

284562

T.C.

HAGETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**SEYRELTİK KLORPROMAZİN ÇÖZELTİSİNİN
FOTOKİMYASAL OKSİDASYONU**

**KİMYA (ECZ) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

SERDAR ATEŞ

ANKARA, 1977

-T.C.
HACETTEPE UNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKOLTESİ

SEYRELTİK KLORPROMAZİN ÇÖZELTİSİNİN
FOTOKİMYASAL OKSİDASYONU

KİMYA (ECZ) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

SERDAR ATEŞ
Rehber Öğretim Görevlisi: Dr.Güler Somer

ANKARA, 1977

ÖZET

Fenotiyazin grubu ilaçlardan biri olan klorpromazinin, güneş ışığına karşı aşırı hassasiyeti bilinen bir özelliğidir. Bu tez çalışmasında, klorpromazin yapısının yakın ultraviyole ışımada izlenen foto oksidasyon mekanizması, esas olarak dört ayrı yöntem kullanılarak ve pH sı 0 ile 6 değerleri arasındaki sulu çözeltilerinde çalışılmıştır. Yapı içerisindeki $n-\pi^*$ geçişini aktive edebilen yeterli enerji, ultraviyole ışık kaynağından ($\lambda_{\text{max}} = 366 \text{ nm}$) sağlanmıştır.

Işıma başlangıcından itibaren birincil elektronik absorpsiyon olayını izleyen reaksiyonlar, ışımada süresi içerisinde belirli zaman aralıklarıyla kaydedilen ultraviyole -görünür bölge spektrumları, floresans spektrumları ve elektro-oksidasyon voltamogramları ile izlenmiş, yeni spektral oluşumlar, floresans kaymalar ve ara ürünler incelenmeye çalışılmıştır. Ultraviyole ışımada süresince, floresans spektrumlarının kaydedilmesinde veya oksidasyon voltamogramlarının alınmasında yeni bazı uygulamalara yer verilirken, özellikle foto ürün tanımlamalarında kullanılan yeni ve farklı bir ince tabaka kromatografik analiz yöntemi geliştirilmiştir. Bazı deneysel çalışmalarda, mevcut klorpromazin oksid türevleriyle karşılaştırmalı değerlendirmeler de yapılmıştır.

Klorpromazin çözeltilerinde foto-oksidasyon reaksiyonlarını kontrol eden en önemli etkenler ; çözücü sistem, klorpromazin konsantrasyonu,

molekül oksijen varlığı ve çözelti pH'sı olmaktadır. Çözücü olarak su veya asetonitrilin kullanıldığı ışıma deneylerinde foto-oksidasyon reaksiyonunun hızları mukayese edilecek olursa, sulu ortamda hızlanmaktadır. Örneğin, iki dakikalık ışıma süresi sonunda 256 nm'deki klorpromazin absorpsiyon bandı üzerinden hesaplanan kuvantal verim :

ϕ asetonitril = 0.017 iken pH sı 5.25 olan sudaki çözeltisinde,

ϕ su = 0.111 olmaktadır. Moleküler oksijeni çözeltiden azot gazı

geçirerek uzaklaştırılmış sulu çözeltilerde, dimer ve polimer oluşumlar

hızlanırken, kuvvetli asidik çözeltilerde (pH < 1.0), radikalik ara

oluşumlar ; semikinon radikali, fenazotinyum iyonu veya dikasyon radi-

kal, daha kararlı kalabilmekte ve izlenebilmektedir. pH sı 1.0 ile 6.0

arasında değişen seyreltik klorpromazin çözeltilerinde ise ışıma ile

oluşan radikaller kararlı kalmamakta ve ortamda moleküler oksijen varsa

iki elektron aktarımı ile sülfoksitli türevine ve kısımda absorpsiyon

spektral karakteristiği 400 nm olan bir geçiş kompleksine dönüşmektedir.

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar değerlendirilerek, klorpromazinin foto-oksidasyon reaksiyonları üzerinde ileri sürülen bir mekanizma tartışıldı.

İki farklı yöntemle hesaplanan klorpromazinin tüketimi için aşağıda verilen eşitlik geçerli bulunmuştur:

$$d C_t / dt = - C_0 \cdot k^*$$

Yukarıdaki eşitlikte pH = 1.5 için $k^* = 0.04437 \text{ dk}^{-1}$ dir.

ABSTRACT

Serdar Ateş, Hacettepe University, 1977

Chlorpromazine; a drug of phenothiazine derivative, is well known with its photosensitivity against sunlight. In this thesis, the mechanism of photo oxidation of chlorpromazine structure have been studied under near ultraviolet irradiation in its aqueous solutions having pH from 0 to 6. $n - \pi^*$ transition localized in the structure can be activated with sufficient energy by using an ultraviolet lamp source ($\lambda_{max} = 366 \text{ nm}$). Four different analytical methods have been used.

Photochemical reactions following the primary electronic absorption were periodically observed and recorded as ultraviolet - visible spectra, fluorescence spectra and electro-oxidation voltamograms. Changes in spectral bands, shifts in fluorescence and transition steps in the photoreaction were further investigated. Besides, some new modifications were adapted for periodical recording of fluorescence spectrum or oxidation voltamogram during the irradiation. A new thin layer chromatographic procedure have been investigated for photo-product analysis. In addition, some experimental studies were also carried out with the reference solutions of chlorpromazine oxide derivatives.

The most important factors controlling the photo oxidation of chlorpromazine were; solvent system, concentration of chlorpromazine, existence of molecular oxygen and the pH of the solution irradiated. Photo oxidation reaction rates, when compared in aqueous and acetonitrile solvent systems, were found faster in the former. For example, after two minutes of irradiation, the quantum yields for disappearance of chlorpromazine in 256 nm absorption band was calculated as: ϕ acetonitrile = 0.017 and for ϕ water = 0.111 at pH = 5.25. In irradiated acidic solutions (pH < 1.0), the radical intermediate forms such as: semiquinone cation radical, phenazathionium ion or dication radical, were rather stable but in dilute aqueous solutions (1.0 < pH < 6.0) the same radical formations were found instable. Yet, under anaerobic condition (nitrogen atmosphere), ultraviolet light-catalyzed reaction of chlorpromazine predominated the process of dimer and polymer formation. Under aerobic condition, chlorpromazine donating two electrons and using the dissolved molecular oxygen in the solution, gave majorly sulfoxide derivative and partly a transitional complex with characteristic absorption about 400 nm..

By using the data obtained in this thesis, a probable mechanism of photodegradation reactions of chlorpromazine is discussed.

With two different procedure of analysis, the following equation was found valid in calculating the over-all photodegradation of aqueous solutions of chlorpromazine ;

$$d C_t / dt = - C_0 \cdot k^*$$

In this equation for pH =1.5, the value of $k^* = 0.04437 \text{ min}^{-1}$.

TEŞEKKÜR

Bu ilginç araştırmayı bana doktora tezi olarak veren ve her konuda büyük yardımlarını gördüğüm Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Kimya Bilim Dalı Öğretim Görevlisi Sayın Dr. Güler Somer'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın yapılmasında gerekli ortam ve olanakları sağlayan başta Fakültemiz Dekanı Sayın Prof. Dr. Oğuz Kayaalp olmak üzere Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Enstitüsü ve Eczacılık Fakültesi Kimya Bilim Dalı öğretim üye ve yardımcılarına, Kimya Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Atilla Yıldız'a, ESR spektrumlarının alınmasında yakın ilgilerini gördüğüm Dr. Gökçe Bingöl ve Dr. Mustafa Korkmaz'a ve çalışmada emeği geçen tüm bu bölüm personel ve teknisyenlerine teşekkürü borç bilirim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No:</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xiii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xvi
I. GİRİŞ	1
I.1. Işıma enerjisi tabiatı ve fotokimyasal olaylar	1
I.2. Tarihsel gelişim.....	3
I.3 Fotokimyasal olayların teorisi	5
I.3.1. Işık absorpsiyonu	7
I.3.1.1. Temel kanunlar	8
I.3.1.2. Elektronik uyarım	11
I.3.2. Birincil ve ikincil fotokimyasal olaylar	18
I.3.2.1. Jablonski diagramı	21
I.3.2.2. Işımasız geçişler	22
I.3.2.3. Işımalı geçişler	23
I.3.2.4. Enerji Aktarımı	23
I.3.2.5 Fotoduyarlandırma	26
I.3.3. Fotokimyasal çalışmalarda amaç	28

	<u>Sayfa No.</u>
1.4. Klorpromazin yapısı ve tıbbî önemi.....	30
1.5. Klorpromazin ışık reaksiyonları	33
1.5.1. Klorpromazinin özellikleri	34
1.5.2. Bu çalışmanın amacı	55
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	58
2.1. Ön Deneyler	59
2.1.1. Madde temini	59
2.1.2. Klorpromazin çözeltilerinin hazırlanması	60
2.1.3. Işıma öncesi klorpromazin ve bazı türevlerinin ultraviyole spektrumları.....	61
2.1.4. Klorpromazine konsantrasyon etkileri	65
2.1.5. İnce tabaka kromatografik ön analizler	69
2.1.6. Işıma öncesi klorpromazin ve türevlerinin floresans spektrumları.....	73
2.1.7. Işıma öncesi klorpromazin elektro-oksidasyon davranışının belirlenmesi	77
2.1.8. Puls Polarografisiyle yapılan çalışmalar	92
2.1.9. Klorpromazinin havada yükseltgenmesi	97
2.1.10. Işık şiddetinin ölçülmesi	100
2.2. Deneysel Düzenekler	102
2.2.1. Işık kaynağı ve deneysel ışıma hücrelerinin seçimi	102
2.2.2. Kullanılan ışıma sistemleri.....	104

	<u>Sayfa No.</u>
2.2.3. Işıma deneylerinde kullanılan cihazlar	106
2.3. Deneylerin analizinde kullanılan istatistiksel metodlar.....	108
3. SONUÇLAR.....	110
3.1. Işıma süresince ultraviyole ve görünür bölge spektrumlarının takibi.....	110
3.1.1. Havası uzaklaştırılmamış çözeltilerde ışımaya deneyleri	110
3.1.2. Havası uzaklaştırılmış çözeltilerde ışımaya deneyleri	118
3.1.3. Moleküler oksijen etkisi	121
3.1.4. Kuantal verimin hesaplanması ve ışımaya süresince değişimi	123
3.1.5. Foto ürün oluşumlarının spektral takibi	130
3.1.6. Klorpromazin oksid türevlerinin ışımaya süresince spektral davranışları.....	134
3.2. Işımanın pH ya etkisi	137
3.3. Işımanın ortam sıcaklığına etkisi	138
3.4. Işımaya süresince floresans spektrumlarının takibi	139
3.5. Işımaya süresince klorpromazin elektro-oksidasyon voltamogramlarının takibi	155
3.6. Işımaya süresince moleküler oksijenin normal polarografik yöntemle tayini.....	162

	<u>Sayfa No.</u>
3.7. Elektron paramagnetik rezonans spektrumları.....	164
3.8. Foto Ürün analizleri	166
3.8.I. İnce tabaka kromatografik analizler.....	166
3.8.2. Puls polarografik analizler.....	173
4. SONUÇLARIN YORUMLANMASI VE TARTIŞMA	175
EK I - Işık şiddetinin ölçülmesi	193
EK II - Redoks Reaksiyonunun serbest Enerjisinin Hesaplanması	198
EK III- $(I-\alpha) \cdot n_a$ değerlerinin hesaplanması	201
EK IV - Farklı tarama hızlarında Elektro-oksidatif pik akım Değerleri.	207
EK V - Klorpromazin konsantrasyonuna karşı elektro-oksidatif pik akım değerlerinin kalibrasyonu.	208
EK VI - Ultraviyole ve görünür bölge spektroskopik çalışma- larda elde edilen r değerleri arasındaki korelasyon doğrusu ile elektro-oksidasyon voltamogramlarından elde edilen r değerleri arasındaki korelasyon doğru- sunun "Student'in t testi" ile eğilimler arasındaki farkın önem kontrolü	210
FAYDALANILAN KAYNAKLAR.	213

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

	<u>Sayfa No.</u>
I.01. Elektromagnetik spektrum bölgeleri ve ışığın taşıdığı enerji miktarı ile o bölgede muhtemel atomik ve moleküler uyarımlar	2
I.02. Ultraviyole ve görünür ışık enerjisi ve bağ enerjileri mukayesesi	8
I.03. Bazı fotokimyasal reaksiyonlarda kuvantal verim (ϕ).	11
I.04. $\pi - \pi^*$ - ve $n - \pi^*$ geçişlerine özgü spektral özelliklerinin karşılaştırılması	17
I.05. Bazı yapılarda elektronik uyarım sonrası elektronların hesaplanan ömrü.....	18
2.01. Klorpromazin ve türevlerine ait ultraviyole spektral bilgiler:.....	63
2.02. Orantı katsayısı K nın hesaplanması	66
2.03. Bağıl nem yüzdesinin, H_2SO_4 : su oranının ağırlık yüzdesi veya yoğunluğu ile değişimi	70
2.04. İnce tabaka kromatografik R_f değerleri ve renk oluşumları	73
2.05. Klorpromazin floresansına pH ve moleküler oksijen etkisi.....	75

3.01.	2.8 x 10 ⁻⁵ M klorpromazin içeren çözeltilerde 256 nm spektral bandı üzerinden hesaplanan kuvantâ verimin (φ_{256}), ışınma süresi ve çözelti özellikleri ile değişimi.....	127
3.02.	2.8 x 10 ⁻⁵ M klorpromazin içeren çözeltilerde 256 nm spektral bandı üzerinden hesaplanan r değerlerinin ışınma süresi ve çözelti özellikleri ile değişimi....	128
3.03.	2.8 x 10 ⁻⁵ M klorpromazin içeren çözeltilerde $\lambda_{\text{mak.}} = 400$ nm deki absorpsiyon artışı hızı ($\Delta A_{400} / \Delta t$) ortalamaların pH ile değişimi	132
3.04.	Klorpromazin oksit türevlerinde ışınma sonucu izlenen spektral değişiklikler.....	136
3.05.	Nötral klorpromazin çözeltilerinde ışınmanın pH ya etkisi	138
3.06.	5.6 x 10 ⁻⁵ M Klorpromazin içeren çözeltilerde bağıl floresans şiddetin ışınma süresince değişimi	141
3.07.	5.6 x 10 ⁻⁵ M klorpromazin içeren kuvvetli asidik çözeltilerde bağıl floresans şiddetin ışınma süresince değişimi	148
3.08.	Klorpromazin oksit türevlerinde bağıl floresans şiddetin ışınma süresince değişimi	154

3.09.	2.4×10^{-5} M Klorpromazin içeren zayıf asidik çözeltilerde pH = 1.5 (HCl), elektro oksidasyon voltamogramlarının ışına süresince değişiminden hesaplanan r değerleri	158
3.10.	Konsantrasyon ve foto oksidasyon kinetik hız ifadeleri arasındaki ilişki	159
3.11.	1.4×10^{-3} M Klorpromazin ve oksit türevleriyle oksijen ve azot atmosferi altında yapılan ışına deneylerinde ince tabaka kromatografik fotoürün analiz sonuçları...	171

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	<u>Sayfa No.</u>
I.01. Hidrojen molekülünün oluşumu	13
I.02. Formaldehid yapısında mümkün elektronik uyarımlar	15
I.03. Yeniden düzenlenen Jablonski Diagramı	21
I.04. Klorpromazinin uzaydaki "kelebek" görünümü (A) ve moleküller özellikleri (B)	34
I.05 Oksidleyici ajan olarak potasyum permanganatın kullanıldığı klorpromazin floresans titrasyonu	41
I.06. Klorpromazin semikinon radikalinin zamana karşı karanlıktaki sönüm hızı	45
I.07. O.I.M klorpromazinin pH=7.4 fosfat tamponlu çözeltilerinde ışığa etkisiyle radikal oluşumlar	48
I.08. Flash fotolitik ışığa deneylerinde 515, 575, 370 nm lerde absorpsiyon gösteren ara yapıların ışığa süresince absorbanslarındaki değişim,	53
2.01. Klorpromazin ve oksit türevlerinin ultraviyole spektrumları, pH=1.5 (HC1)	62
2.02. Klorpromazinin pH=0.3 (HC 1) çözeltisinde elektro oksidasyon voltamogramları	68
2.03. İnce tabaka kromatografik analizde yüzde nem miktarının analize etkisi	71
2.04. Klorpromazin floresansına aktivasyon dalga boyu etkisi	75
2.05. Klorpromazin oksit türevlerinin floresans spektrumları . . .	76

2.06.	Oksidasyon voltamogramlarının kaydedildiği hücre ve elektrod düzeni	79
2.07.	Klorpromazin oksidasyon voltamogramları ve pH ile değişimi	81
2.08.	Oksidasyon voltamogramlarından kaydedilen pik potansiyelinin (E_{pik}), çözelti pH'sıyla değişimi	83
2.09.	1.4×10^{-3} M ve 7.3×10^{-4} klorpromazin çözeltilerinde pH = 1.5, platin elektroda uygulanan anodik potansiyele (+E) karşı $-\log (i_{pik} - i) / i$ değerinin değişimi	86
2.10.	1.4×10^{-3} M klorpromazin içeren kuvvetli asidik çözeltilerde pH = 0.08 (H_2SO_4), platin elektroda uygulanan anodik potansiyele (+E) karşı $-\log (i_{pik} - i) / i$ değerinin değişimi	87
2.11.	1.4×10^{-3} M klorpromazin çözeltilerinde $(i_{pik} - i) \cdot \gamma^{-1/2}$ değerinin potansiyel tarama hızıyla (γ) değişimi	88
2.12.	Farklı klorpromazin konsantrasyonlarında kaydedilmiş olan elektro oksidasyon voltamogram örnekleri, pH = 1.5 (HCl) ve tarama hızı 1 volt/dk.	91
2.13.	Klorpromazin elektro oksidatif pik akımına karşı konsantrasyon kalibrasyonu, pH = 1.5 (HCl), $E_{pik} = +0.67$ volt D.K.E. da karşı ve tarama hızı 1 volt /dak.	91
2.14.	1.4×10^{-3} M klorpromazin içeren (I) hava doygun (II) içerisinden 15 dakika süreyle azot gaza geçirilmiş çözeltilerinden, pH = 1.4 (HCl) alınan normal polarografik kayıt örneği	92

2.15. Puls polarografisiyle pH =1.5 (HCl) çözüsünde H_2O_2 miktar tayini	94
2.16. Klorpromazin ilavesinin oksijen puls polarogramına etkisi . . .	95
2.17. Puls Polarografisiyle klorpromazin oksit türevlerinin tayini	96
2.18. Nötral klorpromazin çözeltilerinde güneş ışığının etkisi, pH =5.25 ve hava doymun	99
2.19. Asidik klorpromazin çözeltilerinde güneş ışığının etkisi, pH <0.08 (H_2SO_4) ve hava doymun	99
2.20. Işık kaynağının dalga boyuna karşı yüzde ışık şiddeti	102
2.21. Işıma sistemi (A)	105
2.22 Işıma sistemi (B)	105
2.23. (A) Vario K.S. çemberi, (B)Spektrofotoflorometre aleti	106
2.24. Platin elektrodu temizlemek için kullanılan düzenek	107
3.01. Belirli ışıma sürelerinde klorpromazin çözeltisinin (pH =1.5,HCl) ultraviole ve görünür bölge spektrumları	112
3.02. Belirli ışıma sürelerinde klorpromazin çözeltisinin (pH=5.25) ultraviole ve görünür bölge spektrumları	112
3.03. Belirli ışıma sürelerinde klorpromazin çözeltisinin (pH =0.7, H_2SO_4) ultraviole ve görünür bölge spektrumları	113
3.04. Belirli ışıma sürelerinde klorpromazin çözeltisinin (pH=0.25,HCl) ultraviole ve görünür bölge spektrumları	113

3.05.	Belirli ışımaya sürelerinde klorpromazin çözeltisinin (pH<0.08, H ₂ SO ₄) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları ..	114
3.06.	Kuvvetli asidik klorpromazin çözeltisinde semikinon radikalının ultraviyole ve görünür bölge spektrumlarında tanımı	116
3.07.	Belirli ışımaya sürelerinde oksijeni uzaklaştırılmış klorpromazin çözeltilerinin (pH 1.5, HCl) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.....	119
3.08.	Belirli ışımaya sürelerinde oksijeni uzaklaştırılmış klorpromazin çözeltilerinin (pH = 0.25, HCl) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları	120
3.09.	Belirli ışımaya sürelerinde klorpromazin susuz asetonitril çözeltilerinin ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.....	123
3.10.	r değerinin ışımaya süresince değişimi	129
3.11.	2.8 x 10 ⁻⁵ M klorpromazin çözeltilerinde λ _{mak} = 400 nm deki spektral bandın ışımaya süresi ve pH ile değişimi	131
3.12.	2.8 x 10 ⁻⁵ M klorpromazin çözeltilerinde λ _{mak} = 275 nm deki spektral bandın ışımaya süresi ve pH ile değişimi.....	133
3.13.	Belirli ışımaya sürelerinde 3.7 x 10 ⁻⁵ M klorpromazin N-oksit çözeltilerinin (pH = 1.5, HCl) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları	135
3.14.	Belirli ışımaya süresinde 3 x 10 ⁻⁵ M Klorpromazin sülfoksit çözeltisinin (pH = 1.5, HCl) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları	135

3.15.	47 dakikalık ışınma süresince nötral ve 0.1 mg/ml klorpromazin içeren çözeltiden kaydedilen pH değışikliklerine örnek bir kayıt	137
3.16.	Işınma süresince sıcaklık artışı	139
3.17.	5.6×10^{-5} M klorpromazin içeren çözeltide (pH= 1.5,HCl), floresansın ışınma süresince değışimi	140
3.18.	5.6×10^{-5} M klorpromazin içeren çözeltide (pH =1.5,HCl) floresansın ışınma süresince değışimine örnek spektral kayıtlar	142
3.19.	5.6×10^{-5} M Klorpromazin içeren çözeltide (pH = 5.25), floresansın ışınma süresince değışimine aktivasyon dalga boyunun tesiri	145
3.20.	5.6×10^{-5} M klorpromazin içeren çözeltide (pH = 0.25,HCl) floresansın ışınma süresince değışimine örnek spektral kayıtlar	146
3.21.	5.6×10^{-5} klorpromazin içeren çözeltilerde (pH= 0.08,H ₂ SO ₄) floresansın ışınma süresince değışimine örnek spektral kayıtlar	147
3.22.	3.3×10^{-5} M klorpromazin sulfon çözeltisinde (pH = 1.5,HCl), ışınma süresince floresansın değışimine örnek spektral kayıtlar	152

	<u>Sayfa No.</u>
3.23. 3.7×10^{-5} M klorpromazin N-oksit çözeltisinde (pH=1.5,HCl) (A) oksijenli (B) oksijensiz ortamdaki floresansın ışımaya süresince değişimine örnek spektral kayıtlar	152
3.24. 3×10^{-5} M klorpromazin sülfoksit çözeltisinde (pH=1.5,HCl) (A)-oksijenli (B) oksijensiz ortamdaki floresansın ışımaya süresince değişimine örnek spektral kayıtlar	153
3.25. 5.6×10^{-5} M klorpromazin içeren asetonitril çözeltisinde floresansın ışımaya süresince değişimine örnek kayıtlar	153
3.26. Başlangıç konsantrasyonu 1.4×10^{-4} M olan klorpromazin çözeltilerinden (pH = 1.5, HCl) kaydedilen oksidasyon voltamogramlarının ışımaya süresince değişimine örnek kayıtlar	157
3.27. Oksidasyon voltamogramlarından hesaplanan r değerlerinin ışımaya süresince değişimi	157
3.28. Başlangıç konsantrasyonu 1.4×10^{-4} M olan klorpromazin çö- zeltisinden (pH=0.08, H_2SO_4) kaydedilen oksidasyon voltamogramlarının ışımaya süresince değişimine örnek kayıtlar	161
3.29. Işıma süresince moleküler oksijen tüketimini gösteren örnek polarogramlar	163
3.30. Elektron paramagnetik rezonans spektrumları	165

- 3.31. 12 N H₂SO₄, 2N HCl, nötral sulu (pH=5.25) ve asetonitril çözeltilerinde 1.4x10⁻³ M klorpromazinle yapılan kromatografik analiz örneğine ait fotoğraf 168
- 3.32. 1.4 x10⁻³ M klorpromazin sülfoksit, sülfon, N-oksit, N-s-oksit standartlarına karşı nötral ve zayıf asidik klorpromazin çözeltilerininle yapılan yirmi dakika ışımaya sonrası kromatografik analiz örneğine ait fotoğraf..... 169
- 3.33. 1.4 x 10⁻³ M Klorpromazin sülfoksit, sülfon, N-oksit ve N-S-oksit standartlarınının pH = 1.5 (HCl) çözeltilerininle yapılan yirmi dakikalık ışımaya sonrası kromatografik analiz örneğine ait fotoğraf 170
- 3.34. Ekleme ve ışımaya ile oluşturulan klorpromazin oksid türevlerinin puls polarogramları 174

I. G İ R İ Ő

I.I. IŞIMA ENERJİSİ TABİATI ve FOTOKİMYASAL OLAYLAR:

Madde ile ışımaya enerjisi temeline dayanan bugün çok kıymetli analitik yöntemler vardır. Detaylı çalışmalar ışımaya enerjisi özellikleri arasında iki değişik tabiatta davranışın geçerli olduğunu göstermiş ve kimi zaman dalga özellikleri incelenirken, aynı anda kesin enerji paketçiklerinden, fotonlardan dizili olduğu saptanmıştır. Madde ile ışımaya karşılıklı etkilerini çözebilmek için mutlak surette foton tabiatını kabul etmek, çok sayıda fotonların birarada gösterdikleri etkileri yorumlayabilmek için ise dalga görünümündeki şeklini kabul etmek gerekir.

Fotokimya sözcüğü, en geniş anlamı ile maddenin hangi tip ışımaya olursa olsun absorpsiyon veya emisyonu ile ilgili tüm kimyasal etkileri inceleyen bilim dalını ifade eder. Çok farklı konular olmasına rağmen bu tanımlama içersine absorpsiyon, floresans, fosforesans, fotografik reaksiyonlar, her türlü lüminesant kimyasal reaksiyonlar, alev ve sistem içersinden geçirilen yüksek enerjili nükleer partiküllerle izlenen kimyasal etkiler girer.

Fotokimyasal olayları inceleyebilme amacı ile ışığın içerdığı enerji miktarları, bazı temel parçalara bölünerek sınıflandırılır (Tablo 1.01). Kuantal enerji hesabı ile, görünür bölge ve yakın ultraviyole

TABLO I.OI. ELEKTROMAGNETİK SPEKTRUM BÖLGELERİ X VE IŞIĞIN TAŞIDIĞI ENERJİ MİKTARI İLE
O BÖLGEDE MUHTEMEL ATOMİK VE MOLEKÜLER UYARIMLAR

SPENTRAL XX	DALGABOYU SINIRLARI	FREKANS SINIRLARI	BİR EINSTEIN'LİK ^{XXX}	ATOMİK VE MOLEKÜLER
BÖLGENİN ADI	Normal Birimler	(Hz.)	IŞIK ENERJİ SINIRLARI	UYARIMLAR
	(kcal/ mol)			
X - IŞINLARI	10 ⁻² -10 ² Å.	10 ⁻¹² - 10 ⁻⁸	10 ²⁰ - 10 ¹⁶	K ve L YÖRÜNGE ELEKTRONLARI
UZAK ULTRAVİOLE	10 - 200 nm.	10 ⁻⁸ - 2x10 ⁻⁷	10 ¹⁶ - 10 ¹⁵	YÖRÜNGE ELEKTRONLARI
YAKIN ULTRAVİOLE	200 - 400 nm.	2x10 ⁻⁷ - 4x10 ⁻⁷	10 ¹⁵ - 7.5x10 ¹⁴	DEĞERLİK ELEKTRONLARI
GÖRÜNÜR BÖLGE	400 - 750 nm.	4x10 ⁻⁷ -7.5x10 ⁻⁷	7.5x10 ¹⁴ - 4.0x10 ¹⁴	DEĞERLİK ELEKTRONLARI
YAKIN KIZIL ÖTESİ	0.75 - 2.5 u.	7.5x10 ⁻⁷ -2.5x10 ⁻⁶	4.0x10 ¹⁴ - 1.2x10 ¹⁴	TİTREŞİM HAREKETLERİ
ORTA KIZIL ÖTESİ	2.5 - 50 u.	2.5x10 ⁻⁶ -5.0x10 ⁻⁵	1.2x10 ¹⁴ - 6.0x10 ¹²	TİTREŞİM HAREKETLERİ
UZAK KIZIL ÖTESİ	50 - 1000 u.	5.0x10 ⁻⁵ -1.0x10 ⁻³	6.0x10 ¹² - 1.0x10 ¹¹	DÖNME HAREKETLERİ

X Dalgaboylarına göre yaklaşık nümerik değerler verilmiştir.

XX Kızıl Ötesi Bölgenin üç değişik bölge şeklindeki ifadesi " J.Opt.Soc.Am., 52 ,476 (1962) referansına göre yapıldı.

XXX Bir Einsteinlık enerji , E₂ - E₁ z 2.86 x10⁵ / λ (Å.) formülünden hesaplandı.

bölge ışık enerjilerinin 1.77 eV (7000 Angstrom) ile 6.20 eV (2000 Angstrom) arasında olduğu hesaplanabilir ve kimyasal reaksiyonlarda bağ enerji düzeyinde olması nedeniyle etkinliği muhakkaktır. Spektral bölgelere sınıflandırma ile farklı mekanizmalarla yürüyen fiziksel etkiler, değişik tipteki kimyasal bilgiler ve bu bölgelere özgü davranışlar da sınırlandırılmış olur.

Bugünkü anlayış içersinde fotokimya sözcüğü daha çok görünür ışık ve ultraviole ışığın kimyasal reaksiyonlar üzerinde gösterdiği etkilerin incelenmesi anlamında kullanılır.

I.2. TARİHSEL GELİŞİM:

Işımanın, kimyasal sisteme tesir gücünün ve madde yapısı üzerine etkisinin izahı için ışık yapısının bilinmesi gerekiyordu. Kuantum mekaniğinde yirminci yüzyıl başlarında kaydedilen aşamalar öncesi fotokimyasal olaylar tek tek bazı izlenimleri açıklayabilme çabası ile başladı.

Eski Yunan ve Roma medeniyetlerinde bazı bitki kökenli boyaaların güneş ışığında solduğu bilinir, bitkilerin büyüme ve yeşermesinde ışığın gerekliliğine inanılırdı. Onyedinci yüzyıl sonuna kadar bu gibi izlenimler fotokimya bilgimize yeterince ışık tutamadı. Stephen Hales (1) fotosentez olaylarının tabiatını izah ederken, sonraki senelerde Stark, Planck ve Einstein (2) ışık dalgalarının tabiatını aydınlatıcı çalışmalar ile kimyasal yapılarda ışıma sonucu ortaya çıkan reaksiyonlara farklı bir

bakış açısı getirdiler.

Fotokimyanın ilk öncüleri Ciamician, Silber ve Paterno bazı organik yapılarda ışık sonucu farklı oluşumlara dikkati çekerek, mevcut sentez metodlarıyla imkansız addedilen ürünlerin ışık reaksiyonlarıyla sentez edilebileceğini gösterdi. Bu yayınlardan sonra, fotokimyasal reaksiyonların temeline yönelik araştırmalar giderek arttı ve deneysel kontrollü, yöntemli çalışmalar ile ileri hamleler sağlandı.

Yirminci yüzyılda Einstein ile başlayan aşamalar, 1940 senelerinde, fotokimyasal reaksiyonun olabilmesi için önce ışığın absorplanması, kuvantal verimin tariflenmesi, enerji düzeylerinin bilinmesi gerçeğini ortaya koydu ve reaksiyon kinetiği üzerinde etkili unsurların tariflenmesi, teorik atılımlar ve çok başarılı deneysel uygulamalar ve değerlendirilmeler ile gelişti. 1940-42 senelerine kadar olan tüm gelişmeler üzerine ilgi çekici derlemeler literatürde vardır. (3,4,5). 1950 senesine kadar, genellikle gaz fazında izlenen fotokimyasal reaksiyonlar, fiziko kimyacılardan ilgilendiği araştırma konularıydı (6).

Yirmi yedi yıl gibi nispeten kısa süre içerisinde elektronik sanayiinde kaydedilen korkunç gelişmelere paralel olarak ve yepyeni anahtar tekniklerinin sağladığı duyarlı, hassas ve tekrarlanabilir ölçümlerden istifade ederek, fotokimyasal olaylar, binlerce, onbinlerce sistem ve yapıda çeşitli yönleriyle en ince detayına kadar incelenmeye çalışıldı.

Bilinmeyen bir çok temel mekanizma, enerji aktarımları, uyarılmış molekülde elektron davranışları, fotosentez reaksiyonları bugün için bir gerçektir. Fotokimyasal reaksiyonlarda halen incelenmesi gerekli önemli ve temel sorular vardır; ultraviyole ve görünür ışık ile molekül bünyesinde izlenen elektronik uyarımın esası nedir, nasıl olmaktadır, hangi ara yapılardan geçmekte ve ne tipte enerji aktarımlarına katılmaktadır, mekanizması nedir, ana yapının parçalanması veya bozunmasına ve foto ürün oluşumunu ortamda kontrol eden faktörler nelerdir? Bütün bu soruların tümüyle veya kısmen cevaplandığı çok az sistem varolduğu düşünülürse, günümüz araştırmalarında fotokimyasal reaksiyonların çalışılmasında faydalı hedefler de belirlenmiş olur.

I.3. FOTOKİMYASAL OLAYLARIN TEORİSİ:

Genel olarak ultraviyole spektral bölgede çoğu organik yapılar absorpsiyon gösterir ve doymamış grupların yapıya katılması örneğin konjuge çifte bağ ihtiva eden gruplar gibi, molekül içersindeki elektronlara hareket serbestliği kazandırarak, molekül tarafından absoplanan enerjiyi azaltmaktadır. Bazı kromofor fonksiyonlu gruplar ve karakteristik absorpsiyon bantları aşağıda gösterilmiştir. (7)

<u>KROMOFOR</u>	<u>λ mak. (Angstrom)</u>
> C = C <	1.800
> C = O	2.800
- N = N -	3.500
> C=C - C = C <	2.200
> C = C - C = O	3.200
- N = O	6.600

Yine aynı organik molekülde, kromofor gruplardan herhangi bir karbon-hidrojen bağı koparılır ve yerine heteroatomlar veya çeşitli atomik gruplar sokulursa, izlenen spektral bantlar daha uzun dalga boylarına kayar. Bu gruplara Oksokromofor denir:

--NR₂ , --NHR , --NH₂, --OH , --Cl. --Br gibi.

Organik yapılar, kromofor veya oksokromofor etki ile renklenebilir veya renk değiştirebilir. Bağ yapıları, basit kimyasal reaksiyonlarda olduğu gibi, ışığa ile de koparılabilir. Görünür ve ultraviyole bölge ışık kuvantları bağ enerjileri seviyesinde enerji taşımaktadır ve bu nedenle molekül içersindeki bir bağı koparabilir veya üst enerji seviyelerine uyarabilir.

Atomik ve moleküler yapıların, ultraviyole ve görünür ışıkla uyarılması sonucunda izlenen tüm kimyasal değişimler fotokimyasal olay-

lardır ve üç ana kısımda incelenebilir:

- I. Işık absorpsiyonu,
- II. Primer fotokimyasal olaylar ; ışık absorpsiyonu ile başlar ve bağ kopması veya uyarılan elektronların temel enerji seviyelerine hareketi ile sonlanır,
- III. Primer olayları takip eden sekonder veya karanlık (termik) reaksiyonlar.

I.3.I. IŞIK ABSORPSİYONU :

Atomlar ve moleküller ışık enerjisini absorplayarak serbest enerjilerini arttırırken, temel enerji seviyesindeki elektronlar yüksek enerjili üst seviyelere sıçrarlar. Ancak elektronların fotokimyasal bir reaksiyona girebilmesi için bağ enerjilerine yakın, genellikle 1 (eV) üzerinde enerji ile uyarılması gerekmektedir. Daha düşük enerjili ışınlar, molekül içersindeki elektronların yüksek enerjili üst titreşim seviyelerine sıçramasına ve daha fazla hareketlenmesine yarar. TABLO 1.02. ile ultraviyole ve görünür ışık absorpsiyonununun moleküle kazandırdığı enerji ve organik yapılarda bu enerji seviyelerine yakın bazı bağ enerjileri verilmektedir.

TABLO 1.02. Ultraviyole ve Görünür ışık Enerjisi ve bağ enerjileri

mukayesesi					
Dalgaboyu	Dalga sayısı	$(E_2 - E_1)^a$		ÖRNEK ^b	
λ (Angstrom)	$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	kka1/mol	eV	bağ	bağ enerjisi(kka1)
2000	50.000	143.0	6.20	C = C	145
2500	40.000	114.4	4.96	O - H	110
3000	33.333	95.3	4.13	N - H	92
3500	28.571	81.7	3.54	C-O,C-C	80
4000	25.000	71.5	3.10	H - I	71
4500	22.222	63.5	2.76	C - N	59
5000	20.000	57.2	2.48	Cl - Cl	57
5500	18.182	52.0	2.25	Cl - Br	54
6000	16.666	47.7	2.07	C - I	46
6500	15.385	44.0	1.91	Br - Br	46
7000	14.286	40.8	1.77	I - I	36

(a) Bir Einstein ışık enerjisi

(b) Bağ enerji değerleri ref. (8) alınmıştır.

I.3.I.I. TEMEL KANUNLAR:

IŞIK absorpsiyonu üzerinde üç temel kanun vardır (7). İlk genelleme T.Von Grotthuss tarafından 1817'de yapılmış ve J.W. Drapper tarafından 1841'de kanıtlanmıştır. Grotthuss-Draper kanunu. sistemin sadece

absorpsiyon gösterdiği dalgalarda ışımalar sonucu kimyasal değişimlere uğrayabileceğini söyler. Dikkat edilecek olursa bu kanunla da ifade edildiği gibi, fotokimyasal reaksiyonların olabilmesi ancak belirli bir ışık enerjisinin üzerinde enerji absorplanmasını gerekli kılmaktadır. Absorplanan enerji yetersiz ise, uyarılan molekül içersindeki elektronlar, enerjiyi ısı olarak veya soğrulduğu dalgalarda ışımaz geçişler ile geri verirler. Kimyasal sisteme I_0 ışık gücünde ışımaya yapılırsa, çözücünün absorpsiyon göstermediği herhangi bir dalgalarda organik yapının kısmen absorpsiyon göstermesi sonucunda sistemden çıkan ışık gücünde azalma beklenir ki bu farkın, sistemdeki organik madde konsantrasyonu ile orantılı olduğu 1760 senesinde Lambert tarafından ve ışın demetinin sistem içersinde kaydettiği yolla orantılı olduğu da 1852 senesinde Beer tarafından gösterilmiştir. Lambert-Beer Kanunu olarak bilinen bu ikinci kanunun matematiksel ifadesi, aşağıda verilmektedir:

$$I_t = I_0 \cdot e^{-\epsilon c l}$$

ϵ = Molar ekstinksiyon katsayısı,

c = Konsantrasyon, mol/lit,

l = Sistem içersinden geçen ışık yolu, cm,

I_t, I_0 = Işık gücü, sisteme giren I_0 ve sistemden çıkan I_t ile gösterilmiştir.

Üçüncü kanun A. Einstein'ının (1905-1912) "fotokimyasal eşdeğerlik" kanunudur ve ışık absorpsiyonu ile kimyasal reaksiyona katılan her atom

ve molekülün bir kuvantlık ışık enerjisi ile uyarıldığını ilk defa ortaya atmıştır.

Fotokimyasal reaksiyonlarda ilk davranış ışık absorpsiyonudur ve Einstein kanununa göre ortamdaki her atom ve molekül, reaksiyonu başlatabilecek enerji içeren sadece bir ışık kuvantı absorplayabileceği için, reaksiyon başlangıç kuvantal verimi, birim olarak kabul edilir. Ancak uyarılmış molekül elektronları ikincil (sekonder) reaksiyonlara katılabilir ve bu fotokimyasal reaksiyonlarda herhangi bir X yapısının oluşum veya parçalanma kuvantal verimi ϕ_x , aşağıdaki formül ile

verilir:

$$\phi_x = \frac{\text{Birim zamanda oluşan veya parçalanan X molekül sayısı}}{\text{Birim zamanda absorplanan kuvant sayısı}}$$

Dikkat edilmesi gereken bir tarif olarak, fotokimyasal olaylarda, primer kuvantal verim (ϕ), ölçülen veya net kuvantal verimden (ϕ_x) ifade olarak farklıdır. Klasik örnekleri arasında, ketonların gaz fazında bire yakın ϕ ve ϕ değerleri ile parçalandığı ancak oda temperaturünde "kafes etkisi" ile ϕ net kuvantal veriminin sıfıra düştüğü verilir. Genellikle fotokimyasal olayların net kuvantal verimi birden az veya bir olmasına karşın (7), bazı zincir reaksiyonlarında 10^7 ye varan değerler de tesbit edilmiştir (9). Örnek bazı değerler TABLO 1.03 ile derlenmiştir.

TABLO 1.03 Bazı fotokimyasal reaksiyonlarda Kuantal verim (ψ).

	<u>Reaksiyon</u>	<u>Dalgaboyu (\AA)</u>	<u>Kuantal Verim</u>
Gaz Fazı	$2\text{NH}_3 = \text{N}_2 + 3\text{H}_2$	~ 2100	~ 0.2
	$2\text{NO}_2 = 2\text{NO} + \text{O}_2$	~ 3660	~ 1.5
	$2\text{Cl}_2\text{O} = 2\text{Cl}_2 + \text{O}_2$	$3130 \sim 4360$	~ 3.5
	$\text{CO} + \text{Cl}_2 = \text{COCl}_2$	$4000 \sim 4360$	$\sim 10^3$
	$\text{H}_2 + \text{Cl}_2 = 2\text{HCl}$	~ 4000	$\sim 10^5$
Sıvı Fazı	$2\text{H}_2\text{O}_2 = 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$	~ 3100	~ 7
	$\text{CH}_2\text{ClCOOH} + \text{H}_2\text{O} = \text{CH}_2\text{OHCOOH} + \text{HCl}$	~ 2537	~ 1

I.3.I.2. ELEKTRONİK UYARIM

Moleküler dalga fonksiyonları (ψ), yörünge ve molekül içersindeki elektron özelliklerini tarifler. Elektronların bir bulut şeklinde, merkezi çekirdek etrafında enerjilerini en düşük seviyede tutabilecek düzenlemeye girdiği ve herhangi bir noktada bulunma olasılığının ψ^2 ile belirlendiği bilinir. Her elektronik yük için, ψ^2 olasılığı % 95 in üzerinde bulunan sınırlandırılmış alanlar tariflenebilir ve bunlara elektronik yörünge denir. Karmaşık her molekül yapısında çok sayıda elektronik yörünge vardır ve moleküler dalga fonksiyonu, her elektronik yörünge fonksiyonlarının ψ çarpımı ile verilir.

$$\psi \sim \psi_1 \cdot \psi_2 \cdot \psi_3$$

Elektronik yörüngeler (Ψ), tek bir çekirdek üzerine lokalize olabilir (düzenli atomik yörüngeler) veya iki ve daha fazla çekirdek etrafında dağılır (moleküler yörüngeler, M.O.), yanısıra uzayda işgal ettiği yer (\emptyset) ve elektronun hareket yönü (spin) bileşkesi olan α ve β şeklinde ifade edilebilir:

$$\Psi_1 = \phi_1(\alpha) \phi_1(\beta)$$

α tanımı uzayda o elektronik yörüngede (ϕ_1) dolanan $+1/2$ spin, β tanımı ise $-1/2$ spin değerli elektronları temsil eder, (7), (PAULI Prensibi).

"Tek elektronlu" yörüngeler (ϕ_1) kabulü ile (HÖCKEL Teorisi) bu yörüngelerin enerji seviyeleri ve çözümleri, kuvantum mekaniği sayesinde hidrojen ve helyum gibi örnek atomlar için tam olarak yapılabilmektedir. Elektronlar arasındaki elektrostatik etkileşme ihmal edilir, çekirdeklerin denge pozisyonunda olduğu kabul edilir ve spin fonksiyonları dikkate alınır, Schroedinger Denklemi (7) kullanarak moleküler dalga fonksiyonu (Ψ) aşağıdaki şekilde ifade edilir:

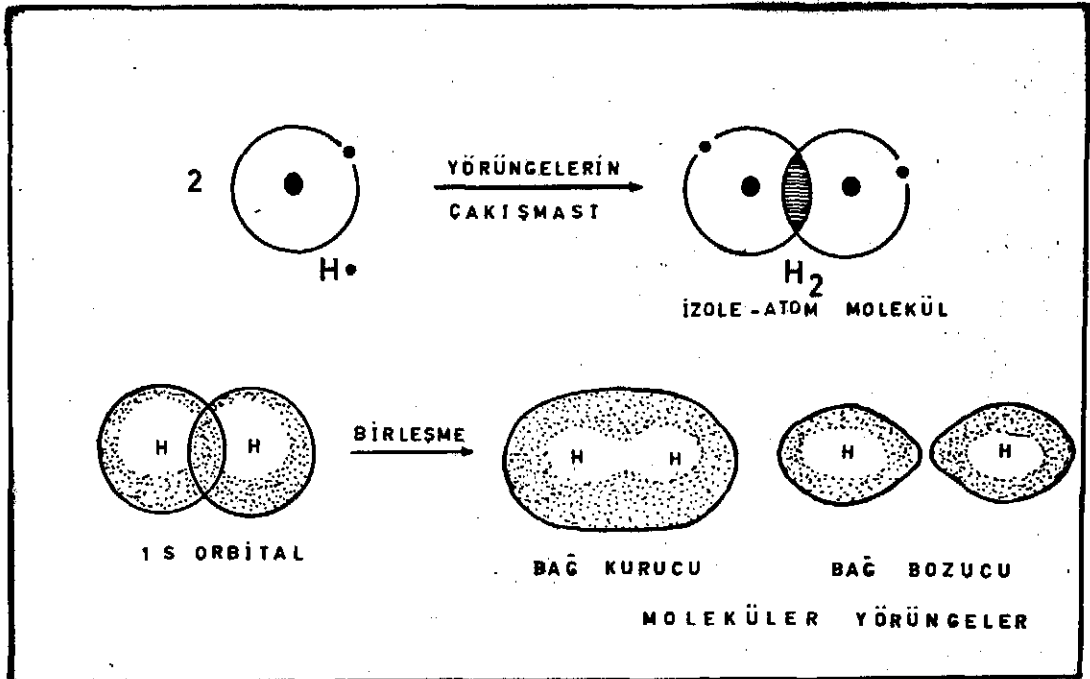
$$\Psi \approx \phi(\text{yörünge}) \chi(\text{titreşim}) \delta(\text{spin})$$

ϕ , tüm dalga fonksiyonunun elektronik yapısı, χ nükleer (titreşim) dalga fonksiyonu ve δ ise spin dalga fonksiyonudur. Molekül içerisinde "tek elektronlu" moleküler Eigen değerler, yörüngeler, ϕ_n ($n = 1, 2, 3, \dots$)

olarak belirlenirken , her yörüngeye elektron çiftleri Aufbau prensibi-
ne göre (düşük enerjili yörüngeler önce dolar) ve Pauli prensibine göre
yerleştirilir.

"Moleküler Orbital Teorisine" göre, molekül yapısına katılan atomik
yörüngelerdeki elektronlar o şekilde biraraya gelirler ki, yeni moleküler
yörüngeler ortaya çıkar (Atomik yörüngelerin lineer kombinasyonu,LCAO).
Belirli enerji seviyesindeki elektronlar, daha düşük enerjili bağ yapı-
sına katılınca, yüksek enerjili bağ bozucu yörüngeler de (antibonding)
oluşur (Şekil 1.01).

SEKİL 1.01 Hidrojen molekülünün oluşumu*



* BU SEKİL " GRIFFIN, R.W., MODERN ORGANIC CHEM.,
MC GRAW - HILL BOOK COM., NEW YORK (1969), S=26" DAN
ALINMIŞTIR.

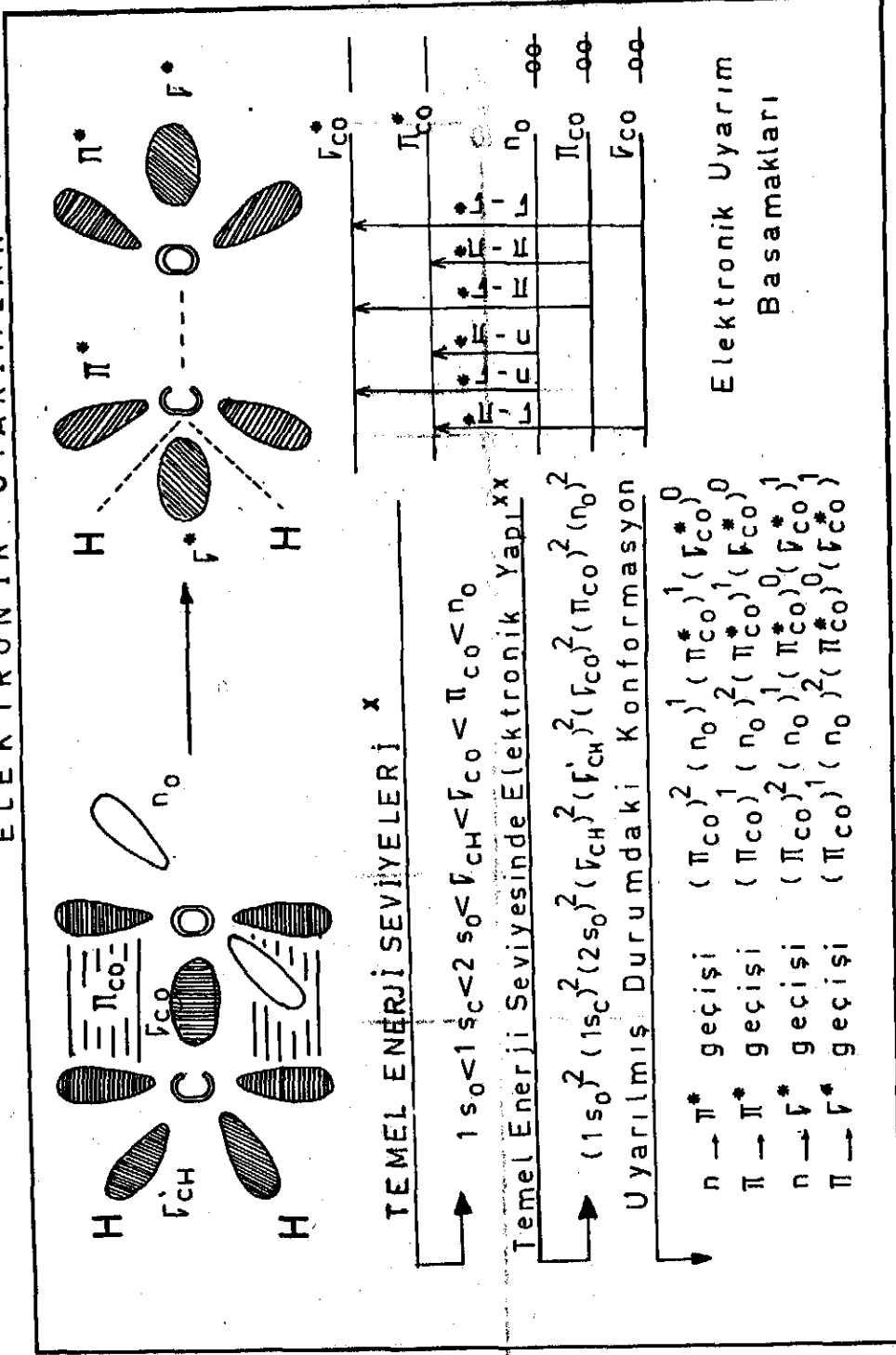
Organik fotokimya da beş tip moleküler yörünge tariflenmiştir.(7)
Sırasıyla : Pi-bağı (π), pi-bağ bozucu (π^*), Sigma bağı (σ), sigma
bağ bozucu (σ^*) ve bağ dışı kalan (n) moleküler yörüngeler (non
bonding).

İki atom arasında oluşan en kuvvetli ve en düşük enerjili tek
bağ sigma bağıdır. Lokalize olmuş böyle bir bağda bulunan elektronları
koparabilmek için daha fazla enerji katkısı gerekir, π bağı gibi birden
fazla çekirdek üzerinde delokalize olmuş elektronların uyarılması ise
çok daha düşük enerji ile mümkündür. Her σ ve π bağına karşılık σ^*
ve π^* bağ bozucu yörüngeler vardır, ancak oksijen veya azot gibi
heteroatom üzerinde lokalize, bağ yapısına katılmayan n yörünge
elektronları için bağ bozucu yörünge tariflenemez.

Herhangi bir molekül içersindeki π yörünge elektronlarının
ışık absorpsiyonuyla üst enerji seviyelerindeki π^* bağ bozucu yörün-
geye uyarılması, $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi olarak, sigma bağlarında ise $\sigma \rightarrow \sigma^*$
geçişi olarak adlandırılır.

Molekül yapısındaki heteroatom üzerinden diğer tipte elektronik
uyarımlar da mümkün olabilir ve paylaşılmamış, bağ yapısına girmeyen n
elektronları, ışık absorpsiyonuyla yeterli enerji kazanarak bir üst boş
enerji seviyesine, σ^* veya π^* yörüngelerine sıçrayabilirler. Bu tip-
teki uyarımlara sırasıyla : n - σ^* veya n - π^* geçişleri denir.
Bütün geçişler formaldehit örneğinde, şekil 1.02 ile gösterilmiştir.

ŞEKİL 1.02. FORMALDEHİD YAPISINDA MÜMKÜN ELEKTRONİK UYARIMLAR

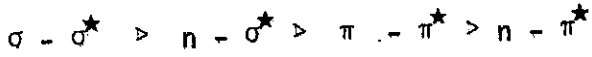


x - 16 elektron, Aufbau ve Pauli kuralına göre enerji seviyelerine yerleştirilir.

xx - Parantez üzerindeki indeks, o yörüngedeki elektron sayısını göstermektedir. Şekil literatürden (7) derlenmiştir.

Elektronik uyarım başlangıcında temel enerji seviyesindeki elektronun hareket yönü, bir üst yörüngeye uyarıldığında aynı kalırsa, bu şekildeki geçiş singlet-singlet veya triplet-triplet geçiştir, ancak hareket yönü tersine dönerse (spin-değişikliği), singlet-triplet veya triplet-singlet geçişi izlenir. Direkt olarak bu son iki geçişin olasılığı, kuantum mekaniği kurallarına göre yasaklanmıştır.

