

**BAZI SÜLFONAMİTLERİN PROTONASYON SABİTLERİNİN
SU-METANOL İKİLİ KARIŞIMINDA POTANSİYOMETRİK
YÖNTEM İLE TAYİNİ**

Dilara BAŞAT

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA-2006**

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI SÜLFONAMİTLERİN PROTONASYON SABİTLERİNİN
SU-METANOL İKİLİ KARIŞIMINDA POTANSİYOMETRİK
YÖNTEM İLE TAYİNİ**

Dilara BAŞAT

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA-2006**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
SİMGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. KURAMSAL TEMELLER.....	2
1.1.1. Antibiyotikler	2
1.1.2. Sülfonamidler.....	2
1.1.3. Sülfonamidlerin Kimyasal Yapıları.....	3
1.1.4. Sülfonamid Sentezi.....	3
1.1.5. Antibakteriyel Spektrum.....	4
1.1.6. Etki Mekanizmaları.....	5
1.1.7. Farmakolojisi.....	5
1.1.8. Yan Etkileri.....	6
1.1.9. Sülfonamidlerin Asidik – Bazik Davranışları.....	6
1.1.10. İyonlaşma Sabiti Tayin Edilen Sülfonamidler.....	9
1.1.10.1. Sülfodiazin.....	9
1.1.10.2. Sülfomerazin.....	10
1.1.10.3. Sülfometazin.....	10
1.1.11. Potansiyometrik Analiz Yöntemleri.....	11
1.1.11.1. Cam Elektrot.....	11
1.1.11.2. Potansiyometrik Titrasyon.....	13
1.1.12. Su-Organik Çözücü Karışımlarında pKa Tayini	15
1.1.12.1. İyonlaşma Sabiti Tayini	16
1.1.12.2. Gran Metodu Kullanılarak Karbonat Hatasının Hesaplanması.....	17
1.1.12.3. Kuvvetli Monoprotik Asitler İçin Gran Eşitlikleri.....	17
1.1.12.4. Zayıf Monoprotik Asitler İçin Gran Eşitlikleri.....	20

2.	KAYNAK BİLGİSİ.....	24
3.	MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
3.1.	Kullanılan Cihazlar.....	30
3.1.1.	pH/ iyon Metre.....	30
3.1.2.	Yardımcı Cihazlar.....	30
3.2.	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	30
3.3.	Potansiyometrik Titrasyonlarda Kullanılan Çözeltiler.....	32
3.3.1.	%40 (v/v) metanol-su ikili karışımı	32
3.3.2.	%50 (v/v) metanol-su ikili karışımı	32
3.3.3.	%60 (v/v) metanol-su ikili karışımı	32
3.3.4.	İyonik şiddet ayarlayıcı.....	32
3.3.5.	Hücre kalibrasyon çözeltisi.....	32
3.3.6.	Asit çözeltisi.....	33
3.3.7.	Baz çözeltisi.....	33
3.3.8.	Sülfonamitlerin Çözeltileri.....	33
3.4.	Metot.....	33
4.	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	35
4.1.1.	Sülfodiazinin % 40 Metanol –Su ikili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	35
4.1.2.	Sülfodiazinin % 50 Metanol – Su ikili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	38
4.1.3.	Sülfodiazinin % 60 Metanol –Su ikili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	42
4.2.1.	Sülfomerazinin % 40 Metanol –Su ikili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	46
4.2.2.	Sülfomerazinin % 50 Metanol –Su ikili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	50
4.2.3.	Sülfomerazinin % 60 Metanol –Su ikili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	54
4.3.1.	Sülfometazinin % 40 Metanol –Su ikili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	58

4.3.2	Sülfometazinin % 50 Metanol –Su ikili Karışımındaki Potansiyometrik Titration Grafikleri.....	62
4.3.3	Sülfometazinin % 60 Metanol –Su ikili Karışımındaki Potansiyometrik Titration Grafikleri.....	66
5.	SONUÇ.....	71
5.1.	Sülfonamidlerin pK _a Değerlerinin Yapıları ile İlişkisi	71
5.2.	Sülfonamidlerin Su-Metanol İkili Karışımlarında Potansiyometrik Yöntemle Elde Edilen pK _a Değerleri	79
5.3.	Yorum	83
6.	KAYNAKLAR.....	84
	ÖZGEÇMİŞ.....	88

ÖZET**BAZI SÜLFONAMİTLERİN PROTONASYON SABİTLERİNİN SU-METANOL İKİLİ KARIŞIMINDA POTANSİYOMETRİK YÖNTEM İLE TAYİNİ****Dilara BAŞAT**

Sülfodiazin, sülfomerazin ve sülfometazinin pK_a değerleri, % 40, % 50 ve % 60 (v/v) metanol-su ikili karışımlarında 25°C de potansiyometrik yöntemle IUPAC önerilerine göre tayin edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde PKPOT programı ve Gran metodu kullanılmıştır. pK_a değerleri ile metanol-su karışımlarına özgü solvatokromik parametreler arasında ilişkiler, bu bileşiklerin herhangi bir metanol su ortamındaki pK_a değerlerinin hesaplanmasına olanak sağlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Metanol-su, Sülfonamitler, pK_a değerleri, Tercihli solvasyon

ABSTRACT**DETERMINATION OF PROTONATION CONSTANTS OF SOME SULFONAMIDES IN METHANOL-WATER BINARY MIXTURES BY POTENTIOMETRIC METHOD****Dilara BAŞAT**

The pK_a values of a sulfadiazine, sulfamethazine and sulfomerazine in 40, 50, 60% (v/v) MeOH - water binary mixtures at 25°C were determined by using potentiometric method according to the criteria endorsed by IUPAC. The PKPOT program and Gran plots were used for the evaluation of the data. The variation of the pK_a values obtained over the whole composition range studied can be explained by taking into account the preferential solvation of ionizable compounds in MeOH-water mixtures. Relationships obtained between pK_a values with solvatochromic parameters of MeOH-water mixtures allowed calculation of the pK_a values of these compounds in any MeOH-water mixtures.

KEY WORDS: Methanol -water, Sulfonamides, pK_a values, Preferential solvation

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Yüksek Lisans Tez Projesi olarak, SDÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından YL-1060 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Araştırma Projeleri Yönetim birimine teşekkür ederim.

Çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Güleren ALSANCAK'a ve eş danışmanım Yrd.Doç.Dr. Zerrin ERDEMGİL'e katkılarından dolayı şükranlarımı sunarım. Ayrıca tezim boyunca beni yönlendiren hocalarım Öğr.Gör. Nurullah ŞANLI, Öğr. Gör. Sabriye PERÇİN, Arş. Gör. Senem ŞANLI, Arş. Gör. Tuğba SARDOHAN'a teşekkür ederim.

İlk günden itibaren bana her anlamda yardım eden, dualarını esirgemeyen annem ve babam, Özgen ve Ali İhsan'a; tezimin yazılış aşamasında gösterdikleri ilgi için kardeşlerim, Murat ve Berat'a; sabrımın tükendiğini hissettiğim anlarda yeniden yeşermesini sağlayan Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü Öğretim üyesi Doç. Dr. Soner Özgen'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER DİZİNİ

ϕ : Nötralizasyon kesri

X : Mol kesri

ϵ : Dielektrik sabiti

α : Bağlı derişim

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

SPARC : SPARC Performs Automated Reasoning in Chemistry

PABA : p-aminobenzoik asit

PKPOT : Potansiyometrik pK_a

TBAOH : Tetrabutilamonyum hidroksit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1	Sülfonamitlerin genel yapısı.....	3
Şekil 1.2.	Sülfonamitlerin sentezi.....	3
Şekil 1.3.	Sülfonamitlerde yapılarının aydınlatılmasında Hinsberg denemesi.....	4
Şekil 1.4.	Sülfonamit ve PABA'nın kimyasal yapıları.....	5
Şekil 1.5 .	Sülfonamitin iki aşamalı iyonlaşması.....	7
Şekil 1.6.	Sülfonamitlerin bir bazla etkileşmesinde oluşan iyonun rezonans sınır formülleri.....	8
Şekil 1.7.	Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamitlerin genel gösterimleri.....	9
Şekil 1.8.	Sülfonamitlerin hidroliz tepkimesi.....	9
Şekil 1.9.	Sülfodiazinin kimyasal yapısı.....	9
Şekil 1.10.	Sülfomerazinin kimyasal yapısı.....	10
Şekil 1.11.	Sülfometazinin kimyasal yapısı.....	11
Şekil 1.12.	Kombine cam pH elektrodu.....	12
Şekil 1.13.	Çeşitli kuvvetteki asitlerin kuvvetli bir bazla titrasyonunda elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri.....	13
Şekil 1.14.	Çeşitli kuvvetteki bazların kuvvetli bir asitle titrasyonunda elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri.....	14
Şekil 1.15.	Potansiyometrik titrasyonda V-E, 1. türev ve 2. türev eğrileri.....	15
Şekil 2.1.	Sülfonamitlerin elektroforetik mobilite pH ilişkileri.....	25
Şekil 4.1.	Sülfodiazinin %40 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant-mV.....	36
Şekil 4.2.	Sülfodiazinin %40 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- pH	36
Şekil 4.3.	Sülfodiazinin %40 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, ϕ - pH.....	37
Şekil 4.4.	Sülfodiazinin %40 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge.....	37
Şekil 4.5.	Sülfodiazinin %40 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	38

Şekil 4.6.	Sülfodiazinin %50 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- mV	40
Şekil 4.7.	Sülfodiazinin %50 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- pH	40
Şekil 4.8.	Sülfodiazinin %50 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, ϕ -pH.....	41
Şekil 4.9.	Sülfodiazinin %50 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge.....	41
Şekil 4.10.	Sülfodiazinin %50 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	42
Şekil 4.11.	Sülfodiazinin %60 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- mV.....	44
Şekil 4.12.	Sülfodiazinin %60 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- pH.....	44
Şekil 4.13.	Sülfodiazinin %60 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, ϕ -pH.....	45
Şekil 4.14.	Sülfodiazinin %60 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge.....	45
Şekil 4.15.	Sülfodiazinin %60 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	46
Şekil 4.16.	Sülfomerazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant-mV	48
Şekil 4.17.	Sülfomerazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant- pH	48
Şekil 4.18.	Sülfomerazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ -pH	49
Şekil 4.19.	Sülfomerazinin %40 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge.....	49
Şekil 4.20.	Sülfomerazinin %40 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	50
Şekil 4.21.	Sülfomerazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant- mV	52
Şekil 4.22.	Sülfomerazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği,	

mL titrant- pH	52
Şekil 4.23. Sülfomerazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ - pH	53
Şekil 4.24. Sülfomerazinin %50 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge.....	53
Şekil 4.25. Sülfomerazinin %50 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	54
Şekil 4.26. Sülfomerazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant- mV	56
Şekil 4.27. Sülfomerazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant – pH	56
Şekil 4.28. Sülfomerazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ – pH	57
Şekil 4.29. Sülfomerazinin %60 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge.....	57
Şekil 4.30. Sülfomerazinin %60 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	58
Şekil 4.31. Sülfometazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant – mV.....	60
Şekil 4.32. Sülfometazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant – pH.....	60
Şekil 4.33. Sülfometazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ – pH	61
Şekil 4.34. Sülfometazinin %40 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge.....	61
Şekil 4.35. Sülfometazinin %40 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	62
Şekil 4.36. Sülfometazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - mV	64
Şekil 4.37. Sülfometazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - pH	64
Şekil 4.38. Sülfometazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ – pH	65
Şekil 4.39. Sülfometazinin %50 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge.....	65

Şekil 4.40. Sülfometazinin %50 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	66
Şekil 4.41. Sülfometazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - mV	68
Şekil 4.42. Sülfometazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant – pH.....	68
Şekil 4.43. Sülfometazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ - pH.....	69
Şekil 4.44. Sülfometazinin %60 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge.....	69
Şekil 4.45. Sülfometazinin %60 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	70
Şekil 5.1. Protonlanmış sülfodiazinin iyonlaşma davranışı.....	72
Şekil 5.2. Sülfodiazinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması.....	73
Şekil 5.3. Protonlanmış sülfomerazinin iyonlaşma davranışı	74
Şekil 5.4. Sülfomerazinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması.....	75
Şekil 5.5. Protonlanmış sülfometazinin iyonlaşma davranışı.....	76
Şekil 5.6. Sülfometazinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması.....	77
Şekil 5.7. Sülfodiazin için α - pH grafiği	78
Şekil 5.8. Sülfomerazin için α - pH grafiği.....	78
Şekil 5.9. Sülfometazin için α - pH grafiği	79

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1. Sülfonamitlerin kimyasal yapıları ve literatürde mevcut pKa değerleri.....	8
Çizelge 2.1. Sülfonamitlerin kapiler elektroforez yöntemiyle belirlenen pK _a değerleri.....	25
Çizelge 2.2. Sülfonamitlerin kapiler elektroforez yöntemiyle belirlenen pK _{a2} değerleri	26
Çizelge 3.1. Kullanılan sülfonamitler ve özellikleri.....	31
Çizelge 3.2. Tezde kullanılan diğer kimyasallar.....	31
Çizelge 4.1. Sülfodiazinin %40 metanol – su ortamında titrasyon verileri.....	35
Çizelge 4.2. Sülfodiazinin %50 metanol – su ortamında titrasyon verileri.....	39
Çizelge 4.3. Sülfodiazinin %60 metanol – su ortamında titrasyon verileri.....	43
Çizelge 4.4. Sülfomerazinin %40 metanol – su ortamında titrasyon verileri.....	47
Çizelge 4.5. Sülfomerazinin %50 metanol – su ortamında titrasyon verileri.....	51
Çizelge 4.6. Sülfomerazinin %60 metanol – su ortamında titrasyon verileri.....	55
Çizelge 4.7. Sülfometazinin %40 metanol – su ortamında titrasyon verileri.....	59
Çizelge 4.8. Sülfometazinin %50 metanol – su ortamında titrasyon verileri.....	63
Çizelge 4.9. Sülfometazinin %60 metanol – su ortamında titrasyon verileri.....	67
Çizelge 5.1. Sülfodiazinin %40 MeOH- H ₂ O ortamındaki pK _a değerleri.....	80
Çizelge 5.2. Sülfodiazinin %50 MeOH- H ₂ O ortamındaki pK _a değerleri.....	80
Çizelge 5.3. Sülfodiazinin %60 MeOH- H ₂ O ortamındaki pK _a değerleri.....	80
Çizelge 5.4. Sülfomerazinin %40 MeOH- H ₂ O ortamındaki pK _a değerleri.....	81
Çizelge 5.5. Sülfomerazinin %50 MeOH- H ₂ O ortamındaki pK _a değerleri.....	81
Çizelge 5.6. Sülfomerazinin %60 MeOH- H ₂ O ortamındaki pK _a değerleri.....	81
Çizelge 5.7. Sülfometazinin %40 MeOH- H ₂ O ortamındaki pK _a değerleri.....	82
Çizelge 5.8. Sülfometazinin %50 MeOH- H ₂ O ortamındaki pK _a değerleri.....	82
Çizelge 5.9. Sülfometazinin %60 MeOH- H ₂ O ortamındaki pK _a değerleri.....	82

1. GİRİŞ

Sülfonamidler, yapılarında benzen halkası, amin grubu ve sülfonamid grubu bulunduran antibakteriyal ilaçlardır. Gerek insan sağlığı ve gerekse veterinerlik uygulamalarında yaygın şekilde kullanılmaktadırlar. Hayvansal gıda ürünlerinde kalıntılarının tayini günümüzde sağlık açısından önem arz etmektedir. Bu amaçla sıvı kromatografik ve kapiler elektroforetik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Gerek sıvı kromatografide ve gerekse kapiler elektroforetik ayırmalarda günümüzde en önemli teorik yaklaşım, bu bileşiklerin iyonlaşma sabitlerini esas alan yaklaşımdır. Ayrılma için optimum pH değeri, $pK_a \pm 1,5$ aralığıdır. Bu konu ile ilgili kaynaklar incelendiğinde sülfonamid grubu antibiyotiklerin su organik çözücü karışımlarındaki iyonlaşma sabitleri ile ilgili yeterli çalışma bulunmadığı anlaşılmaktadır.

İyonlaşma sabitlerinin tayininde potansiyometrik yöntemler, kullanılan cihazın basit olması ve her laboratuvarında bulunması, titrasyon için basit bir düzeneği gerektirmesi ve sonuçların yorumlanabilmesindeki kolaylık nedeniyle tercih edilirler. Su-organik çözücü karışımlarında asitlerin titrasyonunda IUPAC'ın önerdiği titrant KOH'dir, ayarlı olması gerekir. Titrasyon karbonat hatası getirmeyecek koşulda yapılmalıdır. Bu çalışmada sülfodiazin, sülfomerazin ve sülfometazinin iyonlaşma sabitleri, su-metanol ikili karışımlarında potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Bileşiklerin yaklaşık 2-3 mM'lık çözeltileri metanol su ikili karışımında hazırlanmış, iyonik şiddet KCl ile ayarlanmıştır. Titrant olarak KOH çözeltisi kullanılmıştır. Bu çözeltiler, ayarlı titrisol çözeltisinden titrasyonun yapılacağı ortama uygun şekilde seyreltilerek hazırlanmıştır. Titrasyonlar, çift cidarlı hücrelerde 25°C'de azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya başlanan her koşulda elektrot, çalışılan ortamda bir süre bekletilerek şartlanmış ve bu ortamda kalibre edilmiştir. Titrasyon verileri, mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH grafiklerinde değerlendirilmiştir. Zayıf bazların protonasyon sabitlerinin hesaplanmasına uygun Gran fonksiyonları pK_a sabitlerinin hesabında kullanılmıştır. Tüm titrasyon koşullarını, iyonik şiddet de dahil olmak üzere dikkate alan ve sistematik yaklaştırmayı temel alan non-lineer regresyon programı da pK_a hesaplanmasında kullanılmıştır. Belli bir derişim aralığında su-metanol ikili karışımının özellikleri ile iyonlaşma sabitleri arasında gerekli bağıntılar türetilmiştir.

1.1. Kuramsal Temeller

1.1.1. Antibiyotikler

Antibiyotikler, bakteriler, funguslar gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından biyosentez edilen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir. Sistemik verildiğinde zararlı etkileri görülmez. 2500 yıl kadar önce Çinliler tarafından kullanılmaya başlanmış, klinikte kullanımı 1877’lerde Pasteur tarafından yapılmıştır. Antibiyotiklerin çağı 1936 yılında sülfonamid grubu ilaçların kullanımıyla başlamıştır. Farmakolojisi, antibakteriyel spektrumu ve toksik etkileri farklı birçok sülfonamid, bugün yaygın şekilde kullanılmaktadır (Yüce, 1988’den).

1.1.2. Sülfonamidler

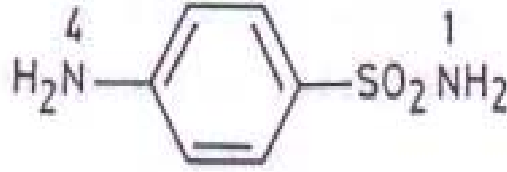
Kemoterapinin modern çağı Paul Ehrlich ile 1900’lü yılların başında başlamıştır. Bazı boya türlerinin doku ve mikroorganizmaları seçici olarak boyadığı fark edilmiş ve bunların seçici olarak zehirli olabileceği düşüncesi gelişmiştir. Onun çalışmaları diğer bilim adamlarına birçok boya maddesi içeren kimyasalların medikal değerinin olabileceğini göstermiştir.

Sülfonamidler, penisilinlerin tedaviye girişine kadar bakteriyel enfeksiyonlarda sistemik kullanılabilen ilk kemoterapötik ilaçlardır. Gerhard Domagk ve arkadaşları 1935 yılında prontosil adlı kırmızı azo boyasını kan zehirlenmesinde tedavi için denemişlerdir. Tedavinin başarılı olmasıyla sülfonamid grubu içeren prontosilinin kemoterapötik etkisi üzerine araştırmalar artmıştır. 1936 yılında prontosilin aktif metaboliti sülfonamid sentez edilmiştir. Devam eden çalışmalarda pek çok sülfonamid türevi sentez edilerek kullanıma sunulmuştur. Sülfonamidler, geniş spektrumları nedeniyle uzun süre kullanılmışlardır. Etkili penisilin ve diğer antimikrobiyal ilaçların elde edilmesi ve pek çok mikroorganizmada sülfonamidlere karşı direnç gelişmesiyle enfeksiyon tedavisinde kullanımları azalmıştır. 1970’li yıllarda trimetoprim ile sülfametoksazolün kombinasyonunun (Baktrim) tedaviye girmesiyle

spesifik enfeksiyonlarda yeniden kullanım alanı bulmuşlardır (Özalp, 2002'den) .

1.1.3. Sülfonamidlerin Kimyasal Yapıları

Sülfonilamid yapısı ilk olarak Gelmo tarafından 1907 yılında sentezlenmiştir. Türevleri “Sülfonamidler” adı altında toplanırlar. Bu bileşiklerde ana grubu, p-aminobenzensülfonilamid yapısı oluşturur ve aşağıdaki şekilde formüle edilir (Şekil 1.1) .

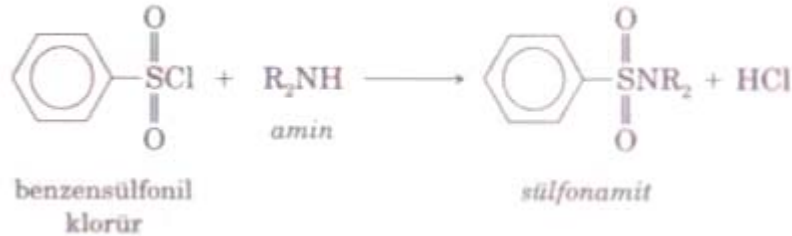


Şekil 1.1. Sülfonamidlerin genel yapısı

Süstitüe sülfonamidler, aromatik amino grubu azotu (N⁴) ve amido grubu azotu (N¹) üzerinden süstitüsyonlarla hazırlanırlar. Genellikle N¹-süstitüe türevleri ilaç olarak kullanılmaktadır. Beyaz, acı tatda, kristalize toz halindedirler. Su ve HCl'de çözünmezler, eter ve NaOH'da iyi çözünürler. Safrada ve serumdaki çözünürlükleri iyidir (Doğu, 1994'dan).

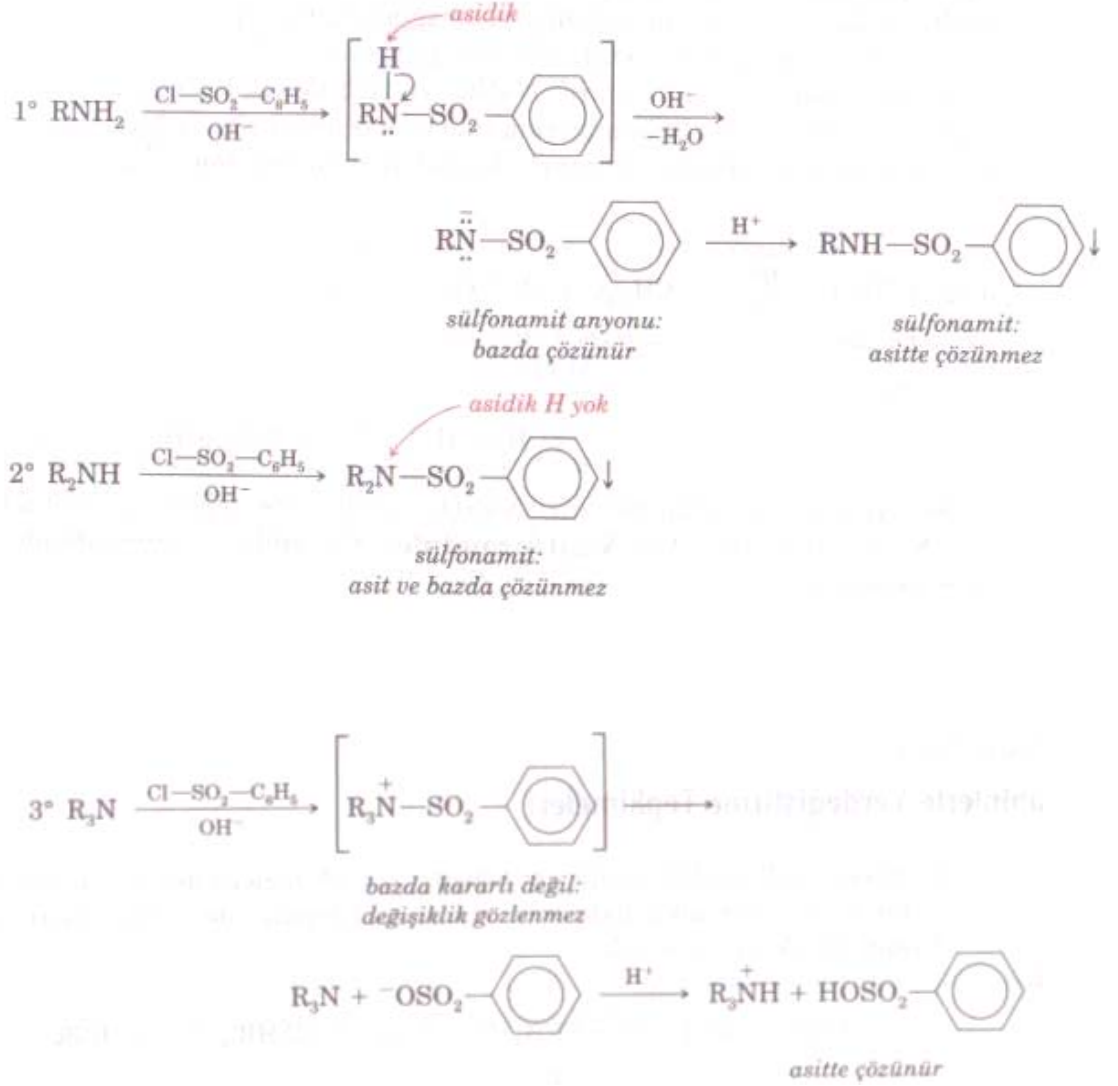
1.1.4. Sülfonamid Sentezi

Sülfonamidler, arilsülfonil klorürlerin amonyak, birincil amin yada ikincil aminlerle etkileştirilmesiyle elde edilirler (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Sülfonamidlerin sentezi

Aminlerin benzensülfonil klorürle tepkimeleri, bazı durumlarda bir aminin birincil, ikincil ya da üçüncül mü olduğunu araştırmak için kullanılır. Buna Hinsberg denemesi denir (Şekil 1.3) (Uyar, 2001'dan).



Şekil 1.3. Sülfonamitlerde yapılarının aydınlatılmasında Hinsberg denemesi

1.1.5. Antibakteriyel Spektrum

Sülfonamitler, geniş spektrumlu, bakteriyostatik etkili ilaçlardır. Gram(+) ve gram(-) mikroorganizmalara karşı yüksek aktivite gösterirler. Geniş spektrumlu oldukları, sık kullanıldıkları için önceden sülfonamitlere duyarlı olan pek çok organizma artık

direnç kazanmıştır (Özalp, 2002'den) .

1.1.6. Etki Mekanizmaları

Bir antimikrobik, organizmaya etkili olurken her zaman üremesini geri dönüşsüz olarak durdurmaz, gelişimini inhibe eder. Bu şekilde etki bakteriyostatik etki olarak isimlendirilir. Bazı antimikrobikler ise bakteriyi tam öldürücü etki gösterirler. Bu tip antimikrobiklere ise bakterisit etkili antimikrobikler denir. Sülfonamidler, bakteriyostatik etkili antimikrobiklerdendir (Babacan, 1983'dan).

Memeli hücreleri gibi bakteri ve diğer mikroorganizmaların da gelişimleri için folik asite gereksinimleri vardır. Memeli hücreleri folik asiti besinlerle dışarıdan alabilirler. Bazı bakteri hücrelerinde ise membran, folik aside geçirgen değildir. Bu nedenle folik asidi dışarıdan alamazlar, kendileri sentez etmek zorundadır (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Sülfonamid ve PABA'nın kimyasal yapıları

Şekil 1.4'teki formüllerin karşılaştırılmasından anlaşılacağı gibi sülfonamidler, bir benzen halkası üzerinde serbest bir amino grubu ihtiva ederler. Kimyasal formülleri PABA'ya çok benzer. PABA'daki karboksil kökü yerine sülfonil kökü vardır. İşte bu formüler benzerlik nedeniyle PABA'nın yerine reaksiyona girer ve daha başlangıçta folik asit sentezini bozarak üremeyi durdururlar. Böylece bakteriyostatik etki gösterirler (Yüce,1988'den).

1.1.7. Farmakolojisi

Sülfonamidler ağızdan alındığında sindirim kanalında iyi emilir ve alındıktan 2-4 saat sonra en yüksek plazma düzeyine erişir (Yüce,1988'den). Sülfonamidler, geri

dönüşümlü bir şekilde plazma albüminine bağlanırlar. Bu proteine bağlanmış haliyle ilaç inaktif durumdadır (Babacan, 1893'dan). Vücut sıvılarına ve dokularına iyi dağılırlar. Sülfonamidlerin atılımı büyük oranda böbrekler aracılığı ile olur. Ayrıca safra, tükürük, ter, gözyaşı ile de atılırlar. Bütün sülfonamidler bakterisit etkiden çok bakteriyostatik etkilidirler. Bundan dolayı çoğalma halindeki bakterilere etkili, antimikrobik etkenlerle birlikte kullanılmaları uygun değildir. Bakterilerin bazıları metabolik yolunu değiştirip sülfonamidlere duyarsız hale gelebilirler ve bu duyarsızlık bütün sülfonamidler için geçerli olur.

Sülfonamidler yarılanma ömürlerine göre (ilacın yarısının atılması için gerekli zaman);

- Kısa etkili olanlar (Yarılanma ömürleri 10 saatin altında)
- Orta etkili olanlar (Yarılanma ömürleri 10-24 saat arası)
- Uzun etkili olanlar (Yarılanma ömürleri 24 saatin üstü)

olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Kısa etkili olanlar böbreklerden hızla atılan şekilleridir. Uzun etkili olanların ise böbreklerden atılımı çok yavaştır ve haftada bir uygulama, yeterli plazma düzeyi sağlar (Özalp, 2002'den) .

1.1.8. Yan Etkileri

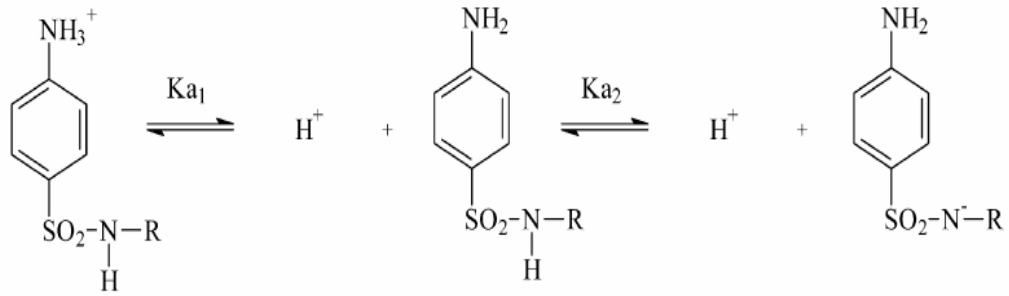
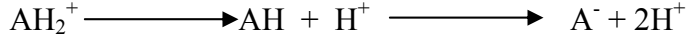
Sülfonamidler, kullanıldıkları kişilerde bulantı, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, karın ağrısı, baş dönmesi, böbrek, kan ve karaciğer bozukluklarına sebep olabilirler (Babacan, 1893'dan).

1.1.9. Sülfonamidlerin Asidik – Bazik Davranışları

İyonlaşma sabitleri, pK, bileşiklerin en önemli fizikokimyasal özelliğidir ve bileşiğin iyonlaşma özelliğini belirleyen temel parametredir. Bu parametrenin bilinmesi

herhangi bir bileşikle çalışmalara başlamadan önce takip edilecek deneysel yolu tayin etmek için gerekmektedir.

Sülfonamidler, amfoterik bileşiklerdir ve iyonlaşma adımları aşağıdaki tepkimede gösterildiği gibidir (Şekil 1.5).

