T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI TİYOSEMİKARBAZONLARIN LİPOFİLİSİTELERİNİN DÖNÜŞÜMLÜ VOLTAMETRİ İLE İNCELENMESİ

MEHMET ÖZÇELİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA EĞİTİMİ ANABİLİM DALI

KONYA - 2006

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEHMET ÖZÇELİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA EĞİTİMİ ANABİLİM DALI

Bu tez 26/12/06 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. E. Güler AKGEMCİ
(Danışman)

Prof. Dr. Tevfik ATALAY
(Üye)

Prof. Dr. Mustafa ERSÖZ
(Üye)

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI TİYOSEMİKARBOZONLARIN
LİPOFİLİSİTELERİNİN DÖNÜŞÜMLÜ
VOLTAMETRİ İLE İNCELENMESİ

Mehmet ÖZÇELİK

Kimya Eğitimi Anabilimdalı

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Emine Güler AKGEMCİ

2006 52 sayfa

Jüri: Prof. Dr. Tevfik ATALAY
Prof. Dr. Mustafa ERSÖZ
Yrd. Doç. Dr. Emine Güler AKGEMCİ

Bu çalışmada, bölümümüzde daha önce sentezlenmiş olan tiyosemi karbazonlardan, çalışmamız için uygun olan 2-benzoilpiridin tiyosemikarbazon (H2Bz4DH) ve 2-benzoilpiridin N(4)-fenil tiyosemikarbazon (H2Bz4Ph)'un protonlanmış formlarının, su / 1,2-dikloretan (1,2-DCE) arayüzünden transferlerinin standart Gibbs enerjileri ($\Delta G_{tr,i}^{o,w\to o}$) ve standart dağılma katsayıları gibi fizikokimyasal parametreler, sulu fazın pH'sının fonksiyonu olarak, dönüşümlü voltametri ile tayin edilmiştir. Bu iki bileşiğin protonasyon sabitleri (Ka_1 ve Ka_2), spektroskopik metotla belirlenmiştir. Bileşiklerin nötral türlerinin dağılma katsayıları

(log P_N) ve transferin standart Gibbs enerjisi ($\Delta G_{tr,N}^{o,w\to o}$) ise shake-Flask metodu ile tayin edilmiştir. Yüklü ve nötral türlerin dağılma katsayıları, her bir türün lipofilisitesini kalitatif olarak değerlendirmek için kullanılmıştır. Bileşiklerin su / 1,2-DCE arayüzünden transferlerinin standart Gibbs enerjileri ise lipofilisitelerinin kantitatif ölçüsü olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: ITIES(birbiriyle karışmayan iki elekrolit çözelti arasındaki arayüz), dönüşümlü voltametri, Lipofilisite, tiyosemikarbazon, iyon transferi.

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF LIPOPHILICITIES OF SOME THIOSEMICARBAZONES BY CYCLIC VOLTAMMETRY

Mehmet ÖZÇELİK

EDUCATION FACULTY

Department of Chemistry Education

Supervisor: Assist.Prof.Dr. Emine Güler AKGEMCİ

Jury: Prof. Dr Tevfik ATALAY
Prof. Dr. Mustafa ERSÖZ
Assist. Prof. Dr Emine Güler AKGEMCİ

In this study, physicochemical parameters such as standart partition coefficient (log Pi) and the standart Gibbs energy of transfer ($\Delta G_{tr,i}^{o,w\rightarrow o}$) of protonated forms of 2-benzoylpyridine-thiosemicarbazone (H2Bz4DH) and 2-benzoylpyridine N(4)-phenyl-thiosemicarbazone(H2Bz4Ph) were determined as a function of aqueous_pH across interface 1,2-dichloroethane (1,2-DCE) | water (w) using cyclic voltammetry. The thiosemicarbazones that were used for this study were chosen the most suitable for our study among the other thiosemicarbazones which were synthesized in our laboratory. The protonation constants (Ka_1, Ka_2) of this compounds were investigated by spectrophotometric methods. The standart Gibbs

energy of transfer ($\Delta G_{tr,N}^{o,w\to o}$) and partition coefficients of neutral species (log P_N) were also determined by shake-flask method. The partition coefficients of neutral and charged species were used to determine as the qualitative the lipophilicity of each species. The standart Gibbs energy of transfer from interface 1,2-DCE | W of this compounds were evaluated as the quantitative measure of their lipophilicities.

Keywords: ITIES (the interface between two immiscible electroliyte solutions), cyclic voltammetry, lipophilicity, thiosemicarbazones, ion transfer.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, S.Ü. Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Emine Güler AKGEMCİ danışmanlığında tamamlanarak S.Ü.Fen Bilimleri Enstitüsüne yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur.

Çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan hocalarım Prof.Dr. Tevfik ATALAY'a ve Prof.Dr. Mustafa ERSÖZ'e danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Emine Güler AKGEMCİ'ye ve Araştırma Görevlisi Haluk BİNGÖL'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	**i**
ABSTRACT	**iii**
ÖNSÖZ	**v**
İÇİNDEKİLER	**vi**
1-GİRİŞ	**1**
1.1 ITIES'in tarihçesi	3
1.2 Membran transportu	5
1.2.1 Aktif transport	6
1.2.2 Pasif transport	6
1.3 Lipofilisite ve biyolojik aktivite	7
1.4 ITIES'in polarize olabilirliği	7
1.4.1 Faradayik ve Faradayik olmayan prosesler	8
1.4.2 İdeal polarizlenmiş ITIES ve Potansiyel Pencere	9
1.4.3 ITIES için Termodinamik Faraziye (Transferin Gibbs enerjisi için mutlak skala)	10
1.4.4 Arayüze karşı Galvani Potansiyel Farkı	12
1.5 Sıvı-sıvı arayüzde yük transfer reaksiyonları	14
1.5.1 ITIES'de Yük Transfer Prosesleri	15
1.5.1.1 Basit iyon transferi	16
1.5.1.2 Yardımlı iyon transferi	18
2- KAYNAK ARAŞTIRMASI	**23**
3- MATERYAL VE METOT	**26**
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	26
3.2. Kullanılan Cihazlar	27
3.3 Shake-Flask metodu	30

3.4 Protonasyon sabitlerinin tayini 32

4- DENEY SONUÇLARI **33**

4.1. Spektrofotometrik Ka tayini sonuçları 33

4.2. Shake-Flask metodu ile tayin edilen nötral türlerin dağılma katsayıları 34

4.3. H2Bz4DH ve H2Bz4Ph için voltametrik çalışmaların sonuçları 35

5- TARTIŞMA 42

6- SONUÇ VE ÖNERİLER 45

7- KAYNAKLAR 46

1. GİRİŞ

Tiyosemikarbazonlar ve metal kompleksleri, antibakteriyel (De ve Guha 1990), antimalarial (Klayman ve ark. 1979, Scovill ve ark. 1982), antineoplastik (Pandeya ve Dimmock 1993), antiviral (Meis ve Condit 1991) ve anti tümör (Kola-Demertzi ve ark. 1997, 1999) aktiviteleri yüzünden ilgi çekmişlerdir. Komplekslerinin yapıları spektroskopik (Kovala -Demertzi 2001) ve elektrokimyasal (Caradas ve ark.2000, John ve ark. 2004, Bindu ve ark. 1999) metotlarla aydınlatılmıştır. 2-benzoilpiridin tiyosemikarbazonunun türevlerinin (Joseph ve ark 2004, Costa ve ark 2005) ve metal komplekslerinin (Rebolledo 2005) de biyolojik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, 2-benzoilpiridin tiyosemikarbazonun E coli 10536 bakterisine karşı anti bakteriel aktivitesi olduğu (De ve Guha 1990), 2-benzoil piridin N(4)- fenil tiyosemikarbazonun ise anti mikrobiyel aktivitesi olduğu ve staphylococucus aureus mikrobuna karşı aktif olduğu (Joseph 2006) belirlenmiştir.

Kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR), çözünürlük, Lipit/su sistemlerinde dağılma katsayısı (log P), substituentlerin elektronik etkisi, elektron yoğunluğu, sterik etkiler gibi fizikokimyasal parametreler ile ilaçların biyolojik aktivitelerini ilişkilendirmek son on yılda geniş bir şekilde kullanılmaktadır (Monzon ve Yudi 2001)

İlacın etkisi, transport prosesleri, ortamın pH'sı, enzimlerle etkileşim, metabolizma, absorbsiyon gibi biyolojik özellikler, moleküller boyut, şekil pKa, Lipofilisite, çözünürlük gibi fizikokimyasal özellikleriyle ve solüsyonlar, emülsiyonlar, süspansiyonlar, kapsüller ve tabletler gibi dozaj formları ile tayin edilir ve bu faktörlerin hepsi ya da bazıları arasındaki karmaşık etkileşime bağlıdır (Remond ve ark. 1999). İlacın fizikokimyasal karakteristikleri, biyolojik etkileri için asıl önemli olandır ve lipofilisite belki en önemlisidir. Biyomembranlar kompleks yapılara sahip oldukları için suni modeller lipofilisiteyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır.

İki karışmayan elektrolit çözelti arasındaki arayüz (ITIES), yapısal olarak spesifik ve spesifik olmayan ilaçların elektrokimyasal davranışını açıklamak,transfer potansiyellerinden dağılma katsayılarını tayin etmek, değişik ilaçların transportunun kinetik ve analitik yönlerini incelemek için son zamanlarda kullanılmıştır. (Monzon ve Yudi 2001).

ITIES metodu, karışmayan iki elektrolit çözelti arasındaki polarizlenebilen arayüzde dönüşümlü voltametriyi içerir (Kontturi ve Murtomaki 1992). Biyolojik membranları temsilen yaygın olarak kullanılana n-oktanol, elektrokimyasal amaçlar için uygun bir çözücü olmadığından, n-oktanolünkine benzer elektronik özelliklere sahip olan 1,2–dikloretan (1,2-DCE) ölçümlerde kullanılır. 1,2-DCE'nin polarizlenebilme özelliği de yüksektir.

Polarize olmuş sıvı-sıvı arayüz (su/1,2-DCE), potansiyometrik iyon seçimli elektrot (ISE) olarak davranır, fakat ITIES'e karşı iyon transfer reaksiyonlarını çalışmak için, esas olarak amperometrik model kullanılmıştır. Amperometrik sistem, potansiyometrik ISE'ye göre birçok avantaja sahiptir. Çünkü, onun seçimliliği polarizasyon potansiyeli ile uyarlanabilir (Liu ve Mirkin 2001). Ayrıca, iki ayrı iyon eğer yarı dalga potansiyelleri iyi bir şekilde ayrılmış ise, eş zamanlı olarak tayin edilebilir. Ancak ITIES'in kullanımını zorlaştıran bazı etkenler vardır. Bunlar; sıvı-sıvı arayüzlerin mekaniksel değişkenliği, yüksek elektriksel dirençli organik çözücüler ve zehirlilik problemidir. Zehirlilik problemini önlemek için, daha az toksik çözücüler (2-nitrofenil-oktil eter gibi) ticari olarak toksik çözücülerin (nitrobenzen veya 1,2-DCE gibi) yerini almaktadır. Ohmik potansiyel düşüş problemini minimize etmek ve çok küçük örnekleri analiz etmek için mikro ITIES (Liljeroth ve ark.2002) kullanılabilir.

Birçok ilaç protonasyon-depratonasyon reaksiyonları verebilen zayıf elektrolitlerdir. ITIES'e karşı bu türlerin transferi, arayüze ait potansiyel düşme, sulu fazın pH'sı ve ilaçların ayrışma sabitine bağlıdır. Girault ve ark.(1999) sulu pH ve arayüz voltajının bir fonksiyonu olarak sulu ve organik fazlarda bütün türler için üstünlüğün alanlarını tanımlayan iyonik dağılma diyagramlarını yaptılar. Dağılma diyagramları, ITIES' de bütün türleri göz önüne getirmek için basit bir yol önerir. Böyle bir bilgi ilaçların biyolojik amaçlara uygun olup olmadığını anlaşılır hale getirir.

ITIES metodunda ilaçlarının pKa' larının bilinmesi önemlidir. pK_a tayini için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanlar; potansiyometrik (Ertekin ve ark. 2004, Czaja ve ark.2003) ve spektrofotometrik (Pinsuwan ve ark. 1999, Ghasemi ve ark. 2002) metottur. Tiyosemikarbazonlar genellikle suda az çözündüğü için spektrofotometrik metot (Papathanesis ve ark, 2004, Kovala-Demortzi, 1998) ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Toksikoloji ve ilaç dizaynında QSAR'ı kullanmak farmasotik ve biyokimyasal endüstride sıvı-sıvı dağılma katsayılarının ölçümü için son derece önemlidir (Berthod ve Carda-Broch, 2004). QSAR, inorganik yada organik kompleks denge çalışmaları için temel kimyada, şeker, yağ yada kafein ekstraksiyonu ve saflaştırılması için endüstriyel kimyada kullanılır. Sıvı/sıvı dağılma katsayılarını tayin için çeşitli metotlar vardır. Bunlar; klasik metotlar (Degim ve ark. 2001), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Du ve ark.2001) ve karşıt akım kromatografisidir. HPLC, lipofilisite tayininde de kullanılmıştır (Kastner ve ark.2002)

Bu çalışmanın amacı H2Bz4DH ve H2Bz4Ph'nin lipofilisitelerini ITIES tekniği kullanarak dönüşümlü voltametriyle tayin etmektir. Bu maddelerin biyolojik olarak aktif oldukları farklı metotlarla (biyokimyasal) tayin edilmiştir. Ancak ITIES tekniği kullanılmamıştır. Bu tekniğin aktivite hakkında ek bilgiler vereceği kanaatindeyiz.

1.1. ITIES'in Tarihçesi

İki karışmayan elektrolit çözelti arasındaki arayüzde (ITIES) elektro kimyasal çalışmalar, uygulamaların geniş aralığı yüzünden son zamanlarda önemli ölçüde ilgi çekmektedirler.

Elektrokimyasal metotlar kullanılarak sıvı/sıvı arayüzlerin ilk çalışmaları; susuz çözücülerde renkli inorganik elektrolitlerin taşıma sayılarını tayin etmek için

1902'de Nerst ve Riesenfield tarafından yapılmıştır. Nerst ve Riesenfield, su/fenol/ su arayüzünden geçen bir iyonik akım gözlemlediler. Cremer'in biyolojik membranlar ve onları çevreleyen elektrolitler arasındaki arayüzler ile su/lipit/su konsantrasyon hücreleri arasındaki benzerliğe işaretinden beri, bu alandaki ilgi, biyolojik hücrelerde gözlenen akımlar ve potansiyel farkların incelenmesi için bir model olarak ITIES kullanan biyolojistlere hızla yayılmıştır..

1939'da, ITIES'de potansiyel dağılma ve elektriksel çift tabakayı açıklayan ilk teorik çalışma Verwey ve Nissen tarafından tanıtıldı.

ITIES'e karşı yük transfer proseslerinin anlaşılmasında asıl ilerleme 1960'ların sonlarında kaydedildi. Polarize olabilir arayüzlerde, Gavach ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, Galvani potansiyel farkı ve yük transfer reaksiyonlarının sürücü gücü arasındaki bağıntı önerildi. Ancak ilerleme, arayüze ait yapı ve arayüze karşı potansiyel düşüşündeki bilgi eksikliği yüzünden nispeten yavaştı.

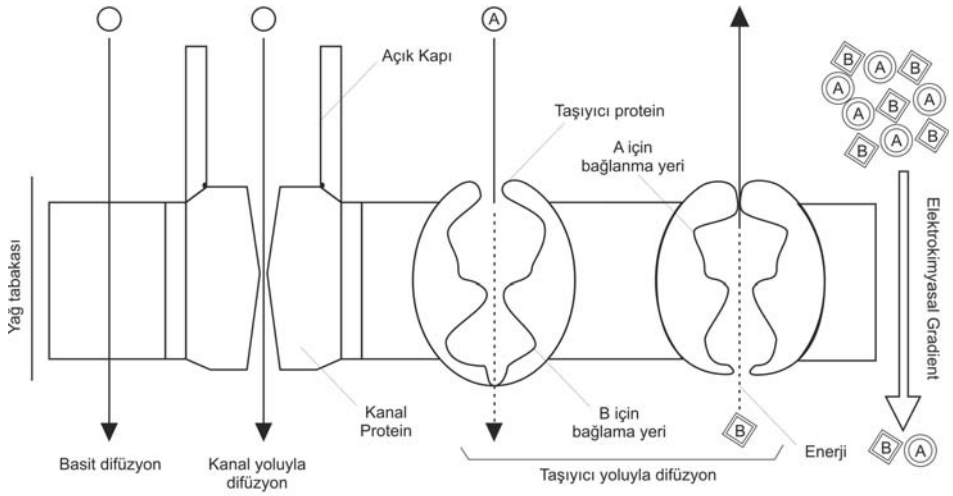
1980'lerde Samec ve arkadaşları, pozitif geri besleme vasıtasıyla IR düşüş telafili 4 elektrotlu potantiyostatı sundular. Bu, diferansiyel puls polarografisi, ac ve sıyırma voltametrisi, dönüşümlü voltametri ve ITIES'de yük transfer reaksiyonlarını içeren kontrollü potansiyel tekniklerini kullanmak için yeni bir yol açtı.

