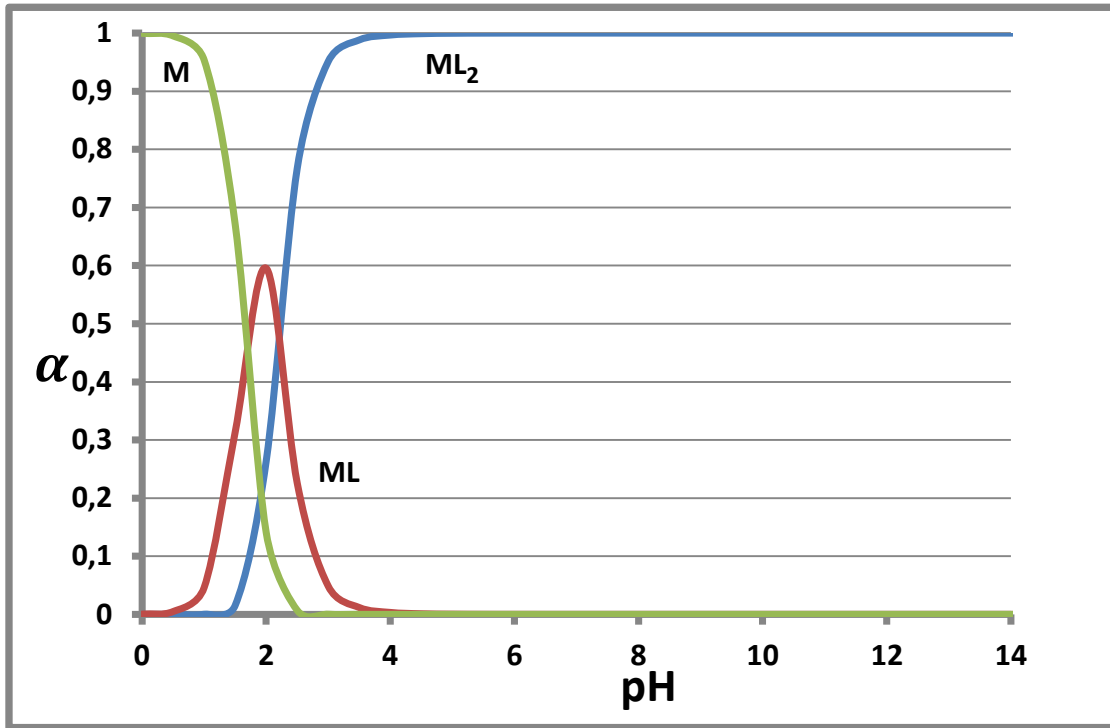
| pH   | $V_3$ | $n_L$ | $pL$  |
|------|-------|-------|-------|
| 2,16 | 1,80  | 1,08  | 12,60 |
| 2,17 | 1,91  | 1,06  | 12,57 |
| 2,18 | 1,99  | 1,05  | 12,55 |
| 2,19 | 2,07  | 1,03  | 12,52 |
| 2,2  | 2,14  | 1,10  | 12,38 |
| 2,3  | 2,83  | 1,23  | 12,27 |
| 2,4  | 3,38  | 1,41  | 12,22 |
| 2,5  | 3,86  | 1,56  | 12,19 |
| 2,6  | 4,27  | 1,72  | 12,23 |



Şekil 3.69 Demir (III)-Metformin HCl kompleksinin  $n_L = f(p_L)$  grafiği



Şekil 3.70 Demir(III)-Metformin HCl kompleksinin koşullu oluşum eğrisi



Şekil 3.71 Demir (III)-Metformin HCl kompleksinin bağıl bolluk eğrisi

$$(\alpha_0 = ML_2 ; \alpha_1 = ML ; \alpha_2 = M)$$

#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kompleks bileşikler Analitik kimyada ve kimya endüstrisinin çeşitli alanlarında önemli bir yer tutar. Komplekslerin daha etraflı bir şekilde incelenmesi, bunların oluşumu ve bu komplekslerin yapısının araştırılmasında spektrofotometrik ve potansiyometrik yöntem büyük önem taşır.

Toprakta oluşan metal kirliliği canlılara ya doğrudan doğruya yada gıda zinciri ile ulaşmaktadır. Pb, Ni, Cd elementleri canlılar üzerinde doğrudan etki gösterir. Cu, Mn, Sn, Co, Mg, Ca, Fe besleyici elementler oldukları halde konsantrasyonlarının artması durumunda toksik etki gösteririler.

Tip 2 diyabet, insülinin pankreastan yeterli salgılanmaması veya kandaki insülinin fizyolojik etkisine karşı periferik dokularda, özellikle kas dokusunda gelişmiş olan direnç nedeniyle yeterli etkiyi gösterememesi veya her iki durumun beraberce bulunduğu diyabetik hastalara verilen isimdir. Bu hastalarda, vücutta insülin varlığı pankreas beta hücre yedeğinin derecesine bağlıdır. Beta hücre yedeği zamanla azalabilir. İnsülinin kalitatif fonksiyonel eksikliği söz konusudur. Tüm diyabet vakalarının %85-90'ı tip 2 diyabettir.

Metformin HCl (Glucophage), Tip 2 diyabet hastaları için hem monoterapide hem de kombine tedavide güvenli ve etkin bir oral antidiyabetiktir. Metformin HCl, ağız yoluyla alınan ve kandaki şeker seviyesini kontrol altına almaya yardımcı olan bir diyabet (şeker hastalığı) ilacıdır ve kan şekeri miktarını azaltmak için kullanılır. İlaç, karaciğer tarafından üretilen şeker miktarını azaltır, emilen şeker miktarını sınırlar ve insülin reseptörlerinin çok daha hassas olmasını sağlar. Bu sonuçlardan, tüm kan şekeri değerlerinde düşüklüğe yol açar. Metformin HCl diyet, egzersiz ve kilo kontrolünü içeren komple bir programın yalnızca bir parçasıdır. Maksimum faydanın sağlanması için Metformin HCl'nin düzenli şekilde kullanılması önemlidir.