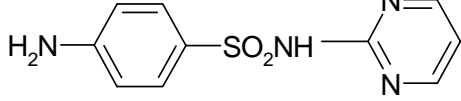
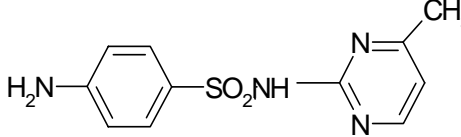
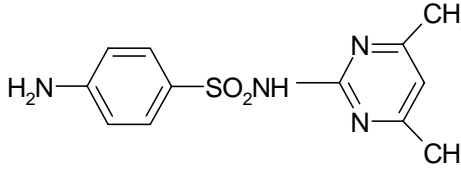


Şekil 1.5 . Sülfonamidin iki aşamalı iyonlaşması

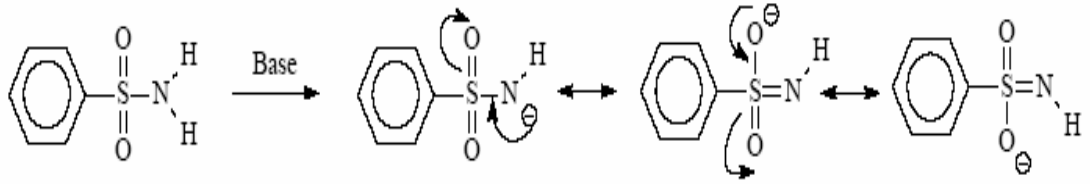
Şekil 1.5., sülfonamidin iki aşamalı iyonlaşmasını göstermektedir. K_{a1} , aromatik aminin ($\text{H}_3\text{N}^+\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-R}$) iyonlaşması adımıyla ilgilidir. K_{a2} ise sülfonik ($\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-R}$) asit grubuna aittir.

Sülfonamid grubu bileşiklerin pK_{a1} ve pK_{a2} değerleri, sırasıyla 2-3 ve 5-8 arasındadır (Çizelge 1.1). pH 3'ten küçük olduğunda bileşik, protonlanmış formda ($\text{H}_3\text{N}^+\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-R}$); pH 3-5 aralığında bileşik, $\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-R}$ formunda bulunur; daha yüksek pH'larda anyonik ($\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-N}^-\text{-R}$) haldedir. Bu farklı kimyasal türlerin (kationik, nötral veya anyonik) çözünürlük, uçuculuk, UV absorpsiyon gibi birçok özelliği de farklılık gösterir. Çizelge 1.1'de sülfonamidlerin kimyasal formülleri ve literatürde bulunabilen pK_a değerleri görülmektedir. Bu değerler, su ortamı ile ilgili değerlerdir. Sülfo grubuna bağlı protonla ilgili asitliğin (pK_{a1}), R grubu hidrojen olduğunda 10,43 olarak belirlendiği ve R grubu farklılıklarına göre pK_a 'nın değişkenlik gösterdiği bilinmektedir.

Çizelge 1.1. Sülfonamidlerin kimyasal yapıları ve literatürde mevcut pK_a değerleri

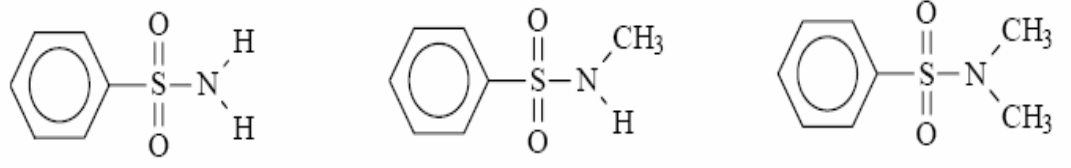
Bileşik	Kimyasal yapısı	pK _a değerleri
Sülfodiazin		2,0-6,4 [DeRuiter, J., 2002] 2,0-6,48 [DeRuiter, J., 2002]
Sülfomerazin		7,13-7,15 [Ackermans M.T. vd.1992] 2,17-6,77 [Lin C.E. v.d.1997] 2,3 -7.0 [Ricci MC., Cross RF. 1993]
Sülfometazin		2.28- 7,42 [Lin C.E. v.d.1997] 2,4-7.4 [Ricci MC., Cross RF. 1993] 7.65 [Lin C.E. v.d.1997]

Bilindiği gibi amitlerde karbonil grubu NH- grubu ile bağlıdır. Sülfonamidlerde ise karbonil grubu yerine SO₂ grubu bulunmaktadır. Sülfonamidler pK_a'ları 8 ile 10 arasında olan bileşiklerdir. Sülfonamidler amitlerden (pK_a > 14) kuvvetli, karboksilik asitlerden (pK_a 3-5) zayıf olan antibiyotiklerdir. Bu grup bileşiklerin amitlerden daha asidik davranmasının nedeni oluşan konjuge bazın rezonans kararlılığını göstermesidir. Bu bileşiklerin karboksilik asitlerden daha zayıf oluşu, azot atomunun oksijenden daha az elektronegatif davranmasıyla açıklanabilir (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. Sülfonamidlerin bir bazla etkileşmesinde oluşan iyonun rezonans sınırları formülleri

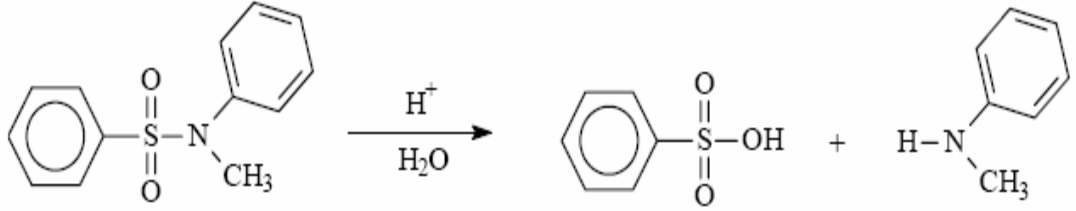
Sülfonamidler azot üzerinde R- gruplarının bulunmasına göre primer, sekonder veya tersiyer olarak sınıflandırılırlar (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamitlerin genel gösterimleri

Bu yapılardan tersiyer olanlar iyonlaşabilen protonları olmadığı için asidik özellik göstermezler.

Sülfonamitler genellikle reaksiyon yatkınlığı olmayan bileşiklerdir. Hidroliz ile ilgili tepkime aşağıdaki gibidir. Tepkime sonrası sülfonik asit ve amin verirler (Şekil 1.8).

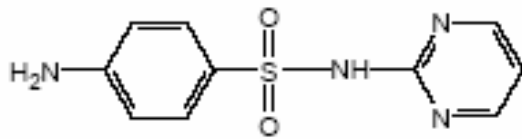


Şekil 1.8. Sülfonamitlerin hidroliz tepkimesi

1.1.10. İyonlaşma Sabiti Tayin Edilen Sülfonamitler

1.1.10.1. Sülfodiazin

Heterosiklik halkanın 2. veya 4. konumundan sülfonamite bağlanmasıyla oluşan bileşikler oldukça aktiftirler. Uzun etkili, düşük toksisiteli, geniş spektrumlu antibakteriyel etkili olan sülfodiazin, bu aktif bileşiklerin ilklerindedir (Şekil 1.9).

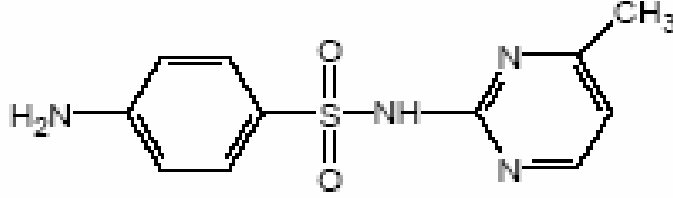


Şekil 1.9. Sülfodiazinin kimyasal yapısı

Beyaz, sarımsı-beyaz ya da pembemsi-beyaz renkte hemen hemen kokusuz ve lezzetsiz, billuri bir tozudur. Suda çözünmez; etanol ve asetonda güç çözünür. Seyreltik mineral asitlerde, alkali hidroksit ve alkali karbonat çözeltilerinde çözünür. Sülfodiazin, 255°C dolayında bozunarak erir. Molekül ağırlığı ise 250,3 g/mol'dür (Ergenç, 1989'den).

1.1.10.2. Sülfomerazin

Sülfomerazin, sülfodiazine göre kolay absorbe edilen, yavaş atımlı ve pH 7,0 de suda çok çözünen bir yapıdır (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Sülfomerazinin kimyasal yapısı

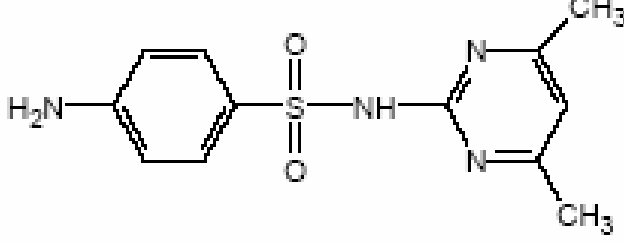
Beyaz ya da sarımsı-beyaz renkte, acı lezzetli billurlardır. Soğuk suda çok çözünür, kaynar suda oldukça kolay çözünür. Seyreltik mineral asitlerde ve alkali hidroksit çözeltilerinde kolay çözünür. Sülfomerazin, 234-238°C de erir. Sülfomerazinin molekül ağırlığı 264,32 g/mol'dür (Ergenç, 1989'den).

1.1.10.3. Sülfometazin

Sülfometazin pH 5,5 de sülfomerazine göre daha çok çözünen, in vitro ve in vivo ortamlarda sülfodiazin ve sülfomerazine göre daha az aktif olan bir sülfonamittir. Bu özellikleri, sülfometazine diğer iki bileşiğe göre klinik avantaj sağlamaktadır (Şekil 1.11).

Beyaz renkli, kokusuz, hafif acı lezzetli, billuri bir tozdur. Işık etkisi ile ve zamanla renklenir. Suda çok güç çözünür. Etanol, eter ve kloroformda güç çözünür; asetonda ve seyreltik mineral asitlerde, alkali hidroksitlerde, alkali karbonatlarda çözünür.

Sülfometazın, 197-200 °C de erir. Molekül ağırlığı 278,3 g/mol'dür (Ergenç, 1989'den).



Şekil 1.11. Sülfometazının kimyasal yapısı

1.1.11. Potansiyometrik Analiz Yöntemleri

Elektrokimyasal hücrelerde farkedilebilir bir akım geçmezken yapılan potansiyel ölçümlerine dayanan yöntemlerdir. 20. yüzyılın başından beri potansiyometrik teknikler, titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bir karşılaştırma elektrodu ve uygun bir ikinci bir elektrot ile oluşturulan elektrokimyasal hücrede ölçülen gerilim değerleri kullanılarak hücrenin çözeltisindeki iyonların nicel analizine potansiyometri denir. Potansiyometrik yöntemlerin gerektirdiği düzenekler, basit ve ucuzdurlar. Bir referans elektrot, bir çalışma elektrodu ve potansiyel ölçüm cihazını içerirler. Birçok analitik uygulamada, elektrotlardan birinin yarı-hücre potansiyelinin sabit, çalışılan çözeltinin bileşiminden bağımsız olması ve değerinin bilinmesi istenir (referans elektrot).

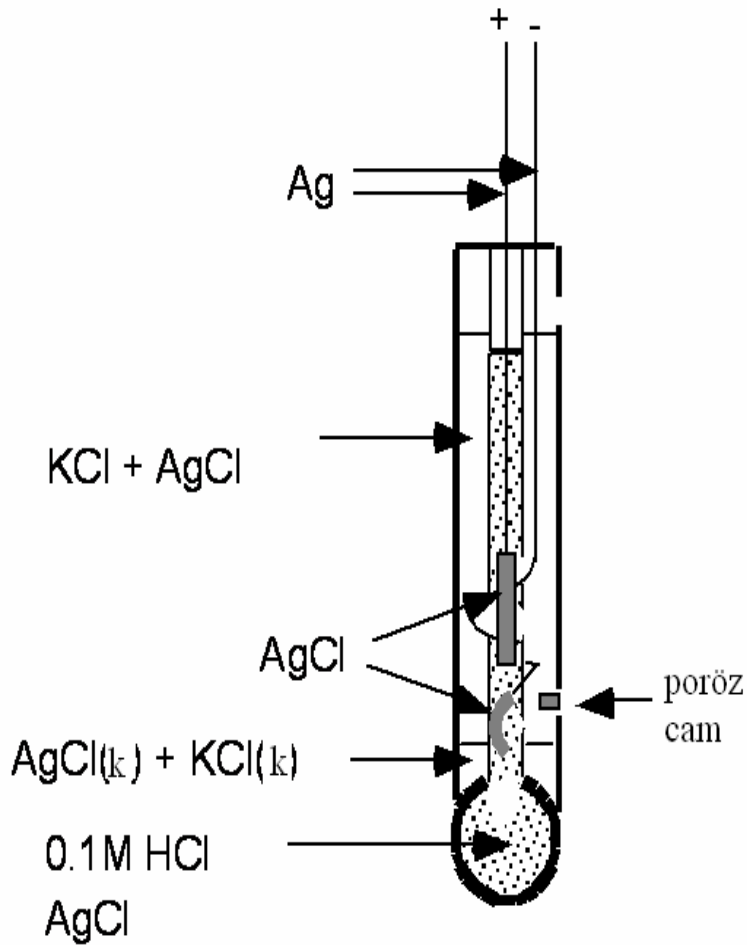
1.1.11.1. Cam Elektrot

İyon seçici elektrotların en çok bilineni cam elektrottur. Cam elektrotta membran olarak ince bir cam zar kullanılır. Bu cam zar, yapısındaki oksitlerin türüne ve bağlı miktarına göre çeşitli iyonlara karşı seçicilik gösterir (Şekil 1.12). Örneğin, bileşiminde %21 Na₂O, %6 CaO ve %72 SiO₂ bulunan camdan yapılmış cam elektrot, çözeltideki H⁺ iyonlarına karşı seçicilik gösterir. H⁺ iyonlarına karşı

seçimlilik gösteren cam elektrot, H^+ iyonları derişiminin $1 - 10^{-13}$ M olduğu derişim aralığında Nernst eşitliğine uyar; ölçülen elektrot gerilim değeri ile pH arasında doğrusal bir ilişki vardır. Buradaki Nernst eşitliği aşağıdaki gibi verilir.

$$E_{\text{hücre}} = K - 0,0592 \text{ pH}$$

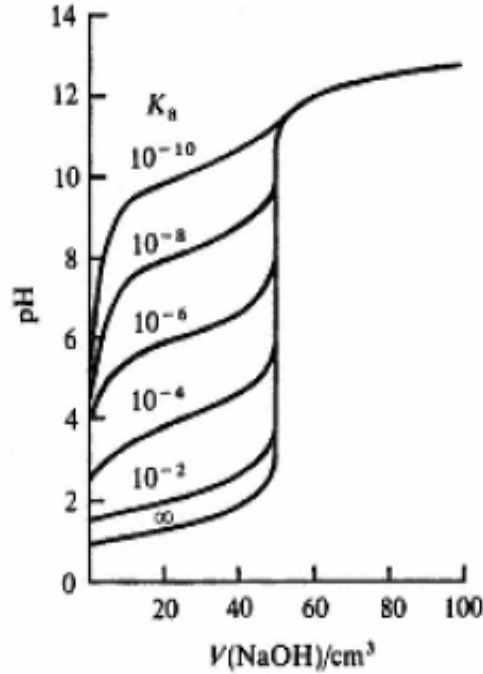
Ölçüm yapılmadan önce, ölçülecek pH değerinden bir pH birimi daha büyük ve bir pH birimi daha küçük pH değerlerindeki tampon çözeltilerle kalibre edilmesi gereken bu elektrot, çok asidik ve çok bazik çözeltiler için kullanılmaz. Çok asidik çözeltide asit hatası; çok bazik çözeltilerde ise alkali hatası söz konusudur (Holler, 1996'den).



Şekil 1.12. Kombine Cam pH Elektrodu

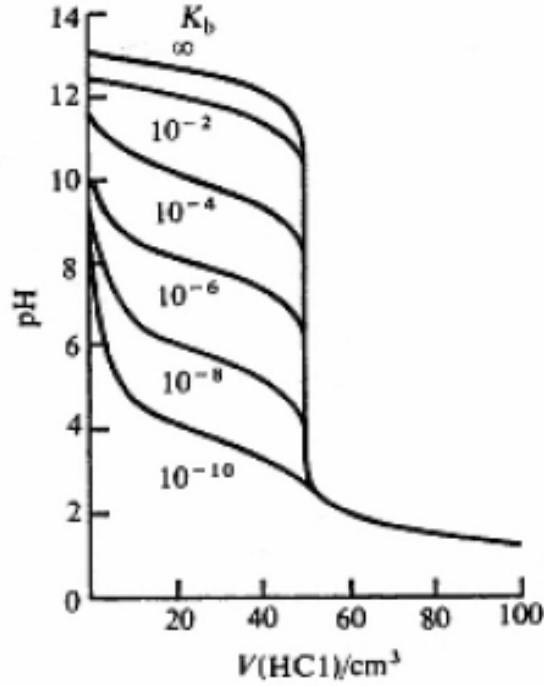
1.1.11.2. Potansiyometrik Titrasyon

Farklı tepkimeler, çeşitli elektrotlar kullanılarak, potansiyometrik ölçümler ile izlenebilir. Potansiyometrik titrasyon adını alan bu nicel analiz yönteminde her titrant eklenmesinden sonra ölçülen gerilim değeri, eklenen titrant hacmine karşı grafiğe geçirilerek potansiyometrik titrasyon eğrisi oluşturulur. S şeklinde olan potansiyometrik titrasyon eğrisinde, dönüm noktası eğrinin eğiminin en büyük olduğu noktadır. Dönüm noktasının hatasız bir biçimde elde edilebilmesi için, eşdeğerlik noktası civarında titrant eklenmesi çok özenli olarak yapılmalıdır. Potansiyometrik titrasyon ile doğru ve kesin sonuçlar elde edilir ve sürekli olarak gerilim değişmesi ölçüldüğünden sıvı temas geriliminin ve aktiflik katsayısının ölçümlere etkisinin dikkate alınması gerekmez. Asit-baz tepkimelerinde kullanılan iyon seçici elektrot, cam elektrottur. Bu titrasyonlarda eşdeğerlik noktasında pH değerinde birdenbire büyük bir değişme olur. Asidin veya bazın kuvveti azaldıkça, yani pK_a veya pK_b değerleri arttıkça, dönüm noktasında gözlenen pH değişmesinin büyüklüğü ve keskinliği azalır (Şekil 1.13).



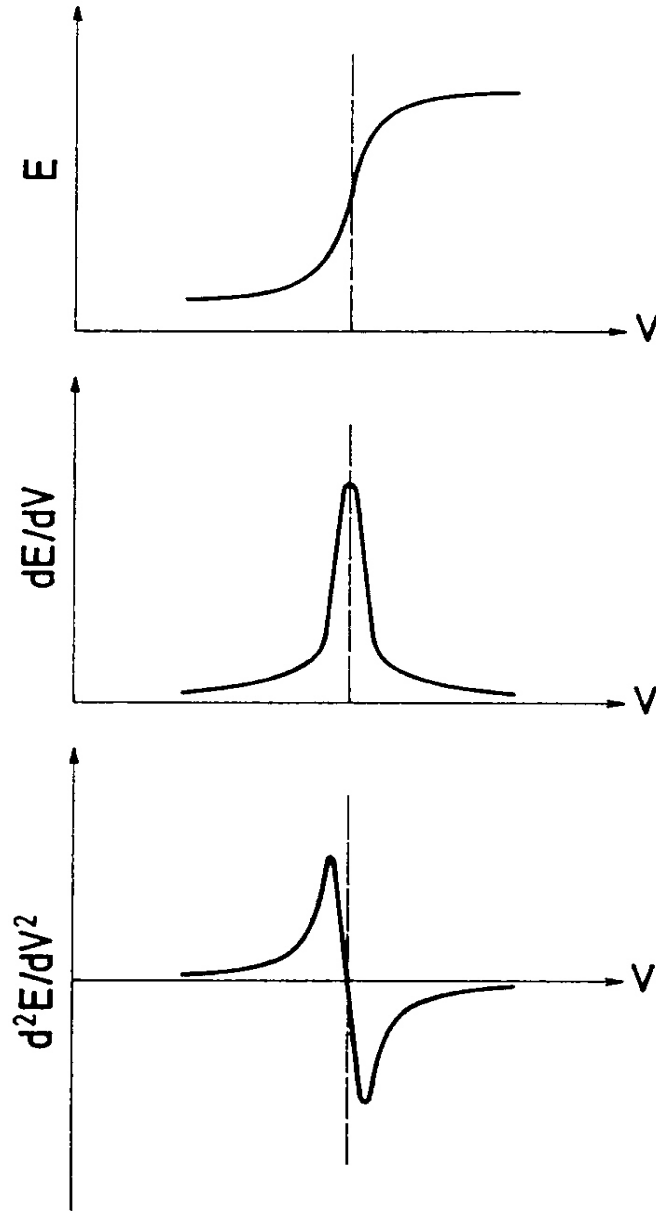
Şekil 1.13. Çeşitli kuvvetteki asitlerin kuvvetli bir bazla titrasyonunda elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri

Aynı durum, kullanılan titrant derişiminin azaldığı zaman ve zayıf bir asidin kuvvetli bir baz yerine zayıf bir bazla titre edildiğinde de gözlenir (Şekil 1.14).



Şekil 1.14. Çeşitli kuvvetteki bazların kuvvetli bir asitle titrasyonunda elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri

Potansiyometrik titrasyonlarda dönüm noktasının belirlenmesinde, mL titrant- mV veya mL titrant – pH grafiklerinden yararlanılabilir. Titrasyonda eşdeğerlik hacmi, titrasyon eğrisinin birinci ve ikinci türevleri alınarak daha kolay saptanabilir. Şekil 1.15'ten de görüldüğü gibi, titrasyonun eşdeğerlik noktası birinci türev eğrisinin maksimumunda, ikinci türev eğrisinde ise 0 değerinde gözlenir (Gündüz, 2002'den).



Şekil 1.15. Potansiyometrik titrasyonda V-E, 1. türev ve 2. türev eğrileri

1.1.12. Su-Organik çözücü karışımlarında pK_a Tayini

pK_a tayini için su ortamı öncelikli ortamdır; ancak su-organik çözücü karışımları veya susuz organik çözücüler, suda çözünmeyen bileşiklerin asitlik ve bazlık sabitlerinin tayinlerinde tercihli olarak kullanılmaktadır. Bu ortamların sıvı kromatografik ve kapiler elektroforetik ayırmalarda kullanılması ve bileşiklerin

ayırmadaki davranışlarında iyonlaşma sabitlerinin etkin olmasından dolayı bu ortamlardaki iyonlaşma sabitlerine ihtiyaç duyulmaktadır. İyonlaşma yöntemlerinin tayininde alternatif yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar

1. Potansiyometrik yöntemler
 2. Spektroskopik yöntemler
 3. Sıvı kromatografik yöntemler
 4. Elektroforetik yöntemler
- dir.

1.1.12.1. İyonlaşma Sabiti Tayini

Çok eski yıllardan bu yana sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemler, kullanılan cihazın basit olması ve her laboratuvarında bulunması, titrasyon için basit bir düzeneği gerektirmesi ve sonuçların yorumlanabilmesindeki kolaylık nedeniyle tercih edilirler. Ancak kullanılan elektrodun kararlı ve çalışılan ortama uygun olması gereklidir. Son zamanlarda elektrot teknolojisindeki gelişmeler tekrarlanabilirlik ve uyarlılığı yeterli hale getirmiştir. Ancak elektrot standardizasyonunun yapılmaması durumunda elde edilen iyonlaşma sabitleri, bağıl değerlerdir.

Su-organik çözücü karışımlarında IUPAC'ın önerdiği titrant KOH'dir. Ayarlı olması gerekir; titrasyon karbonat hatası getirmeyecek koşulda yapılmalıdır. Susuz ortamlarda ise titrant olarak TBAOH'in 2-propanoldeki ayarlı çözeltisi kullanılmaktadır. İyonlaşma sabitinin tayininde mL-mV grafiğinden yararlanılır. Son zamanlarda gerek su-organik çözücü karışımlarında ve gerekse susuz ortamda elektrot standardizasyonları yapılabilmektedir ve elde edilen iyonlaşma sabitleri termodinamik değerlerdir. Sigmoidaller mL-pH ilişkisi kullanılarak hazırlanmaktadır. Ayrıca tüm titrasyon koşullarını, iyonik şiddet de dahil olmak üzere dikkate alan ve sistematik yaklaştırmayı temel alan non-lineer regresyon programları bu amaçla kullanılmaktadır. Su-organik çözücü karışımlarının ve susuz ortamların özelliklerinin bilinmesi, elde edilen iyonlaşma sabitlerinin yorumlanmasını sağlamaktadır. 3-5 mM derişim yeterlidir.

1.1.12.2. Gran Metodu Kullanılarak Karbonat Hatasının Hesaplanması

Standart baz çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan katı maddeler daima karbonat iyonu ile kirlenmiş haldedirler. Ticari olarak satılan ve ayarlı olduğu belirtilen maddelerde bile %0,5 –1,5 karbonat hatası söz konusudur. Karbonat hatası %2 değerini geçtiği zaman analizde problem getirir. Bir baz çözeltisi ayarlanmadan önce karbonat uzaklaştırmak için genellikle bir işlem gerekir. Karbonat hatasını gidermede önemli bir yaklaşım çözeltilere bir miktar baryum tuzu ilave edilerek bekletmek ve sonra üstteki berrak kısmı ayarlanarak kullanmaktır. Baz çözeltisinin kuvvetli asit ile ayarı Gran fonksiyonu ile yapılır. Gran fonksiyonu bu amaçla kullanılmak istendiğinde öncelikle bir potansiyometrik titrasyon düzeneğinde belli derişimdeki kuvvetli asit, ayarlanacak baz ile titre edilir ve takiben absis (x) ekseninde mL baz, ordinat ekseninde Gran fonksiyonu kullanılarak eşdeğerlik öncesi ve sonrası bölgede elde edilen iki lineer fonksiyonun absis eksenini kestiği yerler bulunur.

$$\phi = (V_0 + V_{\text{KOH}}) \cdot 10^{\text{pH}} \quad (\text{asidik bölge})$$

$$\phi = (V_0 + V_{\text{KOH}}) \cdot 10^{+\text{pH}} \quad (\text{bazik bölge})$$

Burada

V_0 = Başlangıç hacmi

V_{KOH} = İlave edilen KOH hacmidir.

Asidik bölgede ϕ 'nin 0 olması için elde ettiğimiz lineer fonksiyonun eğim ve kesim noktalarından yararlanırız. Her iki grafikte excel'in hesapladığı lineer fonksiyon yeterli olmayabilir. Bundan dolayı microcal origin gibi bir grafik programı kullanılmalıdır. Çözeltide % karbonat hatasını hesaplamak için;

% karbonat hatası = ((bazik bölgedeki kesim - asidik bölgedeki kesim / 2) x 100 / bazik veya asidik bölgedeki kesim) formülü kullanılır.

Karbonat hatasını gidermek için çalışmada ticari ayarlı titranta baryum tuzu ilavesi ile karbonatı çöktürülmüş titrant kullanılması gerekir. Bazik bölgede excel ile bulunan kalibrasyon fonksiyonunda yaklaşımlardan dolayı hatalı değer bulunur. Bu nedenle bazik bölgedeki veriler microcal origin programında değerlendirilir (Martell, 1992'den).

1.1.12.3.Kuvvetli Monoprotik Asitler için Gran Eşitlikleri

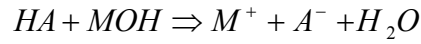
V_a hacminde derişimi C_a olan bir kuvvetli monoprotik asiti, C_b derişimindeki MOH kuvvetli bazı ile titre edelim. Titrasyon esnasında asit çözeltisine ilave edilen baz ile asitin bir kısmı tepkimeye girer ve aynı zamanda hacmin artışı nedeniyle geride kalan asit derişiminde seyrelme olur. Çözeltide eşdeğerlik öncesi bölgede $[H^+]$ aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$[H^+] = \frac{C_a V_a - C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1)$$

Eşdeğerlik noktasından ilerde ortamda baz fazlası vardır ve ortamda $[OH^-]$ aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$[OH^-] = \frac{C_b V_b - C_a V_a}{V_a + V_b} \quad (2)$$

Asitin bazla etkileşmesini ifade edelim.



$$[A^-] = \frac{C_a V_a}{V_a + V_b} \quad (3)$$

$$[M^+] = \frac{C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (4)$$

Burada C_a ve C_b , asit ve bazın başlangıç derişimleri; $V_a/(V_a + V_b)$ ile $V_b/(V_a + V_b)$ titrant ilavesi ile seyrelmeyi ifade eder.

Yük dengesini ifade edelim.

$$[H^+] + [M^+] = [A^-] + [OH^-] \quad (5)$$

$$[H^+] + \frac{C_b V_b}{V_a + V_b} = \frac{C_a V_a}{V_a + V_b} + [OH^-] \quad (6)$$

Bu ifadeyi

$$\Delta = [H^+] - [OH^-] \text{ yi vermek üzere düzenleyelim.}$$

ϕ , nötralize edilen asitin kesrini gösteren mol oranıdır ve aşağıdaki bağıntı ile verilir.

$$\phi_{ab} = \frac{C_b V_b}{C_a V_a} \quad (7)$$

ϕ_{ab} , titrasyonun başlangıcında 0; eşdeğerlik noktasında 1 dir. Titrasyon süresince V_b ile değişir.

Eşdeğerlik noktasını lineer bir ilişki ile belirlemek istediğimizde 6 nolu eşitliği Δ cinsinden ifade ederiz.

$$\Delta = [H^+] - [OH^-] = \frac{C_a V_a - C_b V_b}{V_a + V_b}$$

Bu eşitliğe $V_{eş}$ terimini yerleştirelim. Bilindiği gibi eşdeğerlik noktasında $\phi_{ab} = 1$ dir .

$$\phi_{ab} = \frac{C_b V_{eş}}{C_a V_a} \quad \text{olur ve} \quad V_{eş} = \frac{C_a V_a}{C_b} \quad \text{olarak ifade edilebilir.}$$

Önceki eşitlikte $C_a V_a$ yı $V_{eş} C_b$ olarak ifade edelim.

$$\Delta = [H^+] - [OH^-] = \frac{C_a V_a - C_b V_b}{V_a + V_b}$$

$$\Delta = \frac{C_b V_{eş} - C_b V_b}{V_a + V_b}$$

$$\Delta(V_a + V_b) = C_b(V_{eş} - V_b) \quad (8)$$

eşitliği elde edilir. Eşitliğin sol tarafında bilinenler mevcuttur.

$$\Delta(V_a + V_b) = C_b V_{eş} - C_b V_b$$

$\Delta(V_a + V_b)$ ile V_b ilişkisi lineerdir. Eğim, $-C_b$ ve x eksenini kestiği nokta ise $V_b = V_{eş}$ dir.

Bu eşitlik, asidik bölgede $\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx [H^+]$ ve bazik bölgede $\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx [OH^-]$ yaklaşımı ile düşünülür.

$\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx [H^+]$ olduğundan $\Delta(V_a + V_b) = C_b(V_{eş} - V_b)$ gösterimi

$$[H^+](V_a + V_b) = C_b(V_{eş} - V_b) \quad (9)$$

şeklinde gösterilir. Bu bağıntı sıklıkla aşağıdaki şekilde verilir.

$$\phi = (V_0 + V_{KOH}) \cdot 10^{-pH} \quad (\text{asidik bölge}) \quad (10)$$

Eşdeğerlik ötesinde bazik bölgede $\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx -[OH^-]$ olduğundan

$$\Delta(V_a + V_b) = C_b(V_{eş} - V_b) \text{ gösterimi}$$

$$-[OH^-](V_a + V_b) = C_b(V_{eş} - V_b) \text{ veya}$$

$$[OH^-](V_a + V_b) = C_b(V_b - V_{eş}) \text{ şeklinde gösterilir.}$$

Bu son bağıntıyı biraz daha düzenleyelim.

$$[OH^-](V_a + V_b) = C_b(V_b - V_{eş})$$

$$\frac{K_{su}}{[H^+]}(V_a + V_b) = C_b(V_b - V_{eş})$$

$$\frac{(V_a + V_b)}{[H^+]} = \frac{C_b}{K_{su}}(V_b - V_{eş}) \quad (11)$$

Bu ifade ilk defa Gran tarafından kullanıldığı için Gran eşitliği olarak bilinir.