1986'da Taylor ve Girault tarafından mikro ITIES çalışmaları başlatıldı. Mikro ITIES, amperometrik ve potansiyometrik sensörlerde geniş bir şekilde çalışıldı.

Sıvı-sıvı arayüzleri çalışmak için yeni yaklaşımlar; elektron ve iyon transferi içeren yük transfer reaksiyonlarının simülasyonları, arayüze ait moleküler oryantasyon çalışmaları, spektro elektrokimyasal yaklaşımı kullanan elektron transfer prosesinin kinetik çalışmaları ve foto indüklenmiş elektron transferinin dinamik çalışmalarıdır. Son zamanlarda Fermin ve ark. tarafından, su/1,2-dikloretan (1,2–DCE) arayüzünde foto indüklenmiş elektron transferine dayalı güneş enerjisi konversiyonu yükselen alternatif olarak sunuldu.

1.2 Membran transportu

Biyolojik membranlar, hücrelerin içine ve dışına hareketi kontrol eden yarı geçirimli bariyerler olarak faaliyet gösterirler. Bütün canlı organizmaların yapıları ve fonksiyonlarında merkezi bir rol oynarlar: bilginin transferi ve alınması, enerji transformasyonları, tuz kompozisyonunun sürdürülmesi, asit-baz dengesi, biyokimyasal proseslerin düzenlenmesi ve hücreden metabolik ürünlerin uzaklaştırılması vb. Bu olaylar, sayısız çözünenin intra ve extra-cellular konsantrasyonları arasındaki önemli farklardan dolayıdır. Mesela Na^+ konsantrasyonu, hücre dışında hücre içindekinden 10-20 kez daha büyüktür, aksi K^+ için geçerlidir. Bileşke konsantrasyon gradienti membran transportunda esas önemli olandır ve membranın elektrokimyasal polarizasyonuna da yol açar (Reymond 1997, Lee 1999, Tomaszewski 2000)..



Şekil 1.1 Aktif ve pasif transport arasındaki fark

Membranın lipit bilayer kısmı aslında O_2 ve CO_2 veya üre gibi küçük yüksüz moleküller için geçirgendir. Fakat H^+, Na^+, K^+, Ca^{2+} ve Mg^{2+} gibi iyonlar ve aminoasitler, ATP, glikoz gibi suda çözünebilen türler için geçirimsizdir. Membrana karşı bu ikinci türlerin hareketi, membran prosesleri tarafından içerilen spesifik transport prosesleri ile kolaylaştırılmalıdır. Hücreye moleküllerin transportu proteinler ve büyük moleküller için olan özel durum hariç, iki kategoriye ayrılabilir: aktif ve pasif transport (Şekil 1.1.).

1.2.1 Aktif transport

Aktif transporta, daima taşıyıcı proteinler tarafından aracı olunur. Hücre içi pH'nin ayarlanması, proton konsantrasyonunu azaltmak için, Na^+ gradientinde depolanan enerjiyi kullanan proteinler tarafından birçok hücrede yapılır. Ya H^+ direkt olarak hücrenin dışına transport edilir, ya da HCO_3^- , H^+'i nötrleştirmek için hücre içine getirilir.

1.2.2 Pasif transport

Transfer, genellikle kanal proteinleri sayesinde gerçekleşir. Bu proteinler, membrandan geçmesi için iyona izin veren gözeneği oluşturur. Bu kanallar, kas hücrelerinin elektriksel uyarılabilirliğinden sorumludur. Kimyasal sinyaller elektriksel sinyallere ya da elektriksel sinyaller kimyasal sinyallere çevirirler.

Dış kimyasalların transportu ve dolayısıyla bir çok ilacın transportu pasif prosestir. Transmembraner akış, ilacın pKa'sına, pH'sına ve membrana karşı toplam konsantrasyon gradientine bağlıdır. Transmembraner akış esas olarak lipofilisite ile yönetilir ve böylece lipofilisite ilaç elverişlilik karakteristiklerini tayin etmede temel faktördür.

1.3 Lipofilisite ve Biyolojik Aktivite

Lipofilisite ölçümleri, ilacın biyolojik aktivitesini tayin etmek için onun fizikokimyasal özellikleri ve yapısını ilişkilendirmede kullanılan akım yoludur. Bu yol, bütün yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) çalışmalarının objektifleridir. Yapılan çalışmalar iyonların dağılma katsayılarının (log P_{oct}) 2'den daha düşük olması gerektiğini göstermektedir. Düşük dağılma katsayılı moleküller, sudan lipit membran içine yavaş yavaş dağılacaklar, eğer alıcı, membranın içinde ya da ötesindeyse zaman aralıklarında ona ulaşmada düşük ihtimale sahip olacaklardır. Tersine, yüksek lipofitik olan moleküller, lipit membranın ilk tabakasına çabucak dağılacaklar, fakat burada tutulacaklardır. log P_{oct}'nin çok yüksek değerlerinden, ilaç absorpsiyonu ve protein bağlamadaki ters etkiler yüzünden kaçınılmalıdır. Deneysel olarak, ilaç moleküllerinin lipofilisitesini tayin etmek için, kullanılan en yaygın sistem oktanol/su sistemidir. Biyolojik membranlar için oktanol kullanmak iyi bir modeldir. Ancak, oktanol hemen hemen su kadar iyi hidrojen bağları yapabildiği için, gerçeğinden daha yüksek lipofilisite değerleri verir.

1.4. ITIES'in Polarize Olabilirliği

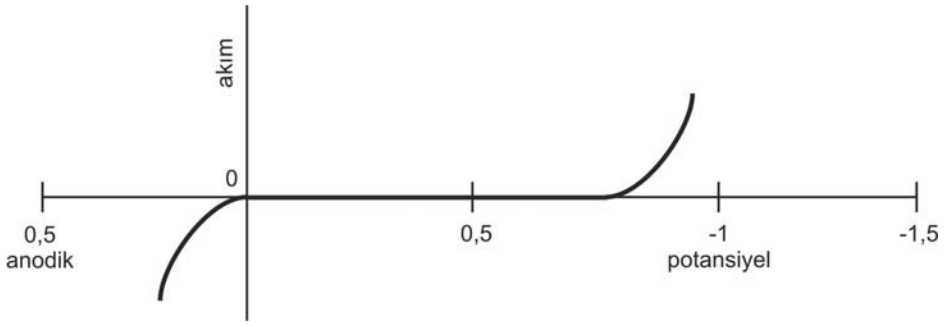
ITIES'de elektrokimyasal proseslerdeki çalışmalar, sıvı/sıvı yada organik faz/su fazı arayüzünde, bu sistemlerin, kimya ve biyolojide uygulamalarının geniş aralığı yüzünden çok daha fazla dikkat çekmiştir. Son yıllarda toplanan bilgiler, ITIES'de iyon transferinin (ve elektron transferinin) mekanizmasının ileri düzeyde anlaşılmasına ve arayüzün nispeten iyi tanımlanmış modelinin hazırlanmasına izin vermiştir. Bu çalışmalar, hem esaslarda hem de uygulamalarda iyon-seçimli

elektrotlarda iyon transfer reaksiyonlarına, çözücü ekstraksiyon işlemi ve biyolojik membran olayına çok uygun olduğunu ispatlamıştır (Reymond 1997, Lee 1999, Tomaszewski 2000).

1.4.1 Faradayik ve faradayik olmayan prosesler

Elektrotlarda iki türlü proses oluşur. Birincisi, yükler (elektronlar) metal-çözelti arayüzüne karşı transfer edildiğinde meydana gelir. Elektron transferi, yükseltgenme yada indirgenme oluşumuna sebep olur. Böyle reaksiyonlar Faraday Kanunları (akım akışıyla meydana gelen kimyasal değişme miktarı, geçen elektrik miktarı ile orantılıdır) ile yürütüldüğü için, Faradayik prosesler olarak adlandırılır. Faradayik proseslerin oluştuğu elektrotlar, bazen yük-transfer elektrotları olarak da adlandırılabilir (Volkov ve Deamer 1996, Bard ve Faulkner,2001)

Bazı şartlar altında, verilen elektrot-çözelti arayüzü, yük transfer reaksiyonlarının oluşmadığı yerde potansiyellerin aralığını gösterecektir. Böyle reaksiyonlar termodinamik olarak ya da kinetik olarak elverişsizdir. Şekil 1.2'de 0 ile -0,8 V arasındaki polarizasyon aralığı gözükmektedir. Bu prosesler faradayik olmayan prosesler olarak adlandırılır.



Şekil 1.2 Hg/H^+, Br^- (1M)/Ag Br/Ag hücresinde, akım-potansiyel grafiği.

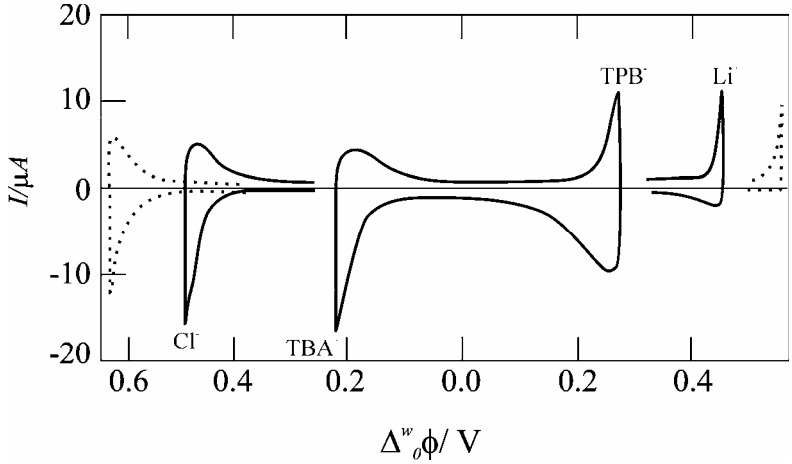
1.4.2 İdeal polarizlenmiş ITIES ve potansiyel pencere

Akım, sıvı / sıvı arayüzden geçirildiğinde, ya da potansiyel fark arayüze karşı uygulandığında iki ekstrem davranış meydana gelir. Bu davranışlar metal çözelti arayüzlerindeki davranışlara benzerdir. İdeal olarak polarize olabilir. ITIES için, arayüze karşı güçlendirilmiş küçük akım ve potansiyel farkta büyük yük geçişi gösterir. Polarize olmayan arayüz ise nispeten yüksek akımın ve potansiyelde çok az yükle geçişin olabileceği gerçeği ile karakterize edilir. Metal/elektrolit çözelti arayüzlerinde, arayüzün polarize olabileceği derece, ona karşı yer alan elektrokimyasal reaksiyonun spesifik hız sabitlerine bağlıdır. Benzer şekilde, bir ITIES'in polarize olabilirliği, çift tabakadaki elektriksel yükle ve iyon aktivitesiyle tayin edilir.

Genellikle, yük transfer reaksiyonları, polarize olabilir ITIES'de çalışılır, polarize olamayan sıvı / sıvı arayüz ise bir referans elektrot olarak kullanılır. Çünkü, polarize olamayan sıvı / sıvı arayüz organik iyon için, iyon seçimli elektrot (ISE) oluşturulabilir.

İdeal polarize olmuş arayüzün durumu, eğer potansiyel fark uygulanırsa, arayüze karşı akımın gözlenmediği yerdeki elektrostatik dengeye benzerdir. Bu, her bir fazdaki içeriklerin transferin sonsuz standart Gibbs enerjisine sahip olduğunu gösterir. Hâlbuki gerçek polarize olabilen arayüz daima kimyasal dengeye ilişkindir. Arayüz polarize olabilir olduğunda iki faz arasına potansiyel farkın uygulanması, kimyasal dengeyi kurmak için, elektriksel akımın akışını gerektirir. Bu yüzden, akımın ihmal edilebilecek kadar küçük olduğu bölgeye, polarizasyon aralığı yada potansiyel pencere denir.

Pratikte ITIES, eğer sulu ve organik elektrolitler sırasıyla çok hidrofilik ve çok hidrofobik ise polarize olabilir. Bu durumda potansiyel pencere, elektrolit iyonların transferi ile sınırlıdır.



Şekil 1.3 Polarizasyon penceresini gösteren voltamogram

1.4.3 ITIES için Termodinamik Faraziye (Transferin Gibbs Enerjisi için mutlak skala)

Termodinamik sınırlamalar yüzünden, bir iyonun transferinin standart Gibbs enerjisi, her bir fazın iç potansiyelleri gibi direkt deneysel yolla elde edilemez. Bunun için ekstra termodinamik faraziyeye ihtiyaç vardır.

α fazından β fazına Mx tuzunun transferinin standart Gibbs enerjisi

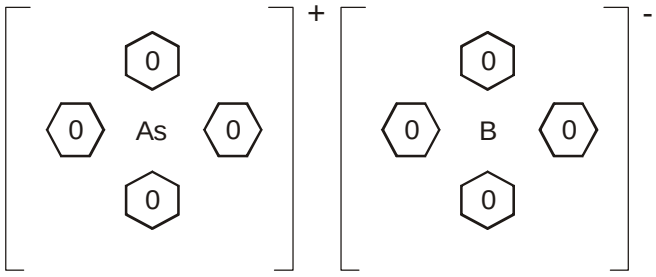
$$\Delta G_{tr,Mx}^{0,\alpha\to\beta} = \Delta G_{tr,M^+}^{0,\alpha\to\beta} + \Delta G_{tr,x^-}^{0,\alpha\to\beta} \qquad (1.1)$$

$\Delta G_{tr,Mx}^{0,\alpha\to\beta}$, iki faz arasındaki tuzun çözünmesi ya da solvasyonundaki farka karşılıktır ve $\Delta G_{tr,i}^{0,\alpha\to\beta}$'nin aksine, ölçülebilir bir parametredir. Ancak, elde edilen data, transferin tek iyonik standart Gibbs enerjisinin skalası kurulmaksızın anlamsızdır. Bu amaçla, çok farklı faraziyeler önerilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı TATB ya da Grunwald faraziyesidir. (Girault ve Schiffrin, 1989). Bu faraziye, tetrafenilarsonyum tetrafenilborat ($TPAs^+$ TPB^- ya da kısaca TATB)'ın

anyonunun ya da katyonunun, her hangi bir çözücü çift için eşit standart Gibbs enerjilerine sahip olduğunu ifade eder. Yani:

$$\Delta G^{0,\alpha\to\beta}_{tr,TPAs^+} = \Delta G^{0,\alpha\to\beta}_{tr,TPB^-} = \frac{1}{2}\ \Delta G^{0,\alpha\to\beta}_{tr,TPAsTPB} \qquad (1.2)$$

Bu faraziye, hem katyonun hem de anyonun yükünün fenil gruplarının altında maskelendiği, aynı şekil ve boyutlu simetrik türlerin oluşumuna dayalıdır. Dolayısıyla, solvasyon enerjileri benzer olacaktır.



Şekil 1.4 TPAsTPB'nin yapısı

Ancak bu faraziye yükün fenil grupları tarafından tam olarak maskelenmediğini göz ardı eder. Bu yükler farklı doğadadır. As-C ve B-C bağ uzunlukları eşit değildir. Bu yüzden anyon ve katyon farklı derecede çözülecektir.

Mutlak transfer skalasını tanımlamanın bir başka yolu, yine Girault ve Schiffrin tarafından önerilmiştir. Sıfır yük potansiyelinde (pzc), Galvani potansiyel farkına, dipolar katkı ihmal edilebileceğinden, pzc, mutlak sıfır noktası olarak kullanılmıştır. Bu ITIES için Galvani potansiyel skalasına bir orijin tayin eder. Ancak ITIES çalışmak için, kullanılan her bir sistemin pzc tayininin gerekliliği oldukça zordur. Bu yüzden TATB faraziyesi daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

1.4.4 Arayüze Karşı Galvani Potansiyel Farkı

α ve β gibi elektriksel olarak iletken iki faz, temas ettiği zaman, yükü iki komşu faz arasındaki parçacıklar (elektronlar ve iyonlar) taşır (iki faz arasındaki taşıyıcıların enerjilerindeki fark yüzünden). Bu, arayüze karşı, bir elektriksel Galvani potansiyel farkı oluşması için, elektriksel potansiyel kuvveti sıfırdan farklı olan, arayüze ait bir bölge meydana getirir.