Deneysel diyabette 2+ değerlikli elementlerin plazma ve doku düzeyleri arasında da farklılıklar söz konusudur. Örneğin kalsiyum düzeylerinin diyabetik dokularda artarken, plazmada azaldığı gösterilmiştir. Diyabetik sıçanlarda, çinko düzeyleri karaciğer ve böbrekte; kobalt, demir ve çinko düzeyleri pankreasta; demir ve çinko düzeyleri testiste kontrollere oranla yüksek bulunmuştur. Öte yandan, pankreasta krom, böbrekte demir, testiste krom ve selenyum düzeyleri düşük olarak ölçümlenmiştir. Diyabette, eser elementleri diyet katkısı dâhilinde kullanırken bile, yüksek konsantrasyonlarda oluşabilecek metal toksisitesi, reaktif

oksijen ve azot türevlerinin neden olabileceği hasar düşündürücü olmalıdır (Abhilash G ve ark.,2013).

Vücuda alınan metallerin girdikleri reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikaller, kalsiyum ve sülfidril homeostazını değiştirebilir, lipidlerin peroksidasyonunu tetikleyebilir ve DNA’da hasar oluşturabilirler. Lipid peroksidler, redoks metaller ile tekrar reaksiyona girerek karsinojenik ve mutajenik etkili malondialdehid, 4-hidroksinoneal ve diğer toksik ara yada son ürünlerin oluşumunu başlatabilirler. Demir, bakır, krom, vanadat ve kobalt, redoks-döngü reaksiyonlarına katılarak; cıva, kadmiyum ve nikel ise, glutatyonu tüketerek ve proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanarak toksik etkiler meydana getirebilirler. Demir, bakır, krom, vanadat ve kobalt, mikrozom ve peroksizomlarda, fenton reaksiyonu aracılığı ile superoksid ve hidroksil radikali oluşumuna katkıda bulunurken, NO, arsenitin oluşturduğu DNA hasarına katkıda bulunur. Sözü edilen elementlerin karsinojenik etkilerine redoks reaksiyonlara duyarlı transkripsiyon faktörlerinin (NF-kappaB, AP-1 ve p53) aktivasyonları eşlik etmektedir. Gerek enzimatik (superoksid dismutaz katalaz, glutatyon peroksidaz gibi) gerekse enzimatik olmayan antioksidanlar (E, A vitaminleri, melatonin gibi) metal-aracılı redoks hasara karşı dokuları korurlar (Baajpar S ve ark.,1993).

Tip 2 diyabetik hastalarda, eritrositler tarafından çinko alımının bozulduğu, 6 ay süresince, günde 30 mg çinko glukonat verilmesinin, oksidatif stresi azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda krom düzeylerinin azaldığı, dışarıdan krom verilmesinin insülin rezistansını kırdığı ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir kalsiyumdan sonra hücre içinde en fazla bulunan katyonlardan magnezyum, glukoz metabolizmasında rol oynayan çok sayıda enzimin ko-faktörüdür. Aşırı magnezyum itrahi nedeni ile tip 2 DM’lu hastaların yaklaşık %25’inde hipomagnezemi geliştiği bildirilmiştir. Magnezyum, ATP ve kinaz enzimlerinin reaksiyonları için esansiyeldir. İnsülin rezistansının hipomagnezemi ile birlikte görüldüğü, hipomagnezeminin insülin reseptörü tirozinkinaz aktivitesini bozduğu, hipomagnezemik hastalarda magnezyum ilavesinin insülin rezistansını azalttığı ve glisemik kontrolü düzelttiği bildirilmiştir (Bo S ve ark., 2005).

Diyabette, nikel ve bakır düzeylerinin azaldığı, 536 streptozotosin (STZ) enjeksiyonundan önce nikel klorür (10 mg/kg vücut ağırlığı) verilmesinin, STZ’nin diyabetojenik etkisine karşı deney hayvanlarını koruduğu bildirilmesine karşın, sıçanlara nikel klorür enjeksiyonunun (25-100 mikromol/kg), kan glukozunu kısa süreyle, doza bağlı olarak arttırdığı da gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda vücut demir depolarının insülin rezistansı ile direkt olarak ilişkili olduğu ve yüksek ferritin düzeylerine sahip sağlıklı kişilerde tip 2 diyabet gelişme riskinin ferritin

düzeyi normal olanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ayrıca ferritin düzeyi yüksek olan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda demir kelatlaşması veya flebotomiyle demir depolarının azaltılması insülin rezistansı ve metabolik kontrolde düzelme sağlamaktadır (Bailey CJ, 2004).

Bu çalışmada ligand olarak Metformin HCl kullanılarak Mg(II), Ca(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Fe(III) metalleri ile yaptığı komplekslerin absorbands ve dalga boyları spektrofotometrik olarak ölçüldü ve kompleks oluşumu incelendi.

Bunun için  $1,00 \cdot 10^{-4}$ M metformin HCl çözeltisi ve metallerin  $1,00 \cdot 10^{-4}$ M sulu çözeltileri hazırlandı. Önce metformin HCl ve metal çözeltilerinin daha sonra bunların (1:1) oranında karıştırarak elde edilen çözeltilerin spektrumları alındı (Şekil;3.3,3.7, 3.11,3.15,3.19,3.23). Eğrinin ilk kırılım noktasında kompleks meydana gelmeye başladı.Spektrumların karşılaştırılması sonucunda absorbands ve dalga boylarında ortaya çıkan değişimler, metformin HCl – metal komplekslerinin oluştuğunu göstermektedir (Tablo 4.1).

Yapılan spektrofotometrik incelemede;  $1,00 \cdot 10^{-4}$ M metformin HCl'in dalga boyu 233,44nm absorbandsı 1,282 olarak bulundu.