$(V_a + V_b) / [H^+] - V_b$ ilişkisi lineerdir ve x eksenini kesim noktası $V_b = V_{eş}$ dir. Bu bağıntı sıklıkla aşağıdaki şekilde ifade edilir (Levie, 1997'den).

$$\phi = (V_0 + V_{KOH}) \cdot 10^{+pH} \quad (\text{bazık bölge}) \quad (12)$$

1.1.12.4. Zayıf Monoprotik Asitler için Gran Eşitlikleri

Bir HA tek protonlu zayıf asitinin MOH kuvvetli bazı ile titre edildiğini düşünelim. Asitin iyonlaşma sabiti K_a olsun. Bu tip bir titrasyonda eğri, başlangıç, eşdeğerlik öncesi, eşdeğerlik ve eşdeğerlik sonrası bölgeler olarak düşünülür.

Bilindiği gibi HA asitinin iyonlaşma dengesi



dir. Eşdeğerlik öncesinde HA'nın iyonlaşmamış halinin derişimi aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$[HA] \cong \frac{C_a V_a - C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (14)$$

Aynı şekilde $[A^-]$ derişimi de aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$[A^-] \cong \frac{C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (15)$$

Bu iki eşitliği birleştirdiğimizde ve K_a bağıntısını düzenlediğimizde

$$[H^+] = \frac{K_a [HA]}{[A^-]} \cong \frac{\frac{K_a (C_a V_a - C_b V_b)}{(V_a + V_b)}}{\frac{C_b V_b}{(V_a + V_b)}} \quad (16)$$

bağıntısı elde edilir. Bu eşitliği $V_{eş}$ için aşağıdaki bağıntımızı düşünerek yeniden düzenleyelim.

$$V_{eş} = \frac{C_a V_a}{C_b}$$

Bu durumda aşağıdaki bağıntı elde edilir.

$$[H^+] = \frac{K_a [HA]}{[A^-]} \cong \frac{\frac{K_a (C_a V_a - C_b V_b)}{C_b}}{\frac{C_b V_b}{C_b}} \quad (17)$$

$$[H^+] = \frac{K_a (V_{eş} - V_b)}{V_b} \quad (18)$$

Görüldüğü gibi Gran eğrisinin eşdeğerlik öncesi bölgesi için kalibrasyon fonksiyonu budur. Bu bağıntıyı lineer fonksiyon olarak düşünelim.

$$[H^+]. V_b = K_a V_{eş} - K_a V_b \quad (y = a - mx) \quad (19)$$

Burada değişken V_b ile gösterilen baz hacmidir. V_b nin katsayısı eğimdir. –Eğim bize K_a yı verir. $y = 0$ iken $V_{eş} = V_b$ dir. Eşdeğerlik sonrası bölgede ise ortamda kuvvetli baz hakimdir ve kuvvetli bazla ilgili Gran fonksiyonu bu amaçla kullanılır.

Bu fonksiyon x ekseninde ϕ_{ab} kullanılarak da hazırlanabilir. 17 nolu bağıntıyı terimleri götürecek şekilde düzenlediğimizde

$$[H^+] \cong \frac{K_a (C_a V_a - C_b V_b)}{C_b V_b}$$

$$[H^+] C_b V_b = K_a C_a V_a - K_a C_b V_b \quad (20)$$

olarak yazabiliriz. Her iki tarafı asidin mmol sayısına bölersek ($C_a V_a$) bu durumda eşitlik,

$$\frac{[H^+] C_b V_b}{C_a V_a} = \frac{K_a C_a V_a}{C_a V_a} - \frac{K_a C_b V_b}{C_a V_a} \quad (21)$$

$$\phi_{ab} = \frac{C_b V_b}{C_a V_a}$$

$$[H^+] \phi_{ab} = K_a - K_a \phi_{ab} \quad (22)$$

ϕ_{ab} V_b ile değişir ve eşdeğerlik noktasında 1'dir. $\phi_{ab} = 0$ olduğunda titrasyon başlangıç noktasındadır. Bu fonksiyonda da eğim yine $-K_a$ yı verir (Levie, 1997'den).

2. KAYNAK BİLGİSİ

Sülfonamidler, çok eski antibiyotikler olmalarına rağmen bu bileşiklerin özelliklerini inceleyen yeterli çalışmalar, son yıllarda yapılmıştır. Takacs-Novak ve arkadaşları (1997), 25 tane suda çözünmeyen bileşiğin iyonlaşma sabitlerini, %15-65 (w/w) metanol-su karışımında potansiyometrik titrasyon yöntemiyle belirlemiştir. Su ortamındaki pK_a değerlerini Yasuda-Shedlovisky bağıntısından yararlanarak bulmuşlardır.

Fallevana ve Schapoval (1997) çalışmalarında nimesülitin(4-nitro-2-fenoksümetansülfonanilit) pK_a değerini %34,47- %60 (a/a) metanol içeren ortamlarda tayin etmiş ve bulunduğu değerleri Yasuda-Shedlovisky bağıntısında değerlendirerek su ortamındaki pK_a değerine geçmişlerdir. Çalışmacılar potansiyometrik yöntemin HPLC ile pK_a tayininden daha kısa sürede sonuca ulaşabilmemizi sağlayan, pahalı olmayan, uyarlı sonuçlar veren bir teknik olduğunu belirtmektedirler.

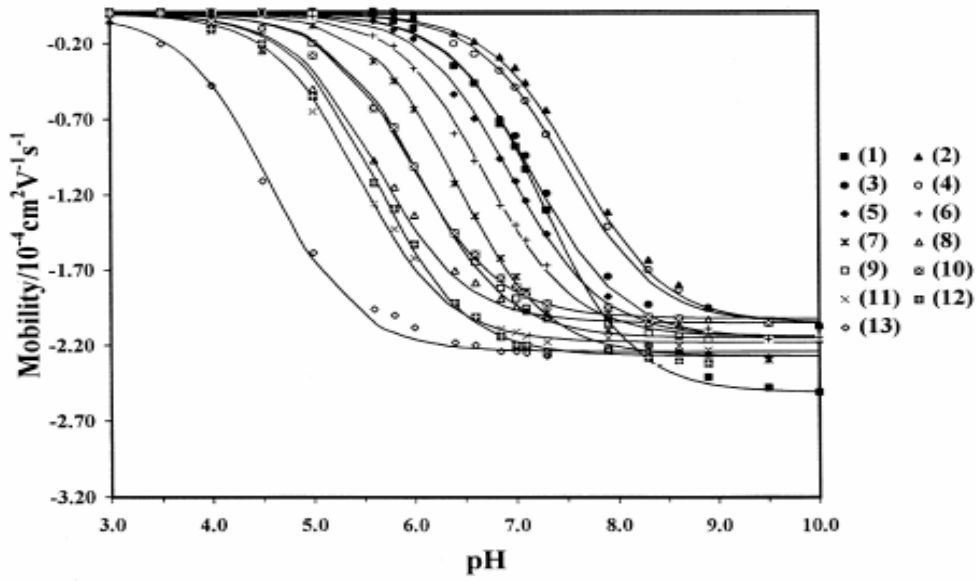
Lin vd. (1997a), 13 tane sülfonamidin göç davranışlarını ve ayrılmalarını kapiler elektroforez yöntemiyle belirlemiştir. Sülfonamidlerin pK_a değerlerini tayin etmek için geniş bir pH aralığında elektroforetik mobilitelerini ölçmüşlerdir ve bu değerlerden yararlanarak pK_a değerlerini hesaplamışlardır (Çizelge 2.1).

Lin vd. (1997b), 16 tane sülfonamidin göç davranışlarını düşük pH'larda sitrat tamponu kullanarak kapiler elektroforez yöntemiyle belirlemiştir. Sülfonamidlerin göç davranışlarının pK_{a1} değerlerini etkilediğini ve elektroforetik mobilite ile lineer bir ilişki içinde olduğunu belirlemiştir.

Lin vd (1997c), 13 tane sülfonamidin pK_a değerlerini pH sı 3-10 olan tamponlarda elektroforetik mobilitelerini inceleyerek tayin etmişlerdir (Şekil 2.1). pH-mobilite arasındaki ilişkiden yararlanarak 13 bileşiğin pK_a değerlerini hesaplamışlardır (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.1. Sülfonamidlerin kapiler elektroforez yöntemiyle belirlenen pK_a değerleri (Lin vd., 1997a)

Sülfonamid	pK_{a1}	pK_{a2}
(1)sülfotiyazol	2.08	7.07
(2)sülfometazin	2.28	7.42
(3)sülfometoksipiridazin	2.09	6.95
(4)sülfisomidin	2.68	7.26
(5) sülfomerazin	2.17	6.77
(6)sülfomete	1.87	6.57
(7)sülfodiazin	2.10	6.28
(8)sülfaquinoksalin	1.86	5.56
(9)sülfomonometoksin	1.98	5.96
(10) sülfodimetoksin	1.87	5.86
(11)sülfokloropiridazin	1.90	5.40
(12)sülfometaksazol	1.83	5.57
(13)sülfisaksazol	1.66	4.71



Şekil 2.1. Sülfonamidlerin elektroforetik mobilite pH ilişkileri (Lin vd., 1997c)

Çizelge 2.2. Sülfonamitlerin kapiler elektroforez yöntemiyle belirlenen pK_{a2} değerleri (Lin vd., 1997c)

Sülfonamit	pK_{a2}
(1)sülfotiyazol	7.24
(2)sülfometazin	7.65
(3)sülfometoksipiridazin	7.19
(4)sülfisomidin	7.50
(5) sülfomerazin	6.94
(6)sülfomete	6.68
(7)sülfodiazin	6.43
(8)sülfaquinoksalin	5.65
(9)sülfomonometoksin	6.03
(10) sülfodimetoksin	5.99
(11)sülfokloropiridazin	5.49
(12)sülfometaksazol	5.65
(13)sülfisaksazol	4.57

Chufan ve arkadaşları (1999), asetazolamit ve buna bağlı bileşiklerin asit baz denkleğini etanol-su ortamında potansiyometrik ve spektrofotometrik yöntemle belirlemişlerdir.

Avdeef ve arkadaşları (1999), suda çözünebilen ilaç olan ibuprofen ve quinine'nin asidik ayrışma sabitlerini, asetonitril – su, metanol – su, etanol – su, dimetilformamit-su, dimetilsülfoksit-su gibi ortamlarda potansiyometrik yöntemle belirlemişlerdir. Yasuda-Shedlovsky ekstrapolasyonu, sudaki asit iyonlaşma sabitlerini türetmek için kullanılmıştır. Tüm titrasyonlar, PCA101 ya da GLpKa otomatik titratör kullanılarak 0,15 M KCl çözeltisi içinde azot atmosferi altında $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ 'de yapılmıştır. Örnek çözeltiler, 0,5 ile 5 mM arasında hazırlanmıştır. Organik modifier derişimi, % 8-40 (a/a) dır. Örnek çözeltiler, 0,5 M HCl kullanılarak asitlendirilmiş yapıların protonlanması bu şekilde yapılmıştır.

Szczepaniak ve Szymanski (2000), 10 tane sülfonamitin dağılma ve alıkonma katsayılarını miseller ters faz sıvı kromatografi yöntemi ile çalışmışlardır.

Martinez ve arkadaşları (2000) , β -Blockers'ların iyonlaşma sabitlerini otomatik potansiyometrik titrasyon ile belirlemiştir. pKa değerleri, metanol-su (20% MeOH) ortamında tayin edilmiştir. pKa değerlerinin ilk hesapları için Gran metodundan yararlanılmış sonra da Letagrop bilgisayar programının zeta ve nytit versiyonlarından yararlanılmıştır. Potansiyometrik yöntem, doğruluğu ve kolay uygulanabilir bulunduğu için tercih edilmiştir. Tüm titrasyonlar, CO₂ hatasını engellemek için azot atmosferi altında yapılmış ve sıcaklık 25°C de tutulmuştur. Cam elektrot ve referans elektrot olarak Metrohm 6.0101.000P.E. ve Metrohm 6.0726.100R.C. elektrotları kullanılmıştır. Her titrant ilavesinde Metrohm Dosimat otomatik büreti kullanılmıştır. β -Blockers'ların stok çözeltileri 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ olacak şekilde suda veya metanolde hazırlanmıştır.

Rived ve arkadaşları (2001), 22 tane alifatik karboksilik asit, 30 tane aromatik karboksilik asit, 30 tane amin ve 11 tane piridinin metanol-su karışımındaki asitliklerini kromatografik olarak incelemişler.

Cabellero vd., (2001), 15 sülfonamitin miseller kromatografi ile ayrımını optimize etmişler ve hazırladıkları yöntemi kullanarak sülfonamit tayinini gerçekleştirmişlerdir. pH'nın kapasite faktörü ile değişimlerini inceledikleri çalışmalarında pH 3'te çalışmayı tercih etmişlerdir. Bu çalışmada 0,019 M SDS içeren ve % 5,8 asetonitril bulunduran mobil fazı kullanılmışlardır.

Herrador ve Gonzalez (2002), suda çözünmeyen bileşik olan ketoprofenin iyonlaşma sabitini, %10-70 (w/w) asetonitril-su karışımında potansiyometrik titrasyon yöntemiyle belirlemişler ve bu verilerden sudaki değere geçmişlerdir.

Martinez vd. (2003), sülfametazin, sülfamerazin, sülfadiazin gibi sülfonamitlerin sikloheksandaki çözünürlüklerini termodinamik olarak çalışmışlardır.

Carda-Broch ve Berthod (2004), 17 tane sülfonamitin oktanol-su dağılma katsayılarını karşıt akım kromatografisi ile tayin etmişlerdir. Teorik modellerden yararlanarak asitlik sabitlerini hesaplamışlardır.

Qiang ve Adams (2004), 26 tane antibiyotiğin potansiyometrik yöntemle ayrışma sabitini tayin etmişlerdir. Sülfonamitlerin pK_{a1} değerlerini 0.1 M HCl ile pK_{a2} değerlerini 0.01 M NaOH ile belirlemişlerdir. Sülfamerazin ve sülfametazin için pK_{a1} pK_{a2} değerleri sırasıyla 2,06 (0,30); 6,90 (0,05); 2,07 (0,30); 7,49 (0,13)'dür.

Jovanovic ve arkadaşları (2004), 4-iyodo-2,6-dimetilfenilkarbamoilmetil iminodiasetik asitin iyonlaşma sabitini potansiyometrik yöntemle çalışmışlardır. İyonlaşma sabitleri 25°C'de ve 0.1 M ($NaClO_4$) iyonik şiddet için hesaplanmıştır: pK_1 , pK_2 , pK_3 , pK_4 değerlerinin sırasıyla $1,7 \pm 0,1$; $2,44 \pm 0,07$; $6,29 \pm 0,02$ ve $10,91 \pm 0,06$ dir. Bu deneyde PHM-82 pH metre cam kalomel elektrotla kullanılmıştır. Titratör olarak TTT-80 ve otomatik büret olarak ABU-80 kullanılmıştır. 8.10^{-4} M methyliodida, 0.1 M NaOH ve 0.8820 M $HClO_4$ çözeltileri kullanılmıştır.

Ruiz ve arkadaşları (2005), yalnızca bir pK_a değeri belirlenmiş suda az çözünen bazı ilaçların sudaki pK_a 'larını metanol-su karışımında değerlendirmişlerdir. Bileşiklerin asidik ve bazik fonksiyonel grupları, çözücü bileşimi ile doğrusal ilişkili olduğundan parametreler kolaylıkla hesaplanabilmştir. İlaç olarak fenoller, alifatik karboksilik asitler, benzoik asit türevleri, aminler ve imidazol türevleri kullanılmıştır. Bu çalışma ile 100'e yakın ilacın sudaki pK_a değerlerinin 1,3 ile 12,4 gibi geniş bir aralığa yayıldığı gözlenmiştir.

Ruiz Angel vd. (2005), on iki tane sülfonamitin oktanol-su dağılma katsayılarını ters faz sıvı kromatografi ve miseller kromatografi yöntemleri ile incelemişlerdir.

Geiser vd. (2005), sülfonilamit, sülfobenzamit, sülfodimetoksin, sülfadoksin, ve sülfisaksazolün pK_a değerlerini kapiler bölge elektroforezle incelemişlerdir. Bu

bileşiklerin pK_a değerleri sırasıyla 1,78 (11,19); 1,20 (4,36); 1,62 (6,13); 1,52 (0,01); 1,32 (5,00) dir.

Garrido ve arkadaşları (2006), ilaç hazırlamada kullanılan polikarboksilik asitlerin metanol-su karışımındaki asitlik sabitlerini hem potansiyometrik yöntemle hem de kapiler elektroforez yöntemiyle belirlemişlerdir. Metanol-su karışımını genellikle suda az çözünürlüğü olan ilaçların pK_a değerlerinin belirlenmesinde kullanıldığı için tercih etmişlerdir. Potansiyometrik ölçümlerde PCA101 otomatik titratör ve Sirius 010604 elektrodu kullanılmıştır.

3. MATERYAL VE METOT

Bu tezde sülfodiazin, sülfomerazin, sülfometazinin pK_a değerleri, su metanol ikili karışımlarında potansiyometrik yöntemle belirlenmiştir. Bu bölümde çalışılan sülfonamitlerin potansiyometrik titrasyonlarında kullanılan cihazlar ve kimyasallar hakkında bilgi verilmiştir.

3.1. Kullanılan Cihazlar

3.1.1. pH/ iyon Metre

Potansiyometrik titrasyonlarda Metleer Toledo MA 235 pH/ İyon analiz cihazı kullanılmıştır Metler Toledo InLab 413 Ag/AgCl kombine cam elektrottan yararlanılmıştır

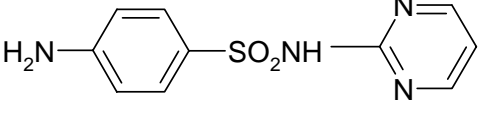
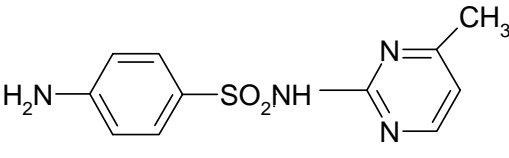
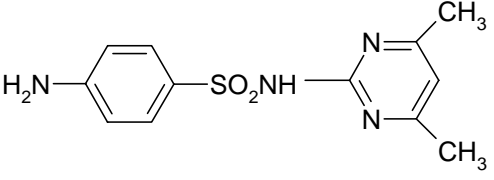
3.1.2. Yardımcı Cihazlar

pH ölçümlerinde sabit sıcaklık su banyosu (BM 402) kullanılarak, $25^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, N_2 atmosferinde çalışılmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde kullanılan bütün kimyasal maddeler, analitik veya HPLC safliktadır. Bu çalışmada kullanılan sülfonamitler ile diğer kimyasal maddeler ve bunlar ile ilgili bilgiler, Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Kullanılan sülfonamidler ve özellikleri

Bileşik	Kimyasal yapısı	Bileşik özellikleri
Sülfodiazin, (4-Amino-N-(2-pirimidinil) benzensülfonamid) CAS No: 68-35-9	 <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ncncc2)cc1</chem> C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S 250,28 g/mol	En: 254,4 – 55,0 °C Vetranal, Analytical Standard HPLC saf > %99,8
Sülfomerazin (4-Amino-N-(4-metil-2-pirimidinil) benzensülfonamid) CAS No: 127-79-7	 <chem>Cc1ncncc1S(=O)(=O)Nc2ccc(N)cc2</chem> C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S 264,31 g/mol	En: 236,0 -236,4 °C Vetranal, Analytical Standard, HPLC>%99,9
Sülfometazin (4-Amino-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil) benzensülfonamid) CAS No: 57-68-1	 <chem>Cc1c(C)ncn1S(=O)(=O)Nc2ccc(N)cc2</chem> C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S 278,33 g/mol	En: Vetranal, Analytical Standard, HPLC>%99,9

Çizelge 3.2. Tezde kullanılan diğer kimyasallar

Adı	Kullanım amacı	Açıklama
Hidroklorik asit	Hücre kalibrasyonu ve baz çözeltisinin ayarlanması	Merck, ayarlı çözelti (Titrisol)
Potasyum hidroksit	Titrant	Merck, ayarlı çözelti (Titrisol)
Potasyum klorür	İyonik şiddet ayarlayıcı	Merck, analitik saflıkta
Stronsiyum nitrat	Karbonat çöktürücü	Merck, analitik saflıkta
Metanol	Su ile ikili karışımları halinde çalışılan ortam	Merck, HPLC saflığında

3.3. Potansiyometrik Titrasyonlarda Kullanılan Çözeltiler

3.3.1. %40 (v/v) Metanol-su İkili Karışımı

100 mL'lik stok ortam için 60 mL su alınmış ve üzerine 40 mL metanol ilave edilmiştir. Çözeltiyi bu şekilde hazırlayarak metanol - su ikili karışımlarında hacim büzülmesinden gelen olumsuz etki bertaraf edilmiştir.

3.3.2. %50 (v/v) Metanol-su İkili Karışımı

100 mL'lik stok ortam için 50 mL su alınmış ve üzerine 50 mL metanol ilave edilmiştir.

3.3.3. %60 (v/v) Metanol-su İkili Karışımı

100 mL'lik stok ortam için 40 mL su alınmış ve üzerine 60 mL metanol ilave edilmiştir.

3.3.4. İyonik Şiddet Ayarlayıcı

Her bir ortamda iyonik şiddeti ayarlamak üzere KCl kullanılmıştır. Bu amaçla yukarıda hazırlanışı belirtilen çözücü karışımlarına 0,1 M derişimi sağlayacak şekilde KCl eklenmiş ve manyetik çalkalayıcı kullanılarak katının çözünmesi sağlanmıştır.

3.3.5. Hücre Kalibrasyon Çözeltisi

Organik modifiyer-su ikili karışımından 20 mL alınmış, buna 0,1 M derişimde KCl içerecek şekilde katı KCl ilave edilmiştir.

3.3.6. Asit Çözeltisi

1 M standart hidroklorik asit Titrisol çözeltisi, ortamın organik modifiyer yüzdesine uygun olarak 0,1 M'a seyreltilmiştir.

3.3.7. Baz Çözeltisi

1 M standart KOH Titrisol çözeltisi, çalışılan organik modifiyer-su ikili karışımında 0,030 M olacak şekilde seyreltilerek titrant olarak kullanılmıştır.

3.3.8. Sülfonamitlerin Çözeltileri

Sülfodiazin, sülfomerazin ve sülfometazinin $2,0 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltileri metanol su karışımında hazırlanmış ve 15 mL çözelti çift cidarlı hücreye alınmıştır.

3.4. Metot

Potansiyometrik yöntemle sülfonamitlerin protonasyon sabitlerinin tayininde, %60, %50 ve %40 (v/v) metanol – su olmak üzere üç farklı derişimde organik modifiyer bulunan ortamlarda çalışılmıştır. Her bir ortamda iyonik şiddet ayarlamak üzere KCl kullanılmıştır. KCl derişimi 0,1 M olarak seçilmiştir. Çalışılan ortamda kullanılan çözücü karışımında mV değerlerinden pH değerlerine geçebilmek için sülfonamitlerin titrasyonlarından önce hücre kalibrasyonu yapılarak E^0 standart potansiyeli belirlenmiştir. Bu amaçla kuvvetli asitlere özgü Gran fonksiyonu kullanılmıştır. Bunun için 20 mL 0,1 M derişimde KCl içerek şekilde hazırlanan organik modifiyer-su ikili karışımı, çift cidarlı titrasyon kabına alınmış ve 0,1 M HCl çözeltisi 0,1 mL lik kısımlar halinde ilave edilmiştir. Bu asit çözeltisinden 2 mL ilave hücre kalibrasyonu için yeterlidir. Sülfonamitlerin titrasyonlarından önce titrant olarak kullanılacak KOH çözeltisi, 20 mL 0,003 M asit çözeltisinin KOH ile potansiyometrik yöntemle titrasyonu ile belirlenmiştir. Titrant, yaklaşık 0,03 M derişimdedir. Sülfonamitlerin titrasyonlarından önce bazın derişimi ve karbonat hatası Gran metodu kullanılarak tespit edilmiştir.

Sulfonamidlerin $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltilerinden 15 mL çift cidarlı hücrede karbonatı giderilmiş ayarlı baz çözeltisi ile titre edilmiştir. 1 M HCl (stok titrisol) den uygun hacim ilave edilerek stokiyometrik oranda protonlanmıştır. Titrasyonlar, azot atmosferinde 25°C de yapılmıştır. Her bir bileşik, her bir ortamda 3 kez titre edilmiştir. Titrasyon verileri, mL-mV, mL-pH grafiklerinde değerlendirilmiştir. Her bir bileşik için 2 protonun ayrı ayrı titre edildiğini gösteren çift dönüm noktalı titrasyon eğrileri elde edilmiştir. Gran fonksiyonları ve PKPOT programı, pK hesaplamalarında kullanılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu bölümde sülfodiazin, sülfomerazin ve sülfometazinin su-metanol ikili karışımlarında gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyonları ile ilgili verilerden her bir bileşik için her bir koşula ait titrasyonu ile ilgili veriler, çizelgelerde derlenmiştir. Bu veriler grafikler ile değerlendirilmiş ve bu grafikler aşağıda verilmiştir.

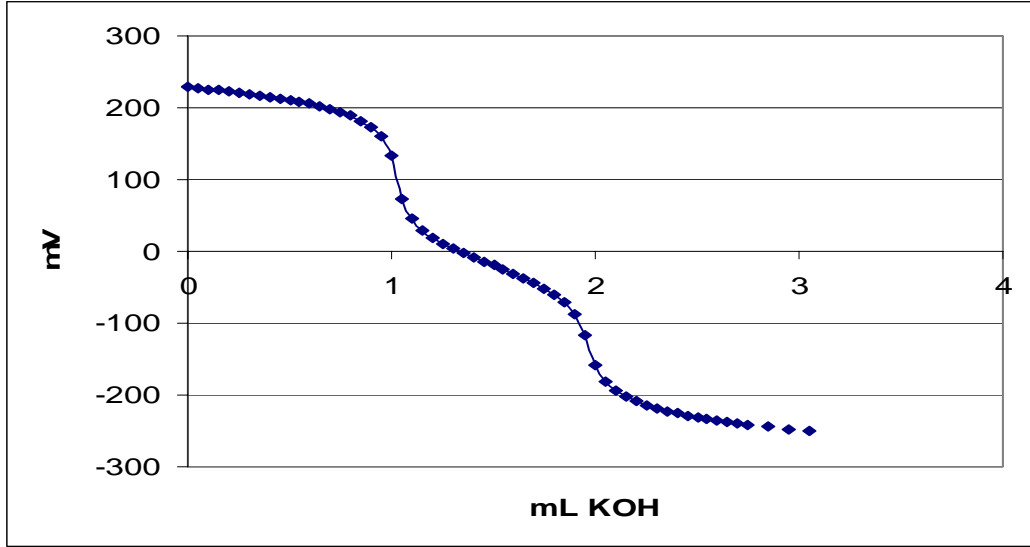
4.1.1. Sülfodiazinin % 40 Metanol –Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

Bu bileşiğin $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinden 15 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir. Veriler, çizelge 4.1'de verilmiştir.

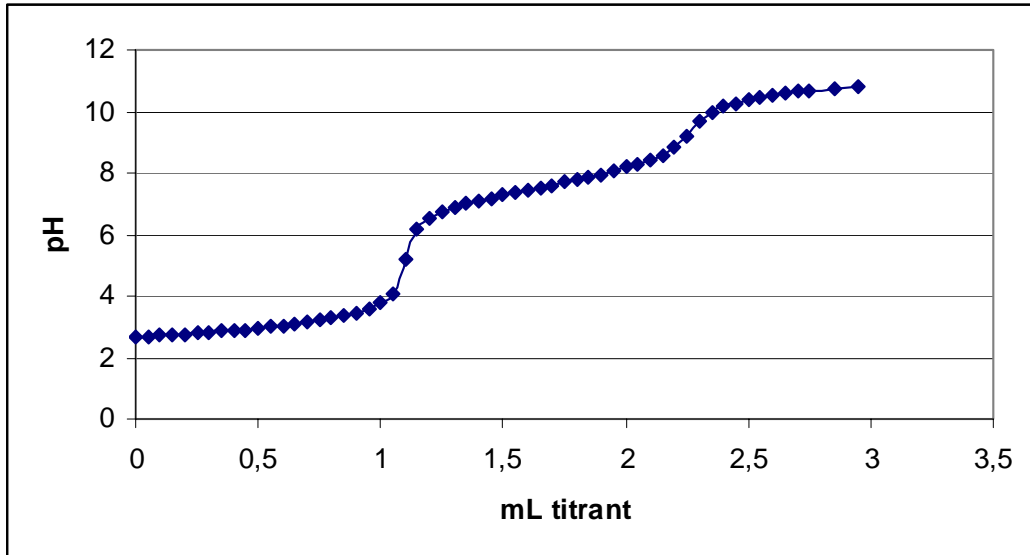
Çizelge 4.1. Sülfodiazinin %40 metanol – su ortamında titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0	228,2	2,672245	1,45	-13,8	7,1905
0,05	226,9	2,694219	1,5	-19,4	7,281778
0,1	225,5	2,714503	1,55	-25,1	7,367985
0,15	224	2,739858	1,6	-31	7,450811
0,2	222,4	2,763523	1,65	-37,1	7,530257
0,25	220,7	2,790568	1,7	-43,8	7,609703
0,3	219	2,817613	1,75	-51,6	7,692529
0,35	217,2	2,848039	1,8	-60	7,775355
0,4	215,4	2,878465	1,85	-71,4	7,864943
0,45	213,3	2,912272	1,9	-87,5	7,962982
0,5	210,9	2,947769	1,95	-117,3	8,067782
0,55	208,4	2,990027	2	-159,1	8,184415
0,6	205,5	3,032285	2,05	-180,7	8,255409
0,65	202,1	3,081305	2,1	-193,1	8,399087
0,7	198,3	3,133705	2,15	-202,6	8,544456
0,75	193,9	3,194557	2,2	-209,3	8,811528
0,8	188,6	3,263861	2,25	-214,4	9,225659
0,85	182,1	3,344997	2,3	-218,7	9,692191
0,9	173,7	3,448107	2,35	-222,7	9,966024
0,95	161,2	3,578262	2,4	-226	10,14689
1	134,3	3,757437	2,45	-229	10,27874
1,05	73,7	4,080291	2,5	-231,6	10,37677
1,1	45	5,172245	2,55	-233,7	10,4596
1,15	30	6,164469	2,6	-235,9	10,5289
1,2	19,3	6,499155	2,65	-237,9	10,58638
1,25	11	6,707066	2,7	-239,7	10,63878
1,3	3,9	6,862576	2,75	-241,3	10,68272
1,35	-2,5	6,989351	2,85	-244,4	10,76217
1,4	-8,4	7,095842	2,95	-247,2	10,82978

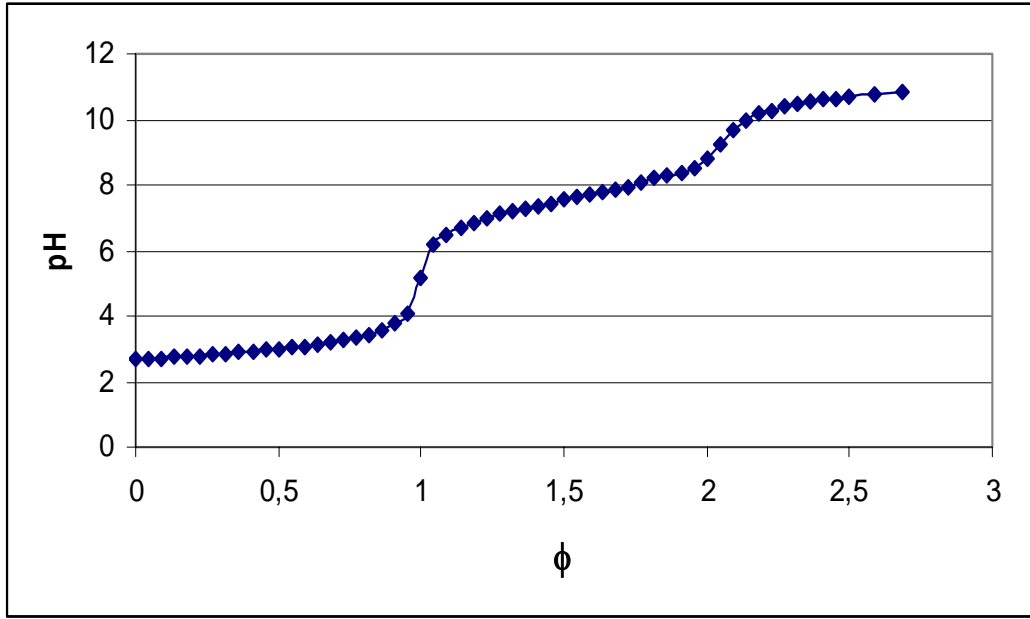
Bu bileşimin titrasyonuna ait mV- mL titrant, pH – mL titrant, pH- ϕ , Gran ve PKPOT grafikleri, şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.5 de verilmiştir. Şekil 4.1'den görüldüğü gibi bileşik stokiyometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiği vermektedir.