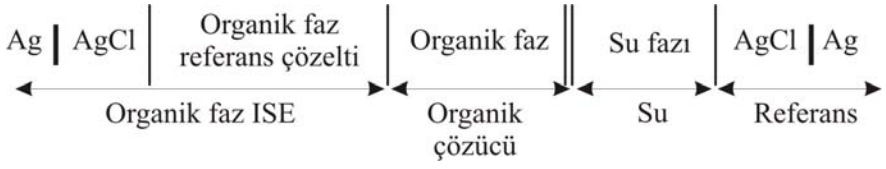
$$\Delta_o^w \phi = \phi^\alpha - \phi^\beta \qquad (1.3)$$

Burada, ϕ her bir fazın Galvani potansiyeli ya da iç potansiyelidir.

Kimyasal dengede, her iki fazın iyonik konsantrasyonları, ITIES için Nernst eşitliği ile Galvani potansiyel farkına bağlanır.

$$\Delta_\beta^\alpha \phi = \Delta_\beta^\alpha \phi_i^0 + \frac{RT}{z_i F} Ln\left(\frac{Li^\beta}{Li^\alpha}\right) \qquad (1.4)$$

Galvani potansiyeli çok pozitif yapılırsa, (aşağıdaki hücre için) (su fazının destek elektroliti:LiCl, organik fazın TBATPB ise):



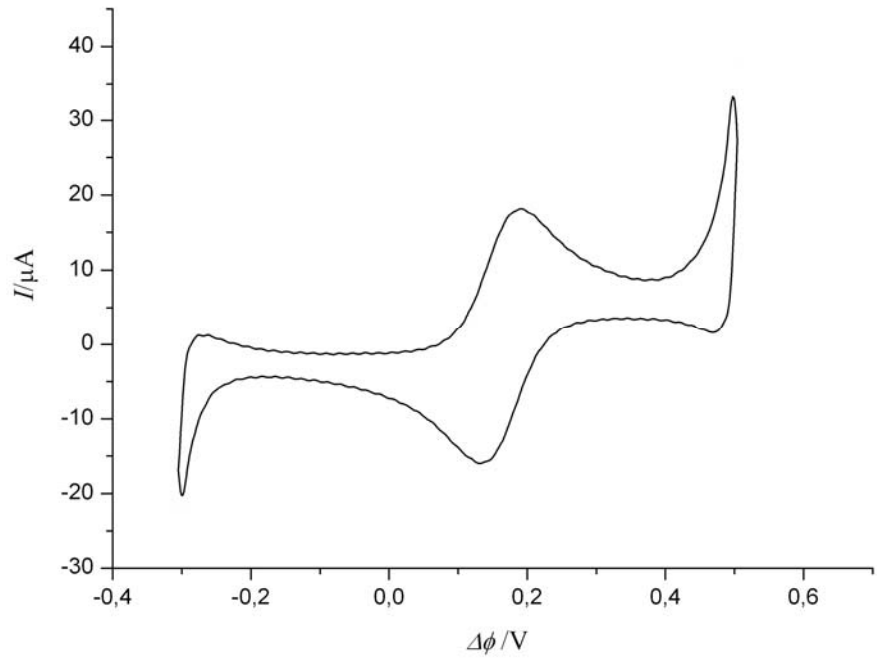
Li^+ iyonları, sudan 1,2 DCE'ye transfer edecektir. TPB^- de 1,2-DCE'den suya transfer eder. TPB^-'nin standart transfer potansiyeli Li^+'inkinden daha küçük olduğu için TPB^-'nin transferi potansiyel pencereyi, pozitif potansiyelde limitler.

Diğer taraftan, galvani potansiyel farkı çok negatif yapılırsa, Cl^- sudan 1,2–DCE'ye ve TBA^+, 1,2 –DCE'den suya transfer eder. Bu durumda TBA^+ negatif

potansiyelde potansiyel pencereyi limitler. Bu yaklaşık 500 mV civarında bir potansiyel sağlar. Bis (trifenil fosforanilidin) amonyum tetrakis (4-klorofenil) borat (BTPPATPBCl) gibi daha hidrofobik destek elektrolitler kullanılarak 1V'ta yakın bir potansiyel pencere başarılabilir (Reymond 1997).

ITIES'de iyon transfer reaksiyonu çalışıldığında, ılımlı bir hidrofilik iyon iki fazın birine ilave edilirse (tetrametilamonyum iyonları gibi) ve iki referans elektrot arasına ek bir potansiyel fark uygulanırsa, TMA^+ nın formal transfer potansiyeli, TPB^- ve TBA^+ transferlerinin arasında olduğu için pozitif akım üreten TMA^+'yı organik faza doğru zorlar. Tersine, eğer negatif bir Galvani potansiyel farkı uygulanırsa, negatif bir akıma artış veren organik fazdan su fazına TMA^+ iyonlarının transferini gerçekleştirir.

Bu çalışma boyunca, hücre potansiyelindeki pozitif artma, organik faza göre, daha pozitif olan su fazının potansiyeline çağrışım yapacağından, su fazından organik faza bir katyonun transferi pozitif akım olarak tanımlanmıştır.

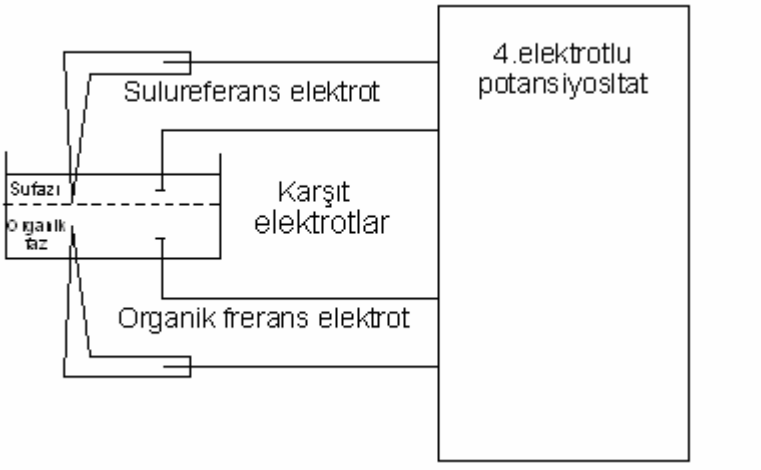


Şekil 1.5. Sıvı/sıvı arayüzden TMA^+'nın transferi

1.5 Sıvı-sıvı arayüzde yük transfer reaksiyonları

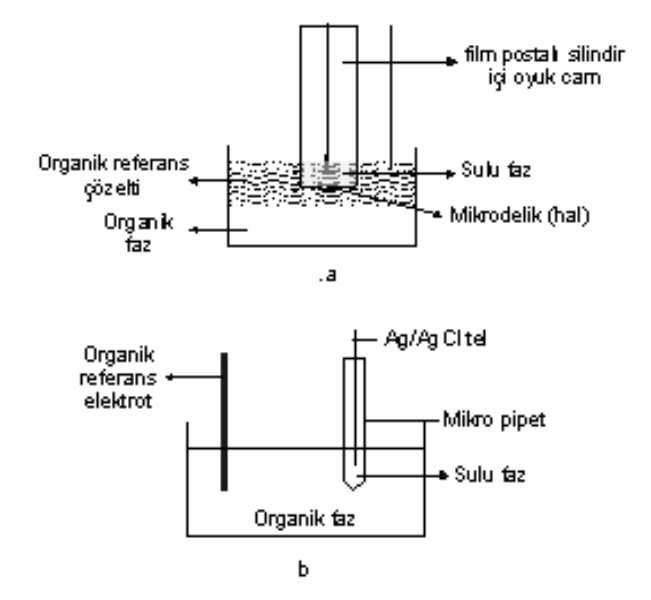
Klasik elektrokimyasal deneylerde, çalışma elektrodunun potansiyeli, referans elektroda göre kontrol edilir. Uygulanan potansiyel, bir elektron transfer reaksiyonunu sürdürür ki bu reaksiyon çalışma elektrodu çözelti arayüzünde oluşur. Karışmayan iki elektrolit çözelti arasındaki arayüzde (ITIES) gerçekleştirilen deneylerde ise voltaj yüzey sınırına karşılıklı yerleştirilmiş iki referans elektrot arasına uygulanır ve akım biri sulu fazda diğeri organik fazda iki karşıt elektrot arasında akar. Reaksiyon, sıvı arayüze karşı uygulanan voltaj ile yürütülür ve ölçülen akım, ITIES'de, elektron transferinden (ET) ya da iyon transferinden (IT) meydana gelir.

ITIES çalışmaları genellikle makro ve mikro boyutta yürütülür. Makro ITIES'de yüzey alanı geniş olduğundan organik çözücüdeki potansiyel düşüşü minimize etmek için 4 elektrotlu düzenek gereklidir(Şekil 1.6).



Şekil 1.6 Dört elektrotlu potantiyostatın bağlanışı

Mikro ITIES'de, bir mikrometre boyutlu arayüz için, direnç etkisi daha az önemlidir ve daha basittir. Şekil 1.7 a ve 1.7 b de görülen iki elektrot düzeneği kullanılabilir.



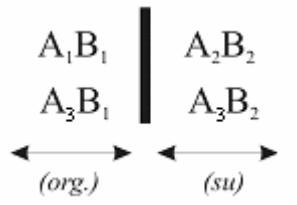
Şekil 1.7 Mikro-ITIES çalışmalarında kullanılan düzenekler

Mikro ITIES, ohmik potansiyel düşüş problemini minimize etmek için ve küçük örnekleri analiz etmek için kullanılabilir. Mesela mikro hole dayalı ITIES 200 μM 'dan 4 mM'a kadar konsantrasyonlarda bir enzimatik detektör olarak da kullanılabilir.

1.5.1 ITIES'de yük transfer prosesleri

ITIES'de yük transfer proseslerinin geniş çalışmaları, 4 grupta sınıflandırılabilir: iyon transferi, kolaylaştırılmış iyon transferi, elektron transferi ve foto indüklenmiş elektron transferi.

1.5.1.1 Basit iyon transferi



Hücre 1.1 Polarizlenebilen arayüz

İlk defa 1977 yılında Koryta ve ark. tarafından oluşturulan, oldukça yüksek hidrofobik bir elektrolit olan A_1B_1'i içeren organik faz ile oldukça yüksek hidrofilik elektrolit olan A_2B_2 tuzunu içeren su fazlarından oluşturulmuş olan ideal polarizlenebilen bir ITIES sistemine (Hücre 1.1) orta derecede hidrofilik olan yani her iki fazda da bulunabilen A_3^+ katyonu ilave ettiğimizi düşünelim. Bu sistemde, herhangi bir akım akışının olmadığı durumda bu katyon için dağılma dengesi Nernst eşitliğine göre gerçekleşir:

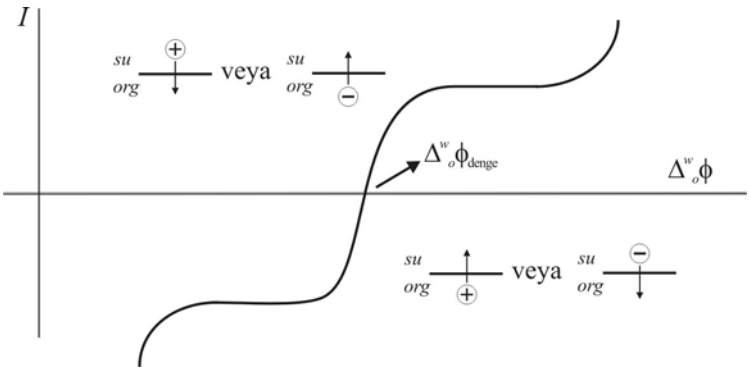
$$\Delta_o^w \phi_{denge} = \Delta_o^w \phi_{A_3^+}^{0'} + \frac{RT}{z_{A_3^+} F} \ln\left(\frac{c^o_{A_3^+,\,denge}}{c^w_{A_3^+,\,denge}}\right) \qquad (1.5)$$

İdeal polarizlenebilen metal elektrot/elektrolit çözelti arayüzden elektron transferiyle akım geçişini sağlayan bir aşırı yük (η) dış bir kaynakla bu ITIES sistemine uygulanırsa bu dağılma dengesini etkileyecek ve ortamdaki iyonik türlerin bitişik faza transferine neden olacaktır. Bu aşırı yük, ortamdaki iyonik türlerin Eşitlik 1.6 ve Eşitlik1.7'de gösterildiği gibi iki faz arasında yeniden dağılmasıyla azaltılır. Bu sistemde de bir fazdan diğerine en kolay transfer olabilecek iyon A_3^+'tür. Çünkü ortamdaki diğer iyonlara göre daha düşük transfer potansiyeline sahiptir (Lee 1999, Tomaszewski 2000)..

$$\Delta_o^w \phi > \Delta_o^w \phi_{denge} \Rightarrow \frac{c^o_{A_3^+}}{c^w_{A_3^+}} > \frac{c^o_{A_3^+,\,denge}}{c^w_{A_3^+,\,denge}} \tag{1.6}$$

$$\Delta_o^w \phi < \Delta_o^w \phi_{denge} \Rightarrow \frac{c^o_{A_3^+}}{c^w_{A_3^+}} < \frac{c^o_{A_3^+,\,denge}}{c^w_{A_3^+,\,denge}} \tag{1.7}$$

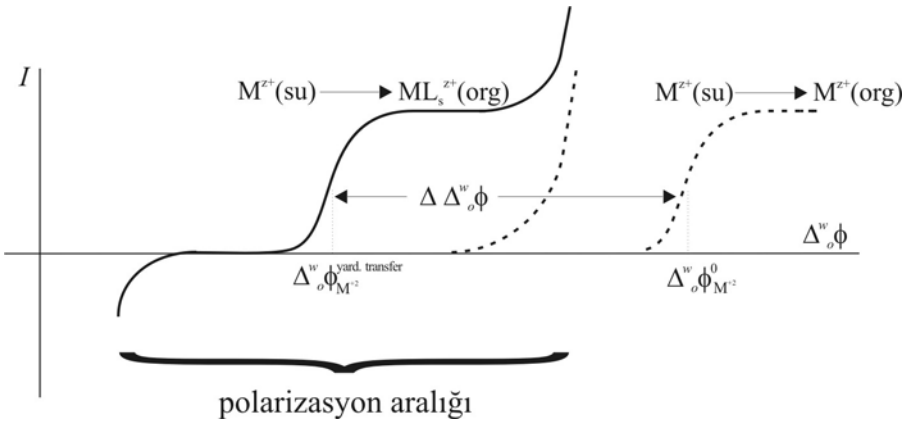
İyonik türlerin sistemde yeniden dağılması akım sinyaline neden olur. Bunun sonucu, her iki fazda elektronötralliği sağlamak için karşıt elektrolarda redoks reaksiyonları gerçekleşecektir. Genel olarak, su fazından organik faza pozitif yükün transferi pozitif akım olarak düşünülür (Samec 2004). Bundan dolayı, Eşitlik 1.8'de de görüldüğü gibi aşırı yük pozitif olduğu zaman katyon su fazından organik faza transfer olacaktır ve bu transfer pozitif akım sinyaline neden olacaktır. Bu durumun tersi olan negatif aşırı yükün artmasıyla da katyon organik fazdan su fazına transfer olacaktır ve bu transfer de negatif akım sinyaline neden olur. Aşırı yükün neden olduğu bu durum Şekil 1.8 ile gösterilebilir. Eğer, sisteme orta derecede hidrofilik bir anyon koyulmuş olsaydı söz konusu durum ters yönde transfer olmak şartıyla geçerli olurdu (Senda ve ark. 1991).



Şekil 1.8 Denge potansiyeline göre iyon transfer yönleri

1.5.1.2 Yardımlı İyon Transferi

Sıvı/sıvı arayüzlerden iyon transfer reaksiyonlarından metal iyonlarının transferi hem analitik kimyacılar için hem de elektrokimyacılar için oldukça ilgi çekici bir saha oluşturmuştur. Ancak, metal iyonları su fazında oldukça yüksek derecede hidrate oldukları için bunların organik faza transferlerini polarizasyon aralığında elde etmek mümkün değildir (Tomaszewski ve ark. 1999). Bununla birlikte, 1979 yılında Koryta tarafından yapılan deneyde, organik faza nötral antibiyotik valinomisin veya sentetik taç eterler gibi iyonoforların eklenmesiyle alkali metal iyonlarının transferini gözlemlemek mümkün olmuştur. Buradaki ana etki, iyonoforların alkali metalle kompleks yaparak metal iyonuna ait transferin Gibbs enerjisini düşürmesidir ve bu etki transferin potansiyeline yansır. Bu şekilde gerçekleştirilen transferlere *yardımlı iyon transferi*(*FIT*) denir. Böylelikle, Şekil 1.9'da de görüldüğü gibi, polarizasyon aralığında gözlenemeyen hidrofilik metal iyonunun transferi uygun iyonofor veya ligandın kullanılmasıyla polarizasyon aralığında gözlenebilir hale getirilebilir (Senda ve ark. 1991).