Tablo 4.1 Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4}$  M ) ve Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4}$  M ) - Mg(II), Ca(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Fe(III) komplekslerinin spektrofotometrik ölçüm değerleri

| Spektrofotometrik Ölçüm Değerleri |                      |                             |                 |                              |                  |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------------|------------------|
| Madde                             | Konsantrasyon (M)    | I.Dalga Boyu $\lambda$ (nm) | I.Absorbans (A) | II.Dalga Boyu $\lambda$ (nm) | II.Absorbans (A) |
| Metformin HCl                     | $1,00 \cdot 10^{-4}$ | 191,97                      | 1,326           | 233,44                       | 1,282            |
| Magnezyum(II)                     | $1,00 \cdot 10^{-4}$ |                             |                 | 200,00                       | 1,906            |
| Magnezyum(II)-Metformin HCl       |                      | 229,68                      | 0,746           | 196,60                       | 1,747            |
| Kalsiyum(II)                      | $1,00 \cdot 10^{-4}$ |                             |                 | 200,00                       | 1,870            |
| Kalsiyum(II)-Metformin HCl        |                      | 232,45                      | 0,726           | 195,92                       | 1,610            |
| Bakır(II)                         | $1,00 \cdot 10^{-4}$ |                             |                 | 200,00                       | 2,260            |
| Bakır(II)-Metformin HCl           |                      | 231,46                      | 0,795           | 196,91                       | 1,932            |
| Çinko(II)                         | $1,00 \cdot 10^{-4}$ |                             |                 | 200,00                       | 1,990            |
| Çinko(II)-Metformin HCl           |                      | 233,44                      | 0,840           | 195,92                       | 1,824            |
| Kadmiyum(II)                      | $1,00 \cdot 10^{-4}$ |                             |                 | 200,00                       | 1,895            |
| Kadmiyum(II)-Metformin HCl        |                      | 231,46                      | 0,713           | 195,92                       | 1,540            |
| Demir(III)                        | $1,00 \cdot 10^{-4}$ | 298,00                      | 0,197           | 202,00                       | 3,236            |
| Demir(III)-Metformin HCl          |                      | 230,48                      | 0,865           | 200,00                       | 2,161            |
| Metformin HCl (Merck)             | Literatür değeri     |                             |                 | 234,00                       |                  |

Diğer bir çalışmada  $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl ve  $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metal eşit miktarda karıştırılıp spektrumları alındı (Şekil;3.28,3.31, 3.34,3.37,3.40,3.43). Spektrumların karşılaştırılması sonucunda absorbens ve dalga boylarında ortaya çıkan değişimler, metformin HCl – metal komplekslerinin oluştuğunu göstermektedir (Tablo 4.2 ).

Yapılan diğer spektrofotometrik incelemede;  $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl'in dalga boyu 233,40nm absorbensı 0,657 olarak bulundu.

Tablo 4.2 Metformin HCl ( $0,50 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ) ve Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ) - Mg(II), Ca(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Fe(III) komplekslerinin spektrofotometrik ölçüm değerleri

| Spektrofotometrik Ölçüm Değerleri |                      |                             |                 |                              |                  |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------------|------------------|
| Madde                             | Konsantrasyon (M)    | I.Dalga Boyu $\lambda$ (nm) | I.Absorbans (A) | II.Dalga Boyu $\lambda$ (nm) | II.Absorbans (A) |
| Metformin HCl                     | $0,50 \cdot 10^{-4}$ | 191,97                      | 0,707           | 233,40                       | 0,657            |
| Magnezyum(II)                     | $0,50 \cdot 10^{-4}$ |                             |                 | 200,00                       | 0,985            |
| Magnezyum(II)-Metformin HCl       |                      | 230,48                      | 0,702           | 196,91                       | 1,515            |
| Kalsiyum(II)                      | $0,50 \cdot 10^{-4}$ |                             |                 | 200,00                       | 0,955            |
| Kalsiyum(II)-Metformin HCl        |                      | 232,45                      | 0,707           | 195,92                       | 1,505            |
| Bakır(II)                         | $0,50 \cdot 10^{-4}$ |                             |                 | 200,00                       | 1,040            |
| Bakır(II)-Metformin HCl           |                      | 231,46                      | 0,672           | 196,91                       | 1,611            |
| Çinko(II)                         | $0,50 \cdot 10^{-4}$ |                             |                 | 200,00                       | 0,939            |
| Çinko(II)-Metformin HCl           |                      | 233,44                      | 0,692           | 195,92                       | 1,525            |
| Kadmiyum(II)                      | $0,50 \cdot 10^{-4}$ |                             |                 | 200,00                       | 0,879            |
| Kadmiyum(II)-Metformin HCl        |                      | 231,46                      | 0,692           | 195,92                       | 1,570            |
| Demir(III)                        | $0,50 \cdot 10^{-4}$ | 297,61                      | 0,091           | 200,00                       | 1,773            |
| Demir(III)-Metformin HCl          |                      | 230,48                      | 0,903           | 198,89                       | 2,304            |
| Metformin HCl (Merck)             | Literatür değeri     |                             |                 | 234,00                       |                  |

Bu çalışmada kapsamında bir başka yöntemle de ( Potansiyometrik Yöntem ) kompleks oluşumları incelendi ve Metformin HCl' ün metaller ile yaptığı komplekslerin kararlılık sabitleri tayin edildi. Çalışmalar sulu çözeltide yapıldı ve ortamın iyonik kuveti 1,00M NaClO<sub>4</sub> yardımıyla I=0,0102 de sabit tutuldu.

Çalışmada öncelikle ligandın protonlanma sabitleri ile buna bağlı olarak asit sabitleri Calvin – Bjerrum ve Irving-Rossotti yöntemleri kullanılarak hesaplandı. Bulunan asit sabiti yardımıyla ligandan türeyen moleküler ve iyonik türlerin bağıl bolluklarının ortamın pH'ına bağlı olarak değişimi hesaplanarak grafikleri çizildi ( Şekil 3.47 ).

Metal komplekslerinin kararlılık sabitlerinin tayini için de Calvin – Bjerrum ve Irving-Rossotti yöntemi kullanıldı. Metal içeren karışımlar potansiyometrik olarak titre edildi ( Şekil 3.48 ; 3.52 ; 3.56 ; 3,60 ; 3.64 ; 3,68 ).

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden yararlanılarak hesaplanan  $n_L$  değerleri ile  $n_L = f(pL)$  grafikleri çizildi ( Şekil 3.49 ; 3.53 ; 3.57 ; 3.61 ; 3.65 ; 3.69 ).