Elektronik uyarımda önemli bir kural da aynı kromofor grupta öncelikle düşük enerjili geçişlerin vuku bulmasıdır ve artan enerji gereksinmesine göre geçişler şu şekilde sıralanır:



$\sigma - \sigma^*$ absorpsiyon bandı, organik yapılarda genellikle 10-200 nm ler arası uzak ultraviyole ışıyla, $\pi - \pi^*$ ve $n - \pi^*$ absorpsiyon bantları ise 200-750 nm ler arası yakın ultraviyole ve görünür bölge ışısıyla uyarılabilir ve özgül absorpsiyon bantları TABLO 1.04 de verilen kriterler karşılaştırılarak bulunabilir (7).

TABLO 1.04. $\pi - \pi^*$ ve $n - \pi^*$ geçişlerine özgü spektral

özelliklerin karşılaştırılması

ÖZELLİK	$n - \pi^*$	$\pi - \pi^*$
Maksimum ekstinksiyon katsayısı (ϵ mak.)	100 den az	1000 den büyük
Titreşim bantlarının yapısı	nonpolar çözücülerde keskin, polar çözücülerde yaygın bantlar	çoğu çözücü sistemlerde keskin bir band
$(\tau_f \text{ ve } \phi_f)^a$	$\tau_f > 10^{-6}$ Sn. $\phi_f < 0.01$	$\tau_f - 10^{-9} \sim 10^{-7}$ Sn. $\phi_f - 0.5-0.05$
$(\tau_p \text{ ve } \phi_p)^b$	$\tau_p \sim 10^{-3}$ Sn. $\phi_p \sim 0.5-0.05$	$\tau_p - 0.1-10$ Sn. $\phi_p - 0.5-0.05$
Geçiş anında momentin yönü	Singlet-singlet geçişler moleküler düzleme dik	Singlet-singlet geçişler moleküler düzleme paralel
Çözücü polaritesinin artması veya elektron kaybedici (donor) özelliğinin arttığı türevlerle	geçişler daha kısa dalgalılarına kayar	geçişler daha uzun dalgalılarına kayar

a- ölçülen, floresans ömrü, τ_f ve floresans ışımaya kuvantal verimi, ϕ_f .

b- ölçülen, fosforesan ömrü τ_p ve fosforesans ışımaya kuvantal verimi, ϕ_p

Elektronik uyarımla, direkt singlet-triplet veya triplet singlet geçişlerinin kuvantum mekaniği kurallarına aykırı olduğuna değinmiştik ve bu nedenle elektronla, uyarılma sonrası spin değişikliğine uğrayarak dolaylı yollarla ulaştıkları bu enerji seviyelerinde, daha uzun süre kalırlar. Singlet-singlet geçişlerinde elektronun uyarılma sonrası ömrü, spin değişikliğine uğrayarak sistemler arası geçişle ulaştıkları triplet enerji seviyesindeki ömrü ile kıyaslanırsa 10^{-6} kere daha kısadır (Tablo 1.05).

Organik Yapı	Singlet-singlet ^a geçişlerde uyarılmış elektronun ömrü	Singlet-Triplet ^b geçişlerde uyarılmış elektronun ömrü
Antrasen	13.5×10^{-9} Saniye	90×10^{-3} Saniye
Florescein	4.7×10^{-9} Saniye	-
Rodamin B	6.0×10^{-9} Saniye	-
Bromobenzen	-	3×10^{-3} Saniye
2-Bromnaftalin	-	10×10^{-3} Saniye

TABLO 1.05. Bazı yapılarda elektronik uyarım sonrası elektronların hesaplanan ömrü (7).

(a) Singlet-Singlet absorpsiyon bantlarından hesaplanmıştır.

(b) Singlet-Triplet absorpsiyon bantlarından hesaplanmıştır.

Singlet ve triplet enerji seviyelerinde elektron davranışını etkileyen diğer bir özellik ise magnetik özelliklerdir. Triplet seviyesinde her iki elektron spini paralel ve moleküller paramagnetizm maksimum iken, singlet seviyesinde her iki elektron spini birbirine zıt ve diamagnetik özellik belirir. Bu davranış farklılığı elektron spin rezonans (ESR) çalışmaları ile tanımlanabilir.

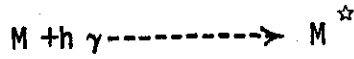
1.3.2 Birincil ve İkincil Fotokimyasal Olaylar

Fotokimyasal aktivasyonla molekülün temel enerji seviyesindeki elektronlar, üst uyarılmış enerji düzeyine çıkarlar ve ışıklı ve ışısız yollarla bu enerjiyi gerir verirler. Birincil fotokimyasal olaylar ne iyi şekilde Jablonski diyagramı ile özetlenebilir (Şekil 1.03).

Birincil olaylar molekülün ışık absorpsiyonu ile başlar ve çeşitli uyarılmış seviyelerden geçerek, molekülde elektron kaybı sonucu bağ kopması veya Jablonski diyagramı ile verilen yollarla temel enerji düzeyine dönmesi ile son bulur.

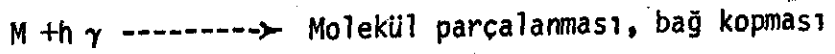
Fotokimyasal olaylarda ve ışıma sonucu bir reaksiyon meydana geliyorsa, fotokimyasal reaksiyonlarda, birincil olayların hangi noktada başlayıp hangi noktada ikincil olaylarla devam ettiği kesin olarak belirlenemez. Işık absorpsiyonu birincil olaylara dahil edilebilirse de bazı fotokimyacılar göre absorpsiyon sonrası başlar ve üç grupta toplanır:

(a) Basit elektronik uyarım



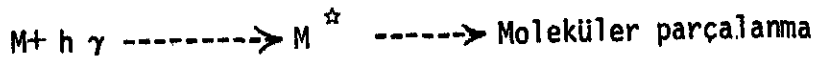
Uyarılan elektronlar Jablonski diyagramı gereğince ışımali ve ışımasız yollarla söniime uğrar.

(b) Disosiyasyon



Uyarılan elektronlar bağ bozucu yörüngeye sıçrar ve bağ kopması, moleküler parçalanma sonucu ikincil olaylar ve fotokimyasal reaksiyonlar başlar.

(c) Predisosiyasyon



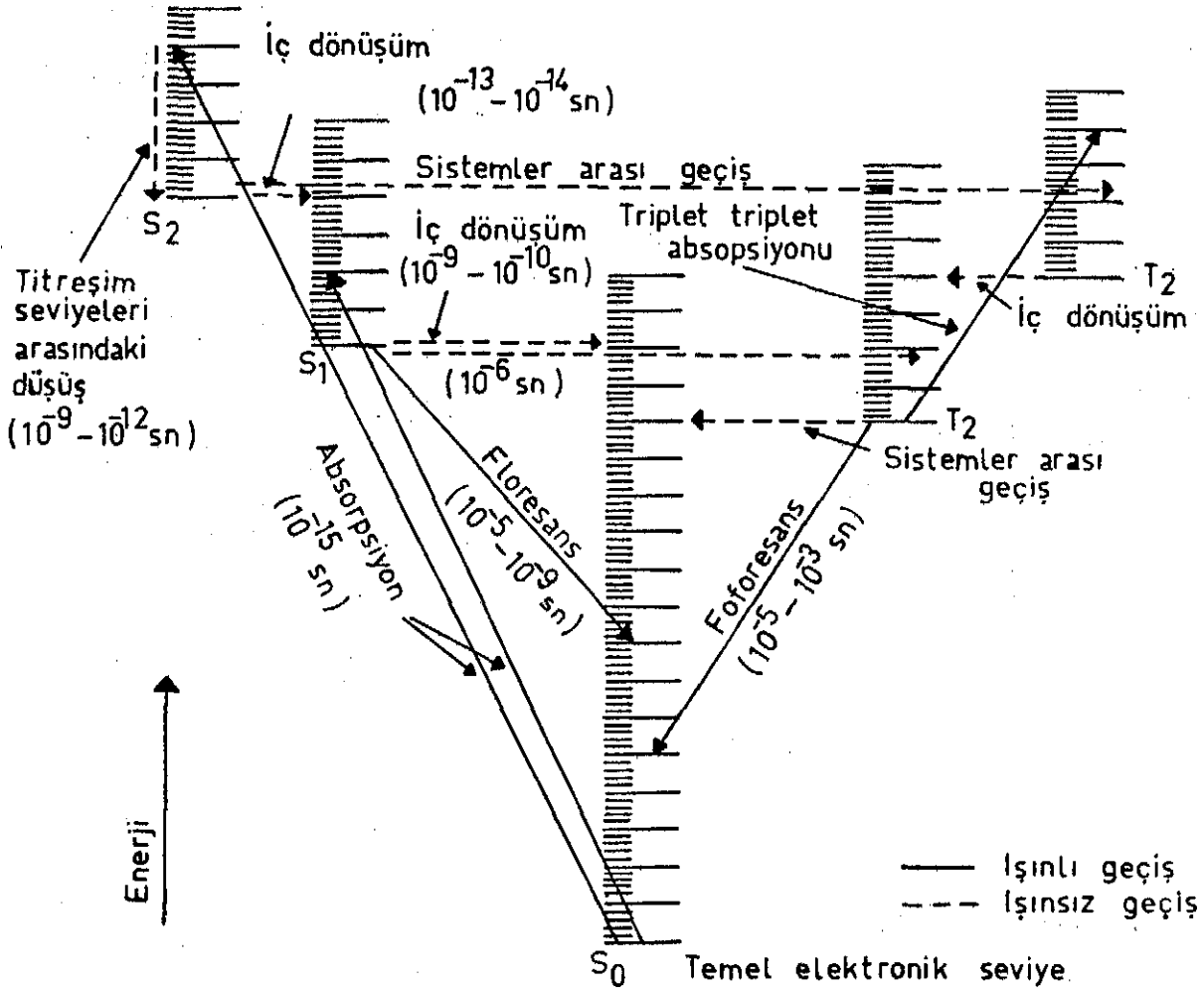
Uyarılan elektronlar Jablonski diyagramı gereğince sö-
nûme uğrarken çeşitli enerji aktarım yollarıyla enerji-
lerini ortamda mevcut diğer yapılara aktarır ve ikincil
reaksiyonlarla parçalanabilir.

Yukarıda verilen olasılıklar altında birincil olayların, mo-
leküler bağ yapısındaki elektronların, temel enerji seviyelerine
hareketi veya bağ yapısının terketmesiyle son bulduğu söylenebilir.
Absorplanan ışık enerjisi, çözücü sistemin kendisi ve ortamdaki mole-
küllerin yapısal özellikleri birincil olayları kontrol eden faktörler-
dir.

Birincil olayları takip eden ikincil olaylar ve fotokimyasal
reaksiyonlar altı genel bölüm altında incelenebilir: Fotokimyasal
eliminasyon ve bozunma reaksiyonları, fotokimyasal ekleme ve dimer-
leşme reaksiyonları, fotokimyasal atomik bağ-kopma (abstraction)
reaksiyonları, fotokimyasal yeniden düzenlenme (rearrangement) reak-
siyonları, fotokimyasal yer değiştirme reaksiyonları ve fotokimyasal
başlangıçlı zincirleme reaksiyonlardır. Bütün ikincil reaksiyonlar
sıcaklık ve ışık şiddeti ile etkilenirler ve bu etkiler genellikle
reaksiyon kinetik hız ifadelerini değiştirir, hızlandırır veya yavaş-
latır.

1.3.2.1. Jablonski Diagramı

Elektronik uyarım sonunda oluşan uyarılmış seviyelerden ısımalı ve ışımsız geçişler olur. Bu geçişler şekil 1.03 de gösterilen yeniden düzenlenen Jablonski diyagramında en iyi şekilde açıklanabilmektedir.



ŞEKİL 1.03. Yeniden düzenlenen Jablonski Diyagramı

Işık absorpsiyonu sonucunda molekül içersinde uyarılan elektronlar,

S_0 , singlet temel enerji seviyesinden uyarılmış singlet seviyelerinden

birine (S_1 veya S_2 'ye) gider. Triplet seviyelere geçiş olasılığı az olduğundan gösterilmemiştir. Enerji seviyeleri arasındaki uzaklıklar gösteriş kolaylığı sağlaması açısından eşit alınmıştır.

1.3.2.2. Işımasız Geçişler

S_1 , S_2 veya S_3 gibi uyarılmış singlet seviyelerine sıçrayan elektronlar temel enerji seviyelerine u değişik işımasız geçişle hareket edebilir.

Titreşim seviyeleri arasındaki işımasız ve çok hızlı geçişlerle izlenen enerji kaybına titreşim şelalesi (Cascade) denir ve aynı uyarılmış seviye içerisindeki geçişleri kapsar. Titreşim şelalesi, S_1 ve S_0 , temel enerji seviyesi arasındaki enerji farkının nisbeten fazla olması, bu düzeydeki elektronlar için i dönüşümün yanısıra sistemler arası geçişi de mümkün kılar.

Temel seviyedeki elektronlar yeni bir moleküler orbitalle uyarıldıkları zaman, Pauli Prensibine göre bir kısıtlama olmadığından, spin değiştirebilirler. Her uyarılmış singlet seviyeye karşılık enerjisi daha düşük olan bir triplet seviyesinin varolduğuna değinmiştik. Elektronlar S_1 seviyesine hızla sönerken singlet ve triplet potansiyel enerjilerinin çekiştiği noktadan belli bir kuvantal verimle sistemler arası geçişe zorlanırlar. Genellikle $S_1 \xrightarrow{h\nu} T_1$ ve $T_1 \rightarrow S_0$ tipinde işımasız geçişler organik yapılar da sık rastlanan örneklerdir. $S_2 \rightarrow T_2$ ve $S_3 \rightarrow T_3$

geçişlerinin olasılığı çok daha azdır ve nedeni ise S_3 ve S_2 seviyelerinden S_1 ' düşmenin çok hızlı olmasıdır. Ağır atomlu moleküllerde: kinon, aromatik ketonlar gibi, ve özellikle temel absorpsiyon bandı $n \rightarrow \pi^*$ olan yapılarda $S_1 \rightarrow T_1$ sistemler arası geçiş hızlanmaktadır.

1.3.2.3. Işımalı Geçişler

Işımalı geçişlerden ilki uyarılan molekülün aynı enerjiyi geri vererek temel seviyeye dönmesidir ve ışık, absorplandığı dalga boyunda geri verilir. Bu olaya rezonans ışımaya denilir. Uyarılmış singlet seviyesi S_1 'den S_0 temel seviyesinin üst titreşim düzeylerine 10^{-5} - 10^{-9} saniyeler arasında ışımaya dönüş mümkündür ve bu önemli spektroskopik olaya floresans denir. Sistemler arası geçişle triplet seviyesinde yoğunlaşabilen elektronlar temel seviyeye ışımaya dönebilirler ve bu olaya da fosforesans adı verilir. Son değinilen her iki ışımalı geçişte elektronun absorpladığı enerjiden daha azı geri verildiğinden dolayı izlenen floresans ve fosforesans dalga boyları daha büyük olur.

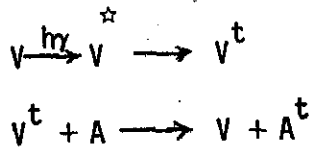
1.3.2.4. Enerji Aktarımı

Enerji aktarımı, uyarılmış molekülün en kısa zaman içerisinde temel enerji seviyesine dönmek isterken aktif olan fazla enerjisini ortamda mevcut bir başka moleküle aktarması olayıdır ve bu enerjiyi , büyük enerji paketçikleri şeklinde: elektronik enerji aktarımı veya nisbeten ufak paketçikler şeklinde: titreşim-dönme-enerji aktarımı, verebilir (7).

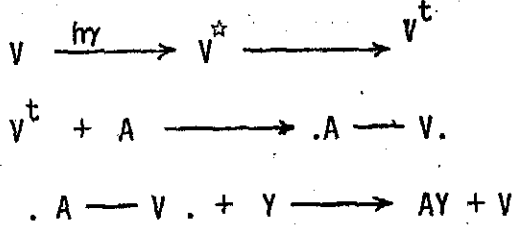
Enerji aktarımında uyarılmış molekül "verici", vericinin temel enerji seviyesine dönerken kaybettiği enerji ile uyarılan yapı ise "alıcı" molekül olarak tanımlanır ve birim zamanda bu tip enerji alış veriş olasılığının moleküller arası uzaklıkla (R^{-6}) orantılı olduğu gösterilmiştir (7).

Enerji aktarımı için en az dört teorik mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan birincisi en genel tip olup verici molekül tarafından yayılan ışık enerjisinin alıcı tarafından absorpsiyonudur. Moleküler çarpışma olması şart değildir. Çarpışma yoluyla enerji aktarımı da genel örnekleri çok fazla olan ikinci tip mekanizmadır. Verici molekül ister singlet ister triplet seviyede olsun, moleküler çarpışma anında enerjisini diğer yapıya aktarabilir. Çarpışma olasılığı dolaylı olarak moleküllerin bulunduğu çözücü sistem içersindeki difüzyonu ile orantılıdır. Viskoz çözücülerde enerji aktarımı yavaşlar.

Çarpışma yoluyla enerji aktarımının gerçek tabiatı üzerinde iki genel görüş hakimdir. Bunlardan Hammond ve arkadaşlarına göre (12,13), elektromanyetik enerji, çarpışma anında vericiden alıcıya aktarılır:



Schenck'e göre ise (14,15,16):



alıcı ve verici moleküllerin arasında kovalent bağ oluşmasıyla aktarım gerçekleşebilir. Yukarıdaki reaksiyonlarda:

V^* : Singlet uyarılmış seviyede olan uyarılmış verici molekül

V^t : Triplet " " " " " "

Y : Reaksiyona yardımcı molekül (eğer A'nın fotoyükseltgenmesi oluyorsa, Y yükseltgendir.)

A : Alıcı molekül.

$.A \longrightarrow V$: Diradikal kompleks tabiatında ara yapı, bazan uyarılmış dimer (excite) diye de bilinir. Oluşum elektron spin rezonans spektrometresiyle yapılan çalışmalarda gösterilebilmiştir.

Üçüncü tip enerji aktarımı alıcı ve verici moleküller arasındaki dipol-dipol etkileşmesinden oluşmaktadır (17). Diğer bir tip enerji aktarımında katılarda görülen uyarılmış vericiler üzerinden ışımasız ve eksi yüklerin (exiton) hareketine bağlı enerji aktarımıdır.

Çarpışma yoluyla enerjilerini aktaran verici molekülde izlenen çok sayıda olay not edilmiştir ve klasik örnekleri arasında şu olaylar sayılabilir: Uyarılan atom veya molekül kendi kendisiyle çarpışarak üst

tittteşim ve dönme enerjilerine sıçrayabilir veya sönebilir, kendi floresansını hızlandırabilir, yabancı atom veya molekülle çarpışarak kendisi sönerken alıcı yapıyı uyarır ve yeterli enerji aktarımı sağlıyorsa farklı yapıdan floresans veya fosforesansa neden olabilir, alıcı molekülün parçalanmasına sebep olabilir ve bu son durumda parçalanma ürünleri arasında aktif radikal varsa ikincil kimyasal reaksiyonlar, örneğin: zincirleme reaksiyonlar görülebilir. Son örnekle verilen olaya foto duyarlandırma denilir.

1.3.2.5. Fotoduyarlandırma

Fotoduyarlandırma reaksiyonlarının diğer normal fotokimyasal reaksiyonlardan bariz. tek bir farkı vardır. Eğer belli enerji kullanarak bir molekülde bağ uyarılamıyorsa veya koparılamıyorsa, bu enerji ortama ilave edilen yabancı molekül (sensitizör) tarafından enerji aktarımı yoluyla sağlanabilir ve moleküler bağ koparılabilir. Fotoduyarlandırma reaksiyonunun olabilmesi için aşağıdaki soruların genellikle yanıtlanması gereklidir (7):

- a) Verici ve alıcı yapıların absorpsiyon spektrumları nedir?
- b) Verici ve alıcı yapıların triplet enerji seviyeleri (E_t) nedir?
- c) Sensitizör yapıda uyarılmış elektronların S_1 seviyesinden T_1 seviyesine sistemler arası geçişte kuvantal verim nedir?
- d) Verici ve alıcı yapıların triplet enerji seviyesinden yürüyen, bilinen fotokimyasal reaksiyonları nelerdir?

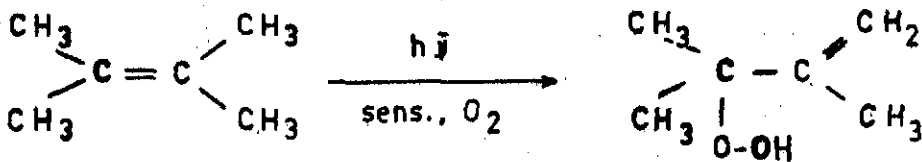
e) Foto ürünlerin ışık absorpsiyonu ne şekildedir?

Absorpsiyon spektrumlarının bilinmesi yapıların ne tip uyarıma hedef olduğunu belirler ve genellikle her iki yapının beraberce uyarıldığı dalga boylarındaki ışıma fotoduyarlandırma reaksiyonlarında kullanılmaz. Fosforesans spektral ve flash fotolitik ön çalışmalarla triplet enerji seviyeleri (E_t) belirlenmelidir ve sensitizör yapıdan difüzyon kontrollü enerji aktarımı için E_t (verici, sensitizör) $>$ E_t (alıcı) olması gereklidir.

Çalışmalarımıza konu olan 2-kloro-10 [3-(dimetilamine) propil] fenotiyazin, kısa adıyla klorpromazinin fotokimyasal oksidasyonunda moleküler oksijenin önemli etken olduğu düşünülerek ve ilerki tartışmalara temel olabilecek, moleküler oksijen üzerinden yürüyen bazı fotoduyarlandırma reaksiyonlarına örnekler verilecektir. Tiyazin tipi boyar maddelerin fotoduyarlanma sonucu oksidasyona eşlik ettiği bilinmektedir (2).

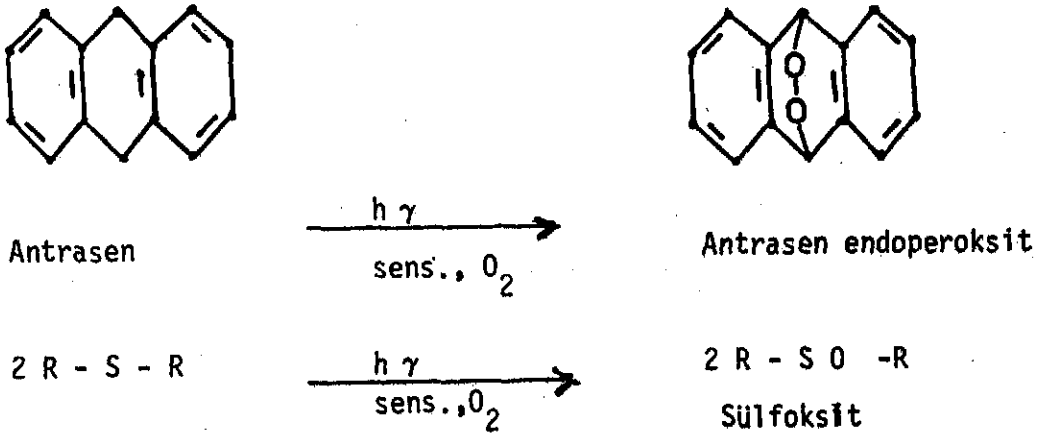
Genellikle iki bölümde toplanan fotoduyarlandırma sonucu oksidasyon örnekleri mevcuttur. Schenck mekanizmasına örnek birinci oksidasyon reaksiyonu, olefinlerden hidroperoksit oluşumları görülmesidir (7):

Net Reaksiyon



Schenck, tartışmasında bu tip oto oksidasyon reaksiyonlarında seçiciliğin genellikle sterik etkilere bağlı kaldığını söyler. Oksijenin triplet enerji seviyesi 23 Kkal./mol dur. Foote (17)ve Corey (18) fotoduyarlandırma sonucu oksijen triplet seviyelerinin uyarılması sonucunda oluşan singlet seviyelerden fotokimyasal reaksiyonun yürüdüğünü kanıtlamıştır. İkinci tipte fotoduyarlandırma sonucu oksidasyon ürünleri ise endoperoksid, sülfoksid veya sulfon oluşumu gösterir.

İlgi çekici iki örnek aşağıda verilmiştir:



Bu grup reaksiyon ürünleri arasında hidrogen peroksid oluşumuna da rastlanabilir.

1.3.3. Fotokimyasal Çalışmalarda Amaç

Konuya giderek artan ilgiyi belirli nedenlere bağlamak kabildir.

Işık reaksiyonları ve ışımaya ile sistemin karşıt davranışı, kimyasal sistemleri inceleyebilmede amaca ulaşılan en kısa ve en emin yoldur. Çeşitli kimyasal sentez metodlarının yetersiz kaldığı veya uzun ve yorucu çalışmalar gerektiren sentezler basit ışık reaksiyonları ile yüksek

verimde elde edilebilir. Fotokimyanın en önemli uygulama sahası budur. Yöntemin üstünlüğü sistem içersindeki herhangi bir atom veya molekülün kuvantal enerji paketcikleri ile spesifik olarak uyarılabilmesi ve bazı bağ yapılarının koparılabilmesidir. Termal yollarla sistemin tüm enerjisi arttırıldığı düşünülürse, tek kademeye başlatılabilen fotokimyasal olayların yöntemsel üstünlüğü kabul edilebilir.

Modern fotokimyanın önderliğini yapan yeni spektroskopik analizler uyarılmış seviyelerdeki elektron davranışlarını izah ederken, fotokimyasal reaksiyon ürünleri üzerinde elektro kimyasal, ince tabaka kromatografik ve diğer yöntemlerle yapılan analizler önem kazanmıştır.

Floresans ve fosforesans deneysel ölçümleriyle çözücü ve uyarıcıların etkileri, önemli sonuçların elde edilmesine olanak sağlar. Fotokimyasal reaksiyonda ara basamaklarda oluşması mümkün geçiş ürünleri, serbest radikaller veya dimerleşmeler flaş fotoliz ve hızlı kayıt sistemlerinin kullanıldığı spektrumlarla değerlendirilebilir. Foto uyarılmış seviyeler ile bunların yaşam süreleri, geçişlerdeki kuvantal verimler, reaksiyon kinetikleri ve reaksiyon hız ifadeleri bilinmesi istenen unsurlardır.

Fotokimyasal çalışmalarda amaç, belli bir ortam, sıcaklık ve deneysel koşulda araştırılan molekülün uyarılma ve reaksiyon mekanizmasını aydınlatabilmek ve bahsedilen parametreleri, enerji seviyelerini hesaplayarak reaksiyon ürünlerini saptayabilmektir. Bu alanda geçen on, onbeş

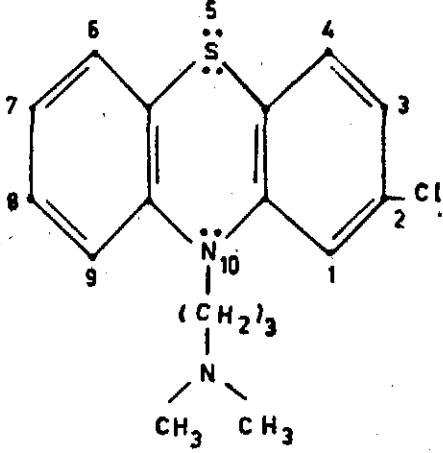
yıl boyunca yapılmış olan uzun araştırmalara rağmen, değişik koşullar altındaki oldukça basit sistemlerde dahi, önceden birşeyler söyleyebilmek için oldukça yoğun araştırma yapmak gerekmektedir ve tümüyle aydınlatılmış fotokimyasal olay ve tabiatı yok denecek kadar azdır.

Işığa hassas organik yapıların büyük bir kısmı kimyasal önemi dışında, tıbbi ve ezcallık yönünden değer taşımaktadır. Örnek verilecek olursa ilaçların ışık hassasiyeti, bu ilaçların vücudun bazı merkezlerinde (göz, saç ve cild gibi) yolactığı ışık hassasiyetine bağlı etkiler, ilginç araştırma konularıdır. Fotokimyasal olayların gerçek etkinliğinin yeterince bilinmediği bu önemli olaylara neden olan çok sayıda moleküler yapı örneği vardır ki bunlar arasında klorpromazin de sayılabilir.

1.4. Klorpromazin yapısı ve tıbbi önemi

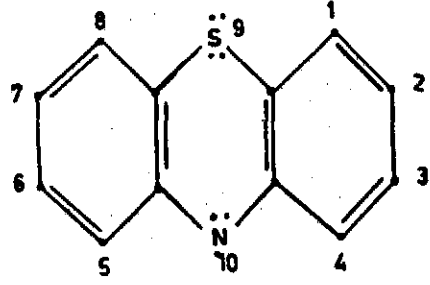
Fenotiyazin grubu ilaçlar, özellikle klorpromazin protipi, tıp dünyasında yaygın şekilde kullanılan ve bilhassa psikiatrik hastalarda tedavi açısından önemi kabul edilmiş ilaçlardır. Kimyasal adı 2-kloro 10-(3-dimethylamino propil) fenotiyazin olan, genel adıyla Klorpromazin (1), ilk fenotiyazin halkasının (II) sentezinden (Berthsen, 1883) yetmiş sene sonra Charpentier tarafından sentez edilmiştir. 1963 senesine kadar sentezi gerçekleştirilmiş olan üçbin fenotiyazin

torevinin detaylı derlemesi Schenker ve Herbst tarafından ilk defa yayınlanmıştır (20).



(I) Klorpromazin

(Kimyasal abstract sistemine göre numaralandırılmıştır)



(II) Fenotiyazin halkası

(Beilstein sistemine göre numaralandırılmıştır.)

Klorpromazin preparatları yirmisekiz değişik patent altında piyasaya arz edilmiştir ve Türkiye'de Rhône-Poulenc adlı firmanın "Largactil" adı altında satılmaktadır. 1955-65 seneleri arasında elli milyon hastada tedavi amacıyla kullanılmış ve yine aynı seneler arasında yaklaşık 10.000 makale yayınlanmıştır.

Bu günde benzeri yaygınlıkta kullanılan ilacın 50-100 mgr. dozlarında sedatif etki gösterdiği bilinmektedir. Şartlanmış refleks, kompleks davranış, motor aktivite, sinir sistemi, lokal anestetik, otonom sinir sistemi etkileri ve konumuz dışında kalan çok sayıda etkileri bilinmektedir.

Vucutta ne tip bir metabolizmayla parçalandığı üzerinde 168 değişik görüş mevcuttur ve klorpromazin metabolitleri arasında sülfoksit, sülfon, N-oksit, N-S- oksit gibi oksit türevlerini de içeren yüze yakın parçalanma ürününün varolduğu teorik olarak kabul edilmektedir ve çoğunluğu izole edilebilmiştir (20,21,22,23) .

Yapının ışığa duyarlı olması ve kolay elektron kaybederek yükseltgenmesi, bu özellikleri açısından çeşitli tıbbi araştırmalara zemin hazırlamıştır. Biokimyasal ve farmakolojik etkileri hariç tutulursa, uzun süreli ilaç kullanımı sonunda izlenen bazı yan etkilerin temel mekanizması fotokimyasal reaksiyonların tabii ile ilgilidir (24). Klorpromazin yapısının güneş ışığı ile teması sonucunda ciltte tahriş edici etkisini gösteren, foto-toksik ajan olduğunu belirten çalışmalar (25-43) vardır. Yüksek dozda klorpromazin kullanan bazı hastalarda fotoalerjik reaksiyonlar ve paralelinde gözde de alerjik değişiklikler not edilmiştir (37-38). 1974 senesinde Johnson tarafından yayınlanan bir araştırmada şöyle denmektedir: "Sıçan peritoneal makrofajında toksik olmayan klorpromazin dozlarıyla muamele edilen ve yarım saat suni güneş ışınmasına terkedilen hücrelerde ölüm izlenmektedir. Ve benzeri toksik etkilerle foto ürün oluşumunun sebep olduğu hemoliz, insan kırmızı kan hücrelerinde de görülebilir".

Yukarıda kısa özetler şeklinde verilen etkilerine çok sayıda vaka ve araştırmalar ilave edilebilir. Klorpromazinin tamamen moleküler

yapısı, fotokimyasal reaksiyonları, yükselgenme tabiatı veya her üç özelliğini içeren fotokimyasal oksidasyon reaksiyonları bu etkilerin temel sebebi veya en azından hareket noktasıdır.

1.5. Klorpromazin ışık reaksiyonları

Fenotiyazin grubu içeren yapıların ve tiyazin boyar maddelerinin fotokimyasal indirgenme ve yükseltgenme mekanizmaları için en uygun moleküller olduğu bilinmektedir (44,45,46,47).

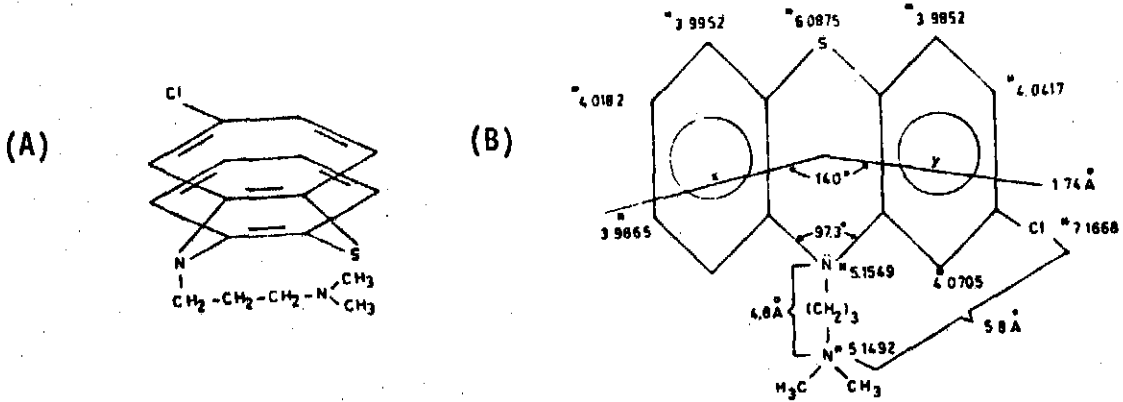
Klorpromazin sulu çözeltilerinde güneş ışığının benzeri etkileri izlenen yakın ultraviyole bölge ışınması ile ($\lambda_{\text{mak.}}=366$ nm. dalga boyu) oluşan fotokimyasal reaksiyonlar ve enerji aktarım olayları tez konusu olarak seçilmiştir. Yapısında kükürt ve azot gibi heteroatom içeren klorpromazin'in yeterli enerjiyle aktivasyonu, sistemler arası geçişi hızlandırır, triplet elektron yoğunluğunu arttırarak ikincil olayları ve reaksiyonları harekete geçirir. Ultraviyole ve görünür bölge spektrumlarından da görülebileceği gibi (Şekil 2.01.) klorpromazin $\pi - \pi$ geçişi 256nm. ve $n - \pi^*$ geçişi ise 310 nm. dalga boyunda aktive edilebilir (71). Benzeri aktivasyonla zayıf asidik ve nötral çözeltilerinde 460 nm.de floresans verirken, bilinen hiçbir fosforesansı yoktur.

Genellikle enerji aktarım mekanizması fenotiyazin ana halkasına özgü konsantrasyona bağımlı olup farklı oluşumlar göstermektedir. Seyreltik çözeltilerinde geçerli mekanizmalar derişik çözeltilerinde önemini kaybederek dimerleşme ve polimerleşme gibi oluşumlara kayar. Bu gibi nedenlerle klorpromazin kimyasal özellikleri ; kararlılık sabiti, redoks özelliği, fiziko kimyasal özellikleri ve fotokimyasal özellikleri incelenerek, bazı literatür çalışmalarının ve bilgilerinin özetlenmesi gereklidir.

1.5.1. Klorpromazinin özellikleri

Klorpromazin beyaz-krem renginde kristal tuzdur. Kristal yapısı orthorombik düzende (48) ve ışık kırma indeksi 1.274 - 1.277 dir. X-ışın analizleriyle iki benzen halkası arasında $139,4^{\circ}$, C-S-C arasında $97,3 \pm 0,3^{\circ}$ açı olduğu, C-S bağı $1,75 \pm 0,01 \text{ \AA}$, C-Cl bağı $1,74 \pm 0,01 \text{ \AA}$ olduğu ve kükürt atomu d yörüngelerinin elektron ilişkisine katıldığı gösterilmiştir (49).

Kaufman (1972) tarafından komputerle yapılan 110 elektronun yapı içerisindeki atomlar üzerinde yoğunluğuna ilişkin nümerik sonuçlara örnek değerler (50) ve klorpromazin hidroklorür tuzunun Gordon'a göre (51) uzaydaki "kelebek - görünümü" ile, bazı yayınlardan (52,53) alınan veriler Şekil 1.04 de özetlenmeye çalışıldı.



ŞEKİL 1.04. Klorpromazinin uzaydaki "kelebek görünümü" (A) ve bazı moleküler özellikleri (B). x ve y iki benzen halkası düzlemini, Å angstrom bağ mesafesini, * ise elektron yoğunluğunu ifade etmektedir.

Klorpromazin kristallerinin hidroklorür tuzu takriben bir gramı 1.0 ml. suda, 1.5 ml. alkolde, 1.5 ml kloroformda çözünür (54) ve erime noktası 195-198°C dir. Sudaki % 5 lik çözeltisinin pH'sı 4-5 arasındadır. 100°C da sabit ağırlığa gelinceye kadar kuru tulan hidroklorür tuzunun, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, molekül ağırlığı 355.33 dür.

Klorpromazin hidroklorürün sulu çözeltisine NaOH ilave edilerek bazikleştirilirse berrak kolloidal oluşum görülür. Kolloidal konsantrasyondaki artış, azalan yapısal bozunma (dekompozisyon) sonucu klorpromazin kararlılığını arttıran ve foto hassasiyetini zayıflatan misel oluşumu gösterir (55). Çözeltideki konsantrasyon fonksiyonlarına bağımlı olmayan bu misel kolloidlerin oluşumu ortama NaCl ilavesiyle hızlandırılabilir ve yapısal kararlılık daha da arttırılabilir. I. Karl (1974) oluşan miselin molekül ağırlığını % 2 lik NaCl konsantrasyonunda 5900, % 2.5 lik NaCl konsantrasyonunda ise 38500 olarak bulmuştur (55).

H.A.Beckett (1974) klorpromazın molekülünün pK_a değerini 305 nm. deki spektral bandını kullanarak 9.3 olarak belirlemiştir (56) ve bu değer potansiyometrik titrasyon deneyleriyle elde edilen önceki bulgulara uymaktadır (57,58) Aynı çalışmada klorpromazin sülfoksit pK_a değerleri 7.2, 9.3, N.-O için 4.7 ve N = S- oksit içinse 4.7, 7.0 olarak saptanmıştır.

D.L.Sorby (1965) sulu ortamda kaolin, talk ve aktif kömür üzerine adsorbe olan klorpromazinin pK_a değerini 9.21 olarak hesaplarken yapının 256 nm.deki ultraviyole spektral bandının değerlendirilmesinde üç noktalı

spektrometrik düzeltme yöntemi geliştirmiştir (64,76) ve bu tez çalışmasında da benzeri düzeltme yöntemi (bölüm 2.1.4.) uygulanmıştır.

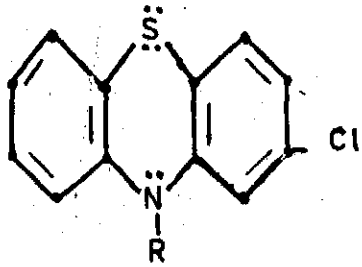
A.Fulton (1968) elektron donörü klorpromazinle, elektron akseptörü tetrasiyanoethilen, chloranil, bromanil ve p-benzokinon gibi yapılar arasında geçiş kompleksleri oluştuğunu göstermiş ve yük transfer spektrumlarını kullanarak pertürbasyon yöntemiyle alıcı verici moleküller arasındaki elektron aktarım enerjilerini hesaplamıştır. Klorpromazin için bulunan iyonizasyon enerjisi 7.38 ± 0.13 eV.tur (80).

Yapı üzerinde 1968 senesine kadar neşredilmiş tayin ve analiz yöntemlerini içeren kapsamlı bir derleme (20) ve ultraviole , infrared, kütle, nükleer magnetik rezonans spektroskopik özelliklerini içeren literatür çalışmalar (77,78,79) mevcuttur.

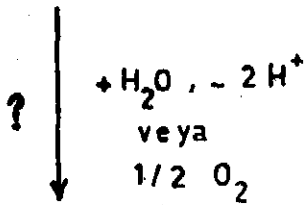
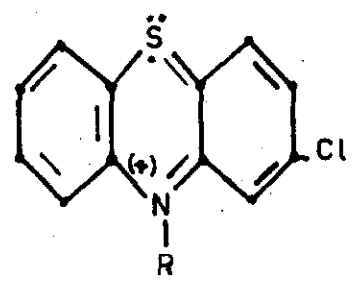
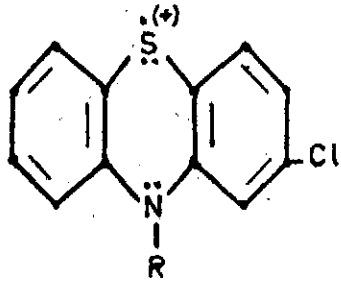
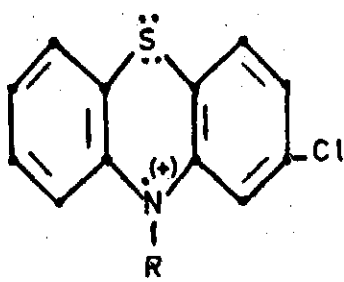
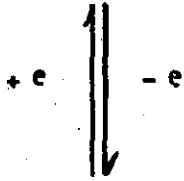
Orloff ve Fitts (1961) moleküler orbital hesaplamalarla yapının fenotiyazin, leyko metilen mavisi gibi temel enerji düzeylerinde delokalize elektronlarla bağ yapısına ancak kükürt atomu "d" yörüngeleriyle katıldığını gösterdiler(61). Gutmann ve Netschey (1961) ise yapının 32° C da yarı iletken davranışını belirlediler (63).

İndirgenmiş veya leyko şekliyle renksiz olan klorpromazin, tek elektronlu yükseltgenmeyle radikal oluşum, daha ileri derecede yükseltgenmeyle sülfoksit oluşumu gösterir (59,60,62,65). Seyreltik nötral ve zayıf asidik (pH 1-6) ortamda yapılan kimyasal oksidasyonun ilk basamağında bir elektron kaybeden yapı, kırmızı, gül kurusu renklenirken ışık absorpsiyonu ultraviole bölgeden görünür bölgeye kayar ve yükseltgenme sonucu klorpromazin benzenoid halka yapısı, renkli radikalde kinoid halka yapısına dönüşerek rezonansın bozulmasına neden olur (47).

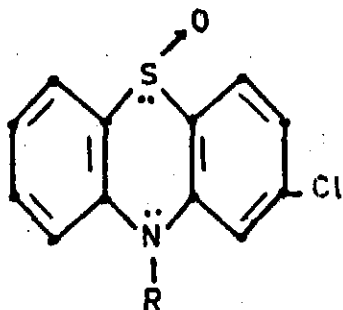
D.C.Borg (1962) bazı metal iyonlarıyla klorpromazin oksidasyonu sonucunda beliren kırmızı renkli kromoforu, ultraviole ve görünür bölge spektrumları, oksidemetric titrasyonlar ve esr spektroskopik çalışmalarla semikinon radikali olarak tanımlamıştır (65). Semikinon radikalinin üç rezonans şekli vardır ve kuvvetli asidik çözeltilerde kararlılığı artar. Aşağıda verilen bu tersinir oksidasyon reaksiyonunun N.H.Elektroduna karşı ölçülen standart potansiyeli diğer tiyazinlere kıyasla daha yüksek ve 0.863 voltdur.



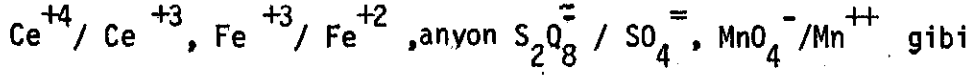
Klorpromazin (renksiz)
(R = CH₂ CH₂ CH₂ N (CH₃)₂ HCl)



Klorpromazin Semikinon
serbest radikal rezonans şekilleri
(kırmızı-gül kurusu)



Klorpromazin Sülfoksit (renksiz)



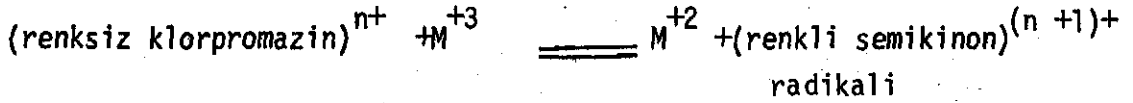
yükseltgen ajanlarla yapılan klorpromazinin potansiyometrik titrasyonlarında semikinon radikali oluşturulabilir (65). Tek elektronlu yükseltgenme reaksiyonunda ekimolar miktarda oksitleyici ajan kullanılırsa klorpromazin tümüne yakın tüketilebilir ve bu şekilde oluşturulan radikalik semikinon kromoforunun karakteristik spektral bandları 530 ve 274 nm olarak bulunmuştur.

Sülfürik asitli veya fosforik asitli çözeltilerde, düşük konsantrasyonda metilen mavisiyle birlikte demir (II), askorbik asid veya hidrokinon gibi yapıların seryum (IV) ile titrasyonunda indikatör olarak da kullanılabilir(59).

Aynı kromogenik reaksiyon katalizör veya peroksidaz varlığında H_2O_2 ile de gerçekleşir (66), ancak fazlasının ilavesiyle bir sonraki yükseltgenme safhasında semikinon radikaline özgü rengin kaybolarak çözeltinin renksizleştiği ve sülfoksit oluştuğu gösterilmiştir. Sülfoksit yapısına katılan oksijenin, su molekülünden veya ortamda mevcut moleküler oksijenden menşelendiği görüşü tartışma konusudur.

Ekimolar Mn (II) ilavesiyle yükseltgenme verimi % 10 olmasına karşılık aynı titrasyon oksijeni uzaklaştırılmış ortamda tekrarlanırsa verim % 5 e düşmektedir. Oksijenli ortamda ise, % 80 asetik asid içerisinde hazırlanan bromlu suyla yapılan oksidasyon (65) ve J.E.Wallace sını (1971) tariflediği gibi % 20 tersiyer butanol içeren hekzan çözeltisinde Ce (IV) ile yapılan oksidasyon (81) deneylerinde de ultraviyole ve infrared spektromlarının sülfoksit türev oluşumu gösterdiğine değinilmektedir ve daha şiddetli yükseltgenmenin sulfon benzeri yapı sentez ettiği belirtilmiştir.

Fe^{+3}/Fe^{+2} sistemiyle yapılan potansiyometrik titrasyonlarda çözeltiliye titrasyon öncesi veya sonrası ilave edilen etilendiamintetra asetik asid (EDTA) ile, primer oksidasyon reaksiyonunun çift yönlü veya tersinir olduğu kanıtlanmıştır (65):



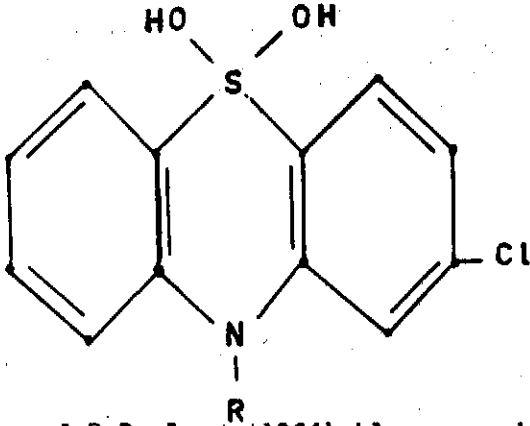
EDTA ile yapılan diğer çalışmalarla, semikinon radikale ilave edilen Ce (IV) fazlasıyla sülfoksit oluşumunun tersinmez reaksiyonla vuku bulunduğu da gösterilmiştir (65). Potansiyometrik titrasyon eğrilerinde belirgin sapmalar, semikinon radikale özgü 530 nm.deki optik ekstinksiyon katsayısının artan konsantrasyona karşı belirli eşik değerinde hızla azalması, kritik konsantrasyonu 10^{-4} ve 10^{-3} M. arasında olan dimerleşmeyi düşündürmüştür. Bu çeşit dimerleşme veya 8-10 molekül içeren polimerleşme klorpromazin gibi diğer tiyazin boyar maddeleri için de mevcut (2,67) karakteristik özelliktir. Clark formülü kullanarak hesaplanan (65) dimerleşme sabiti klorpromazin için 10^4 olarak bulunmuştur. Ultraviyole spektromundaki 256 nm. deki bandın 10^{-6} M ile 10^{-2} M: konsantrasyonlar arasında Beer kanununa uyması, dimerleşme olmadığı veya mevcut dimerleşmenin yapı enerji seviyelerini etkilemediği şeklinde tartışmalara yol açmıştır (65).

Bernard G., biyolojik dokularda birikebilen klorpromazin tayininde, konsantre H_2SO_4 içeren ortam, Fe (III)/Fe (II) sistemiyle oksidasyon titrasyonu kullanarak 530 nm.deki semikinon radikal oluşumunu izlemiştir (68).

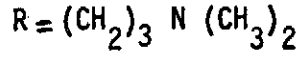
H.F.Martin (1963) polarografik yöntemle takip ettiği oksijenin indirgenme pikinin, klorpromazin ilavesiyle daha katodik potansiyellere kaydığını göstermiştir (69) ve bulgular muhtemel geçiş kompleksinin oluştuğunu: klorpromazin ilavesiyle oksijen indirgenme potansiyelindeki kayma -0.33 volt ve klorpromazin sülfoksit ilavesiyle -0.23 voltur, spektral Hammett ρ . p değerleriyle korele edildiğinde ise kompleks bağ yapısının π bağı değil, σ bağı olduğunu kanıtlar mahiyettedir. Azot gazı geçirilmesiyle

tüm indirgen dalgalar sönmeye uğramaktadır.

T.S.Forrest (1964) kimyasal veya elektrokimyasal oksidasyonla yükseltgenen klorpromazin molekülünün renkli radikalden sülfoksit veya sulfon son ürününe geçerken muhtemelen klorpromazin tıonyum hidroksid (III) yapısına benzer ara geçiş kompleksi oluşturduğuna değinmektedirler (70). Teklif edilen bu ara yapı aşağıda verilmektedir:



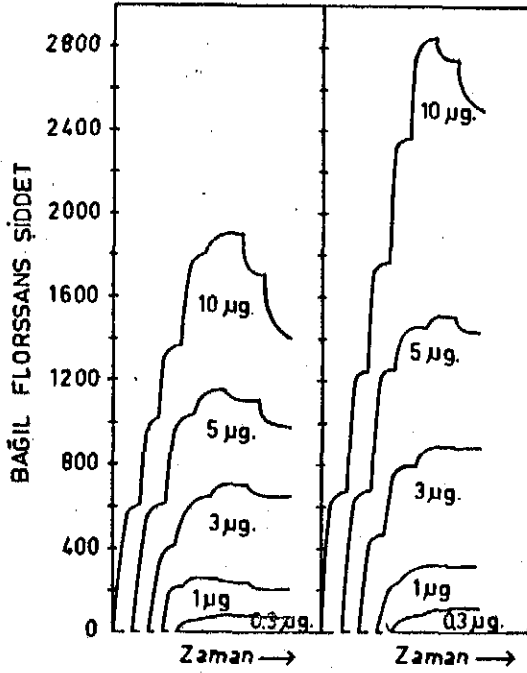
(III) Klorpromazin- Tıonyum
Hidroksid



J.B.Ragland (1964) klorpromazin ve 31 farklı fenotiyazin yapısının aktivasyon ve floresans spektrumlarını inceleyerek, pH 2 ile 12 arasında tamponlu ve sulu çözeltilerinde hidrogen peroksit oksidasyonu sonrası floresansın 380 nm. de şiddetlendiğini gösterdi ve aynı yöntemi kullanarak idrar ve diğer biyolojik örneklemelerde nanogram mertebesinde hassas tayinlerin yapılabileceğini kanıtladı. Yükseltgenmiş klorpromazin floresans dalga boyunda kayma ve pH azaldıkça bağıl şiddetinde de artma görüldü (71.75).

	Aktivasyon Dalga boyu (mak.nm)		Floresans Dalga boyu (mak.,nm)	
	yük.öncesi	yük.sonrası	yük.öncesi	yük.sonrası
Klorpromazin	325	340	456	380
Klorpromazin Sülfoksit	350	340	385	380
Promazin	320	340	450	375

1964 senesinde T.J.Mellinger ve C.E.Keeler tarafından yapılan iki ayrı çalışmada da (73,74) 0.01 N H_2SO_4 çözeltisinde klorpromazinin, permanganatla yükseltgenmesinden sonra madde konsantrasyonu ile orantılı 380 nm.dalga boyunda floresans ışına yaptığı gösterildi ve bu oluşum (şekil 1.05) sülfoksit sentezine delil olarak sunuldu.

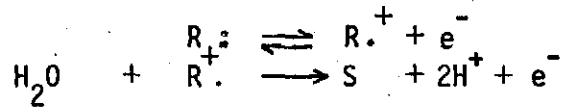


Şekil 1.05. Oksidleyici ajan olarak potasyum permanganatın kullanıldığı klorpromazın floresans titreasyonu.0.3-10 µg/ml.

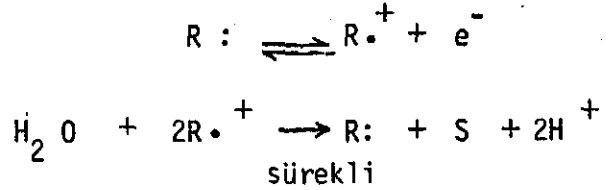
0.01 N H_2SO_4 klorpromazin titrasyonunda, aktivasyon dalga boyu 340 nm ve floresans dalga boyu 380 nm dir. Titrant ilave süresi 1-2 dk.dır. Seyrelme hatası düzeltilmiş (sağda) ve düzeltilmemiş (solda) okumalar verilmektedir.