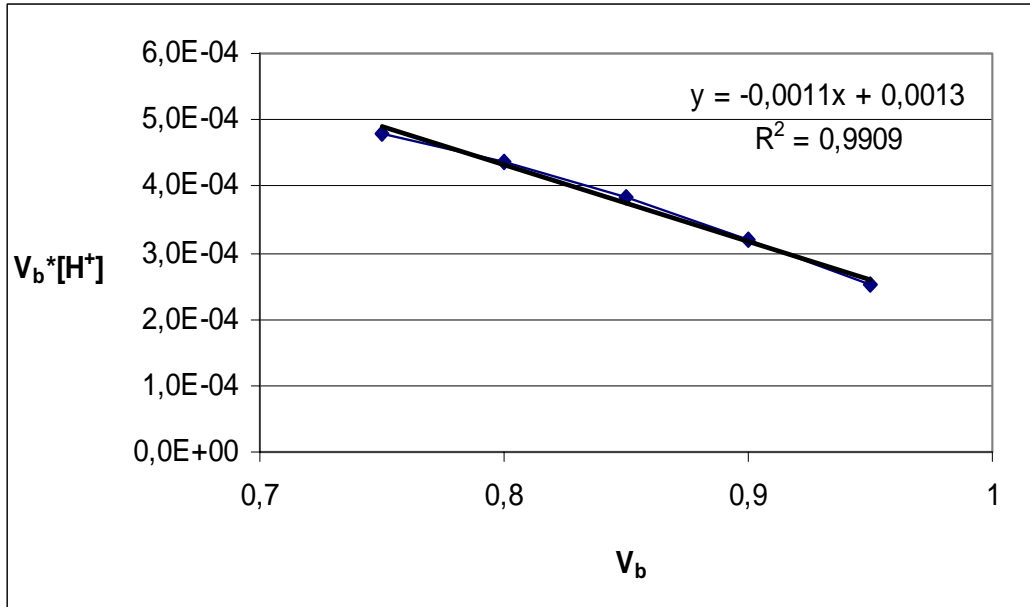
Şekil 4.1. Sülfodiazinin %40 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- mV



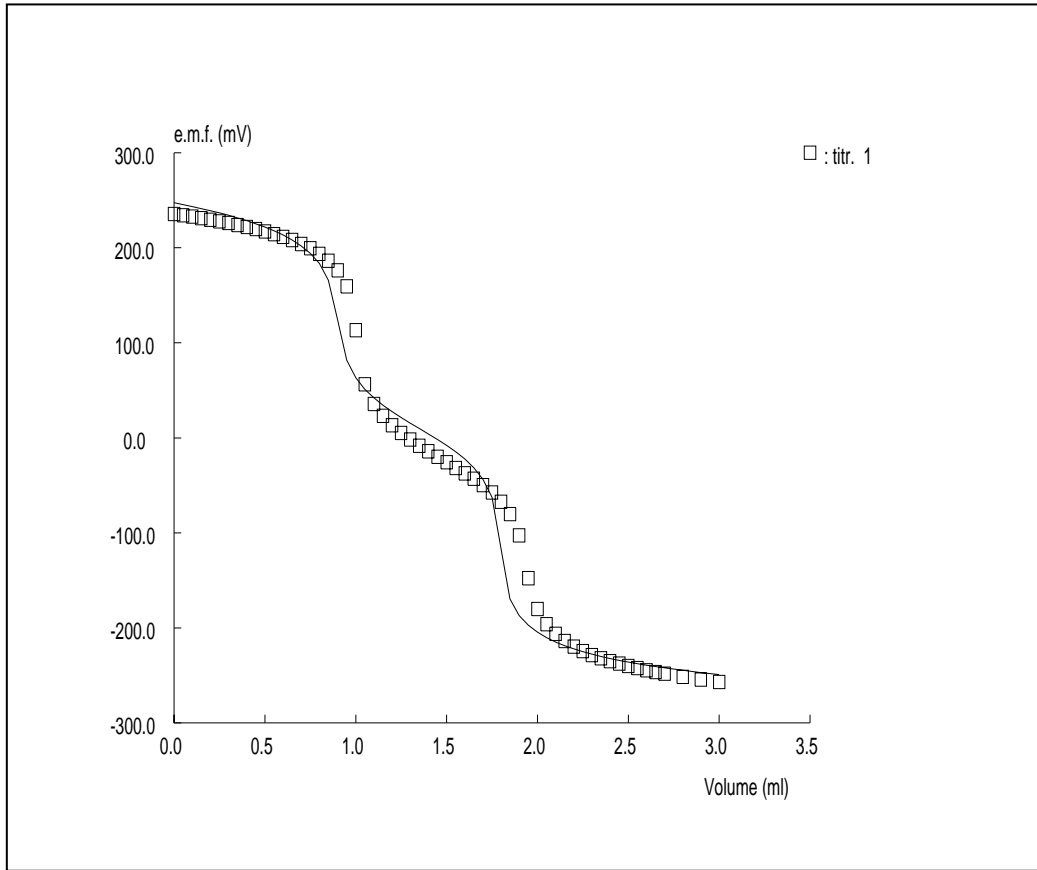
Şekil 4.2. Sülfodiazinin %40 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- pH



Şekil 4.3. Sülfodiazinin %40 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, ϕ - pH



Şekil 4.4. Sülfodiazinin %40 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge



Şekil 4.5. Sülfodiazinin %40 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.1.2. Sülfodiazinin % 50 Metanol – Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

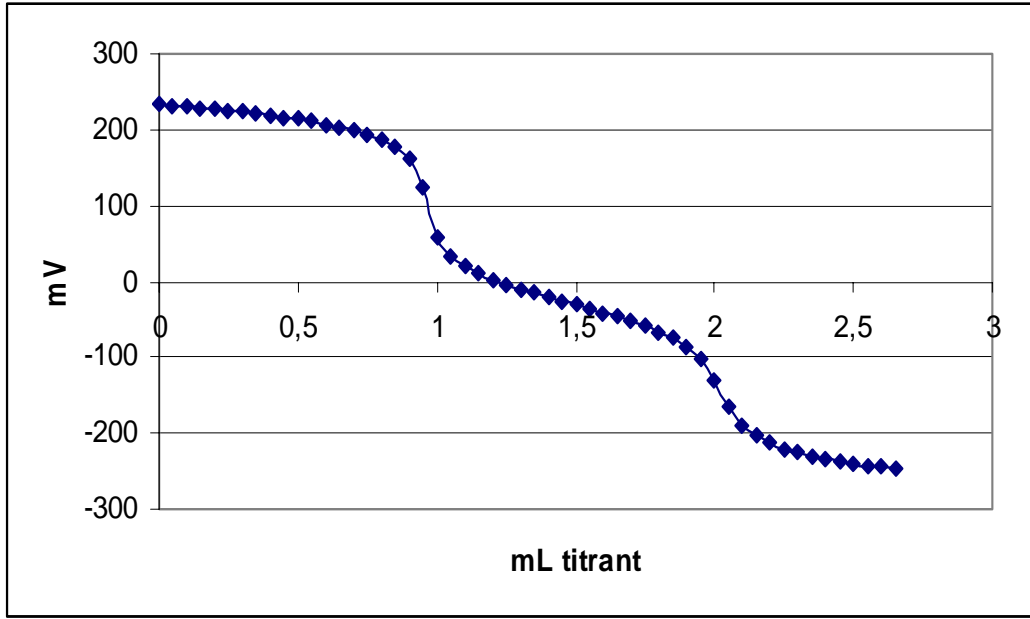
Bu bileşiğin $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinden 15 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir. Veriler, çizelge 4.2'de verilmiştir.

Bu bileşiğin titrasyonuna ait mV- mL titrant, pH – mL titrant, pH- ϕ , Gran ve PKPOT grafikleri, şekil 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 ve 4.10 de verilmiştir.

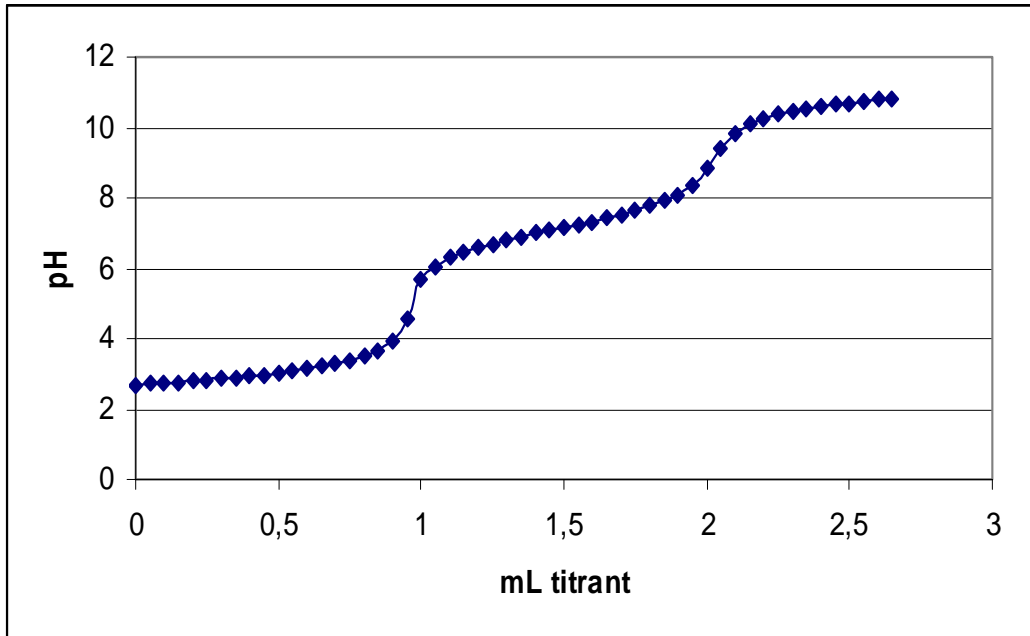
Şekil 4.6' dan görüldüğü gibi bileşik stokiometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiği vermektedir.

Çizelge 4.2. Sülfodiazinin %50 metanol – su ortamında titrasyon verileri

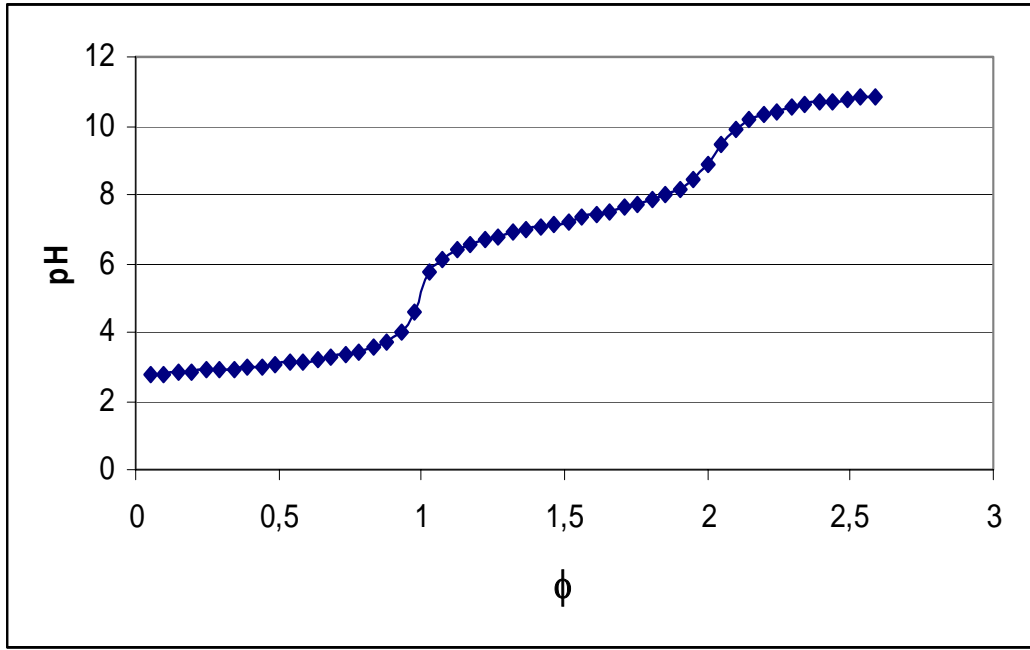
mL	mV	pH	mL	mV	pH
0	233,3	2,689317	1,35	-15,5	6,894861
0,05	231,9	2,712982	1,4	-20,7	6,982759
0,1	230,4	2,738337	1,45	-25,9	7,070656
0,15	228,9	2,763692	1,5	-30,9	7,155172
0,2	227,1	2,794118	1,55	-35,9	7,239689
0,25	225,4	2,822853	1,6	-41,3	7,330967
0,3	223,4	2,85666	1,65	-47,1	7,429006
0,35	221,4	2,890467	1,7	-52,8	7,525355
0,4	219	2,931034	1,75	-59,1	7,631846
0,45	216,5	2,973293	1,8	-66,4	7,75524
0,5	213,7	3,020622	1,85	-75	7,900609
0,55	210,7	3,071332	1,9	-86,3	8,091616
0,6	207,3	3,128803	1,95	-103	8,373901
0,65	203,3	3,196416	2	-129,5	8,821839
0,7	198,8	3,272481	2,05	-164	9,405003
0,75	193,3	3,36545	2,1	-188,8	9,824206
0,8	186,3	3,483773	2,15	-203,6	10,07437
0,85	176,4	3,651116	2,2	-213,3	10,23834
0,9	161,1	3,909736	2,25	-220,1	10,35328
0,95	124,3	4,531778	2,3	-225,4	10,44287
1	57,2	5,665991	2,35	-229,9	10,51893
1,05	33,7	6,063218	2,4	-233,6	10,58147
1,1	20,2	6,291413	2,45	-236,9	10,63725
1,15	10,7	6,451995	2,5	-239,9	10,68796
1,2	2,7	6,587221	2,55	-242,5	10,73191
1,25	-4	6,700473	2,6	-244,9	10,77248
1,3	-10	6,801893	2,65	-247	10,80798



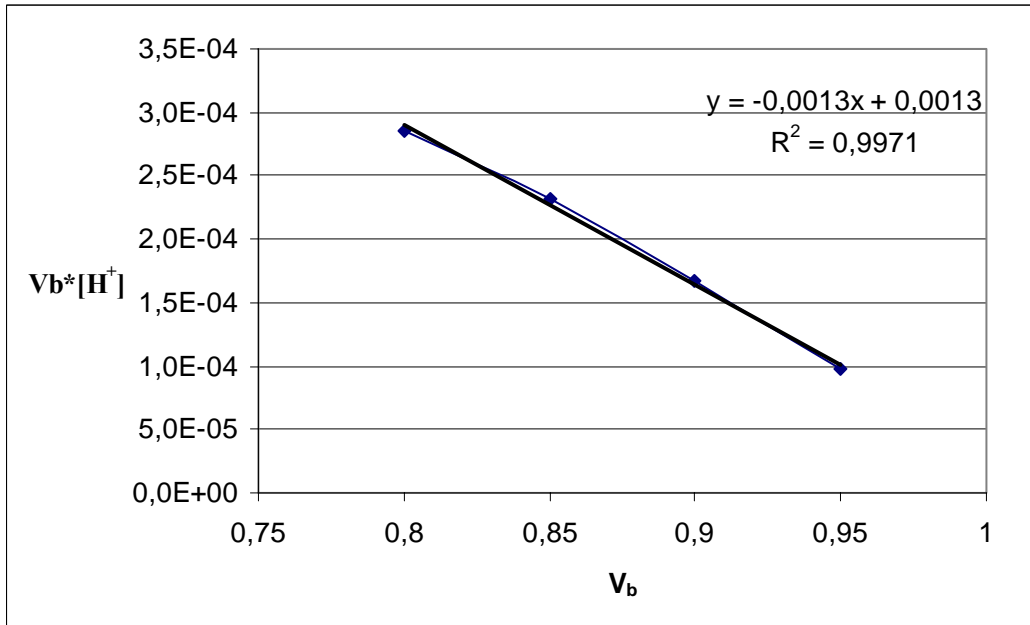
Şekil 4.6. Sülfodiazinin %50 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- mV



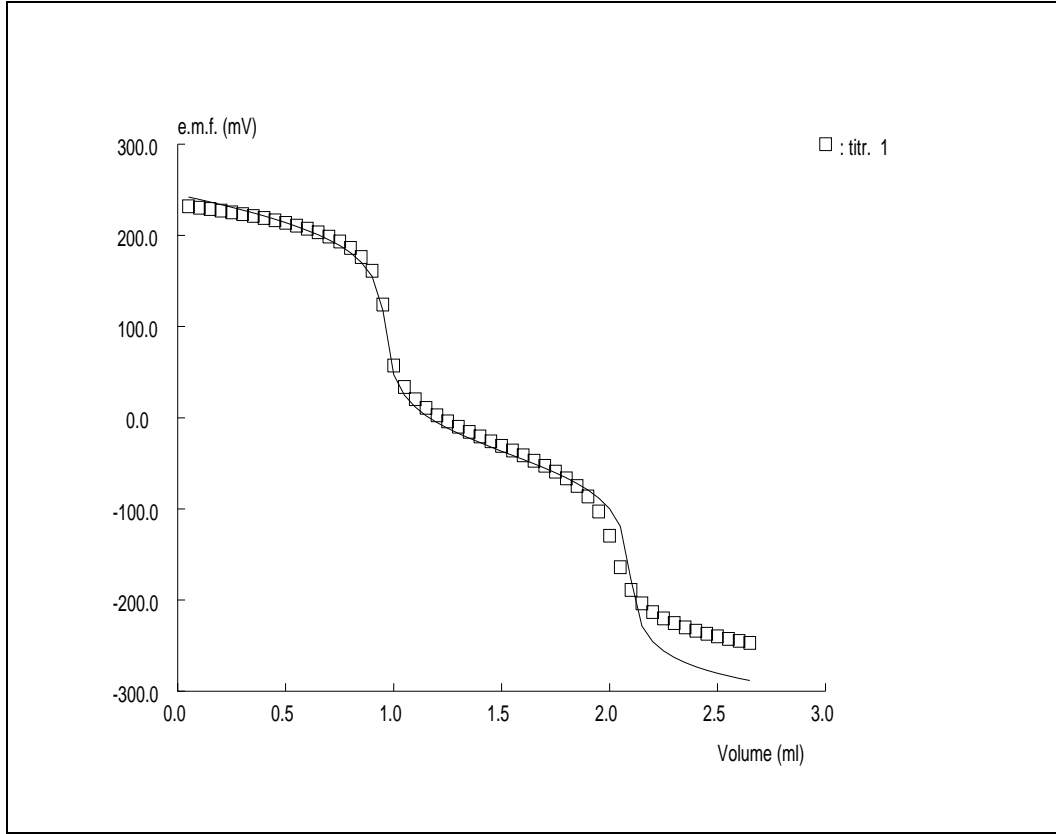
Şekil 4.7. Sülfodiazinin %50 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- pH



Şekil 4.8. Sülfodiazinin %50 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, ϕ - pH



Şekil 4.9. Sülfodiazinin %50 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge



Şekil 4.10. Sülfodiazinin %50 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.1.3. Sülfodiazinin % 60 Metanol –Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

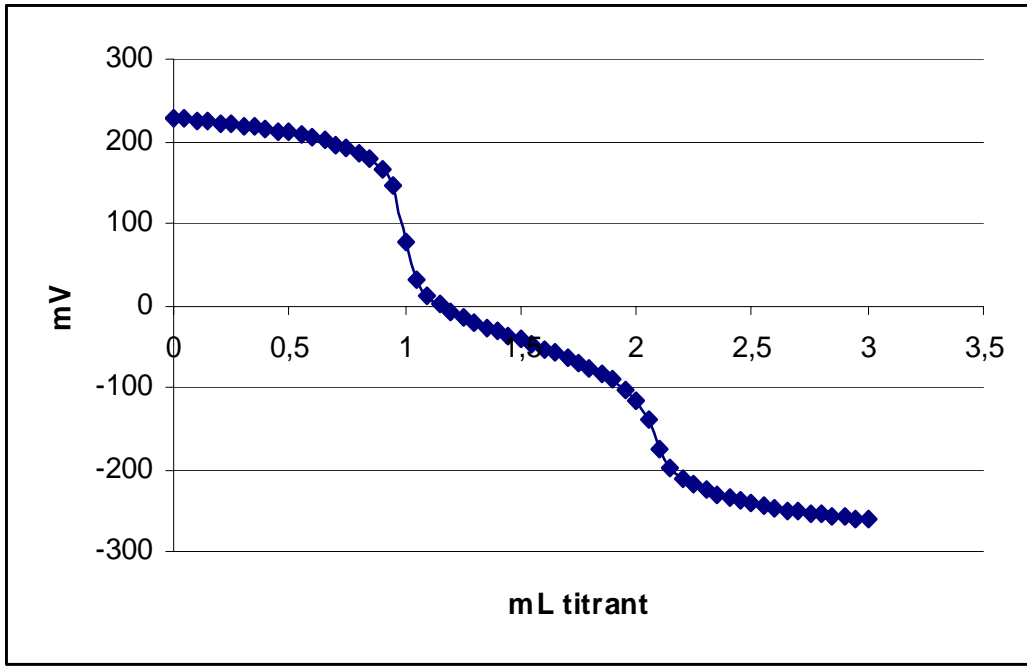
Bu bileşiğin $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinden 15 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir. Veriler, çizelge 4.3'de verilmiştir.

Bu bileşiğin titrasyonuna ait mV- mL titrant, pH – mL titrant, pH- ϕ , Gran ve PKPOT grafikleri, şekil 4.11, 4.12, 4.13, 4.14 ve 4.15'de verilmiştir.

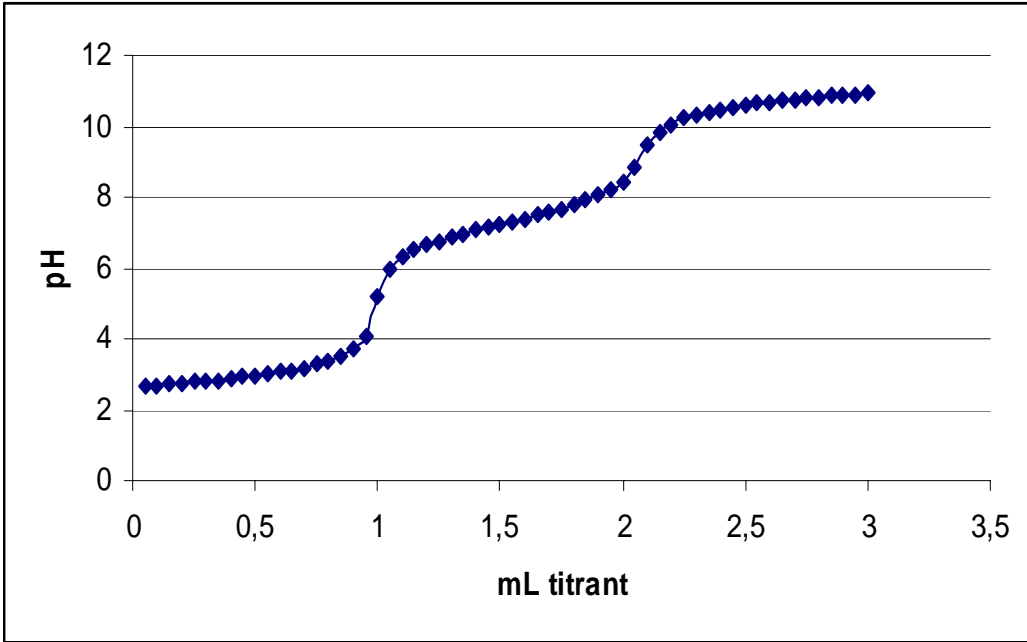
Şekil 4.11' den görüldüğü gibi bileşik stokiometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiği vermektedir.

Çizelge 4.3. Sülfodiazinin %60 metanol – su ortamında titrasyon verileri

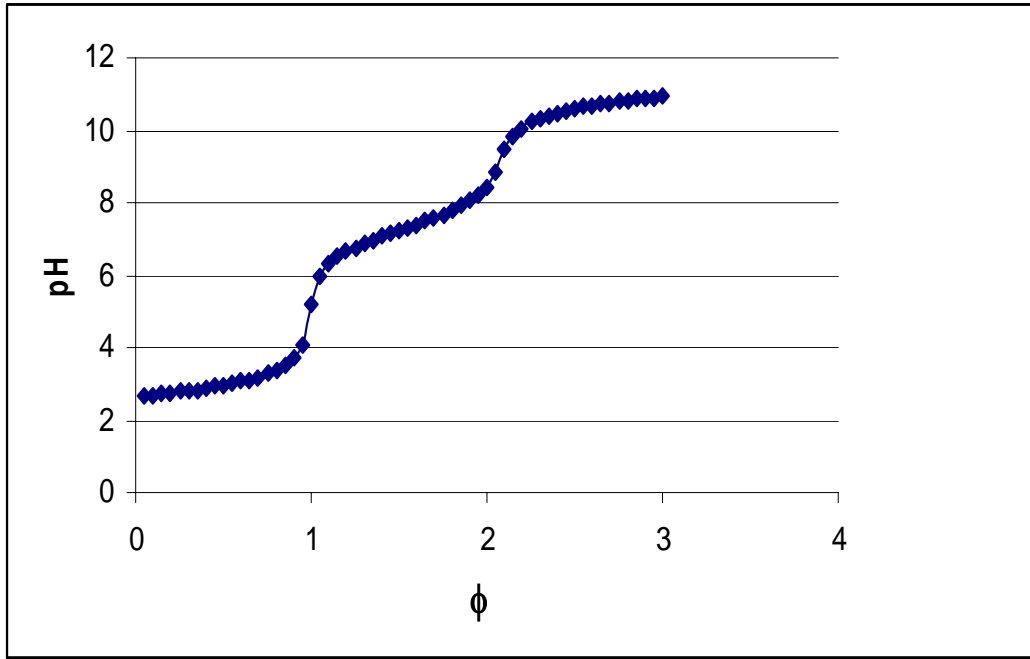
mL	mV	pH	mL	mV	pH
0	228,4	2,647059	1,5	-42,6	7,227857
0,05	227	2,670723	1,55	-47,6	7,312373
0,1	225,6	2,694388	1,6	-52,8	7,40027
0,15	224,1	2,719743	1,65	-58,1	7,489858
0,2	222,3	2,750169	1,7	-63,1	7,574375
0,25	220,5	2,780595	1,75	-69	7,674104
0,3	218,8	2,809331	1,8	-75,7	7,787356
0,35	216,9	2,841447	1,85	-83	7,910751
0,4	214,8	2,876944	1,9	-91,2	8,049358
0,45	212,5	2,915822	1,95	-102,2	8,235294
0,5	210	2,95808	2	-114,8	8,448276
0,55	207,1	3,007099	2,05	-138	8,840433
0,6	204,1	3,057809	2,1	-174,6	9,459094
0,65	200,4	3,120352	2,15	-197,8	9,851251
0,7	196,5	3,186275	2,2	-210,6	10,06761
0,75	191,5	3,270791	2,25	-219,1	10,21129
0,8	185,6	3,370521	2,3	-225,8	10,32454
0,85	177,6	3,505747	2,35	-230,8	10,40906
0,9	166,5	3,693374	2,4	-234,9	10,47836
0,95	146,1	4,038201	2,45	-238,6	10,54091
1	76,3	5,218053	2,5	-241,8	10,595
1,05	30,3	5,995605	2,55	-244,6	10,64233
1,1	12,5	6,296484	2,6	-247,1	10,68458
1,15	0,9	6,492563	2,65	-249,3	10,72177
1,2	-7,9	6,641312	2,7	-251,5	10,75896
1,25	-14,9	6,759635	2,75	-253,3	10,78938
1,3	-21,3	6,867816	2,8	-255	10,81812
1,35	-27	6,964165	2,85	-256,7	10,84686
1,4	-32,5	7,057133	2,9	-258,1	10,87052
1,45	-37,8	7,146721	2,95	-259,6	10,89588



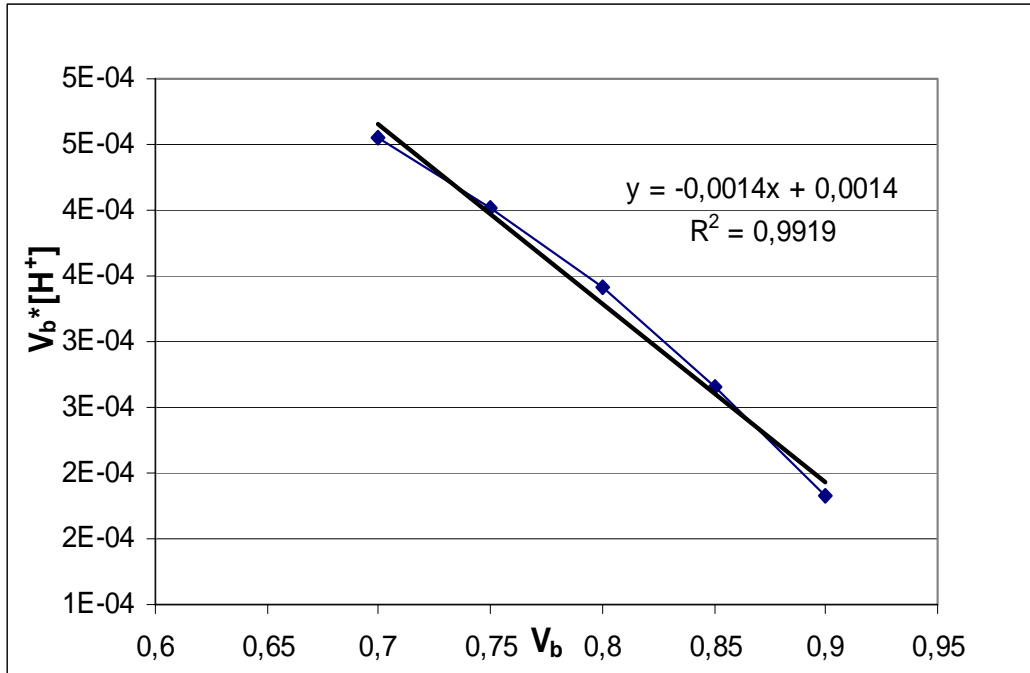
Şekil 4.11. Sülfodiazinin %60 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- mV



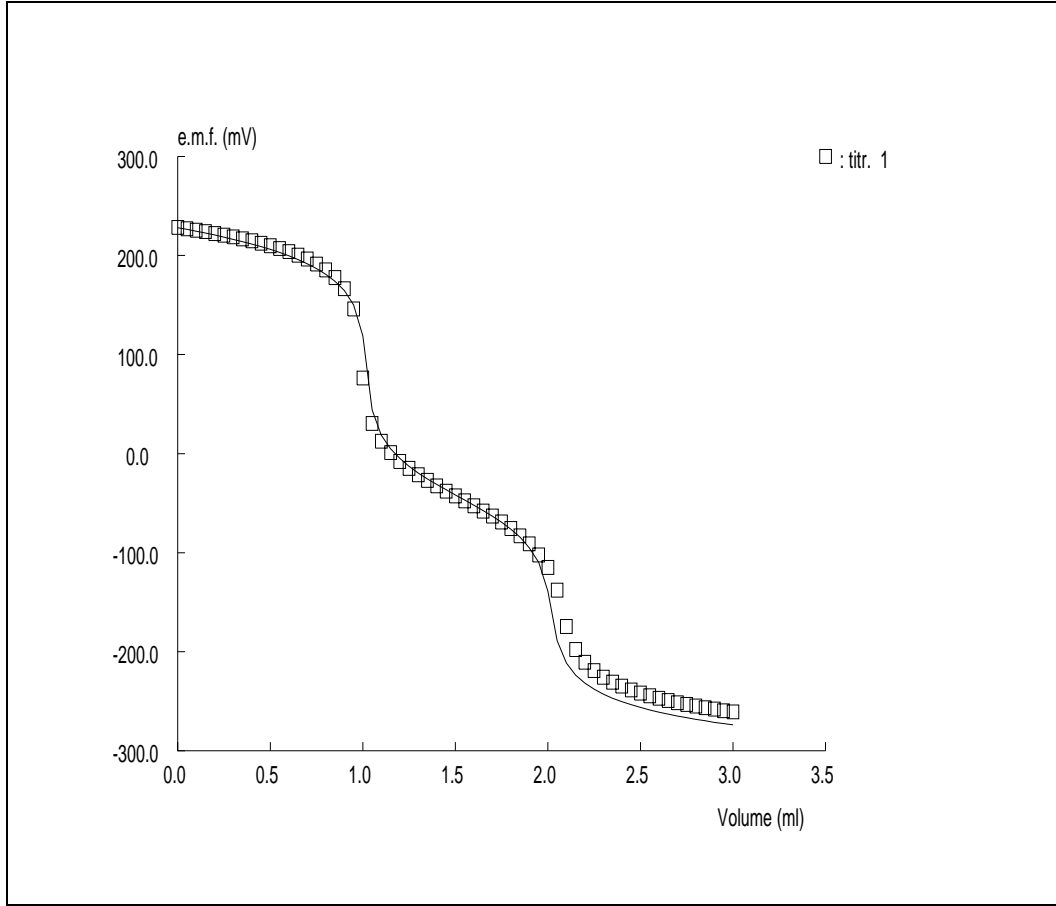
Şekil 4.12. Sülfodiazinin %60 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, mL titrant- pH



Şekil 4.13. Sülfodiazinin %60 MeOH ortamındaki titrasyon grafiği, ϕ - pH



Şekil 4.14. Sülfodiazinin %60 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge



Şekil 4.15. Sülfodiazinin %60 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.2.1. Sülfomerazinin % 40 Metanol –Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

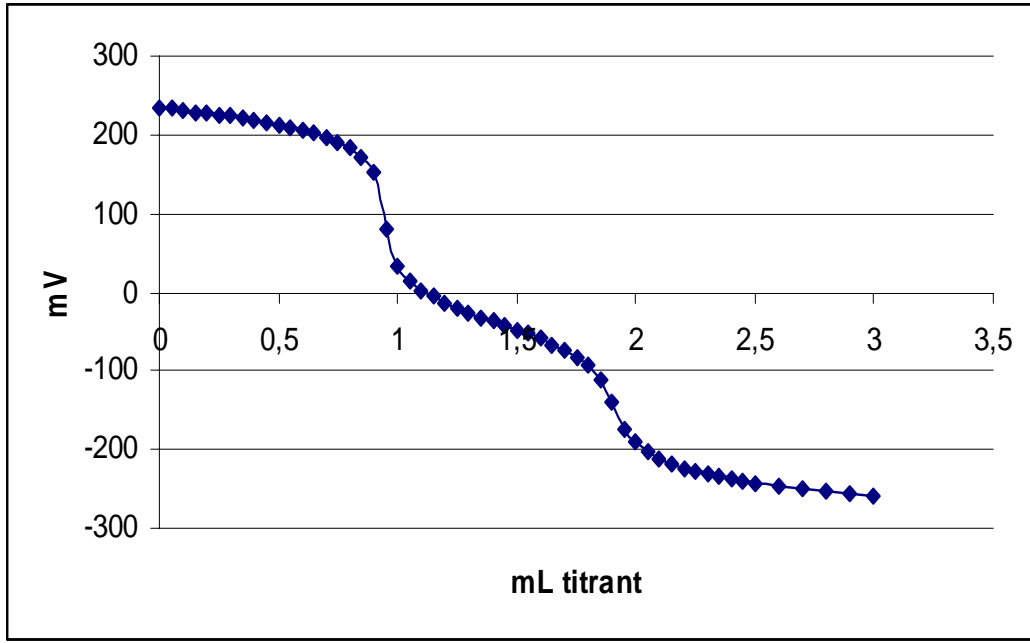
Bu bileşiğin $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinden 15 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir. Veriler, çizelge 4.4'de verilmiştir.