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinin incelenmesinden ( L + HClO<sub>4</sub> ) karışımlarının titrasyon eğrileri ile ( L + HClO<sub>4</sub> + Metal ) karışımlarının titrasyon eğrileri arasında görülen ayrılmalar kompleksleşmenin varlığını göstermektedir.

Oluşan komplekslerin koşullu oluşum sabitleri pH'a bağlı olarak hesaplanarak bunların pH'a karşı değişimlerinin grafikleri çizildi ( Şekil 3.50 ; 3.54 ; 3.58 ; 3.62 ; 3.66 ; 3.70 ). Koşullu oluşum sabitlerinin hesaplanması sırasında ortamda bulunan metformin HCl ile yarışan tek ligandın OH<sup>-</sup> olduğu varsayıldı.

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 ( $\alpha$ ) hesaplanabilmektedir.

Bu çalışmada sistemde bulunan ligand ve metaller göz önüne alınarak koşullu oluşum sabitleri hesaplanmış ve koşullu oluşum sabitlerinin metal – ligand kompleksinin oluşum sabitleri ile uyum içerisinde olduğu gözlemlenmiştir. Ligandın pK değerleri, metalle oluşturduğu kompleksin kararlılık sabitleri veri olarak kullanılmakta ve koşullu oluşum sabiti yani metal-ligand kompleksinin kararlılık sabitleri hesaplanabilmektedir.

Koşullu oluşum sabiti metal- ligand kompleksinin  $\beta$  sına karşılık gelmektedir ( $\beta_n = k_1 \cdot k_2 \dots K_n$ ). Bu çalışmada bulunan metal – ligand komplekslerin oluşum sabiti  $\beta_1 = K_1$  metal – ligand komplekslerden hesaplanan koşullu oluşum sabitleri ile uyum içindedir. Deneysel sonuçla hesaplanan koşullu oluşum sabitleri arasındaki az miktardaki sapmaların ortamda ikinci bir ligand olarak bulunan  $\text{OH}^-$  iyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Uygulanan mol oranları yönteminde eşit konsantrasyonda metal iyonu ve farklı konsantrasyonlarda metformin HCl içeren bir dizi çözeltisi hazırlanarak mol oranları grafikleri çizildi. Bu grafiklerden metformin HCl-metal kompleksinin ML ve  $\text{ML}_2$  bileşiminde olduğu saptandı.

Komplekslerin potansiyometrik yöntemle bulunan oluşum sabitleri, mol oranları yöntemiyle bulunan oluşum sabitleri karşılaştırıldı ( Tablo 4.3 ).

Tablo 4.3 Metal – Metformin HCl komplekslerinin kararlılık sabiti sonuçları

| Kompleks                           | Potansiyometrik yöntem sonuçları                                                                 | Mol oranı yöntemi sonuçları |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Magnezyum(II)-Metformin HCl</b> | $\log K = 3,28$<br>$\beta = 3,28$                                                                | $\log K = 5,88$             |
| <b>Kalsiyum (II)-Metformin HCl</b> | $\log K = 3,04$<br>$\beta = 3,04$                                                                | $\log K = 6,29$             |
| <b>Bakır (II)-Metformin HCl</b>    | $\log K_1 = 8,78$ ; $\log K_2 = 8,00$<br>$\beta_1 = 8,78$ ; $\beta_2 = 8,78 + 8,00 = 16,78$      | $\log K = 5,93$             |
| <b>Çinko (II)-Metformin HCl</b>    | $\log K_1 = 8,45$ ; $\log K_2 = 8,30$<br>$\beta_1 = 8,45$ ; $\beta_2 = 8,45 + 8,30 = 16,75$      |                             |
| <b>Kadmiyum (II)-Metformin HCl</b> | $\log K_1 = 8,18$ ; $\log K_2 = 7,36$<br>$\beta_1 = 8,18$ ; $\beta_2 = 8,18 + 7,36 = 15,54$      | $\log K = 5,94$             |
| <b>Demir (III)-Metformin HCl</b>   | $\log K_1 = 13,20$ ; $\log K_2 = 12,22$<br>$\beta_1 = 13,20$ ; $\beta_2 = 13,20 + 12,22 = 25,42$ |                             |

Tablo 4.3’ te görüldüğü üzere potansiyometrik yöntemle bulunan kararlılık sabitlerinin, mol oranı yöntemi ile bulunan kararlılık sabitleri ile uyum içinde olmadığı görüldü. Bu sonucun ; spektrofotometrik mol oranları yönteminde kullanılan ligand ve metal konsantrasyonlarının düşük olması nedeniyle olabileceği düşünülebilir. Bundan dolayı mol

oranları yöntemiyle bulunan kararlılık sabitlerinin bu konsantrasyonda sağlıklı sonuçlar olmadığına karar verildi.