F.H.Merkle ve C.A. Discher (1964) klorpromazinin elektrokimyasal oksidasyonunda ortam asidliğine bağlı iki farklı mekanizmanın geçerli olduğunu voltametrik, polarografik ve potansiyel kontrollü elektroliz çalışmalarıyla gösterdiler (72). İleri sürdükleri mekanizmalar şu şekildedir:

12 N. H₂ SO₄ çözeltisinde:



1 N H₂ SO₄ çözeltisinde:



R : Klorpromazin

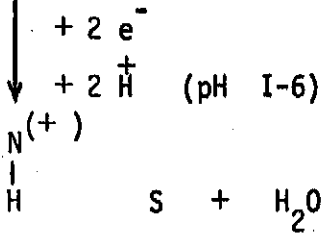
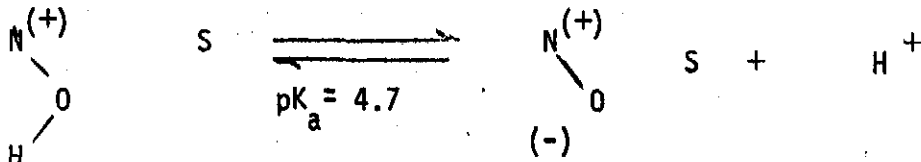
R⁺ : Klorpromazin semikinon radikali

S : Klorpromazin Sülfoksit

E. Pungor (1971) referans Ag/AgCl elektrodu ve silikon kauçuk tabanlı grafit elektrodu kullanarak çeşitli fenotiyazinlerin -0.5 ile 1.5 volt arasında voltametrik davranışlarını inceledi (82). %2 lik HCl ve 0.1 M KCl içeren 10⁻³ - 10⁻⁴ M. klorpromazinin 0.8 volt da 338 μAmp l/mol akım sabitliğiyle yükseltgendiğini göstermiştir. A.G. Dumortier (1972) nitratlandırma işlemleriyle fenotiyazin halkasında 3 ve 7 nolu karbon atomlarına iki nitro grubu bağlayarak normal ve ac polarografik yöntemlerle total 12 elektronlu iki indirgenme dalgası kaydederek değişik bir tayin metodu geliştirmiştir (83).

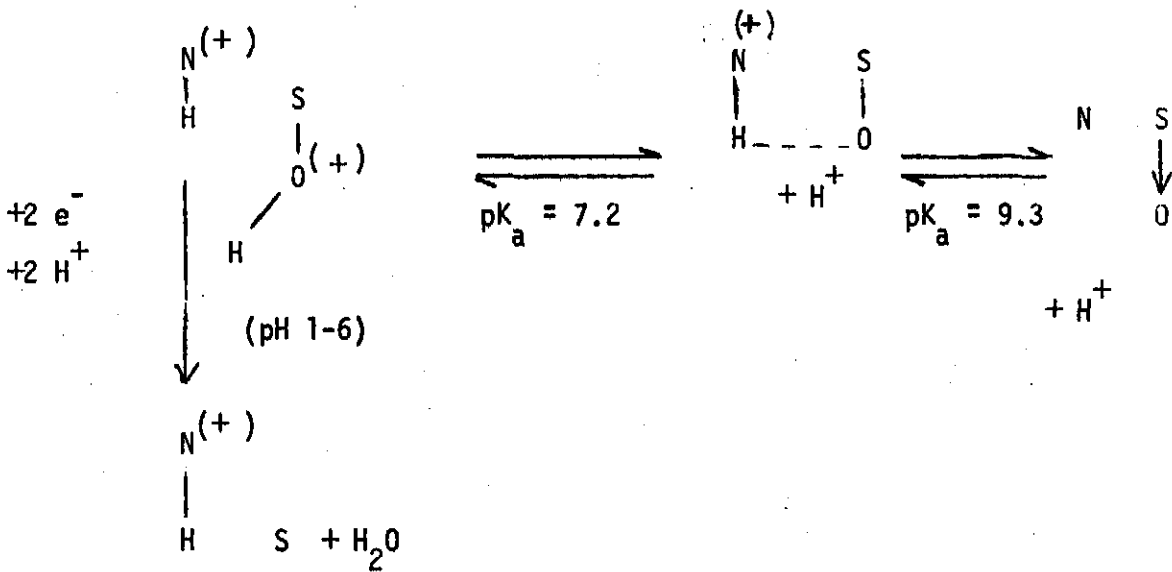
H.A. Beckett (1974), klorpromazin oksit türevlerinin elektro indirgenme mekanizmaları üzerindeki bulgularını şu şekilde özetlemektedir (56) :

Klorpromazin N-oksit:

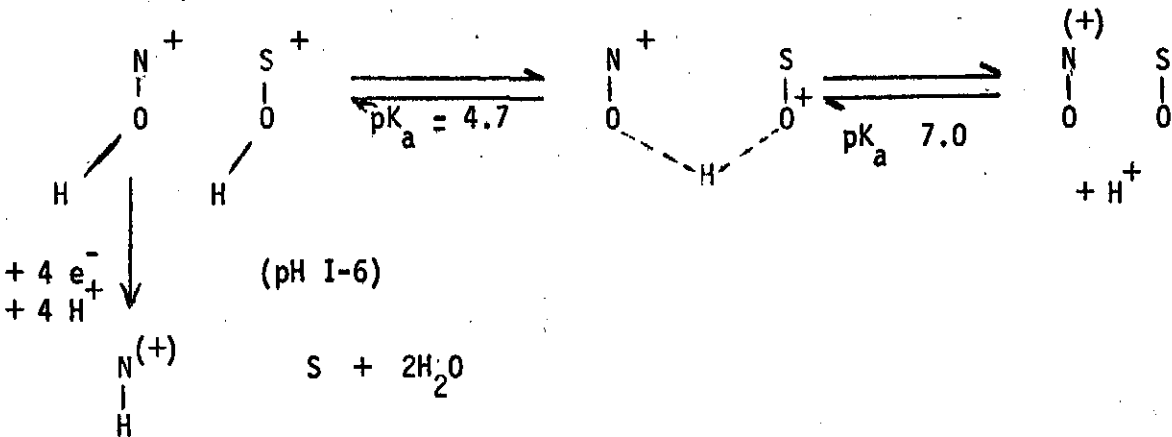


N = Klorpromazin yan zincirindeki tersiyer azot atomu.
S = Halka yapısındaki kükürt atomu

Klorpromazin sülfoksit

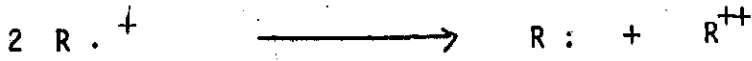


Klorpromazin N-S-oksit



Buraya kadar klorpromazinin çeşitli özellikleri üzerine yapılan çalışmalar özetlendi. Çalışmamızda klorpromazin foto oksidasyonu inceleneyeceği için daha önce yapılmış olan literatür araştırmaları, en önemli kısmı kapsar.

Klorpromazinin sulu çözeltilerinde tek elektronlu yükseltgenme ürünü olan renkli semikinon radikalinin metastabil olduğu ve karanlıkta bekletilirse klasik sönüm reaksiyonlarıyla (dismütasyon) parçalandığı ancak ultraviyole ışımının anında sönümü gerçekleştirdiği bilinmektedir. (65, 84,85). Karanlıktaki sönüm reaksiyonunda iki radikal molekül serbest elektronları çiftleşerek o şekilde etkileşir ki bir molekül yükseltgenirken, diğer molekül elektronunu alarak indirgenir:

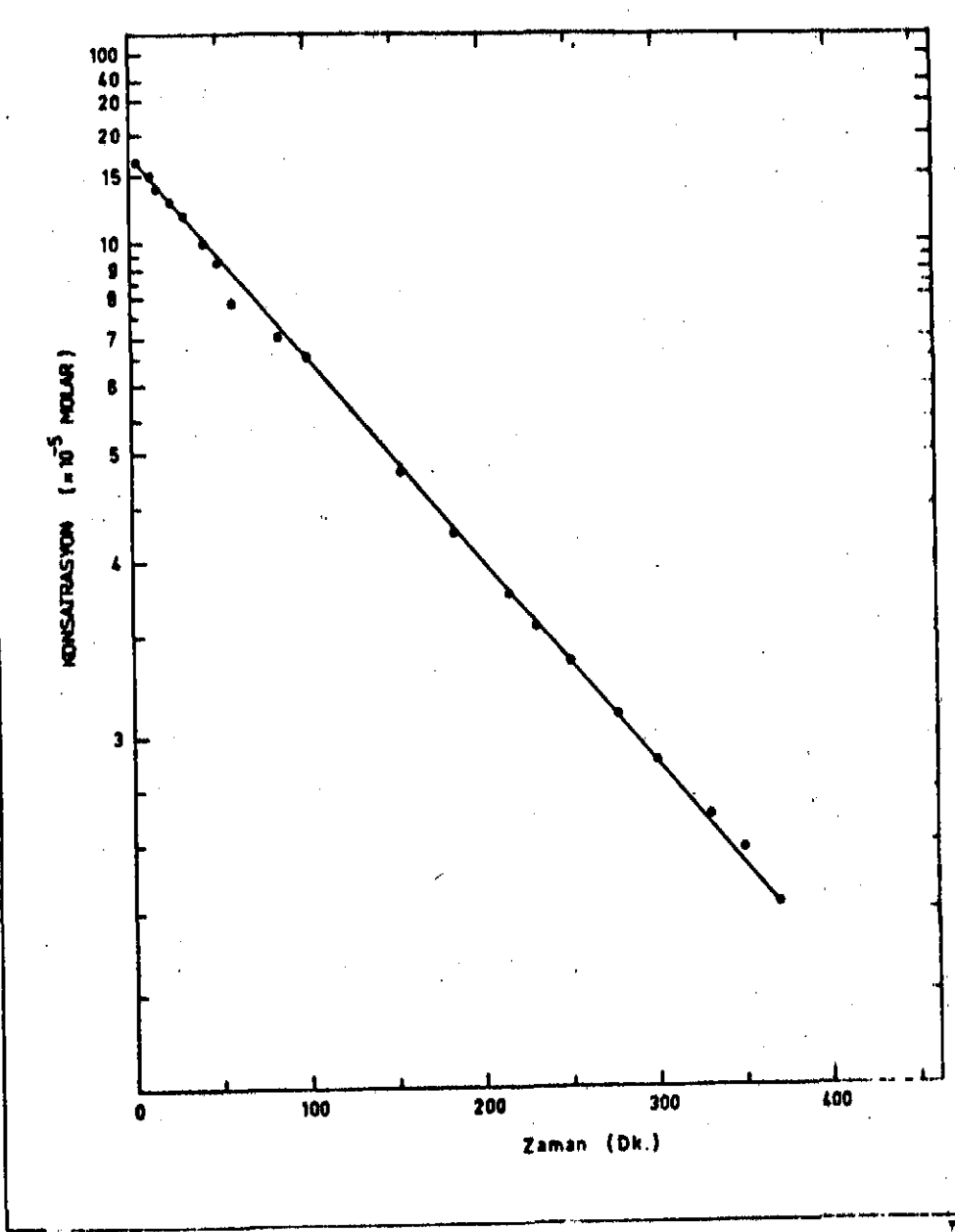


$R \cdot$ = Klorpromazin semikinon radikali,

$R :$ = Klorpromazin,

R^{++} = Fenazotonyum iyonu .

Klorpromazin semikinon radikalinin karanlıktaki sönüm reaksiyonu 530 nm. deki spektral bandının takibi ile değerlendirildiğinde, reaksiyonun ikinci derece kinetikle seyrettiği de gösterilmiştir (65). 0.01 M klorpromazin ve 0.01 N $MnCl_2$ eşdeğer hacimlerde hazırlanarak, 22°C da karanlıkta bekletilirse ve zamana karşı 530 nm. dalgaboyundaki optik yoğunluğu takip edilirse, Şekil 1.06 ile verilen azalma korelasyon doğrusu çizilebilir.



Şekil I.06. Klorpromazin semikinon radikalinin zamana karşı karanlıktaki sönüm hızı. Radikalın 530 nm. deki molar ekstinksiyon katsayısı, $\epsilon_M = 7800$ olarak kabul edilmiştir (65)

Kuvvetli asidik çözeltilerde semikinon radikalının karanlıkta sönüm hızı yavaşlar ($> 1 N H_2SO_4$) ve asitlik daha da arttırılırsa ($> 6 N H_2SO_4$) reaksiyon durur (86,87), radikal kararlı kalır.

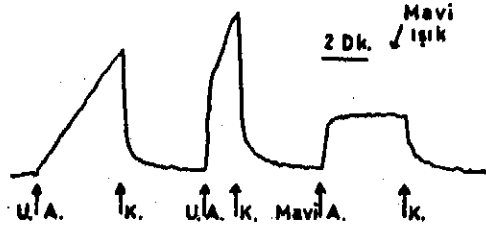
Yüksek güçte hidrojen ark lambası kullanarak yapılan ultraviyole ışımalarda, semikinon radikalinin 270 nm deki monokromatik ışımaya hızla tüketildiği ancak 256 veya 290 nm. monokromatik ışımalarla veya pik dalga boyu 530 nm olan görünür ışıkla yapılan ışımalarla etkilenmediği, radikal sönümünün hızlanmadığı görülmüştür (88).

Klorpromazin ışık hassasiyeti üzerinde çalışan ilk araştırmacılar Forrest ve arkadaşlarıdır (1958). Seyreltik sulu ilaç çözeltilerinde güneş lambası kullanarak üç saat ışıma yaptıklarında görünür ve ultraviyole spektrumları ana yapının aynı olan renksiz radikalik oluşumlardan söz ederler. Konsantre HCl çözeltisiyle deneyler tekrarlandığı zaman asidik çözeltide ve karanlıkta kararlı, elektron spin rezonans (ESR) sinyali g değeri 2 ve 16-23 gauss genliğinde serbest elektron ve koyu mavi renk oluşumu tanımlanmışlardır (89).

Borg ve Cotzias (1962) ışıma deneylerinde Hanovia tipi (maksimum şiddet ve dalgaboyu belirtilmemiş) ultraviyole lamba kullanarak 15 ile 60 saniye ışıma sonrası, yapının spektral değişiklikler göstermeksizin, Fe^{+++} ve Mn^{++} titrasyonlarında farklı reaksiyonlar verdiği değerlendirilir (65) ve 5×10^{-3} M klorpromazin nötral çözeltileri eşdeğer miktarda Fe^{+++} ve Mn^{++} ile kırmızı renkte semikinon radikal oluşumu verirken, aynı çözeltilerde ışıma sonrası titrasyonla oksidasyon derecesine göre sırasıyla; açık mavi, pembe, gri ve mat sarı renk oluşumları izlenmişlerdir.

Seri şekilde kaydedilen absorpsiyon spektrumlarında 570-1100 nm. ler arası yaygın bir band ve titkant absorpsiyon maksimumunda 735 nm den 820 nm ye kayma kaydedilmiştir. Aynı deneylerde ışıma süresi en az 4 saate uzatıldığı zaman, titrasyon yapılmaksızın çözeltilerin sarardığı, 220 nm ile 900 nm arasında kaydedilen spektrumlarında ise herhangi bir maksimum veya minimum vermeyen difüz bir absorpsiyon not edilmiştir. Oluşan foto oksidasyon ürününün 29 gauss genliğinde, ince yapı (fine structure) göstermeyen, çok zayıf ve düzensiz ESR sinyali vardır.

C. Langercantz (1962) klorpromazin çözeltilerini sabit magnetik alan içersine yerleştirek ışımayla değişen sinyaller kaydetmiştir (90). Fosfat tamponlu pH sı 7.4 olan ilaç numunelerinde 366 nm. dalğa boyunda monokromatik ışımayla sıfırdan yükselen ve radikal konsantrasyonuyla orantılı sinyaller, oksijeni azot gazı geçirerek uzaklaştırılmış numunelerde kaybolmaktadır. Oksijenli ortamda yükselen sinyaller ışıma kesildiği anda sıfıra düşmekte ve ışıma tekrarında yine yükselmektedir. Klorpromazin foto oksidasyon ürünü olan açık sarı renkli oluşumdan, ışıma öncesi tesirsiz görünür mavi ışıkla (434.8 nm.) sinyal elde edilemezken, ışıma sonrası radikal varlığını düşündürücü sinyaller alınmıştır. Bu ilgi çekici etkiler şekil I.07 de verilmiştir.



Şekil I.07. 0.1 M klorpromazinin pH = 7.4 fosfat tamponlu çözeltilerinde ışık etkisiyle radikal oluşumları. (A) ışık başlangıcını, (K) ise ışık sonunu göstermektedir.

C.Langercantz, deneylerinin tartışmasında serbest radikal oluşumuna hız veren elektron aktarımının alıcı ve verici yapılar arasında oluşan bir kompleks yapıdan yürüyebileceğini ve ışık enerjisini absorplayan verici molekül klorpromazinin ile oksijenli ortamda oluşan sarı renkli oluşumun bu kompleks yapısına katılarak sensitizör olarak davrandığını ifade etmektedir.

Chien Li Huang (1962) sulu klorpromazin çözeltisinde 256 nm . monokromatik ışıkla, yirmidört saat ışık süresi sonunda 12 değişik foto ürünü ince tabaka kromatografik yöntemle izole etmiş ve sadece sü-

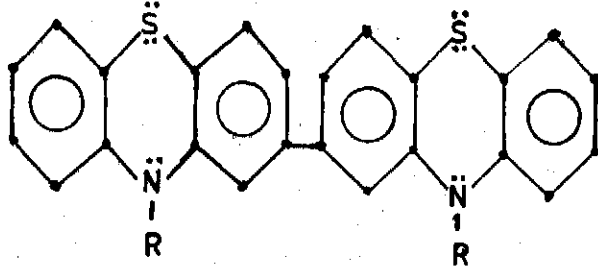
foksit türevini tanımlayabilmiştir (91).

A. Felmeister (1964) klorpromazin foto oksidasyonunu iki ayrı grup deneylerle çalışmıştır (10). İlk grup mikro ışın deneylerinde 10 mm Beckmann kuvars hücreler kullanarak, 10^{-5} M klorpromazin konsantrasyonunda ve pH'sı 1.5 ile 7.2 arasında değişen çözeltilerde, 253.5 nm monokromatik ışınımın etkilerini araştırmıştır. Klorpromazinin normal hava doymuş çözeltilerinde bozunma kuvantı verimi, ortalama 0.18 ± 0.02 olarak bulunmuştur ve ışınım sonrası renksiz çözeltide sülfoksit oluşumu kanıtlanmıştır. Ancak ikinci grup makro ışınım deneylerinde, 10^{-2} M klorpromazin konsantrasyonu ve yirmi saate varan uzun süreli 360-370 nm. ler arası polikromatik ışınımalar denenmiştir. Işınım süresince nötral klorpromazin çözelti pH'sı azalırken, karakteristik sarı kahverengi oluşum izlenmiştir. Moleküler yapısının ne olduğu bilinmeyen bu foto ürünün izolasyonu da yapılamamıştır.

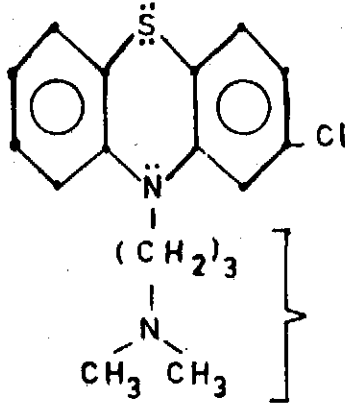
G.L.Huang ve F.L.Sands (1967), 256 nm dalga boyunda ultraviyole ışınım ile klorpromazin foto oksidasyonunun sülfoksit oluşumu gösterdiğini ancak mutlak oksijensiz ortamda mekanizmanın dimerleşme ve polimerleşmeyi hızlandırdığını göstermişlerdir (40,91). Aktivasyon enerjisi ana halkadaki $\pi - \pi^*$ geçişini uyarmaktadır ve 2 nolu karbona bağlı klor atomu oksijensiz ortamda koparak karbonyum iyonu oluşmakta, diğer bir klorpromazin molekülünün 7 nolu karbon atomuna ; 10 nolu pozisyondaki azot atomunun orto, para yönelticisi etkisiyle, yüksek elektron yoğun-

luğundaki yapılarla bağ kurabilir veya 2 nolu karbon atomuna bağlanarak, 2-2 veya 2-7 bağlanmayla dimer veya polimer oluşumlar gösterir.

Mutlak oksijensiz ortamda öngörülen mekanizma aşağıda verilmektedir :

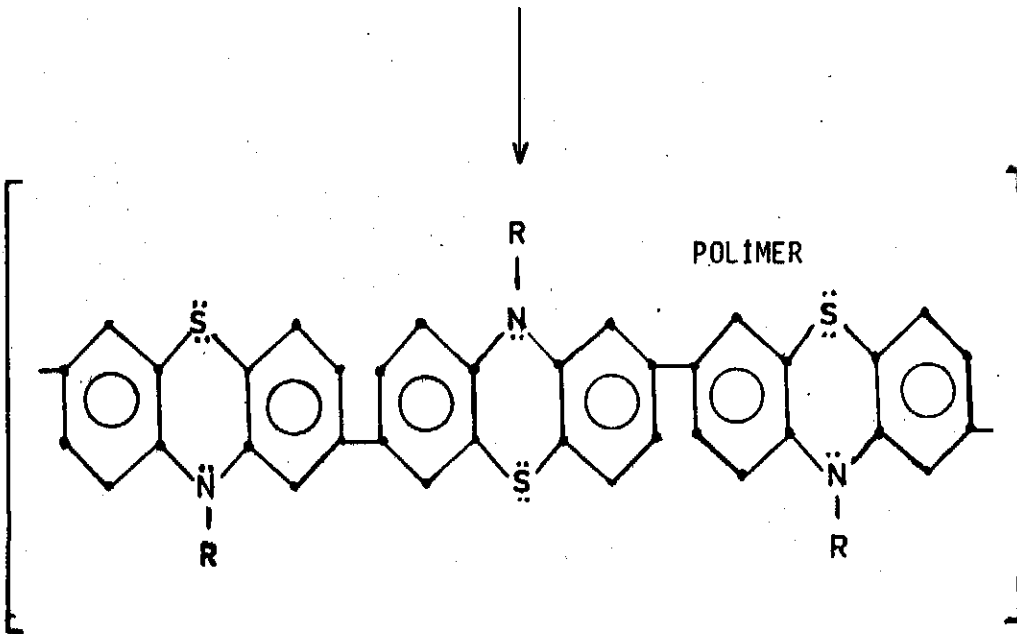


DIMER



KLORPROMAZIN

R

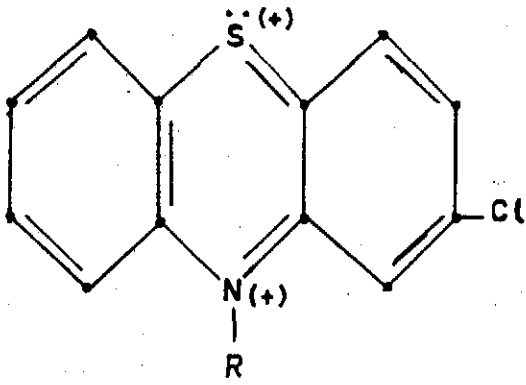


POLİMER

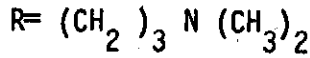
Teiki Twaoka (1974), sulu ve ethanollü klorpromazın çözeltilerinde, 253.7 nm monokromatik ışıkla fotokimyasal oksidasyon mekanizması üzerinde çalışmıştır. 1.4×10^{-5} M nötral sulu klorpromazın çözeltisinde ışık süresince takip edilen 256 nm. deki aktivasyonun değerlendirilmesiyle kuvantal verim oksijenli ve oksijensiz ortamda aynı ve 5.6×10^{-2} olarak, susuz ethanollü çözeltilerinde ise 2.7×10^{-3} olarak bulunmuştur. Çözücü sistemin mekanizmayı etkilediği ve foto ürünün aktif ara ürünlerde hidrolize uğradığı kabul edilmektedir (92). Mutlak oksijensiz ortamda sülfoksid oluşumu izlenmemesine rağmen, 10^{-5} M oksijen mevcudiyeti dahi mekanizmayı harekete geçirmektedir. Ancak ethanollü ortamda oksijen mevcudiyetine rağmen sülfoksid oluşmamaktadır. Tüm bulgular klorpromazın foto-oksidasyonu için sulu ve oksijenli ortamın gerekli olduğunu ve aksi halde mekanizmanın farklı oluşumlara yürüdüğünü göstermiştir.

Isotop işaretli sulu çözeltide ve eser miktarda H_2O^{18} içeren ethanollü çözeltide kütle spektroskopik foto ürün analizleri, sülfoksid oluşumuna katılan oksijenin çözeltideki moleküler oksijenden menşeilendiğini gösterir mahiyettedir. Ancak bu görüşe direkt yöntemsel ispat bulunamamıştır (92).

Gerek elektrokimyasal ve kimyasal oksidasyonla gerekse foto oksidasyonla sülfoksit oluşumuna ilerleyen mekanizma içerisinde semikinon radikalinin aktif fenazotonyum iyonuna dönüşürek (IV) hidrolize uğradığı görüşü de vardır (62,66,86,88).



(IV) Klorpromazin fenazotonyum
iyonu

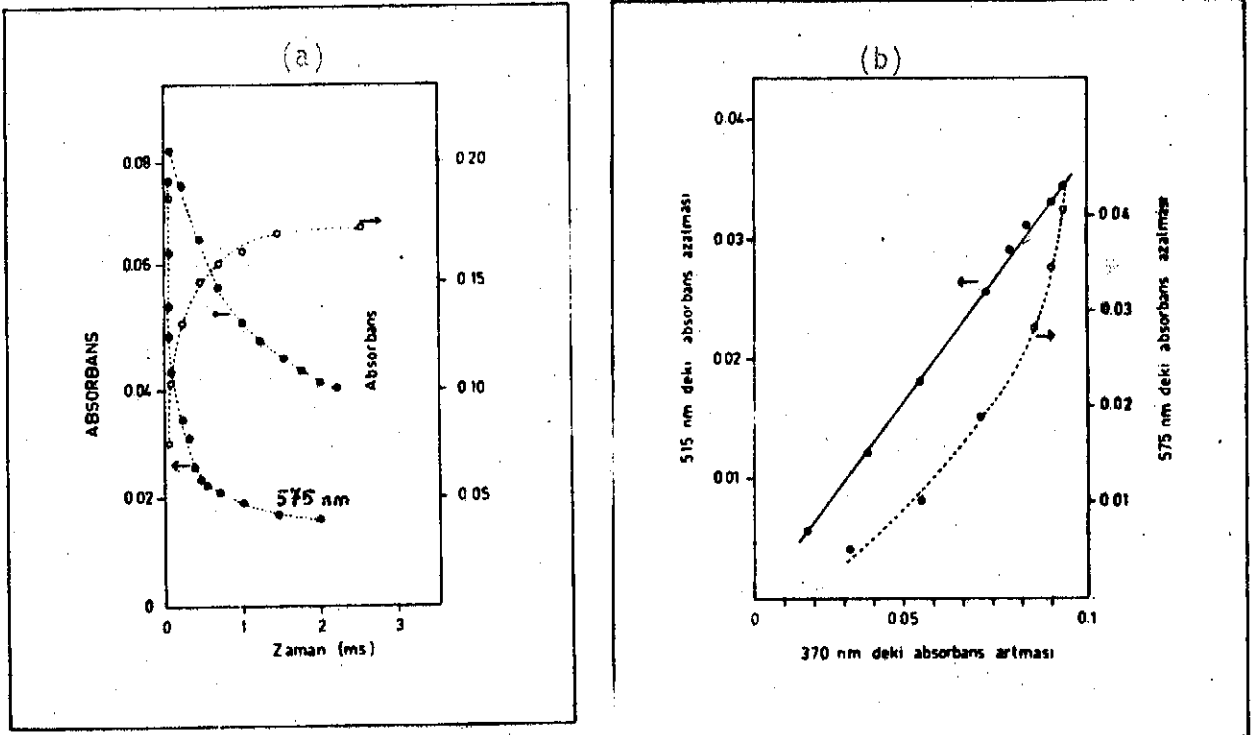


Fotokimyasal ışınma deneylerinde fenazotonyum iyon oluşumuna örnek gösterilebilecek hiçbir bulgu olmamasına karşılık, sayfa 45 de verildiği gibi semikinon radikalinin karanlıkta ikinci derece kinetikle sönmeye uğraması ve kuvvetli asidik çözeltilerde alınan (6N H₂SO₄ gibi) voltamogramlarda ikinci bir oksidasyon pikinin belirmesi, görüşü destekler mahiyettedir.

Flash fotolitik deneyler özellikle çok kısa ömürlü ara yapıları ve yapının triplet enerji seviyelerini saptamada kullanılan bir yöntemdir (7). Oksijensiz ethanol çözeltilerinde 253.7 nm. de yapılan flash fotolitik deneylerde mili-saniye mertebesinde çok hızlı absorpsiyon spektrumları kaydedilerek 575 nm.de bir ara oluşum ve 480 nm.de klorpromazin triplet absorpsiyonu gösterilmiştir.(93) Klorpromazin triplet enerji sevi-

triplet enerji seviyesi (E_T) 60.0 ± 0.3 kkal/mol dür.

2×10^{-5} M, pH 4.7 olan oksijen doymun klorpromazin çözeltileriyle tekrarlanan 253.7 nm. deki flash fotolitik çalışmalarda üç ara yapı oluşum : 370 nm., 515 nm., 575 nm. absorpsiyon bandlarında, gösterilmiştir. Absorpsiyon bandı 515 nm. olarak tanımlanan klorpromazın semikinen radikalinin ve tanımsız kalan diğer iki ara yapının ışıma süresince absorbansında meydana gelen değişim, Şekil 1.08. le verilmektedir (93).



ŞEKİL 1.08. Flash fotolitik ışıma deneylerinde 515, 575, 370 nm lerde absorpsiyon

gösteren ara yapıların ışıma süresince absorbanslarındaki değişim.

a: Absorbansın ışıma süresince değişimi. ● : 515 nm, ○ : 575 nm,

□ : 370 nm.

b: 515 (●) nm ve 575 (○) nm deki absorbansın azalmasına karşın,

370 nm deki absorbansda artış.

253.7 nm deki flash fotolitik deneylerde, semikinon radikal oluşumu ışımının ilk 3 milisaniyesinde, 575 nm ile tanımsız yapının oluşumu ise ışımının ilk 100 mikro saniyesinde maksimuma erişerek, paralel bir azalma göstermiştir ve ışımının devamında bu ara yapı - lardaki söne karşın 370 nm tanımsız bandda artış görülmüştür. 575 nm deki yapının azalması daha yavaş yürümekte ancak 5 15 nm deki radikal tüketimine karşı edilebilecek 370 nm deki ara yapıda doğru - sal bir artış görülmektedir (93). Bulgular klorpromazin foto oksidasyonu ile sülfoksit oluşumuna giden kinetik içerisinde en az üç ara yapının varlığını kanıtlamaktadır.

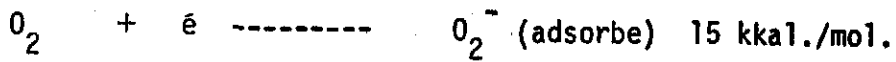
Moleküler oksijenin temel enerji seviyesi triplettir ve foto-oksidadasyon mekanizması içerisinde direkt uyarılma ve enerji aktarımı varsa, singlet oksijen etkin olabilir. Tetra metil etilen bilinen en iyi singlet oksijen söndürücü ajandır (7) ve klorpromazin çözeltisine ışımaya öncesi 3.4×10^{-1} M ilâve edilmesine rağmen etkisiz bulunmuştur (93). Geriye kalan olasılık ise moleküler oksijenin alıcı yapı olarak elektron aktarımına katılmasıdır.

1.5.2. Bu çalışmanın amacı

Fenotiyazin grubu ilaçlardan biri olan klorpromazinin foto-oksidasyon reaksiyonlarının daha önce yapılan çalışmalarda incelenmiş olduğu literatürden anlaşılmaktadır. Klorpromazin çözeltileri seyreltik veya derişik olarak hazırlanmış, ortama yükseltgen ve verici moleküller eklenmiş ve genellikle 256 nm. deki $\pi - \pi^*$ aktivasyonu ile oksit türevlerinin oluştuğu gösterilmiştir (88-93).

Yapılan ön deneylerde klorpromazinin seyreltik, nötral ve asidik çözeltilerinde yakın ultraviyole ışıkla (λ mak. = 366 nm.de) ve güneş ışığıyla, ortama herhangi bir yükseltgen ilave edilmeksizin foto oksidasyona uğradığı ve sarı renkle karakterize öncekinden farklı fotoürüne dönüştüğü izlenmiştir. Burada su veya moleküler oksijenin yükseltgen rolü oynaması olasılığı düşünülmektedir. Kuvvetli asidik çözeltilerde (6 N H_2SO_4 gibi), yakın ultraviyole ışımaya ile oksijenli ve oksijensiz ortamda renkli radikalik oluşum izlenmesi, primer olayın çözeltideki klorpromazin moleküllerinin ışığı absorplaması olduğunu göstermektedir. Ancak sisteme ışımaya katılan 79 kkal /mol enerjinin, oksijen ve sulu ortamda ne şekilde farklı etki gösterdiği ve reaksiyon kinetiğini nasıl etkilediği kesin olarak bilinmemektedir.

Tiyazin boyar maddelerinden olan tiyonin ve metilen mavisinin asidik çözeltilerinin görünür bölge ışınmasıyla oksijensiz ortamda tersinir olarak hidrojen peroksid oluşturduğu ve iki foton absorpsiyonu ile indirgendiği gösterilmiştir (47,96). Calvert ve arkadaşları ise yine ışık hassas organik yapıların foto oksidasyonu süresince moleküler oksijenin sulu ortamda iki elektron alarak hidrojen perokside indirgendiğini belirtirler (97). İşaretli O_2^{18} molekülüyle yapılan 310-400 nm. dalgaboyları arasındaki ışınmalarda hidrojen perokside indirgenen oksijenin ortamdaki moleküler oksijenden menşeilendiği ve önce ortamdaki sensitiför organik yapı üzerinde adsorbe olduğu da gösterilmiştir (95). Reaksiyon şu şekildedir:



Standart potansiyeller üzerinden yapılan hesaplamalar (EK - II) klorpromazinin ortamdaki hidrojen peroksitle spontan olarak yükseltgenceğini, buna karşılık moleküler oksijenle oksidasyonu için yeterli serbest enerjinin 80 kkal/mol le ihtiyaç gösterdiğini belirtmektedir. Yakın ultraviyole ($\lambda=366$ nm ve daha kısa dalga boylarında) ışınmayla sisteme katılan enerji bu uyarım için yeterlidir.

Yapılacak olan çalışmada amaç, seyreltik klorpromazin çözelti lerinin foto-oksidasyon mekanizmasında belirgin olmayan noktaları

açıklayabilmektedir. İkinci amaç da, klorpromazin foto oksidasyonundaki enerji aktarımının oynadığı rolü ve moleküler oksijenle suyun mekanizmaya olan etkilerini saptayabilmektedir. Klorpromazin foto oksidasyonu, ultraviyole, görünür bölge ve floresans spektrumlarıyla takip edilerek, elektro-oksidasyon voltamogramlarından yapının ışına süresince bozunma kinetiği, ince tabaka kromatografik ve polarografik analizlerle de fotoürün niteliği araştırıldı. Bu tez çalışmasında amaca yönelik bazı yeni ve literatürde mevcut olmayan yöntemler de denenmiştir. Yakın ultraviyole ışına süresince anında floresans spektrumlarının kaydedilebildiği veya elektro - oksidasyon voltamogramlarının alınabildiği düzenlemeler, sabit nem miktarı kontrollü yeni bir kromatografik analiz örnekleri arasındadır.

Bütün bunlardan çok daha önemlisi ve çalışmanın amaçlarından birisi de, literatürde direkt olarak hiç bir kanıtlama gösterilmemiş olan moleküler oksijenin foto-oksidasyon mekanizması içerisinde tüketildiğini ıspatlayabilmektir. Bu amaçla ışına süresince kaydedilen polarogramlar ilgi çekici sonuçlar vermiş olacaktır.

Fotoürün niteliği üzerinde önemli tanımlamalara yardımcı olabileceği düşüncesiyle temin edilmiş olan klorpromazinin dört farklı oksit türevleriyle de benzeri ışına deneyleri tekrarlanarak, karşılaştırmalı analizleri yapılmıştır.

2. DENEYSEL ÇALIŞMA

Deneysel çalışmalara detaylı olarak girmeden önce, konunun kolay kavranabilmesi için kısa bir özetini vermeyi yararlı gördüm.

Deneysel çalışmalar iki grupta toplanabilir. Birinci grupta yapısal karakteristiklerin belirlenmesi amacıyla yapılan ön deneyler, ikinci grupta ise ışıma deneyleri yer almaktadır.

Ön deneylerde, klorpromazin ve oksit türevlerinin sulu (pH 0-7 arası) ve asetonitril çözeltilerinin hazırlanışı, ultraviole, görünür bölge ve floresans spektral özelliklerinin tayini, oksidasyon voltamogramlarının kaydedildiği sistemin hazırlanışı, elektro oksidasyon davranışının belirlenmesi, ince tabaka kromatografik analiz yönteminin saptanması, moleküler oksijen, hidrojen peroksit ve klorpromazin oksit türevlerinin tayini için normal ve puls polarografik çalışmalar yapılmış ve ışıma deneylerinde kullanılacak ışık kaynağı, ışık gücü ve ışıma sistemleri saptanmıştır.

İkinci grup deneylerde ise ön deneylerle saptanan özelliklerin ışıma süresince değişimi incelenmiş ve foto ürün analizleri yapılmıştır. Foto oksidasyon süresince spektral değişiklikler belli dalga boylarında takip edilmiş, kuvantal verim, r değeri ve klorpromazin tüketim hızı formüller üzerinden hesaplanmış, tüketimine karşı yeni oluşumlar takip edilerek reaksiyon mekanizması, reaksiyon hız ve derecesi

üzerinde bazı sonuçlara varılmıştır. Elektrokimyasal ve floresans spektral çalışmalarla bu yorumlar desteklenecektir. Foto ürün analizinde, elimizde mevcut klorpromazin sülfoksit, N-oksit, N-S oksit ve sulfon türevleriyle yapılan karşılaştırmalı ışıma deneyleri, kromatografik analizler, nitel sonuçlara varmada çok faydalı olmuştur.

Oksijenli ortamda klorpromazin foto-oksidasyonu, sülfoksit ve benzeri yapıda farklı bir oluşumla sonlanırken, ortamdaki moleküler oksijenin normal polarografik analizlerle tüketimi takip edilmiş ve tüketilen oksijenin hidrojen peroksit indirgenebileceği görüşüyle, daha hassas bir yöntem olan puls polarografisiyle hidrojen peroksit analizleri yapılmıştır.

Kuvvetli asidik klorpromazın çözeltilerinde yapılan ışımalarda, elektron spin rezonans spektrumları ile radikal oluşumlara ait sinyaller izlenmiş ve semikinon radikali yanısıra 565 nm. de maksimum absorpsiyon gösteren ve dimer veya fenazotonyum iyonu olarak tanımlanabilecek diradikal oluşumlar kaydedilmiştir.

2.1. ÖN DENEYLER

2.1.1. Madde temini

Deneylerde kullanılan klorpromazin hidroklorür tuzu ($C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$. moleküler ağırlığı (M.A.) = 355.33, % 89.6 baz şeklinde) klorpromazin

sülfoksit ($C_{17}H_{19}ClN_2SO$, M.A. = 334.87), klorpromazin sülfon ($C_{17}H_{19}ClN_2O_2S$, M.A. = 350.87) klorpromazin N-Oksid maleat ($C_{17}H_{18}ClN_2OS.C_4H_4O_4$, M.A. = 450.93, % 74.2 baz şeklinde) ve klorpromazin N-S oksit ($C_{17}H_{19}ClN_2OSO.H_2O$, M.A. = 368.88, % 95.2 baz şeklinde) "Smith Kline - French Laboratories" tarafından temin edilmiştir. Tüm maddelerin % klor, azot ve kükürt miktarları, erime noktaları, kristal yapıları ve çözünürlükleri firma tarafından kontrol edilmiş ve saflığı not edilmiştir.

Tüm yapıların ışık hassasiyeti fazla olduğu için ileri bir saf-landırma işlemine alınmadan kullanıldı. Klorpromazin ve oksid türevleri- nin ince tabaka kromatografik analizlerinde N-S oksid dışında tek leke izole edildi. (Bak. bölüm 2.1.5.)

2.1.2. Klorpromazin Çözeltilerinin hazırlanması

Klorpromazin hidroklorür ve diğer türevleri nötral suda pratik ola- rak çözünmez. Zayıf asidik çözeltilerde ise çözünürlüğü yüksektir. Çöz- mek için iletkenliği 1 umho olan üç kere damıtılmış ve reçineden geçi- rilmiş suyla hazırlanan, pH'sı 1.5 olarak ayarlanan HCl çözücüsü kulla- nıldı. Kuvvetli asidik ortamda yapılacak deneyler için 2N HCl, 1N H_2SO_4 , 12N H_2SO_4 çözücüleri kullanıldı. Kullanılan asitler proanalftir. Nöt- ral ve zayıf asidik klorpromazin çözeltileri, pH'sı 3 veya 5 olacak olacak şekilde ortalama 0.1 N NaOH eklemlerle ayarlandı. Çözeltiler

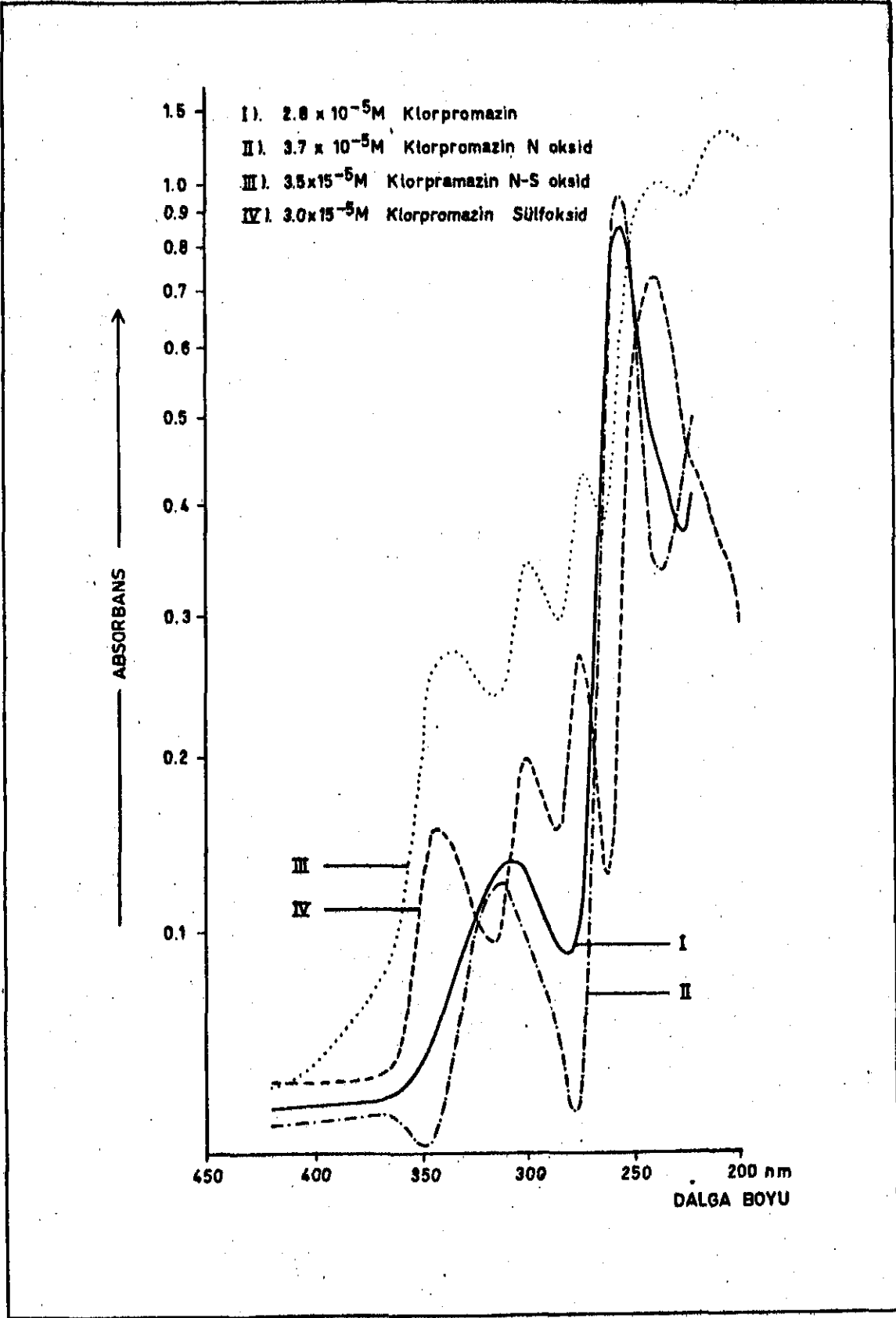
hazırlandıktan sonra ışıktan etkilenmemeleri için alüminyum kağıt içersine sarılarak karanlıkta saklandı.

Deneylerde ve çözelti hazırlamada kullanılan bütün cam malzeme kromik asitle temizlenerek en az üç kere deiyonize su ile çalkalandı. Artık metal iyonları ile istenmeyen yan etkiler, bu şekilde temizleme sonrası minimuma indirilebildi.

Karanlıkta saklanan klorpromazin oksit türevlerinde bir hafta sonra yapılan ince tabaka kromatografik analizlerde tek leke izole edilebilirken (N-S oksit iki leke verir), stok klorpromazin çözeltilerinin özellikle nötral ve zayıf asidik ortamda, aynı süre içerisinde bozulduğu ancak kuvvetli asidik çözeltilerinin ise kırmızı radikalik oluşum gösterdiği izlendi. Güneş ışığından korumadan rastgele saklanan çözeltilerinde ise yirmi dört saat sonra spektral bozunma ve renk değişimi izlendi (Bak. bölüm 2.1.9).

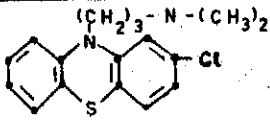
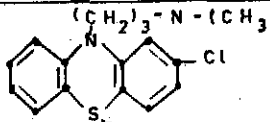
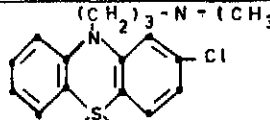
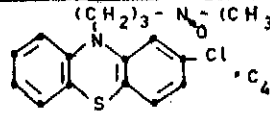
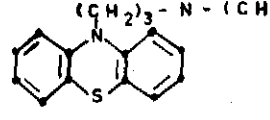
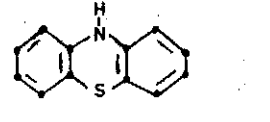
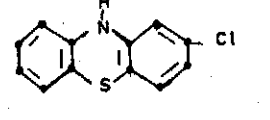
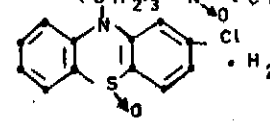
2.1.3. Işıma öncesi klorpromazin ve oksit türevlerinin ultraviyole spektrumları

Klorpromazin hidroklorür ve diğer fonotiyazin türevlerinin ultraviyole spektrumları bilinmektedir (77, 78, 86, 88, 92, 93). 0.05 N HCl çözeltisinde 10^{-5} M klorpromazin hidroklorür ve dört oksit türevinin spektrumları alınarak (Şekil 2.01), literatürle birlikte Tablo 2.01.'de özetlenmiştir.



Sekil 2.01. Klorpromazin ve oksit türevlerinin ultraviyole spektrumları, pH = 1.5 (HCl)

TABLO 2.01. KLORPROMAZİN ve TÜREVLERİNE AİT
ULTRAVİOLE SPEKTRAL BİLGİLER

KİMYASAL ADI	AÇIK FORMULÜ	ULTRAVİOLE SPEKTRAL DATA			
		$\lambda_{MAK.}$ (nm.)	LOG E	$\lambda_{MIN.}$ (nm.)	LOG E
KLORPROMAZİN HİDROKLORÜR**	 $(CH_2)_3-N-(CH_3)_2 \cdot HCl$	256 310	4.54 3.60	280	3.16
KLORPROMAZİN SÜLFOKSİD**	 $(CH_2)_3-N-(CH_3)_2$	240 275 298 342	4.52 4.03 3.88 3.72		
KLORPROMAZİN SULFON**	 $(CH_2)_3-N-(CH_3)_2$	233 271 294 332	4.54 4.16 3.89 3.76		
KLORPROMAZİN N - OKSİD MALEAT***	 $(CH_2)_3-N^+(CH_3)_2$ $\cdot C_4H_4O_4$	256 315	4.44 3.49	280	2.43
PROMAZİN*	 $(CH_2)_3-N-(CH_3)_2$	306 254	3.64 4.53	277 222	3.20 3.95
FENOTİYAZİN*		253 320	4.64 3.64	280	3.00
2 - KLORO FENOTİYAZİN*	 Cl	256 320	4.71 3.69	285	3.03
KLORPROMAZİN N&S OKSİD MONOHİDRAT***	 $(CH_2)_3-N^+(CH_3)_2$ Cl $\cdot H_2O$	238 274 300 335	4.37 4.03 3.94 3.81		

* TAMAMEN LİTERATÜRDEN ALINMIŞTIR (20).

** LİTERATÜR DEĞERLERİNE YAKIN DENEYSEL SONUÇLARDIR.

*** LİTERATÜR DEĞERLERİ BULUNAMAMIŞTIR.

Klorpromazinin ultraviyole spektrumunda 256 nm. ve 310 nm. de iki maksimum veren aktivasyon vardır. Her iki band klorpromazin N-oksit türevinde de mevcuttur. Ancak ekstinksiyon katsayıları farklıdır. Tablo 1.04 de verilen parametreler, örneğin spektral bandın yaygınlığı, ekstinksiyon katsayısının maksimum değeri gibi, karşılaştırılırsa klorpromazin yapısında 256 nm dalga boyunda maksimum veren bandın $\pi - \pi^*$ geçişi, 310 nm dalga boyunda maksimum veren bandın ise $n - \pi^*$ geçişi olduğu gösterilebilir ve benzeri bir çalışma vardır (77).

Tablo 2.01. den de görülebileceği gibi, $n - \pi^*$ absorpsiyonunu etkileyecek yapısal değişiklikler klorpromazin molekülünde elektron ilgisi fazla olan kükürt ve/veya azot atomu üzerinde lokalize bağ dışı n elektronlarını etkiler ve 310 nm dalgaboyundaki spektral bantda kaymalara neden olur. Sülfoksit, sulfon ve N-S oksit gibi türevlerinde karakteristik dört absorpsiyon bandı izlenir.

256 nm. dalgaboyunda izlenen kuvvetli $\pi - \pi^*$ bandı, benzen halkalarında delokalize π elektronlarının uyarılması sonucudur ve halkaya bir sübstütient bağlanırsa (promazin ve klorpromazinde görüldüğü gibi) batokromik 2-4 nm. band kayması olur. Benzeri etki fenotiyazin ana halkasına amino içeren yan alkil zincirin katılmasıyla da olabilir. Bu spektral banddaki kayma, iki azot atomu arasındaki karbon sayısına bağlıdır.

Ultraviyole spektrumlarından klorpromazin ve N-oksit türevi veya sülfoksit, sülfon ve N-S oksit türevleri birbirinden ayırdedilemez se de, iki veya dört bandın kaydedilmesi, son üç oksit yapısının tanımlanmasında yardımcı olabilir.

2.1.4. Klorpromazine Konsantrasyon Etkileri

Klorpromazin konsantrasyonunun, 256 nm dalgaboyundaki absorpsiyonuna etkisi ve Beer kanunundan sapma gösterip göstermediği araştırıldı. Yapının bu banddaki karakteristik absorpsiyonunu bazı oksit türevlerinden ayırdedebilmek için literatürde kullanılmış olan (60) üç noktalı spektrofotometrik değerlendirme uygulandı. Bu uygulamaya göre klorpromazinin 246 nm ve 266 nm dalgaboylarındaki absorpsiyonları spektrum üzerinde işaretlenerek bir doğru ile birleştirilir ve 256 nm.deki doğru üzerinden bulunan absorbans değeri (A_{baz}), aynı dalgaboyunda ölçülmüş olan absorbans değerinden ($A_{\text{mak.}}$) çıkarılır. Beer Kanununun tatbikinde aşağıda verilen formül kullanılmıştır.

$$C = A/a.b. = K.A. = K. (A_{\text{mak.}} - A_{\text{baz}})$$

C.... Klorpromazin konsantrasyonu, g/lit

a.... Absorptivite

b.... Işık yolu, cm.

A.... Absorbans değeri, $A_{\text{mak.}} - A_{\text{baz}}$ olarak ifade edilebilir.

K.... Orantı sabiti, g/lit.

10^{-6} - 10^{-2} M klorpromazin çözeltileriyle pH = 5 ve 1,5 da alınan bir dizi spektral kayıttan yukarıdaki formüle göre hesaplanan orantı katsayıları sırasıyla; pH = 5 için 0.0454 ± 0.0001 mg/ml. ve pH = 1.5 için 0.0451 ± 0.0007 mg/ml olarak bulundu ve bu konsantrasyon sınırlarında Beer kanununa örnek bir hesaplama pH = 1.5 (HCl) için Tablo 2.02. de verilmektedir.