Şekil 1.9 İyonofor veya ligandın hidrofilik metal iyonunun transfer yarı dalga potansiyeline etkisi

Koryta'nın bu çalışmasından bu yana oldukça hidrofilik olan pek çok iyonun transferi voltametrik olarak gözlenebilmiştir. Bu çalışmalarda, valinomisin, tetrasilin, monensin, nonaktin, taç eter, calixaren gibi nötral ve sentetik makromoleküller ile oxim, triazin, kinoxalin gibi ligandlar kullanılmıştır. Bu çalışmaların bir çoğu monovalent katyonlar üzerine olmuştur (Katano ve Senda 1999).

Bu çalışmalar, analitik amaçlı olarak yapılmış olsa da yardımlı iyon transferlerinin mekanizmasını açıklayabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu konuda, en çarpıcı ve doğru tanımlanan reaksiyon mekanizması 1991 yılında Shao ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışma, sıvı/sıvı arayüz transfer çalışmalarının yeni terimler kazanmasına neden olmuştur. Buna göre, *FIT* reaksiyonunun mekanizması kullanılan iyonoforun doğasına bağlıdır; metal ile etkileşimi (assosiasyon sabitleri vb.), iki faz arasındaki dağılımı (fazlardaki çözünürlüğü) vb. Bu etkenlere bağlı olarak, sadece 4 farklı mekanizmaya sahip *FIT* transferi olabileceğini ileri sürmüştür (Şekil 1.10). Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir (Lee 1999, Tomaszewski 2000)..

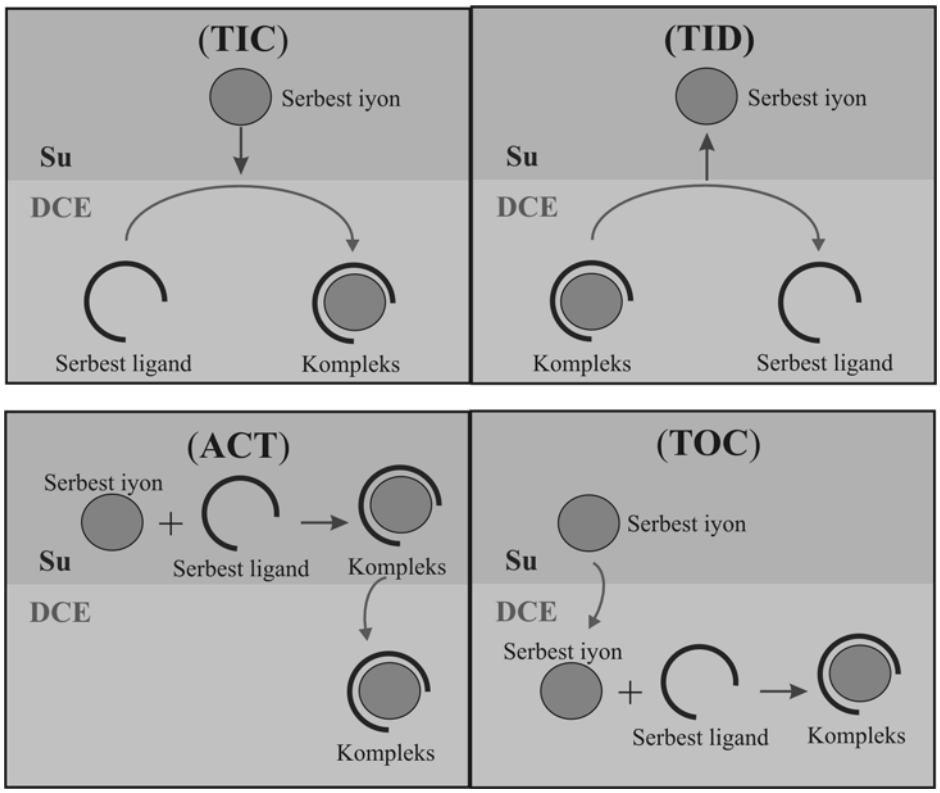
TOC: Organik komplekleşmeyle takip edilen transfer (Transfer followed by Organic Complexation)

ACT: Transfer ile takip edilen kompleksleşme (Aqueous Complexation followed by Transfer)

TIC: Arayüzsel kompleksleşmeyle transfer (Transfer by Interfacial Complexation)

TID: Arayüzsel dekompleksleşmeyle transfer (Transfer by Interfacial Decomplexation)

Lin ve ark. (1986) tarafından yapılan ilk çalışmalarda ACT'nin baskın olduğunu önermişlerdir. Bu öneri, ligandın her iki fazda dağılabildiğini ve transferin sulu fazdaki homojen kompleksleşme reaksiyonu sonrası gerçekleştiğini göz önüne almıştır. Bununla birlikte, bu öneri ligandın dağılma katsayısının oldukça büyük olduğu ($\log(c_L^o / c_L^w) < 2$) durumlarda geçerlidir. Yani, çoğu hidrofobik iyonoforlar da geçerli değildir. Daha sonraki çalışmalar, oldukça yüksek hidrofobik ligandlar için TIC/TID proseslerin geçerli olduğunu göstermiştir (Kakutani ve ark. 1986, Senda ve ark. 1991).



Şekil 1.10 İyonların transfer mekanizmalarının gösterimi

İyonların yardımlı transferleri 20 yıldan beri bilinmesine rağmen, bu prosesin teorik analizlerini gösteren çalışmaların çoğu son 10 yıl içerisinde yapılmıştır. Matsuda ve ark.(1991), tersinir yardımlı iyon transferlerinin polarografik ölçümleri için teorik eşitlikler yayınlamışlardır. Bu ölçümler, hem metalin hem de iyonoforun başlangıç konsantrasyonlarına bağlı yarı-dalga potansiyellerinin tahminine yol açmıştır.

Transfer reaksiyonunun, metal veya ligandın difüzyonuyla sınırlandırıldığı zaman (sırasıyla ligand veya metal aşırı), her iki durum içinde 1:1 kompleks oluşumuna ait eşitlikler türetilmiştir. Daha yüksek stokiyometriler için, sadece ligandın aşırı olduğu durumlardaki yarı-dalga potansiyellerindeki değişimler vermiştir. Matsuda'nın yaklaşımı, dönüşümlü voltametri deneylerine model olarak uygulanmıştır(Beattie 1995, Reymond ve ark. 1998a). Bunlar, başlangıçta türlerin çözündüğü ortamdaki konsantrasyonları veya kompleksleşme reaksiyonun gerçekleştiği fazdaki konsantrasyonları hakkında yapılmış herhangi bir kabullenme gerektirmeyen bir teorik yaklaşım kullandılar. Sonra, yardımlı transfer reaksiyonların bütün mekanizmaları voltamogramlardan hesaplandı.

1991 yılında Senda ve Kakuichi tarafından sergilenen voltamogramların analizinde bu durum geçerli olmamıştır. Çünkü bu çalışmada metalin aşırı konsantrasyonunun bulunduğu şartlar altında ligandın ve bütün komplekslerin organik fazda hapsedildiği durum ile sınırlandırılmıştır.

Sıvı/sıvı arayüzlerdeki yardımlı iyon transferi, organik fazdaki iyon-iyonofor kompleksinin (M^{z+}-L) stokiyometrisinin ve assosiasyon sabitinin ölçülmesi için oldukça çekici bir cazibeye sahiptir. Başlangıç ligand konsantrasyonunun yarı-dalga potansiyeline bağlılığı direk bu değerlere doğrudan erişimi sağlamaktadır (Matsuda ve ark. 1991, Reymond ve ark. 1998a). Aşağıdaki tablo, her yardımlı iyon transferi mekanizması için uygulanabilen analitik ifadeleri bir araya getirmiştir (Reymond 1997, Lee 1999, Tomaszewski 2000).

Tablo 1.1 Çeşitli yardımlı iyon transferleri mekanizmaları için metal ve ligandını başlangıç konsantrasyonlarına yarı-dalga potansiyelinin bağlılığının ifadeleri

	$c_{\mathrm{L}_{\mathrm{init}}} >> c_{\mathrm{M}_{\mathrm{init}}}$	$c_{\mathrm{M}_{\mathrm{init}}} >> c_{\mathrm{L}_{\mathrm{init}}}$
TIC	$\Delta^{w}_{o}\phi_{1/2,\mathrm{M}^{z+}} - \frac{RT}{zF}\ln\left(\sum_{j=0}^{m}\beta_j^{o}\left(c_{\mathrm{L}_{\mathrm{init}}}\right)^{j}\right)$	$\Delta^{w}_{o}\phi^{o'}_{\mathrm{M}^{z+}} - \frac{RT}{zF}\ln\left(\sum_{j=1}^{m} j\beta_j^{o} c_{\mathrm{M}_{\mathrm{init}}}\left(\frac{c_{\mathrm{L}_{\mathrm{init}}}}{2}\right)^{(j-1)}\right)$
TID	$\Delta^{w}_{o}\phi_{1/2,\mathrm{M}^{z+}} - \frac{RT}{zF}\ln\left(\sum_{j=0}^{m}\beta_j^{o}\left(c_{\mathrm{L}_{\mathrm{init}}}\right)^{j}\right)$	$\Delta^{w}_{o}\phi^{o'}_{\mathrm{M}^{z+}} - \frac{RT}{zF}\ln\left(\sum_{j=1}^{m} j\beta_j^{o} c_{\mathrm{M}_{\mathrm{init}}}\left(\frac{c_{\mathrm{L}_{\mathrm{init}}}}{2}\right)^{(j-1)}\right)$
ACT	$\Delta^{w}_{o}\phi_{1/2,\mathrm{M}^{z+}} - \frac{RT}{zF}\left(\frac{\beta_m^{w}}{\beta_m^{o}(P_{\mathrm{L}})^{m}}\right)$	$\Delta^{w}_{o}\phi_{1/2,\mathrm{M}^{z+}} - \frac{RT}{zF}\left(\frac{\beta_m^{w}}{\beta_m^{o}(P_{\mathrm{L}})^{m}}\right)$
TOC	$\Delta^{w}_{o}\phi_{1/2,\mathrm{M}^{z+}} - \frac{RT}{zF}\ln\left(\sum_{j=0}^{m}\beta_j^{o}\left(c_{\mathrm{L}_{\mathrm{init}}}\right)^{j}\right)$	$\Delta^{w}_{o}\phi^{o'}_{\mathrm{M}^{z+}} - \frac{RT}{zF}\ln\left(\sum_{j=1}^{m} j\beta_j^{o} c_{\mathrm{M}_{\mathrm{init}}}\left(\frac{c_{\mathrm{L}_{\mathrm{init}}}}{2}\right)^{(j-1)}\right)$

β_j^o parametresi, organik fazdaki toplam assosiyasyon sabitlerine tekabül etmektedir ve aşağıdaki şekilde ifade edilir:

$$\beta_j^o = \prod_{i=1}^{j} K_i^o \tag{1.8}$$

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Senda ve ark. (1991) ITIES'de elektrokimyadaki son ilerlemeler gözden geçirilmiş, ITIES'in polarizlenebilirliği, arayüze karşı iyon transferi, iyonların kolaylaştırılmış transferi O/W arayüzünde adsorpsiyon, elektron transferi ve iyon-seçimli elektrotların uygulamaları, çözücü ekstraksiyonu ve membran olayı tartışılmıştır.

Kontturi ve Murtomaki (1991) İyonlaşabilen ilaçların dağılma katsayılarının tayini için bir elektrokimyasal metot sunulmuştur. Metot, karışmayan iki elektrolit çözelti arasındaki polarizlenebilen arayüzde dönüşümlü voltametriyi içerir. n-oktanol, elektrokimyasal amaçlar için uygun bir çözücü olmadığından 1,2-DCE kullanılmıştır. Elde edilen değerler, lineer solvasyon ilişkisine dayalı yaklaşımlarla literatürden alınan n-oktanol/su dağılma katsayısı için verilen değerlerle ilişkilendirilmiştir.

Monzon ve Yudi (2001) Su/1,2-DCE arayüzüne karşı benzodiazepin türevlerinin transferi, dönüşümlü voltametri kullanılarak çalışılmıştır. Benzodiazepinlerin iyonik türlerinin dağılma katsayıları, pH<pKa da ölçülen transfer potansiyellerinden hesaplanmıştır. Bu değerler, nötral türlerin dağılma katsayıları ile mukayese edilmiştir. Sonuçlar, molekül içinde temel pozisyonlarda sübstitüentlerin etkileri hesaba alındığı için, yapı-aktivite ilişkilerinde kullanılabileceğini göstermiştir.

Bouchard ve ark. (2001) Bu çalışmada, katyonların görünür Lipofilisitesine, iyon-çiftleşmesinin katkısının olup olmadığını incelenmiştir. Bu problemi çözmek için, birkaç kuarterner amonyum ilacının lipofilisitesi, 1,2-DCE/su sisteminde, dönüşümlü voltametriyle ölçülmüştür. Standart Lipofilisite değerlerinin, ITIES'de iyonun yapısı (tabiatı, hacmi, yükü) ve Galvani potansiyel farkına bağlı olduğu görülmektedir.

Kubota ve ark. (2001) Organik çözücü / su arayüzünde Lokal anestetiklerin iyon-transfer reaksiyonu, sabit nitrobenzen/su arayüzünde dönüşümlü voltametri kullanılarak çalışılmıştır. Procaine ve diğer birkaç lokal anestetiğin, pH, 0,9 ve 9,6 aralığında nitrobenzen/su arayüzünde tersinir ya da yarı-tersinir voltamogramlar verilmiştir. Farmakolojik aktivite ve amid bağlı lokal anestetiklerin iyonik formunun dağılma katsayısı arasında manidar bir ilişki görülmüştür.

Papageorgiou ve ark. (1997) 3-hegzametileniminil tiyosemikarbozonun ve 2-asetilpiridin tiyosemikarbozonun türevleri ile Pd(II) komplekslerinin etkileri çalışılmıştır. Ajan leukemia P388 ve L 1210 hücre kültürlerinin DNA sentezlerinde Pd(II) komplekslerinin etkisi de incelenmiştir. Bu bileşikler arasında Bis (3-hekzametiliminil –2-asetil piridin tiyosemi karbozonato) Palladyum(II), hücre bölünme gecikmeleri ve DNA içinde H-timidin'in inhibe edici katılmasına, açıkça etkili Leukemia P 388 ajanı olduğu bulunmuştur.

Koryta (1978) Sıvı-sıvı arayüzler ve metal elektrot- elektrolit çözelti arasındaki benzerlik, arayüzlerin dengesi, arayüzlerin yüklenmesi, arayüze karşı akım akışı hakkında teorik bilgiler verilmiş, basit iyon transferi ve iyonoforlarla kolaylaştırılmış iyon transferi örneklerle anlatılmıştır. Şimdiye kadar elde edilen sonuçların, su/susuz çözücü arayüzünün elektrokimyasal polarizasyonunu, bu arayüze karşı iyon transferinin basit resmini göstermede faydalı olduğu belirtilmiştir. Biyolojik membranlara karşı elektron-transfer proseslerinin canlı sistemlerde enerjinin harcanması ve kazanılmasında başlıca etkiye sahip olduğu için özellikle önemli olduğu görülmüştür.

Costa ve ark. (2005) 2-benzoilpiridin tiyosemikarbazonun ve N (4)-metil ve N(4) fenilin demir (II), nikel (II) ve çinko (II) kompleksleri spektroskopik tekniklerle karakterize edilmiştir. Elektrokimyasal çalışmalar, demir(II) kompleksleriyle gerçekleştirilmiş ve bu tiyosemikarbazonların ve metal komplekslerinin antifungal aktivitesi candida albican'lara karşı tesbit edilmiştir.

Kovala-Demertzi ve ark. (1997) Palladyum(II) ile, 2 asetilpiridin N(4) metil, etil, fenil tiyosemikarbazonların reaksiyonları çalışılmıştır. Ligandlar ve Pd(II) kompleksleri spektroskopik tekniklerle karakterize edilmiştir. N(4) metil ve etil türevlerinin protanasyon sabitleri spektrofotometriyle tayin edilmiştir. P 388 ve L

1210 hücre kültürlerinin DNA sentezinde palladyum bileşiklerinin etkisi de rapor edilmiştir.