Bu bileşiğin titrasyonuna ait mV- mL titrant, pH – mL titrant, pH- ϕ , Gran ve PKPOT grafikleri, şekil 4.16, 4.17, 4.18, 4.19 ve 4.20'de verilmiştir.

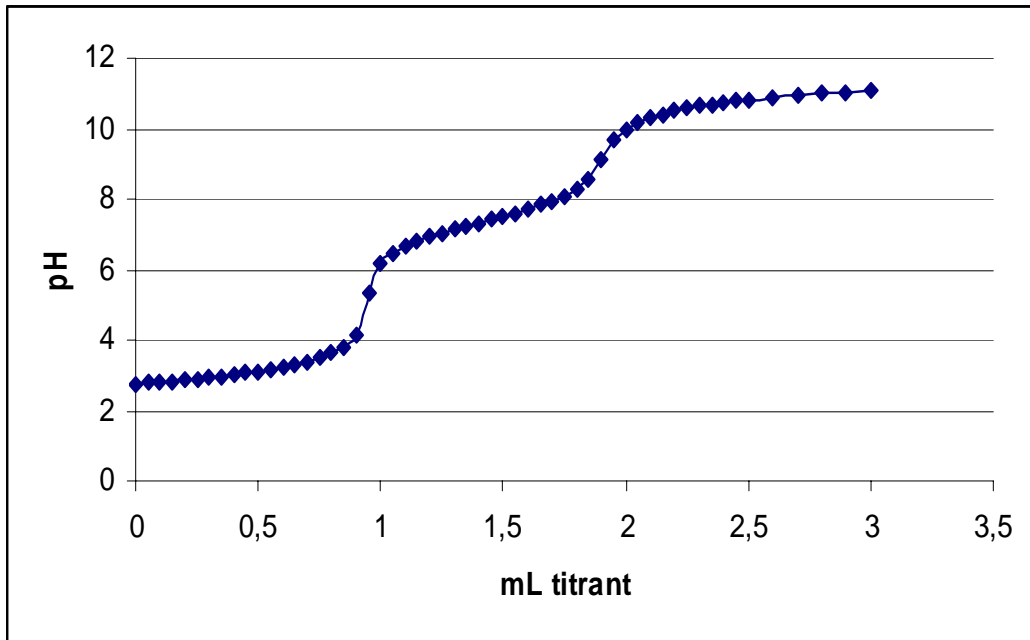
Şekil 4.16'dan görüldüğü gibi bileşik stokiometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiği vermektedir.

Çizelge 4.4. Sülfomerazinin %40 metanol – su ortamında titrasyon verileri

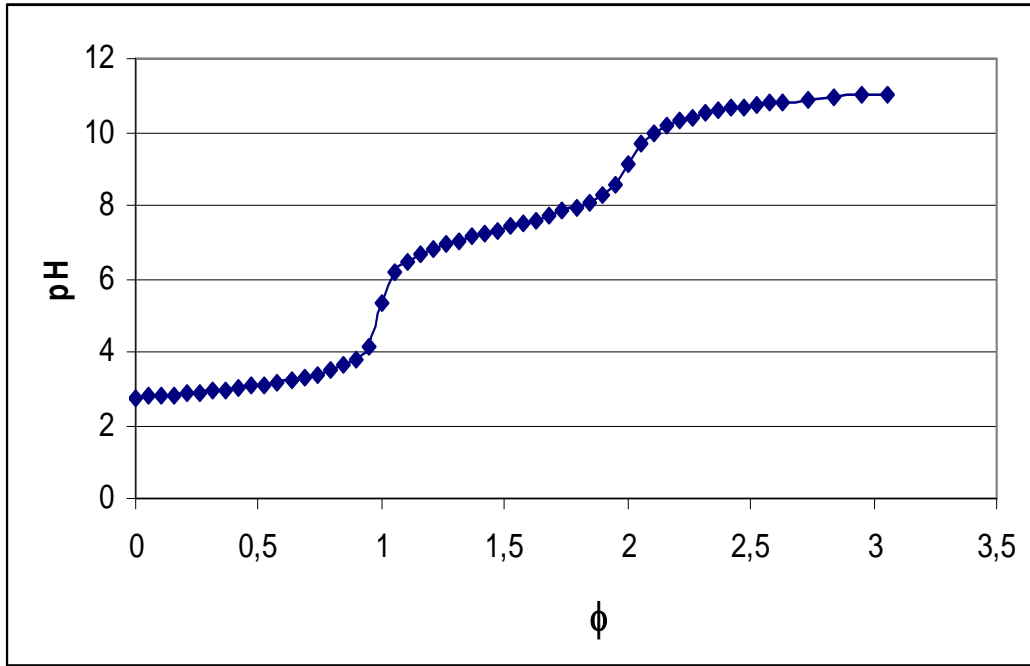
mL	mV	pH	mL	mV	pH
0	234	2,672245	1,4	-36,7	7,095842
0,05	232,6	2,694219	1,45	-42,1	7,1905
0,1	230,9	2,714503	1,5	-47,7	7,281778
0,15	229,2	2,739858	1,55	-53,4	7,367985
0,2	227,5	2,763523	1,6	-59,4	7,450811
0,25	225,6	2,790568	1,65	-66,1	7,530257
0,3	223,5	2,817613	1,7	-73,5	7,609703
0,35	221,3	2,848039	1,75	-82,4	7,692529
0,4	219	2,878465	1,8	-93,6	7,775355
0,45	216,4	2,912272	1,85	-110	7,864943
0,5	213,5	2,947769	1,9	-141,1	7,962982
0,55	210,2	2,990027	1,95	-175	8,067782
0,6	206,4	3,032285	2	-191,3	8,184415
0,65	202,2	3,081305	2,05	-203,3	8,255409
0,7	197	3,133705	2,1	-212,5	8,399087
0,75	190,8	3,194557	2,15	-219	8,544456
0,8	182,4	3,263861	2,2	-224,2	8,811528
0,85	171,1	3,344997	2,25	-228,7	9,225659
0,9	151,6	3,448107	2,3	-232,4	9,692191
0,95	80,5	3,578262	2,35	-235,6	9,966024
1	32,5	3,757437	2,4	-238,5	10,14689
1,05	14,2	4,080291	2,45	-241	10,27874
1,1	2,5	5,172245	2,5	-243,2	10,37677
1,15	-6,1	6,164469	2,6	-247,1	10,5289
1,2	-13,6	6,499155	2,7	-250,6	10,63878
1,25	-19,9	6,707066	2,8	-253,5	10,72498
1,3	-25,9	6,862576	2,9	-256,2	10,79767
1,35	-31,7	6,989351	3,0	-258,7	10,85683



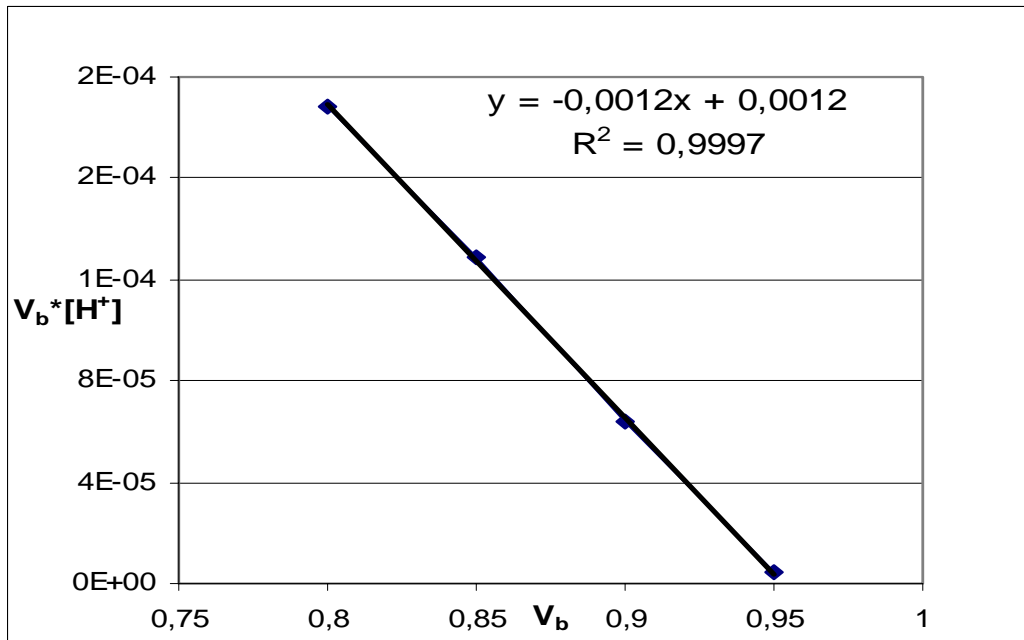
Şekil 4.16. Sülfomerazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - mV



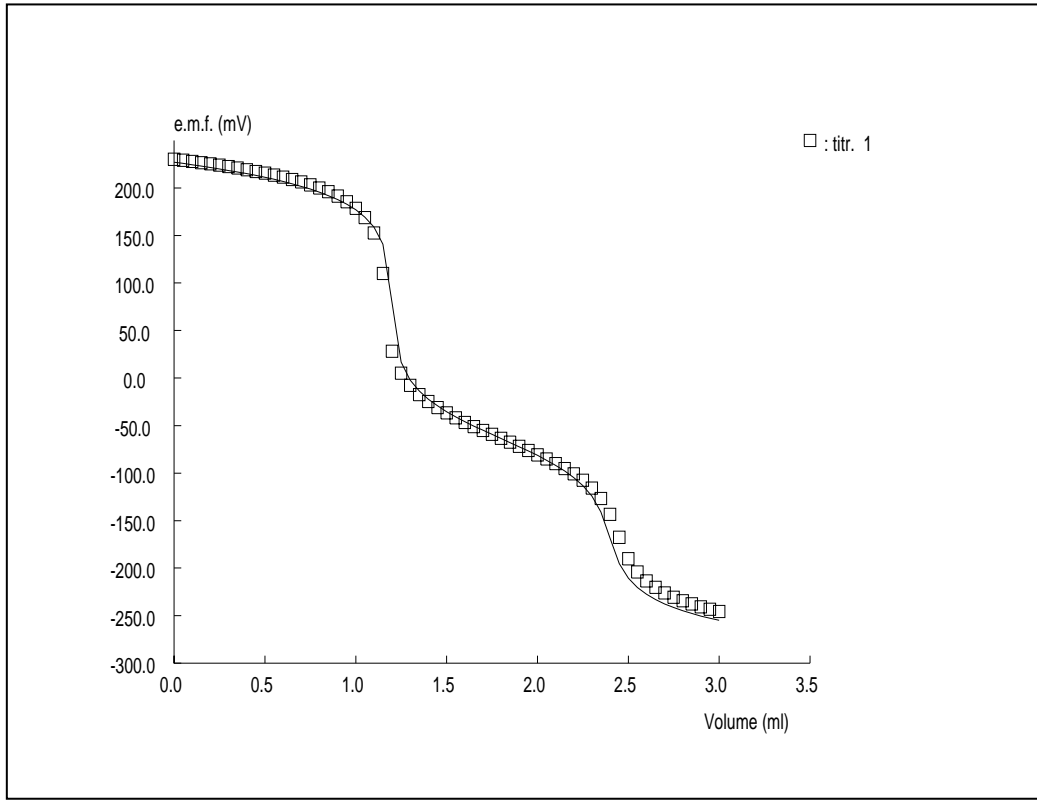
Şekil 4.17. Sülfomerazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - pH



Şekil 4.18. Sülfomerazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ - pH



Şekil 4.19. Sülfomerazinin %40 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge



Şekil 4.20. Sülfomerazinin %40 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.2.2. Sülfomerazinin % 50 Metanol –Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

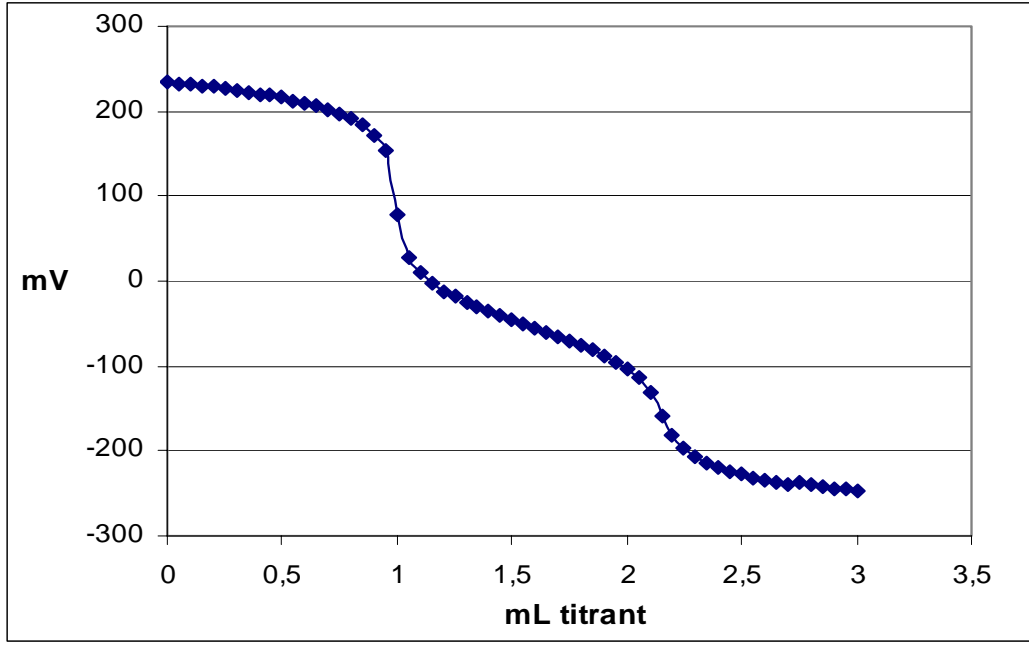
Bu bileşiğin $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinden 15 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir. Veriler, çizelge 4.5'de verilmiştir.

Bu bileşiğin titrasyonuna ait mV- mL titrant, pH – mL titrant, pH- ϕ , Gran ve PKPOT grafikleri, şekil 4.21, 4.22, 4.23, 4.24 ve 4.25'de verilmiştir.

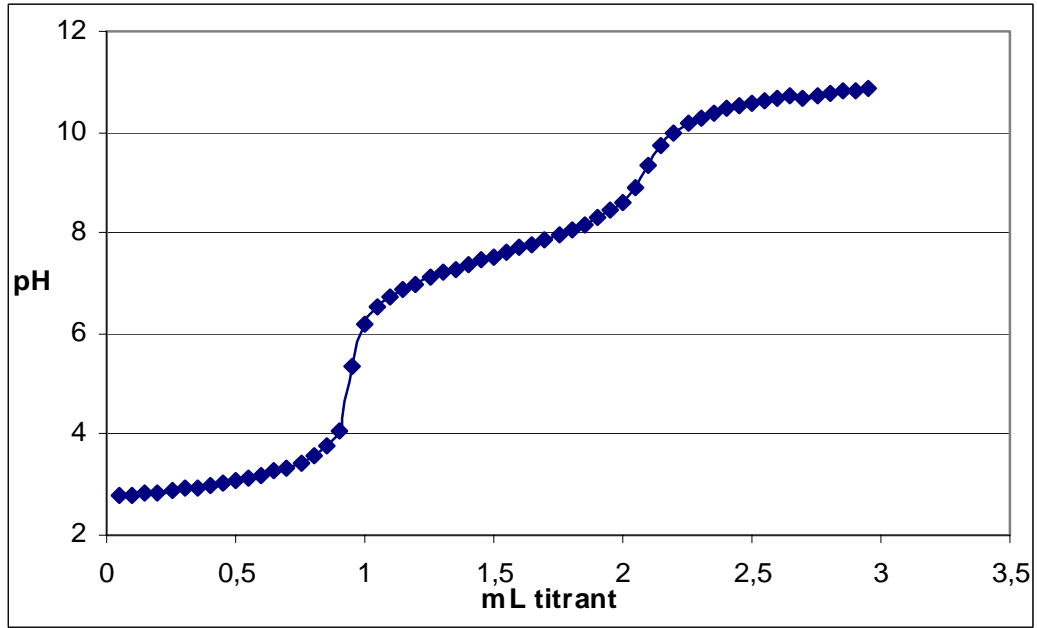
Şekil 4.21'den görüldüğü gibi bileşik stokiometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiği vermektedir.

Çizelge 4.5. Sülfomerazinin %50 metanol – su ortamında titrasyon verileri

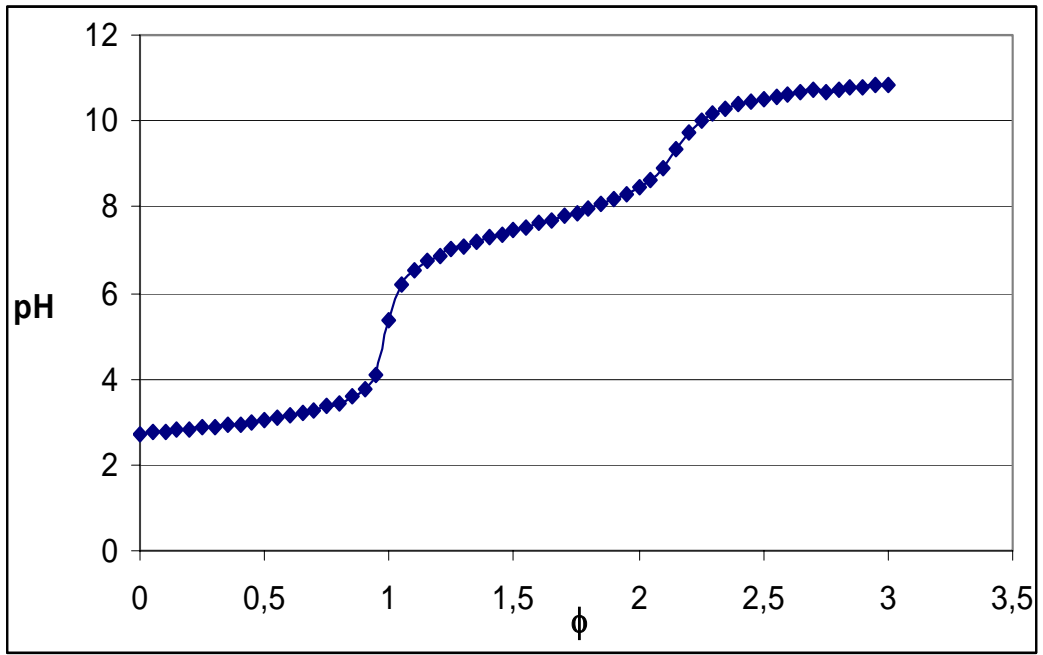
mL	mV	pH	mL	mV	pH
0	234,3	2,719574	1,5	-45,6	7,450811
0,05	232,9	2,743239	1,55	-50,5	7,533638
0,1	231,4	2,768594	1,6	-55,2	7,613083
0,15	229,9	2,793949	1,65	-60	7,694219
0,2	228,3	2,820994	1,7	-64,8	7,775355
0,25	226,6	2,84973	1,75	-70	7,863252
0,3	224,7	2,881846	1,8	-75,7	7,959601
0,35	222,7	2,915652	1,85	-81,8	8,062711
0,4	220,5	2,95284	1,9	-88,4	8,174273
0,45	218,3	2,990027	1,95	-95,7	8,297667
0,5	215,7	3,033976	2	-104,1	8,439655
0,55	212,9	3,081305	2,05	-114	8,606998
0,6	209,7	3,135396	2,1	-131	8,894354
0,65	206,1	3,196247	2,15	-157,7	9,345673
0,7	202	3,265551	2,2	-181,4	9,746281
0,75	197	3,350068	2,25	-196	9,99307
0,8	190,9	3,453178	2,3	-206,3	10,16717
0,85	182,9	3,588404	2,35	-213,6	10,29057
0,9	171,5	3,781102	2,4	-219,4	10,38861
0,95	153,1	4,092123	2,45	-223,8	10,46298
1	78,7	5,34973	2,5	-227,7	10,5289
1,05	27,8	6,210108	2,55	-231,2	10,58807
1,1	8,9	6,529581	2,6	-234,2	10,63878
1,15	-2,9	6,72904	2,65	-236,7	10,68103
1,2	-11,7	6,877789	2,7	-238,9	10,71822
1,25	-18,9	6,999493	2,75	-236,8	10,68272
1,3	-25,2	7,105984	2,8	-239,3	10,72498
1,35	-30,9	7,202333	2,85	-241,5	10,76217
1,4	-35,9	7,286849	2,9	-243,6	10,79767
1,45	-40,9	7,371366	2,95	-245,5	10,82978



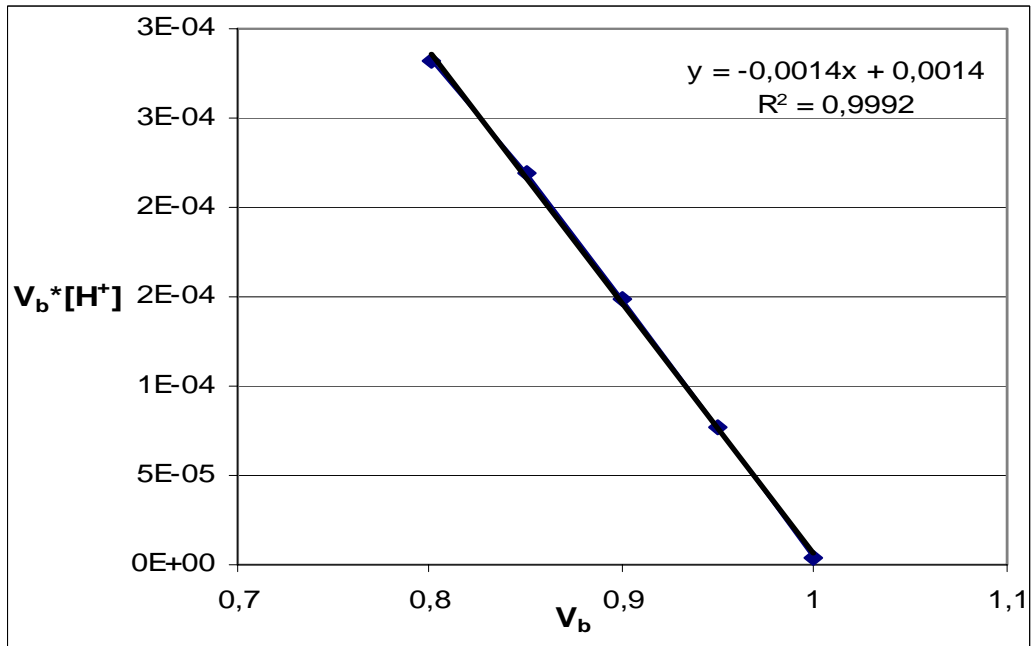
Şekil 4.21. Sülfomerazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - mV



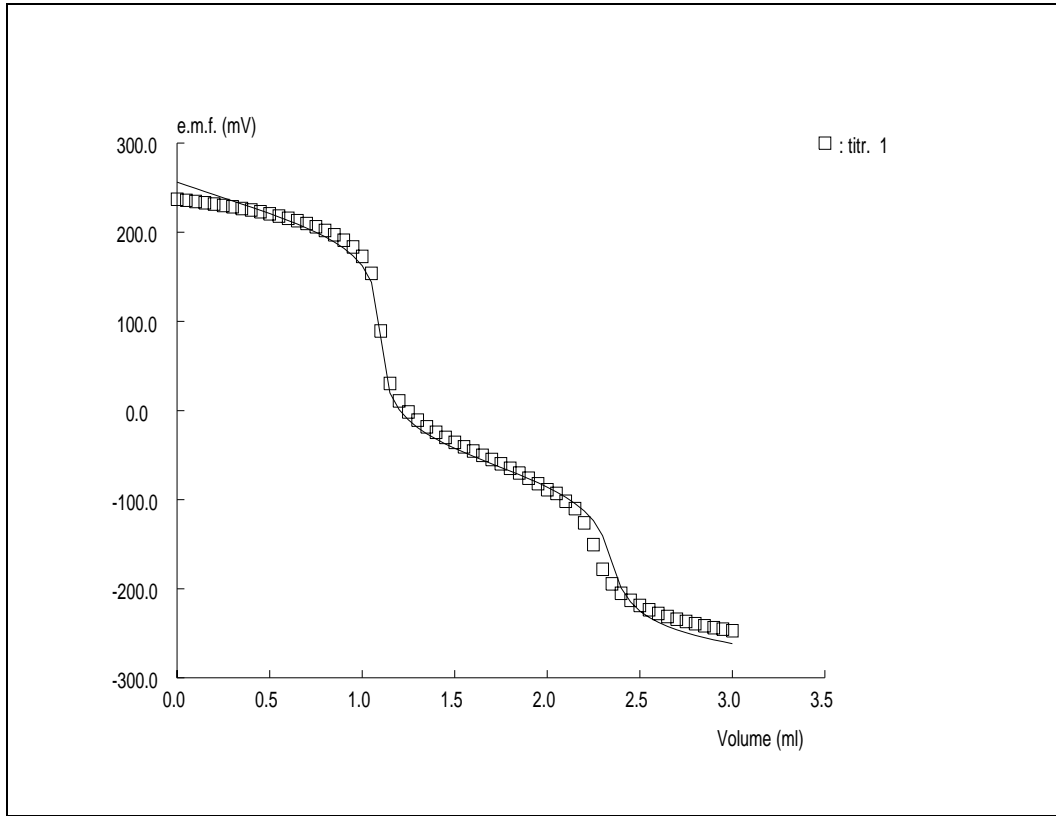
Şekil 4.22. Sülfomerazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - pH



Şekil 4.23. Sülfomerazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ - pH



Şekil 4.24. Sülfomerazinin %50 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge



Şekil 4.25. Sülfomerazinin %50 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.2.3. Sülfomerazinin % 60 Metanol –Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

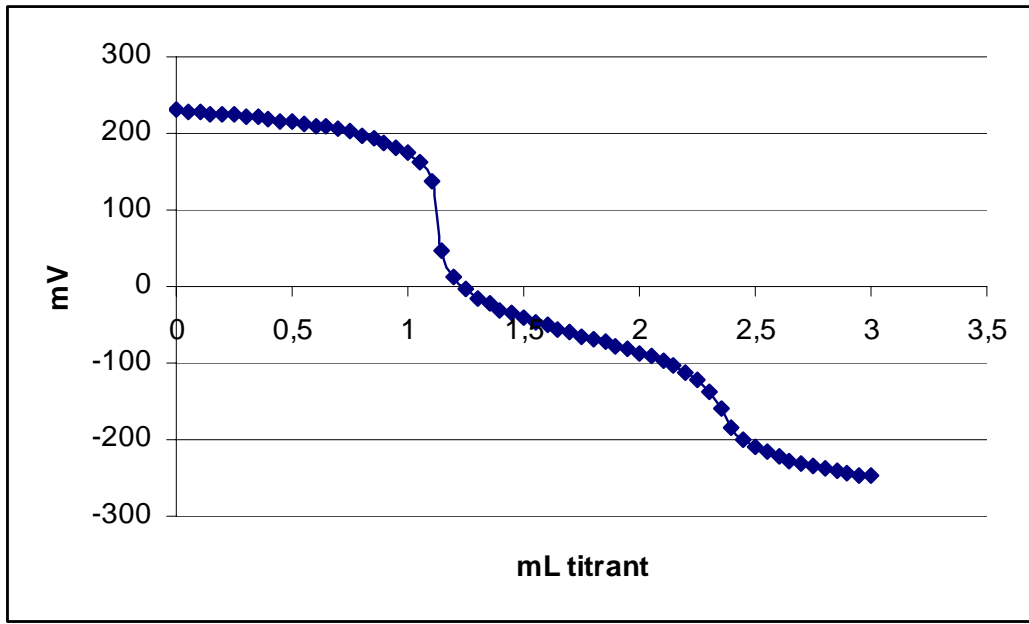
Bu bileşiğin $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinden 15 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir. Veriler, çizelge 4.6'da verilmiştir.