TABLO 2.02. ORANTI KATSAYISI K ' nin HESAPLANMASI

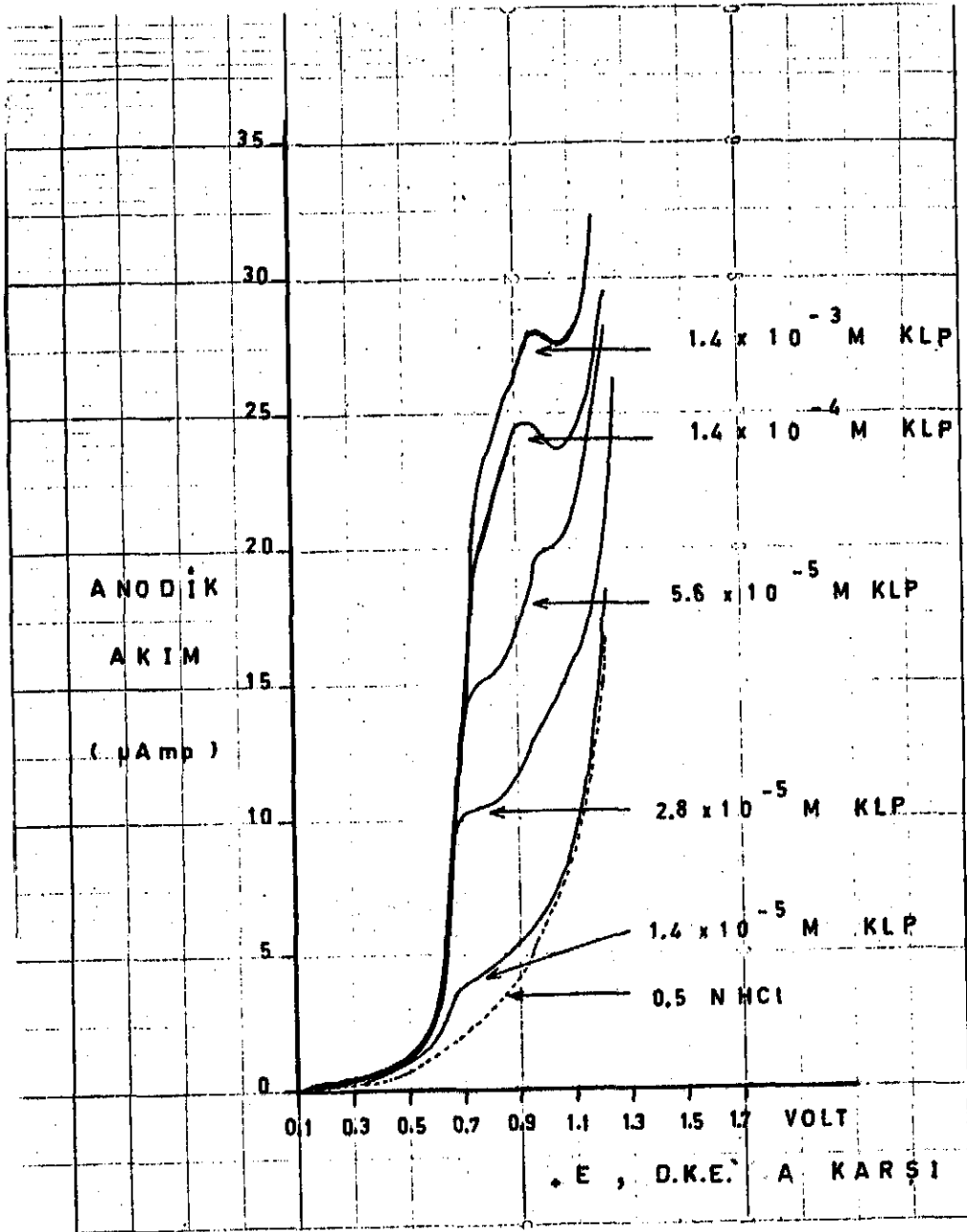
$10^5 \times \text{KLP}$ konsantrasyonu mg / ml	ABSORBANS OKUMALARI ^x					$10^4 \times K^{xx}$ değeri
	266	246	256	A_{baz}	$A_{\text{mak.}} - A_{\text{baz}}$	
100	--	--	--	--	--	--
200	0.087	0.091	0.134	0.089	0.045	444.4
400	0.083	0.106	0.182	0.095	0.087	459.7
600	0.282	0.336	0.439	0.308	0.131	458.0
1200	0.348	0.448	0.665	0.400	0.265	452.8
1600	0.383	0.520	0.810	0.452	0.358	446.9
2000	0.579	0.760	1.213	0.662	0.451	443.5
4000	1.165	1.429	--	--	--	--

x - Her değer en az üç okum ortalamasıdır.

xx - $C = K (A_{\text{mak.}} - A_{\text{baz}})$ formülü gereğince hesaplandı. C (mg/ml) 7 konsantrasyon, ortalama K değeri 0.0451 ± 0.0007 mg/ml'dir.

Potansiyometrik titrasyon deneylerinde derişik klorpromazin çözeltilerinde dimerleşme olduğuna ilişkin bulgular vardır. Yükseltgeyici ajanlar kullanarak yapılan titrasyonlarda iki elektron kaybeden ana yapının, konsantrasyonu artırıldıkça tek elektron kaybından sonra dimerleşme gösterdiği (86) ve Clark formülünden hesaplanan dimerleşme sabitinin (K_{dr}) 10^4 ve kritik dimerleşme konsantrasyonunun 10^{-4} molar olduğu da gösterilmiştir (88).

Klorpromazinle yapılan elektrokimyasal çalışmalarda (Bak bölüm 2.1.7), potansiyometrik titrasyon deneylerinde izlenen potansiyel kaymalarına benzer şekilde dimerleşme olasılığını düşündürücü ve konsantrasyona bağlı, elektrokimyasal oksidasyon pik potansiyelinde kaymalar izlenmiştir. Şekil 2.02. ile verilen örnek bir voltamogram, 1 volt/dakika tarama hızında, + 0.30 ve + 1.20 volt arasında, kalomel referans elektroduna karşı platin elektrot kullanarak ve 10^{-5} - 10^{-3} molar klorpromazin çözeltilerinden kaydedilmiştir. Aynı konsantrasyon sınırlarında nötral ve zayıf asidik çözeltilerinden alınan voltamogramlarda benzeri potansiyel kaymalar yoktur. Elektrokimyasal ön deneyler özellikle dimerleşmenin pH= 1.0 in altında ve kuvvetli asidik çözeltilerinde hızlandığını gösterir mahiyettedir ve bu nedenle tüm işıma deneylerinin 10^{-4} moları geçmeyen klorpromazin çözeltilerinde yapılmasına karar verilmiştir.



Şekil 2.02. Klorpromazinin pH = 0.3 (HCl) çözeltisinde elektro oksidasyon voltamogramları.

2.1.5. İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİK ÖN ANALİZLER

Klorpromazin ve sülfoksit, sulfon, N-oksit, N-S oksit türevlerinin son konsantrasyon 0.5 mg/mlt olacak şekilde, pH = 1.5 olan HCl standart stok çözeltileri hazırlandı.. En iyi kromatografik ayırımı gerçekleştirebilmek için ön analizlerde Gamac firmasından temin edilen Silika-jel DSF-5 ve D-5, Alüminyum oksit DSF-5 ve D-5 ve Mikro kristalin selüloz DSF-0 ve DS-0 ile 0.25,0.50 ve 0.75 cm. kalınlığında kaplanmış plakalar ve toluen, benzen, butanol, asetik asit, etanol ve suyla çeşitli oranlarda hazırlanan developman çözeltileri denenmiştir. Gamac Vario -KS- çemberinde, sabit nem miktarı altında yapılan 10 cm. yatay developman, dikey developmandan daha başarılı olmuştur.

Vario-KS- Çember (Şekil 2.23 (A))kullanarak developman tekniğinin üstünlükleri şu şekilde özetlenebilir:

- 1 - Yatay developman yapılır. Kapiler etkiyle yükselen mobil faz yerçekimine karşı olmadığı için analiz süresi kısalır.
- 2 - Kullanılacak olan adsorban kaplı plaka, aktive edildikten sonra rastgele değil belli nem yüzdesinde ön şartlandırmaya tabii tutulur. Bu işlem R_f değerlerinin tekrarlanabilirliğini sağlar.
- 3 - Aynı plaka üzerinde bir developman süresinde sekiz değişik çözücü karışımı denenebilir.

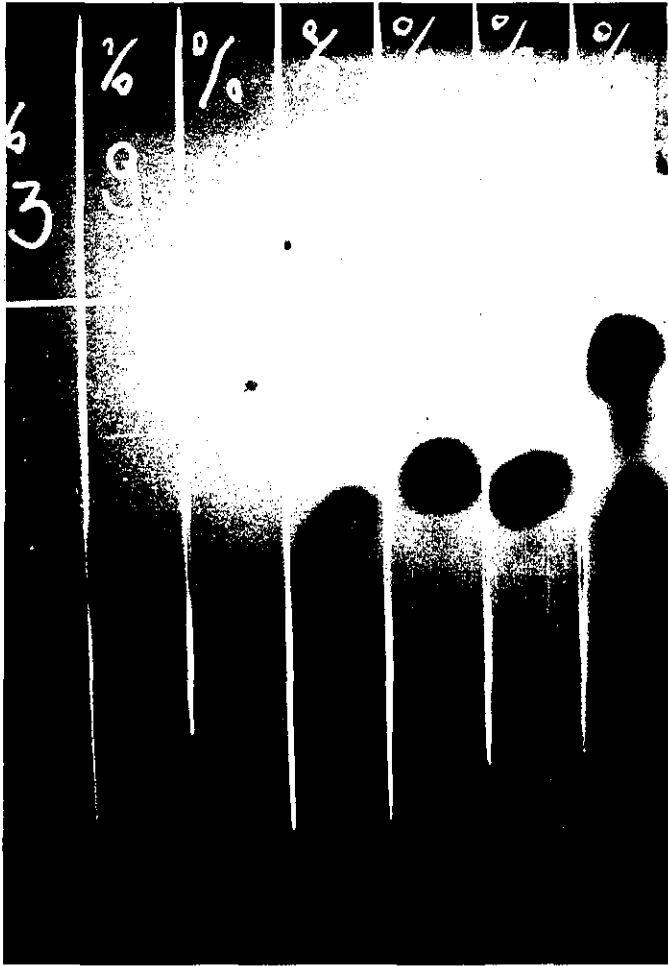
Ön analizlerde en iyi ayırım, klorpromazin ve oksit türevlerinin silika-jel D-5 ile 0.25 cm. kaplanan plakalarda ve etanol: asetik asid: su oranı 5:3:2 olan çözücü karışımıyla developmanında elde edilmiştir. Çember içerisinde sabit nem yüzdesi Tablo 2.03. le verilen oranlarda H_2SO_4 ve su karışımlarıyla temin edilmiştir.

Tablo 2.03. Bağlı nem yüzdesinin H_2SO_4 : su oranının ağırlık yüzdesi veya yoğunluğu ile değişimi.

YOĞUNLUK d_{40}^{20}	SÜLFÜRİK ASİD % AĞIRLIĞI	Bağlı NEM Yüzdesi %
1.000	0.26	100
1.100	14.73	94
1.200	27.72	81
1.300	39.68	58
1.400	50.50	37
1.500	60.17	19
1.600	69.09	9
1.700	77.63	3

Gamac 38001 test boyar maddesiyle noktalandırılmış, silika-jel D-5 adsorbantı ile kaplı plakalar, % 3 ve % 94 arasında değişen nem miktarlarında şartlandırılarak, etanol: asetik asid: su karışımı

(5:3:2 oranında) ile develope edilmiştir ve şekil 2.03 den de görüldüğü gibi en iyi ayırımlar % 37-81 bağıl nem yüzdesinde olmaktadır..



Şekil 2.03. İnce Tabaka Kromatografik analizde yüzde nem miktarının analize etkisi. Kırmızı leke: Sudan kırmızısı, sarı leke yağ sarısı
Lacivert leke: İndofenol mavisini gösterir test boyar maddeleridir.

Ön deneylerle saptanan ince tabaka kromatografik analiz yöntemi, aşağıda verilen düzen gereği sonraki tüm çalışmalarda uygulanmıştır:

1) 20 x 20 x 2.5 cm. cam plakalar asit ve deterjanla yıkanarak en az üç, dört kere damıtık suyla çalkalanır ve açık havada kurutulur. Temizleme sonrası plakalar bilinen tekniklerle (99,100) Gamac silika-Jel D-5 adsorbanı ile kaplanarak kurumaya terkedilir.

2) Kromatografik analiz öncesi 95° C da yirmi dakika aktive edilerek, 5 veya 10 mikrolite örneklemelerle noktalanır. Vario K-S çember üzerine, adsorban kaplı yüzü altta kalacak şekilde yerleştirilen plakalar, ağırlık ca % 40 lık H₂SO₄ - su çözeltisi üzerinde % 59 bağıl nem miktarına ön şartlandırmaya terkedilir. Ön şartlandırma süresi 45 dakika olarak tesbit edilmiştir ve bu süre sonunda cam plaka ile çözelti sistemini içeren cam hazne arasına çelik bir levha sürülerek şartlandırma durdurulur.

3) ön şartlandırma bittikten sonra derhal ethanol : asetik asid : su (5:3:2) karışımıyla 10 cm boyunca developman yapılır.

4) Plakalar açık havada yarım saat bekletilerek, renklendirme için % 5 H₂SO₄ -su : ethanol (4 : 1) çözelti karışımıyla püskürtmeye tabi tutulur.

Klorpromazin ve diğer oksit türevleriyle, yukarıda verilen yöntemi kullanarak elde edilmiş olan kromatografik R_f değerleri ve renk oluşumla-

rı Tablo 2.04. le özetlenmiştir.

TABLO 2.04. İNCE TABAKA KROMATOGRAFIK R_f DEĞERLERİ VE RENK OLUŞUMLARI.

	<u>R_f</u>	<u>RENK OLUŞUMU</u>
KLORPROMAZİN	0.92 - 0.94	Pembe - kırmızı
KLORPROMAZİN SÜLFOKSİT	0.63 - 0.65	Pembe
KLORPROMAZİN N-OKSİT	0.98 - 0.99	Pembe - portakal
KLORPROMAZİN SÜLFON	0.82 - 0.84	Sarı
KLORPROMAZİN N-S-OKSİT	0.98 - 0.99	1. leke Pembe - portakal
	0.82 - 0.84	2. leke Açık pembe

2.16. Işıma öncesi klorpromazın ve oksit türevlerinin floresans spektrumları.

Klorpromazin ve sülfoksit türevinin floresans spektrumları bilinmektedir (71, 73, 74, 75, 94, 101). Işıma deneylerinden önce floresans karakteristiklerini belirlemek amacıyla klorpromazinin 5.6×10^{-5} molar, $\text{pH} \approx 0.08$ (12 N H_2SO_4), $\text{pH} = 0.7$ (2N HCl), $\text{pH} = 1.5$ (0.05 N HCl), $\text{pH} = 5.25$ ve $\text{pH} = 4.15$ sulu çözeltileri hazırlandı.

Floresans spektrumları Aminco - Bowman spektrofotoflorometre ile 300 - 700 nm.ler arasında kaydedildi. Ön deneylerle saptanan ayarlamalar aşağıda verilmiştir:

Deneylerde kullanılan aktivasyon dalga boyu (101) :	350 nm veya 256 nm.
Spektral tarama hızı.....:	50 veya 100 nm/dk.
Kullanılan fotomultipler tüp	IP21,1000 KVolt
	yüksek gerilim
Fotomultipler Tüp duyarlılık ayarı :	% 100
Işık kontrol aralıkları (slit)	: Tüm deneylerde sabittir.
Işık kaynağı çıkışı, slitt A.....:	3 mm.
Aktivasyon monokromatör (I) çıkışı, slit B.....:	2 mm.
Hücre haznesine giren ışık, Slit C.....:	4 mm.
Hücre haznesinden çıkan ışık, Slit D..... :	4 mm.
Floresans monokromatör (II) girişi, slit E..... :	2 mm.
Floresans monokromatör (II) çıkışı, Slit F..... :	Serbest
Fotomultipler tüp giriş ayarı, slit G	: 1 mm.

Tüm floresans spektrumları Varian model A-25 tipi yazıcı ile kaydedilmiştir.

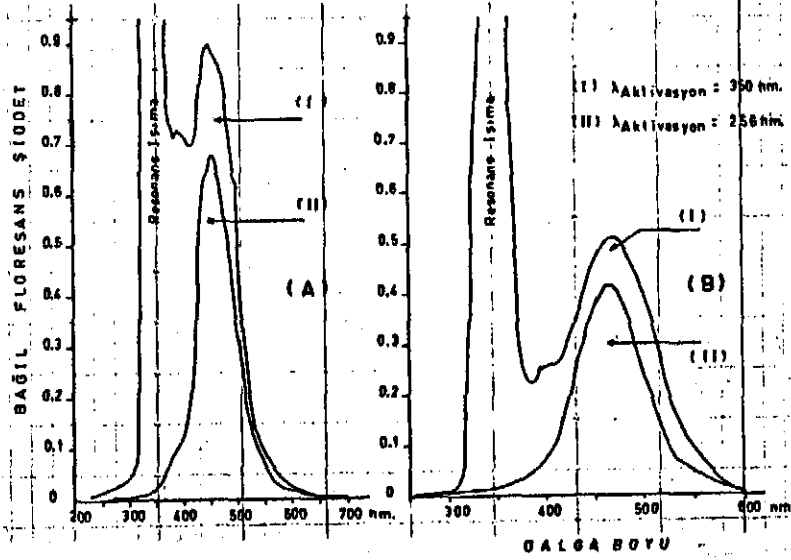
Şekil 2.04 ile 256 nm ve 350 nm de uyarılan, 5.6×10^{-5} molar klorpromazın içeren çözeltilerden kaydedilen örnek floresans spektrumlar verilmektedir. Çözeltideki madde konsantrasyonu ile orantılı ve 460 nm dalgaboyunda maksimum veren floresans sinyalin bağlı şiddeti, aynı miktarda klorpromazın içeren çözelti pH'sı ve ortam atmosferiyle (Tablo 2.05) etkilenmektedir. Bağlı floresans şiddet pH 1-7 arasında sabit kalmasına rağmen, kuvvetli asidik çözeltilerde zayıflamaktadır.

TABLO 2.05. KLORPROMAZİN FLORESANSINA pH VE MOLEKÖLER OKSİJEN ETKİSİ^x.

(5.6×10^{-5} M KLORPROMAZİN İÇEREN SULU ÇÖZELTİLERİNDE, 350 nm. DE AKTİVASYONLA, 460 nm, DEKİ BAĞIL FLORESANS OKUMLAR DEĞERLENDİRİLMİŞTİR.)

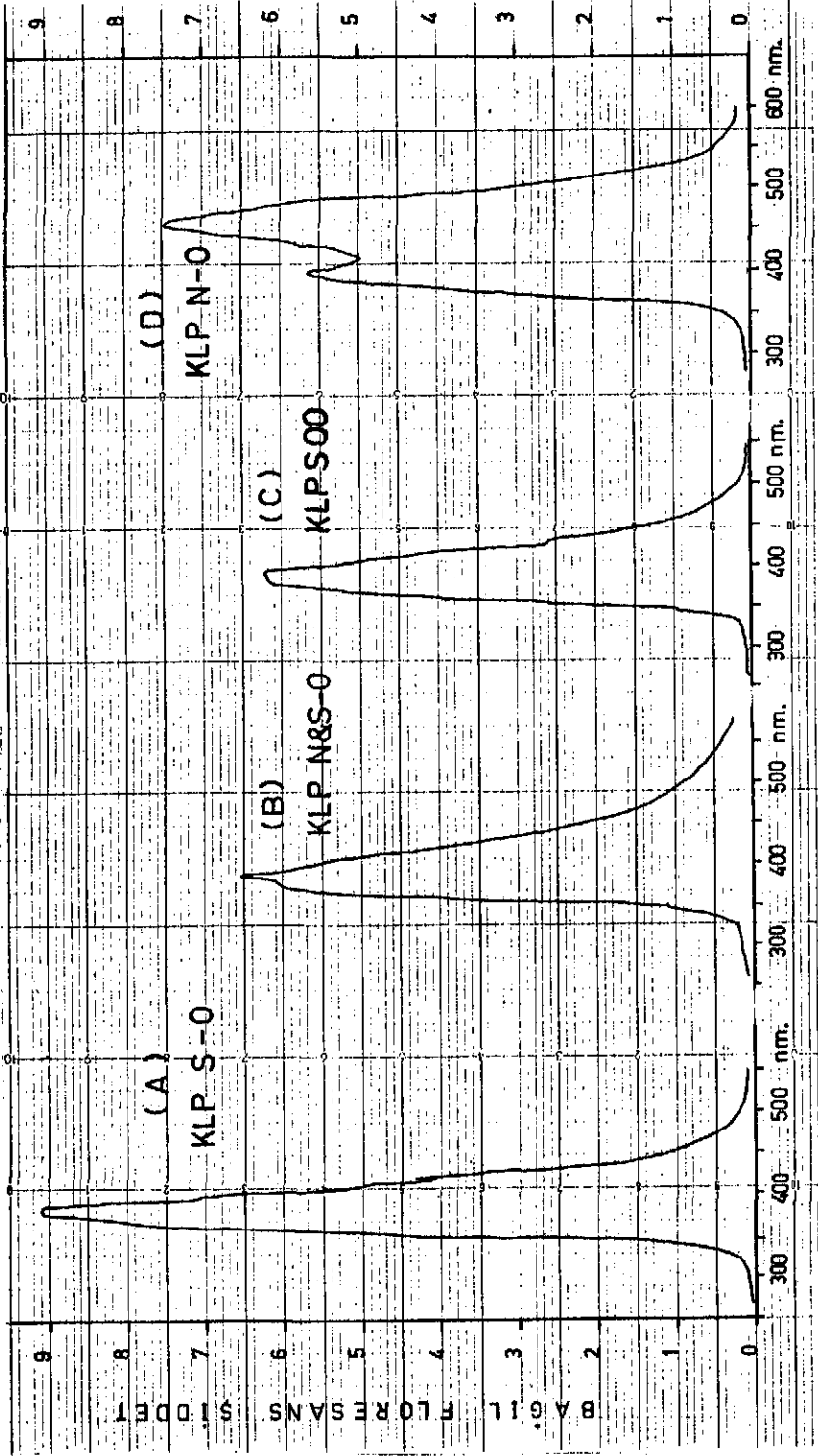
	<u>pH ≤ 0.08</u>	<u>pH= 0.7</u>	<u>pH= 1.5</u>	<u>pH= 4.1.</u>	<u>pH= 5.2</u>
Hava ile doymun	0.50	0.63	0.88	0.88	1.00
Azot geçirilmiş (1/2saat)	0.36	0.88	1.00	0.70	0.87

^x Her değer en az üç okumanın ortalamasıdır.



ŞEKİL 2.04. KLORPROMAZİN FLORESANSINA AKTİVASYON DALGABOYU ETKİSİ.

5.6×10^{-5} Molar klorpromazin içeren (A) pH= 1.5, 0.05 N HCl (B) pH ≤ 0.08, 12 N H₂SO₄ çözeltilerinden alınan örnek floresans spektrumları.



SEKIL 2.05. KLORPROMAZIN OKSİT TOREVLERİNİN FLORESANS SPEKTRUMLARI.

Aktivasyon dalga boyu 256 nm olan pH = 1.5 (HCl) çözeltilerinden alınan

(A) 3×10^{-5} M. Klorpromazin sülfoksit, (B) 3.4×10^{-5} M. Klorpromazin N-S oksit.

(C) 3.3×10^{-5} M. Klorpromazin sulfon. (D) 3.7×10^{-5} M. Klorpromazin N-oksit.

floresans spektrumları.

256 nm dalgaboyunda aktive edilen klorpromazin sulfoksit, sulfon ve N-S oksit türevleri 385 nm.de maksimum floresans gösterirken, N-oksit türevinde 460 nm.de maksimum ile 385 nm de bir omuz izlenir. Deneyler 350 nm.deki aktivasyonla tekrarlanırsa, maksimum floresans dalgaboyunda kayma olmaz ve bağıl floresans şiddet aynı kalır. Şekil 2.05. ile oksit türevleriyle alınan örnek floresans spektrumlar verilmektedir.

Ön deneyler göstermiştir ki, 256 nm dalgaboyunda uyarılan $\pi - \pi^*$ geçişi ve izlenen 460 nm dalgaboyundaki floresans, daha düşük enerjili 350 veya 366 nm dalgaboyunda yapılan monokromatik aktivasyonla, $n - \pi^*$ geçişinin uyarılması sonucu aynı şekilde izlenmektedir ve bağıl floresans şiddet sabit kalmaktadır. Bu bulgu maksimum ışık dalgaboyu 366 nm olan yakın-ultraviyole bölge ışınmasıyla yapının üst singlet seviyelere uyarıldığını ve foto oksidasyon reaksiyonlarının bu seviyelerden hareketle yürüdüğünü göstermektedir.

2.1.7. Işıma öncesi klorpromazin elektro-oksidasyon davranışının belirlenmesi.

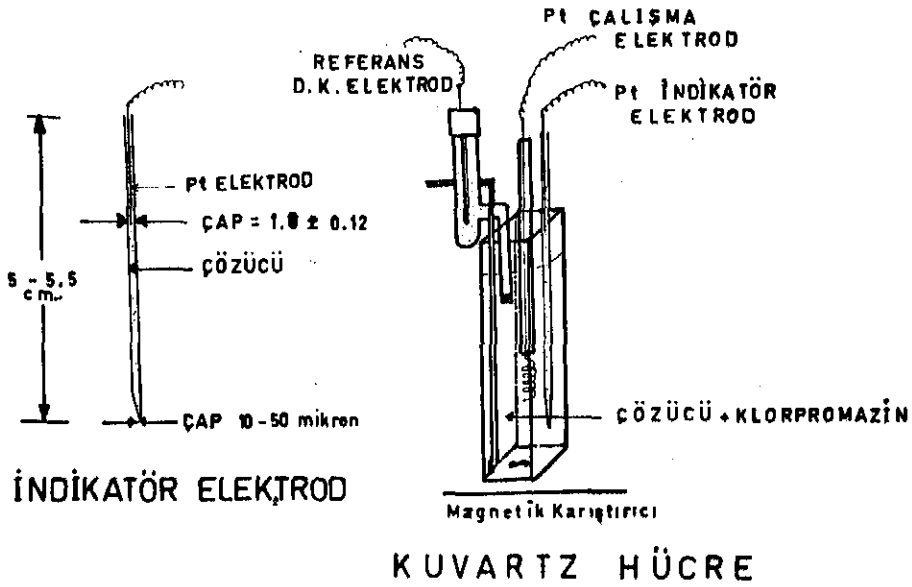
Bu grup deneylerin yapılmasındaki ana düşünce, çeşitli analitik yöntemlerle çalışılmış olan klorpromazinin oksitlenme karakterini (71, 73, 75, 86, 90) elektrokimyasal yöntemle çalışmak ve ışıma sonucu foto oksidasyon gerçekleşiyorsa buna bağıl olarak elektro oksidasyon dalgalarındaki zamanla değişmeyi takip etmektedir. Literatürde genellikle kimyasal ajanlar kullanılarak yükseltgenmiş klorpromazinin normal polarografik yöntemlerle indirgenme mekanizması çalışılmıştır (56, 102, 103). Elektro oksidasyon mekanizması ise literatürde sadece Merckle, F.H. ve Disher, A.C. tarafından çalışılmıştır (72). Döner platin elektrod kullanılarak alınan oksidasyon voltamogramları ve potansiyel kontrollü kulometrik çalışmalar, yapının kuvvetli asidik ortamda (12 N H_2SO_4 gibi) kararlı

radikal ara yapıdan geçen iki elektronlu iki ayrı yükseltgenme dalgası verdiği (referans kalomele karşı $(E_{\text{pik}})_1 = +0.60$ ve $(E_{\text{pik}})_2 = +1.00$ voltur.) , zayıf asidik ortamda ise ($1 \text{ N H}_2\text{SO}_4$ gibi) iki elektronlu tek bir yükseltgenme dalgası verdiği (referans kalomele karşı $+0.75$ volt) göstermiştir. (Bak sayfa A2)

Işıma deneylerinde "Aminc₀ Bowman A 296 -62155 tipi" 46x10x10 mm. lik kuvars hücreler kullanıldı. Kuvars hücre içersindeki klorpromazin çözeltisine iki platin elektrod ve bir referans doymuş kalomel elektrod batırılarak kaydedilen oksidasyon voltamogramlarında indikatör elektrod olarak kullanılan platin yüzeyinde diğer platin çalışma elektrodunda ortaya çıkan radikalik oluşumların adsorbe olarak her tekrarda farklı pik akım ve pik potansiyel kaydedilmesine yol açtığı görüldü. Çalışma elektrodunda gerilim taraması uygulandığı süre içersinde platin elektrod yüzeyinde kırmızı habbecikler birikmekte ve tabaka halinde tüm elektrod yüzeyini işgal etmektedir.

Bu tür hataların önlenmesi için genellikle indikatör platin elektrod, alt kısmı poröz cam disk olan hazne içersine alınır veya farklı hücre içersine alınarak agar-jel gibi tuz köprüsüyle elektronik bağlantı sağlanır. İyon değiştirici membranlar bir diğer seçenektir. Kuvars hücre içersinde bu gibi bağlantılar kurmak çok zor olacağı ve ağız kısmı bir santimetre kare olan hücre içersine tüm elektrodları yerleştir-

mek problem yaratacağı için değişik bir uygulama geliştirildi. Oksidasyon voltamogramlarının kaydedildiği hücre ve elektrod düzeni şekil 2.06. ile verilmektedir.



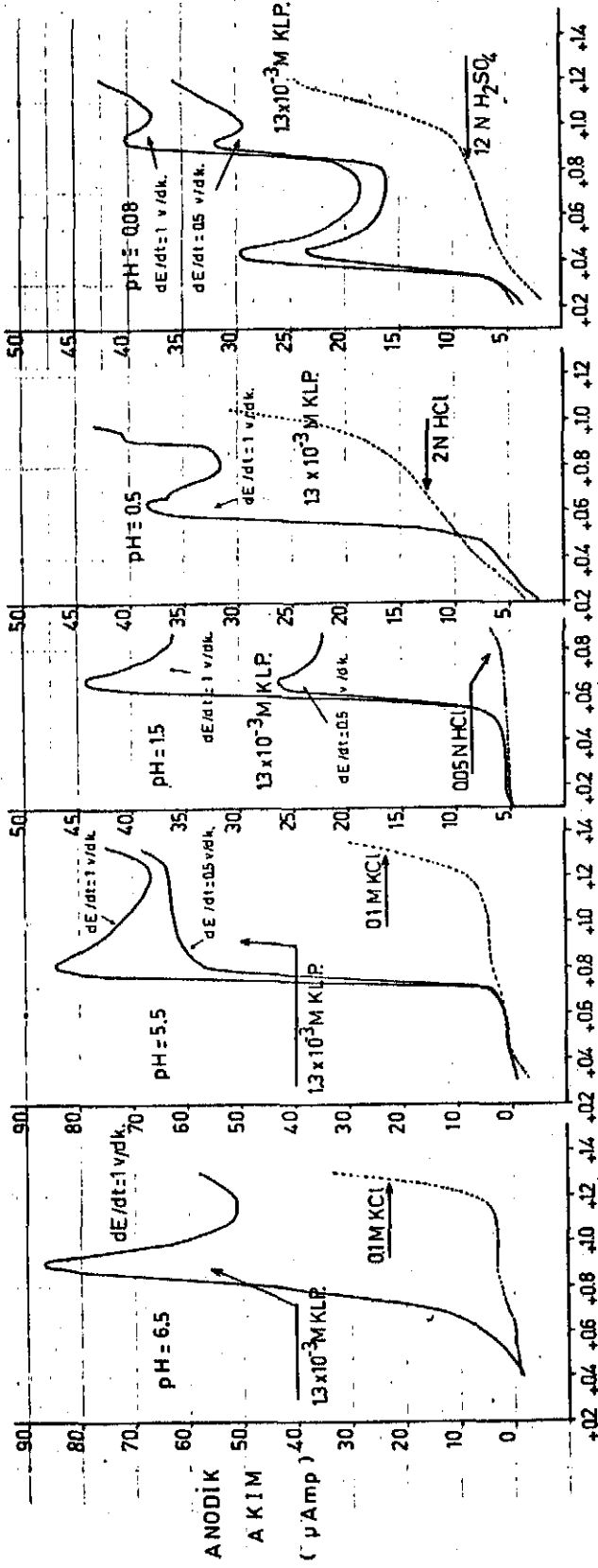
ŞEKİL 2.06. OKSİDASYON VOLTAMOGRAMLARININ KAYDEDİLDİĞİ HÜCRE VE ELEKTROD DÜZENİ

"David Kopf Instrument, USA" firmasından temin edilmiş olan model 700 C pipet çekici aletle ağız kısmı 10-50 mikron arası olan ince cam kılcal borular çekildi. Cam borunun ağız kısmı dışındaki dış çapı 1.8 ± 0.12 mm. dir. Ağız kısmı çok dar olması nedeniyle kılcal ancak emme şeklinde çözücüyle doldurulabilmektedir. Voltamogramı alınacak klorpromazin çözeltisi kuvars hücreye alındıktan sonra, kılcal sadece çözücü ile doldurularak üst kısmına indikatör platin elektrod çözücüyle temas edecek şekilde yerleştirilir. Kılcal borudaki çözücü istenildiği

zaman ve genellikle üç veya dört voltamogram alındıktan sonra kolaylıkla yenilenebilmektedir. Kuvars hücre içersine referans doymuş kalomel elektrod ve çalışma elektrodu olarak kullanılan platin tel (4 cm. boyunda ve yay şeklinde sarılarak kullanıldı) yerleştirilerek kaydedilen voltamogramlar, minimal 2×10^{-5} molar klorpromazin konsantrasyonunda hassas ve tekrarlanabilir sonuçlar vermiştir. Bu uygulama, gerek hassasiyeti arttırması, tekrarlanabilir olması ve çalışma kolaylığı sağlaması, gerekse elektro oksidasyon çalışmalarında ilk defa uygulanması yönünden önem taşımaktadır. Mikro numunelerle çalışabilme ve ısıma deneylerinde sürekli voltamogram kaydedebilme olanağı doğmuştur.

Oksidasyon voltamogramları "Heath Model EUA -19-2 polarography module ve Heath EUW - 19 A operational Amplifier system" kullanarak alınmıştır. Elektrod bağlantıları yapıldıktan sonra, çalışma elektroduna referans elektroda karşı 0 ile +1.0 volt arası potansiyel farkı uygulayarak değişik tarama hızlarında (2-1-0.5-0.2 volt/dk.) alınan akım sinyalleri " Varian model A-25" yazıcı ile kaydedilmiştir.

1.3×10^{-3} molar klorpromazin içeren, farklı pH'daki sulu çözeltilerle kaydedilen örnek akım-potansiyel eğrileri şekil 2.07. ile verilmektedir.

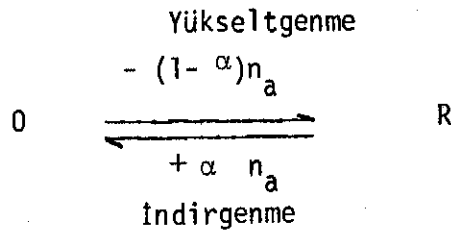


+E (Volt) . D.K.E. A KARŞI

ŞEKİL 2.07. KLORPROMAZİN OKSİDASYON VOLTAMOGRAMLARI VE PH

İLE DEĞİŞİMİ

Nötral ve pH'sı 1.5 in üzerindeki sulu çözeltilerine son konsantrasyonu 0.1 M KCl olacak şekilde tuz ilave edilmiştir. Kuvvetli asidik çözeltilerde göç akımını taşıyacak yeterli elektrolit ortamda mevcuttur. Asidik çözeltilerde klorpromazin elektro-oksidasyonu kolaylaşmakta ve pik potansiyeli giderek daha negatif değerlere kaymaktadır. 1.0 volt/dk. tarama hızıyla kaydedilen klorpromazin oksidasyon voltamogramlarında, pH = 6.5 de pik potansiyeli +0.91 volt iken aynı değer pH = 5.5 de + 0.85 volt, pH = 1.5 de ise + 0.67 voltur (referans kalomel elektroda karşı). Kuvvetli asidik çözeltilerinde ise (pH = 1,0 ' ın altında), iki ayrı oksidasyon dalgası kaydedilmiştir. Pik potansiyellerinin ortam pH'sı ile değişimi şekil 2.08 de gösterilmektedir.



Yukarıda verilen elektrokimyasal oksidasyon reaksiyonunda ölçülen akım-potansiyel eğrilerinin genel tanımı aşağıdaki denklemle verilmektedir. (106).

$$E = E_{1/2} + \frac{RT}{(1 - \alpha)n_a F} \ln \frac{i_d - i}{i} \dots\dots(I)$$

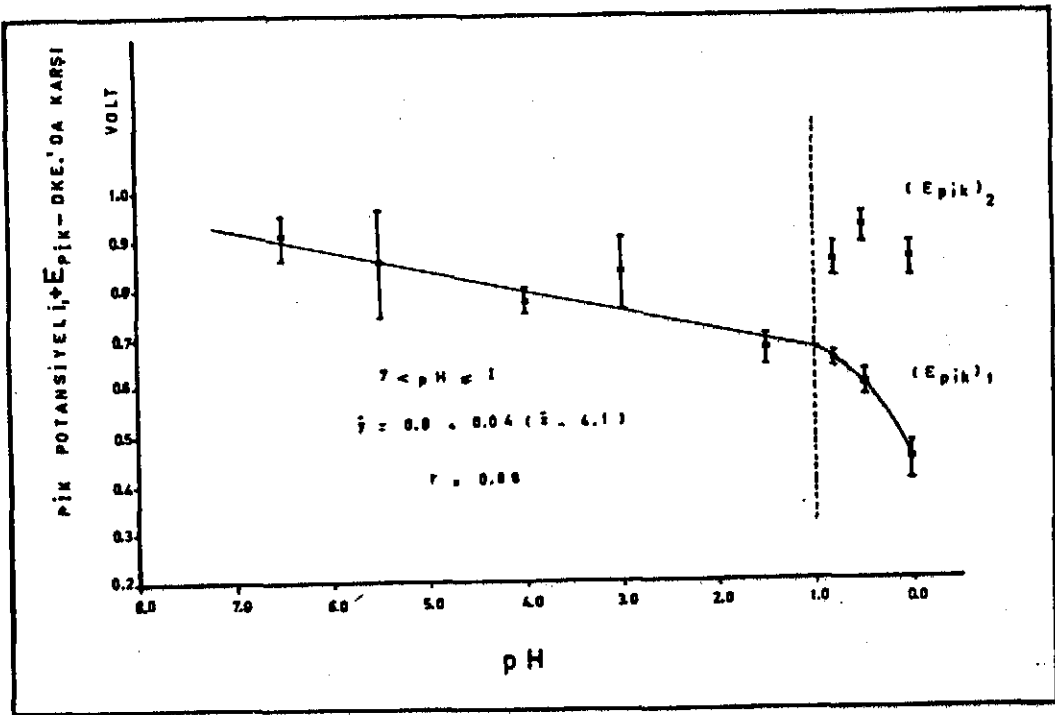
E = Çalışma elektroduna uygulanan potansiyel farkı (volt),

$E_{1/2}$ = Yarı dalga potansiyeli (volt),

α = Heterojen elektron transfer katsayısı. $\alpha = 0.5$ alınırsa elektrod reaksiyonu tersinirdir.

i = Herhangi bir potansiyelde okunan akım (mikroamper),

i_d = Plato bölgesinde okunan akım (mikroamper).



ŞEKİL 2.08. OKSİDASYON VOLTAMOGRAMLARINDAN KAYDEDİLEN PİK POTANSİYELİNİN (E_{pik}), ÇÖZELTİ pH'SIYLA DEĞİŞİMİ (Her pH'deki E_{pik} değeri en az beş kayıt ortalamasıdır ve dikey çubuklar standart sapmayı gösterir.

Akım ifadesi , Faraday akımın (i_f) ve Nonfaraday akımının (i_{nf}) toplamıdır ve nonfaraday akım aşağıda verilen formülle tanımlanır (105):

$$i_{nf} = C_d \cdot dE / dt$$

C_d Çifte tabaka kapasitans değeri

dE/dt Potansiyel tarama hızı, volt/dk.

Sınırlayıcı şart: $dE / dt < 1.0$ volt/dk. ise $i_{nf} \ll i_f$ dir.

Kısmen tersinmez elektro-oksidasyon reaksiyonlarında faraday akımının ifadesi de aşağıdaki formülle tanımlıdır (106):

$$i = \pi^{1/2} \cdot n F \cdot A \cdot B^{1/2} \cdot D^{1/2} \cdot C^0 \cdot X (Bt) \dots \dots \dots (2)$$

$X (Bt)$ Grafikle belirlenen bir fonksiyon,

$B^{1/2}$ $(1-\alpha) n_a F \cdot (dE/dt)/RT$ ile belirlenen bir fonksiyon.

n_a Elektrod reaksiyonlarında hız tayin eden kademedeki elektron aktarım sayısı.

A Elektrod alanı.

D Difüzyon katsayısı ($cm^2/saniye$)

R Gaz sabiti ($8.3144 \text{ j/}^{\circ}K.mol$).

T Mutlak sıcaklık ($^{\circ}K$),

π 3.14159

C^0 Yükseltgenen madde konsantrasyonu ($mol/lt.$).

Denklem (1) ve (2) nin tersinir ve tersinmez elektro oksidasyon reaksiyonları için çözümleri : aşağıdaki formüllerle pik potansiyeli (E_{pik}) ve pik potansiyelde okunan akım (i_{pik}) için verilmektedir (106) :

T = 25⁰ C da, oksidasyon reaksiyonu tersinirse:

$$i_{pik} = 2.72 \times 10^5 \cdot n^{3/2} \cdot A \cdot D^{1/2} \cdot C^0 \cdot (dE/dt)^{1/2} \dots\dots\dots (3)$$

$$E_{pik} = E_{1/2} + 1.1 \cdot R.T/nF \dots\dots\dots (4)$$

T = 25⁰ C da oksidasyon reaksiyonu tersinmezse (106) :

$$i_{pik} = 3.01 \times 10^5 \cdot n [(1-\alpha) n_a]^{1/2} \cdot A \cdot D^{1/2} \cdot C^0 (dE/dt)^{1/2} \quad (5)$$

veya

$$K^x = \text{sabit} = 3.01 \times 10^5 \cdot n [(1-\alpha) n_a]^{1/2} \cdot A \cdot D^{1/2}.$$

$$i_{pik} = K^x \cdot C^0 \cdot (dE/dt)^{1/2} \text{ olur.} \quad (6)$$

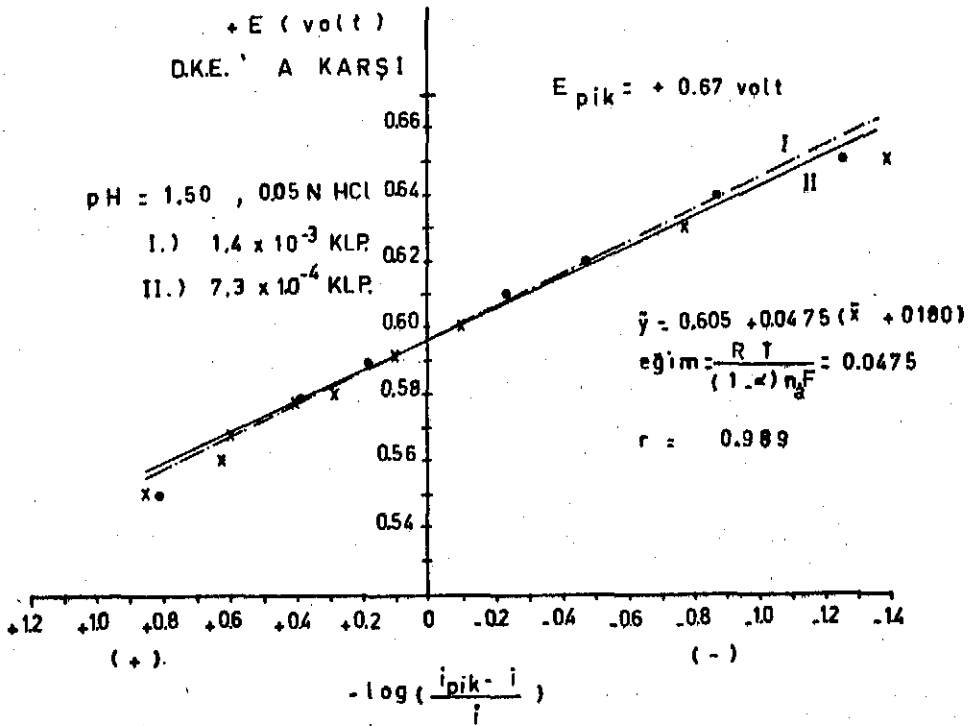
$$E_{pik} = E_i + \frac{RT}{(1-\alpha) n_a F} \left[(0.77 - \ln k_h^i(BD))^{1/2} + 1/2 \ln \frac{(1-\alpha) n_a F}{RT} (dE/dt) \right]$$

E_i ... Potansiyel taraması başlatılmadan önce sistemin başlangıç potansiyeli

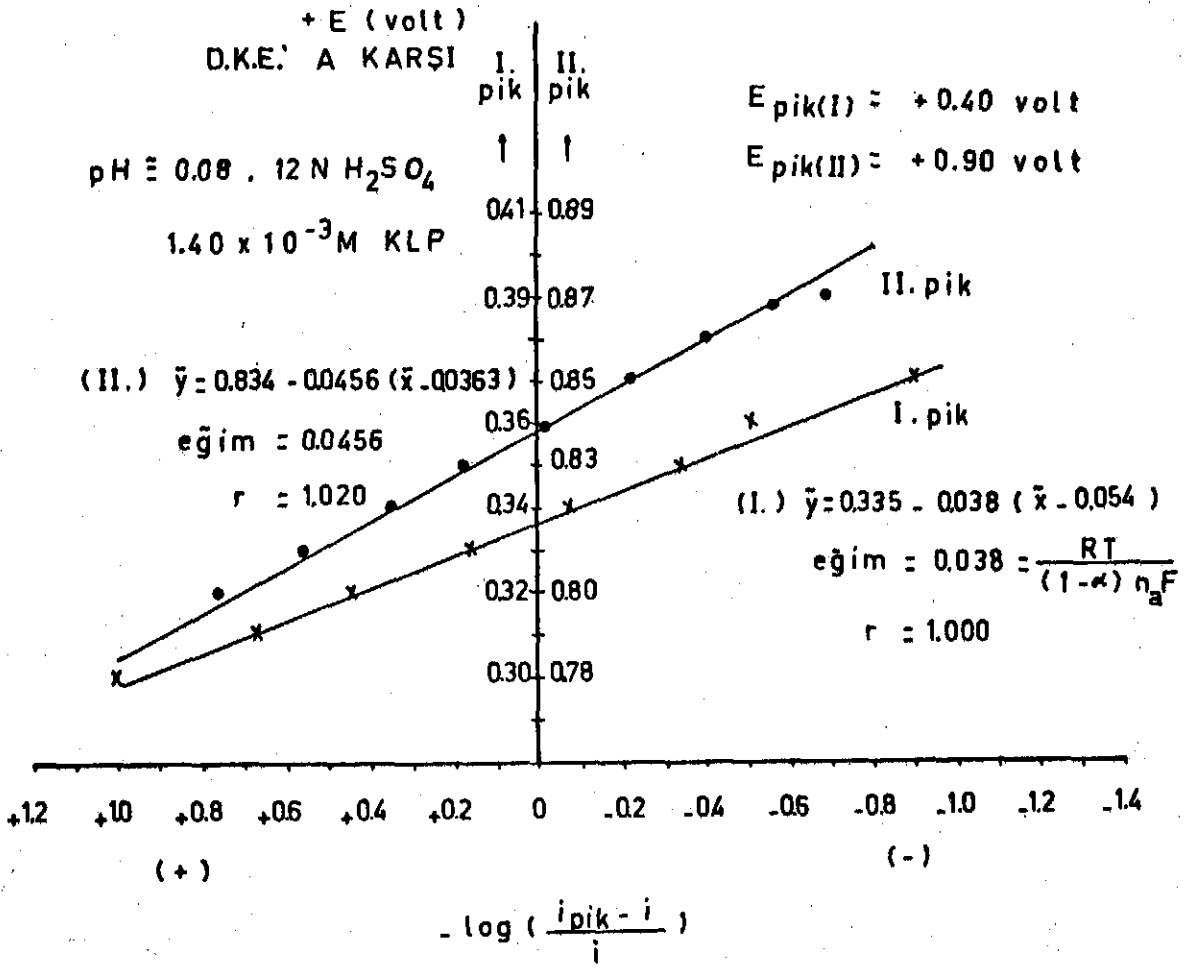
k_h^i ... Heterojen elektro oksidasyon kinetik hız ifadesi

Klorpromazin elektro-oksidadasyon mekanizmasını aydınlatabilmek için farklı konsantrasyonlarda, değişik pH'larda ve değişik tarama hızlarında çok sayıda voltmogramlar alınarak yukarıda verilen denklemlere uygulamaları yapılmıştır.

10^{-3} ve 10^{-4} molar klorpromazın içeren $\text{pH} = 1.5$ (HCl) çözeltilerinden alınan voltamogramlarda, çalışma elektroduna uygulanan potansiyel (+E) nin denklem (I) gereğince $-\log [(i_{\text{pik}} - i)/i]$ değerine karşı değişimi grafiklendi (Şekil 2.09) ve benzeri uygulama $12 \text{ N H}_2\text{SO}_4$ çözeltilisinden kaydedilen iki oksidasyon piki için de çizildi (Şekil 2.10). EK (III) de verilen hesaplamalar $(1 - \alpha) n_a$ değerinin $\text{pH} = 1.5$ de 1.25, $\text{pH} < 0.08$ de ise sırasıyla birinci pik için 1.55, ikinci pik için ise 1.29 olduğunu göstermektedir.



ŞEKİL 2.09. 1.4×10^{-3} ve 7.3×10^{-4} M klorpromazin çözeltilerinde $\text{pH} = 1.5$, platin çalışma elektroduna uygulanan anodik potansiyele karşı $-\log [(i_{\text{pik}} - i)/i]$ değerinin değişimi. Tarama hızı 1.0 volt/dakikadır.

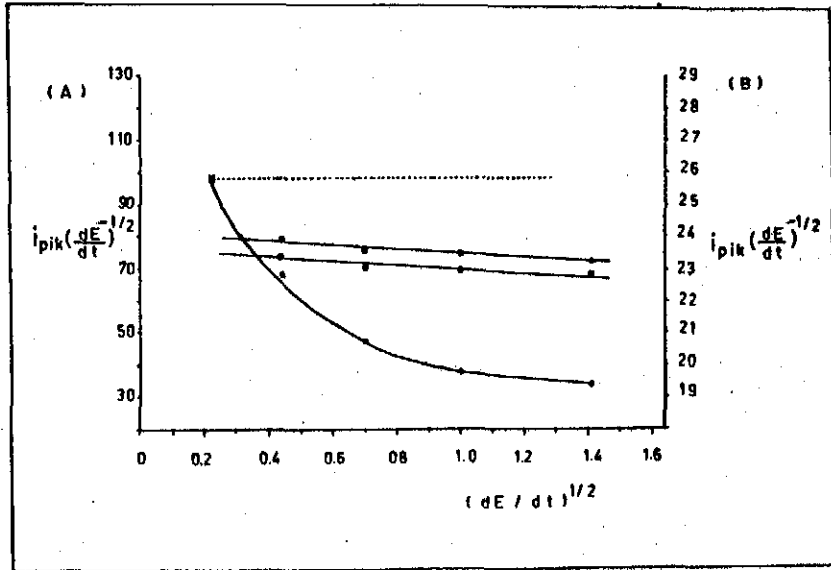


ŞEKİL 2.10. 1.4 x 10⁻³ M klorpromazin içeren kuvvetli asidik çözeltilerde pH ≤ 0.08 (12 N H₂SO₄), platin çalışma elektroduna uygulanan anodik potansiyele karşı - log (i_{pik} - i/i) değerinin değişimi. Tarama hızı 1.0 volt/dakikadır.

İdeal tersinir elektro oksidasyon reaksiyonlarının sabit sıcaklık ve sabit C⁰ konsantrasyonunda denklem (3) ile verilen eşitliğe uyması ve artan tarama hızına orantılı pik akımda artış göstermesi beklenir.

Pik akım değerinin her potansiyel tarama hızında $(dE/dt)^{1/2}$ değerine oranı sabittir. Elektro-oksiasyon reaksiyonu tersinir değilse denklem 5 ve 6 da verilen K^x sabiti tarama hızıyla değişeceği için $i_{pik} \times (dE/dt)^{-1/2}$ çarpımı da değişecektir.

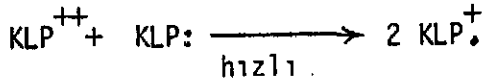
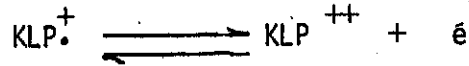
1.4×10^{-3} M klorpromazin içeren $pH = 1.5$ ve $pH < 0.08$ olan çözeltilerinde değişik tarama hızlarında oksiasyon voltamogramları alınarak, sonuçları şekil 2.11. de grafiklenmiştir. $pH = 1.5$ de elektrod reaksiyonu yüksek tarama hızlarında (1 volt/ dk. nın üzerinde) tersinirliğe yaklaşırken, kuvvetli asidik çözeltilerde klorpromazin elektro-oksiasyonu her iki basamakta tersinirdir. Şekil çizilmesinde kullanılan deneysel sonuçlar EK IV de verilmektedir.



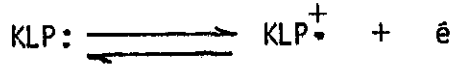
ŞEKİL 2.11. 1.4×10^{-3} M Klorpromazin çözeltilerinde $(i_{pik}) \times \gamma^{-1/2}$ değerinin potansiyel tarama hızı $\gamma = (dE/dt)$ ile değişimi,
○ ----- ○ $pH = 1.5$ (HCl). skala A
□ ----- □ ve ■ ----- ■ , sırasıyla birinci ve ikinci oksiasyon pikleri için $pH \leq 0.08$ (H_2SO_4), skala B

Ön deneysel çalışmalar göstermiştir ki klorpromazin yapısı, platin elektrod yüzeyinde yükseltgenirken, nötral veya zayıf asidik çözeltilerde ($1.0 < \text{pH} < 6.0$) Merckle, F.H. ve Disher, C.A.' in çalışmalarında öne sürdüğü gibi iki elektronlu tek bir tersinmez reaksiyonla hareket etmektedir (72) ancak kuvvetli asidik çözeltilerinde tersinir kabul edilebilecek iki elektronlu iki ayrı yükseltgenme kademesinden geçmektedir. Elektrod yüzeyinde geçerli oksidasyon mekanizmaları şu şekilde olabilir:

$\text{pH} < 1.0$



$1.0 < \text{pH} < 6$



$\text{KLP} :$ - Klorpromazin,

$\text{KLP}^{\cdot+}$ - Klorpromazin semikinon radikali,

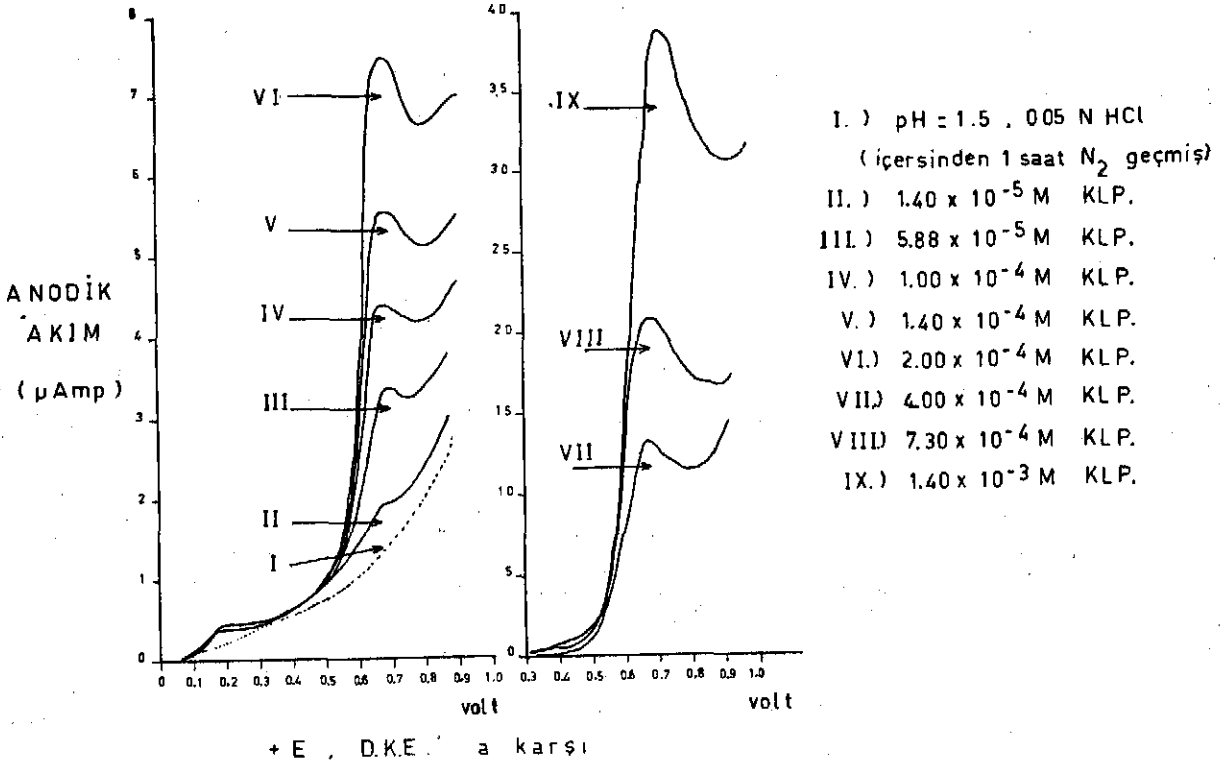
KLP^{++} - Fenazotonyum iyonu,

KLP SO - Klorpromazin sülfoksit.