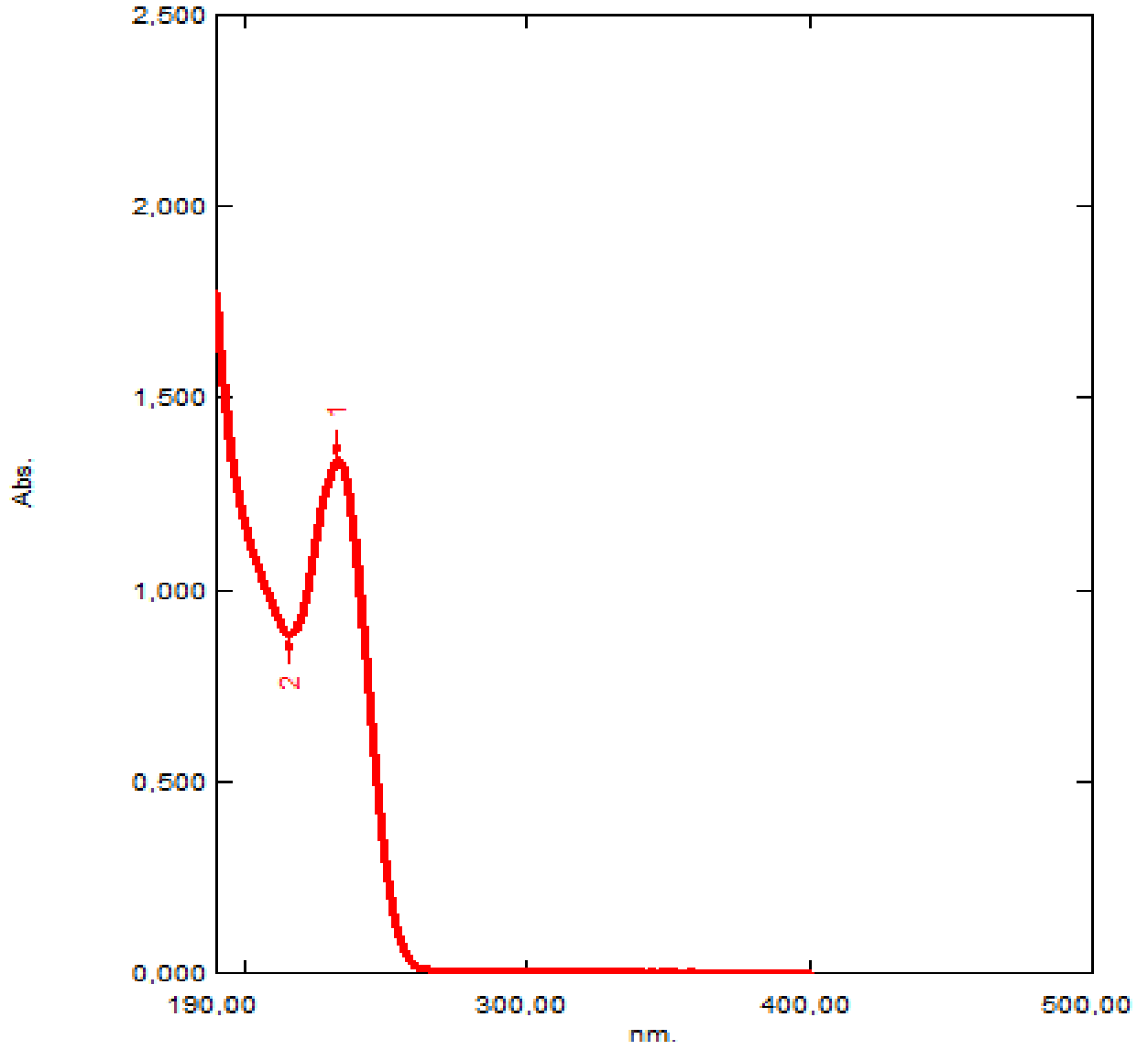
Potansiyometrik yöntemle metformin HCl'ün elde edilen magnezyum ve kalsiyum komplekslerinin kararlılık sabiti değerlerinin düşük olması nedeniyle, bu iki geçiş metalinin metformin HCl ile yapılan tip II diyabet tedavisinde dışarıdan gıda takviyesi olarak alınmasında yararı olacağı düşünüldü. Diğer bakır, çinko, kadmiyum, demir' in metformin HCl ile oluşturduğu komplekslerin bulunan oluşum sabitlerinin değerlerinin yüksek olması, oluşan komplekslerin kararlılığını gösterdiği için, tip II diyabet tedavisinde vücuda bu metallerin gıda takviyesi olarak alınmasında oluşabilecek metal toksisitesi de düşündürücü olmalıdır.

Aynı ortam içinde metallerin ligandlarla oluşturdukları kompleksler, proton-ligand komplekslerinden (ligand-HCl) daha kararlı olduğu için metallerin hidrojeni atarak bir ligand değişimi yerine girdiği ve kompleksleşmenin olduğu söylenebilir.

Metformin HCl ligandının bazik ortamda hazırlandığında kullandığımız metallerle kompleks oluşumu spektrofotometrik olarak ayrıca incelendi. Kalsiyum(II) metali dışındaki metallerimizin düşük bazik ortamda dahi hızlıca çöktüğü bilindiğinden kalsiyum (II) metali (Şekil3.6) ile  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl (pH: 8,45)'ün kompleks oluşumu (Şekil 4.2) spektrofotometrik olarak incelendi.

Yapılan spektrofotometrik incelemede;  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl (pH: 8,45) dalga boyu 233,44 nm absorbansı 1,332 olarak bulundu (Şekil 4.1).