Bu bileşiğin titrasyonuna ait mV- mL titrant, pH – mL titrant, pH- ϕ , Gran ve PKPOT grafikleri, şekil 4.26, 4.27, 4.28, 4.29 ve 4.30'da verilmiştir.

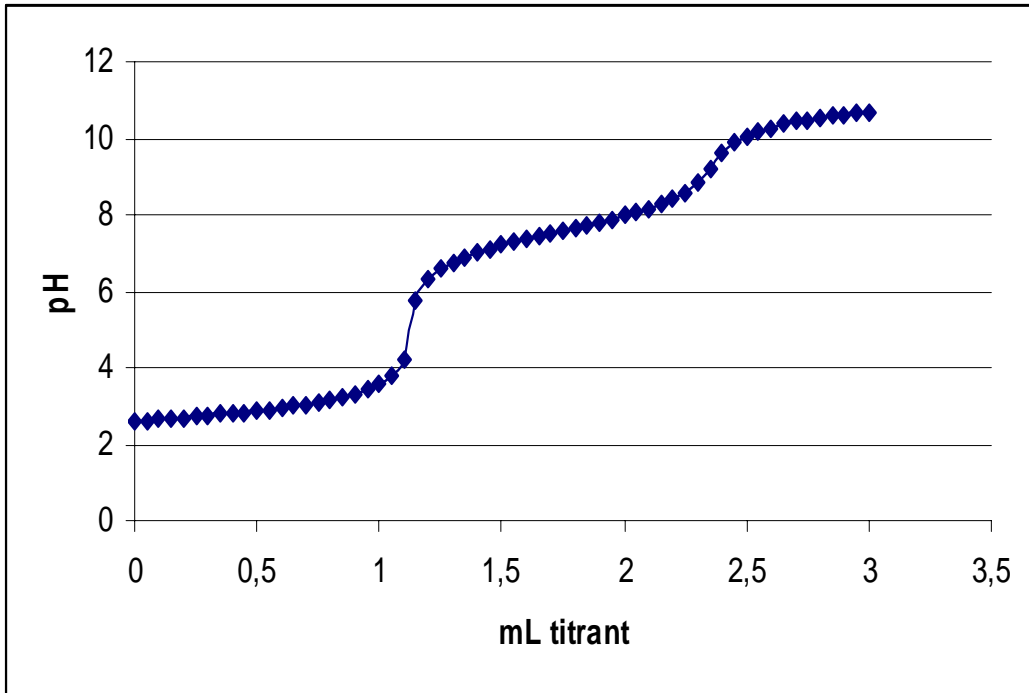
Şekil 4.26'dan görüldüğü gibi bileşik stokiyometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiği vermektedir.

Çizelge 4.6. Sülfomerazinin %60 metanol – su ortamında titrasyon verileri

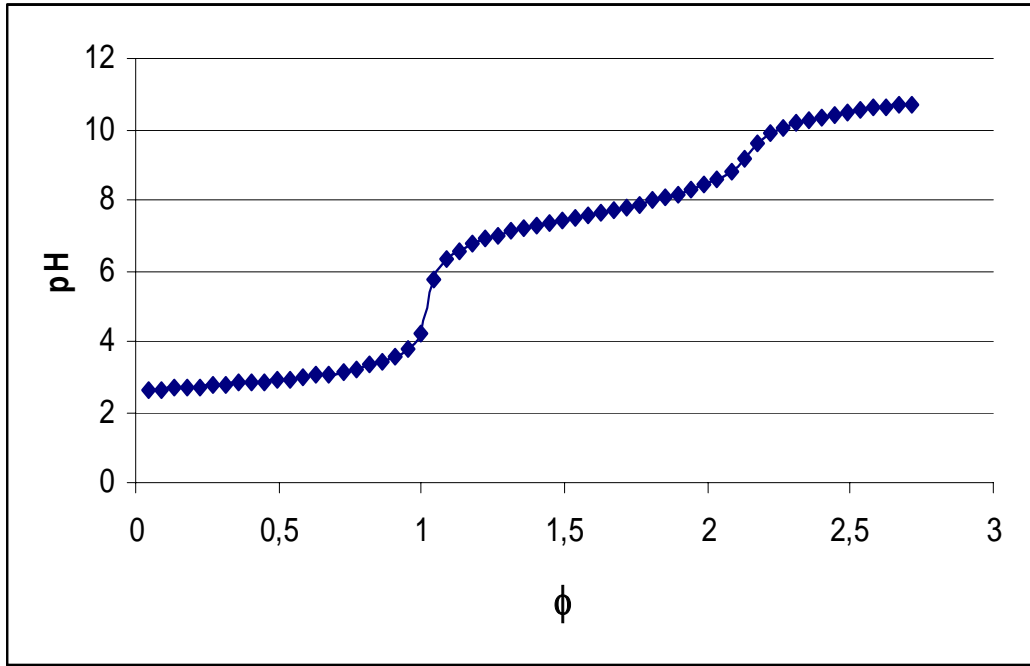
mL	mV	pH	mL	mV	pH
0	230,2	2,609872	1,55	-45,9	7,276876
0,05	229	2,630156	1,6	-50,8	7,359703
0,1	227,8	2,650439	1,65	-55,2	7,434077
0,15	226,4	2,674104	1,7	-59,7	7,510142
0,2	225	2,697769	1,75	-64,1	7,584517
0,25	223,6	2,721433	1,8	-68,3	7,65551
0,3	222,1	2,746788	1,85	-72,7	7,729885
0,35	220,4	2,775524	1,9	-77,3	7,80764
0,4	218,6	2,80595	1,95	-81,9	7,885396
0,45	216,8	2,836376	2	-86,9	7,969912
0,5	214,8	2,870183	2,05	-92,1	8,057809
0,55	212,7	2,90568	2,1	-97,9	8,155849
0,6	210,4	2,944557	2,15	-104,5	8,26741
0,65	207,9	2,986815	2,2	-112,4	8,400947
0,7	205	3,035835	2,25	-123	8,580122
0,75	201,8	3,089926	2,3	-137,3	8,821839
0,8	198,1	3,152468	2,35	-159,5	9,197093
0,85	193,8	3,225152	2,4	-182,9	9,59263
0,9	188,7	3,311359	2,45	-198,9	9,863083
0,95	182,2	3,421231	2,5	-209,4	10,04057
1	173,8	3,563218	2,55	-217,1	10,17072
1,05	161	3,779581	2,6	-223,1	10,27214
1,1	136,1	4,200473	2,65	-228,2	10,35835
1,15	45,6	5,730223	2,7	-232,3	10,42765
1,2	12	6,298174	2,75	-235,8	10,48682
1,25	-3,9	6,566937	2,8	-238,8	10,53753
1,3	-14,8	6,751183	2,85	-241,5	10,58316
1,35	-23	6,88979	2,9	-243,9	10,62373
1,4	-30,1	7,009804	2,95	-246,2	10,66261
1,5	-41,1	7,19574	3	-248,2	10,69642



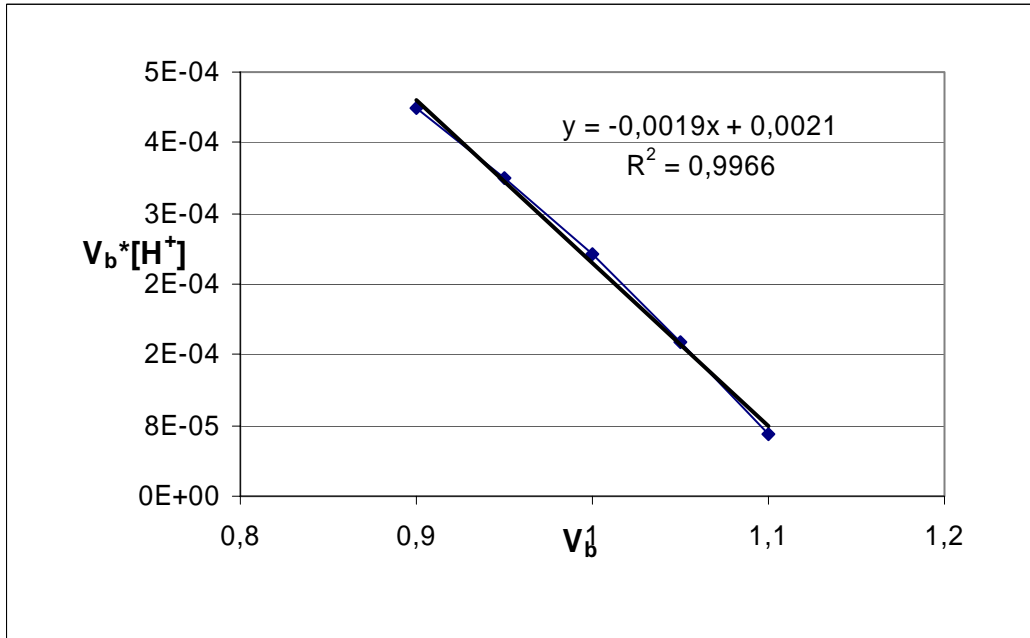
Şekil 4.26. Sülfomerazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - mV



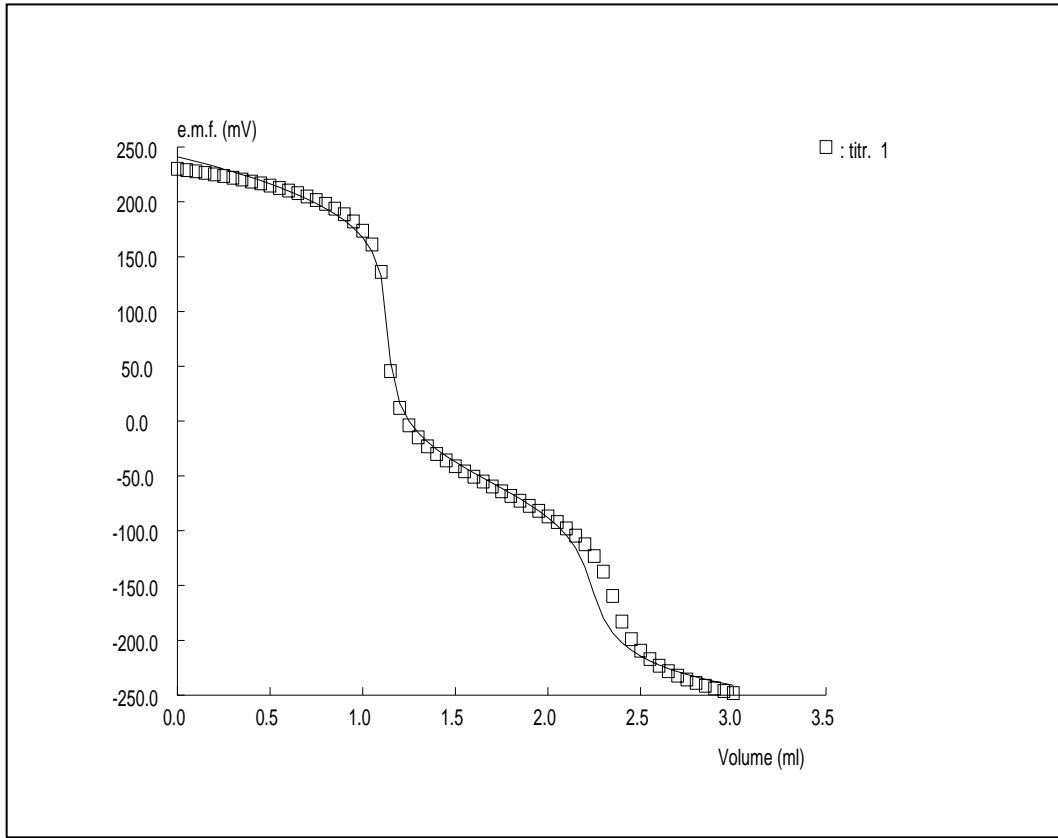
Şekil 4.27. Sülfomerazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - pH



Şekil 4.28. Sülfomerazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ – pH



Şekil 4.29. Sülfomerazinin %60 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge



Şekil 4.30. Sülfomerazinin %60 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.3.1 Sülfometazinin % 40 Metanol –Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

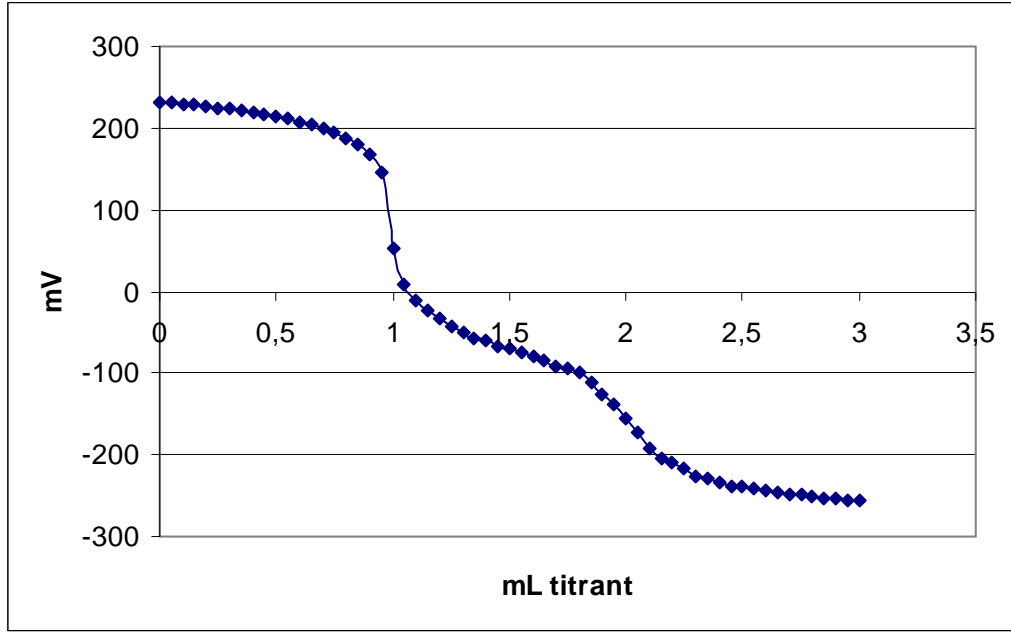
Bu bileşiğin $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinden 15 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir. Veriler, çizelge 4.7 de verilmiştir.

Bu bileşiğin titrasyonuna ait mV- mL titrant, pH – mL titrant, pH- ϕ , Gran ve PKPOT grafikleri, şekil 4.31, 4.32, 4.33, 4.34 ve 4.35'de verilmiştir.

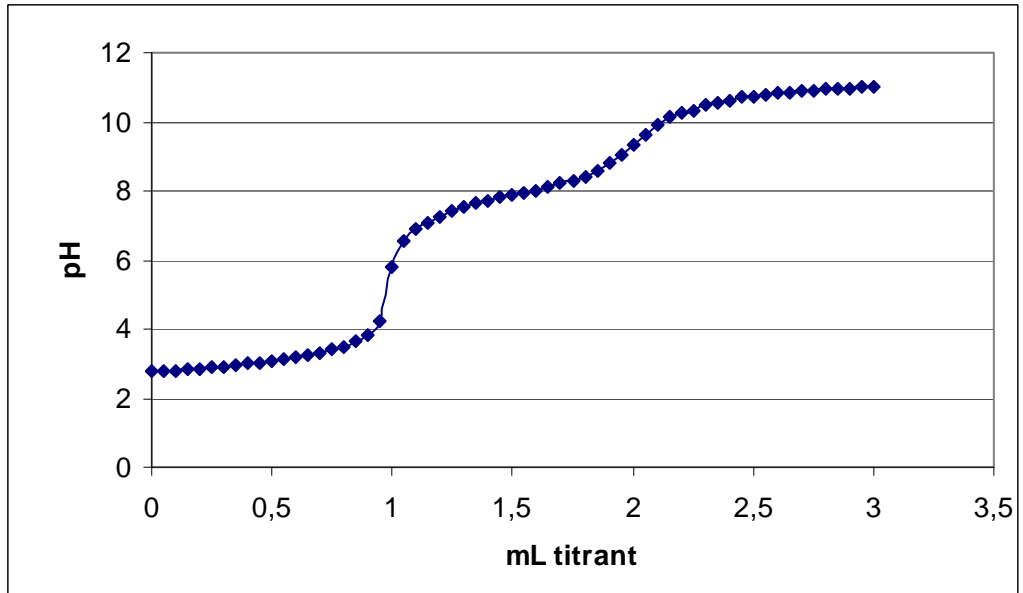
Şekil 4.31'den görüldüğü gibi bileşik stokiometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiği vermektedir.

Çizelge 4.7. Sülfometazinin %40 metanol – su ortamında titrasyon verileri

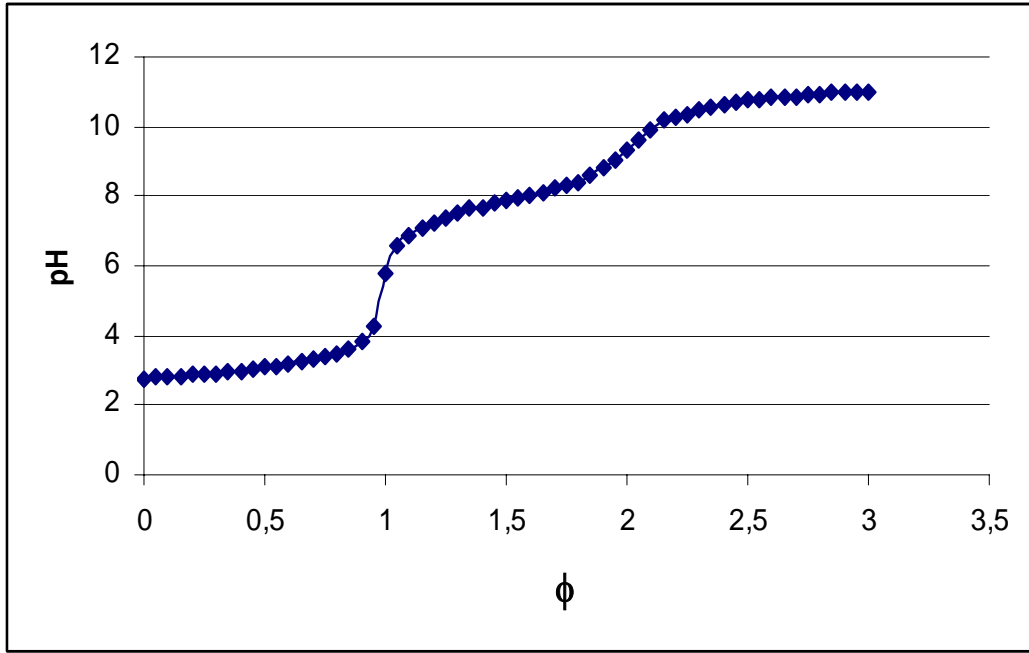
mL	mV	pH	mL	mV	pH
0	232,6	2,760311	1,5	-70,7	7,887086
0,05	231,2	2,783976	1,55	-74,1	7,944557
0,1	229,9	2,80595	1,6	-78,9	8,025693
0,15	228,2	2,834686	1,65	-85	8,128803
0,2	226,6	2,861731	1,7	-92,1	8,248817
0,25	224,9	2,890467	1,75	-94,3	8,286004
0,3	223	2,922583	1,8	-100,2	8,385734
0,35	221,1	2,954699	1,85	-112,1	8,586883
0,4	218,9	2,991886	1,9	-125,5	8,813387
0,45	216,5	3,032454	1,95	-137,5	9,016227
0,5	214	3,074713	2	-155,1	9,313725
0,55	211,1	3,123732	2,05	-172,9	9,614604
0,6	207,9	3,177823	2,1	-191,9	9,935767
0,65	204,2	3,240365	2,15	-205,1	10,15889
0,7	200	3,311359	2,2	-210	10,24172
0,75	194,9	3,397566	2,25	-215,6	10,33638
0,8	188,5	3,505747	2,3	-226,3	10,51724
0,85	180,4	3,642664	2,35	-229,9	10,57809
0,9	168,1	3,850575	2,4	-233,3	10,63556
0,95	145	4,241041	2,45	-238	10,71501
1	53,1	5,794456	2,5	-239,6	10,74206
1,05	7,7	6,561866	2,55	-241,3	10,77079
1,1	-11	6,877958	2,6	-244,3	10,8215
1,15	-23,4	7,087559	2,65	-246,2	10,85362
1,2	-33	7,249831	2,7	-247,5	10,87559
1,25	-42	7,401961	2,75	-249	10,90095
1,3	-50	7,537187	2,8	-251,5	10,9432
1,35	-56,5	7,647059	2,85	-253	10,96856
1,4	-59	7,689317	2,9	-253,6	10,9787
1,45	-67,5	7,832995	2,95	-254,9	11,00068



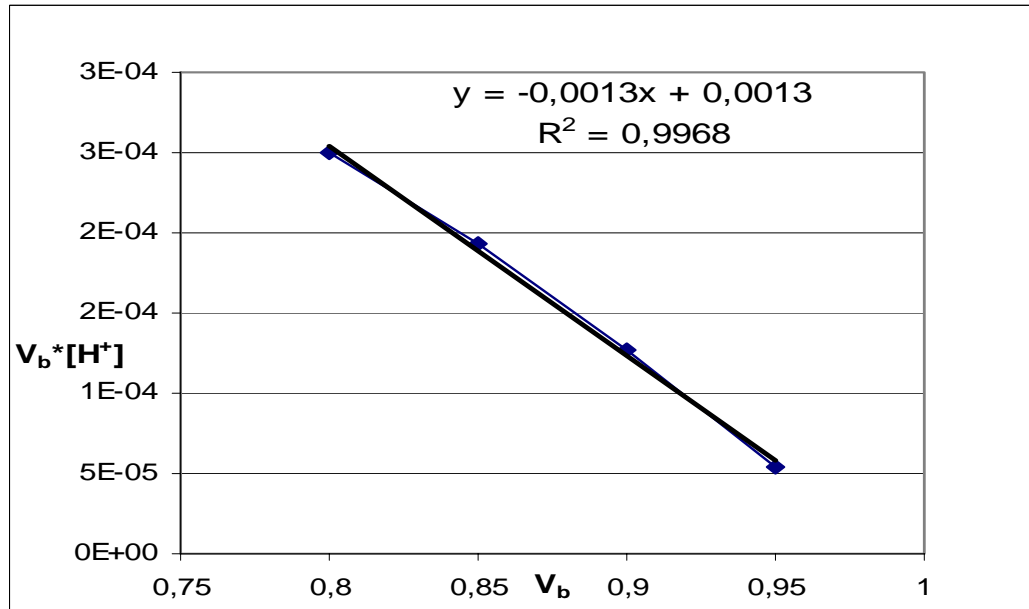
Şekil 4.31. Sülfometazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - mV



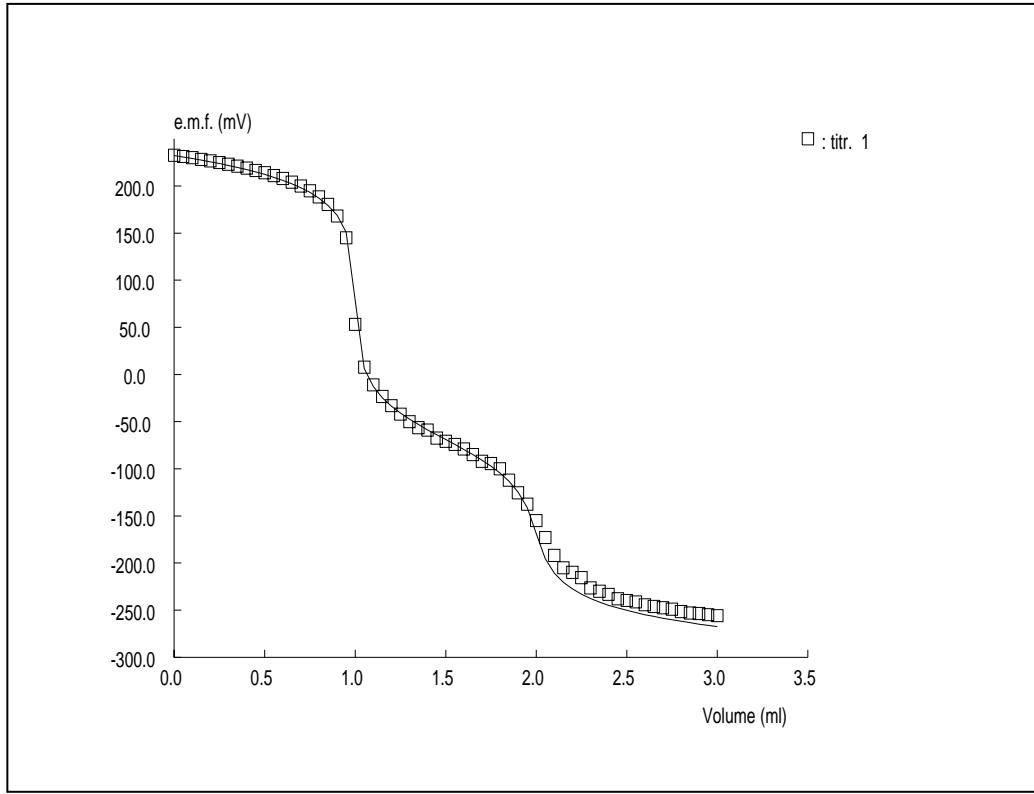
Şekil 4.32. Sülfometazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - pH



Şekil 4.33. Sülfometazinin %40 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ - pH



Şekil 4.34. Sülfometazinin %40 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge



Şekil 4.35. Sülfometazinin %40 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.3.2 Sülfometazinin % 50 Metanol –Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

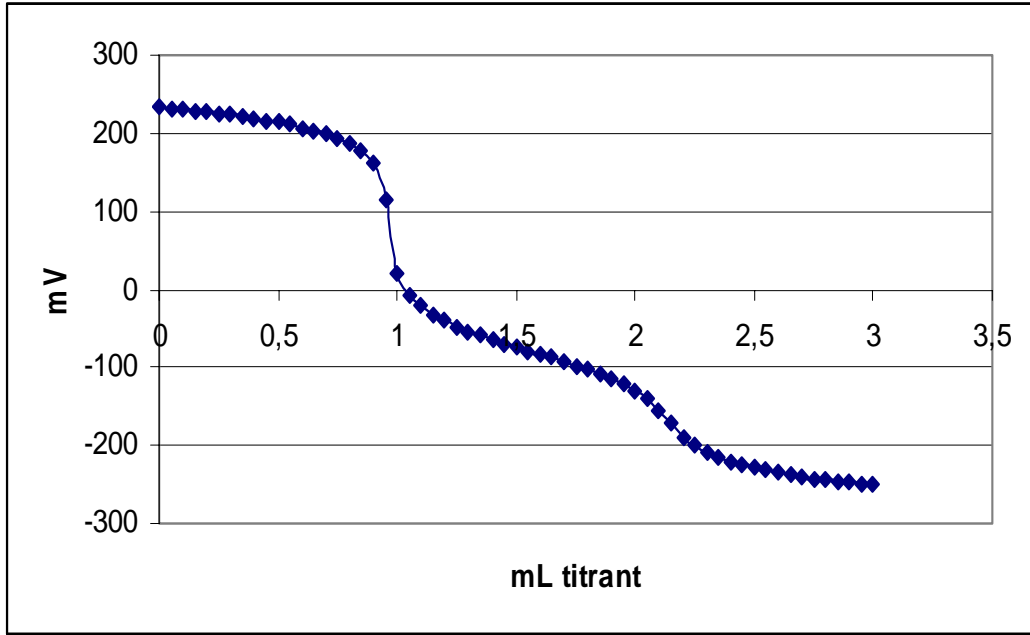
Bu bileşiğin $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinden 15 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir. Veriler, çizelge 4.8 de verilmiştir.

Bu bileşiğin titrasyonuna ait mV- mL titrant, pH – mL titrant, pH- ϕ , Gran ve PKPOT grafikleri, şekil 4.36, 4.37, 4.38, 4.39 ve 4.40'da verilmiştir.

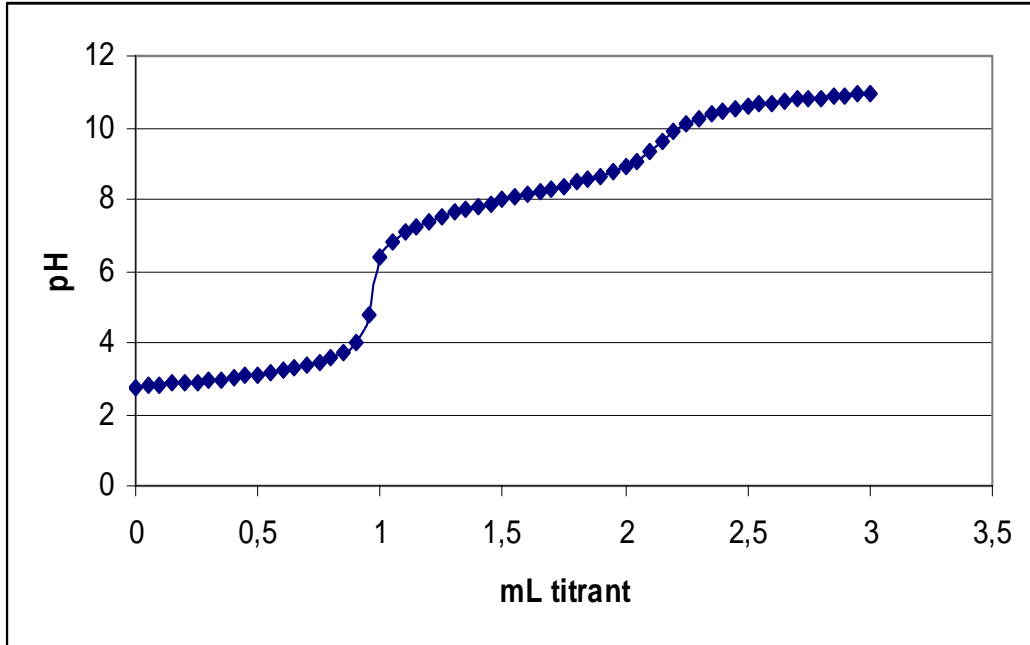
Şekil 4.36'dan görüldüğü gibi bileşik stokiometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiği vermektedir.