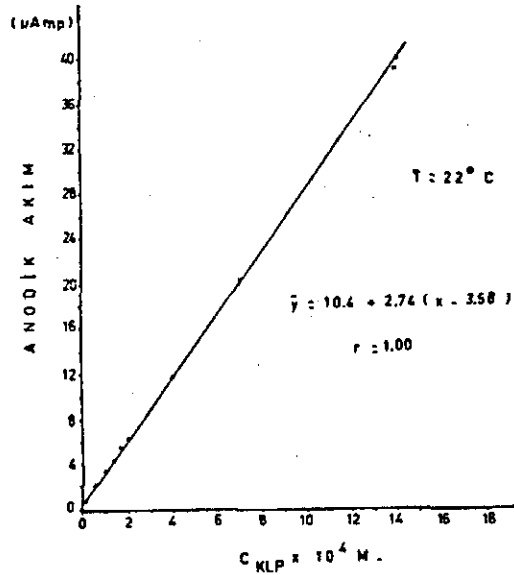
Yukarıda pH <1.0 için verilen EEK (Elektro Kimyasal-elektro kimyasal ve kimyasal reaksiyon) tipi oksidasyon mekanizması ve pH sı 1.0 ile 6.0 arasında değişen klorpromazin çözeltileri için verile EK tipi oksidasyon mekanizması dönüşümlü voltametre gibi ileri elektro kimyasal yöntemlerle de çalışılmalıdır.

Diğer bir grup ön deneysel çalışmayla 1 volt/dakika tarama hızında farklo konsantrasyonlardaki klorpromazin çözeltilerinden kaydedilen elektro-oksidadif pik akımlarına karşı (Şekil 2.12), konsantrasyon grafiklenerek pH'sı 1.5 olan 0.05 N HCl çözücüsünde kalibrasyon doğrusu çizildi. (Şekil 2.13). Ortamın oksijenli veya 1 saate yakın azot gazı geçirilerek oksijensiz bırakılması, EK V'de verilen kalibrasyon değerlerini etkilememiştir.

Kalibrasyon eğrisi özellikle pH'sı 1.5 olan asidik çözeltilerde hazırlanmıştır ve bunun nedeni ise çözeltiye dışardan elektrolit eklemenin gerekli olmaması ve ortamın radikalik ara yapıları kararlı kalabileceği pH sınırları dışında bulunmuştur. Yakın ultraviyole ışıma deneylerinde foto-oksidadasyon sonucu tüketilen klorpromazin miktarı bu kalibrasyon doğrusundan hesaplanarak, ultraviyole ve floresans spektroskopik bulgularla korelasyona tabi tutulacak ve fotokimyasal reaksiyonun derecesi saptanabilecektir.



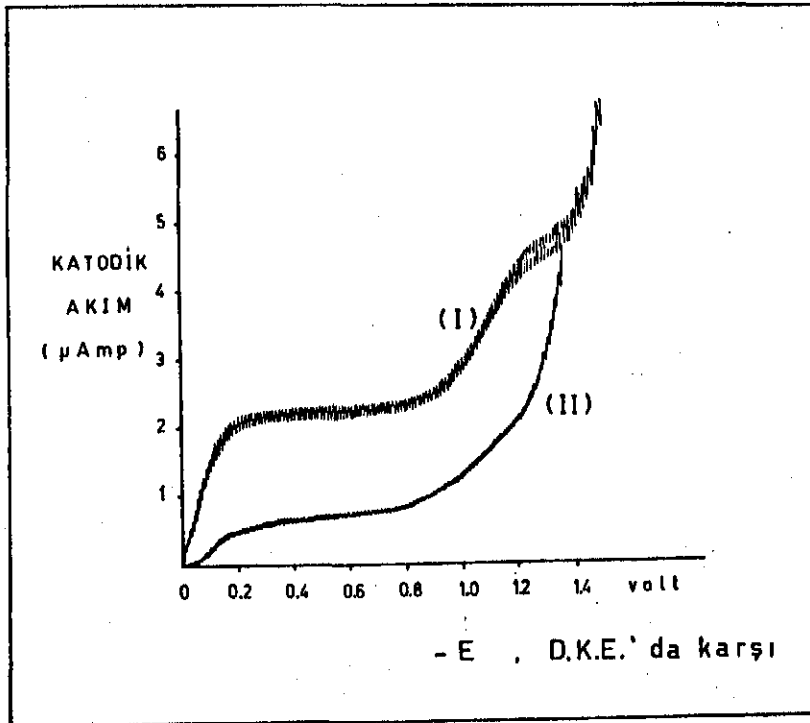
ŞEKİL 2.12. Farklı klorpromazin konsantrasyonlarında kaydedilmiş olan elektro-oksidadasyon voltamogramlarından örnekler, pH = 1.5 HCl ve tarama hızı 1.0 volt/dakikadır.



ŞEKİL 2.13. Klorpromazin elektro oksidatif pik akımına karşı konsantrasyon kalibrasyonu, pH = 1.5 (HCl), $E_{pik} = +0.67$ volt D.K.E. a karşı ve tarama hızı 1 volt/dakikadır.

2.1.8. Puls Polarografisiyle Yapılan Çalışmalar

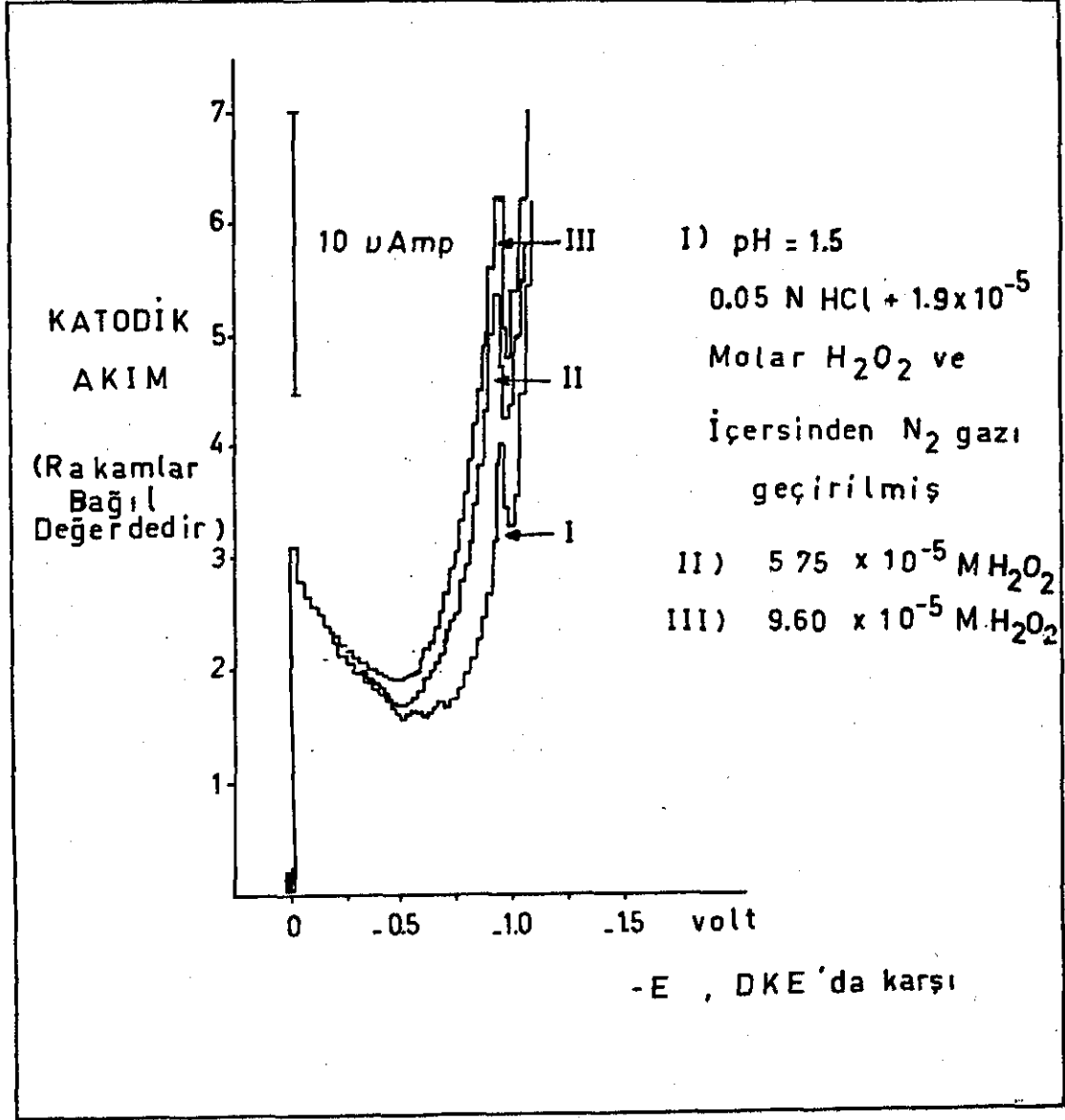
Normal polarografik yöntemle yüksek konsantrasyondaki moleküler oksijen ve hidrogen peroksit tayinleri yapılabilir. (107, 108). Elektrolit olarak $\text{pH} \approx 4.7$, 0.1 M NaAc 0.1 M HAc kullanarak yapılan ön deneylerde, elektrolit içersinden bir saat süreyle azot gazı geçirilerek moleküler oksijenden arıtılan çözeltide H_2O_2 tayinleri yapıldı. Referans kalomel elektroda karşı $E_{1/2} \approx -0.94$ voltta $1 \times 10^{-3} \text{ M H}_2\text{O}_2$ ile $13 \mu\text{Amp}$. lik ve $2 \times 10^{-3} \text{ M H}_2\text{O}_2$ ile $19 \mu\text{Amp}$. lik akım kaydedildikten sonra 10^{-4} molar konsantrasyona inildiğinde tayin imkansızlaşmaktadır. Moleküler oksijenin $E_{1/2} \approx 0.1$ volt ve $E_{1/2} \approx 0.9$ voltta polarografik dalgaları vardır ve klorpromazin çözeltileriyle alınan oksijenli veya oksijensiz ortamdaki polarogramlarında, organik yapıya özgü indirgenme dalgası olmadığı görülmüştür (Şekil 2.14).



ŞEKİL 2.14. $1.4 \times 10^{-3} \text{ M}$ Klorpromazin içeren (I) hava doymun (II) içersinden 15 dk. süreyle azot gazı geçirilmiş çözeltilerinden, $\text{pH} = 1.4$ (HCl), alınan normal polarografik kayıt örnekleri.

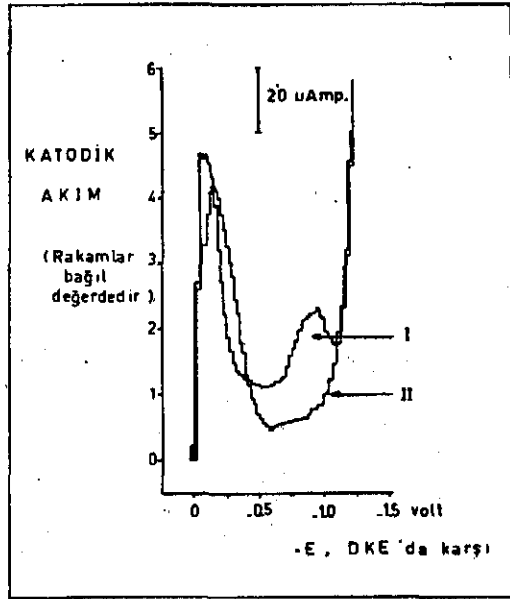
Türevsel puls polarografik yöntem kullanılırsa, gerek H_2O_2 gerekse oksijen indirgenmesi yaklaşık yüz misli hassasiyetle tayin edilebilir ve polarogramlar pik şeklinde oluşur (109,110,111). Değişik pH lar-daki (pH =4 , pH =3, pH =2 ve pH =1) çözeltiler ile 10^{-5} M H_2O_2 nin -0.94 volt civarında pik verdiği ve pH değişmesiyle pik potansiyelinin etkilenmediği veya çok az bir kayma olduğu gösterilmiştir (96). 1.92×10^{-3} M H_2O_2 stok çözeltisinden, 10 cc. pH'sı 1.5 olan 0.05 N HCl çözücüsüne 0.1 cc seri eklemeler yapılarak yapının -0.95 voltta indirgendiği gösterildi (şekil 2.15).

Hava doygun, pH =1.5 olan çözücüye 1.66×10^{-4} molar klorpromazin eklemenden önce ve ekledikten sonra alınan puls polarogramlarda (sadece iki ayrı deney yapılmıştır), moleküler oksijenin -0.1 volttaki ilk pikinde değişme olmaksızın -0.95 volttaki ikinci pikinde 30 ± 0.4 mikroamperlik bir azalma olduğu (Şekil 2.16) dikkati çekmiştir. Literatürde de (71,73,75), klorpromazinin hidrojen peroksitle oksidatif titrasyonunu temel alan spektroskopik çalışmalar vardır. Daha fazla deney yapılması öngörülmemesi, standart redoks potansiyelleri üzerinden yapılan hesaplamalar EK II de verilmektedir. Klorpromazin ve oksijen içeren ortamda redoks reaksiyonunun spontan olmadığı ($\Delta G = 81$ kkal.) ancak aynı ortamda klorpromazinin 10^{-6} M H_2O_2 varlığında dahi spontan olarak iki elektron transferiyle yükseltgenebileceği ($\Delta G = -37.5$ kkal.) bulunmuştur.



ŞEKİL 2.15. Puls Polarografisiyle pH= 1.5 (HCl) çözücüsünde H_2O_2 miktar tayini.

Türevsel puls polarografik yöntemle klorpromazin oksit türevleri-
nin akım- potansiyel eğrileri incelenmiştir ve ekleme yöntemiyle
pik potansiyel değerleri saptanmıştır. Örnek bazı kayıtlar şekil 2.17.
de derlenmiştir. Klorpromazin N-oksit, sülfoksit ve N-S oksit türevle-
ri -0.75 ve -0.80 volt arasında indirgenirken, sulfon türevinde benzeri
indirgenme gözlenmez. Oç oksit türevinin de çok yakın potansiyelerde



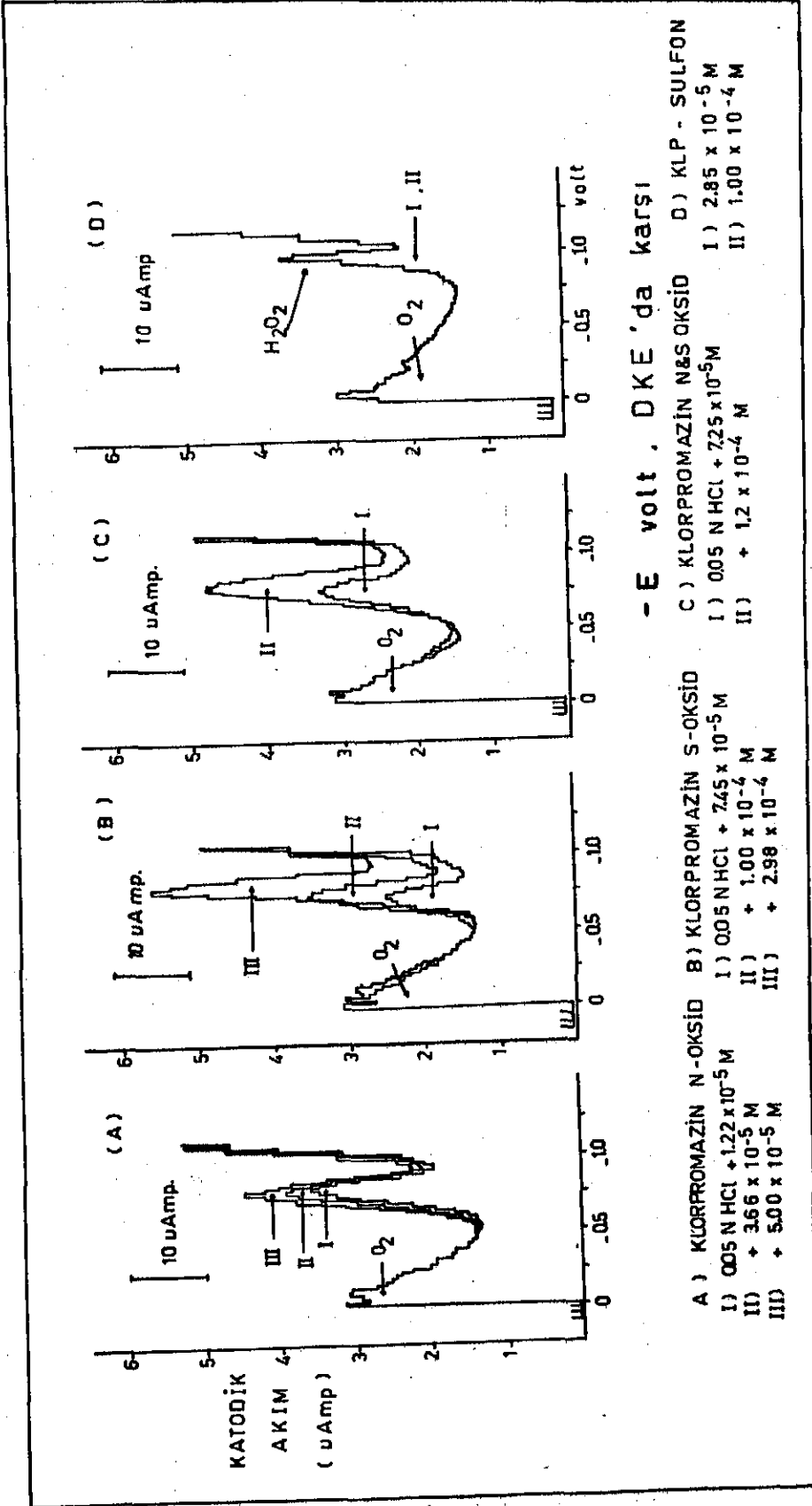
ŞEKİL 2.16. Klorpromazin ilavesinin oksijenin puls polarogramına etkisi.

(I) pH = 1.5 (HCl) , hava doygun,

(II)çözücü sistem (I) + 1.66×10^{-4} MKlorpromazin

indirgenmesi, kalitatif tanımlama olasılığını imkansızlaştırır. Türevlerin elektro indirgen karakterlerini farklılaştırıcı ortamlarda çalışma olasılığı araştırılabilirse de, temel konu dışında kalacağı ve ince tabaka kromatografik analizlere bu ayırıcı amaçla önem verildiği için daha ileri çalışmalar yapılmıştır.

Polarografik yöntemlerle yapılan çalışmalar şu şekilde özetlenebilir. Klorpromazın yapısının elektro indirgenme piki yoktur ancak özellikle asidik çözeltilere eklendiğinde ortamdaki hidrojen peroksiti spontan olarak indirgeyerek tüketir. Foto oksidasyon deneylerinde oluşması mümkün sulfon haricindeki diğer oksid türevlerinin farklılaştırıcı tanımlama yapılmaksızın indirgenme polarogramları ve varsa moleküler oksijen tüketimi incelenebilir.



ŞEKİL 2.17. Puls Polarografisiyle Klorpromazin Oksitilürevlerinin Tayini

2.1.9. Klorpromazinin havada yükseltgenmesi

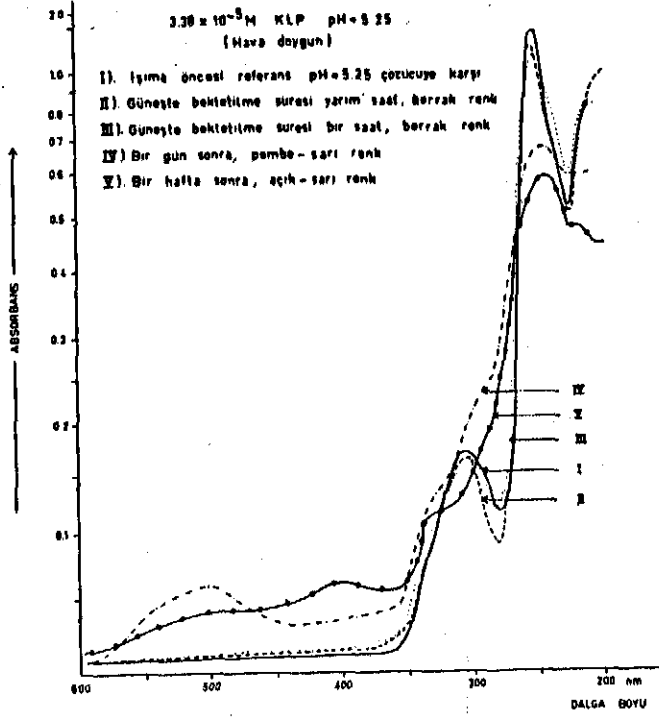
Leyko tiyonin, leyko metilen mavisi gibi fenotiyazın boyar maddelerinin asidik çözeltilerinde, hava ile temas sonunda yükseltgendiği bilinmektedir. (47,96). Klorpromazin yapısının güneş ışığında bözünmesi ve temelindeki gerçekleri anlayabilmek için yapılan ön spektroskopik deneyler, bu tez konusunun hareket noktalarını saptamıştır. Ön deneysel çalışmalardan varılan sonuçlar ve literatürle birlikte yapılan yorumlar şu şekilde özetlenebilir:

A) Görünür bölge ve ultraviyole spektrumlarıyla takip edilen klorpromazinin, zayıf asidik ve nötral çözeltilerinde güneş ışımasıyla maksimum absorbanası 400 nm olan renk oluşumu (şekil 2.18), bir hafta bekletilmesiyle sarı kahverengi renklenme görülmüş, buna karşılık kuvvetli asidik çözeltilerinde (Şekil 2.19) maksimum absorbanası 530 nm olan kırmızı pembe renk oluşumu saptanmıştır. Son oluşumun klorpromazin semikinon radikali olduğu bilinmektedir (86-90). Tüm deneyler 10^{-5} M klorpromazinle yapılmıştır. Nötral klorpromazin çözeltilerinde ortamdaki azot gazı geçirerek atılan oksijenin önemli rolü olduğu ve oksijensiz ortamda renk oluşumlarının yavaşladığı görülmüştür.

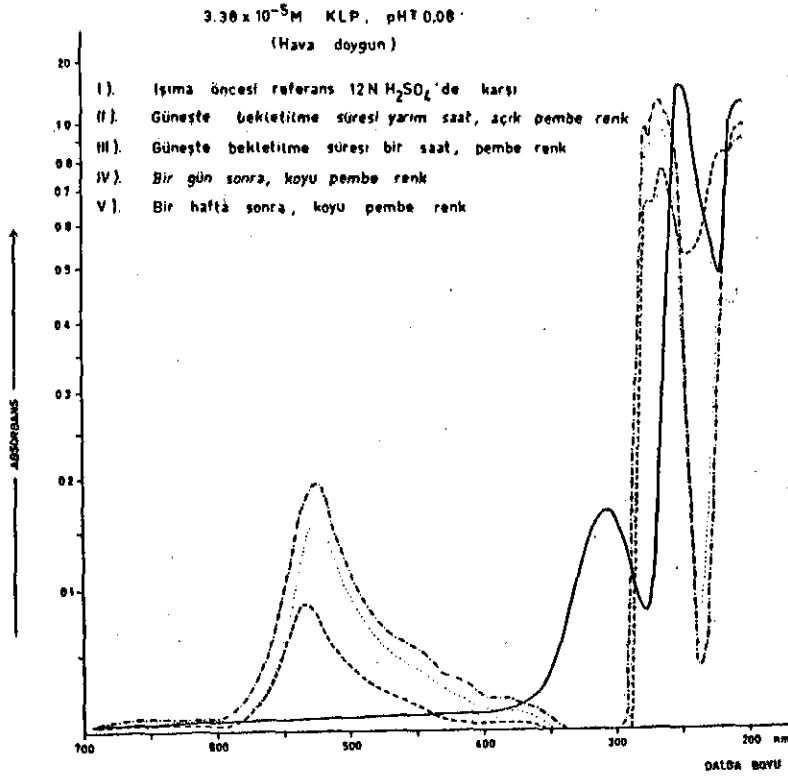
B) Işık gücü 1000 watt olan görünür ışıkla, özel düzenek içerisinde yapılan ve ultraviyole ışık filtresi kullanılan birkaç deneyde, klorpromazin spektrumunun etkilenmediği görülmüştür. Bu gözlem Forrest ve arkadaşlarının çalışmalarına uymaktadır (89).

C) Maksimum ışık şiddeti 256 nm. olan ışık kaynağı ile tekrarlanan deneylerde (birkaç deneyden ibarettir), klorpromazin spektrumundaki 256 nm deki maksimum bandın zamanla söndüğü ancak çözeltinin renksiz kaldığı görülmüştür. Literatürde benzeri ışıkla klorpromazinin renksiz sülfoksit ve N-oksit oluşturduğuna değinilmektedir (92,93).

D) Güneş ışığının özellikle kuvars cam haricindeki diğer adi veya pyreks camlardan yapılmış şişelerde saklanan organikler üzerinde 350 ve 400 nm dalgaboyları arasında etkin olduğu düşünülerek, 366 nm de maksimum ışık şiddeti olan ışık kaynağı ile ön deneyler tekrarlandığında, güneş ışığıyla izlenen aynı sarı-pembe renk oluşumlarının en fazla 10,15 dakika ışık süresi içerisinde olduğu izlenmiştir. Bu dalga boyundaki ışıkla klorpromazinde sadece $n - \pi^*$ geçişinin uyarıldığı floresans spektral ön deneylerden anlaşılmaktadır.



ŞEKİL 2.18. Nötral klorpromazin çözeltilerinde güneş ışığının etkisi,
pH = 5.25 ve hava doymun

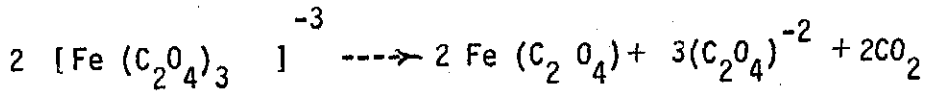


ŞEKİL 2.19. Kuvvetli asidik klorpromazin çözeltilerinde güneş ışığının etkisi,
pH = 0.08 (12 N H₂SO₄) ve hava doymun.

2.I.10. Işık Şiddetinin Ölçülmesi

Işık şiddetinin ölçülmesinde fiziksel ve kimyasal yollardan faydalanılır. Fiziksel ölçümler daha hassas ve tam netice vermekle beraber, kimyasal yöntemler çalışma şartlarını aynen sağladığı için tercih edilir. Kimyasal yollarla ışık şiddetinin ölçülmesine "aktinometre" adı verilir. Kimyasal aktinometre bir kimyasal sistem olup, belli bir kuvantum verimine sahip olan ölçülebilen fotokimyasal bir reaksiyondur. Aktinometre çözeltisi reaksiyon hücresine konularak belli bir ışık süresi sonunda absorpladığı foton sayısı hesaplanabilir.

Kullanılan aktinometre çözeltilerinden birisi uranil oksalattır. Işıkla bozulan oksalik asit miktarı, permanganat titrasyonu ile bulunabilir. (Leighton ve Forbes 1930) Diğer bir yöntemde (112), potasyum ferrioksalatın fotoliz ürününün 1:10 fenantrolin indikatörüyle vermiş olduğu kompleksin 510 nm.deki absorbans değerinin ölçülmesidir. C.A.Parker (1953) bu aktinometrenin uranil oksalat ile karşılaştırıldığında çok daha hassas olduğunu göstermiştir.



Oluşan Fe (II) nin pH= 3.5 tamponunda 1:10 fenantrolin ile vermiş olduğu kompleks oldukça kararlıdır. 510 nm de maksimum absorpsiyon

gösteren Fe (II) kompleksine karşılık aynı dalgaboyunda Fe (III) hemen hemen hiç bir absorpsiyon göstermez. Hazırlanan FeCl_3 ve $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$ çözeltileri belirli hacımlarda karıştırılarak $\text{K}_3\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kristalleri oluşturulur (112,113) ve kristallerden belirli konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerden aktinometrik ölçümler yapılır.

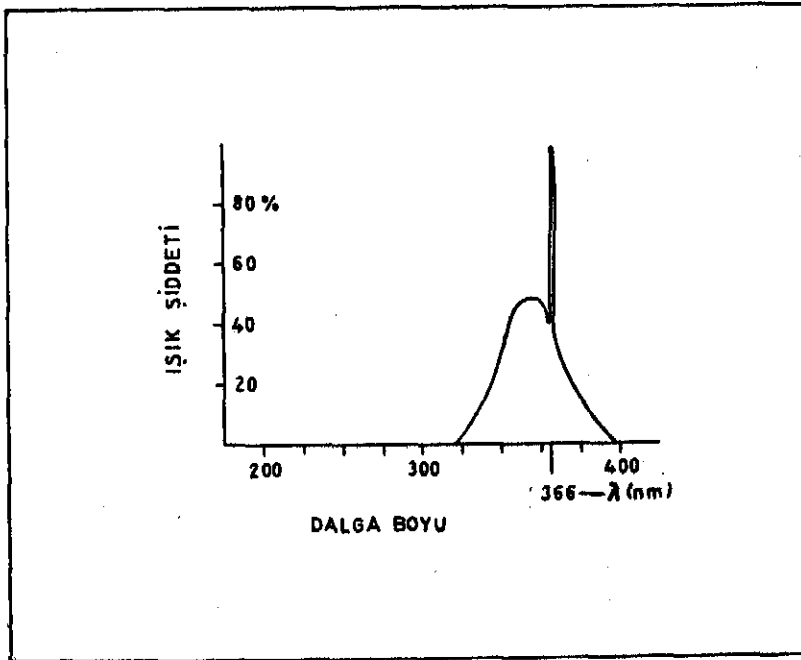
Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda (114-116), potasyum ferriokzalat'ın kimyasal aktinometre için çok uygun olduğu kabul edilmiş ve daha tutarlı hale getirilmesi yolunda çalışmalar yapılmıştır. Yeniden düzenlenen Hatchard ve Parker yöntemine göre aktinometre çözeltisi olarak kullanılan $\text{K}_3\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_4$ çözeltileri, anında Fe (III) ve $\text{C}_2\text{O}_4^{-2}$ çözeltilerinden hazırlanabilmektedir.

Deneylerde kullandığımız yakın ultraviyole ışık kaynağının, ışınma sistemi içersinde 10 cm. uzaklıktan tesbit edilen ışık şiddeti, EK 1'de detayı ile verilen yukarıdaki yöntem gereğince hesaplanmış ve 366 nm dalgaboyundaki gücü $(1.565 \pm 0.142) \times 10^{-7}$ eins./dk. veya 859 mikrowatt olarak saptanmıştır.

2.2. DENEYSEL DOZENEKLER

2.2.1. Işık kaynağı ve deneysel ışınma hücrelerinin seçimi

Klorpromazinin farklı pH' lardaki sulu çözeltilerinde yakın ultraviyole ışınma deneylerini yapabilmek üzere ışık kaynağı olarak maksimum geçirgenliği 366 nm olan filtre ile donatılmış, iki adet hidrogen ark lambası içeren, "Mineralight R-51" tipi (UV.-Prod. Inc, SanGabriel, CALIF) ışık kaynağı seçildi. Kataloktan alınan ışık kaynağının yüzde ışınma gücünün dalgaboyuna göre değişimi, şekil 2.20 ile verilmektedir ve potasyum ferriokzalat kimyasal aktinometre deneyleriyle (Bak bölüm 2.1.10) 10 cm filtre uzaklığından ışık şiddeti 859 mikrowatt olarak tesbit edilmiştir.



ŞEKİL 2.20 . Işık kaynağının dalgaboyuna karşı yüzde ışık şiddeti.

Işıma hücrelerinin seçiminde bir çok kriter düşünülmalıdır.

Bu özellikler şu şekilde derlenebilir:

- A) Işıma yapılacak dalgaboyu saptanmalı ve cam malzeme özellikleri karşılaştırılmalı,
- B) Hücre içersindeki çözeltinin azot atmosferinde kalması temin edilebilmeli,
- C) Sıcaklık kontrol edilebilmeli ve istenilen değerde tutulabilmeli,
- D) Işık gören alan ve ışık yolu sabit kalmalı veya kontrol edilebilmeli, oluşan ürünlerin çözeltide homojen olarak dağılımı sağlanabilmeli,
- E) Kullanılan hücreyle, anında ultraviyole, görünür bölge veya floresans spektrumları veya voltamogramları alınabilmeli,
- F) Kolay temizlenebilir olmalıdır.

İlk iki şıkka göre, yakın ultraviyole bölgede ışıma deneyleri için kuvars veya pyreks hücreler uygun düşmektedir ancak spektral kayıtların alınabilmesi için Beckmann 110-QS kuvars 10 mm-kare, ağzı kapaklı K 282/2x hücreler ve Aminco Bowman A296-62155, kuvars 10 mm - kare, ağzı açık hücreler tercih edilmiştir. Işıma süresince hücre içersinden azot gazı geçirilen deneylerde hücre ağzı, ışıma sonrası kapatılarak spektrumları alınmıştır. Elektrokimyasal çalışmalarda da ortam

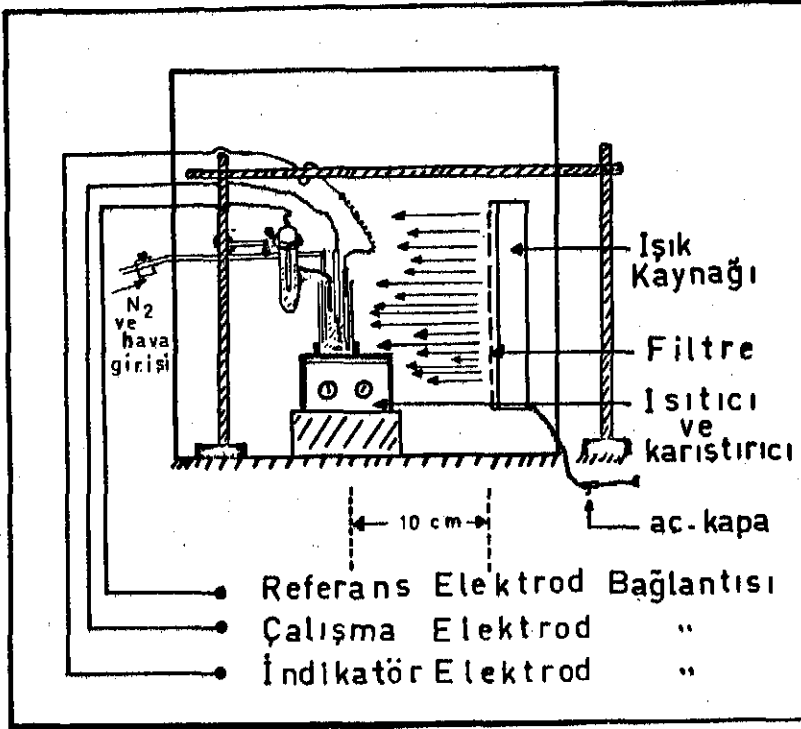
atmosferi hücre içersine yerleştirilen kılcal bir borudan sürekli gaz geçirilmesiyle temin edilmiş ve ortam homojenliği sağlanmıştır. Bu hücrelerle çalışmanın tek sakıncası sıcaklık kontrolü yapılamayıştır. Ancak çözelti sıcaklığı teletermometrik kayıtlarla 23-25°C'ta sabit tutulduğunda, ışıma süresince sıcaklık değişiminin, yirmi dakikalık tüm ışıma deneyleri süresince + 2.5⁰ C'tı geçmediği saptanmıştır (bak bölüm 3.3.)

2.2.2. Kullanılan Işıma Sistemleri

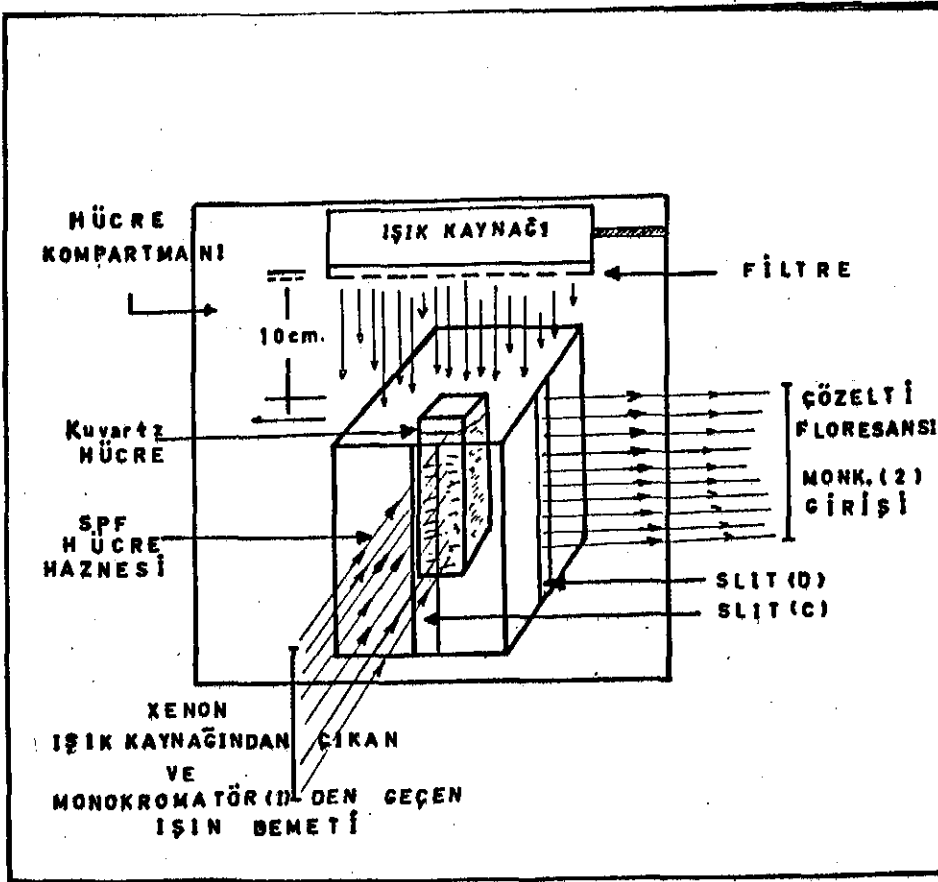
Klorpromazin ve oksit türevleriyle yapılan fotokimyasal deneylerde dört değişik yöntemin ve analiz tekniğinin esas alındığına değinilmiştir. Tüm yöntemlerde aynı ışık kaynağı ve ışıma hücreleri kullanılmalarına karşın, ışıma sistemlerinde bazı modifikasyonlar gerekli görülmüştür.

Işıma sistemi (A), elektrokimyasal uygulamalarda başarılı olurken aynı sistemdeki tüm elektrod bağlantıları kaldırılarak yapılan ışımalarda yapının ışıma süresince ultraviyole ve görünür bölge spektrumları kaydedilebilmiştir.

Işıma sistemi (B), spektrofotoflorometre hücre kompartmanında yapılan düzenlemelerle gerçekleştirilmiş ve ışıma süresince yapının floresans spektrumunda meydana gelen değişiklikler başarıyla kaydedilmiştir. Her iki ışıma sistemi şekil 2.21. ve 2.22 ile verilmektedir.



ŞEKİL 2.21. Işıma Sistemi (A)



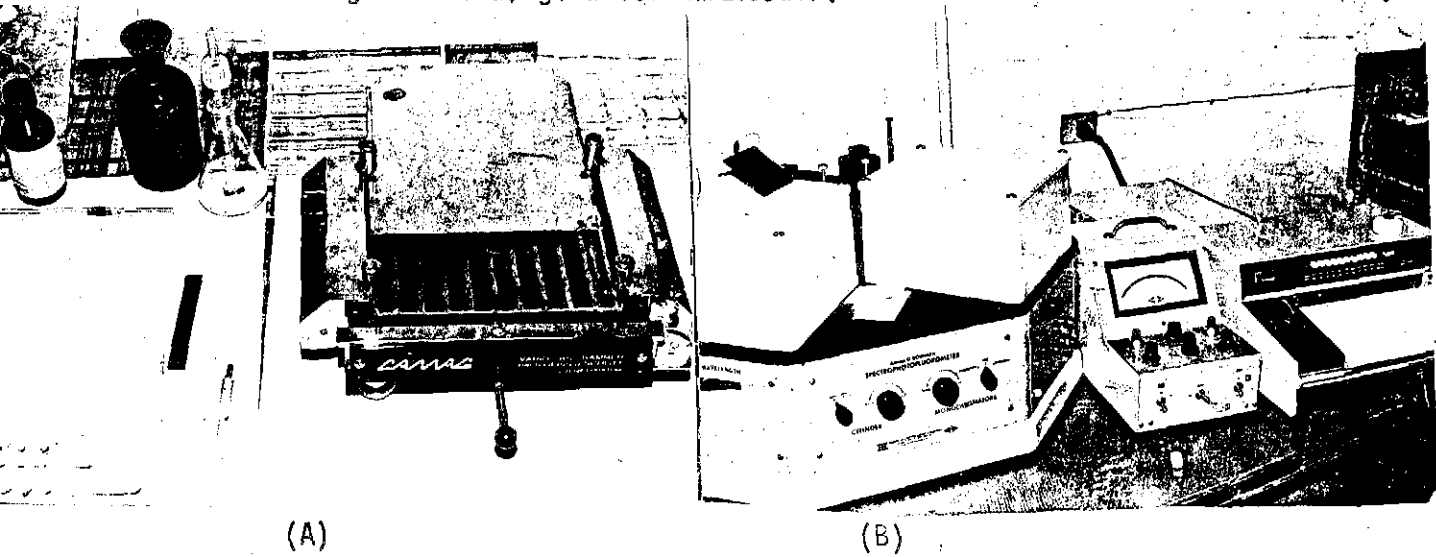
ŞEKİL 2.22. Işıma Sistemi (B)

2.2.3. Işıma Deneylerinde kullanılan cihazlar

Absorpsiyon spektrumları "Beckman DB-G T Grating "spektrofotometre ve buna bağlı olan "Beckman 10" yazıcısı kullanıldı. Aletin 100 mvoltluk yazıcı çıkışına bağlı olan "Heath model EU-805 tipi Universal Digital" aygıtla transmittans değerleri digital olarak okunabildi.

Işıma sistemi içersindeki karıştırma ve gereğinde başlangıç sıcaklık ayarı "Arthur H. Thomas Co., Philadelphia" dan temin edilen magnetik karıştırıcı ve ısıtıcı ile yapıldı ve yine ışımaya süresince izlenen sıcaklık artışları "YSI model 46" teletermometre kullanarak kaydedildi.

Floresans kayıtların alındığı "Aminco-Bowman spektrofotoflorometre" ve ince tabaka kromatografik çalışmaların yapıldığı "Gamac Vario-K-S" çemberinden bölüm 2.1.5 ve 2.1.6 da bahsedilmiştir. Bu cihazların fotoğrafları aşağıda verilmektedir.



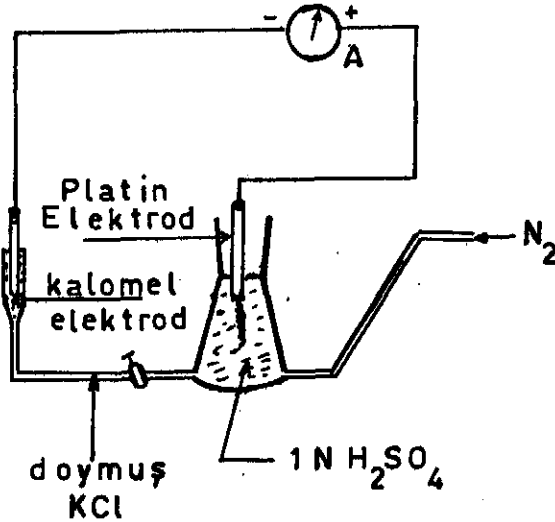
ŞEKİL 2.23.

(A) VARIO K-S ÇEMBERİ

(B) SPEKTROFOTOFLOROMETRE CİHAZI

Işıma süresince, özellikle nötral klorpromazın çözeltilerinde pH değişimini kaydedebilmek için "Fotovolt model III" pH metre ve buna bağlı "Varian model A-25 tipi" yazıcı kullanıldı. Yazıcı deneysel çalışmalardan önce pH'sı 1 ile 5 arası değişen tampon çözeltilerle kalibre edilmiştir.

Elektro oksidasyon voltamogramlarının ışına sistemi (A) içerisinde üçlü elektrod düzeniyle kayıt şekline bölüm 2.1.7 de değinilmişti. Referans olarak kullanılan doymuş kalemel elektrod potansiyeli kontrol sonrası sabit kabul edilerek, kullanılan platin elektrodlar referansa karşı sıfıra yakın akım gösterene kadar temizlenerek bekletildi. Yüksek akım gösteren platin elektrodlar, şekil 2.24 le verilen temizleme düzeyi içerisinde referansa karşı kısa devreye bağlanarak, önceleri 10-15 mikroamper akım gösteren mikroampermetrenin birkaç saat sonrasında sıfıra düşmesi sağlandı.



ŞEKİL 2.24. Platin elektrodu temizlemek için kullanılan düzenek

Elektron paramagnetik rezonans spektrumları Üniversitemiz Fizik Enstitüsünde mevcut "Varian model E-15 EPR " la kaydedilmiştir ve yine aynı bölümle işbirliği sonunda geliştirilmiş olan puls polarografisi, "Heath model EDA 19-2 " polarografi ünitesinde yapılan sistemik değişikliklerle analizlerde kullanılmıştır.

2.3. Deneylerin analizi için kullanılan istatistiksel metodlar

Deneylerin analizi ile elde edilen sayısal değerler ortalama standart hata şeklinde ifade edilmiştir. Ortalama ve standart hatalar muhtemelen istatistiksel metodlarla (Goldstein, 1971) hesaplanmıştır ve deneylerdeki parametrelere göre ortalamalar arasındaki farkın önem kontrolü "Student'in t testi" ile incelenmiştir (98). İki doğrunun eğimleri arasındaki farkın önem kontrolü aşağıdaki formüle tanımlıdır.

$$t = \frac{b - b'}{s_{xy} \cdot (1/SS_x + 1/SS_{x'})^{1/2}}$$

Bu formülde

b ve b' = doğruların eğimleri,

$$s_{xy}^2 = 1/N-2 (\sum y^2 - (\sum y)^2/N - b (\sum xy - \sum x \cdot \sum y/N))$$

$$SS_x \text{ ve } SS_{x'} = \sum x^2 - (\sum x)^2/N$$

$\sum x$ = x değerlerinin toplamı,

$\sum x^2$ = x değerlerinin karelerinin toplamı

Σy = y değerlerinin toplamı,

Σy^2 = y değerlerinin karelerinin toplamı,

Σxy = x ve y değerlerinin çarpımının toplamı,

N = deneysel değerlerin toplam sayısı.

Bulunan t değerine isabet dene p değeri, ait olduğu serbestlik derecesinde özel tablodan tayin edilmiştir. P < 0.05 ise karşılaştırılan parametreler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğuna hükmedilmiştir.

Deneysel değerler arasındaki doğrusal ilişkilerde gerekli korelasyon ve eğim hesabı şu şekilde yapılmıştır. Bir doğrunun matematiksel ifadesi $y = mx + c$ ise doğrunun eğimi aşağıdaki formülle verilir.

$$m = \frac{N \Sigma xy - \Sigma x \cdot \Sigma y}{N \Sigma x^2 - (\Sigma x)^2}$$

Aşağıdaki formül yardımıyla her doğru için korelasyon katsayısının hesaplanması gerekmektedir:

$$r = \frac{N \Sigma xy - \Sigma x \cdot \Sigma y}{\sqrt{(N \Sigma x^2 - (\Sigma x)^2)(N \Sigma y^2 - (\Sigma y)^2)}}$$

3. SONUÇLAR

3.I. Işıma süresince Ultraviyole ve Görünür Bölge

Spektrumlarının Takibi

Absorpsiyon spektrumlarının ultraviyole ışına süresince değişimi, klorpromazin çözelti özelliğine özgü farklılıklar göstermektedir.

3.I.I. Havasız uzaklaştırılmamış çözeltilerde ışına

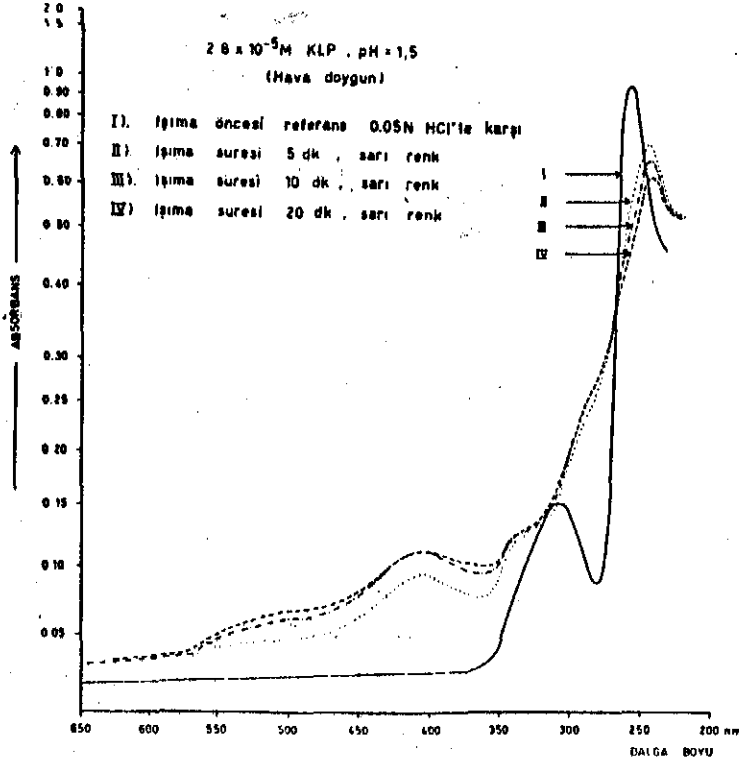
deneyleri

Işıma yapılacak hücredeki çözeltinin ışına öncesi sıcaklığı, karıştırıcı-ısıtıcı ile sabitlenerek, teletermometrik kontrolleri yapıldı. Genellikle 23-25°C başlangıç sıcaklığında ve 2.8 ile 5.6x10⁻⁵ M Klorpromazin içeren, pH'sı 0.08 ile 6 arasında değişen çözeltilerinden, ışına öncesi referans çözücüye karşı spektrumları kaydedildi. Işıma süresi kronometrik olarak takib edilen yakın ultraviyole ışına deneyleri ($\lambda_{\text{mak.}} = 366 \text{ nm}$), belirli sürelerde durdurularak anında spektrumları kaydedildi. Örnek bir spektral kayıt pH=1.5 (0.05 N HCl) için şekil 3.01 de verilmektedir.

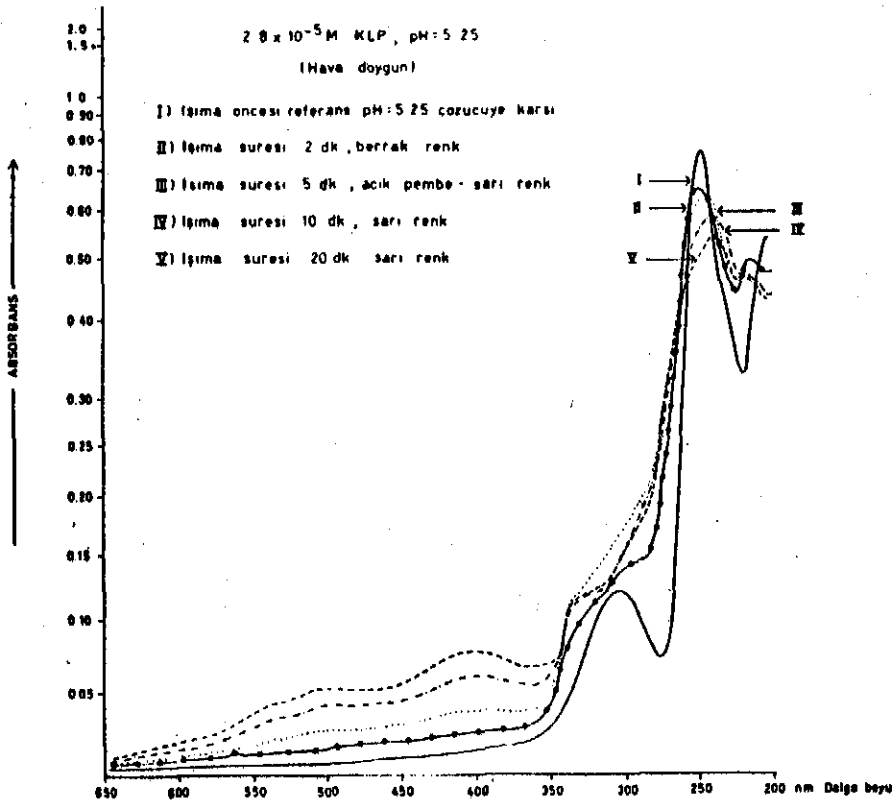
Berrak klorpromazin çözeltisinde ışınanın ilk iki dakikasında berraklık kaybolurken sırasıyla pembe ve ışınanın devamında (Şekil 3.01. ve 3.02) sarı-pembe ve sarı renk oluştuğu görüldü. Hava doygun bu çözeltilerdeki ışına süresince izlenen spektral değişiklikler : 265 nm ve 247

nm de isobestik noktalar verecek şekilde, 256 nm deki $\pi - \pi^*$ bandında 242 ± 3 nm'ye kayma, 310 nm deki $n - \pi^*$ bandında ise 350 ± 5 nm ve 275 ± 3 nm de belirginleşen yaygın absorpsiyon artışı ve 400 ± 5 nm de yeni bir spektral oluşumdur. Yirmi dakikalık ışık süresi tüm spektral değişikliklerin dengeye ulaştığı süre olarak, tüm ışık deneyleri için yeterli bulunmuştur. Bu süre sonunda iki bandla karakterize klorpromazin spektrumu yerine, muhtemelen oksit türevlerinin oluştuğunu karakterize eden dört bantlı spektrumlara dönüşüm tamamlanmaktadır.