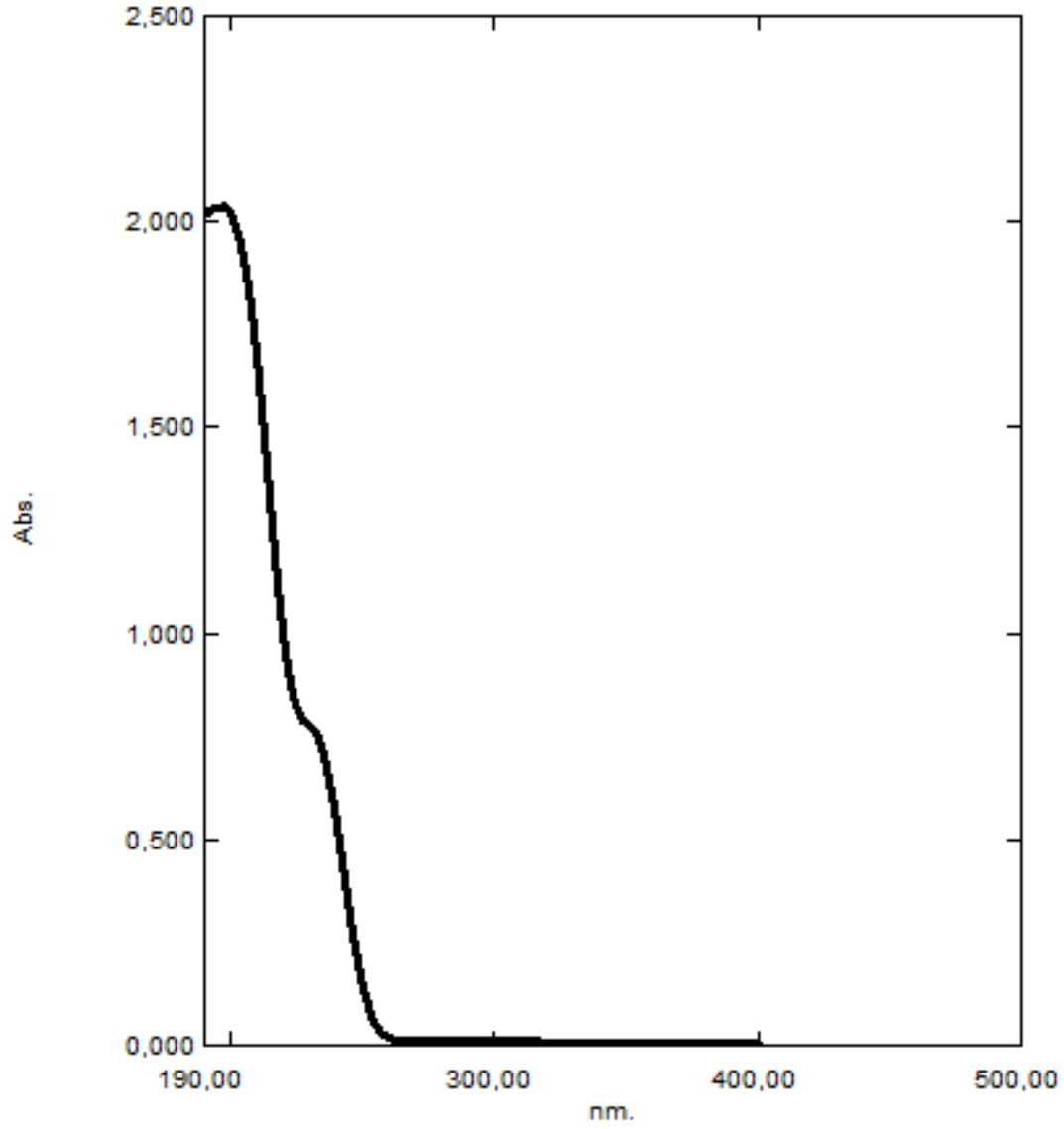
$1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  metformin HCl (pH: 8,45) ve  $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$  kalsiyum(II) metali eşit miktarda reaksiyona girdiğinde meydana gelen spektrumda eğrinin ilk kırılım noktasında kompleks meydana gelmeye başladı Spektrumların karşılaştırılması sonucunda absorbans ve dalga boylarında ortaya çıkan değişimler, metformin HCl – metal komplekslerinin oluştuğunu göstermektedir (Tablo 4.4 ).



Şekil 4.1 Metformin HCl ligandına ait spektrumu ( pH: 8,45)

— Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4}$ )

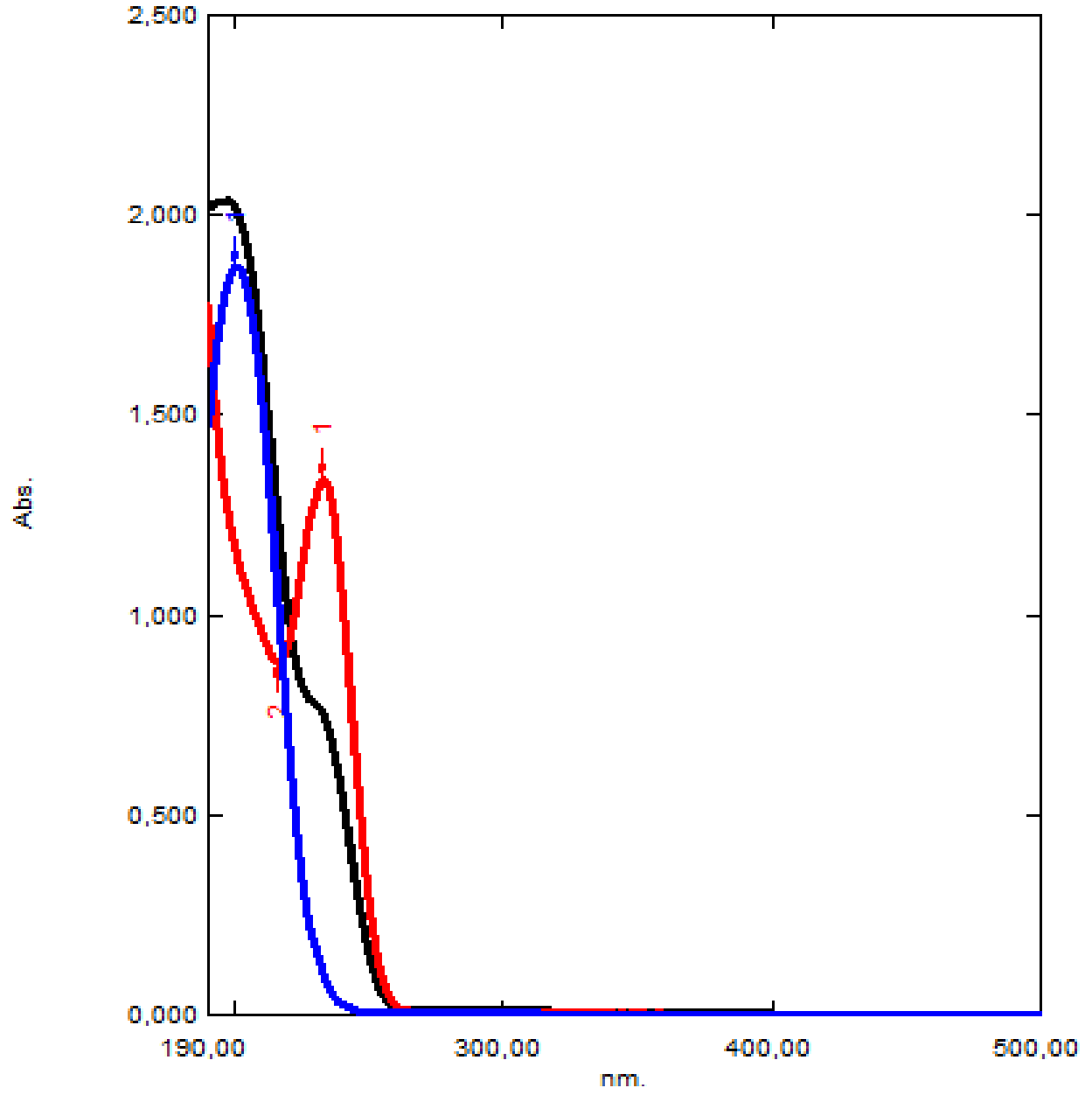
| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 233,44         | 1,332 |