Çizelge 4.8. Sülfometazinin %50 metanol – su ortamında titrasyon verileri

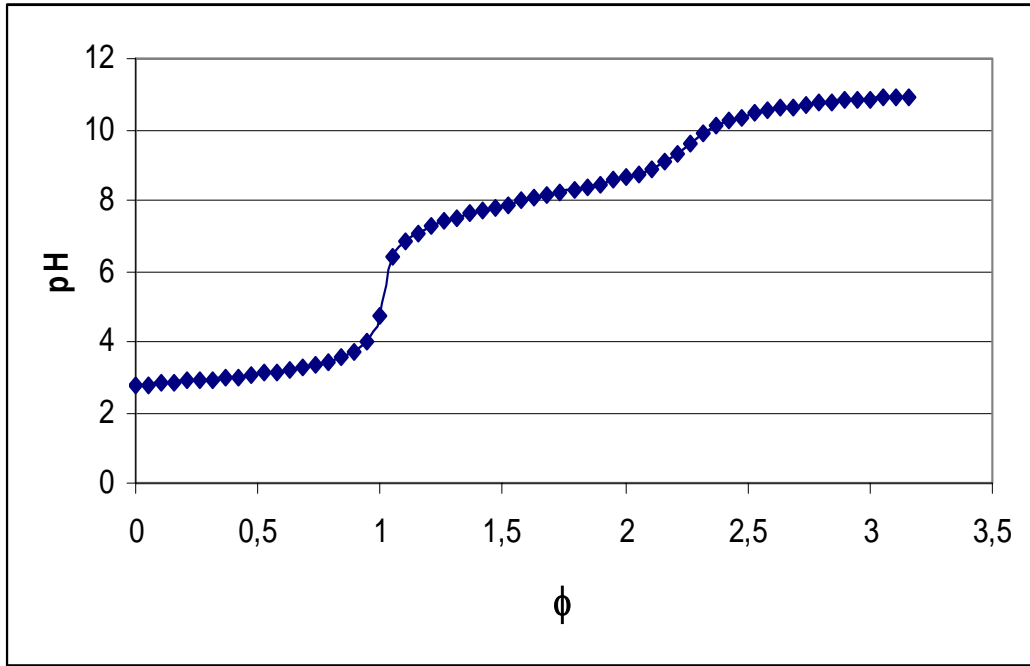
mL	mV	pH	mL	mV	pH
0	233,3	2,770453	1,5	-74,1	7,966531
0,05	231,9	2,794118	1,55	-78,6	8,042596
0,1	230,4	2,819473	1,6	-83,2	8,120352
0,15	228,8	2,846518	1,65	-87,9	8,199797
0,2	227,1	2,875254	1,7	-92,9	8,284314
0,25	225,3	2,90568	1,75	-98	8,370521
0,3	223,4	2,937796	1,8	-103,5	8,463489
0,35	221,4	2,971602	1,85	-108,6	8,549696
0,4	219,1	3,01048	1,9	-114,5	8,649425
0,45	216,6	3,052738	1,95	-121,2	8,762677
0,5	213,9	3,098377	2	-129,3	8,899594
0,55	210,7	3,152468	2,05	-140,1	9,08215
0,6	207,3	3,209939	2,1	-154,7	9,328938
0,65	203,5	3,274172	2,15	-172,1	9,623056
0,7	198,7	3,355308	2,2	-188,8	9,905341
0,75	193,1	3,449966	2,25	-200,6	10,1048
0,8	186	3,56998	2,3	-209,2	10,25017
0,85	176	3,739013	2,35	-215,8	10,36173
0,9	160,3	4,004395	2,4	-221,1	10,45132
0,95	115,4	4,763354	2,45	-225,5	10,52569
1	20,2	6,372549	2,5	-229,2	10,58824
1,05	-6,6	6,825558	2,55	-232,4	10,64233
1,1	-21,5	7,077417	2,6	-235,4	10,69304
1,15	-32,2	7,258283	2,65	-237,8	10,7336
1,2	-40,5	7,39858	2,7	-240,2	10,77417
1,25	-47,5	7,516903	2,75	-242,1	10,80629
1,3	-53,9	7,625085	2,8	-244	10,8384
1,35	-59,4	7,718053	2,85	-245,6	10,86545
1,4	-64,7	7,80764	2,9	-247,2	10,89249
1,45	-69,6	7,890467	2,95	-248,7	10,91785



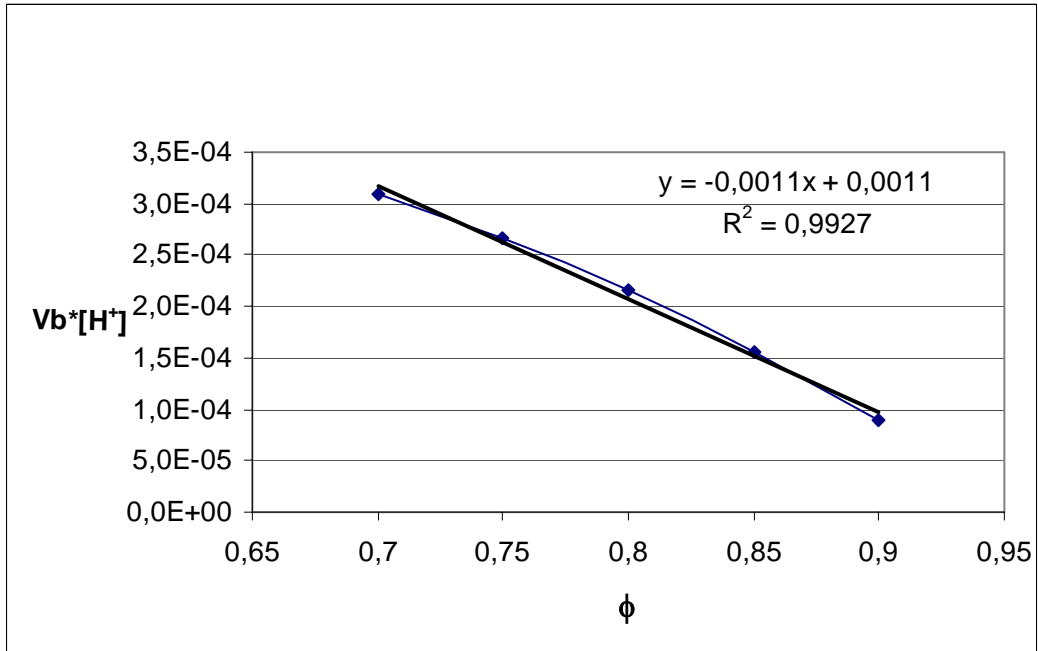
Şekil 4.36. Sülfometazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - mV



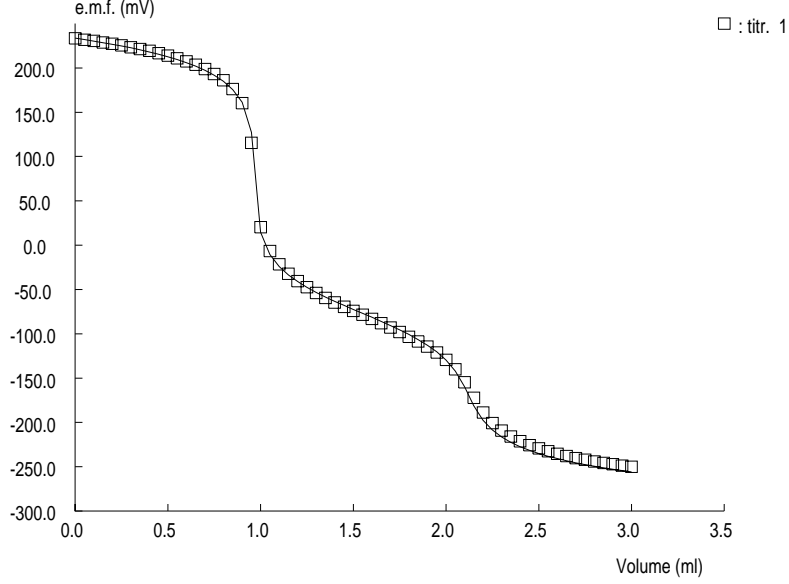
Şekil 4.37. Sülfometazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - pH



Şekil 4.38. Sülfometazinin %50 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ - pH



Şekil 4.39. Sülfometazinin %50 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge



Şekil 4.40. Sülfometazinin %50 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.3.3 Sülfometazinin % 60 Metanol –Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

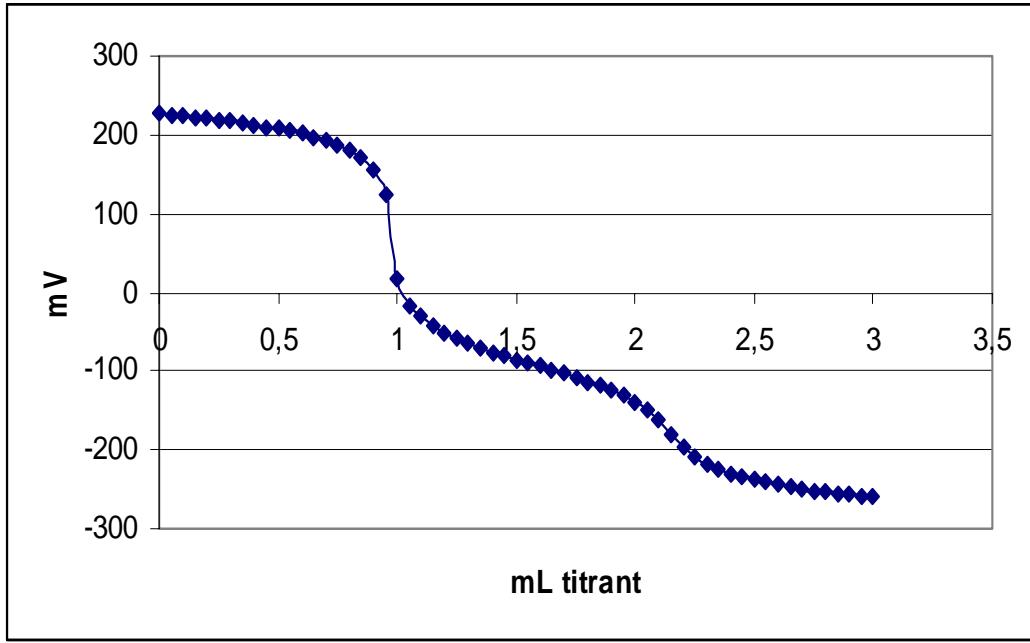
Bu bileşiğin $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinden 15 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir. Veriler, çizelge 4.9' da verilmiştir.

Bu bileşiğin titrasyonuna ait mV- mL titrant, pH – mL titrant, pH- ϕ , Gran ve PKPOT grafikleri, şekil 4.41, 4.42, 4.43, 4.44 ve 4.45'de verilmiştir.

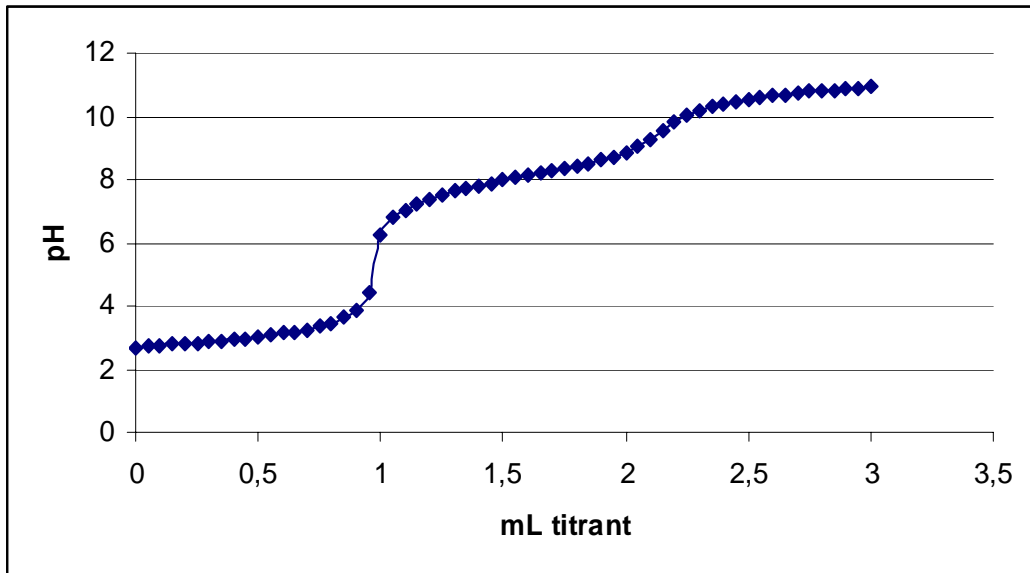
Şekil 4.41'den görüldüğü gibi bileşik stokiometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiği vermektedir.

Çizelge 4.9. Sülfometazinin %60 metanol – su ortamında titrasyon verileri

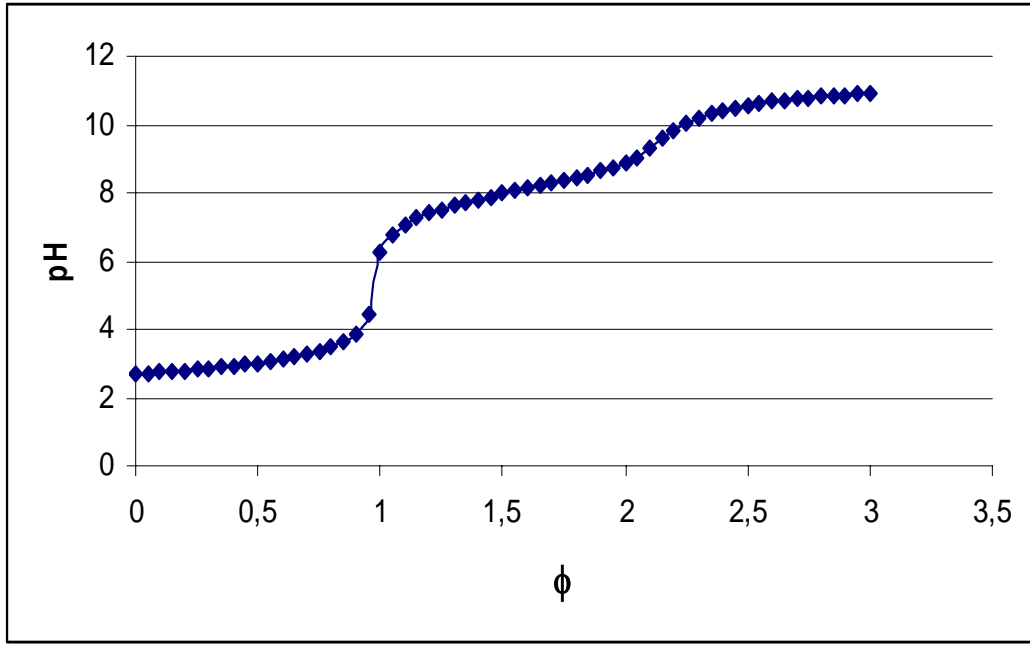
mL	mV	pH	mL	mV	pH
0	227,2	2,684246	1,5	-80,1	7,878634
0,05	225,8	2,707911	1,55	-84,8	7,95808
0,1	224,3	2,733266	1,6	-89,4	8,035835
0,15	222,8	2,758621	1,65	-93,9	8,1119
0,2	221,2	2,785666	1,7	-98,3	8,186275
0,25	219,5	2,814402	1,75	-102,5	8,257268
0,3	217,8	2,843137	1,8	-106,9	8,331643
0,35	215,8	2,876944	1,85	-111,7	8,412779
0,4	213,8	2,910751	1,9	-117	8,502366
0,45	211,6	2,947938	1,95	-122,7	8,598715
0,5	209	2,991886	2	-129,3	8,710277
0,55	206,4	3,035835	2,05	-136,9	8,838742
0,6	203,8	3,079784	2,1	-146,9	9,007776
0,65	200	3,144016	2,15	-157,8	9,192022
0,7	196,1	3,209939	2,2	-173,9	9,464165
0,75	191,5	3,287694	2,25	-191	9,753212
0,8	186	3,380663	2,3	-204,5	9,981406
0,85	178,6	3,505747	2,35	-214,2	10,14537
0,9	168,5	3,676471	2,4	-221,6	10,27045
0,95	152	3,955375	2,45	-227,4	10,36849
1	103,3	4,778567	2,5	-232	10,44625
1,05	7,9	6,391143	2,55	-236,1	10,51555
1,1	-18,4	6,8357	2,6	-239,3	10,56964
1,15	-33,4	7,089249	2,65	-242,4	10,62204
1,2	-43,3	7,256592	2,7	-245	10,66599
1,25	-51,8	7,40027	2,75	-247,5	10,70825
1,3	-58,7	7,516903	2,8	-249,6	10,74375
1,35	-64,7	7,618323	2,85	-251,5	10,77586
1,4	-70,2	7,711291	2,9	-253,1	10,80291
1,45	-75,4	7,799189	2,95	-254,8	10,83164



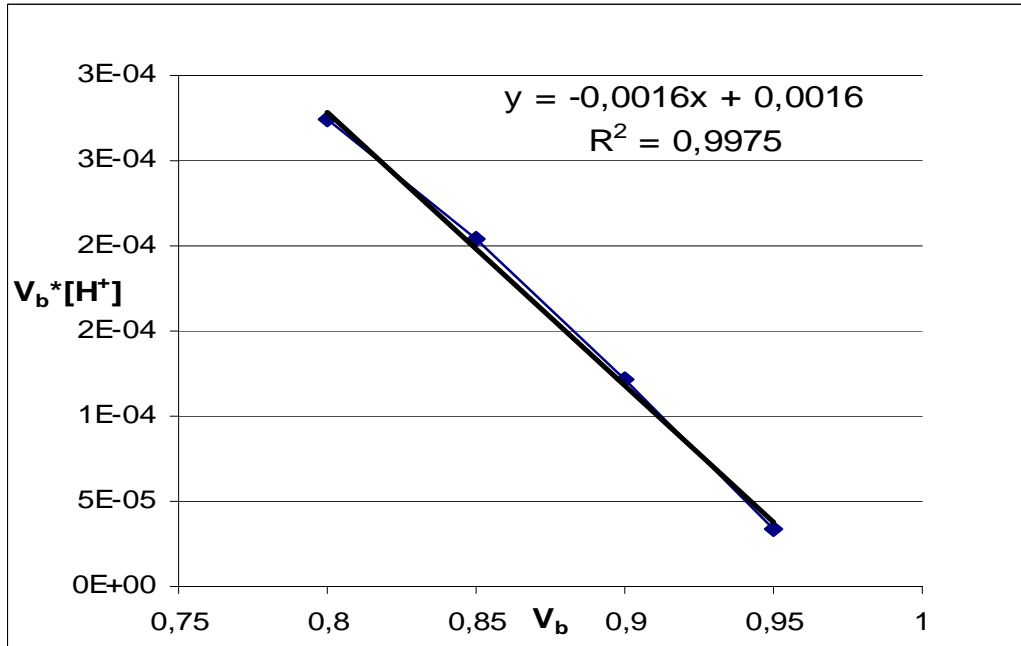
Şekil 4.41. Sülfometazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - mV



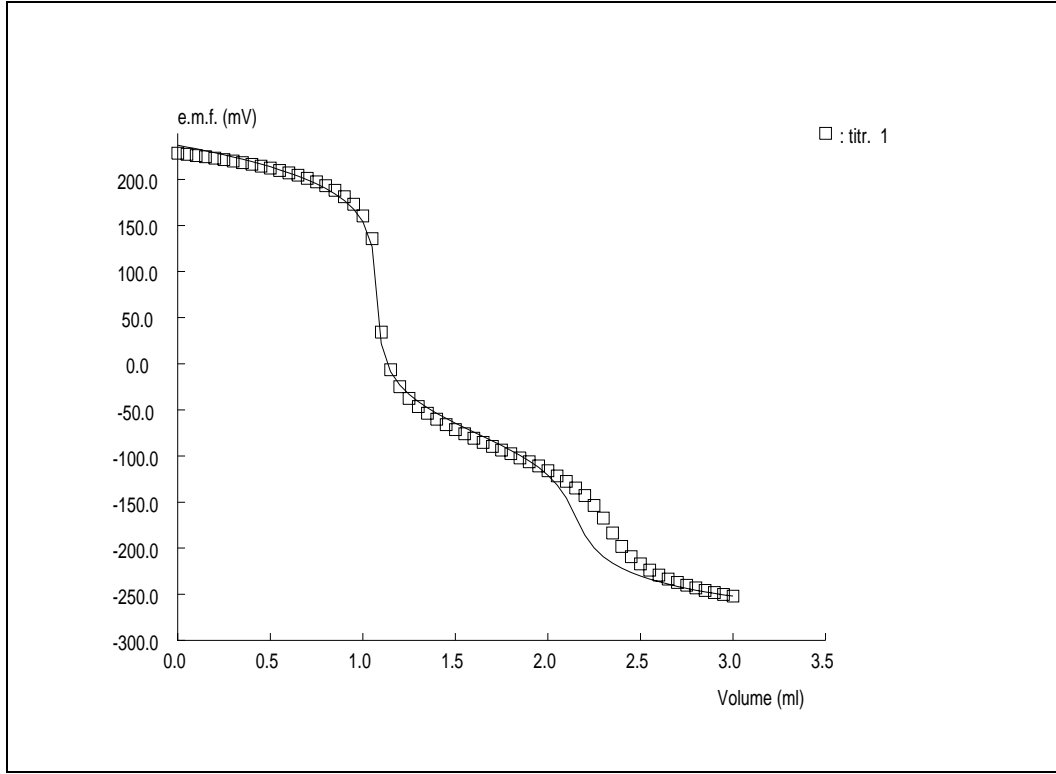
Şekil 4.42. Sülfometazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, mL titrant - pH



Şekil 4.43. Sülfometazinin %60 MeOH ortamında titrasyon grafiği, ϕ - pH



Şekil 4.44. Sülfometazinin %60 MeOH ortamındaki Gran grafiği, asidik bölge



Şekil 4.45. Sülfometazinin %60 MeOH ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

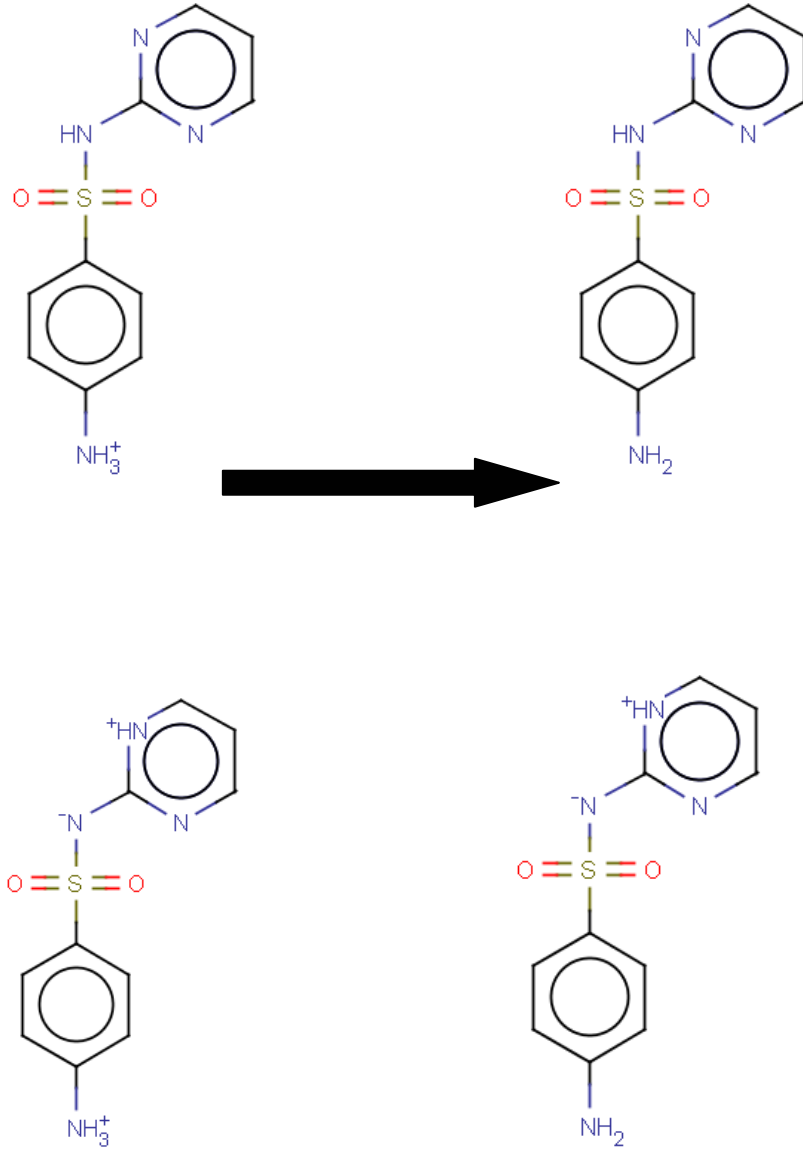
5. SONUÇ

Sülfonamidler, ilk kullanılan antibiyotik grubu olmasına rağmen iyonlaşma sabitleri konusunda yeterli veri olmayan; su ve gerekse su-organik çözücü karışımlarında iyonlaşma sabitleri üzerinde günümüzde önemle durulan bileşiklerdir. Yapılarındaki R grubunun etkisinde pK_a değerleri değişmektedir. Bu çalışmada, sülfodiazin, sülfomerazin ve sülfometazinin pK_{a1} ve pK_{a2} değerleri, su-metanol ikili karışımlarında (% 40, % 50, %60 v/v) potansiyometrik yöntem ile tayin edilmiştir. Bulunan deneysel veriler, mV-mL titrant; pH-mL titrant ve Gran grafiklerinde değerlendirilmiştir. Ayrıca potansiyometrik yöntemle pK_a tayini için geliştirilmiş PKPOT programıyla iyonlaşma sabitleri hesaplanmıştır. Metanol-su karışımlarında metanol derişiminin sülfodiazin, sülfomerazin ve sülfometazinin pK_a değerlerine etkisi incelenmiştir.

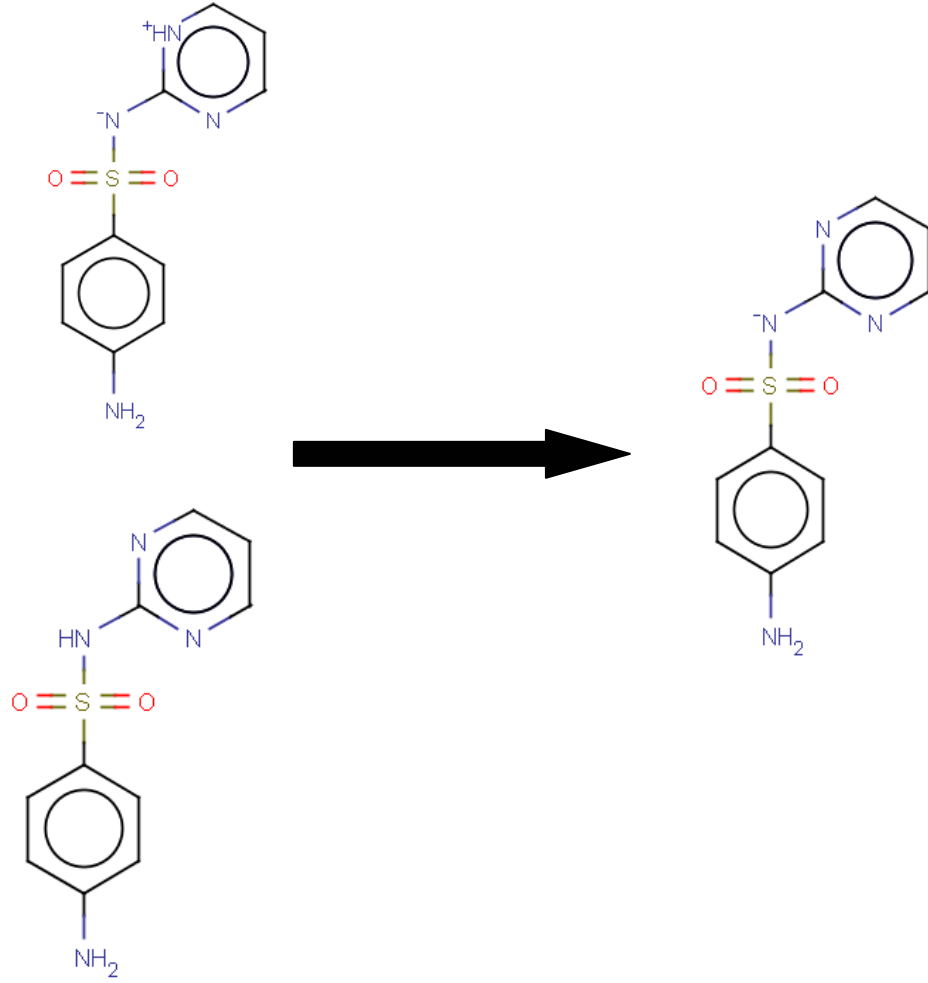
5.1. Sülfonamidlerin pK_a Değerlerinin Yapıları ile İlişkisi

Bu çalışmada pK_a sabitleri incelenen bileşiklerden ilki sülfodiazindir. Bu bileşiğin $2,0 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisi, % 40, % 50, % 60(v/v) metanol su karışımlarında hazırlanmış ve azot atmosferinde 25°C 'de titre edilmiştir. Ortamın iyonik şiddeti, KCl ile 0,1 M olacak şekilde ayarlanmıştır. Sülfodiazin stokiyometrik şekilde ayarlı HCl kullanılarak protonlanmış ve bu yapının KOH ile titrasyonu stokiyometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiklerini vermiştir.

Protonlanmış sülfodiazin yapısının genellikle ikiz iyon halinde olduğu ve anilinyum protonu için protonasyon sabitinin (pK_{a1}) aşağıdaki asit – baz dengesine uygun olarak davranıldığında 1,74 olduğu literatür verilerinden görülmektedir (Şekil 5.1). Sülfodiazin yapısındaki 2. protonasyon sabitinin (pK_{a2}) genellikle pirimidin halkasındaki protonun aşağıdaki tepkime şemasına uygun olarak davranıldığında 5,99 olduğu literatür verilerinden görülmektedir (Şekil 5.2).