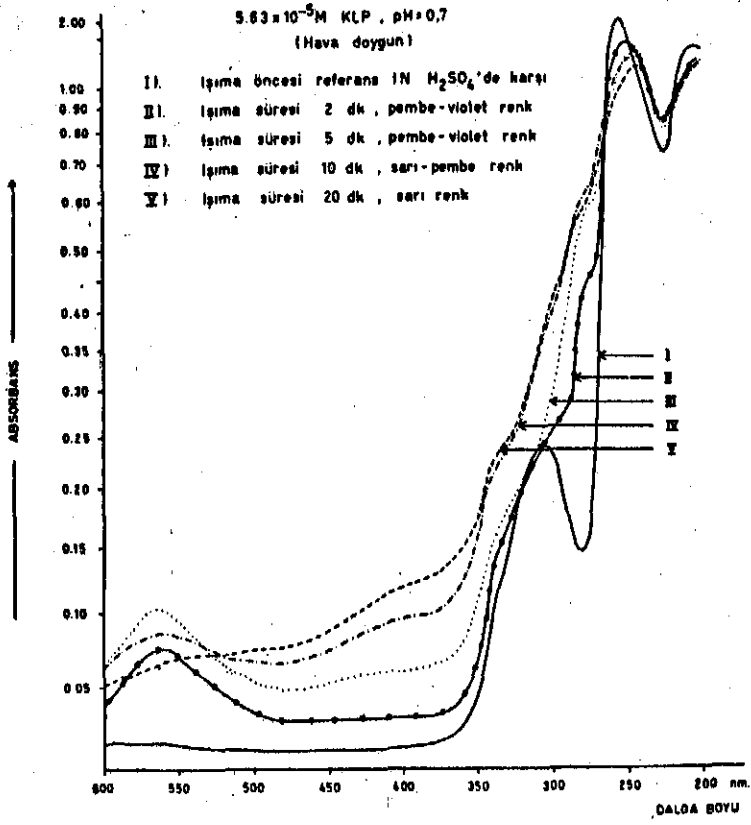
Klorpromazin sülfoksit veya diğer oksit türevlerinin oluşumunu direkt olarak göstermek imkansız olduğundan, tanımlama çalışmaları sadece ince tabaka kromatografik yöntemle karşılaştırmalı değerlendirmelerle yapıldı. Işık sonrası örneklemelerle, pH = 1.5 da kromatogramlarda sadece sülfoksit lekesi belirgindi. Yine de bu kanıtlama renksiz olan klorpromazin sülfoksit ($\lambda_{\text{mak}} = 240, 275, 238$ ve 342 nm) dışında ortamda mevcut 400 nm de maksimum absorpsiyon veren oluşumu tariflemektedir. Işık deneyleri 5×10^{-3} molar klorpromazin konsantrasyonlarına varan çözeltilerde tekrarlandığında renk oluşumunu şiddetlendiği ve kromatogramlarda R_f değeri 0.55 olan bir lekenin belirginleştiği görüldü.



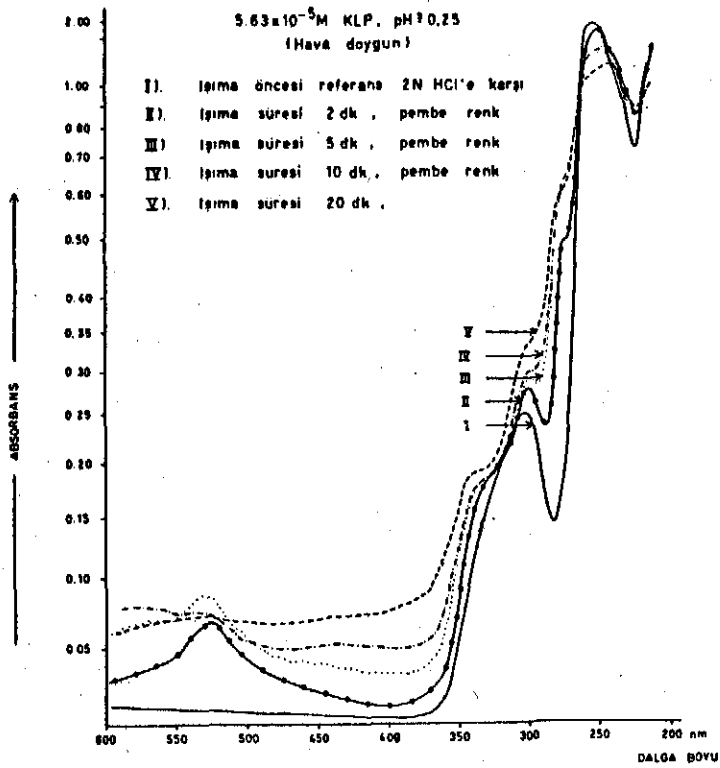
ŞEKİL 3.01. Belirli ışırma sürelerinde klorpromazın çözeltisinin (pH=1.5,HCl) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.



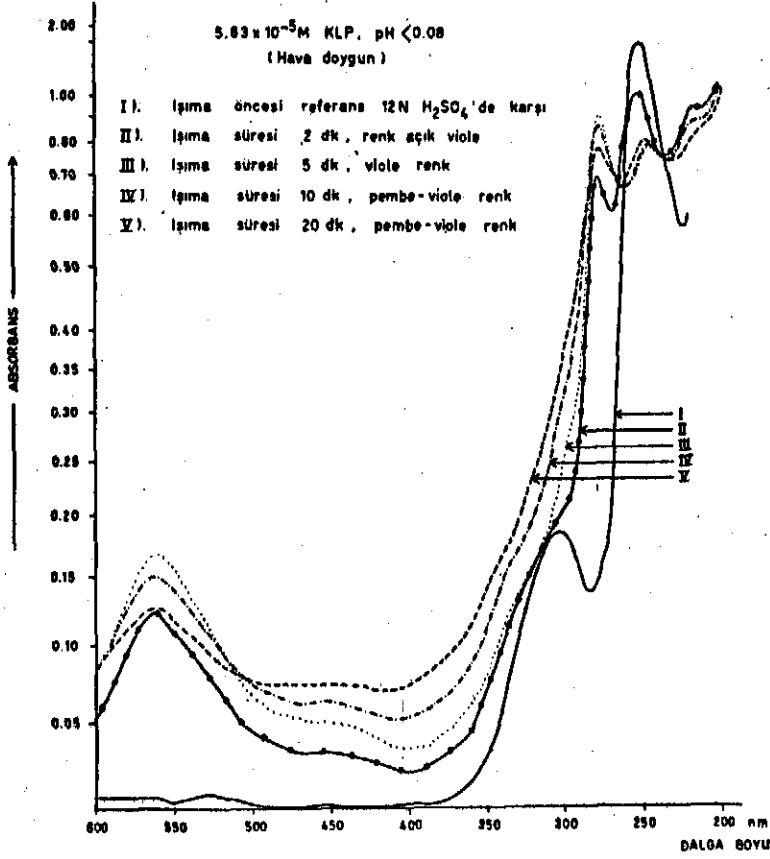
ŞEKİL 3.02. Belirli ışırma sürelerinde klorpromazın çözeltisinin (pH =5.25) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları



ŞEKİL 3.03. Belirli ışırma sürelerinde klorpromazin çözeltisinin (pH =0.7, H₂SO₄) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.



ŞEKİL 3.04. Belirli ışırma sürelerinde klorpromazin çözeltisinin (pH =0.25, HCl) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.



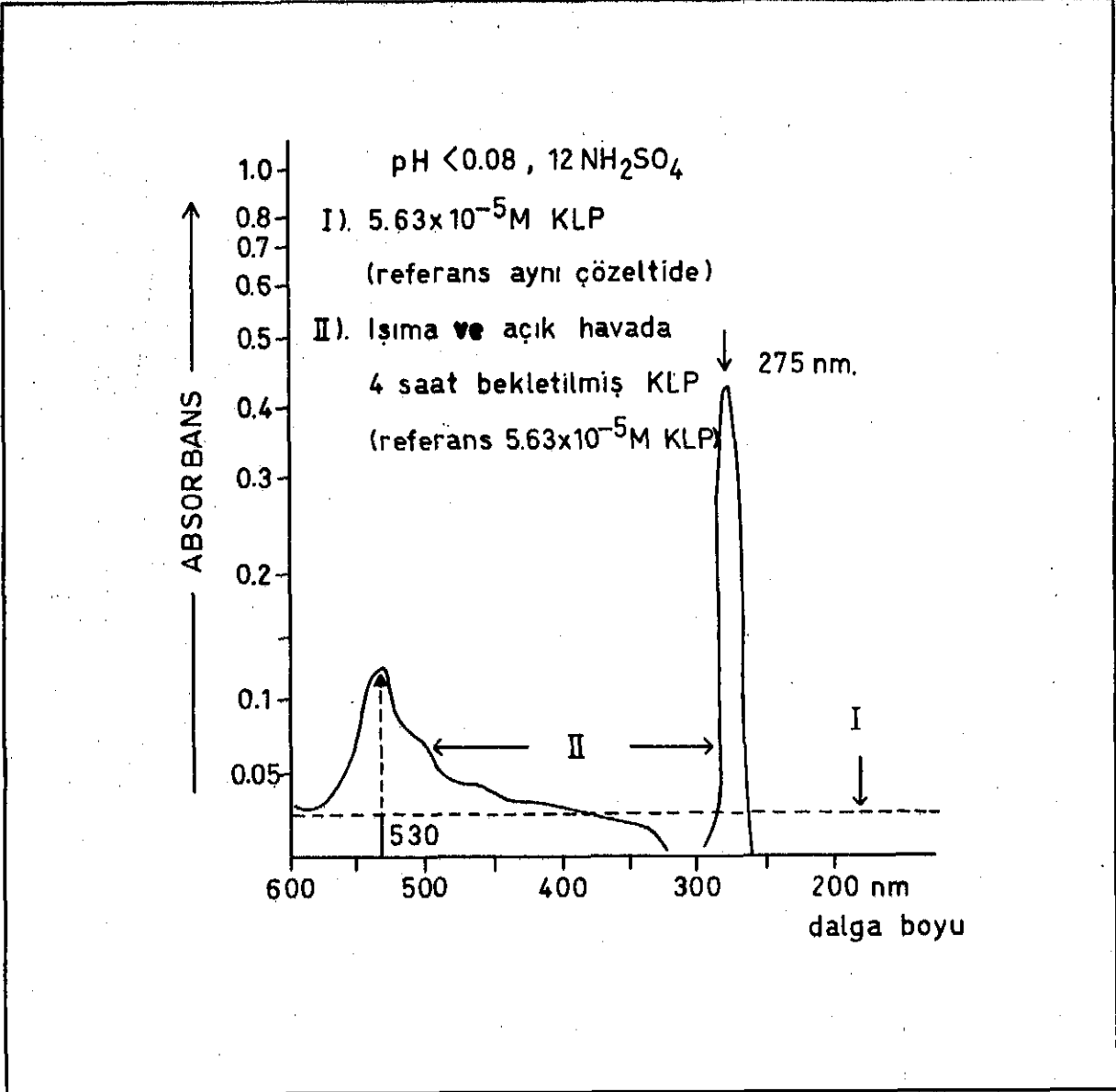
ŞEKİL 3.05. Belirli ışına sürelerinde klorpromazin çözeltisinin (pH = 0.08, H₂SO₄) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.

Tüm ışınma deneylerinde 580 ile 400 nm arasındaki görünür bölgede temel absorpsiyon artmaktadır. Özellikle ışınmanın ilk beş dakikasında ortaya çıkan radikalik ara yapıların kararlı kılınması için 1 N H₂SO₄, 2 N HCl, 12 N H₂SO₄ gibi kuvvetli asidik çözeltilerde yapılan deneylerde, ilki 530 nm de, ikincisi 565 nm de olan iki absorpsiyon bandı yükselmektedir. İzlenen spektral değişiklikleri içeren örnek spektrumlar şekil 3.03, 3.04, 3.05 ile verilmektedir.

1 N H₂SO₄ ve 12 N H₂SO₄ gibi çözücülerde (Şekil 3.03 ve 3.05) ilk dakikalarda maksimuma ulaşan ve ışınma devamınca azalan 565 nm deki band,

2 N HCl çözeltilerinde izlenen ve klorpromazin semikinon radikaline ait 530 nm deki bantdan (BAK BÖLÜM 1,5.1) tamamen farklıdır. Çözücü özelliğine bağlı olan bu farklı oluşum, azot atmosferi altında yine 2 N HCl ile yapılan ışımalarda da, ortaya çıkmaktadır. Sülfürik asidin çözeltideki elektron afinitesini arttırması, klorpromazin yapısından kolay elektron koparılmasına ortam hazırlaması, ışımanın temel hareket yönünün klorpromazin semikinon ara radikal oluşumdan geçerek (530 nm) ikinci bir elektron kaybı ile fenazotonyum iyonuna veya benzeri bir diradikalik yapıya dönüştüğünü düşündürmektedir. Bu bulgu esr veya elektrokimyasal sonuçlarla desteklenmektedir.

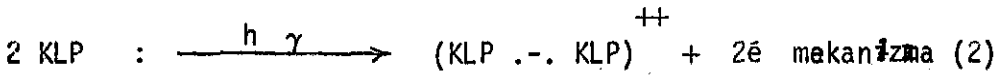
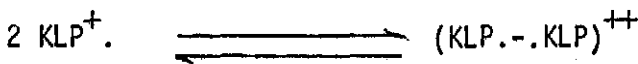
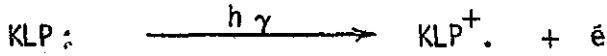
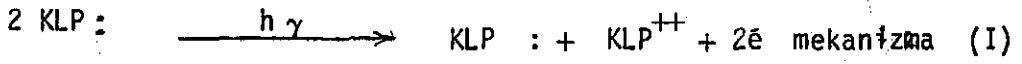
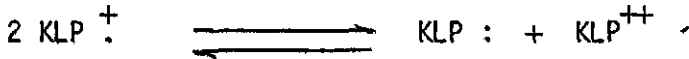
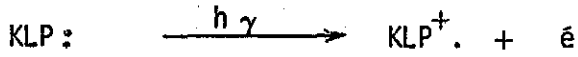
Kuvvetli asitli ortamda moleküler oksijen mevcut olmasına rağmen ışıma sonunda herhangi bir oksit türevinin oluşmadığı ince tabaka kromatogramlarıyla kanıtlanmıştır. Pembe-viyole renkli bu çözeltilerde diradikal absorbanı sönmekte ve sadece 530 nm de absorbanı gösteren semikinon radikali kararlı kalmaktadır. (Şekil 3.06) Semikinon radikali şekil 3.06 ile verilen spektrumdan da görüldüğü gibi 530 nm ve 275 nm deki absorbanı bantlarıyla karakterizedir. Moleküler oksijeni ortamdaki kısmen azot gazı geçirerek atılmış 2N HCl çözeltilerinde de 565 nm absorbanı ışımayla yükseldiği görülmektedir. Bölüm 3.4. da verilen floresans bulgular, azot atmosferinde ışımayla klorpromazin molekülünde uyarılan elektronların sistemler arası geçişinin yavaşladığını ve floresansının şiddetlendiğini göstermektedir. Bu nedenle yavaşlayan elektron aktarımıyla tüm asidik çözeltilerde önce 565 nm de absorbanı yükseldiği ve sonrasında ise 530 nm de semikinon radikalinin oluştuğunu belirlemektedir.



ŞEKİL 3.06. Kuvvetli asidik klorpromazin çözeltilisinde (12 N H₂SO₄) semikinon radikalinin ultraviyole ve görünür bölge spektrumlarında tanımı. Spektrum, şekil 3.05 le verilen yirmi dakika ışıma süresi sonunda, dört saat bekletildikten sonra referans klorpromazin çözeltilisine karşı kaydedilmiştir.

Kuvvetli asidik çözeltilerde ışığa etkisiyle ortaya çıkan foto kimyasal reaksiyonlar üzerinde iki değişik mekanizma önerilebilir. Gerek spektroskopik analizlerin sonuçlarını yorumlarken, gerekse ilerki çalışmalarda konuya yaklaşımı izah edebilmek için bu mekanizmalar aşağıda verilmektedir:

pH \leq 0.7 için



KLP : Klorpromazin (Absorpsiyon bandı 256 nm ve 310 nm)

$\text{KLP}^{\cdot+}$: Klorpromazin semikinon radikali, asid kararlı (Absorpsiyon bandı 275 nm ve 530 nm)

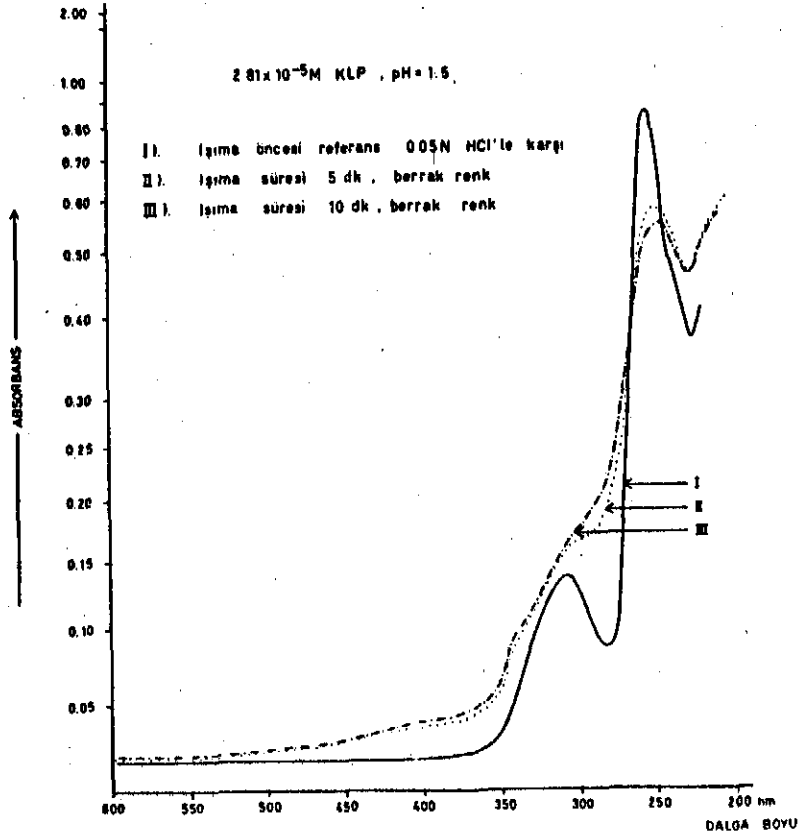
KLP^{++} Aktif fenazotinyum iyonu, (muhtemel absorpsiyon bandı 275 nm. ve 565 nm)

$(\text{KLP} \cdot\cdot\text{KLP})^{++}$ Aktif dikasyon radikal (muhtemel absorpsiyon bandı 275 nm ve 565 nm).

Her iki mekanizmadan da görüleceği gibi ışıma süresince, özellikle ilk on dakika içersinde 565 nm deki absorpsiyon bandı, iki muhtemel farklı yapıya özgü olabilir ve ışıma sonrası bu aktif ara yapılar hızla kararlı semikinon radikaline dönüşmektedir. Yine her iki mekanizmada da iki total elektron aktarımı olabilir ve daha sonra önerilecek olan moleküler oksijenin mekanizma üzerindeki etkinliği bu aktarımla izah edilebilmektedir.

3.1.2. Havası uzaklaştırılmış çözeltilerde ışıma deneyleri:

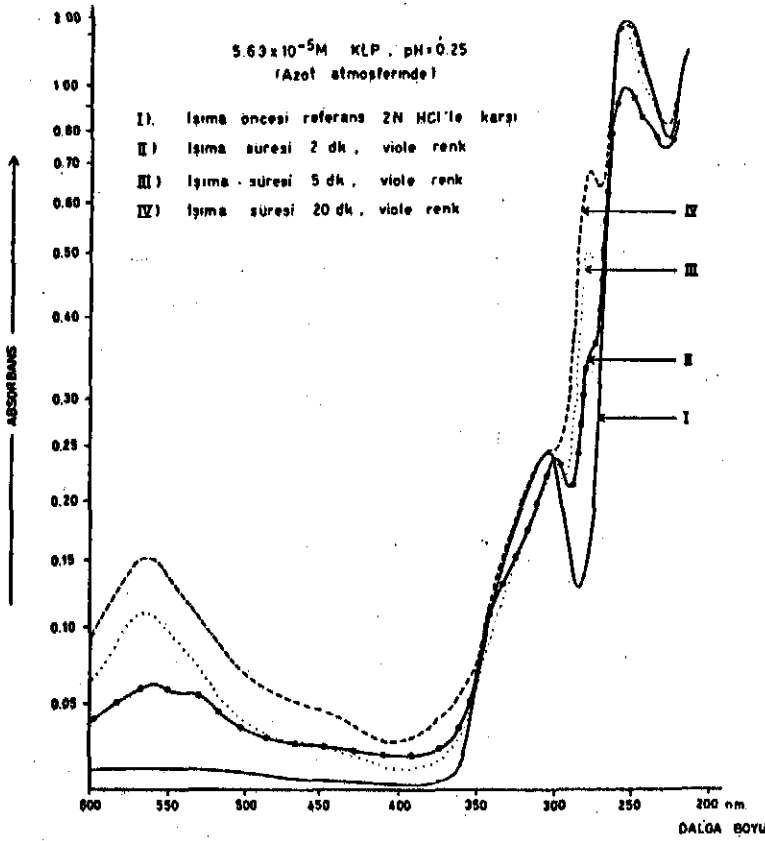
Klorpromazin foto oksidasyon reaksiyonu üzerinde moleküler oksijen veya ortamdaki suyun etkisini araştırabilmek ve oksit türlerinin oluşumunda oksijen atomunun kaynağını belirleyebilmek için düzenlenen iki grup çalışmadan ilkinde, ışıma öncesi ve ışıma süresince çözeltiden azot gazı geçirilen deneyler yer almaktadır. 5.6×10^{-5} ve 2.8×10^{-5} molar klorpromazin içeren çözeltilerden ışıma öncesi 15 dakika ve ışıma süresince azot gazı geçirilerek ve bu şekilde kısmen oksijenden arıtılan çözeltilerin spektrumları, belli ışıma sürelerinde kuvars hücrenin ağzı kapatılarak alındı, şekil 3.07 ve 3.08 le örnek spektral kayıtlar verilmektedir.



ŞEKİL 3.07. Belirli ışırma sürelerinde, oksijeni uzaklaştırılmış klorpromazin çözeltilerinin (pH = 1.5, HCl) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.

Kısmen oksijeni uzaklaştırılmış olan ve pH'sı 0.7 ile 5.0 arasında bulunan tüm klorpromazin çözeltilerinde ışımayla izlenen spektral değişiklikler aynıdır: 256 nm deki $\pi - \pi^*$ bandında zamanla azalma ve 245 ± 3 nm ye kayma, 310 nm deki $n - \pi^*$ bandında ışırma başlangıcından itibaren bozulma

ile difüz bir dağılım , 600-350 nm ler arasındaki temel absorpsiyonda artış. Işıma sonunda renklenme olmamaktadır ancak hava ile temas halinde bekletilen çözeltilerde, kısa sürede sarı renk oluşumu ve oksijenli ortamdaki ışına deneylerinden kaydedilen spektrumlara dönüşüm izlenmiştir. İnce tabaka kromatografik analizlerde herhangi bir oksit oluşumuna ait leke izole edilememiştir. Ne var ki, yeterli azot geçirilirse dahi mutlak oksijensiz ortam temini imkansızdır ve geçerli mekanizma yavaşlatılmış ancak durdurulmamıştır.



ŞEKİL 3.08. Belirli ışına sürelerinde, oksijeni uzaklaştırılmış klorpromazinin çözeltilerinin (pH = 0.25, HCl) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.

Azoit atmosferi altında pH'sı 0.7 den daha düşük olan sülfürik asidli ortamda radikalik ara yapıların spektrumları fazla etkilemezken hidroklorik asidli çözeltilerde (şekil 3.08) 565 nm deki absorbansın kararlılığı, oksijensiz ortamda da kararlı semikinon radikaline dönüşü belirlemektedir. Kromatograflarda yine oksit türevine ait herhangi bir leke izole edilememiştir.

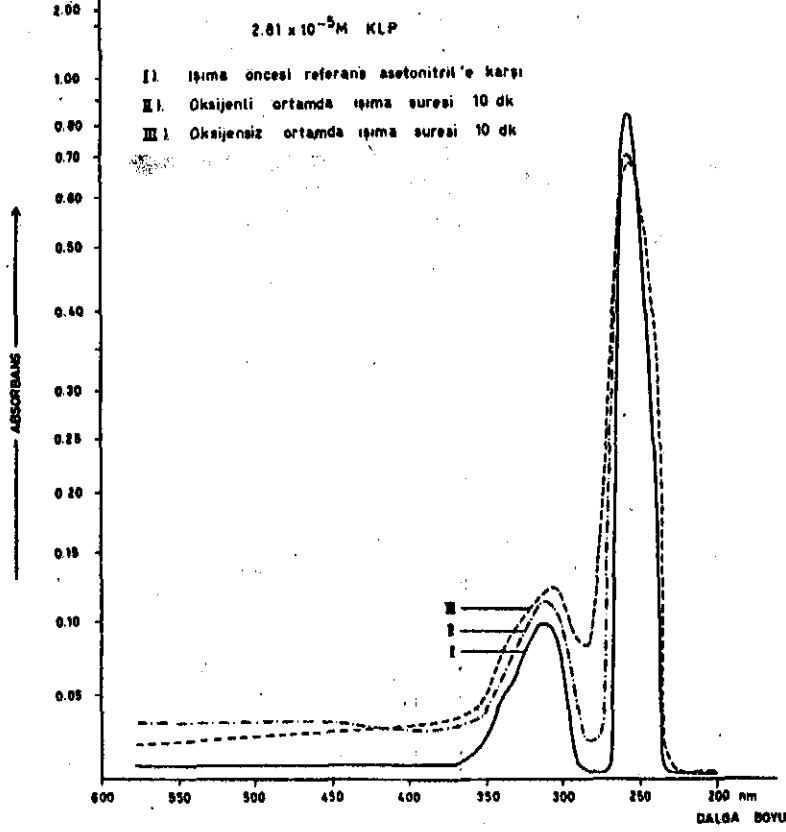
3.1.3. Moleküler Oksijen Etkisi

İkinci grup deneylerde moleküler oksijenin susuz ortamlarda klorpromazin oksit oluşumuna yol açıp açmadığını belirleyebilmek amacıyla, klorpromazinin 2.8×10^{-5} molar asetonitril çözeltileriyle çalışıldı. Kullanılan çözücü proanalizdir ve kullanılmadan önce rotoevaporatörde destile edilmiştir.

Moleküler oksijenli veya azot gazı geçirilmiş asetonitril çözeltilerinde yirmi dakikalık ışımaya süresi içerisinde, klorpromazin ultraviyole spektrumu çok az değişime uğradı. 256 nm. ve 310 nm.deki $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ spektral bantlarında ışımaya süresince yavaş bir azalma (şekil 3.09) izlenirken band kayması da görülmedi. 256 nm deki spektral bandın ışımaya süresince azalması üzerinden hesaplanan kuvantal verimler (bölüm 3.13.) yapının oksijenli ve susuz ortamlarda çok düşük kuvantal verimle tüketildiğini belirlemektedir. Işımanın ilk iki dakikası içerisinde pH'sı 5.25 olan oksijenli ve sulu çözeltilerde kuvantal verim (φ_{256}) 0.111 iken,

aynı süre içersinde asetonitril çözeltisindeki kuvantal verimi 0.017 olarak hesaplanmıştır. Diğer değerler Tablo 3.01 de verilmektedir.

Bir saati aşan uzun süreli ışımalar sonunda oksijenle doymuş asetonitril çözeltilerinin berrak rengi kaybolmakta ve açık sarı renklenme belirginleşmektedir ve 600-350 nm lerarası temel absorpsiyon bantı artarken diğer iki ana bantta bozulma olmamaktadır. İnce tabaka kromatografisinde uzun süreli ışımalar sonrası yapılan analizden üç değişik R_f değerinde leke izole edilmiştir ve bunlardan biri sülfoksit R_f değerine uymaktaysa da sprayleme sonrasındaki kromatografik renk belirtisi tanımını zorlaştırmaktadır. Fotokimyasal reaksiyonlar susuz ortamda farklı mekanizma ve son ürünlerle karakterize sonuçlar vermektedir. Ancak oksit türevlerinin foto sentezi mevcut olsa dahi sadece moleküler oksijen varlığı kinetiği yeterli kılmamakta ve susuz ortamda da mekanizma yavaşlamakta veya durmaktadır. Benzeri bulgular susuz metanolde ve ethanolde de yapılan çalışmalarda 256 nm dalga boyundaki ışımalar için not edilmiştir. (60,92).



ŞEKİL 3.09. Belirli ışıma sürelerinde klorpromazin susuz asetonitril çözeltilerinin ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.

3.1.4. Kuantal verimin hesaplanması ve ışıma süresince değişimi

Fotokimyasal reaksiyonlarda herhangi bir X yapısının oluşum veya bozunma kuantal verimi (ϕ_x), daha önce bölüm 1.3.1.1. de de değinilen aşağıdaki formülle tariflidir:

$$\phi_x = \frac{\text{Birim zamanda oluşan veya bozunan X molekül sayısı}}{\text{Birim zamanda absorplanan kuant sayısı}} \quad (1)$$

Bu parametrenin hesaplanma şekli referanslardan alınmıştır (60,117).

Ancak hesaplama yöntemi detaylı olarak sunulacaktır.

C_0 başlangıç konsantrasyonundaki X yapısı t ışıma süresi içerisinde

C_t konsantrasyonuna azalıyorsa, aynı sürede tüketilmiş olan molekül sayısı şu şekilde hesaplanır:

$$N = \text{Avagadro sayısı, } 6.03 \times 10^{23}$$

$$V = \text{Işıma yapılan hacim, (lt.) ise}$$

$$\text{Tüketilen molekül sayısı : } (C_0 - C_t).N.V.$$

$$\text{Pay, payda } C_0 \text{ ile çarpılırsa : } (1 - C_t/C_0).N.V.C_0.$$

Işıma süresince oluşan veya bozunan X fraksiyonu "r" ile tanımlanırsa,

$$r = 1 - C_t/C_0 = 1 - K A_t / K A_0 = 1 - A_t/A_0 \text{ olur. (2)}$$

A_0 = Ultraviyole veya görünür bölgedeki kalibrasyon yapılabilen spektral bandında ışıma öncesi absorpsiyon değeri. Klorpromazin için 256 nm deki $\pi-\pi^*$ bandı kullanılmıştır.

A_t = t ışıma süresi sonunda aynı dalgaboyundaki absorpsiyon değeri

K = Orantı katsayısı, Klorpromazin için 0.0452 gr/lt olarak

256 nm deki spektral bandından saptanmıştır (bak sayfa 66).

t ışıma süresince bozunan klorpromazin

$$\text{molekül sayısı} = C_0 . N . V . r$$

$$\text{Birim sürede bozunan klorpromazin molekül sayısı} = \frac{C_0 . N . V . r}{t} \quad (3)$$

Birim zamanda absorplanan kuvant sayısı aktinometre deneylerinde (EK 1)

9.43×10^{16} foton/dk. olarak saptanmıştır. Formül 1,2 ve 3 kullanılarak

klorpromazinin $\pi-\pi^*$ bandındaki spektral azalmadan hesaplanabilecek olan kuvantal verim ifadesi yazılacak olursa:

$$\begin{aligned}\varphi_{256} &= \frac{C_0 (\text{mol/l}) \cdot V (\text{l}) \cdot N (\text{molekül/mol}) \cdot r}{I_0 (\text{foton/dk.}) \cdot t (\text{dk})} \\ &= \frac{C_0 \cdot V \cdot N \cdot (I - A_t/A_0)}{I_0 \cdot t} \quad \text{olur.} \quad (4)\end{aligned}$$

Klorpromazinin 256 nm deki absorpsiyon ölçümlerinde bölüm 2.1.4.de verilen üç noktalı spektrofotometrik değerlendirme kullanılmıştır. Örnek bir hesaplama aşağıda verilmektedir:

Işıma öncesi	pH = 5.25	Işıma sonrası	t = 5 dk.
	$C_0 = 2.8 \times 10^{-5} \text{ M}$		$A_{t=5} = 0.1462$
	$A_0 = 0.3045$		$r = 1 - \frac{0.1462}{0.3045}$
			$r = 0.5198$

Formül (4) te yerine konursa:

$$\begin{aligned}\varphi_{256} &= \frac{2.814 \times 10^{-5} \cdot 3 \times 10^{-3} \cdot 6.023 \times 10^{23} \cdot 0.5198}{9.43 \times 10^{16} \cdot 5} \\ &= 0.056 \quad \text{olarak hesaplanmıştır.}\end{aligned}$$

Benzeri hesaplamalarla elde edilen kuvantal verimin , klorpromazin çözelti pH'sı, ışına süresi ve çözücü özelliği ile değişimi Tablo 3.01. de verilmektedir. Kuvantal verimin değerlendirilmesinde kullanılan r değerlerinin ışına süresince değişimi de, fotokimyasal reaksiyonla tükelen klorpromazin fraksiyonunu belirlemesi açısından önemlidir ve bu değerlerde Tablo 3.02 de verilmektedir.

pH'sı 5.25 ile 1.5 arasında olan klorpromazin çözeltilerinde ışına süresince izlenen spektral değişiklikler ve hesaplanan r değerleri hemen hemen aynıdır ve r değerlerinin ışına süresince farklı eğimde iki doğru boyunca arttığı görülmektedir. Klorpromazin moleküllerinin tüketimi ışımamanın ilk dakikalarında hızlı ve tüm pH larda aynı eğimle olsaydı da, altıncı dakikadan sonra ışımamanın devamında, kuvvetli asidik çözeltilerde sabit kalır ve nötral veya zayıf asidik ortamlarda ise farklı eğimle yirmi dakika içersinde 1.0 değerine ulaşır. r değerinin 1.0 olması, tüm klorpromazinyapısının tüketildiğini belirlemektedir (Şekil 3.10).

TABLO 3.01. 2.8×10^{-5} M Klorpromazin, içeren çözeltilerde 256 nm. spektral bandı üzerinden hesaplanan kuvantal verimin (λ_{256}), ışık süresi ve çözelti özellikleri ile değişimi.

OKSİJEN ATMOSFERİNDE YAPILAN IŞIK DENEYLERİ

ÇÖZELTİ pH' SI	IŞIK SÜRESİ			
	2 DK.	5 DK.	10 DK.	20 DK.
5.25	0.111	0.056	0.039	0.024
4.15	0.103	0.059	0.042	0.027
1.50	0.099	0.061	0.041	0.027
0.70	0.088	0.051	0.028	0.017
0.25	0.035	0.033	0.027	0.019
< 0.08	0.118	0.079	0.039	0.021
Asetonitril	0.017	0.011	0.011	0.009

AZOT ATMOSFERİNDE YAPILAN IŞIK DENEYLERİ

ÇÖZELTİ pH' SI	IŞIK SÜRESİ			
	2 DK.	5 DK.	10 DK.	20 DK.
5.25	0.135	0.064	0.040	0.024
4.15	0.104	0.064	0.038	0.019
1.50	0.099	0.060	0.041	0.027
0.70	0.093	0.067	0.043	0.025
0.25	0.033	0.035	0.031	0.021
< 0.08	0.147	0.083	0.054	0.030
Asetonitril	0.000	0.011	0.011	0.090

TABLO 3.02. 2.8×10^{-5} M Klorpromazin içeren çözeltilerde 256 nm. spektral bandı üzerinden hesaplanan "r" değerinin ışık süresi ve çözelti özellikleri ile değişimi.

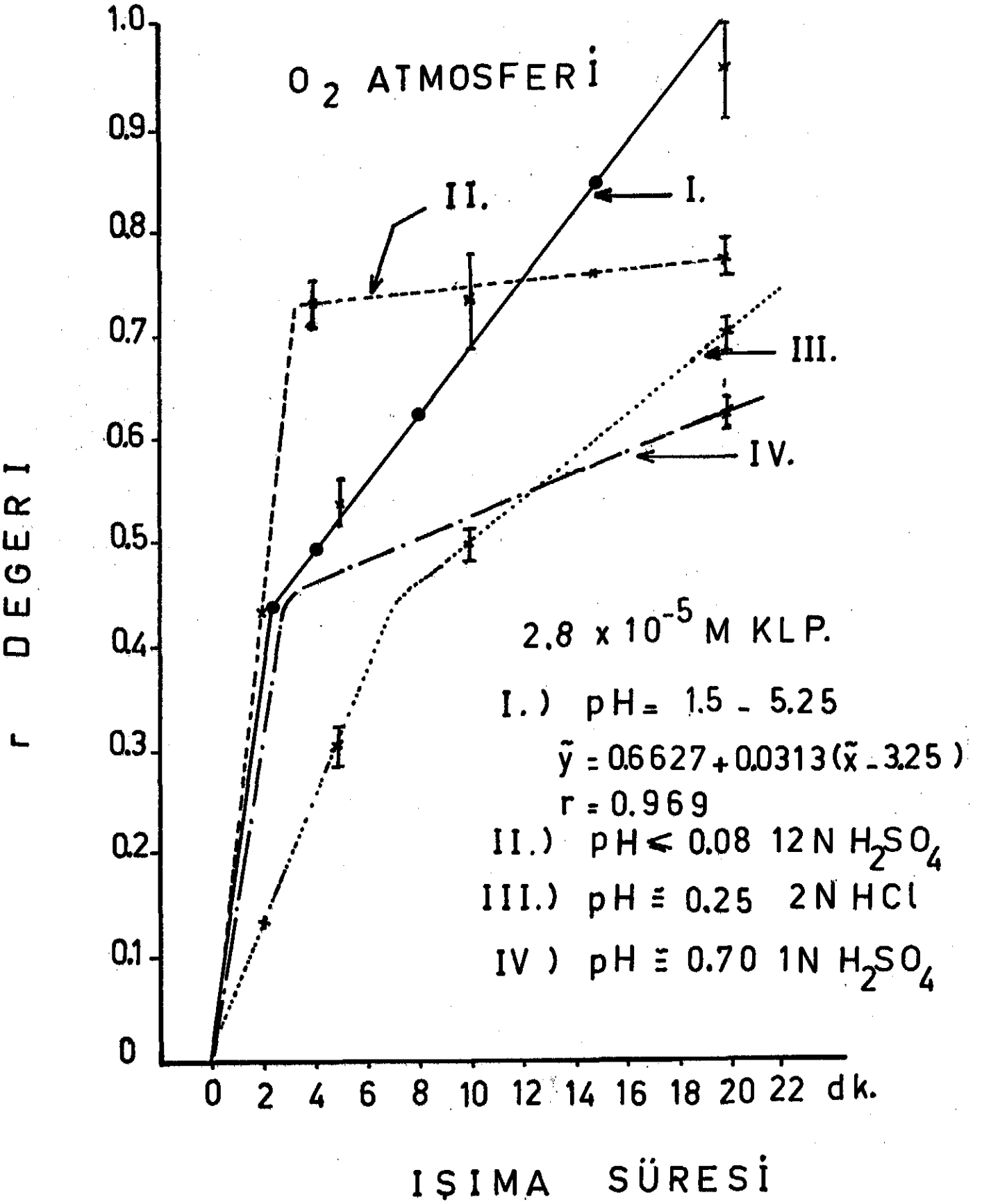
.....
OKSİJEN ATMOSFERİNDE YAPILAN IŞI MA DENEYLERİ

ÇÖZELTİ pH' SI	IŞI MA SÜRESİ			
	2 DK.	5 DK.	10 DK.	20 DK.
5.25	0.4124	0.5190	0.7190	0.9020
4.15	0.3820	0.5460	0.7780	1.0000
1.50	0.3670	0.5630	0.7630	1.0000
0.70	0.3280	0.473	0.5230	0.6260
0.25	0.1320	0.3040	0.5000	0.7000
< 0.08	0.4360	0.7350	0.7360	0.7750
Asetonitril	0.0640	0.1000	0.2000	0.3100

.....
AZOT ATMOSFERİNDE YAPILAN IŞI MA DENEYLERİ

ÇÖZELTİ pH' SI	IŞI MA SÜRESİ			
	2 DK.	5 DK.	10 DK.	20 DK.
5.25	0.5000	0.6000	0.7450	0.9020
4.15	0.3885	0.5930	0.7040	0.7225
1.50	0.3670	0.5555	0.7590	0.9872
0.70	0.3460	0.6225	0.8000	0.9230
0.25	0.1250	0.3290	0.5860	0.7875
< 0.08	0.5470	0.7702	1.0000	-
Asetonitril	0.0000	0.1000	0.2000	0.3300

.....



Şekil 3.10. "r" değerinin ışırma süresince değışimi.

Kuvvetli asidik ortamdaki tablolarda verilen değerler dikkatle incelendiğinde pH 0.7 ve 0.08 gibi H_2SO_4 cözeltilerinin kullanıldığı ışıma deneylerinde r değerleri daha yüksek, buna karşı pH 0.25 olan HCl cözeltilerinin kullanıldığı deneylerde ise düşük olduğu görülmektedir. Bu etki daha önce de bahsedildiği gibi sülfürik asidin kendisinin yükseltgen bir ajan olarak davrandığını kanıtlamaktadır. Susuz ortamda foto-oksidasyon anlamlı (Significant) olarak yavaşlamaktadır ve gerek kuvantal verim, gerekse r değerleri çok düşük bulunmuştur.

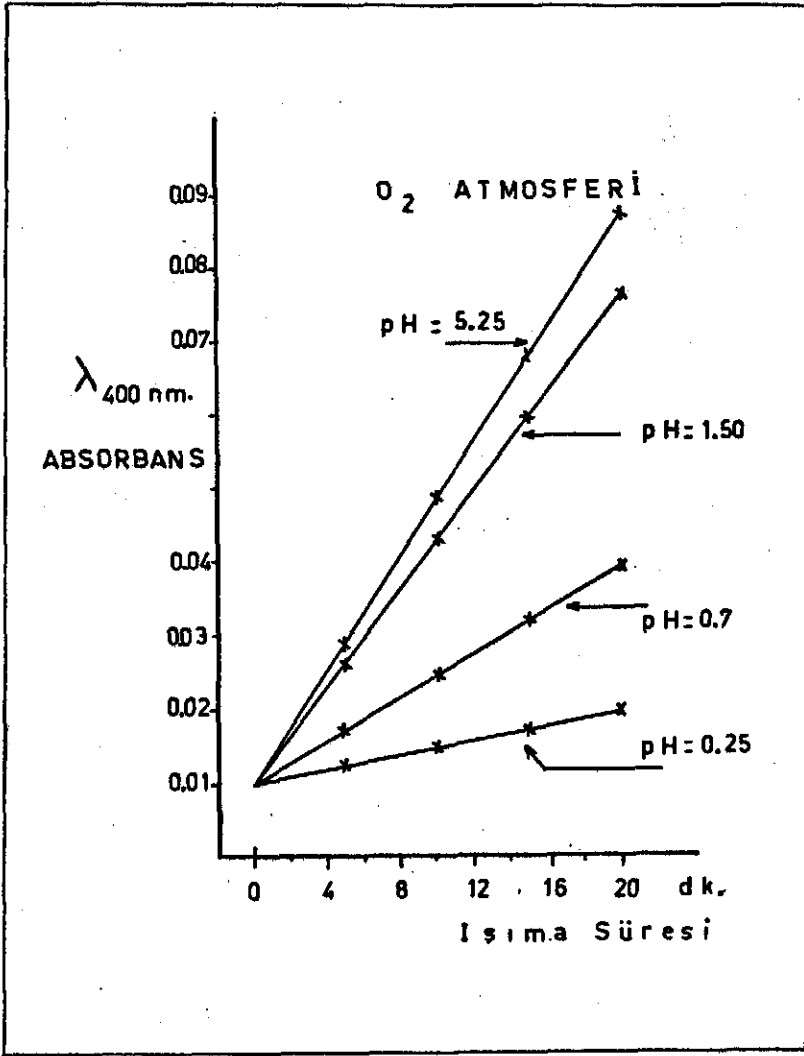
Oksijenli atmosferde veya oksijensiz atmosferde yapılan deneylerde ışımayla klorpromazin tüketiminin fazla etkilenmediği ve ortalama r değerleri arasındaki farkın önemli olmadığı ($p > 0.05$) hesaplanmıştır. Ancak spektral oluşumlar ve fotoürün niteliği açısından geçerli mekanizma farklıdır. Bu sonuca varmada diğer dalga boylarından hesaplanan spektral oluşumlar (bölüm 3.1.5 ve 3.1.6.) ve kromatografik foto ürün analizleriyle floresans spektral çalışmalar (Bölüm 3.4 ve 3.8) yer almaktadır. Azot atmosferi altında foto oksidasyon mekanizması yavaşlamakta ise de birincil foto kimyagall olaylar üzerinde etkisi azdır veya klorpromazin tüketimini fazla etkileyememektedir.

3.1.5. Fotoürün Oluşumlarının spektral takibi

Klorpromazin fotodegradasyonunda, ortam pH'sı ve moleküler oksijen varlığının mekanizmayı kontrol eden ve son ürün oluşumunu kısıtlayıcı faktörler olduğuna değinilmiştir.

Bu sonuca varırken ileri sürülen kanıtlardan birincisi azot atmosferinde sarı reklı son ürün oluşumunun ($\lambda_{\text{mak.}} = 400 \text{ nm}$ de) azalmasıdır.

Nötral ve zayıf asidik ortamda oksijen atmosferi altında izlenen bu spektral oluşum, gerek pH=0.7 den daha kuvvetli asidik ortamda ve gerekse azot atmosferi altında tekrarlanan ışımaya deneylerinde anlamlı (siknifikan)olarak ($p < 0.05$) azalmaktadır. Deneysel bulgular Tablo 3.03 ve Şekil 3.11, ile özetlenmiştir.



ŞEKİL 3.11. 2.8×10^{-5} M Klorpromazin çözeltilerinde $\lambda=400 \text{ nm}$ deki spektral bandın ışımaya süresi ve pH ile değişimi.

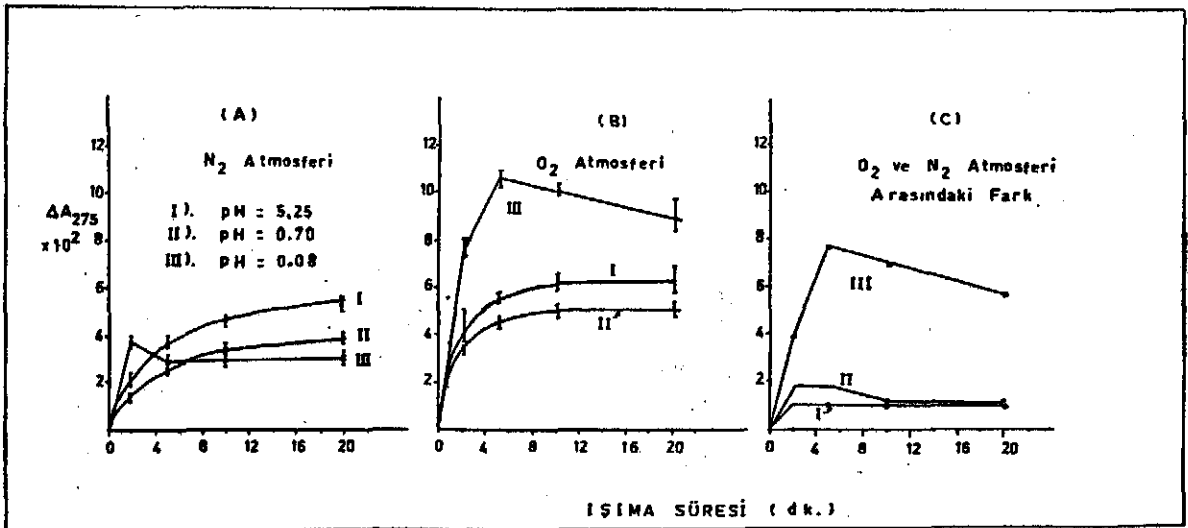
ÇÖZENTİ pH'sı	$\Delta A_{400} / \Delta t$	
	OKSİJEN ATMOSFERİ	AZOT ATMOSFERİ
5.25	0.0038 \pm 0.0006	0.0026 \pm 0.0005
4.15	0.0031 \pm 0.0011	0.0012 \pm 0.0001
1.50	0.0033 \pm 0.0004	0.0017 \pm 0.0005
0.70	0.0015 \pm 0.0004	0.00066 \pm 0.00005
0.25	0.0005 \pm 0.0001	0.00038 \pm 0.00005
0.08	—	—

TABLO 3.03. 2.8×10^{-5} M Klorpromazin içeren çözeltilerde $\lambda_{\text{mak.}} =$
400 nm deki absorpsiyon artış hızı ($\Delta A_{400 \text{ nm.}} / \Delta t$) orta-
lamalarının pH ile değişimi.

Klorpromazin sülfoksit, N-S oksit ve sulfon gibi oksit türevle-
rinin 275 nm de spektral bandı vardır. Oksijen içeren nötral ve zayıf
asidik ortamdaki ışımaya deneylerinde 275 nm deki absorpsiyon artışı,
oksit türevlerinden biri veya birkaçının oluştuğunu belirlemektedir.
Ancak daha önce değinildiği gibi sadece sülfoksit oluştuğu kromatografik
yöntemlerle gösterilmiştir. Klorpromazin semikinon radikalinin de aynı
dalga boyunda absorpsiyon gösterdiği bilinmektedir. ve bu nedenle kuv-
vetli asidik ortamda hızla absorpsiyonun artması bu radikal oluşumu
gösterir. 12 N H_2SO_4 gibi çok kuvvetli asidik ortamda yapının fenazoti-
onyum iyonu veya dakatyon radikal ara yapıdan geçtiği belirtilmişti.

Bu ortamda izlenen ışımamanın ilk dakikalarındaki absorbans artışı, bu ara yapılarda da 565 nm dekinin yanısıra ikinci bandın 275 nm olduğunu göstermektedir. Belli ışıma süreleri içersinde farklı pH daki klorpromazin çözeltilerinin 275 nm deki absorbansının değışimi şekil 3.12. ile verilmektedir.

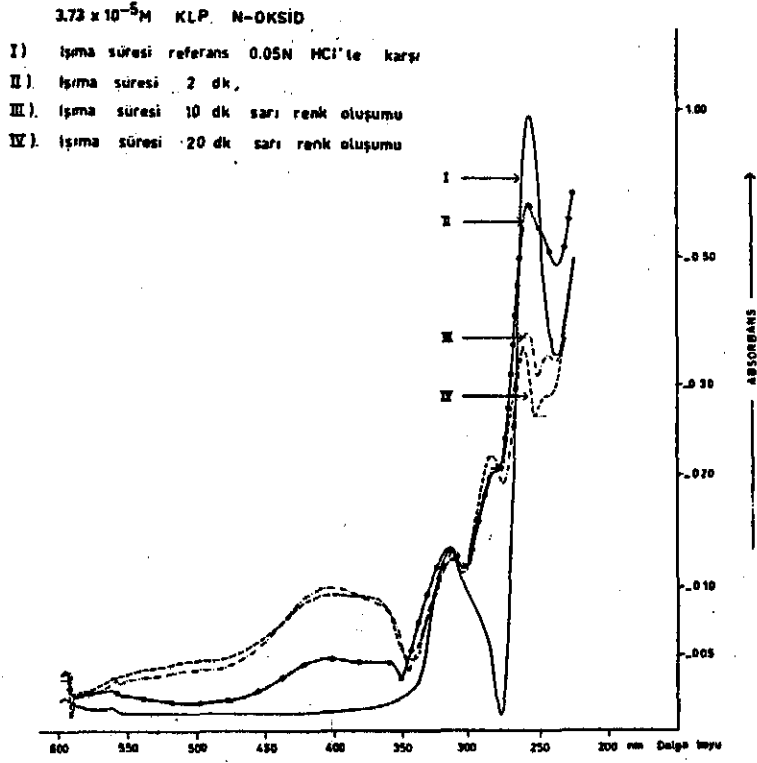
pH = 5.25 de gerek oksijenli ve gerekse oksijensiz ortamda yapılan ışıma deneylerindeki $\lambda = 275$ nm deki absorbans artışlarının farkı alındığında (şekil 3.12.C), ilk iki dakikalık artış dışında değerlerin sabit kaldığı görülmektedir. Bu sonuçlara göre 275 nm dalgaboyundaki ultraviyole spektral bandın, oksit oluşumunu takip için kullanılması hatalıdır veya hata faktörü çok büyüktür. Diğer yöntemsel analizler bu amaç için kullanılmalıdır.



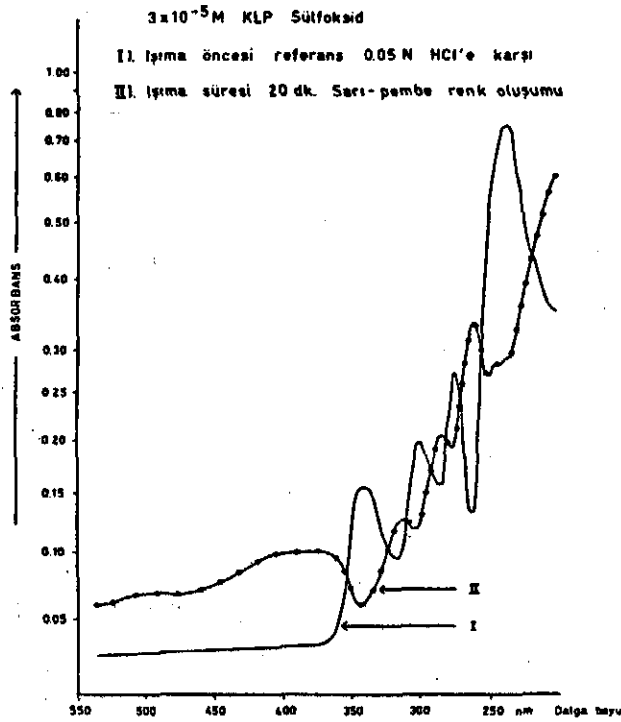
Şekil 3.12. 2.8×10^{-5} M Klorpromazin içeren çözeltilerinde $\lambda_{\text{mak}} = 275$ nm deki spektral bandın ışıma süresi ve pH ile değışimi.