Şekil 4.2 Kalsiyum (II)– Metformin HCl (pH: 8,45) kompleksine ait spektrum

— Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ ) - Kalsiyum(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4} \text{M}$ )

| $\lambda$ (nm) | A     |
|----------------|-------|
| 197,90         | 2,033 |
| 232,45         | 0,770 |



Şekil 4.3 Kalsiyum (II), Metformin HCl (pH: 8,45) ve Kalsiyum(II)–  
Metformin HCl (pH: 8,45) kompleksine ait spektrum

- Kalsiyum(II) ( $1,00 \cdot 10^{-4}$  M)
- Metformin HCl (pH: 8,45) - Kalsiyum(II)
- Metformin HCl ( $1,00 \cdot 10^{-4}$  M) (pH: 8,45)

Tablo 4.4 Metformin HCl (pH:8,45), Ca(II) ve metformin HCl (pH:8,45)- Ca(II) kompleksinin spektrofotometrik ölçüm değerleri

| Spektrofotometrik Ölçüm Değerleri (Bazik Ortam) |                   |                             |                 |                              |                  |
|-------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------------|------------------|
| Madde                                           | Konsantrasyon (M) | I.Dalga Boyu $\lambda$ (nm) | I.Absorbans (A) | II.Dalga Boyu $\lambda$ (nm) | II.Absorbans (A) |
| Metformin HCl (pH:8.45)                         | $1,00.10^{-4}$    | 190,99                      | 1,787           | 233,44                       | 1,332            |
| Kalsiyum(II)                                    | $1,00.10^{-4}$    |                             |                 | 200,00                       | 1,870            |
| Kalsiyum(II)-Metformin HCl (pH:8.45)            |                   | 232,45                      | 0,770           | 197,90                       | 2,033            |

Bu çalışmada ilaç etken maddesi olan metformin HCl 'ün geçiş metalleri ile yaptığı komplekslerin ve stabilitelerinin tayini yapılmıştır. Bu çalışmanın bundan sonraki çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

## 5. KAYNAKLAR

1. Abhilash G, Baby B, Rao P, Rajan R, Ramesh K, Kumar R. (2013). Comparative Study on the Efficiency of Various Binder Combinations for Metformin Tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2320–1215.3.
2. Akarsu Ş. (2012). MBG-301/Biyokimya-I, Bilecik.
3. Baajpar S, Limaye SN, Saxena MC. (1993). Formation Constants and Extra stabilization of Mixed Ligand Complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II), Extra stabilization of Mixed Ligand Complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) with  $\alpha,\alpha'$ -dipyridil- o- Phenanthroline and Aminoacids. *Acad. Sci. Lett*,16,237-241.
4. Bailey CJ, Day C. (2004). Metformin its botanical background. *Practical Diabetes International*. 21(3):115–7
5. Bayraktar M. (1990). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, Cilt 10, Sayı 3.
6. Bjerrum J. (1941) Metal Ammine Formation in Aqueous Solution, *P. Haase and Son*, Copenhagen.
7. Bo S, Lezo A, Menato G, Gallo ML, Bardelli C, Signorile A, Berutti C, Massobrio M, Pagano GF. (2005). Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. *Nutrition*. 21:186-91.
8. Bonnefont-Rousselot D. (2004). The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications. *Treat Endocrinol*. 3:41-52.
9. Davoren P.( february 2014). Safe prescribing of metformin in diabetes, *Australian Prescriber volume 37*, number 1.
10. De Jager J, Kooy A, Leher P. (2010) "Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial". *BM*, 340: 2181.
11. Dimitrovska A, Andonovski B, Stojanoski K. (1996). Spectrophotometric Study of Copper(II) ion Complexes with Cefaclor . *J. Pharm*, 134,213-221.
12. Dölen E.(1988).Volumetrik Yöntemler, *Marmara Üniv.Ecz.Yayınları,İstanbul*,470-474.
13. Harvey B, Hickman C, Hinson G, Ralph T, Mayer A.( 2005). Severe lactic acidosis entangling glucophage drug successfully activated with aerial-book venovenous hemofiltration and assertive alkalization. *Pediatr Crit Care Med*.6(5):598–601. doi:10.1097/01.PCC.0000162451.47034.4F. PMID 16148825.
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. (2008 ).10-senescence go-up of exhaustive glucose control in class 2 diabetes. *N Engl J Med*.;359(15):1577–89. doi:10.1056/NEJMoa0806470. PMID 18784090.

15. Huffman HM, Borsoak H. (1932). Thermal Data I. The Heat Capacities, Entropies of Seven Organic Compounds Containing Nitrogen. *J. Am. Chem. Soc.*, 54: 4297.
16. Irving H, Rosotti HS. (1954). R.J. P the Stability of Transition Metal Complexes. *J. Chem. Soc.*, 3:3192-3210.
17. Jones JG, Poole JB, Tomkinson JC, William RJP. (1953-1954). The Relationship Between Proton Dissociation Constants and The Stability Constants of Complexes From pH Titration Curves In Mixed Solvents. *J. Chem. Soc.* 3 3397-3405, 2904-2910.
18. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. (2004). Metallerin Çevresel Etkileri-II. *Metalurji Dergisi*, 137, 46-51.
19. Lee Jones K, ( 2013). Study analyzes diabetes drug metformin as obesity treatment for children. *The Jama Network Journals, science Daily*.
20. Lurie j.(1975). Handbook of Analytical Chemistry. *Mir Publishers*, Moskow.
21. Mc Cord JM. (1998 Jan). Iron, free radicals and oxidative injury. *Semin Hematol*, 35(1):5-12).
22. McCarty MF. (2005). A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk. *Med Hypotheses*. 64:848-53.
23. Nisse P, Mathieu-Nolf M, Deveaux M, Forceville X, Combes A.( 2003) A deadly contingency of glucophage intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol*.41(7):1035–6. doi:10.1081/CLT-120026533. PMID
24. 14705855.
25. Özata M. (05.12.2008). *Web-makale Kalsiyum desteği ve kalsiyum hapları kullanım rehberi*.
26. Picon MJ, Murri M, Munoz A, Fernandez-Garcia JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. (2012) Hemoglobin a1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. *Diabetes Care* 35:1648-1653
27. Sandelescu RV, Ghergy B, Nemet M. (1988). Preparation of Glutamic Acid Zinc Complex. *Terapia*, 132:705.
28. Silverman RA. (2004) *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. Elsevier Academic Press
29. Shapiro SL, Parrino VA, Freedman L. (1959). Hypoglycemic Agents. I Chemical Properties of  $\beta$ - Phenethylbiguanide. A New Hypoglycemic Agent. *J Am Chem Soc*, 81(9):2 220–225.