Kusa ve Arai (2001) nitrobenzen/su arayüzünde d-tubocurarine ilacının iyon transferi, polarografi ve dönüşümlü voltametri ile çalışılmıştır. Transfer potansiyelinin su fazının pH'sına bağlılığı ve anodik pik akım yüksekliği incelenmiştir. Asidik ortamdan d-tubocurarine'nin 2 değerli katyonlarının –0,15 ile 0,1 V aralığında arayüzde adsorplandığı gözlenmiştir.

Chopineaux-Courtois ve ark. (1999) Fenolik bileşiklerin bir serisinin Lipofilisitesi, 1,2-DCE/Su sisteminde çalışılmıştır. ITIES'de dönüşümlü voltametri, yüklü türlerin transfer karakteristiklerini çalışmak için kullanılmıştır. Bu bileşiklerin dağılma katsayıları, formal transfer potansiyellerinden çıkarılmıştır. Nötral türlerin dağılma katsayıları, iki fazlı pH-metrik metotla ölçülmüştür. Sonuçlar oktanol/su'da elde edilen değerlerle, iki çözücü sistemde Lineer solvasyon enerjisi ilişkisi ile karşılaştırılmıştır. Yüklendiğinde bütün türlerin yaklaşık olarak aynı dağılma katsayısına sahip olduklarını, çünkü molekül içi H-bağının etkisinin kaybolduğu ve ölçülen lipofilisitedeki farkları, rezonans dengesi yüzünden molekül içi yük delokalizasyonunun değişiminden kaynaklandığı belirtilmiştir.

Kong ve Kaiuchi (2000) 14-monovalent arendiazonyum iyonlarının Lipofilisite skalası, 1,2-DCE/su arasındaki iyon transferinin standart Gibbs enerjisinin temellerinde kurulmuştur. Bu arayüzde, dönüşümlü voltametri kullanılarak çalışılan bütün arendiazonyum iyonlarının iyon transfer proseslerinin tersinir (yani difüzyon kontrollü) olduğu görülmüştür. Diazonyum iyonlarının amonyum substituentlerinin, diazonyum iyonlarından daha lipofilik olduğu belirlenmiştir.

Reymond ve ark. (1999) Bazı zayıf asitlerin, bazların ve amfolitlerin transferleri, Lipofilisitelerini tayin etmek için, su/1,2-DCE arayüzünde, dönüşümlü voltametri ile çalışılmıştır. Transferin standart Gibbs enerjisi ve bu bileşiklerin iyonlaşmış formlarının standart dağılma katsayıları gibi fizikokimyasal parametreler sulu pH'nın bir fonksiyonu olarak ölçülmüş ve organik fazdaki ayrışma sabitleri bu datalardan çıkarılmıştır. Sonuçlar, her iki fazda bulunan bütün türlerin üstünlüğünün alanlarını tanımlayan iyonik dağılma diyagramları formunda sunulmuştur.

3-MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kullanılan bütün kimyasalların saflığı analitik derecededir ve daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. Su fazı, deiyonize su (Milli-QSP) olarak kullanılırken, organik faz çözücüsü olarak 1,2 dikloretan (1,2-DCE) seçildi. Her iki sıvı fazda kullanılmadan önce bir gün süre ile karşılıklı olarak doyuruldu ve çözeltiler bu doygun sıvılardan faydalanarak hazırlandı.

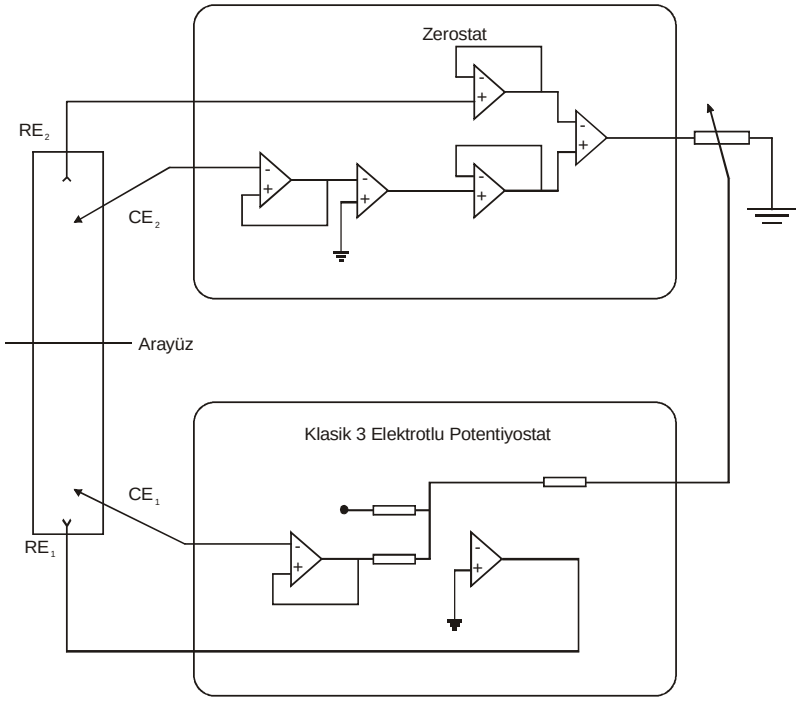
Su fazının destek elektroliti olarak LiCl, organik fazın destek elektroliti olarak Bis (trifenilfosforanilidin) amonyum tetrakis (4-klorofenil) borat (BTPPATPBCl) kullanıldı. BTPPATPBCl, bis (trifenilfosforanilidin) amonyum klorür (BTPPACl) ve potasyum tetrakis (4-klorofenil) borat (KTPBCl)'den hazırlandı. Bunun haricinde ön denemelerde kullanılan TBATPB, BTPPATPB, TBATPBCl gibi destek maddelerde benzer metotla sentezlendi.

H2Bz4DH ve H2Bz4Ph ligandlarının farklı pH'larda transferlerinin çalışılmasında, su fazının pH'sını ayarlamak için HCl ya da LiOH kullanıldı.

2-benzoilpiridin N(4)-fenil-tyiosemikarbazon (H2Bz4Ph) ligandı Atalay ve Akgemci (1998), 2-benzoylpyridine-thiosemicarbazone (H2Bz4DH) ligandı De ve Guha(1990) ya göre sentezlendi. Sentezlenen ligandların yapısal tayinleri için gerekli analizler yapıldı.

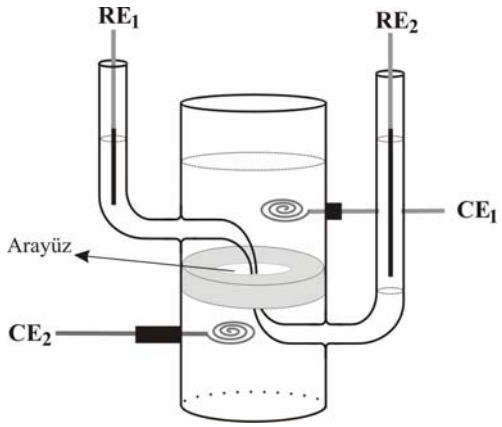
3.2 Kullanılan Cihazlar

Kullanılan elektrokimyasal cihaz dört elektrotlu potantiyostattır. Bu cihaz, klasik 3 elektrotlu potantiyostata ek olarak zerostat da içerir (Şekil 3.1.). Organik ve su fazının referans ve karşıt elektrotları, potantiyostat ve zerostata bağlanır. Zerostat, su fanının potansiyelini görünür sıfırda tutar, böylece potantiyostat, organik fazdaki potansiyeli kontrol eder. Potansiyel, üç elektrotlu potantiyostatla uygulanır ve zerostat, IR düşüşünü telafi etmek için kullanılır. Bütün deneylerde hücre, arka plan elektriksel gürültüyü azaltmak için topraklanmış faraday kafesine yerleştirilir.



Şekil 3.1 Zerostat ve potantiyostatın elektriksel devresinin şematik gösterimi. CE: karşıt elektrot, RE: referans elektrot.

Kullanılan hücre, camdan yapılmıştır. Hücre, arayüzünün iki referans elektrot vasıtasıyla polarize edildiği ve akımın iki karşıt elektrot (CE) ile ölçüldüğü dört elektrotlu bir sistemdir (Şekil 3.2.). Arayüz, iki karşıt elektrot arasındaki ohmik direncin (IR düşüşü) minimizasyonunu kolaylaştırmak için, iki Luggin kapileri arasına yerleştirilir. Arayüzün yüzey alanı 0,273 cm^2 dir.



Şekil 3.2 Dört elektrotlu potansiyostatla kullanılan cam hücre

H2Bz4DH ve H2Bz4Ph çalışmalarında kullanılan hücrenin şekli ve şematik gösterimi I no'lu hücrede verilmiştir.

I

Ag | AgCl	1 mM BTPPACl 10 mM LiCl	10 mM BTPPATPBCl	0,1 m X 10 mM LiCl HCl veya LiOH ile istenilen pH	AgCl | Ag
← Referans Elektrot $BTPPA^+$ iyon seçici →		← organik faz →	← Su fazı →	← Referans Elektrot →

Burada X ifadesi, H2Bz4DH ve H2Bz4Ph tiyosemikarbazonları temsil eder. Su fazı 3,5mL, organik faz 6,5 mL alındı ve deneyler oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

Kullanılan elektrokimyasal cihaz PAR Model 263 /A2 potantiyostat/galvanostattır. Ayrıca, Shimadzu UV-160 model spektrofotometre ve Crison mikro pH 2002 model pH metre cihazları da kullanılmıştır.

Uygulanan potansiyel fark (E), iki referans elektrot arasına uygulanan potansiyel alarak tanımlandı. E, arayüze karşı Galvani potansiyel farkı ile ilgilidir:

$$E = \Delta_o^w \phi_i + \Delta_o^w \phi ref \tag{3.1}$$

Burada $\Delta_o^w \phi ref.$, referans elektrotlara ve kullanılan referans çözeltilere bağlıdır. Tetraetilamonyum (TEA^+), bütün gözlenen tersinir yarı dalga potansiyellerini referans almak için, her bir deneyden sonra su fazına ilave edildi.

$$\Delta_o^w \phi_i - \Delta_o^w \phi_i^{0'} = \Delta_o^w \phi_{TEA^+} - \Delta_o^w \phi^{0'}{}_{TEA^+} \tag{3.2}$$

Formal iyon-transfer potansiyelleri, ölçülen yarı dalga potansiyelleri ve TEA+ ve i iyonun mutlak formal transfer potansiyellerini arasındaki aşağıdaki ilişkiden çıkarıldı:

$$\Delta_o^w \phi_i^{1/2} - \Delta_o^w \phi_i^{0'} = \Delta_o^w \phi_{TEA^+}{}^{1/2} - \Delta_o^w \phi_{TEA^+}{}^{0'} \tag{3.3}$$

Burada formal transfer potansiyelleri, yarı dalga transfer potansiyelleri kabul edilebilir. Çünkü ikisi arasında aşağıdaki bağıntı vardır.

$$\Delta_o^w \phi_i^{1/2} = \Delta_o^w \phi_i^0 + \frac{RT}{2ziF} ln \frac{Di^w}{Di^0} \tag{3.4}$$

Bu iki değeri ayıran $\frac{RT}{2ziF} \ln \frac{Di^w}{Di^0}$ faktörü, 25^0C da su/1,2-DCE çözücü sistemi için 3mV'dan daha azdır. $\Delta_o^w \phi_i^{1/2}$, doğrudan i'nin formal transfer potansiyeli $\left(\Delta_o^w \phi_i\right)$ dir. $\left(\Delta_o^w \phi^0{}_{TEA^+} = 47mV\right) \Delta_o^w \phi_i^0$ değerleri pH << pKa iken tayin edildi. Buradan logPi aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanır:

$$\log Pi = -\left(\frac{zF}{2,3RT}\right) \Delta_o^w \phi_i \tag{3.5}$$

seyreltik çözeltilerde, formal iyon transfer potansiyeli, transferin standart Gibbs enerjisi ile ilgilidir.

$$\Delta_o^w \phi_i^0 = \frac{\Delta G_i^{0,w\to o}}{z_i F} \qquad (3.6)$$

Ayrıca, piklerin tersinir olup olmadığını belirlemek (Tersinir yük transferi) için, aşağıdaki şartlar uygulanır:

1) $\Delta_o^w \phi_p^{ileri}$ ve $\Delta_o^w \phi_p$, tarama hızından bağımsız olmalı,

2) $\Delta_o^w \phi_p \cong \frac{59}{zi}$ mV olmalı (25^0C da)

3)Tarama hızının karekökü $\left(\sqrt{v}\right)$karşı, ileri pik akımı $\left(i_p^{ileri}\right)$orijinden geçen bir doğru vermeli.

3.4-Shake-Flask Metodu

Birçok çözünenin dağılma katsayısı, direkt olarak shake-flask denilen metotla tayin edilebilir. Bunun için dağılma katsayıları aralığı –4 ile 4 olmalıdır. Daha yüksek ve daha düşük log P değerleri bu metotla tayin edilemez.

Kullanılmadan önce, sıvı sisteminin iki fazı (organik ve su fazı) doyurulmalıdır. (Bir gün birlikte çalkalanır.) Daha sonra bu doymuş fazlardan farklı hacimlerde alınır. Su fazının pH'sı tamponla, bileşiklerin nötral olduğu pH'ya ayarlanır. Dağılma katsayısı tayin edilecek tiyosemikarbazon organik fazda (1,2-DCE) çözülür. Fazlar aynı şişeye konur ve 8 saat çalkalanır. Daha sonra fazlar ayrı tüplere alınıp, değişik tekniklerle (spektroskopik, HPLC, GC, TLC) her iki fazdaki çözünen konsantrasyonu tayin edilir. Biz spektroskopik tekniği kullandık.

log Pi=8,3'e kadar olan değerlerin, shake-flask tekniği ile ölçüldüğü rapor edilmiştir. Ancak hata payı yüksektir. Çünkü analitik metotlar (UV, GLC, HPLC) etkili doğrulukla bu oranları ölçemez. Faz hacim oranı değiştirilerek yada bazı

düzelmeler yapılarak potansiyometrik titrasyon metoduyla kısmen hatalar karşılanabilmesine rağmen, bu metot, üst limitlerin ötesinde gerçekleştirilemez. Ama yine de, başka bir kalibrasyonsuz metot olmadığı için ilk standart olarak kullanılır.

Reversed fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPIC), ince tabaka kromatografisi (TLC), santrifüjal dağılma kromatografisi (CPC) gibi kromatografik metotlar, shake-flask metodunun yerini almaktadır. Hem RP-HPLC, hem de TLC'de, inert bir desteğe konan organik faz, sabit faz olarak hizmet eder. Bu tekniğin temel problemi dağılma ve adsorpsiyon arasındaki ayırımdır. Ancak CPC'de organik faz hareketli faz olarak kullanılır ve katı destek gerekli değildir. Faz hacim oranının doğruluğu kullanılan çözücü ve çözünenlerin saflığı, çözünenlerin adsorpsiyonu, uçuculuk ya da mikro emülsiyonların oluşumu gibi, shake-flask metodundaki doğal problemlerin çoğu, kromatografik metotları bozmaz ve çok daha az zaman ve örnek miktarları gerektirme avantajına sahiptirler. Ölçülebilir log P'nin aralığı, shake-flask ve CPC'de yaklaşık olarak aynıdır, fakat daha lipofilik birleşikler, RP-HPCI, TLC ya da indirekt metotlarla ölçülebilmektedir.

Bu metotların dışında birçok metot vardır. Bunlardan biri de iyon dağılımını hesaba alan, pH-metrik metottur.

Bizim tiyosemikarbazonlarımızın dağılma katsayıları (log P) 1-2 aralığında olduğu için shake-flask metodunu uyguladık.