3.1.6. Klorpromazin oksit türevlerinin ışık süresince spektral davranışları

Ultraviyole ve görünür bölge spektrumlarıyla klorpromazinin dört oksit türevinin pH=1.4 (HCl) çözeltilerindeki spektral bozunması, yirmi dakikalık ışık süresince takip edildi. Moleküler oksijen varlığı veya yokluğu, spektral değişiklikleri etkilememiştir. Bu bulgu oksijenin özellikle oksit türevlerinin oluşumunda mekanizmaya katıldığını göstermektedir. Renksiz olan tüm çözeltiler, N-oksit, sülfoksit ve N-S oksit yirmi dakikalık ışık süresinde renklenerek koyu sarı renge dönerken, sulfon türevinde ise çok açık sarı renklenme görüldü. Sulfon dışındaki oksit türevlerinin hepsiyle ışık sonrası kaydedilen spektrumlarda benzeri sonuçlar elde edildi ve 245,260,285 ve 314 nm lerde maksimum veren, 350-450 nm ler arasında yaygın absorptans gösteren son ürün oluşumu hepsinde aynı idi. Örnek spektral kayıtlar şekil 3.13 ve 3.14 ile verilirken, izlenen spektral değişiklikler tablo 3.04 de özetlenmiştir.



ŞEKİL 3.13. Belirli ışırma sürelerinde, 3.7 x 10⁻⁵ M Klorpromazin N-oksit çözeltilerinin (pH = 1.5, HCl) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.



ŞEKİL 3.14. Belirli ışırma sürelerinde, 3 x 10⁻⁵ M klorpromazin sülfoksit çözeltilerinin (pH = 1.5, HCl) ultraviyole ve görünür bölge spektrumları.

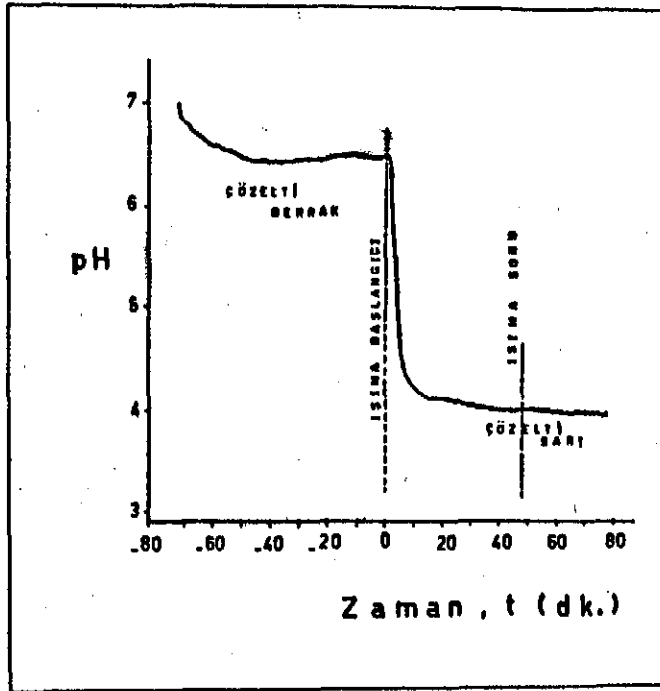
TABLO 3.04. KLORPROMAZİN OKSİD TÜREVLERİNDE IŞIMA SONUCU İZLENEN
SPEKTRAL DEĞİŞİKLİKLER

ÇÖZELTİ ÖZELLİĞİ	SPEKTRAL DATA				ÇÖZELTİ RENGİ
	λ MAK. (nm.)	LOG ϵ	λ Min. (nm.)	LOG ϵ	
<u>Klorpromazin Sülfoksit</u>					
Işıma Öncesi	240	4.52	262	3.68	berrak
	275	4.03	286	3.69	
	300	3.88	315	3.43	
	342	3.72			
20 dk. Işıma sonrası	245	4.00	250	3.93	sarı
	260	4.04	276	3.82	
	285	3.84	305	3.60	
	315	3.64	345	3.26	
	400	3.53			
<u>Klorpromazin N-S Oksit</u>					
Işıma Öncesi	238	4.37	265		berrak
	274	4.03	285		
	300	3.94	315		
	335	3.81			
20 dk. Işıma sonrası	260	3.84	276	3.55	sarı
	285	3.63	305	3.45	
	315	3.53	345	3.03	
	400	3.27			
<u>Klorpromazin N-Oksit</u>					
Işıma Öncesi	256	4.44	280	2.43	berrak
	315	3.49			
20 dk. Işıma sonrası	245	4.00	276	3.47	sarı
	260	4.08	305	3.65	
	285	3.90	345	3.22	
	314	3.89			
	400	3.86			
<u>Klorpromazin Sulfon</u>					
Işıma Öncesi	233	4.54	258	3.43	berrak
	271	4.16	285	3.71	
	294	3.89	310	3.62	
	332	3.76	355	3.08	
20 dk. Işıma sonrası	238	4.06	254	3.78	çok açık sarı
	265	4.02	277	3.82	
	212	4.14	350	3.25	
	286	3.91			
	310	3.84			
	365-70	3.54			

3.2. Işımanın pH ya etkisi

2.8×10^{-5} M klorpromazin içeren nötral sulu çözeltilerinde, 366 nm dalgaboyunda yapılan yakın ultraviyole bölge ışımasıyla çözelti pH'sının değişimi incelendi. pH değişikliklerine hassas ve tampon çözeltilerle kalibre edilmiş olan yazıcı ve pH metreyi senkronize ederek alınan ölçümlerde, ışımaya süresince klorpromazin çözeltisinin pH'sının azaldığı ve asitleştiği görüldü.

Deneysel sonuçlar tablo 3.05 de özetlenirken, örnek bir kayıt şekil 3.15. ile verilmektedir. Şekilden de görüldüğü gibi, fotooksidasyonun özellikle ilk on dakikasında pH düşmesi belirgindir ve son ürün oluşumunda ortamda serbest proton açığa çıkmaktadır. Işıma uzun süre devam etsede ilk dakikalardan sonra pH değişimi izlenmez ve belirli bir pH da çözelti kararlı kalmaktadır.



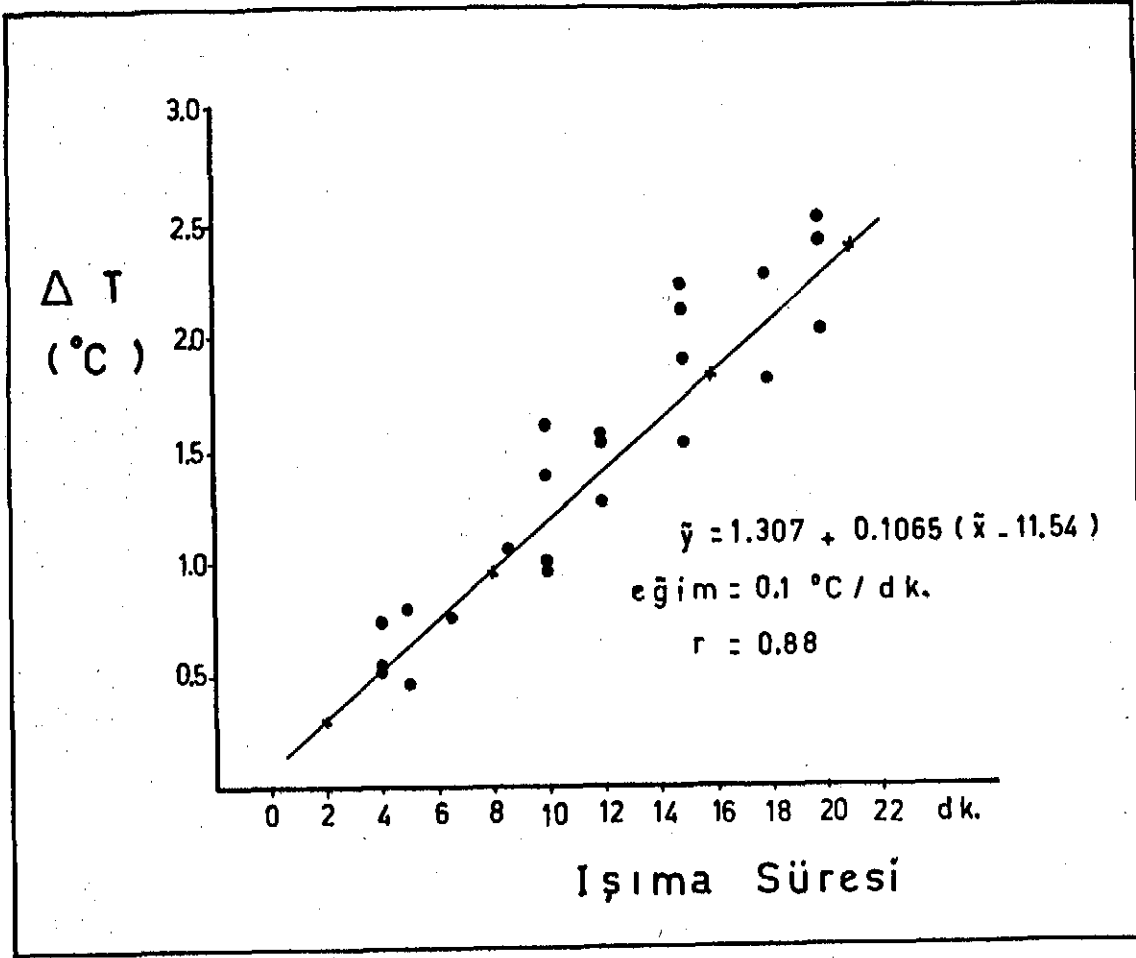
ŞEKİL 3.15. 47 dakikalık ışımaya süresince nötral ve 0.1 mg/ml klorpromazin içeren çözeltilerden kaydedilen pH değişikliklerine örnek bir kayıt.

TABLO 3.05. Nötral Klorpromazin çözeltilerinde ışımının pH ya etkisi.

	Işıma Öncesi Çözelti pH'sı	Işıma Sonrası Çözelti pH'sı
KAYIT 1	7.0	4.5
KAYIT 2	6.5	4.0
KAYIT 3	1.9	1.7
KAYIT 4	4.2	3.9

3.3. Işımanın Ortam Sıcaklığına Etkisi

Işıma süresince oda temperaturündeki çözeltilerde sıcaklık artışı olabileceğinden, deneysel çalışmalarda bu faktörün kontrolü veya en azından hata sınırlarının tesbiti gerekmektedir. Kuvars hücrelerde ısı ceketini kullanma olasılığı olmadığı için başlangıç sıcaklığının kontrolü hassas şekilde yapılamadı. Ancak genellikle çözelti başlangıç sıcaklığı 20-25°C lar arasında tutuldu. Teletermometre yardımıyla yazıcıya kaydedilen ve sıcaklık farkına kalibre edilmiş olan sistem sayesinde farklı ortam, konsantrasyon ve başlangıç sıcaklığındaki klorpromazin çözeltilerinde sıcaklık artış hızı kaydedildi. Sıcaklık artış hızı ortalama olarak 0.1 ± 0.006 °C/dakika ışımadır. On deneysel çalışmaya ait korelasyon doğrusu şekil 3.16 ile verilmektedir. Yirmi dakikalık ışımaya süresi içerisinde maksimum sıcaklık artışı 2.5°C olarak bulunmuştur. Ve hata sınırları ± 2.5 °C olarak tüm ışımaya deneylerinde kabul edilmektedir.



Şekil 3.16. Işıma süresince sıcaklık artışı.

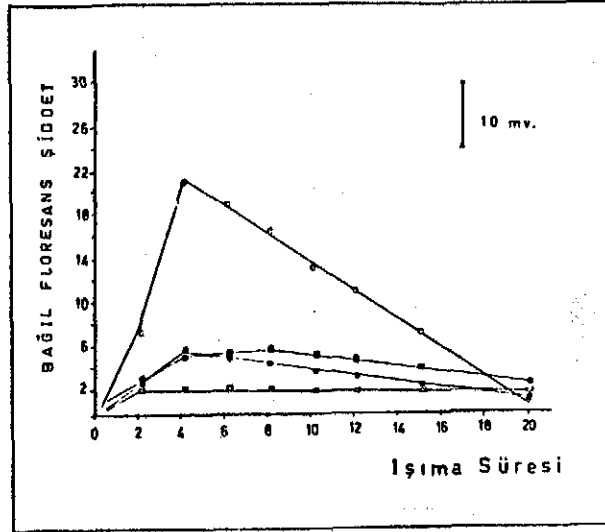
3.4. Işıma süresince floresans spektrumlarının takibi

Klorpromazin ve oksit türevlerinin bölüm 2.1.6. da verilen düzenleme ile ışıma öncesi floresans karakteristikleri belirlendikten sonra, hücre kompartmanı ışıma sistemi (B)'ye göre yeniden düzenlendi (Şekil 2.22).

5.6×10^{-5} molar klorpromazin içeren, pH'sı 0.08 ile 6 arasında değişen örnek çözeltiler kuvars hücreye alınarak ışıma sistemine yerleştirildi. Işıma öncesi tekrar floresans spektrumu alındıktan sonra, Xenon ışık kaynağı çıkış aralığı olan slit A kapatıldı. Kuvars hücre üzerinde tesbit edilmiş olan ve 366 nm dalgaboyunda maksimum şiddetli

ışık kaynağından yapılan ışımaya kronometrik olarak takip edilerek, belli sürelerde ışımaya durduruldu ve slit A yeniden açılarak floresans spektrumu anında alındı.

Nötral ve zayıf asidik klorpromazin çözeltilerinde ışımaya süresince 460 nm de izlenen floresans (Şekil 3.17), moleküler oksijeni kısmen sürekli azot geçişiyle uzaklaştırılmış olan çözeltilerde ilk beş dakika içerisinde anlamlı olarak artar. Ancak aynı artış oksijen varlığında ortalama dört misli daha az olmaktadır. 460 nm deki klorpromazin floresansı ile ışımaya süresince 385 nm de beliren floresansın ortam atmosferiyle ve çözelti pH'sı ile değişimi tablo 3.06 da verilirken, pH= 1.5 (HCl) için Şekil 3.17 de değerlendirilmiştir. Aynı pH da kaydedilen örnek floresans spektrumları Şekil 3.18 de görülmektedir.



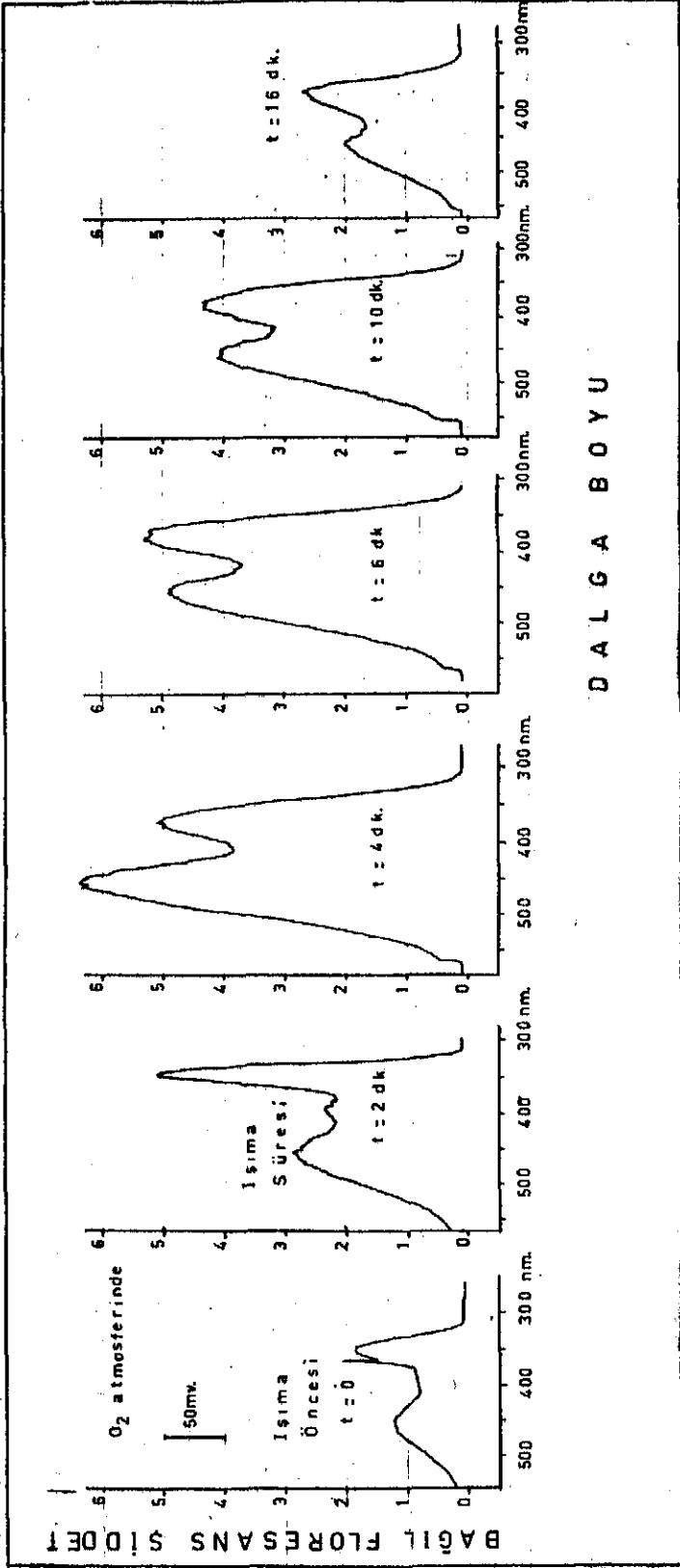
ŞEKİL 3.17 5.6×10^{-5} M Klorpromazin içeren çözeltide (pH= 1.5, HCl), floresansın ışımaya süresince değişimi. Aktivasyon dalgaboyu

- 350 nm dir.
- λ flo. = 460 nm , O₂ atmosferi
 - λ flo. = 460 nm. , N₂ "
 - λ flo. = 385 nm , O₂ "
 - λ flo. = 385 nm , N₂ "

TABLO 3.06. $5,6 \times 10^{-5}$ M KLORPROMAZİN İÇEREN ÇÖZELTİLERDE BAĞIL FLORESANS ŞİDDETİN İŞİMA SÜRESİNCE DEĞİŞİMİ. AKTİVASYON DALGABOYU ($\lambda_{Akt.}$) 350 nm. dir.

ÇÖZELTİ pH' SI	BAĞIL FLORESANS ŞİDDET*								
	İşima Öncesi	t 2 dk.	t 4dk.	t 6dk.	t 8dk.	t 10dk.	t 12dk.	t 15dk.	t = 20 dk. İşima sonrası
<u>A) OKSİJENLİ ORTAMDA - 460 nm.'DEKİ FLORESANS</u>									
5.25	0.7	7.7	7.6	5.8	5.0	4.3	3.7	2.0	1.8
4.15	0.8	5.0	5.8	4.8	3.8	3.4	2.4	1.4	1.2
1.50	0.8	2.8	6.3	5.2	4.2	4.0	3.0	2.5	1.0
<u>B) OKSİJENLİ ORTAMDA - 385 nm.'DEKİ FLORESANS</u>									
5.25	0.4	1.5	1.7	1.7	1.5	1.3	1.2	1.2	1.2
4.15	0.4	6.0	10.0	8.5	7.5	6.5	5.4	4.7	4.5
1.50	0.7	2.2	5.1	5.3	6.0	4.9	4.4	4.0	2.6
<u>c) AZOTLU ORTAMDA - 460 nm.'DEKİ FLORESANS</u>									
5.25	0.9	21.9	20.2	8.0	7.5	6.0	4.5	3.2	1.8
4.15	0.7	14.6	19.4	19.4	17.0	14.1	13.4	6.2	1.8
1.50	1.0	7.4	21.0	19.1	16.6	13.2	11.3	7.4	2.1
<u>D) AZOTLU ORTAMDA - 385 nm.'DEKİ FLORESANS</u>									
5.25	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6
4.15	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
1.50	0.7	2.0	2.1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.1	2.1

* Her değer en az üç okum ortalamasıdır.



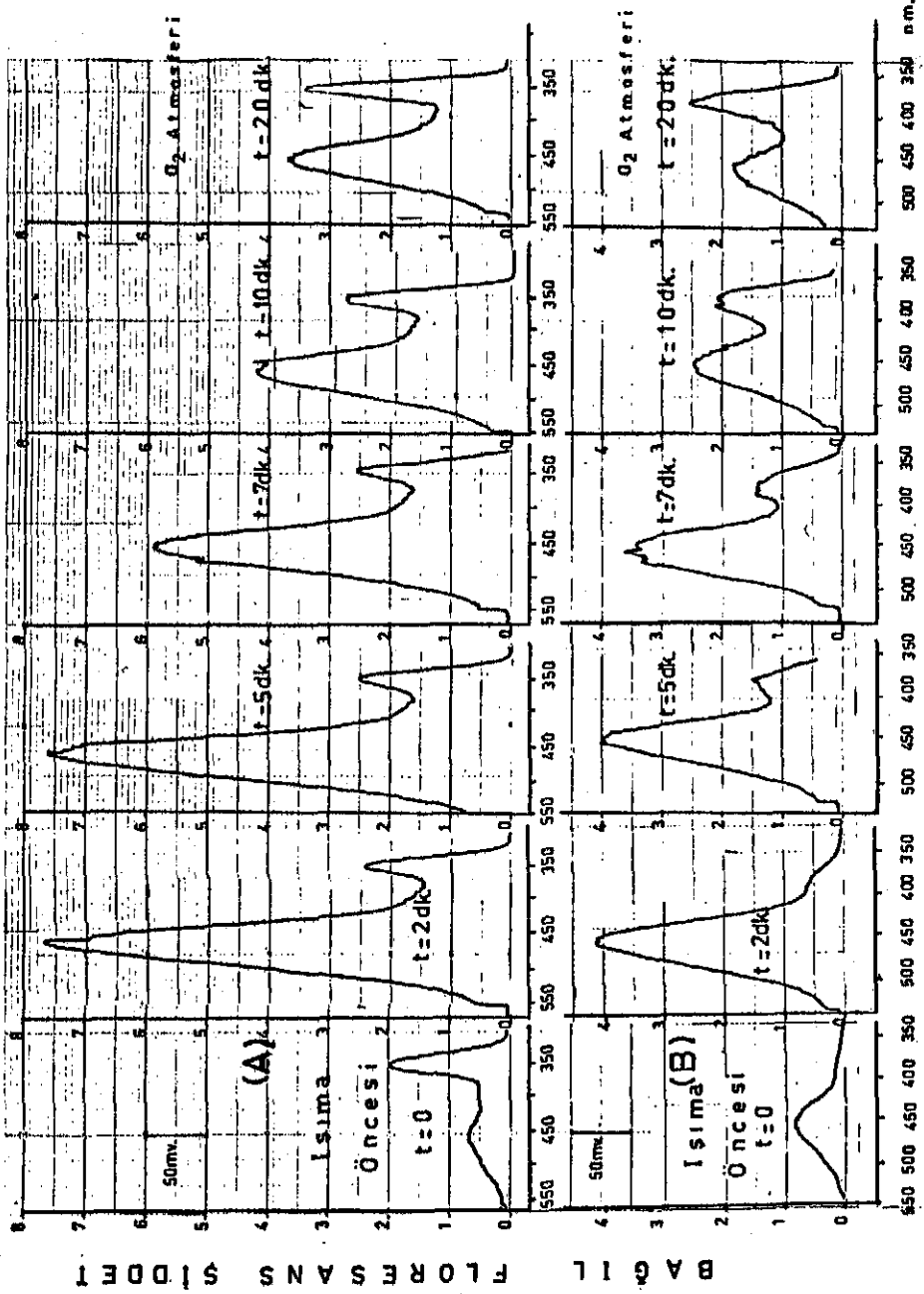
ŞEKİL 3.18. 5.6×10^{-5} M Klorpromazin içeren çözeltide ($\text{pH} = 1.5, \text{HCl}$), floresansın ışına süresince değişimine örnek spektral kayıtlar. Aktivasyon dalga boyu 350 nm dir.

Fotooksidasyon mekanizması üzerinde etkin rolü olan moleküler oksijen, triplet enerji seviyelerine uyarılmış elektronlarla reaksiyon kinetiğini hızlandırmakta ve dolayısıyla ikincil bir etkiyle de elektronların sistemler arası geçisini arttırmaktadır ve bağıl floresans şiddet azalmaktadır (Tablo 3.06). Işımanın başlamasıyla birlikte uyarılan elektronların azot atmosferinde floresansı şiddetlendirmesi ve aynı şiddetlenmenin oksijen varlığında anlamlı (significant) olarak azalması, yukarıdaki görüşü desteklemektedir.

385 nm deki floresans oluşum klorpromazin fotooksidasyonu ile oksit türevlerinden birinin ışıma sonucu ortamda varlığını göstermektedir (Şekil 2.05). Kaydedilen spektrumlarda aktivasyon dalga boyunun 256 nm veya 350 nm olması önemli değildir. Bu dalga boyları arasındaki tüm aktivasyonlarda 385 nm deki floresans oluşum izlenmiştir. Örnek iki spektral kayıt, pH = 5.25 olan klorpromazin çözeltileri için Şekil 3.19 da verilmektedir. Şekilden de görüldüğü gibi 350 nm de rezonans ışıma olması, 385 nm deki floresans oluşumun 256 nm deki aktivasyonla kaydedilen spektrumlarda daha belirgin olmasına yol açmaktadır (Şekil 3.19.B). O₂ atmosferi altında nötral ve zayıf asidik klorpromazin çözeltilerinde ışımanın ilk on dakikası içerisinde 460 nm ve 385 nm deki floresansın zirve değer vererek ışıma devamında azalması, yorumu güçleştirmektedir. Foto-ürün oluşumunun ışıma süresince arttığı, ultraviyole ve görünür bölge spektrumlarında gösterilmişti ve bu nedenle iki soru belirlemektedir: I) 385 nm deki floresans, oksit türevlerinin oluştuğunu karakterize edebilir mi?

2) Aynı floresans oluşum, ara kademedede oluşan semikinon radikali, fenazotinyum iyonu, dikatyon radikal veya benzeri bir ara kompleks oluşuma özgü moleküler düzenlemeye ait olabilir mi?

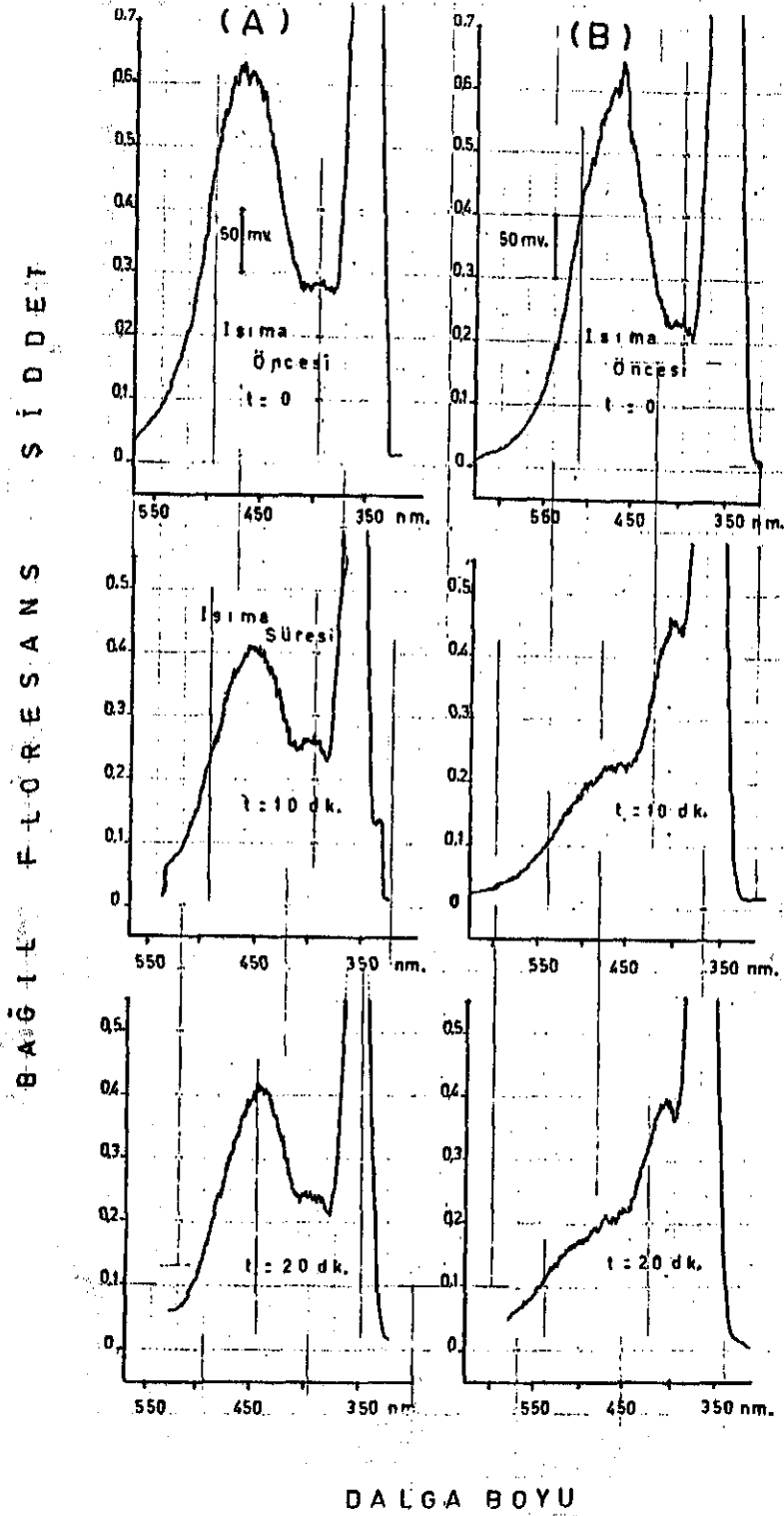
Bu soruların yanıtı kuvvetli asidik ortamlarda ışımaya deneylerinin tekrarlanması ve floresans spektrumlarının alınmasıyla kısmen verilebilir. Şekil 3.20 ve 3.21 ile $pH = 0.25$ ve 0.08 olan klorpromazin çözeltilerinden alınan örnek floresans spektrumları ve oksijenli veya oksijensiz atmosferdeki ışımaya süresince izlenen değişimler verilmektedir. Sonuçlar Tablo 3.07. de değerlendirilmiştir.



şekil 3.19. 5.6×10^{-5} M Klorpromazin içeren çözeltilerde (pH = 5.25), floresansın ışırma süresince değişimine aktivasyon dalgaboyunun tesiri.

A) Aktivasyon dalgaboyu = 350 nm.

B) Aktivasyon Dalgaboyu = 256 nm.dir.

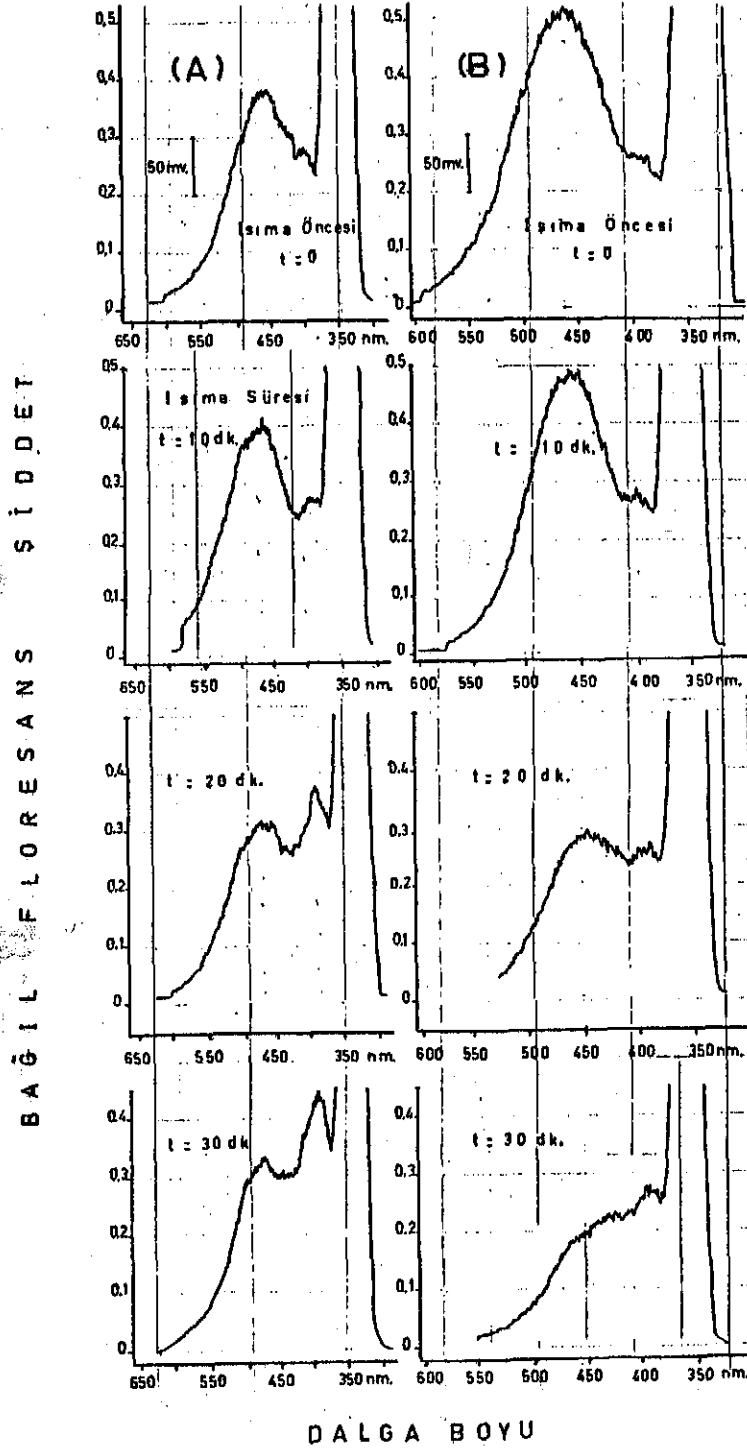


ŞEKİL 3.20. 5.6×10^{-5} M Klorpromazin içeren çözeltilerinde ($\text{pH} = 0.25$, HCl), floresansın ışıma süresince değişimine örnek spektral kayıtlar

Aktivasyon dalgaboyu 350 nm dir.

A) Oksijensiz atmosferde

B) Oksijenli atmosferde



ŞEKİL 3.21. 5.6×10^{-5} M Klorpromazin içeren çözeltilerde ($\text{pH} = 0.08$, H_2SO_4)

floresansın ışıma süresince değişimine örnek spektral kayıtlar.

Aktivasyon dalgaboyu 350 nm dir.

A) Oksijenli atmosferde

B) Oksijensiz atmosferde.

TABLO 3.07. 5.6×10^{-5} M KLORPROMAZİN İÇEREN KUVVETLİ ASİDİK ÇÖZELTİLERDE BAĞIL FLORESANS ŞİDDETİN İŞIMA SÜRESİNCE DEĞİŞİMİ. AKTİVASYON DALGABOYU ($\lambda_{Akt.}$) 350 nm. DİR.

ÇÖZELTİ pH'SI	BAĞIL FLORESANS ŞİDDET *								
	t = 0 İşima Öncesi	t 2dk.	t 4dk.	t 6dk.	t 8dk.	t 10dk.	t 12dk.	t 15dk.	t = 20dk. İşima sonrası
<u>A) OKSİJENLİ ORTAMDA - 460 nm.' DEKİ FLORESANS</u>									
0.08	0.56	0.37	0.37	0.38	0.39	0.40	0.38	0.35	0.30
0.25	0.63	0.45	0.26	0.22	0.21	0.20	0.20	0.20	0.19
<u>B) OKSİJENLİ ORTAMDA - 385 nm.' DEKİ FLORESANS</u>									
0.08	0.27	0.27	0.27	0.27	0.28	0.28	0.28	0.30	0.36
0.25	0.22	0.35	0.47	0.46	0.46	0.45	0.43	0.40	0.39
<u>C) AZOTLU ORTAMDA - 460 nm.' DEKİ FLORESANS</u>									
0.08	0.52	0.52	0.51	0.51	0.50	0.49	0.48	0.35	0.30
0.25	0.62	0.62	0.62	0.61	0.60	0.58	0.56	0.40	0.39
<u>D) AZOTLU ORTAMDA - 385 nm.' DEKİ FLORESANS</u>									
0.08	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.26	0.26	0.26
0.25	0.27	0.27	0.26	0.26	0.25	0.25	0.25	0.23	0.22

* Her değer en az üç okum ortalamasıdır.

Kuvvetli asidik klorpromazin çözeltilerinin 460 nm dalgâ boyundaki anayapı floresansı, yirmi dakikalık ultraviyole ışına süresince, gerek oksijenli gerekse oksijensiz ortamda azalmaktadır (Tablo 3.07). Işıma başlangıcından itibaren, özellikle zayıf asidik ve azot atmosferi altındaki klorpromazin çözeltilerinde izlenen 460 nm deki floresansın şiddetlenmesi (Şekil 3.17), kuvvetli asidik çözeltilerde görülmez (Şekil 3.20 ve 3.21).

Kuvvetli asidik çözeltilerde 385 nm de izlenen floresans oluşum ise oksijenli ortamda daha belirgindir (Şekil 3.20.B, 3.21.A) ve ultraviyole ve görünür bölge absorpsiyon spektrumlarıyla izlenen oluşumlar ile birlikte yorumlanırsa (Şekil 3.04. 3.05), bu floresansın semikinon radikal oluşumuna veya feazotonyum iyon oluşumuna da özgü moleküler düzenlemeye ait olduğu söylenebilir. Diğer bir açıklama tarzıyla ana halkadaki azot veya kükürt hetero atomları üzerindeki n elektronlarından birinin veya ikisinin kaybı, molekül içerisindeki elektron düzenini değiştirmekte ve 385 nm de floresansı arttırmaktadır. Klorpromazin sülfoksit, sulfon ve N-S oksit türevlerinin aynı dalgaboyundaki (385 nm) floresansı özellikle kükürt heteroatomu üzerinde yoğun olan elektron ilgisinin hepsinde aynı ve molekül içi düzenlemenin benzerliğini göstermektedir.

Klorpromazin oksit türevleriyle tekrarlanan çalışmalar yukarıdaki tartışmaya bir başka açıdan yaklaşım sağlamaktadır. 3.3×10^{-5} M klorpromazin sulfon ile pH = 1.5 de ve oksijenli ortamda yapılan ışına deneylerinde

(Şekil 3.22), 385 nm deki floresansın sürekli olarak arttığı kaydedilmiştir. Örnek bir kayıt olarak 256 nm de aktivasyon dalga boyu kullanarak alınan bu floresans spektrumunda, sulfon yapısının 385 nm deki bağlı floresans şiddeti, ışına öncesi 6.1 iken, yirmi dakika ışınmayla 75.0 olmaktadır.

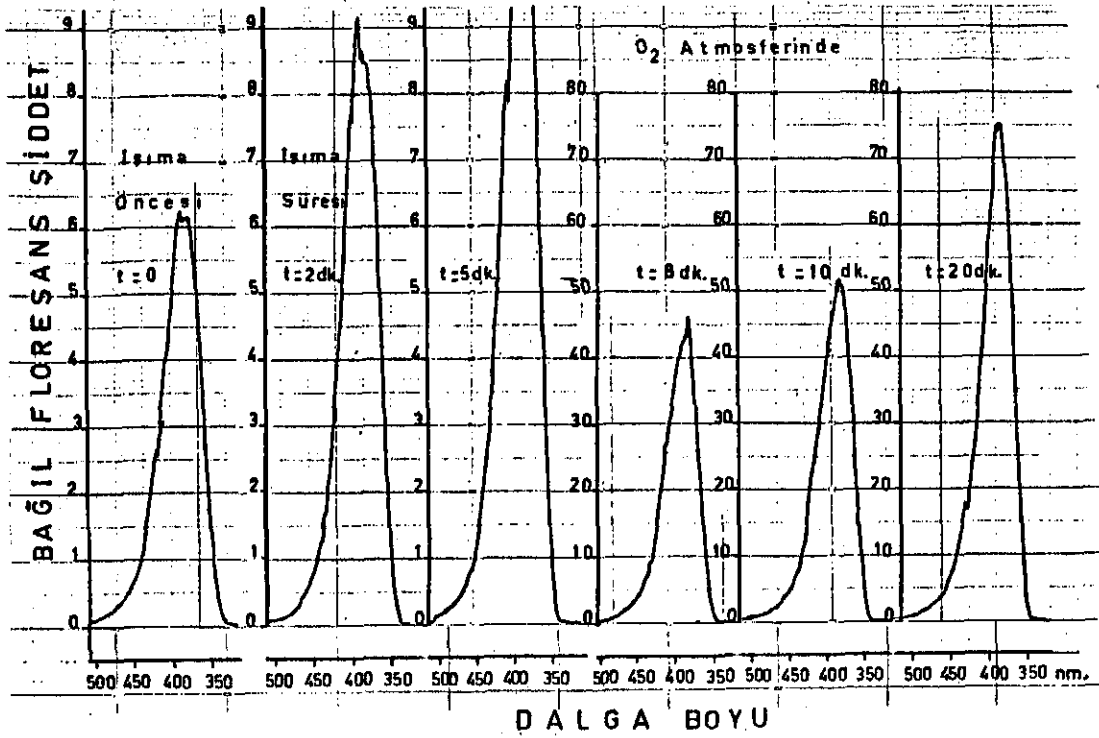
Klorpromazin N-okside özgü 460 ve 385 nm deki floresans ve klorpromazin sülfoksit ile N-S oksit türevlerine özgü 385 nm deki floresans (Şekil 2.05), bu türevlerin pH = 1.5 ve oksijen doygun çözeltilerinde yapılan ışınma deneyleri süresince izlenmiş ve yirmi dakika ışınma süresi sonunda 385 nm deki floresansın tüm bu yapılarda azaldığı tesbit edilmiştir. (ŞEKİL 3.23. , 3.24.).

3.7×10^{-5} M Klorpromazin N-oksit türevinin ultraviyole ışınma süresince oksijenli ortamda (Şekil 3.23.A) 460 nm deki floresansında, klorpromazin ana yapısına benzer şekilde ışınmanın ilk dakikalarında önce bir artış ve sonradan azalma izlenmiştir (Tablo 3.08.A). 385 nm deki floresansında ise benzeri şekilde önce şiddetlenme ve ikinci dakikadan sonra sönümü gözlenmiştir. (Tablo 3.08.B). Her iki dalga boyundaki floresans değişimleri, azot akışı altında deneyler tekrarlandığında aynı kalmıştır (Şekil 3.23.B) ancak gerek 385 nm deki floresansın daha geç şiddetlenmesi (ışınmanın altıncı dakikasına kadar) ve gerekse her iki dalga boyundaki floresansın daha yavaş sönüme uğraması (Tablo 3.08. C ve D), azot akışının bu yapıda da normal şartlarda izlenen fotokimyasal reaksi-

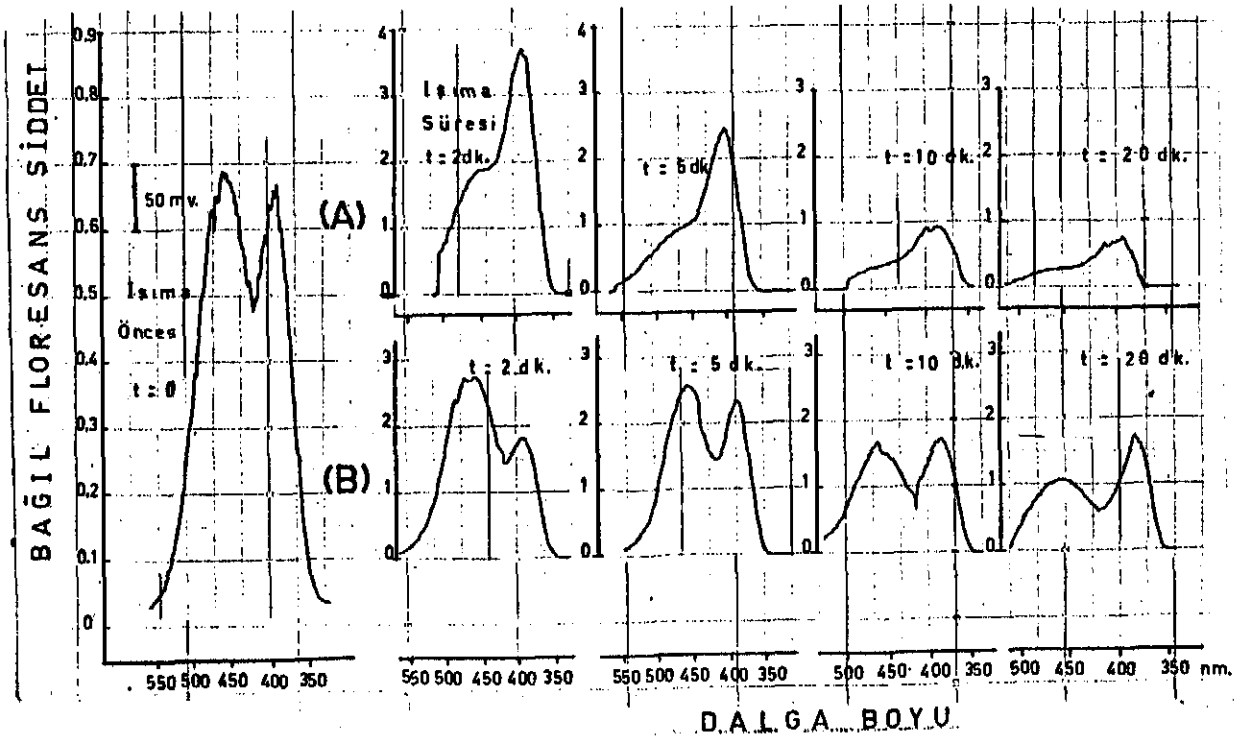
yonların kinetiğini yavaşlattığı görüşünü desteklemektedir.

Klorpromazin sülfoksit ve N-S oksit türevleriyle yapılan deneylerde de 385 nm deki bağıl floresans şiddet, oksijenli ortamda (Şekil 3.24.A) ışığa başlangıcından itibaren azalmaktadır (Tablo 3.08.B). Azot akısı altında çalışıldığında ise ilgi çekici olarak, N-oksit türevinde izlenen aksine 385 nm deki sönüme karşın ışımamanın beşinci dakikasından itibaren 460 nm de yine floresans dalgaının belirmesidir (Şekil 3.24.B).

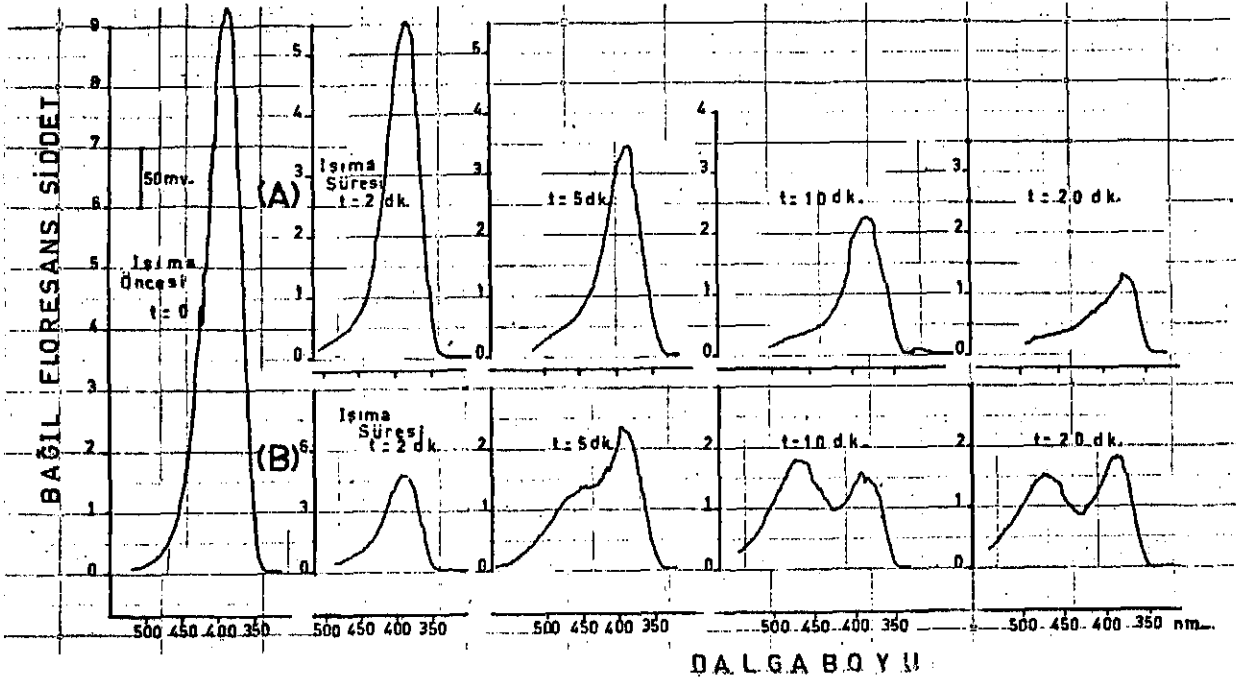
Yukarıdaki bulgularla beraber kısaca bir yorum yapılması gerekirse nötral ve zayıf asidik ortamda klorpromazin çözeltilerinin foto-oksidasyonu oksijen varlığında oksit türevlerinden en az birini oluşturmaktadır. Foto ürünün sulfon benzeri bir yapıya sahip olmadığı kesindir aksi halde ışığa deneylerinde 385 nm deki floresansın giderek şiddetlenmesi beklenirdi (Tablo 3.08). İlerde bahsedilecek olan ince tabaka kromatografik çalışmalarda ışığa sonrası sülfoksit lekesinin izole edilmesi, klorpromazin fotooksidasyon ürünlerinden birinin bu olduğunu yukarıdaki bulgularla birlikte desteklenmektedir. Ancak ışığa sonrası sarı renk oluşumu ile karakterize diğer bir foto ürünün tabiatı ise, N-oksit, sülfoksit ve N-S oksit türevleriyle de izlenen müşterek bir oluşum olmalıdır ki 460 nm ve 385 nm dalga boylarında floresansı olmasın. Yirmi dakikalık ışığa sonrasında klorpromazin fotooksidasyonu ile ilk dakikalarda oluşan 385 nm deki floresansın ve yukarıda değinilen oksit türevlerinin aynı dalga boyundaki floresanslarının tamamen sönmesi bu oluşumun floresans karakteri olmadığını düşündürmektedir.



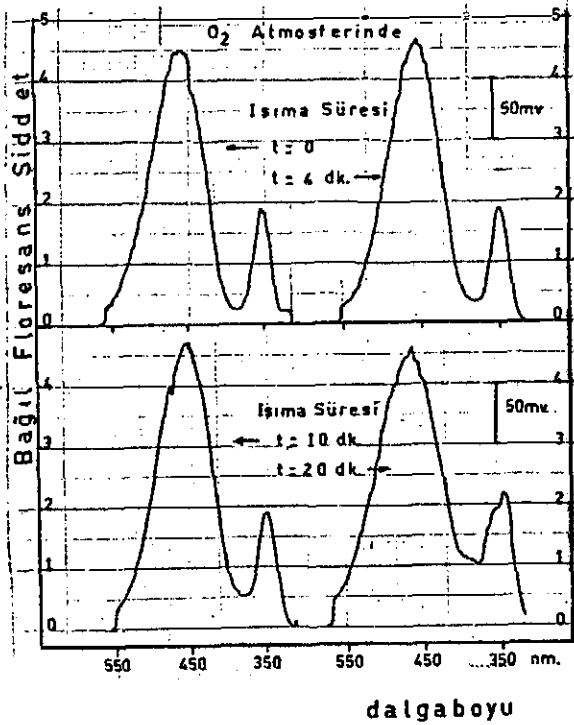
ŞEKİL 3.22. 3.3×10^{-5} M Klorpromazin sulfon çözeltisinde (pH= 1.5, HCl) ışık süresince floresansın değişimine örnek spektral kayıtlar.



ŞEKİL 3.23. 3.7×10^{-5} M Klorpromazin N-oksit çözeltisinde (pH= 1.5, HCl), (A) oksijenli (B) oksijensiz ortamdaki floresansın ışık süresince değişimine örnek spektral kayıtlar.



ŞEKİL 3.24. 3.0×10^{-5} M Klorpromazin sülfoksit çözeltisinde (pH = 1.5, HCl), (A) oksijenli (B) oksijensiz ortamdaki floresansın ışık süresince değişimine örnek spektral kayıtlar.



ŞEKİL 3.25. 5.6×10^{-5} M Klorpromazin içeren asetonitril çözeltisinde floresansın ışık süresince değişimine örnek spektral kayıtlar.

TABLO 3.08. KLORPROMAZİN OKSİD TÜREVLERİNDE BAĞIL FLORESANS ŞİDDETİN İŞİMA SÜRESİNCE DEĞİŞİMİ. AKTİVASYON DALGABOYU ($\lambda_{Akt.}$) = 350 nm' , ÇALIŞMA pH' SI 1.5 (HCl) DİR.