30. Sharma SS , Ramani J V, Dalwadi DP, Bhalodia J J, Patel NK, Patel DD, PATEL RK, (2011). New Ternary Transition Metal Complexes of 2-[(2-aminophenyl)imino]methyl}Phenol and Metformin: Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity. *E Journal of Chemistry*, 8(1): 361-367
31. Sheela NR, Richardson M.D, Scott G, Shanklond GS. (2010). Effect of Cilofungin on phagocytosis and Intracellular Killing of *Candida Albicans* by Human. *Asian Journal of Chemistry*, vol.22, no.7, 5050.
32. Thakur SV, Farooqui M, Naikwade SD.(2012).Thermodynamic studies of transition metal complexes with Metformin Hydrochloride drug in 20 % (v/v ) ethanol-water mixture.*Der Chemica Sinica*.3(6):1406-1409
33. The Merck index.(1989).Merck and Co.Inc.Rahway NJ.U.S.A.*11th.edition*, page,5963: 1061.
34. Ting R, Szeto C, Chan M, Ma K, Chow K. (2006) Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*, 166(18):1975–9.
35. Ülger H, Coşkun A. (2003). *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 5 (2): 2003; 5 (2): 38-44.
36. Valko M, Morris H, Cronin MT. (2005). Metals, toxicity and oxidative Stress. *Curr Med Chem*. 12:1161-208.
37. Van U, Haas GC. (1953). Studies on Coordination Compounds. I. A Method for Determining Thermodynamic Equilibrium Constants in Mixed solvents. *J. Am. Chem. Soc*,75:451-455.
38. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S.( 2010). Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 14(36):1-248.
39. Werner E, Bell J. (1921). The readying of methylguanidine, and of  $\beta\beta$ -dimethylguanidine beside the interplay of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides each to each. *J Chem Soc, Transactions*. 121:1790–5. doi:10.1039/CT9222101790.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

|                   |                              |                       |               |
|-------------------|------------------------------|-----------------------|---------------|
| <b>Adı</b>        | Saadet                       | <b>Soyadı</b>         | Yılmazbilek   |
| <b>Doğum Yeri</b> | Ankara                       | <b>Doğum Tarihi</b>   | 17.07.1970    |
| <b>Uyruğu</b>     | T.C.                         | <b>T.C. Kimlik No</b> | 17960793866   |
| <b>E-mail</b>     | saadet.yilmazbilek@gmail.com | <b>Tel.</b>           | +905326160456 |

### Eğitim Düzeyi

|                      |                                           |                       |
|----------------------|-------------------------------------------|-----------------------|
|                      | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>           | <b>Mezuniyet Yılı</b> |
| <b>Yüksek Lisans</b> | Marmara Üniversitesi- Eczacılık Fakültesi | 1994                  |
| <b>Lisans</b>        | İstanbul Üniversitesi-Eczacılık Fakültesi | 1992                  |
| <b>Lise</b>          | Taksim Atatürk Lisesi                     | 1987                  |

### İş Deneyimi

|    | <b>Görevi</b>                             | <b>Kurum</b>                                   | <b>Süre (Yıl - Yıl)</b> |
|----|-------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. | Mesul Müdür                               | Welfar Pharmaceutical Trade Co.                | 2012-2013               |
| 2. | Mesul Müdür                               | Actavis İlaçları A.Ş.                          | 2011-2012               |
| 3. | Tıbbi Medikal Depo Yönetici (Uzm. Eczacı) | Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğt. ve Arş. Hastanesi | 2009-2011               |
| 4. | Sahip Yönetici (Uzm. Eczacı)              | Profilo AVM Eczanesi                           | 2000-2009               |
| 5. | Sahip Yönetici (Uzm. Eczacı)              | Saadet Eczanesi                                | 1997-2000               |
| 6. | Araştırma Görevlisi                       | M.Ü. Eczacılık Fakültesi                       | 1992-1997               |

|                        |                          |                 |               |
|------------------------|--------------------------|-----------------|---------------|
| <b>Yabancı Dilleri</b> | <b>Okuduğunu Anlama*</b> | <b>Konuşma*</b> | <b>Yazma*</b> |
| İngilizce              | Orta                     | Orta            | Orta          |

### Bilgisayar Bilgisi

|                                          |                          |
|------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Program</b>                           | <b>Kullanma becerisi</b> |
| Microsoft Office Word, Excel, PowerPoint | İyi                      |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uluslararası/Ulusal Bildiriler</b>   | <b>Bilimsel Yayın İsmi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ulusal Kongre (Sempozyum) Etkinlikleri. | Karaderi, S. & F.Arıöz, <b>S.Kabaoğlu</b> ,M.Pekin, (1994). Fe(III)-EDTA ve 5-Sülfosalisilik asitin oluşturduğu üçlü kompleksin kararlılık sabitinin potansiyometrik yöntemle tayini. X.Ulusal Kimya Kongresi,. Bursa, Türkiye<br><a href="https://abb.marmara.edu.tr/cv/1236/serap-karaderi">https://abb.marmara.edu.tr/cv/1236/serap-karaderi</a> |