3.5-Protonasyon Sabitlerinin ya da iyonlaşma sabitlerinin tayini

UV ya da görünür spektrofotometriyle, iyonlaşma sabitlerinin tayini potansiyometriye oranla daha fazla zaman alıcıdır. Ancak spektrofotometri, maddenin çözünürlüğü, potansiyometri ile tayin edilemeyecek kadar küçük olduğunda ya da pKa değeri özellikle çok düşük ve çok yüksek olduğunda (2'den az

ve 11'den daha büyük) ideal bir metottur. Metot, moleküler türlerin (nötral molekül) iyonlaşmış türlere oranının (absorpsiyon yapmayan tampon çözeltilerde) direkt tayinine bağlıdır. Bu amaç için, önce, moleküler türlerin spektrumu, tampon çözeltide elde edilmelidir. Bu pH, öyle seçilmelidir ki ölçülecek bileşik tamamen bu türleri içersin. Bu spektrum, bir diğer uygun pH'da aynı şekilde izole edilmiş saf iyonlaşmış türlerinkiyle karşılaştırılır. Dalga boyu, türlerin absorbansları arasında en büyük fark gözlendiği yerde seçilir. Bu, analitik dalga olarak adlandırılır. Analitik dalga boyunda farklı pH'lardaki absorbanslar okunur. Aşağıdaki bağıntılarla pKa değerleri tayin edilir.

a) Tayin edilecek fonksiyonel grup asitse:

$$pKa = pH + \log\frac{d_I - d}{d - d_M} \quad (d_I > d_M \text{ ise})$$

$$pKa = pK + \log\frac{d - d_I}{d_M - d} \quad (d_I < d_M \text{ ise})$$

b) Tayin edilecek fonksiyonel gruplar ise

$$pKa = pH + \log\frac{d - d_M}{d_I - d} \quad (d_I > d_M \text{ ise})$$

$$pKa = pH + \log\frac{d_M - d}{d - d_I} \quad (d_I < d_M \text{ ise})$$

Burada;

d_r= iyonik halin absorbansı

d_M: moleküler halin absorbansı d: her iki türün karışımının absorbansı

Dönüşümlü voltametri, yüksüz bileşiklere uygulanmadığı için su/1,2-DCE'deki nötral türlerin dağılma katsayısı, Shake-Flask metodu ile ölçüldü.

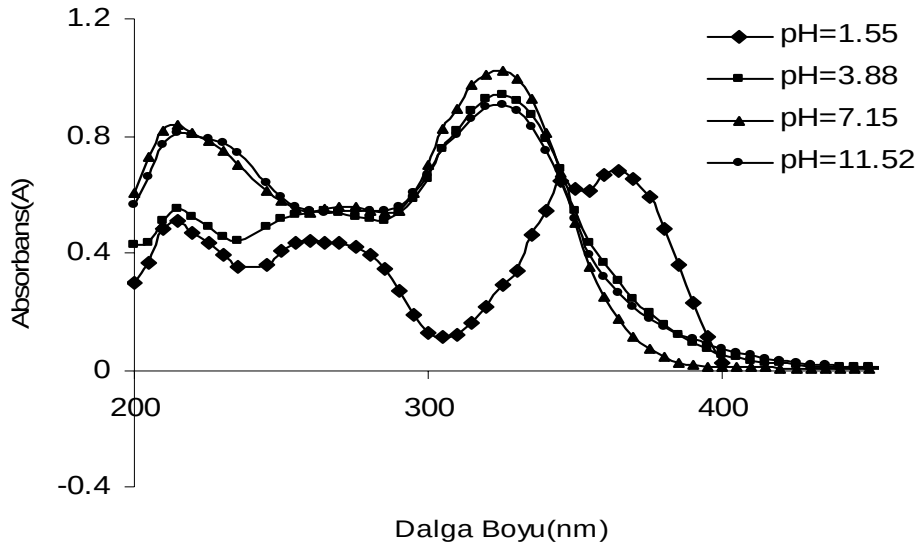
Ayrıca, bileşiğin nötral formunun dağılma katsayısı, $\Delta_o^w\phi$'dan bağımsızdır ve basitçe aşağıdaki eşitlikle tanımlanan transferin standart Gibbs enerjisi ile ilgilidir. $\left(\Delta G_{tr,N}^{0,w\to 0}\right)$

$$\text{Log } P_N = \log\frac{a^0{}_N}{a_N{}^w} = -\frac{\Delta G_{tr,N}^{0,w\to 0}}{RT\ln 10} \qquad (3.7)$$

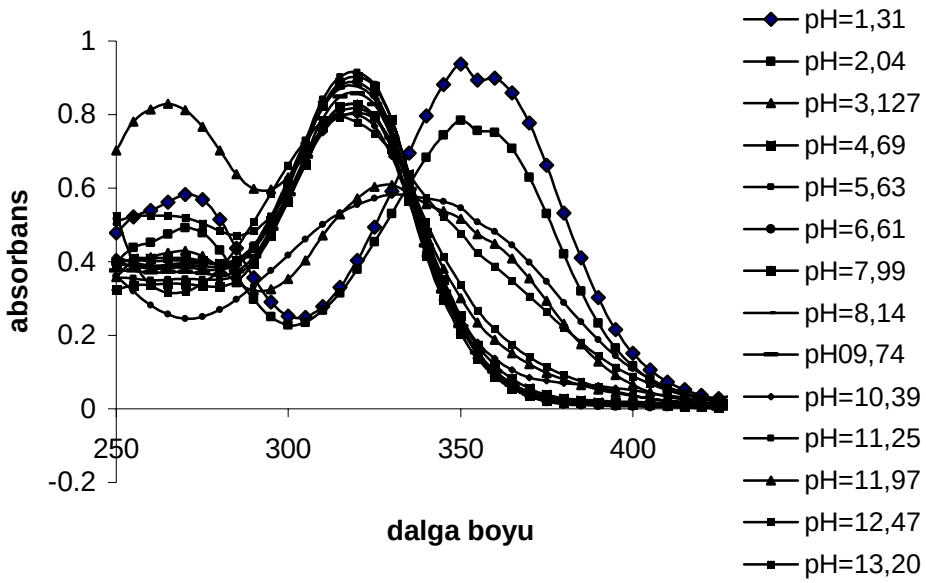
4-DENEY SONUÇLARI

4.1. Spektrofotometrik Ka tayini sonuçları

Ligandların protonasyon sabitleri sudaki düşük çözünürlükleri ve ilk protonasyon sabitlerinin yüksek pK değerleri yüzünden spektrofotometrik metotla tayin edildi. Her iki ligandın farklı pH'lardaki dalga boyu-absorbans grafikleri şekil 4.1.1. da verilmiştir.



Şekil 4.1.a. H2Bz4Ph'ın farklı pH lardaki spektrumu



Şekil 4.1.b. H2Bz4DH'ın farklı pH'lardaki spektrumu

Protonasyon sabitleri deneysel bölümde verilen eşitlikle hesaplandı.

Tablo 4.1 Ligandlara ait protonasyon sabitleri

Ligand	**pKa_1**	**pKa_2**
H2Bz4DH	12,14 (∓0,05)	3,24 (∓0,02)
H2Bz4Ph	11,42 (∓0,05)	4,34 (∓0,02)

4.2. Shake-Flask metodu ile tayin edilen nötral türlerin dağılma katsayıları ve Standart Gibbs Enerjileri

Ligandların nötral formlarının (pH=7,4-9,0) dağılma katsayıları farklı hacim oranlarında (su-1,2-DCE) çalışıldı ve ortalamaları alındı.

Tablo 4.2 Ligandların dağılma katsayıları

Ligand	H2Bz4DH	H2Bz4Ph
log P_N	1,15	1,95

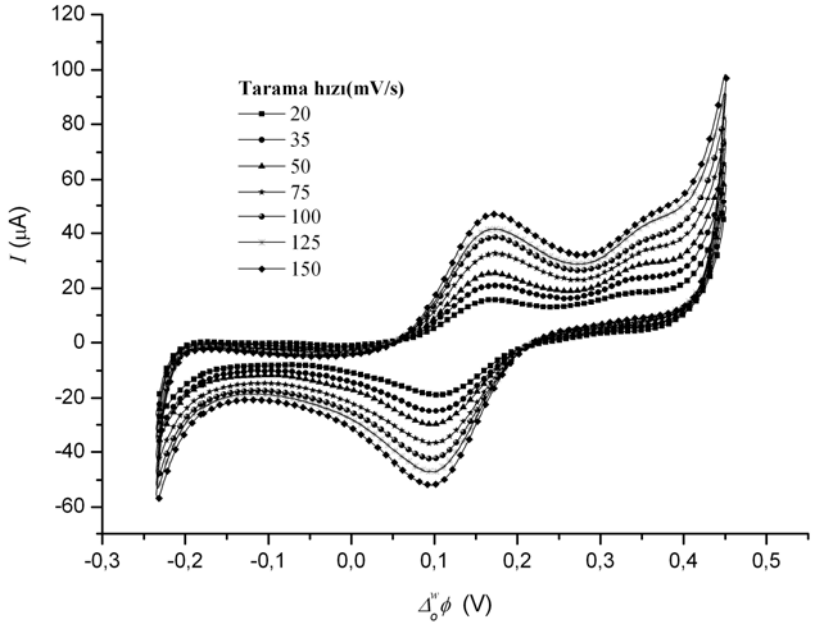
Kararlı iyonlar için, transferin Gibbs enerjisi, sulu fazın proton konsantrasyonuna bağlı değildir.Eşitlik 3.7'den ligandların nötral formlarının standart Gibbs enerjileri hesaplandı ve tablo 4.3'de verildi.

Tablo 4.3 Nötral türler için dağılma katsayılarından elde edilen Gibbs transfer enerjileri

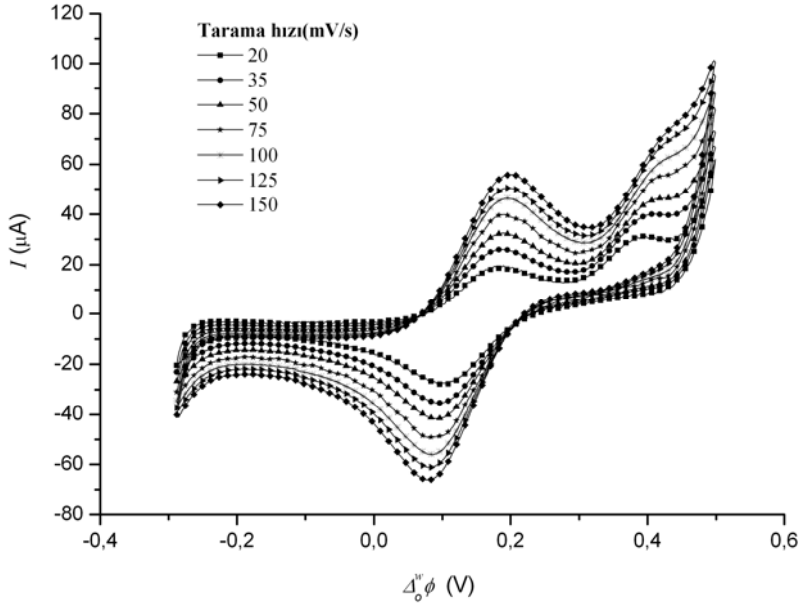
Ligand	H2Bz4DH	H2Bz4Ph
$\Delta G_{tr,N}^{0,w\to O}$	-6,56 kJ/mol	-11,13 kJ/mol

4.3. H2Bz4DH ve H2Bz4Ph için voltametrik çalışmaların sonuçları

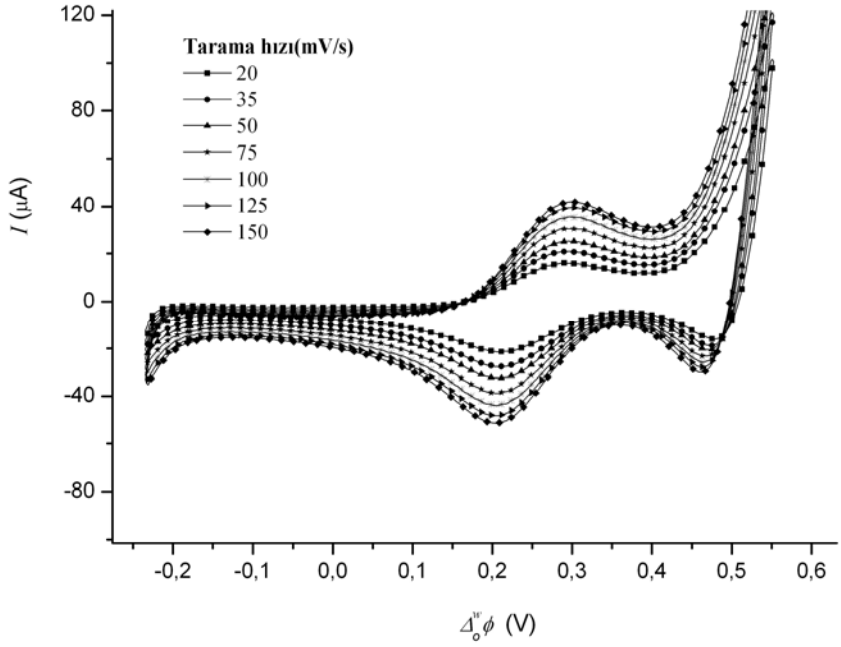
Tiyosemikarbazonların her ikisi. de pH = 4'ün altında protonlamakta ve protonlanmış formlarının su/1,2-DCE arayüzünden transferi, voltametrik çalışmalarda gözlenmektedir(Şekil 4.2.-4.11.). pKa'dan daha düşük pH değerlerinde, organik faz bir proton alıcısı olarak davranır. Bu da proton veren türlerde kolaylaştırılmış proton transferiyle sonuçlanır.



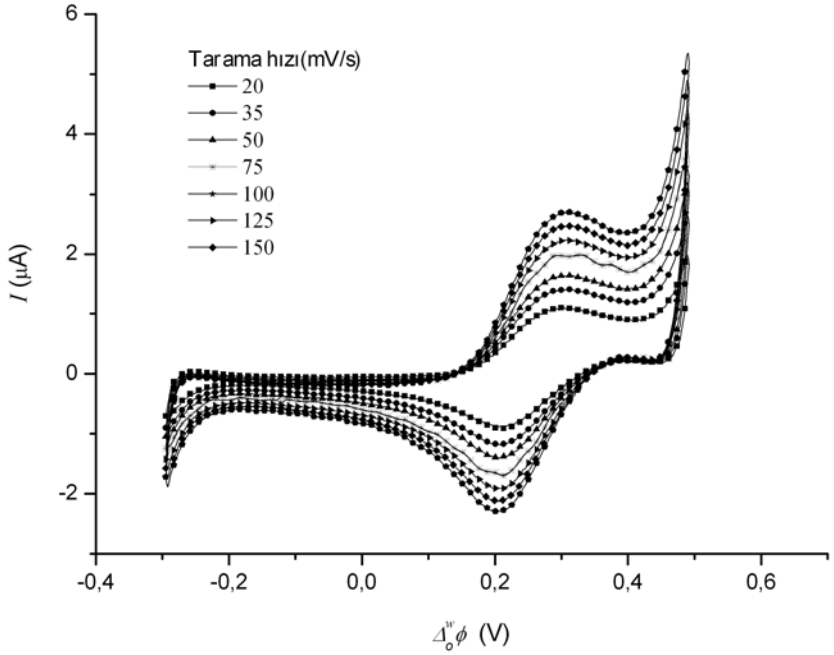
Şekil 4.2. pH=1'de H2Bz4DH 'ın su/1,2DCE arayüzünden transferinin farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları.



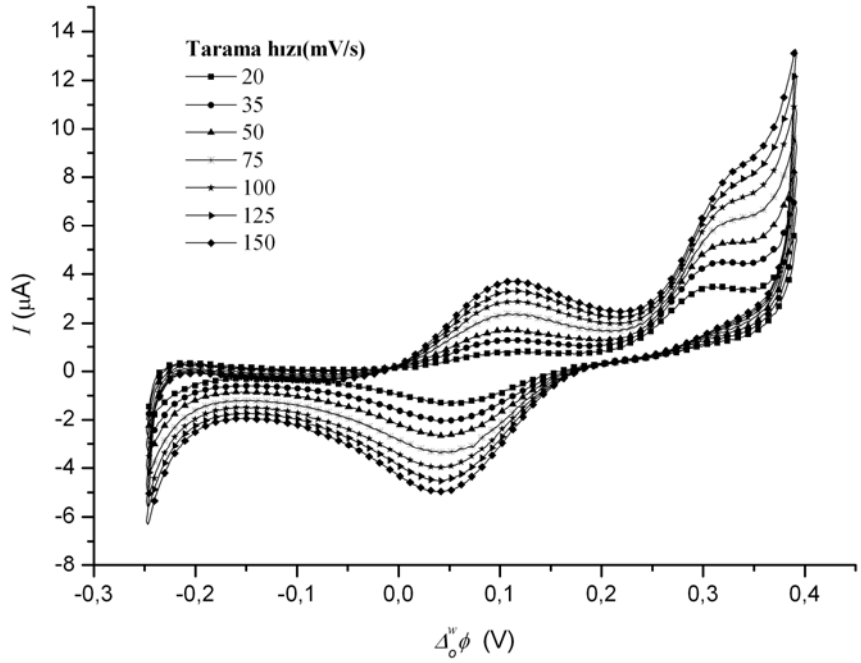
Şekil 4.3. pH=2'de H2Bz4DH 'ın su/1,2DCE arayüzünden transferinin farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları.