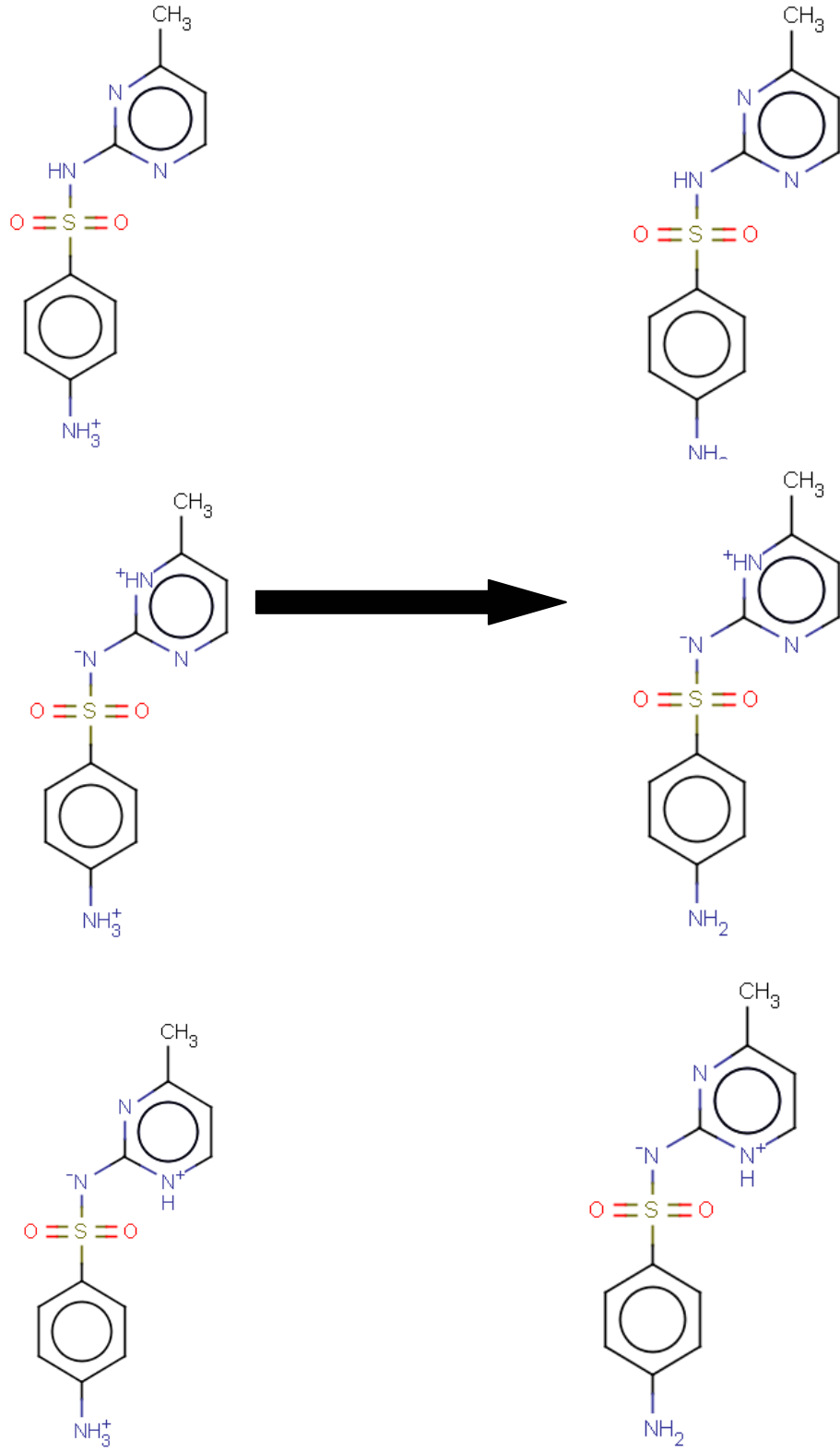


Şekil 5.1. Protonlanmış sülfodiazinin iyonlaşma davranışı

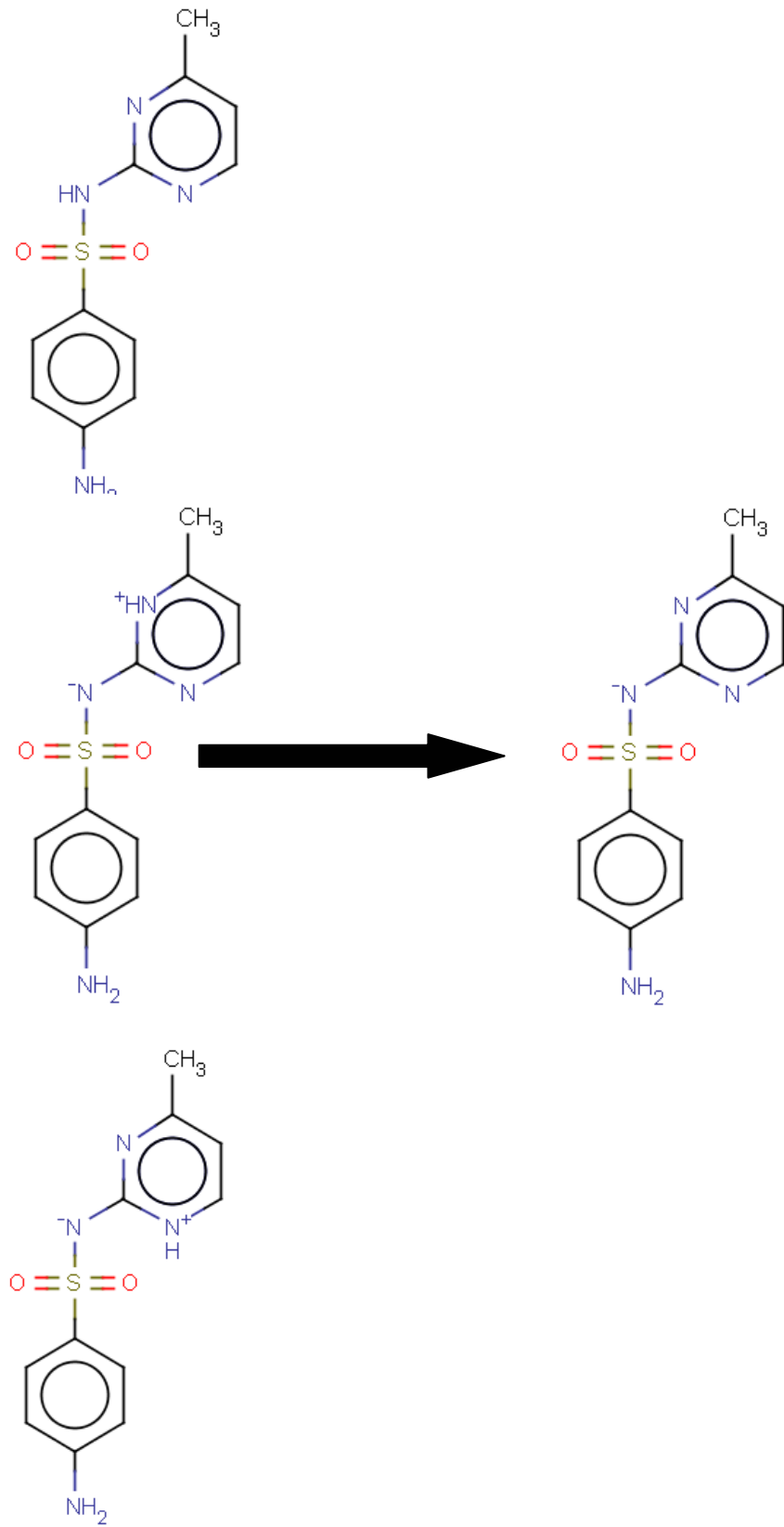


Şekil 5.2. Sülfodiazinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması

Protonlanmış sülfomerazın yapısının genellikle metil grubuna komşu olan veya olmayan azot üzerinden protonlanarak ikiz iyon halinde olduğu ve anilinyum protonu için protonasyon sabiti pK_{a1} in aşağıdaki asit – baz dengesine uygun olarak davranıldığında 1,79 olduğu literatür verilerinden görülmektedir (SPARC ‘dan) (Şekil 5.3). Sülfomerazının pK_{a2} değeri için literatürde 6,66 önerilmektedir (Şekil 5.4). Bu değer sülfomerazının sülfodiazinden daha zayıf davrandığını göstermektedir. Yapıya giren metil grubundan kaynaklanmaktadır.

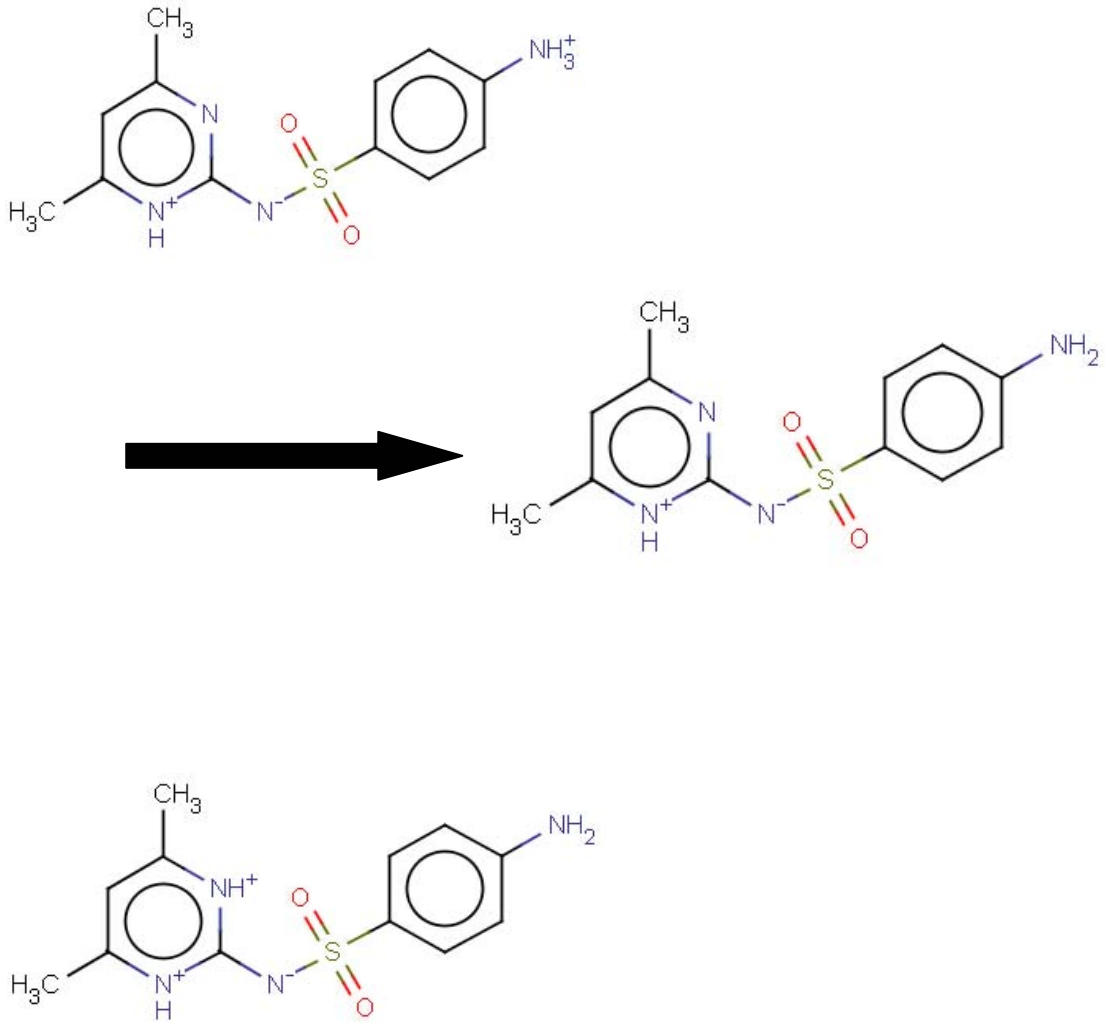


Şekil 5.3. Protonlanmış sülfomerazinin iyonlaşma davranışı

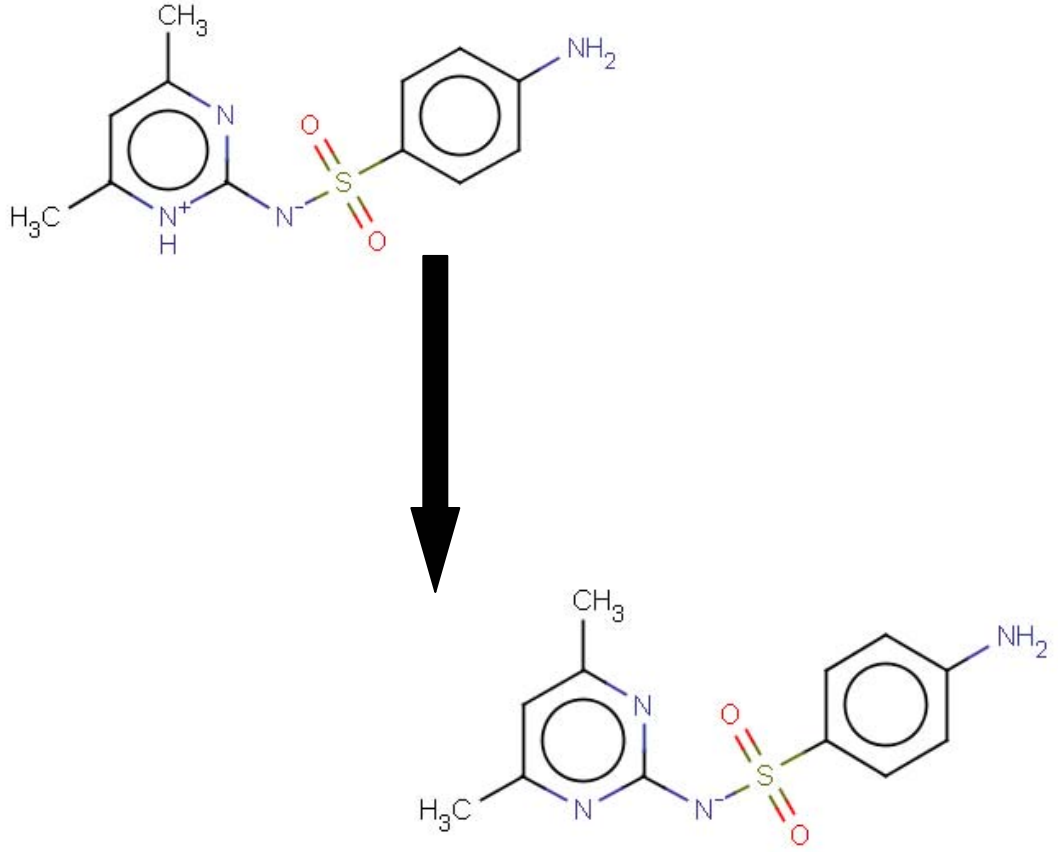


Şekil 5.4. Sülfomerazinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması

Protonlanmış sülfometazin yapısının genellikle ikiz iyon halinde olduğu ve anilinyum katyonu ile ilgili protonasyon sabitinin aşağıdaki asit –baz dengesine uygun olarak davranıldığında 1,86 olduğu literatür verilerinden görülmektedir (Şekil 5.5). Sülfomerazinin pK_{a2} değeri için literatürde 7,31 önerilmektedir (Şekil 5.6). pK_{a2} değerindeki zayıflama, yapıya giren ikinci metil grubundan kaynaklanmaktadır.

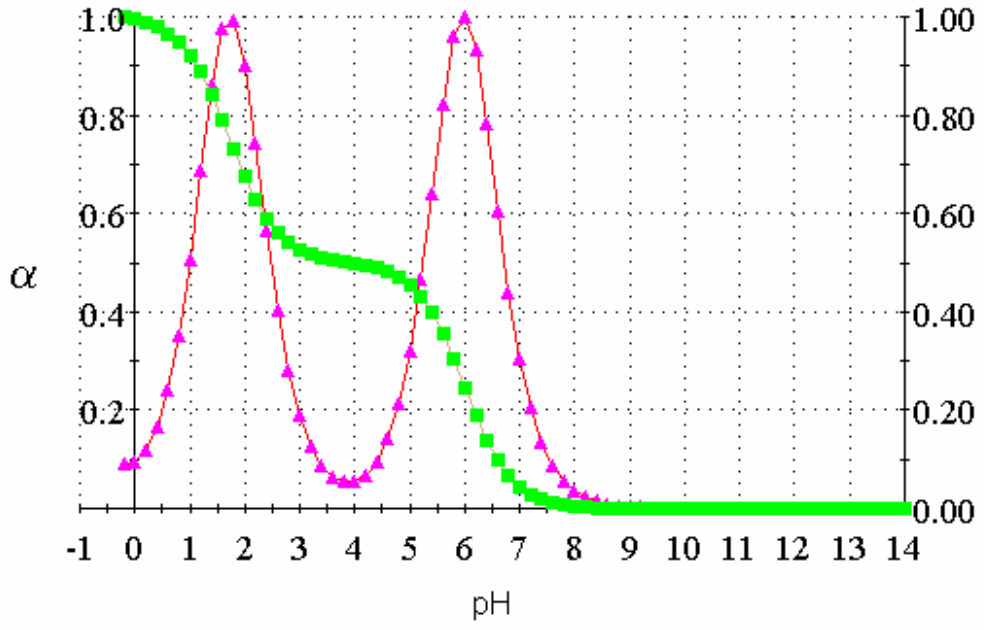


Şekil 5.5. Protonlanmış sülfometazinin iyonlaşma davranışı

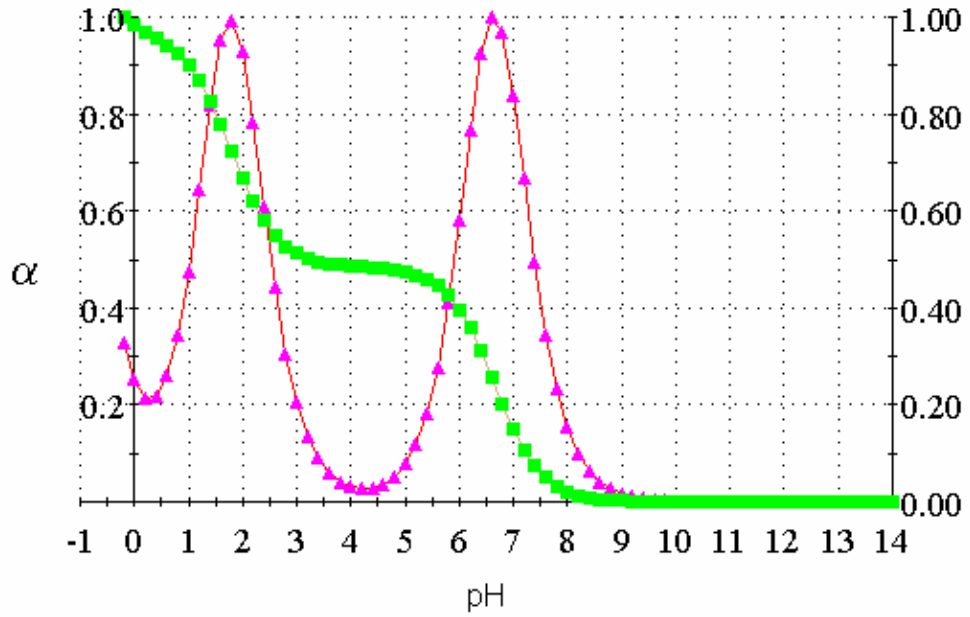


Şekil 5.6. Sülfometazinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması

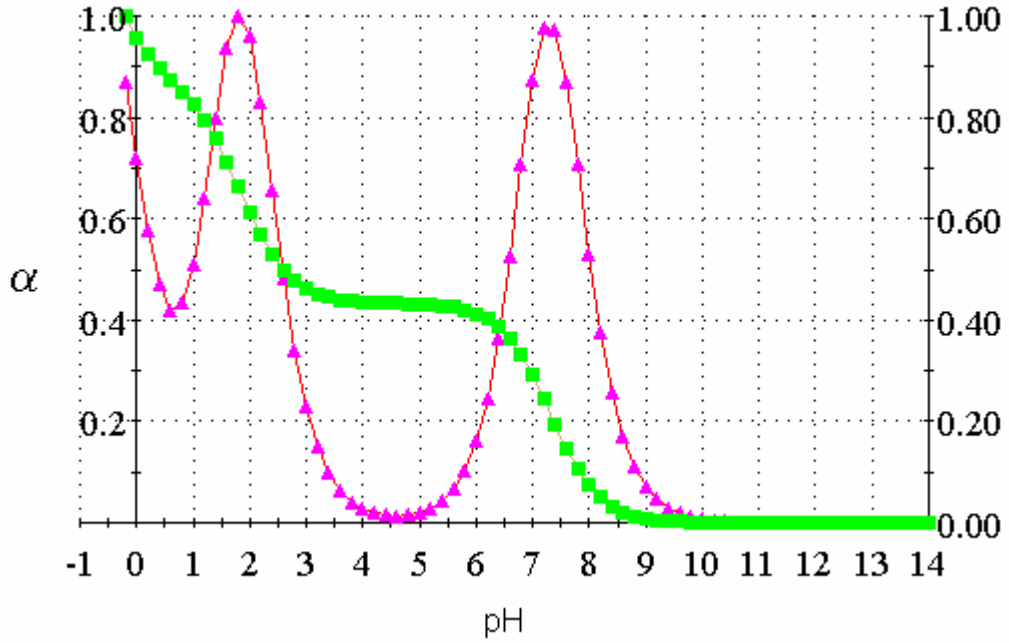
Sülfodiazin, sülfomerazin ve sülfometazinin iki protonunun ayrı ayrı titre edildiğini gösteren α - pH grafikleri de SPARC programı ile hazırlanabilmektedir (Şekil 5.7, 5.8 ve 5.9). Bu grafikler de su ortamı için önerilen pK_a değerleri kullanılmaktadır. Bu eğrilerin incelenmesiyle, titrasyon sırasında oluşan bütün konsantrasyon değişimleri açık bir şekilde görülür. Birinci eşdeğerlik noktasında sülfonamitin 1. protonunu verdiği ve 2. eşdeğerlik noktasında 2. protonun alındığı grafiklerden görülmektedir.



Şekil 5.7. Sulfodiazin için α - pH grafiği



Şekil 5.8. Sulfomerazin için α - pH grafiği



Şekil 5.9. Sülfometazin için α - pH grafiği

5.2. Sülfonamitlerin Su-Metanol İkili Karışımlarında Potansiyometrik Yöntemle Elde Edilen pK_a Değerleri

Bu çalışmada, sülfodiazin, sülfomerazin ve sülfometazinin iyonlaşma sabitleri, potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Ortam olarak su-metanol ikili karışımları kullanılmıştır. Bileşiklerin su-metanol ikili karışımında çözünürlüklerinin uygun geldiği koşuldaki çözeltileri (yaklaşık 2 mM'lık) hazırlanmış ve ayarlı titrisol çözeltilisinden hazırlanan ve karbonat hatası giderildikten sonra tekrar ayarlanan KOH ile titre edilmiştir. Titrasyon verileri, mV-mL titrant; pH-mL titrant, pH- ϕ grafiklerinde değerlendirilmiştir. PKPOT programı pK_a hesaplamalarında kullanılan bilgisayar programıdır. Bu programda tahmini pK_a değerleri olarak literatürün su ortamı için verdiği değerler ve mL-pH grafiklerinin yarı nötralizasyonlarındaki pK_a değerleri kullanılmıştır. Her bir bileşik için 3 titrasyon yapılmış olup değerler çizelgelerde verilmiştir.

Çizelge 5.1. Sülfodiazinin %40 MeOH- H₂O ortamındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	2,85	6,70	3,02	7,08	3,05(0,2)	7,09(0,1)
2.titrasyon	2,96	6,70	3,12	7,00	2,96(0,16)	7,06(0,07)
3.titrasyon	2,89	6,70	3,02	7,04	2,95(0,1)	7,11(0,04)
Ortalama	2,9	6,70	3,05	7,04	2,99	7,09

Çizelge 5.2. Sülfodiazinin %50 MeOH- H₂O ortamındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	2,89	7,00	3,05	7,23	3,05(0,32)	7,51(0,15)
2.titrasyon	2,83	6,70	2,99	7,26	2,83(0,22)	7,55(0,09)
3.titrasyon	2,82	6,70	3,00	7,19	3,02(0,2)	7,40(0,1)
Ortalama	2,85	6,80	3,01	7,23	2,97	7,49

Çizelge 5.3. Sülfodiazinin %60 MeOH- H₂O ortamındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	2,85	7,00	2,93	7,22	3,04(0,22)	7,19(0,12)
2.titrasyon	2,77	7,00	2,93	7,23	3,00(0,2)	7,22(0,12)
3.titrasyon	2,77	7,00	2,95	7,23	2,98(0,22)	7,23(0,15)
Ortalama	2,80	7,00	2,94	7,23	3,01	7,21

Çizelge 5.4. Sülfomerazinin %40 MeOH- H₂O ortamındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	2,92	7,05	3,00	7,21	2,79(0,15)	7,45(0,05)
2.titrasyon	2,89	7,10	3,02	7,20	3,00(0,14)	7,59(0,06)
3.titrasyon	2,89	7,10	3,00	7,25	2,91(0,03)	7,56(0,05)
Ortalama	2,9	7,08	3,01	7,22	2,9	7,53

Çizelge 5.5. Sülfomerazinin %50 MeOH- H₂O ortamındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	2,85	7,10	3,00	7,64	2,83(0,22)	7,88(0,10)
2.titrasyon	2,85	7,10	3,02	7,53	3,02(0,20)	7,70(0,09)
3.titrasyon	2,85	7,10	3,02	7,51	2,96(0,23)	7,71(0,10)
Ortalama	2,85	7,10	3,01	7,56	2,94	7,76

Çizelge 5.6. Sülfomerazinin %60 MeOH- H₂O ortamındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	2,72	7,05	2,92	7,57	3,07(0,17)	7,51(0,13)
2.titrasyon	2,72	7,10	2,89	7,56	3,08(0,17)	7,54(0,13)
3.titrasyon	2,72	7,05	2,90	7,54	3,00(0,2)	7,44(0,12)
Ortalama	2,72	7,07	2,90	7,56	3,05	7,50

Çizelge 5.7. Sülfometazinin %40 MeOH- H₂O ortamındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	2,89	7,52	3,05	7,88	3,02(0,17)	7,70(0,08)
2.titrasyon	2,89	7,69	3,09	7,84	2,80(0,09)	7,78(0,03)
3.titrasyon	2,89	7,69	3,08	7,84	3,00(0,13)	7,66(0,06)
Ortalama	2,89	7,63	3,07	7,85	2,94	7,71

Çizelge 5.8. Sülfometazinin %50 MeOH- H₂O ortamındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	2,96	7,70	3,09	8,09	3,06(0,2)	8,16(0,11)
2.titrasyon	3,00	7,70	3,07	8,04	3,12(0,27)	8,24(0,13)
3.titrasyon	2,92	7,70	3,07	8,11	3,07(0,26)	8,04(0,12)
Ortalama	2,96	7,70	3,08	8,08	3,08	8,15

Çizelge 5.9. Sülfometazinin %60 MeOH- H₂O ortamındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	2,80	7,70	3,01	8,04	3,04(0,2)	7,97(0,17)
2.titrasyon	2,82	7,70	3,00	7,97	3,00(0,22)	7,94(0,12)
3.titrasyon	2,82	7,70	3,00	8,04	3,00(0,19)	8,2(0,08)
Ortalama	2,81	7,70	3,00	8,02	3,01	8,04

5.3. Yorum

Sonuç olarak şunları söylemek mümkündür. Potansiyometri, su organik çözücü karışımlarında elektrot kalibrasyonlarının yapılabilmesi ve elektrot teknolojisindeki gelişmeler; bilgisayar programlarının getirilmesi ve kullanımındaki kolaylıklar nedeniyle iyonlaşma sabitlerinin tayininde yeterli doğruluk ve kesinlik sağlayan bir tekniktir. Bu çalışmada genellikle iki dönüm noktalı, ikinci dönüm noktasında stokiyometriden çok az sapmanın görüldüğü titrasyon grafikleri elde edilmiştir.

Sülfodiazinin, sülfomerazinin ve sülfometazinin pK_{a1} ve pK_{a2} değerleri metanol etkisinde artmıştır. Bu durum metanol ilavesiyle dielektrik sabitinin azalmasının sonucudur. Sülfonamitlerin titrasyon sonuçlarından görüldüğü gibi, %40 MeOH-H₂O ortamından %50 MeOH-H₂O ortamına geçerken pK_a değerlerinde artış gözlenmektedir. %60 MeOH-H₂O ortamında ise organik modifiyer yüzdesinin artışıyla pK_a değerlerinde çok fazla değişiklik yoktur.

6. KAYNAKLAR

- Ackermans, M.T., Beckers, J.L., Everaerts, F.M., Hoogland, H., Tomassen, M.J.H., 1992. Determination of sulphonamides in pork meat extracts by capillary zone electrophoresis, *J Chromatogr.* 596, 101-109.
- Avdeef, A., Box, K.J., Comer, J.E.A., Gilges, M., Hadley, M., Hibbert, C., Patterson, W., Tam, K.Y., 1999. pH Metric log P 11. pK_a determination of water soluble drugs in organic solvent- water mixtures. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 20, 631 - 641.
- Babacan, M., 1983. *Klinikte Antimikrobikler*, Atatürk Üniversitesi Yayınları, No:624, Erzurum.
- Cabellero, R.D., Torres-Lapasio, J.R., Baeza-Baeza, J.J., and Garcia-Alvarez-Coque. M.C. 2001. Micellar chromatographic procedure with direct injection for the determination of sulfonamides in milk and honey samples. *J. Liq.Chrom. & Rel. Technol*, 24(1), 117-131.
- Carda-Broch, S., Berthord A., 2004. Countercurrent chromatography for the measurement of the hydrophobicity of sulphonamide amphoteric compounds. *Chromatographia*, 59, 79-87.
- Chufan, E.E., Suvire, F.D., Enriz, R.D., Pedregosa, J.C., 1999. A potentiometric and spectrophotometric study on acid-base equilibria in ethanol-aqueous solution of acetazolamide and related compounds. 49, 859-868.
- DeRuiter, J., 2002. *Principles of Drug Action 1, Carboxylic Acid Structure and Chemistry: Part 1*

- Doğu, H., 1994. Türkiyede satılan bazı sülfo grubu ilaçların fizikokimyasal parametrelerinin tayinleri üzerinde çalışmalar, 51s.
- Ergenç, N., Gürsoy. A., Ateş. Ö., 1989. İlaçların Tanınması Ve Kantitatif Tayini, İstanbul Üniversitesi Yayınları No:3566, İstanbul.
- Fallavena, P.R.B., Schapoval, E.E.S., 1997. pK_a determination of nimesulide in methanol - water mixtures by potentiometric titrations. Int. J. Pharmeceutics. 158, 109-112.
- Garrido, G., Rafols, C., Bosch, E., 2006. Acidity constants in methanol/water ixtures of polycarboxylic acids used in drug salt preparations Potentiometric determination of aqueous pK_a values of quetiapine formulated as hemifumarate. European Journal of Pharmaceutical. 28,118-127.
- Geiser, L., Henchoz, Y., Galland, A., Carrupt, P.A., Veuthey, J.L., 2005. Determination of pK_a values by capillary zone electrophoresis with a dynamic coating procedure. J. Sep. Sci. 28, 2374-2380.
- Gündüz, T., 2002. İnrümental Analiz, 913s, Ankara.
- Herrador, M.A., Gonzalez, G.A., 2002. Potentiometric titration in acetonitrile-water mixtures:evaluation of aqueous ionisation constant of ketoprofen. Talanta, 56, 769-775.
- Holler, S. W., 1996. Analitik Kimya Temelleri, Bilim Yayıncılık, 416s.
- Jovanovic M.S., Popovic G., Kapetanovic V, , Orlic M., Vladimirov S. 2004. Determination of the ionization constants of 4-iodo-2,6-dimethylphenylcarbamoymethyl iminodiacetic acid, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 35, 1257-1261

- Levie, R., 1997. Principles of quantitative chemical analysis, 737s, Singapore.
- Lin, C.E., Chang, C.C., Lin, W.C., 1997a. Migration behavior and separation of sulfonamides in capillary zone electrophoresis II. Positively charged species at low pH. 759, 203-209.
- Lin, C.E., Chang C.C., Lin W.C., 1997b. Migration behaviour and separation of sulfonamides in capillary electrophoresis III. Citrate buffer as a background electrolyte. J Chromatogr. A, 768, 105-112.
- Lin, C.E., Lin, W.C., Chen, Y.C., Wang, S.W., 1997c. Migration behaviour and selectivity of sulfonamides in capillary electrophoresis. Taiwan. 792, 37-47
- Martell, E.A., Motekaitis, J.R., 1992. Determination and use of stability constants. Canada, 200s.
- Martinez, F., Caroline, M. A., Gomez, A., 2003. Thermodynamic Study of the solubility of some sulfonamides in cyclohexane. 14.5, 803-808.
- Martinez, V., Maguregui, M.I., Jimenez, R.M., Alonso, R.M., 2000. Determination of the pK_a values of blockers by automated potentiometric titrations. J.Pharm. Biomed. Anal. 23, 459- 468.
- Özalp, E.A.D., 2002. Farmakoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Qiang, Z., Adams, C., 2004. Potentiometric determination of acid dissociation constants (pK_a) for human and veterinary antibiotics. 38, 2874-2890.
- Ricci, M.C., Cross, R.F., 1993. Capillary electrophoresis separation of sulphonamides and dihydrofolate reductase inhibitors. J. Microcol. Sep. 5, 207-215.

- Rived, F., Canals, I., Bosch, E., Roses, M., 2001. Acidity in methanol-water. Anal. Chim. Acta 439, 315-333.
- Ruiz, R., Roses, M., Rafols, C., Bosch, E., 2005. Critical validation of a new simpler approach to estimate aqueous pKa of drugs sparingly soluble in water. Anal. Chim. Acta. 550, 210-221.
- Ruiz Angel. M.J., Carda- Broch, S., Garcia-Alvarez-Coque. M.C., Berthod, A. 2005. Effect of ionization and the nature of the mobile phase in quantitative structure-retention relationship studies. J.Chromatogr. A. 1063, 25-34.
- Szczepaniak, W., Szymanski, A., 2000. Relationship between hydrophobic properties of amphoteric sulfonamides and their retention in micellar reversed phase liquid chromatography. J. Liq.Chrom&Rel Technol, 23 (8) ,1217-1231.
- SPARC: <http://ibmlc2.chem.uga.edu/sparc>.
- Takacs-Novak, K., Box, K.J., Avdeef, A., 1997. Potentiometric pKa determination of water-insoluble compounds: validation study in methanol/water mixtures. Int. J.Pharm. 151 (2), 235 - 248.
- The MERCK Index.1996, 12th ed, Merck& Co Inc, Rahway. NJ
- Uyar, T., 2001. Organik Kimya, Güneş Kitabevi, 781s, Ankara.
- Yüce, K., 1988. Antibiyotikler Ve İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Yöntemleri

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Dilara BAŞAT

Doğum Yeri: Isparta

Doğum Yılı: 05.03.1981

Medeni Hali: Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise: 1996-1999 Isparta Şehit Ali İhsan Kalmaz Lisesi

Lisans: 1999-2003 Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Yabancı Dil: İngilizce

İş Deneyimi:

2003-2004: Isparta Dershanesi Kimya Öğretmeni

2004-2005: Sınav Dergisi Dershanesi Kimya Öğretmeni

2005-.....: Birey Dershanesi Kimya Öğretmeni