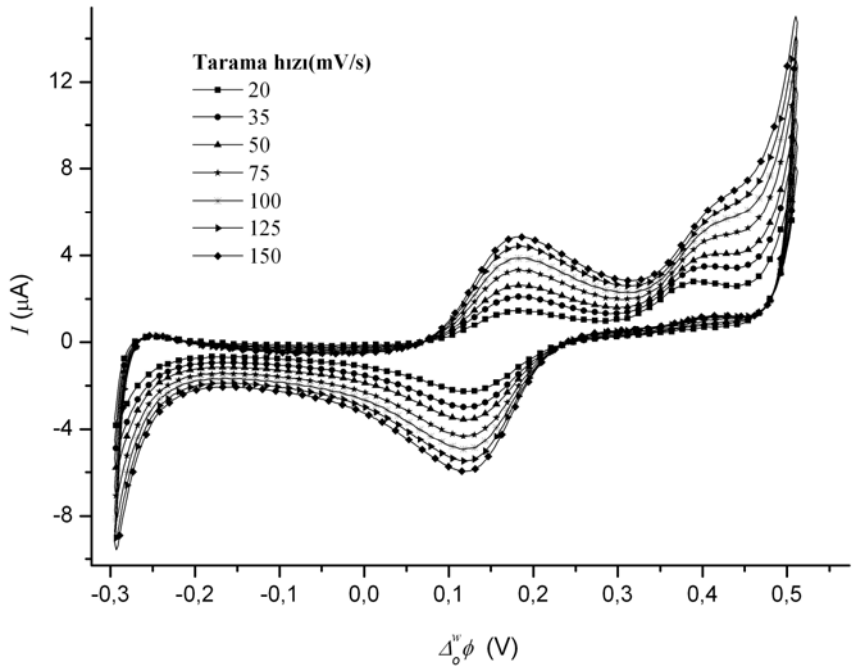
Şekil 4.4. pH=3'de H2Bz4DH 'ın su/1,2DCE arayüzünden transferinin farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları.



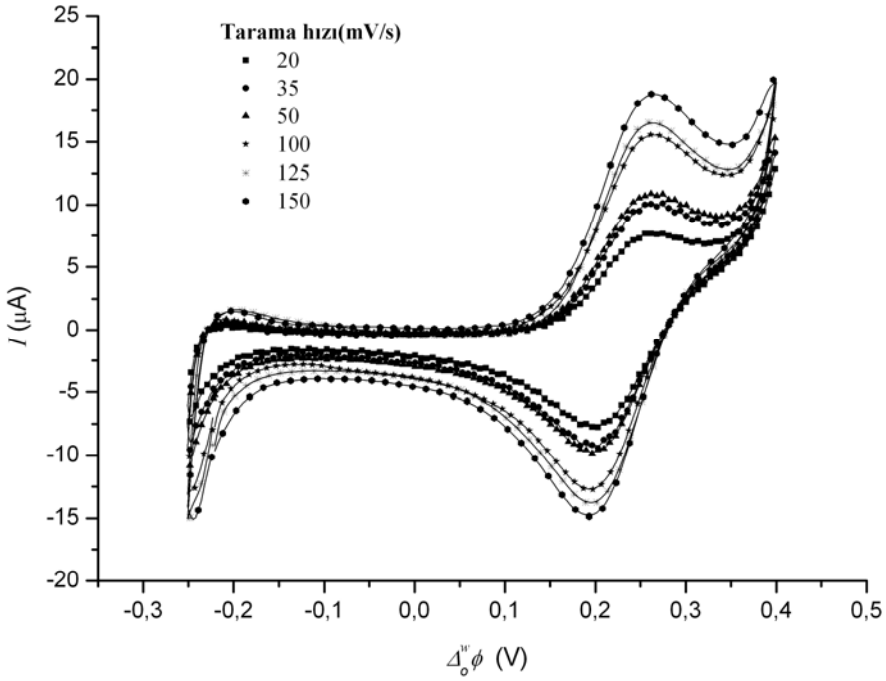
Şekil 4.5. pH=4'de H2Bz4DH 'ın su/1,2DCE arayüzünden transferinin farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları.



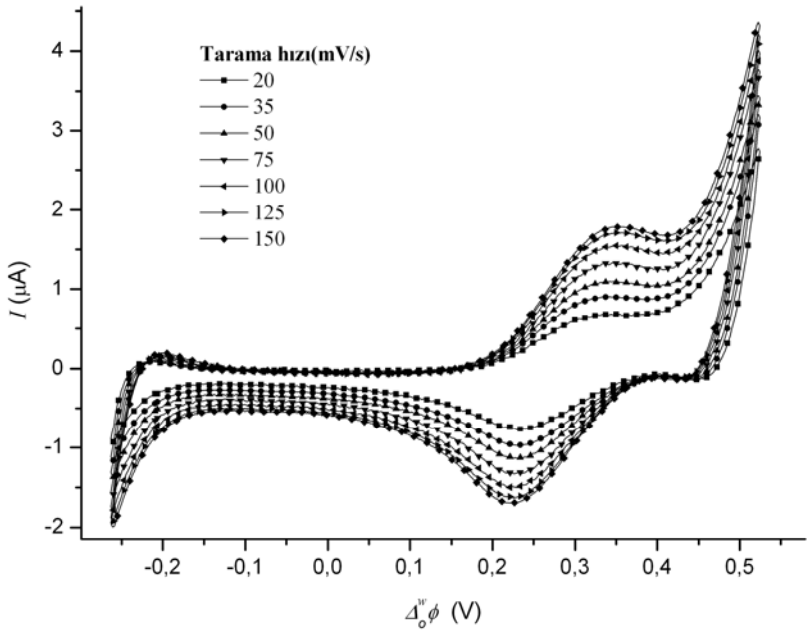
Şekil 4.6. pH=1'de H2Bz4Ph 'ın su/1,2DCE arayüzünden transferinin farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları.



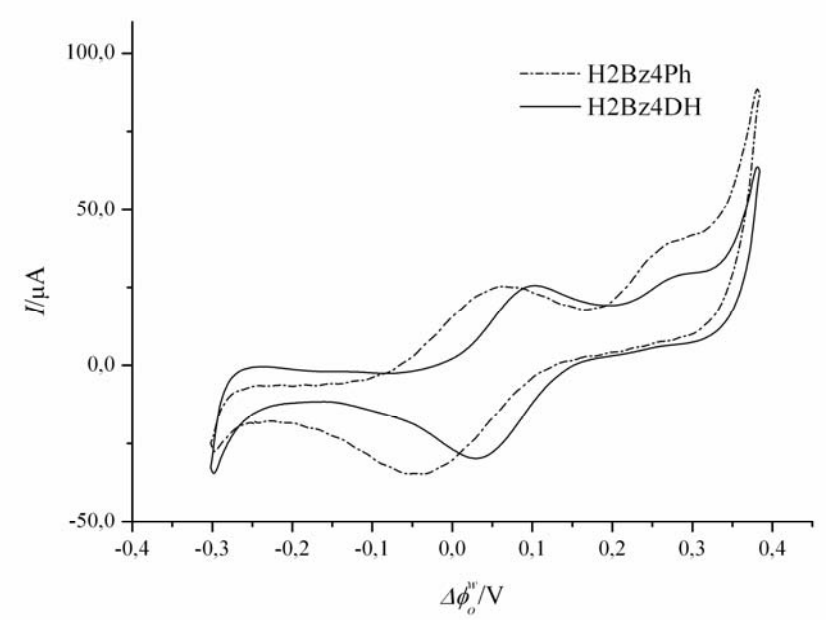
Şekil 4.7. pH=2'de H2Bz4Ph'ın su/1,2DCE arayüzünden transferinin farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları.



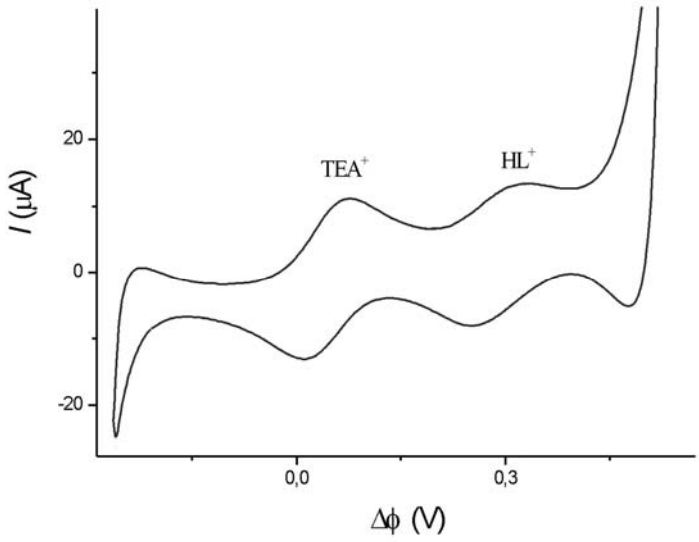
Şekil 4.8. pH=3'de H2Bz4Ph'ın su/1,2DCE arayüzünden transferinin farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları.



Şekil 4.9. pH=4'de H2Bz4Ph'ın su/1,2DCE arayüzünden transferinin farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları.



Şekil 4.10. Protonlanmış H2Bz4DH ve H2Bz4Ph'ın pH=2'deki transferleri



Şekil 4.11. TEA^+'nın ve protonlanmış bir ligandın transferi

Tablo 4.11. Farklı pH'larda elde edilen voltametrik sonuçlar

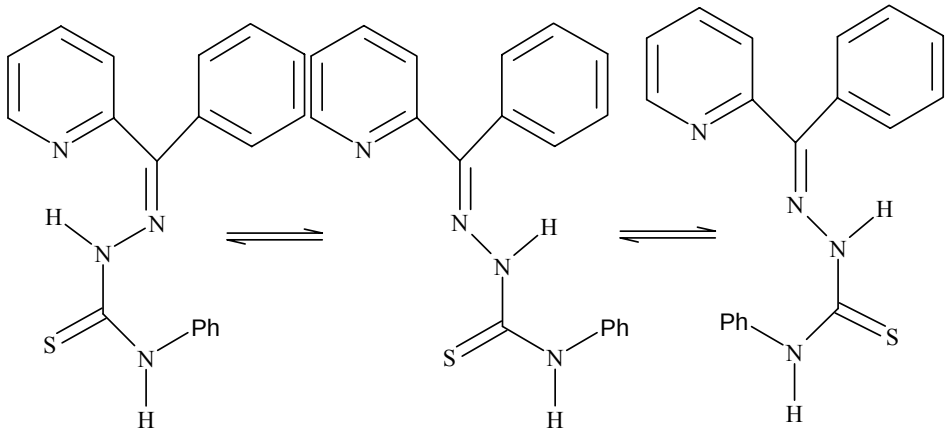
	H2Bz4DH				**H2Bz4Ph**			
pH	$\phi_p^{ileri}(mV)$	$\phi_p^{geri}(mV)$	$\Delta_0^w\phi_{1/2}$	$\Delta_0^w\phi_i^0$	ϕ_p^{ileri}	ϕ_p^{geri}	$\Delta_0^w\phi_{1/2}$	$\Delta_0^w\phi_i^0$
1	447	380	67	134	295	232	63	76
2	400	307	93	141	523	459	64	151
3	574	488	86	251	572	516	56	223
4	521	425	96	254	645	542	103	285

Tablo 4.5 Protonlanmış türler için hesapmalar sonucu elde edilen dağılma katsayıları ve Gibbs transfer enerjileri

	H2Bz4DH			**H2Bz4Ph**		
pH	logP$_i$	$\Delta G_i^{0,w\to o}$	$\Delta log\ P$ $(log\ P_N - log\ P_i)$	logP$_i$	$\Delta G_i^{0,w\to o}$	$\Delta log\ P$ $(log\ P_N - log\ P_i)$
1	-2,27	12,93	3,42	-1,29	7,33	3,24
2	Yarı tersinir			-2,56	14,57	4,51
3	Yarı tersinir			-3,78	21,52	5,73
4	Yarı tersinir			Yarı tersinir		

5. TARTIŞMA

Ligantların tautomerlik dengeleri şekil 5.1'de verilmektedir.



Şekil 5.1. Her iki Ligandın tautomerlik dengesi (Ph yerine H yazıldığında H2Bz4DH olur)

Ligantlar, zayıf asit ve zayıf baz olarak davranırlar. Piridin halkası ligantlara bazik özellik kazandırır (piridin azotu protonlanır). Sulu çözeltilerde üç bağımsız tür vardır. Türler arasındaki denge aşağıda gösterilmektedir:

$$L^- + H_3O^+ \overset{K_{a_1}}{\rightleftharpoons} HL + H_2O$$

$$HL + H_3O^+ \overset{K_{a_2}}{\rightleftharpoons} H_2L^+ + H_2O$$

Her iki ligandın pKa_2 değerleri piridininkinden düşüktür. Bu, tiyoürit grubunun elektron çekici etkisiyle sebep olunan piridin azotundaki elektron yoğunluğunun

azalmasına katkıda bulunabilir. H2Bz4DH'nin pKa_1 değerleri , tiyosemikarbazitinkinden (11,45) daha yüksektir. Bu yüksek değer, N(3)'ün bazisitesini arttıran konjuge sistemle sebep olunan tiyoürit parçacığındaki elektron yoğunluğunun artışına katkıda bulunabilir. Protonu uzaklaştırılmış ligandın, sülfür atomu, negatif yükü yüzünden, piridin halkasındaki N'den daha iyi elektron vericidir.

Bu iki ligandın nötral türlerinin dağılma katsayılarına bakacak olursak H2Bz4DH'ın sudaki çözünürlüğünün daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Standart Gibbs enerjilerine bakacak olursak H2Bz4Ph'nin H2Bz4DH'ninkinden daha negatif olduğunu yani organik faza daha kolay transfer ettiğini söyleyebiliriz. ΔlogP, bir bileşiğin yüklü ve nötral formlarının organik faza doğru, farklı affinitelerinin bir ölçüsüdür. Born'un solvasyon modeline göre, moleküler hacim ve molekül içi yük delokalizasyonu aşağıdaki bağıntıya göre, yüklü türlerin solvasyonunu etkilemektedir.

$$\Delta log\, P = \frac{-(\Delta G_{IS}^{0} - \Delta G_{IS}^{w})}{RT\, ln10} = \frac{(z^2 e^2 N_A)}{8\pi\varepsilon_0 a}\left(\frac{\varepsilon_r^0 - \varepsilon_r^w}{\varepsilon_r^0 \varepsilon_r^w}\right) \qquad (5.1)$$

ΔG_{IS}^{0} ve ΔG_{IS}^{w} sırasıyla, organik ve su fazındaki eşit boyutlu nötral moleküllerin ve iyonların 1 molü arasındaki kimyasal potansiyellerindeki farktır, e protonun yükü, a moleküler çap. ε_0 vakumdaki dielektrik sabiti, ε_r^0 ve ε_r^w organik ve su fazının dielektrik sabitidir. Delokalize edilmiş yüklü iyonlar, lokalize edilmiş yüke sahip iyonlarınkinden daha küçük ΔlogP değerlerine sahiptirler. Bu, yük ve her bir çözücü-su molekülü arasındaki çekim kuvvetlerinin delokalize yük ile zayıflatılmasından dolayıdır. Bu sonuç, daha küçük lipofilisite ve nötral ve protonlanmış türler arasındaki logP değerlerindeki daha küçük değişme ile sonuçlanır.

ΔlogP'nin büyük olması, organik faza sübstitue iyonların transferi esnasında sulu solvasyon kabuğunu bozmanın daha kolay olduğunu ve L^{-}'deki yükün maskelenmediğini ya da delokalizasyonunun yokluğunu gösterir. ΔlogP'nin küçük olması, iyon-dipol etkileşimlerinin iyi lokalize yüklü iyonlar için daha zayıf olması yüzündendir. Bu da su solvasyon kabuğunun transferde organik çözücü moleküller

tarafından daha kolay yer değiştirebileceğini gösterir. Küçük ΔP farkı, küçük lipofilisite demektir. Daha yüksek ΔP daha yüksek biyolojik aktivite demektir. ΔP değerlerinden H2Bz4Ph'nin H2Bz4DH'dan daha lipofilik olduğunu söyleyebiliriz. Şekil 4.3.9'da H2Bz4Ph'ın H2Bz4DH'a göre daha düşük potansiyelde transfer olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, H2Bz4Ph'ın protonlanmış türünün daha lipofilik olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, bölümümüzde daha önce sentezlenmiş olan tiyosemikarbazonların, deneysel şartlarında protonlanabilirlikleri ve 1,2-DCE/Su arayüzündeki transferleri incelendi. Bunlardan ancak, tezde çalıştığımız iki madde deneysel şartlarımıza uydu ve tersinir voltamogramlar verdi. 2-Benzoilpiridin tiyosemikarbazonunun ve 2-Benzoil piridin N(4) fenil-tiyosemikarbazonunun lipofilik maddeler olduğu daha önce biyologlar tarafından belirlenmişti. Lipofilisitenin voltametrik metotla tayini, ilaç olarak kullanılacak madde hakkında daha geniş bilgi sağlar. Bu çalışmada 1,2-DCE fazı, suni membran olarak alınmıştır (özellikleri uygun olduğu için). Biyolojik membranlarda hücre içine H giriş çıkışları olmaktadır. Bu, ilaç olarak kullanılacak zayıf asidin pKa'sına bağlıdır.Dolayısıyla bileşiklerin pKa'larının tayini de oldukça önemlidir.

Çalışmalar sonucunda H2Bz4Ph'nin daha lipofilik olduğu bulunmuştur. Bu, diğer makalelerle de örtüşmektedir. Ancak ligandın eksi yüklü(anyon) halinin transferini belirleyemedik. İleriki çalışmalarda belirlemeye çalışacağız. Böylece bu maddelerin pH–potansiyel grafikleri çizilebilecektir.

Elektrokimyasal metot ilaçların farmakolojik davranışı için anahtar bir faktör olan, iki birbiriyle karışmayan elektrolit çözelti arasındaki transfer olayını daha iyi anlatmak için nötral ve yüklü türler arasındaki mukayeseye izin veren bir metottur.

7. KAYNAKLAR

Atalay,T., Akgemci,E.G, 1998, Thermodynamic Studies of Some Complexes of 2-benzoylpyridine 4-phenyl-3-thiosemicarbazone, Turkish Journal of Chemistry, Vol.22, pp.123-127.

Atalay,T., Akgemci,E.G, 2000, Evaluation of thermodynamic parameters and stability constants of Cu (II), Ni (II), Co (II) and Cd (II) complexes of 2-benzoylpridine thiosemicarbazone (BPT), Energy Education Science and Technology, Vol.5(2), pp.65-70.

Bard, A.J., Faulkner, L.R. 2001., Electrochemical methods. Fundamentals and Applications, John Wiley and Sons. Inc. New York.

Beattie, P.D., R.G. Wellington and H.H. Girault, 1995, J. Electroanal. Chem. 396, 317.

Berthod, A., and Carda-Broch, S. 2004, Determination of Liquid-Liquid partition coefficients by separation methods. Journal of Chomatography A., 1037: 3-14.

Bindu, P., Kurup, M.R.P., satyakeerty, T.R., 1999, EPR, cyclic voltammetric and biological activities of copper (II) complexes of salicylaldehyde N(4) substituted thiosemicarbazone and heterocyclic bases. Polyhedron, 18: 321-331.

Bouchard, G., Carrupt, P-A., Testa, B., Gobry, V. And Girault, H.H. The Apparent Lipophilicity of Quaternary Ammonium ions is Influenced by Galvani Potential Difference, Not I on-Pairing: A cyclic Voltammetry Study. Pharmaceutical Research, Vol. 18. No. 5: 702-708.

Canadas, M., Lopez-Torres, E., Martinez-Arias, A., Mendiola, M.A., Sevilla, M, T., 2000. Spectroscopic and Electrochemical properties of nickel (II), iron (III) and cobalt (II) complexes with benzilbisthiosemicarbozone-importance of working conditions and the metal salt used in the final complex. Polyhedron, 19: 2059-2068.

Chopineaux-Courtois, V., Reymond, F., Bouchard, G., Carrupt, P-A., Testa, B. and Girault, H.H. 1999 Effects of Change and Intramolecular structure on the Lipophilicity of Nitrophenols. Journal of American Chemical Society. 121: 1743-1747.

Costa, R.F.F., Robelledo, A.P., Matencio, T., Calado, H.D.R., Ardisson, J.D., Cortes, M, E., Rodrigues, B.L., Beraldo, H. Metal Complexes of 2-benzoylpyridine derived thiosemicarbazones: Structural, electrochemical and biological studies Journal of Coordiration Chemistry. Vol 58. No. 15: 1307-1319.

Czaja, M., Kovak, A., Makowski, M., Chmurzynski, L. 2003. Potentiometric investigation of acid dissociation and anionic homoconjugation equilibria of substituted pheols in dimetyl sulfoxide. J.Chem, Thermodynamics. 35: 1645-1655.

De, K. and Guha, A.K., 1990, 2-Benzoylpyridine thiosemicarbazone and its complexes, Indian Journal of Chemistry vol. 29-A, 605-607.

Degim, T., Zaimoğlu, V., Akay, C., Degim, Z. 2001. pH-metric logK calculations of famotidine, naproxen, nizatidine, ranitidine and salicylic acid. IL Farmaco. 56:659-663.

Du, C.M., Valko, K., Baven, C., Reynolds, D., Abraham, M.H., 2001, Rapid method for estimating octanol-water partition coefficiend (log Poct) from isocratic RP-HPLC and a hydrogen bond acidity term (A), J. Liq. Chrom and Rel Tech., 24(5): 635-649.

Ertekin, K., Alp, S., Yalçın, I. 2005, Determination of pKa values of azlactone dyes in non-aqueous media.Dyes and Pigments, 65: 33-38.

Ferreira, E.S., Garau A., Lippolis V., Pereira C.M., Silva F., 2006, J. Electroanal. Chem., 587 155.

Ghasemi, J., Niazi, A., Kubista, M. Elbergali, A. (2002) spektrophometric determination of acidity constants of 4-(2- pyridylazo) resorcinol in binary methanol-water mixtures. Analytica chimica Acta, 455: 335-342.

Girault,H.H, Schiffrin, D.L., 1989, Electrochemistry of Liquid│Liquid Interfaces, In Electroanalytical Chemistry, Bard Ed, A.I., Marcel Dekker: New York and Basel, 15 : 1-141

John, R. P., Sreekanth, A., Rajakannan, V., Ajith, T.A., Kurup, M,R.P., 2004, New copper (II) complexes of 2-hydroxyacetophenone N (4) substituted, thiosemicarbazones and polypyridyl co-ligands: Structural, electrochemical and antimicrobial studies, Polyhedron, 23: 2549-2559.

Joseph, M., Kuriakose, M., Kurup, M.R.P., Suresh, E., Kishore, A., Bhat, S.G. 2006 Structural, antimicrobial and spectral studies of copper (II) Complexes of 2-benzoypyridine N (4) – phenyl thiosemicarbazone. Polyhedron. 25: 61-70.

Joseph, M., Suni, V., Krup, M.R.P., Nethaji, M., Kishore, A., Bhat, S.G.(2004) Structural, Spectral and Antimicrobial Studies of Copper (II) Complexes of 2-benzoylpyridine N (4)-cyclohexyl Thiosemicarbonoze. Polyhedron 23: 3069-3080

Kakutani, T., Y. Nishiwaki, T. Osakai and M. Senda, 1986, Bull. Chem. Soc. Jpn. 59, 781

Kastner, P., Klimes, J., Velenovska, P. and Klimesova, V. 2002, Lipophilicity characterization by reversed-phase HPLC of potential antituberculotics. Journal of Liquid chromatography and related Technologies. Vol. 25. No. 18: 2849-2856.

Katano, H. ve Senda, M. 1999, Voltammetric Study of the Transfer of Heavy Metal Ions at Nitrobenzene/Water Interface by 1,4,7,10,13,17-Hexathiacyclooctadecane, Analytical sciences, 15; 1179-1184.

Kovala-Demertzi, D., Demertzis, M.A., Castineiras, A., West, D.X., 1998. Palladium (II) complexes of 2-acetyl-and 2-formylpyridine 3-hexamethyleneiminyl-thiosemicarbazones; a synthetic, spectral and structural study. Polyhedran 17(21): 3739-3745.

Klayman, D.L., Bartosevich, J.F., Griffin, T.S., Mason, C.J., and Scovill, J.P., 1979. 2.Acetylpyridine Thiosemicarbazones. 1-A New Class of Potential Antimalarial Agents. Journal of Medicinal Chemistry. Vol 22. No. 7, 855-862.

Kong, Y-T. and Kakiuchi, T., 2000 Electrochemical determination of the Lipophilicity scale of arenediazonium ions Based on the ion Transfer across the Liquid/ Liquid inxterface. Journal of Electroanalitycal Chemistry 483: 22-28.

Kontturi, K.and Murtomaki, L.1992 Electrochemical Determination of Partition Coefficients of Drugs. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.81, No.10: 970-975.

Koryta, J. 1978. Electrochemical Polarization Phenomena at the Interface of two Immiscible Electrolyte Solutions. Electiochimica Acta. 24: 293-300.

Koryta, J. 1979 Electrochemical polarization phenomena at the interface of two immiscible electrolyte solutions Electrochim. Acta 24: 293-300.

Koryta, J., Vanysek, P., Brezina, M. 1977 J. Electroanal. Chem. 75: 211

Kovala-Demertzi, D., Domopoulau, A., Demertzis, M.A., Valle, G. And Papageorgiou, A. 1997. Palladium (II) Complexes of 2-Acetylpyridine N (4) Methyl, N (4) Ethyl and N (4) – Phenyl – Thiasemicarbazanes. Crystal Structure of Chlora (2-Acetylpyridine N (4) – Methylthiosemicarbazonato) Palladium (II). Synthesis, Spectral studies, in vitro and in vivo Antitumour Activity. Journal of Inorganic Biochemistry. 68: 147-155.

Kovala-Demertzi, D., Demertzis, M.A., Miller, J.R., Papadopoulou, C., Dodarou, C., Filousis, G.2001 Platinum (II) Complexes with 2-acetylpyridine thiosemicarbozone Synthesis, Criystal Structure, Spectral properties, Antimicrobial and Antitumour Activity. Journal of Inorganic Biochemistry 86: 555-563.

Kovala-Demortzi, D., Miller, J.R., Kourkoumelis, N., Hadjikakoy, S.K., Demertzis, M., A., 1999, Palladium (II) and platinum (II) complexes of pyridine 2-carbaldehyde thiosemicarbazane with potential biological activity Synthesis, structure and spectral properties. Extended network via hydrogen bond linkages of [Pd (Py Tsc) Cl], Polyhedron, 18: 1005-1013.

Kubota, Y., Katano, H. And Senda, M. 2001 Ion-transfer voltammetry of Local Anesthetics at an Organic Solvent/Water Interface and Pharmacological Activity vs. Ion Partition Coefficient Relationship. Analytical Sciences. 17: 65-70.

Kuso, F. And Arai, K. 2001. Voltammetry of Drugs at Liquid Liquid Interfaces-d-Tubocurarine. Analytical Sciences. 21: 1219-1222.

Lee H.J., 1999, Ion transfer reactions across micro-liquid/liquid interfaces : fundamental studies and applications, These EPFL, no 2098, İsviçre.

Liljeroth, P., Quin, B.M., Kuntturi, K. 2002, Lipophilicity of ions electrogenerated at a Pt coated micropipette supported Liquid-liquid interface. Electrochemistry Communications 4: 255-259.

Lin, S., Z. Zaofan and H. Freiser, 1986, J. Electroanal. Chem. 210, 137.

Liu, B. And Mirkin, M.V. 2001. Charge Transfer Reactions at the Liquid/Liquid Interface, Analytical Chemistry 1: 671-677.

Matsuda, H., Y. Yamada, K. Kanamori, Y. Kudo and Y. Takeda, 1991, Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 1497.

Meis, R. J., and Condit, R. C., 1991, Genetic and Molecular biological Characterization of a Vaccinia Virus Gene which Renders the Virus Dependent on Isatin-B thiosemicarbozone (IBK), Virology, 182. 442-454.

Monzon, L.M.A and Yudi, L.M. 2001 Voltammetric analysis of Lipophilicity of benzodiazepine derivatives at the water 1,2-dichloroethane interface. Journal of Electro- analytical Chemistry 495: 146-151

Pandeya, S.N. and Dimmock, J.R., 1993, Recent evaluations of thiosemicarbazones and semicarbazones and related compounds for antineoplastic and anticonual sant activities, Pharmazie, 48, H. 9: 659-666.

Papageorgiou, A., Iakovidou, Z., Mourelatos, D., Mioglou, E., Boutis, L., Kotsis, A., Kovala-Demertzi, D., Domopoulou, A., West, D.X. and Dermetzis, M.A., 1997. Antineoplastic and Cytogenetic Effects of Complexes of Pd (II) with 4N-Substituted Derivatives of 2-Acetyl-Pyridine-Thiosemicarbazone 17: 247-252.

Papathanasis, L., Demertzis, M.A., Yadav, P.N., Kovala-Demertzis, D., Prentjas, C., Castineiras, A., Skoulika, S., West, D.X, 2004. Palladium (II) and Platinum (II) complexes of 2-hydroxy acetophenone N (4) ethylthiosemicarbazone crystal structure and description of bonding properties, Inorganica Chimica Acta 357: 4113-4120.

Pinsuwan, S., Alverez-Nunez, F.A., Tabibi, S.E., Yalkowsky, S.H. 1999. Spectrophotometric determination of acidity constants of 4-dimethylamino

Sancycline (Col-3), A New Antitumor Drug. Journal of Pharmaceutical Sciences, 88 (5): 535-537.

Rebolledo, A.P., Vieites, M., Gambino, D., Piro, O.E, Castellano, E.E., Zani, C.L., Souza-Fagundes, E.M., Teixeira, L.R., Batista, A, A., Beraldo, H. 2005 Palladium (II) Complexes of 2-benzoylpyridine-derived Thiosemicarbazones: spectral characterization, structural studies and cytotoxic activity. Journal of Inorganic Biochemistry 99: 698-706.

Reymond F., 1997 Electrochemistry at liquid/liquid interfaces to determine lipophilicity of drugs and ionisable compounds, These EPFL, no 1766, İsviçre.

Reymond, F., Lagger, G., Carrupt, P.A., Girault, H.H. 1998a Facilitated ion transfer reactions across oiluwater interfaces. Part II. Use of the convoluted current for the calculation of the association constants and z 1for an amperometric determination of the stoichiometry of MLj complexes J. Electroanal. Chem. 451: 59-76.

Reymond, F., Chopineaux-Courtois, V., Steyaert, G., Bouchard, G., Carrupt, P-A., Testa, B., Girault, H.H. (1999) Ionic partition Diagrams of Ionisable Drugs: pH-Lipophilicity profiles, transfer mechanisms and charge effects on solvation. Journal of Electroanalytical Chemistry. 462: 235-250.

Samec Z. 2004 Electrochemistry at the interface between two immiscible electrolyte solutions-IUPAC Technical Report, Pure Appl. Chem., 76(12):2147-2180

Scovill, P., Klayman, D.L. and Franchino, C.F., 1982. Acetylpyridine Thiosemicarbazones. 4. Complexes with Transition Metals as antimalarial and antileukemic Agents, J. Med. Chem 25, 1261-1264.

Senda, M. ve Kakiuchi, T., Osakai, T. 1991, Review Article: Electrochemistry at the interface between two immiscible electrolyte solutions, Electrochim. Acta 36: 253-262.

Shao Y., Osborne M. D. ve Girault H. H. 1991b Assisted ion transfer at micro-ITIES supported at the tip of micropipettes J. Electroanal. Chem., 318: 101-109.

Steyaert G., Lisa G., Carrupt P-A., Testa B., Reymond F., Girault H.H., 1997, J. Chem. Soc. Faraday Trans., 93 401.

Tetko I.V., Tanchuk V. Yu, 2006 Virtual Computational Chemistry Laboratory, VCCLAB, http://146.107.217.178/lab/alogps/start.html

Tomaszewski L., 2000 Assisted transfer of heavy metal ions at liquid/liquid interfaces: elucidation of transfer mechanisms, These EPFL, no 2228, İsviçre.

Tomaszewski, L., Lagger, G.G. ve Girault, H.H. 1999. Electrochemical Extraction of Cu(I) and Cu(II) Ions Assisted by 1,4,7,10-Tetrathiacyclododecane, Anal. Chem. 71: 837-841

Volkov, A. G. and Deamer D. W. (Eds.). 1996 Liquid–Liquid Interfaces: Theory and Methods, CRC Press, Boca Raton.

Zhan, D., Yuan, Y., Xiao, Y., Wu, B., Shao, Y., 2002, Electrochimica Acta 47 4477.