ÇÖZELTİ ÖZELLİĞİ *	t= 0	BAĞIL FLORESANS ŞİDDET **						t= 20dk.
	Işıma Öncesi	t	t	t	t	t	t	Işıma Sonrası
A) OKSİJENLİ ORTAMDA -460 nm.'DEKİ FLORESANS								
KLP N-O	0.6	1.8	1.0	0.8	0.6	0.4	0.2	0.1
KLP S-O	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
KLP N-O S-O	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
KLP SOO	-	-	-	-	-	-	-	-
B) OKSİJENLİ ORTAMDA - 385 nm.'DEKİ FLORESANS								
KLP N-O	0.6	3.7	3.0	2.4	2.0	1.5	0.9	0.6
KLP S-O	9.3	5.5	4.4	3.4	2.8	2.2	1.7	1.2
KLP N-O S-O	6.6	6.3	5.8	4.7	3.9	3.0	2.4	1.3
KLP SOO	6.1	9.2	16.4	14.0	45.1	52.0	63.0	75.0
C) AZOTLU ORTAMDA - 460 nm.'DEKİ FLORESANS								
KLP N-O	0.7	2.7	2.7	2.5	2.0	1.7	1.3	1.0
KLP S-O	0.5	0.8	1.1	1.4	1.6	1.8	1.6	1.6
KLP N-O S-O	0.5	1.5	1.9	2.0	1.8	1.7	1.4	1.2
KLP SOO	-	-	-	-	-	-	-	-
D) AZOTLU ORTAMDA - 385 nm.'DEKİ FLORESANS								
KLP N-O	0.6	1.8	2.0	2.3	2.1	1.7	1.7	1.7
KLP S-O	10.0	4.8	3.6	2.3	2.0	1.5	1.7	1.8
KLP N-O S-O	6.6	4.3	2.8	2.5	2.3	2.1	2.1	2.0
KLP SOO	6.0	75.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	>100.0

* Çözeltideki madde konsantrasyonları:

Klorpromazin N- Oksid (KLP N-O)	...	3.73×10^{-5} M.
Klorpromazin Sülfoksid (KLP S-O)	...	2.98×10^{-5} M.
Klorpromazin N-S-Oksid (KLPNOSO)	...	3.47×10^{-5} M.
Klorpromazin Sulfon (KLP SOO)	...	3.30×10^{-5} M.

** Her değer en az üç okum ortalamasıdır.

Son grub deneysel çalışmalar klorpromazinin asetonitril çözeltilerinde yapılmıştır. Ancak gerek oksijenli veya oksijensiz atmosferde 460 nm deki floresansın yirmi dakikalık ışığa süresince etkilenmediği görülmüştür (Şekil 3.25).

3.5. Işığa süresince klorpromazin elektro-oksidasyon voltamogramlarının takibi

Ön çalışmalarla geliştirilen yöntem ve ışığa sistemi (A) yardımıyla (bak bölüm 2.1.7 ve 2.2.2), klorpromazinin ışığa süresince elektro-oksidasyon voltamogramları kaydedildi. Deneysel uygulama, diğer grup çalışmalardaki gibi ve belirli ışığa sürelerinde voltamogram kaydederek ve fotooksidasyonla tüketilen yapının elektro-oksidasyon pik akımındaki azalmasını takip etmek amacıyla yapıldı. Düşük pH değerlerinde ortamda yeterince elektrolit olduğu için herhangi bir elektrolit ilavesi gerekmedi. Deneyler, pH'sı 1.5 olan HCl çözeltilerinde ve pH'sı 0.08 olan H_2SO_4 çözeltilerinde yapıldı. Fotooksidasyon anında elektro oksidasyon voltamogramlarının birarada incelendiği bu çalışma literatürdeki ilk uygulama olmaktadır.

Aynı örnek üzerinde birbirini takip eden dört beş voltamogramda okunan pik akım sabit kalmıştır ancak ışığa süresince izlenen çözelti sıcaklığındaki artışlar oksidasyon pik akımı üzerinde pozitif hatalara sebep olmuştur. 1.4×10^{-3} Molar klorpromazin içeren ve 39 μ Amp. pik akım veren çözelti sıcaklığı $2.5^{\circ}C$ arttırıldığında (ışığa deneylerinde

izlenen maksimum sıcaklık artışıdır, bölüm 3.3.), ortalama akım artışı 1.8 μ Amp. olarak hesaplanmıştır. ve konsantrasyon hesaplamalarında ısıma süresince yapılan maksimum hata yüzdesi % 4.6 olarak saptanmıştır.

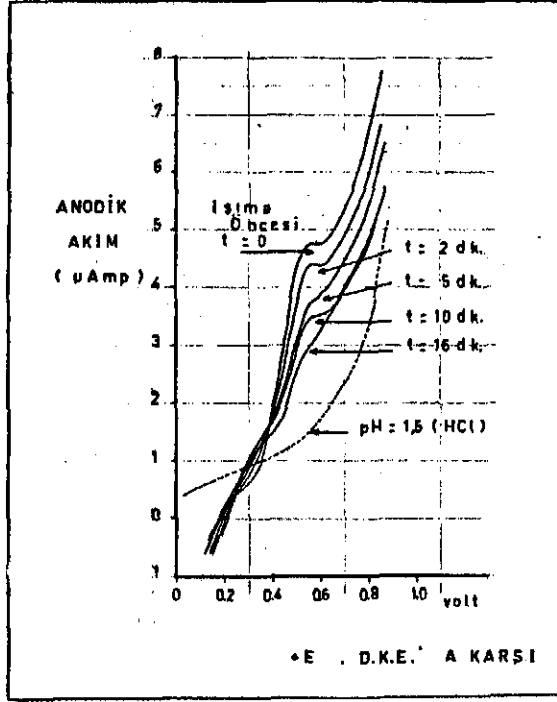
Başlangıç konsantrasyonu 1.0 ve 4.0×10^{-4} molar arasında olan ve pH = 1.5, HCl çözeltilerinden kaydedilen voltamogramlarda, klorpromazin konsantrasyonunun ısıma süresince azalması, (şekil 3.26 ve tablo 3.09.) pik potansiyeldeki akım azalmasından hesaplanan r değerlerinin ısıma süresine karşı korelasyon doğrusu ile (şekil 3.27) ifade edilmiştir. pH= 1.5 da pik potansiyel referans kalomel elektroda karşı + 0.67 volt'dur. r değeri $1 - c_t/c_0$ olarak daha önce de tariflenmişti(bölüm 3.1.3). Deneylerde kullanılan potansiyel tarama hızı 1.0 volt/dakika ve başlangıç potansiyeli 0 volt'dur.

Isıma süresince klorpromazin konsantrasyonundaki azalmayı ifade eden r değerinin ısıma süresi t ye karşı doğrusal değişimi aşağıdaki formülle verilirse (Şekil 3.27):

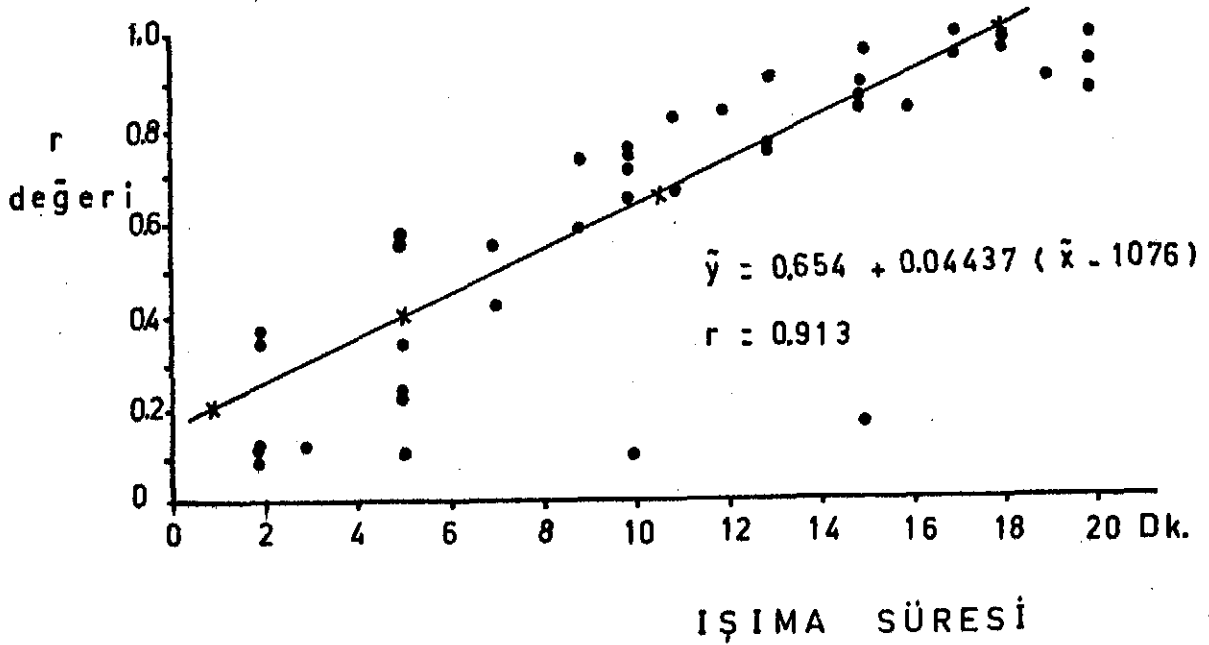
$$r = 1 - c_t/c_0 = k^x \cdot t + b \quad \dots\dots\dots (1)$$

k^x ve b sabit değerlerdir. Formül yeniden düzenlenirse,

$$c_t = c_0 \cdot b - c_0 \cdot k^x \cdot t = c_0 (b - k^x \cdot t) \text{ olur .} \quad (2)$$



ŞEKİL 3.26. Başlangıç konsantrasyonu 1.4×10^{-4} molar olan klorpromazin çözeltilerinden ($\text{pH} = 1.5$, HCl), kaydedilen oksidasyon voltamogramlarının ışınma süresince değişimine örnek kayıtlar. Tarama hızı 1 volt/dakikadır.



ŞEKİL 3.27. Oksidasyon voltamogramlarından hesaplanan r değerlerinin ışınma süresince değişimi.

TABLO 3.09. 2.4×10^{-4} M. KLORPROMAZİN İÇEREN ZAYIF ASİDİK ÇÖZELTİLERDE
pH = 1.5 (HCl), ELEKTRO-OKSİDASYON VOLTAMOGRAMLARININ
İŞİMA SÜRESİNCE DEĞİŞİMİNDEN HESAPLANAN ÖRNEK " r " DEĞERLERİ.

Işıma Süresi (DK.)	(i_{pik}) (uAmp.)	Klorpromazin Kons.* C (molar)	r değeri ($1 - C_t / C_o$)
0	7.20	2.4×10^{-4}	0.00
2	6.60	2.19×10^{-4}	0.09
5	5.00	1.61×10^{-4}	0.33
7	3.60	1.09×10^{-4}	0.54
9	2.40	0.66×10^{-4}	0.72
11	1.80	0.44×10^{-4}	0.82
13	1.20	0.22×10^{-4}	0.91
15	0.80	7.60×10^{-6}	0.97
17	0.40	-	1.00
20	0.05	-	1.00

* - C_o ve C_t konsantrasyonları bölüm 2.1.7.'de şekil 2.13.'le verilen kalibrasyon doğrusundan ve $\bar{y} = 10.4 + 2.74(\bar{x} - 3.58)$ korelasyon doğrusuna ait formül üzerinden hesaplanmıştır.

\bar{y} = D.K.E. 'da karşı pik potansiyelde okunan pik akımdır (uAmp.),

\bar{x} = Klorpromazin konsantrasyonu ; $C_t \times 10^4$ Molardır.

t ye göre türevi alınırsa:

$$\frac{d C_t}{d t} = - C_0 k^x = \text{sabittir} \quad (3)$$

k^x değeri şekil 3.27 deki korelasyon doğrusunun eğimine ve 0.04437 dk^{-1} e eşittir. Oksidasyon voltamogramlarıyla hesaplanan r değerlerinin ışıma süresince doğrusal değişimi, klorpromazinin sıfırıncı dereceden kinetikle tüketildiğini ve foto oksidasyon hızının klorpromazine göre $C_0 \cdot k^x$ çarpımına eşit hızla yürüdüğünü göstermektedir. (Tablo 3.10). Formül (3) gereğince farklı başlangıç konsantrasyonundaki klorpromazin çözeltilerinde kinetik hız ifadesi k^x sabit olmasına rağmen $C_0 \cdot k^x$ farklı olacak, ancak aynı süre içerisinde tüketilen klorpromazin fraksiyonu her zaman sabit kalacaktır.

TABLO 3.10. KONSANTRASYON ve FOTO OKSİDASYON KINETİK HIZ İFADELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.

Başlangıç Konsantrasyonu C_0	Kinetik Hız sabiti $K = k^x \cdot C_0$
1×10^{-5} molar	4.437×10^{-7} mol/l.t.dk
5×10^{-5} "	2.218×10^{-6} "
1×10^{-4} "	4.437×10^{-6} "
5×10^{-4} "	2.218×10^{-5} "

k^x değeri 0.04437 dk^{-1} olarak alınmıştır.

Ultraviyole ve görünür bölge spektrumlarıyla yapılan çalışmalardan hesaplanan r değerlerinin (bölüm 3.1.3 ve şekil 3.10) ışırma süresince değişiminin, pH 1.5 ve 5.5 arasında ve $t > 2$ dakika olmak şartıyla aşağıda verilen korelasyona uyduğuna değinilmifti.

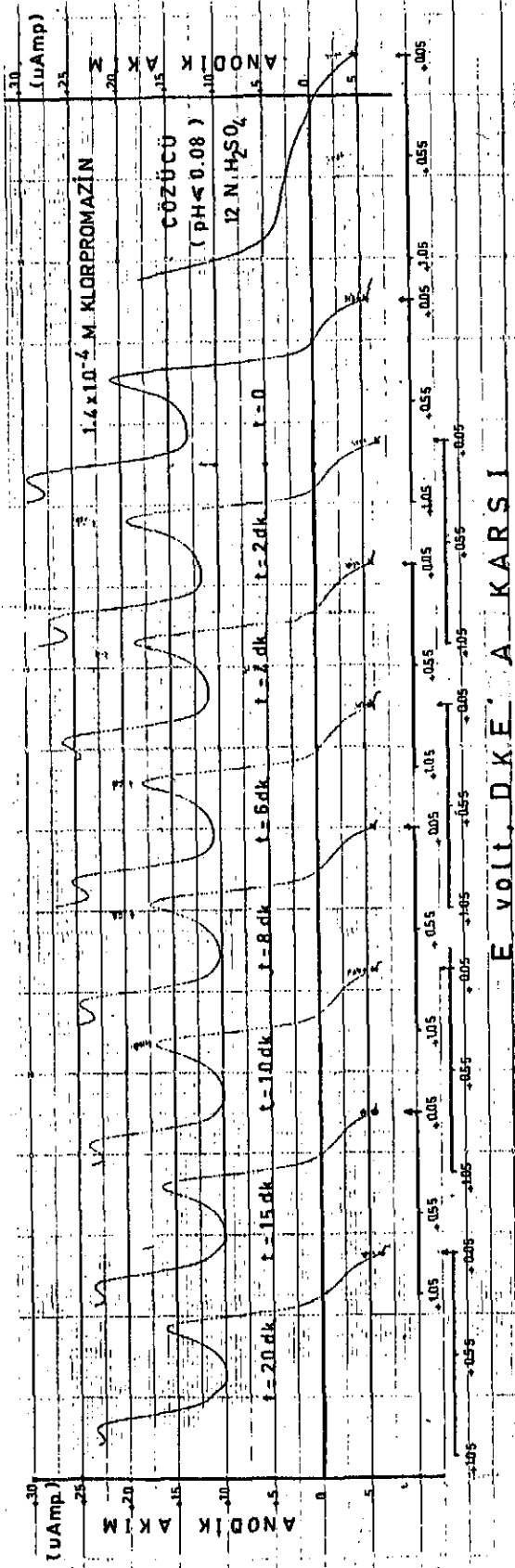
$$r = 0.663 + 0.0313 (t - 9.25)$$

ve aynı ifade elektro-oksidasyon voltamogramlarından elde edilen korelasyon formülü ile mukayese edilirse:

$$r = 0.654 + 0.04437 (t-10.76)$$

her iki doğrunun ($p < 0.01$) anlamlı olarak paralel olduğu EK VI, student t - eğim testi ile gösterilmiştir ($t = 2.18$ ve serbestlik derecesi 46 dır).

Kuvvetli asidik çözeltilerde tekrarlanan ışırma deneylerinde, klörp-romazinin 12 N H_2SO_4 çözeltileriyle kaydedilen referans kalomel elektroda karşı $+0.40$ voltta birinci ve $+0.86$ voltta ikinci elektro-oksidasyon pikleri takip edildi (Şekil 3.28). Fotooksidasyon süresince ortamda klörp-romazin semikinon radikal oluşumu bulunsaydı, $+0.40$ volttaki ilk pikde azalmaya paralel ikinci pikte artma olmalıydı. Eğer fenazotinyum iyon oluşumu bulunsaydı ışırma süresince her iki pikte azalma izlenecekti. Ancak voltamogramlarda (Şekil 3.28), ışırmanın sadece ilk beş dakikasında her iki pik akımlarında azalma ve sonrası ışırmalarda ise aynı voltamogramların tekrarı kaydedildi. Bu bulgular kuvvetli asidik ortamda radikal-



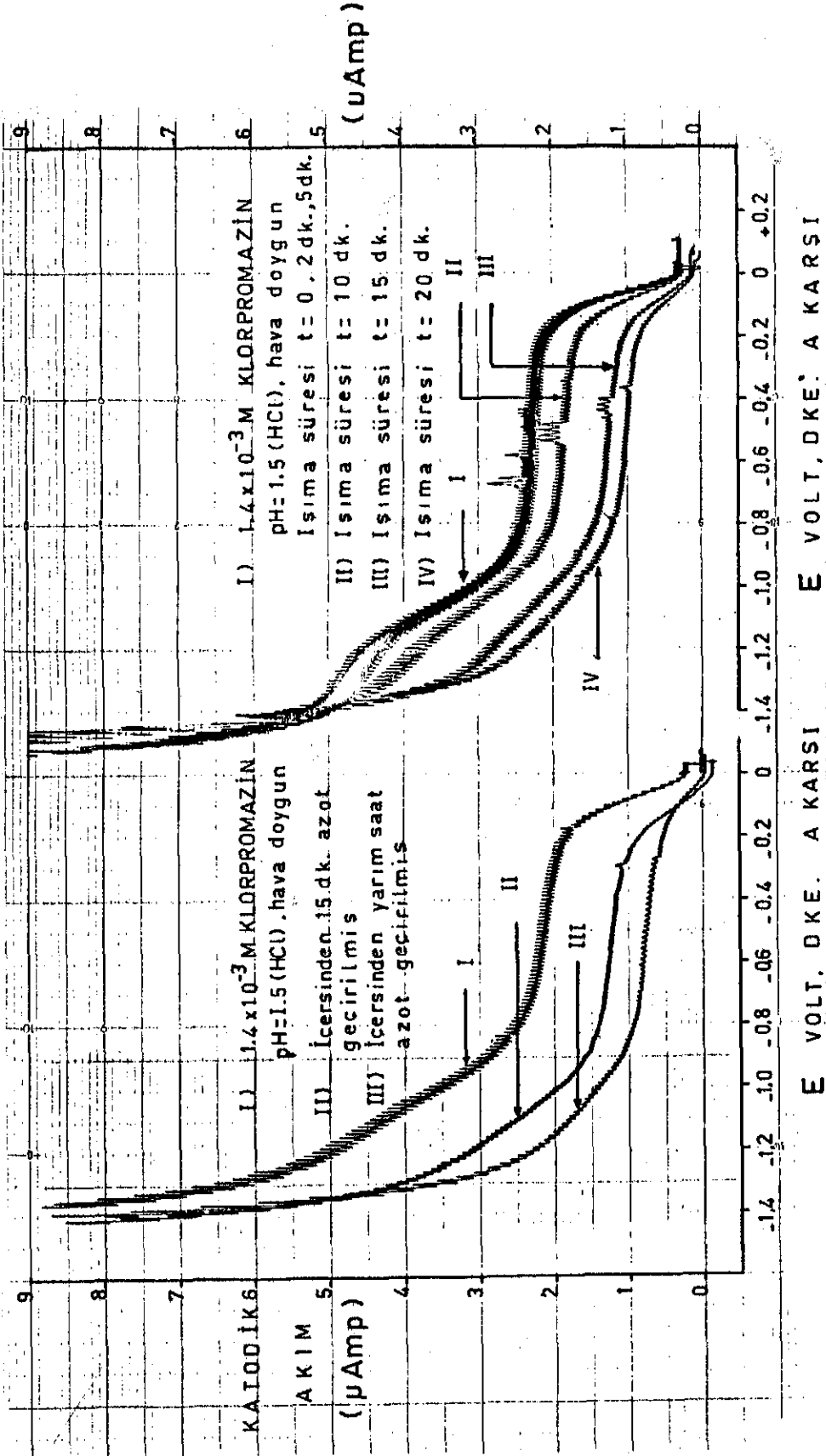
ŞEKİL 3.28. Başlangıç konsantrasyonu 1.4×10^{-4} molar olan klorpromazin çözeltisinden ($\text{pH} = 0.08$, H_2SO_4), kaydedilen oksidasyon voltamogramlarının ışıma süresince değişimine örnek kayıtlar.

ler arası bir denge veya radikalik dimerleşmeyi gösterir mahiyettedir.

3.6. Işıma süresince moleküler oksijenin normal polarografik yöntemle

takibi

Referans kalomel elektroda karşı damlayan civa elektrodu kullanarak düzgün değişen potansiyel taramasıyla alınan akım ölçümleriyle çözeltide mevcut moleküler oksijenin yarıdalga potansiyeli -0.1 volt ve -1.0 volt ta olan iki indirgenme dalgasının kaydedilebildiğine değinilmiştir. Moleküler oksijenin çözelti içersindeki miktarı her ışımada deneyinde kesinlikle ayarlanamayacağı için, kalibrasyon eğrisi hazırlanmadı. Miktarı değişiminden daha çok, gerçek amaç, varsa ışımada süresince moleküler oksijen tüketildiğini gösterebilmektir. Bu nedenle 1.4×10^{-3} M klorpromazin içeren pH = 1.5, HCl çözeltileri kuvars ışımada hücresine aktarılarak ışımada sistemi (A) (Şekil 2.21) içersine yerleştirildi. Çalışma elektrodu olarak damlayan civa elektrodu sisteme alındı. Işıma deneyleri sonunda oksijenin, yirmi dakika ışımada süresi içersinde tümüyle tüketildiği bulunmuştur. Deneysel sonuç şekil 3.29 da verilen polarogramlarda da görülmektedir. 0 ile -1.3 volt arasında 0.5 volt/dakika tarama hızında yapılan çok sayıdaki deneylerin hepsinde, oksijen tüketimi özellikle ışımada ilk beş dakikasından sonra başlamaktadır ve ışımada sonuna kadar devam etmiştir.



ŞEKİL 3.29. Işıma süresince moleküler oksijen tüketimini gösteren örnek polarogramlar.
 1.4×10^{-3} M KLP ve pH = 1.5, HCl'li ortamda 0.5 volt/dakika tarama hızında çalışılmıştır.

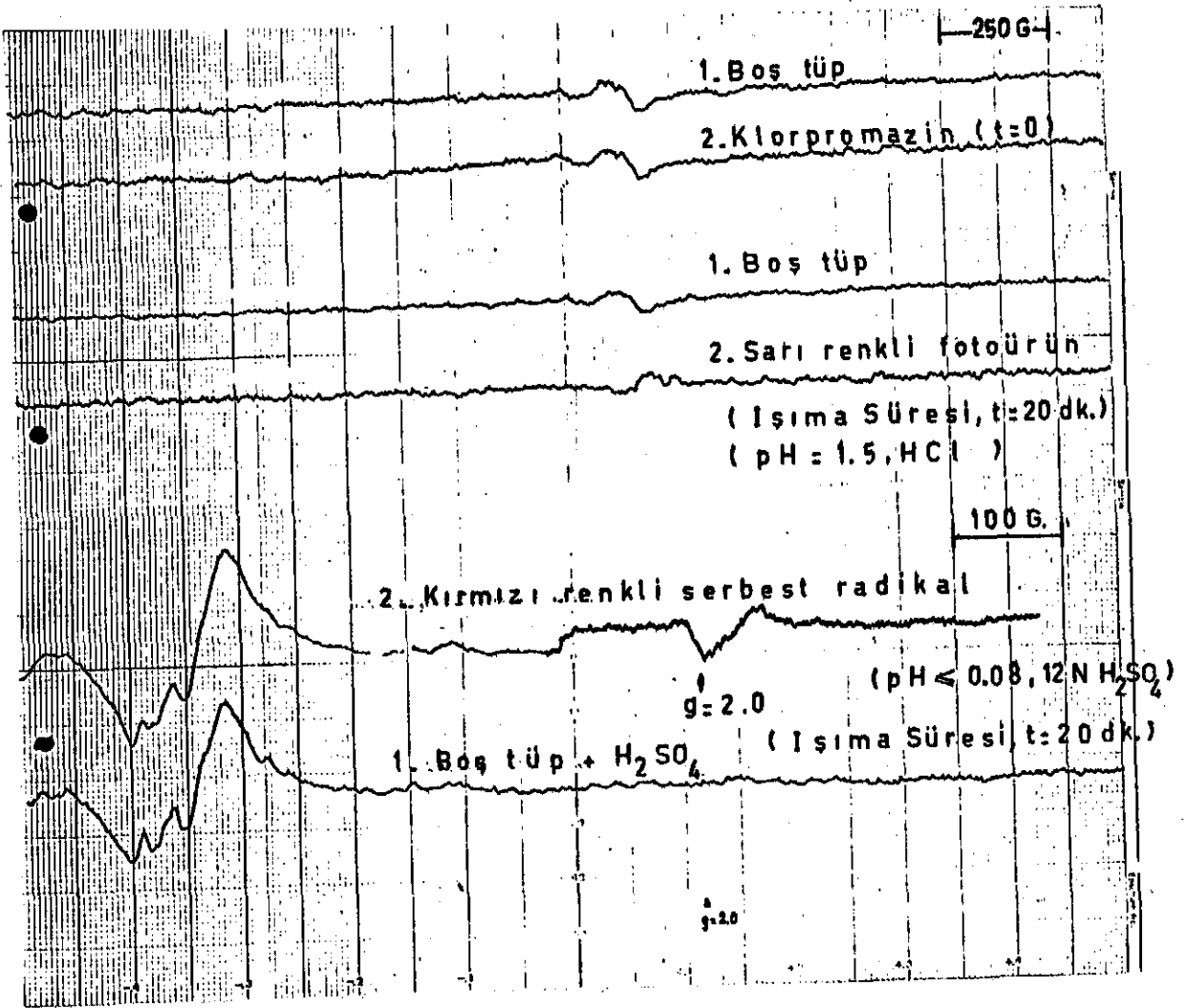
Klorpromazinin bilinen üç oksit türevinin de polarografik indirgenme dalgası vardır ancak normal polarografik çalışmalarda böyle bir indirgenme dalgasının olduğu gösterilememiştir. Işıma sonrası ortamdaki on beş dakika azot geçirdikten sonra tekrar kaydedilen polarogramlar yine başarılı olamamıştır. Daha duyarlı yöntem olan puls polarografik çalışmalar bu amaçla yapılmıştır.

Yakın ultraviyole ışına ile klorpromazin foto-oksidasyonunda moleküller oksijenin direkt olarak oluşumlara katıldığı literatürde ilk defa bu somut örnekle gösterilmiştir.

3.7. Elektron Paramagnetik Rezonans Spektrumları

Başlangıç magnetik alanı 3.2×10^3 Gauss ve 400 Gauss tarama aralığında, 4 dk. tarama hızı, 1 Gauss modülasyon amplitütünde, 100 KHz modülasyon frekansıyla oda sıcaklığında kaydedilen spektrumlara 1.1 - difenil -2- pikril hidrazil serbest radikali ile $g = 2.0036$ ayırma faktörü kalibre edildi.

pH'sı 1.5 olan HCl çözeltisinde ışına öncesi 1.4×10^{-4} molar klorpromazin içeren ve aynı çözeltide ve konsantrasyonda yirmi dakika ışımaya tabi tutulmuş olan sarı renkli fotoürün ile pH'sı 0.08 olan kuvvetli asidik çözeltide yirmi dakika ışımaya tabi tutulmuş olan koyu kırmızı renkli çözeltilerin sırasıyla spektrumları alındı. Spektrumlar Şekil 3.30 da verilmektedir.



ŞEKİL 3.30. Elektron Paramagnetik Rezonans Spektrumları ;

(A) Işıma öncesi 1.4×10^{-4} M KLP, pH= 1.5 (HCl)

(B) Işıma sonrası sarı renkli çözelti, pH = 1.5 (HCl)

(C) Işıma sonrası kırmızı renkli çözelti, pH= 0.08 (H₂SO₄)

12 N H_2SO_4 çözeltisinde yirmi dakikalık ışığa sonrası ve bir saat karanlıkta beklemesine rağmen $g=2.000$ değerinde serbest radikal sinyali kaydedilmiştir. Bu sinyal klorpromazin semikinon serbest radikalinine veya dikatyon radikale bağlı bir sinyal olabilir.

Sarı renkli ışığa üründe ve klorpromazin yapısında herhangi bir esr sinyali alınamamıştır.

3.8. Foto ürün analizleri

Spektral ve voltametrik çalışmaların yanısıra son ürünün ne olduğunu tanımlayabilmek amacı ile iki yöntem uygulanmıştır. İnce tabaka kromatografik analizlerde farklı oksit türevlerinin R_f değerleri ön deneylerle tesbit edilmişti (tablo 2.04.) ve bölüm 2.1.5. de detayı ile verilen analiz yöntemi, yirmi dakika ışığa gören klorpromazin çözeltilerinde aynen uygulanmıştır. Diğer analiz yöntemi ise bölüm 2.1.8. de ön deneyleri verilen puls polarografisidir. Sulfon türevi dışında klorpromazin sülfoksit, N-oksit ve N-S oksit türev oluşumları farklıdır ve tanımlanabilir ve varsa H_2O_2 oluşumu analiz edilebilir.

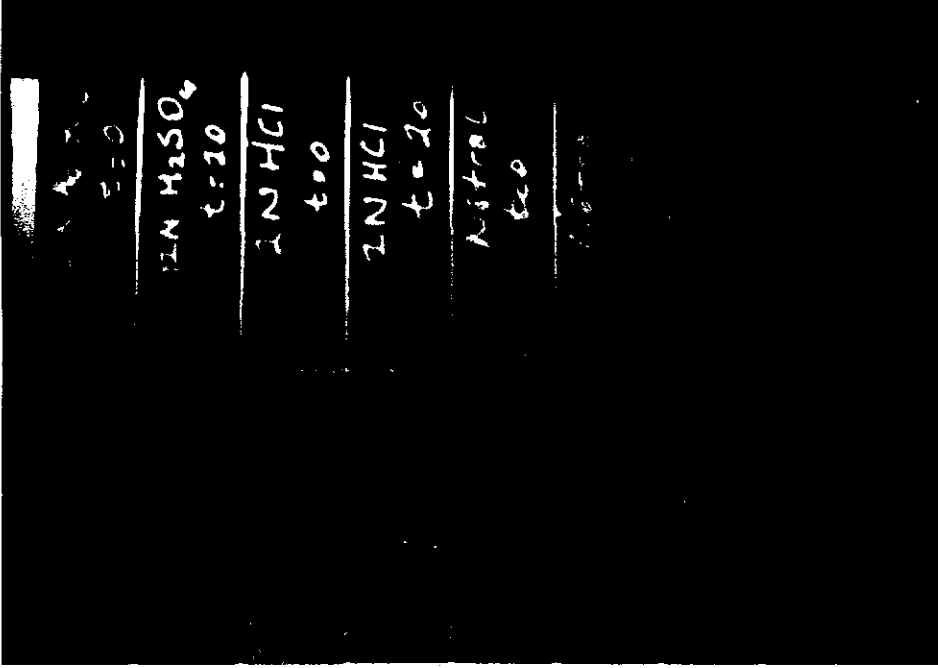
3.8.I. İnce Tabaka Kromatografik Analizler

İnce tabaka kromatografik analiz duyarlılığı genellikle 0.1 - 0.5 μg dır. Başlangıç konsantrasyonu 1.4×10^{-3} M olan klorpromazin çözeltisinden 10 μl noktalandığında, uygulanan miktar 5 μg olmaktadır.

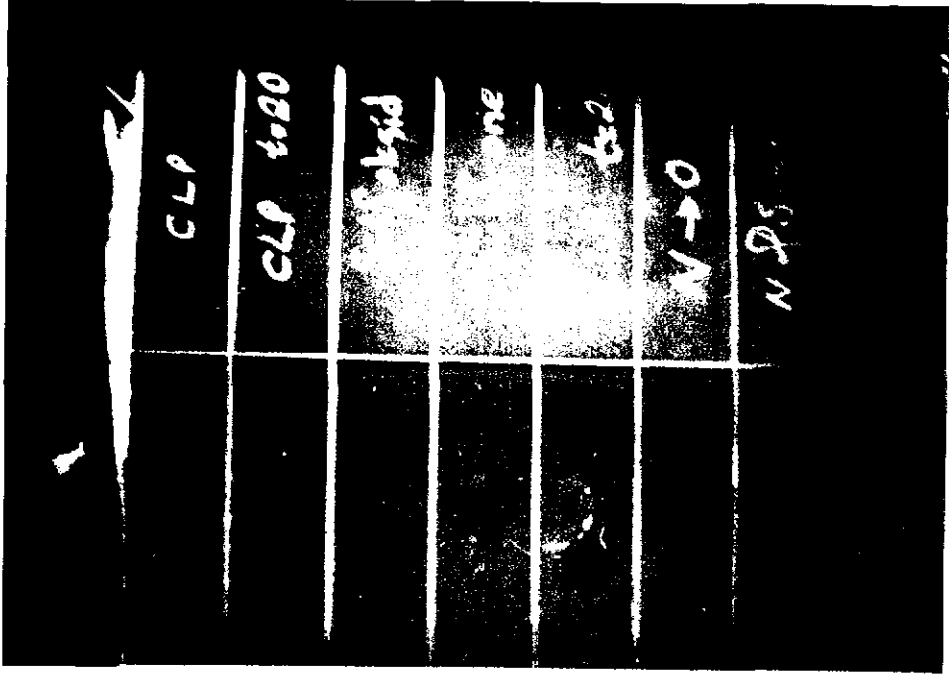
Ancak ışık süresi sonunda ortamda varlığı araştırılacak foto ürün oluşumlarıyla renk oluşumları üzerinden tanımlama yapabilmek için ışık yapılacak klorpromazin çözeltilerinin başlangıç konsantrasyonları da bu mertebede olmalıdır.

Vario K-S çemberde, % 59 sabit nem yüzdesine şartlandırılmış silika-jel plakalarda, etanol: asetik asid: su (5:3:2) ile on santimetre develope man yapılarak, renk oluşumları ve R_f değerleri standartlarla mukayese edildi.

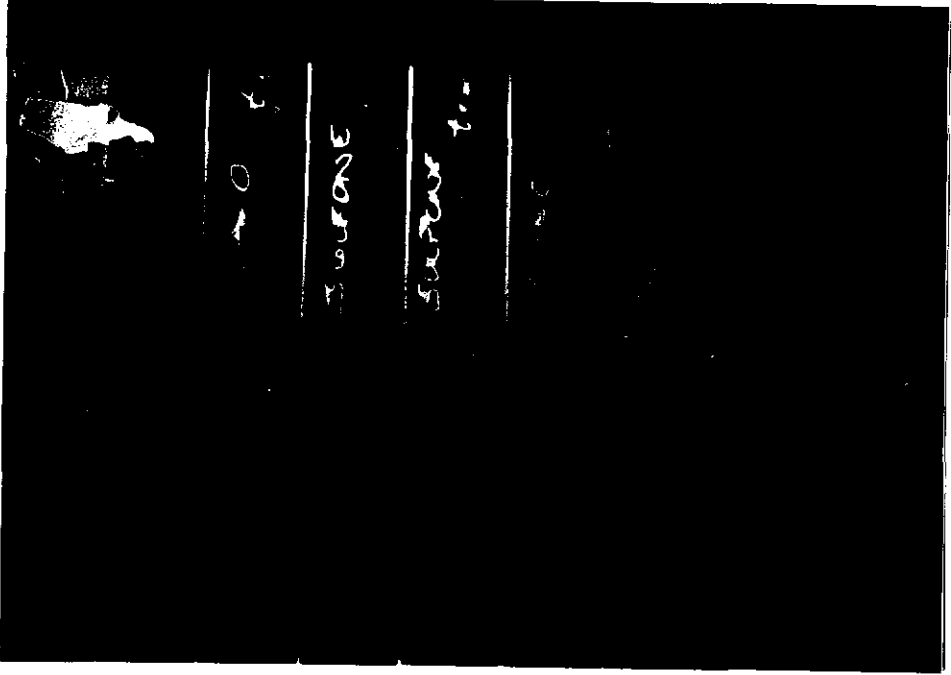
Kromatografik analizlere ait tipik örnekler şekil 3.31-3.33 de verilmiştir ve tüm sonuçlar tablo 3.11 ile özetlenmiştir.



SEKİL 3.31. 12 N H₂SO₄, 2N HCl, nötral (pH = 5.25) ve asetonitril çözeltilerinde 1.4x10⁻³ M klorpromazin ile yapılan kromatografik analiz örneğine ait bir fotoğraf. t = 0 ışına öncesini ve t=20. dk ışına sonrasını ifade etmektedir. Kuvvetli asidik çözeltilerinde ışına öncesi ve sonrası R_f = 0.92 - 0.94 olan sabit bir leke (sütun 1,2,3,4), nötral çözeltilerinde R_f = 0.50 - .55 ve 0.63-0.65 olan iki ayrı leke oluşumu (sütun 5,6) ve asetonitril çözeltilerinde ise üç farklı leke (sütun 7 ve 8) oluşumu görülmektedir. Işıma deneyleri oksijen atmosferinde ya-



ŞEKİL 3.32. 1.4×10^{-3} M klorpromazin Sülfoksit (sütun 3), sülfon (sütun 4), N-oksit (sütun 6) ve N-S oksit (sütun 7) standart türevlerine karşı, nötral ve zayıf asidik klorpromazin çözeltileriyle yapılan yirmi dakika ışımaya sonrası kromatografik analiz örneğine ait bir fotoğraf. $pH = 5.25$ (sütun 1), $pH = 4.1$ (sütun 2) ve $pH = 1.5$ (sütun 5 ve 8) ışımaya sonrası $R_f = 0.63-0.65$ olan sülfoksit oluşumu ve $R_f = 0.50-0.55$ olan başka bir oluşum göstermektedir. Işımlar oksijen atmosferinde yapılmıştır.



SEKİL 3.33. $1.4. \times 10^{-3}$ klorpromazin sülfoksit (sütun 1) , sülfon (sütun 3), N-oksit (sütun 5), N-S oksit (sütun 7), standart türevleriyle pH = 1.5 (HCl) çözeltilerinde yapılan yirmi dakikalık ışımaya sonrası kromatografik analiz örneğine ait fotoğraf. Işıma sonrası sülfoksit türevinde $R_f = 0.98$ olan yeni bir leke oluşumu (sütun 2), N-oksit türevinde $R_f = 0.80 - 0.82$ olan yeni leke oluşumu (sütun 6) görülmüştür. Ancak sülfon ve N-S oksit türevlerinde yeni leke oluşumları yoktur. (sütun 4 ve 8). Işımalar oksijen atmosferinde yapılmıştır.

TABLO 3.II. $1.4 \times 10^{-3}M$ KLORPROMAZİN VE OKSİD TÜREVLERİYLE OKSİJEN VE AZOT
ATMOSFERİ ALTINDA YAPILAN İŞİMA DENEYLERİNDE İNCE TABAKA
KROMATOĞRAFİK FOTOÜRÜN ANALİZ SONUÇLARI.

ÇÖZELTİ ÖZELLİĞİ	İŞİMA* SÜRESİ	İŞİMA** ATMOSFERİ	İnce Tabaka Kromatografik R_f değerleri***				Diğer R_f değerleri
			KLP $R_f=0.92$	KLPSO $R_f=0.64$	KLPNO $R_f=0.98$	KLPSOO $R_f=0.82$	
<u>KLORPROMAZİN (KLP)</u>							
pH 1.0 - 5.5	Ö	O_2, N_2	XX	-	-	-	-
pH 0 - 1.0	Ö	O_2, N_2	XX	-	-	-	-
Asetonitril	Ö	O_2, N_2	XX	-	-	-	-
pH 1.0 - 5.5	S	O_2	X	XX	-	-	0.52-0.55
pH 0 - 1.0	S	O_2, N_2	XX	-	-	-	-
pH 1.0 - 5.5	S	N_2	XX	X	-	-	0.30
Asetonitril	S	N_2	XX	-	-	-	0.88
Asetonitril	S	O_2	XX	-	-	-	1)0.80 2)0.72 3)0.60
<u>KLORPROMAZİN SÜLFOKSİD(KLPSO)</u>							
pH 1.5	Ö	O_2, N_2	-	XX	-	-	-
pH 1.5	S	O_2	-	XX	XX	-	-
pH 1.5	S	N_2	-	XX	-	-	-
<u>KLORPROMAZİN N-OKSİD(KLPNO)</u>							
pH 1.5	Ö	O_2, N_2	-	-	XX	-	-
pH 1.5	S	O_2	-	-	XX	XX	-
pH 1.5	S	N_2	-	-	XX	XX	0.75
<u>KLORPROMAZİN N-S-OKSİD (KLPSO)</u>							
pH 1.5	Ö	O_2, N_2	-	-	XX	XX	-
pH 1.5	S	O_2	-	-	XX	XX	-
pH 1.5	S	N_2	-	-	XX	XX	0.75

* İşima öncesi (Ö), işima sonrası (S) harfleriyle işaretlenmiştir.
** İşima deneyleri oksijen (O_2) veya azot (N_2) atmosferi altında yapılmıştır.
*** İnce tabaka kromatografik leke görülen R_f değerleri XX ve bazı deneylerde görülen zayıf lekelerse X ile işaretlenmiştir. Her kromatografik işaretleme en az üç analiz sonucunu belirtmektedir.

pH'sı 0.08 ile 1.0 arasında olan kuvvetli asidik klorpromazin çözeltilerinde yakın ultraviyole ışımaya yapının fotooksidasyonu sonucu radikal ve dikasyon radikal oluşumlarının varlığı, spektral çalışmalarla ve diğer yöntemlerle gösterilmiştir. Ancak kromatogramlarda ışımalar ister oksijenli atmosferde yapılsın isterse azot atmosferinde yapılsın, yeni bir leke izole edilememiştir ve R_f değerleri sabit kalmıştır.

pH'sı 1.0 ile 5.25 arasında olan klorpromazin çözeltilerinde ise oksijenli atmosferde yapılan ışıma deneyleri sonucu R_f değeri 0.52-0.55 olan tanımsız bir leke ve sülfoksit R_f değerinde oluşan diğer bir leke izole edilmiştir. Azot atmosferi altında yapılan ışıma deneyleri sonrasında alınan kromatogramlarda da bazen sülfoksit lekesi izole edilmiştir ve bu hata muhtemelen ışıma sonrası kromatogram alırken hava ile temasta kalan çözelti veya örneğin 40-45 dakikaya varan ön şartlandırma gibi developman süresinin uzun olmasına bağlanabilir. Bu son grup analizlerde R_f değerleri 0.3, 0.21 ve 0.07 olan üç farklı leke de görülmüştür ve bunlardan ilk lekenin renk belirtisi daha şiddetlidir. 1.4×10^{-3} molar gibi yüksek klorpromazin konsantrasyonlarında dimerleşme ve polimerleşme beklenebileceğinden ve özellikle azot akışı altında yavaşlatılan sülfoksit oluşumuna paralel bu lekelerin belirmesi, dimer ve polimer oluşumları düşündürmektedir. Ancak kanıtlama olasılığı yoktur.

Klorpromazin sülfon türeviyle ışınma öncesi ve sonrası $R_f = 0.80-0.84$ olan tek bir sarı leke belirlemektedir. Sülfoksit türevinde oksijenli atmosferde ışınma sonrası R_f değeri N-oksit ile aynı olan bir başka leke oluşmaktadır. Aynı ışınma N-oksit türevinde tekrarlandığında ise R_f değerleri 0.98 ve 0.82 olan iki pembe leke izole edilmiştir ki bu N-S oksit oluşumunun varlığını göstermektedir. Azot atmosferinde ışınma deneyleri yapıldıktan sonra alınan kromatogramlarda ise sadece N-oksit ve N-S oksitte R_f değeri 0.75 olan pembe bir başka leke oluşumu dışında diğer bulgular aynı kalmıştır.

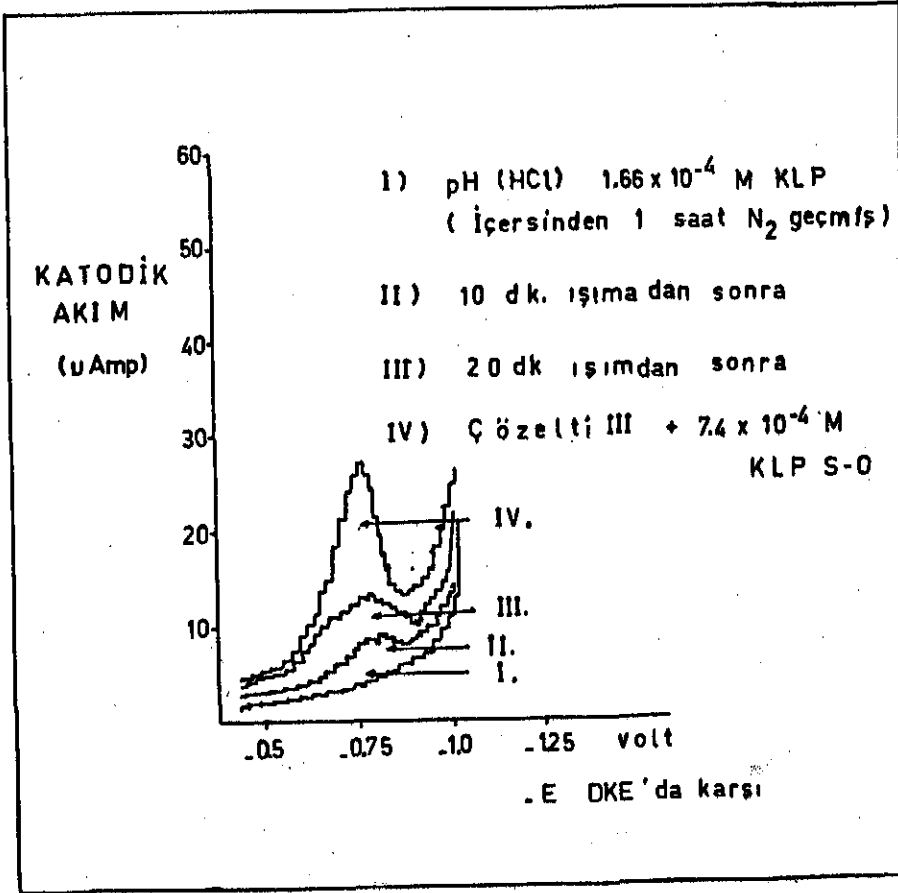
İnce tabaka kromatografik çalışmalar özetlenecek olursa klorpromazin fotooksidasyonu sonunda sülfoksit türev oluşumu oksijenli atmosferde ana mekanizmadır ve muhtemelen azot atmosferinde farklı oluşumlara yönelmektedir. Oksidasyon mekanizması sülfoksit oluşumuyla durmamakta ve daha ileri oluşumlara kaymaktadır. Ancak sülfon oluşumu yoktur. N oksit ve N-S oksit benzeri ancak bunlardan farklı bir fotoürün olduğu en uygun izah tarzıdır.

Klorpromazin ile yapılan ışınma deneyleri sonrasında izole edilen ikinci bir lekeye de değinilmiştir. R_f değeri 0.50-0.55 olan bu lekenin ne olduğunu tanımlayabilmek için ileri çalışmalar gerekmektedir.

3.8.2. Puls polarografik analizler

pH'sı 1.5 olan ve 1.66×10^{-4} molar klorpromazin içeren çözeltilerden kaydedilen puls polarogramlarında ışınma süresince H_2O_2 oluşumunu

gösteren indirgenme dalgasına rastlanmamıştır. Ön deneylerde de belirtildiği gibi (bölüm 2.1.8.) H_2O_2 içeren çözeltilerde klorpromazin spontan oksidasyonla ortamdaki tüketilmektedir. Ancak oksijen atmosferinde yirmi dakika ışıma gören çözeltilerden bir saat azot gazı geçirdikten sonra alınan polarogramlarda, pik potansiyeli referans kalemel elektroda karşı -0.80 volt olan indirgenme dalgası kaydedilmiştir. İnce tabaka kromatografik analiz sonuçlarıyla beraber yorumlanırsa, bu indirgenme dalgası sülfoksit türevinin varlığını göstermektedir. N-oksit ve N-S oksit türevlerinin de aynı pik potansiyelinde indirgendiği hatırlanacak olursa, direkt ayırıcı bir tanımlama yapılamaz. Örnek bir puls polarografik kayıt Şekil. 3.34 ile verilmektedir.



ŞEKİL 3.34. Ekleme ve ışıma ile oluşturulan klorpromazin oksit türevlerinin puls polarogramı

4. SONUÇLARIN YORUMLANMASI

Deney sonuçlarının yorumuna geçmeden önce, değinilmesi gereken bir konu çözeltilerde bulunabilecek safsızlıklardır. Bütün deneylerde üç kere damıtılmış ve reçineden geçirilmiş demineralize su çözücü olarak kullanılmıştır. Bu suyun ölçülen iletkenliği 1μ mho nun altındadır. Damıtma işlemi hava atmosferi altında yapıldığına göre havadaki CO_2 in suda çözünmesinden oluşan H^+ ve HCO_3^- iyonlarından dolayı suyun en az 0.7μ mho luk iletkenliği vardır. Geri kalan 0.3μ mho mertebesindeki iletkenlik ise reçineden geçirilmesine rağmen suda kalan çok düşük konsantrasyondaki (10^{-7} M) Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- ve $SO_4^{=}$ gibi iyonlardan ileri gelebilir. Kullanılan madde ve çözücülerden gelebilecek safsızlıklar ile birlikte bu eser miktardaki iyonların fotokimyasal olayları etkileyebileceği düşünülebilirdi ışınma deneylerinde tüketilen klorpromazin konsantrasyonu $10^{-4} \sim 10^{-5}$ molar mertebesinde olmaktadır. Bu nedenle iletkenliği 1μ mho yu geçmeyen suyun çözücü olarak kullanılması yapılabilecek hataları minimuma düşürmektedir.

Bir başka nokta da ölçümler süresince ortam homojenliğinin kontrolüdür. Işınma sistemleri (A) ve (B) ile yapılan (sayfa 105) ışınma deneylerinde kullanılan kuvars hücreler içersinden mikrokapiler yardımıyla hava veya azot gazı geçirilmiş ve/veya ölçümler öncesinde hücre içersine yerleştirilen mini magnetik karıştırıcılardan faydalanılmıştır.

Işınma süresince çözeltilerde izlenen sıcaklık artışı ise önemli bir diğer etkidir. Bölüm 2.2.1 de açıklandığı gibi kuvars hücrelerde sıcaklık kontrolü, kullanılan ışınma sistemleri içersinde oldukça zordur ancak yirmi dakikalık ışınma süresince tele-termometrik kayıtlarla

maksimum sıcaklık artışı $+2,5^{\circ}\text{C}$ olarak tesbit edilmiştir (Şekil 3.16). Işıma öncesi çözelti başlangıç sıcaklığı her zaman $23-25^{\circ}\text{C}$ arasında tutulduğu dikkate alınırsa, yapılan hata tüm deneylerde sabittir.

Fotokimyasal deneylerin yorumuna dönersek, klorpromazin yapısı seyreltik sulu çözeltilerde ve oksijen varlığında 366 nm dalga boyundaki (78 k kal/mol) yakın ultraviyole ışına ile yükseltgenmektedir. Işık - katalize reaksiyonun bir foto - oksidasyon reaksiyonu olduğunu gösteren en iyi kanıt, elektro - oksidasyon voltamogramlarında pik akım değerlerinin ışına süresince azalma göstermesidir. Şekil 3,26 da pH 'sı 1.5 (HCl) olan çözeltilerde $1,4 \times 10^{-4}\text{ M}$ klorpromazinle ışına süresince kaydedilmiş olan voltamogram örnekleri verilmektedir. Bu voltamogramlar üzerinden hesaplanan ışına süresince klorpromazin tüketim hızı (r değerleri), absorpsiyon spektrumlarından $1.0 < \text{pH} < 6.0$ için elde edilen r değerleri ile anlamlı olarak eşit bulunmuştur (sayfa 160). Işıma süresince r değerlerinin doğrusal artışı, foto-oksidasyon reaksiyonunun deneysel olarak klorpromazine göre sıfırıncı dereceden kinetikle yürüdüğünü göstermektedir ve bu bulgu, A.Felmeister'in deneysel sonuçlarıyla da desteklenmektedir (60).

Yukarıda değinilen nötral ve zayıf asidik ortamlarda, foto-oksidasyon süresince moleküler oksijenin kullanıldığı ilk defa bu çalışmada normal polarografik analizler ile gösterilmiştir. 0 ile $-1,3$ volt arasında (DKE'a karşı) ve $0,5$ volt/dakika tarama hızında alınan çok sayıda polarogramların hepsinde oksijen tüketimi özellikle ışınanın ilk beş dakikasından sonra tesbit edilmiştir (Şekil 3.29). Puls polarografik kayıtlarda oksijen tüketimine paralel hidrojen peroksit oluşumu izlenmemiştir. Klorpromazik, H_2O_2 ile spontan olarak yükseltgenebileceği için (EK II), bu sonuç doğaldır.

Oksijenli ve oksijensiz ortamlarda ışımaya boyunca klorpromazin tüketim hızı (r. değerleri) ve 256 nm deki absorpsiyon bandı üzerinden hesaplanan kuvantal verim değerleri (φ_{256}), Tablo 3.01 ve Tablo 3.02 ile asetonitril ve farklı pH daki sulu çözeltileri için verilmiştir. Asetonitril gibi susuz ortamlarda kuvantal verim çok düşük olup $\varphi_{256} = 1,7 \times 10^{-2}$ değerinin altında iken sulu ve oksijenli ortamlarda $\varphi_{256} = 0,111$ olan değerlere ulaşmaktadır. Teiki 1 waoka (92) klorpromazin kuvantal verimini ethanolde $2,7 \times 10^{-3}$, sulu çözeltilerde ise $5,6 \times 10 \times 10^{-2}$ olarak bulmuştur (sayfa 51). Yukarıda verilen sonuçlar, $n-\Pi^*$ aktivasyonu ile klorpromazin foto-oksidasyonunda gerek moleküler oksijenin, gerekse çözücü H_2O nun mekanizmayı yöneten unsurlar olduğunu belirlemektedir. Nötral ve zayıf asidik çözeltilerinde yükseltgen bir madde ilavesine gerek kalmaksızın yapılan ışımalarla sülfoksit türev oluşumu ince tabaka kromatogramları ile kanıtlanmıştır (Tablo 3.11). Bu nedenle ortamda mevcut her üç yapının fotokimyasal özellikleri incelenecektir.

Klorpromazin iyonizasyon enerjisi 7.38 ev (170.0 kkal/mol, sayfa 36) dur. 256 nm de (111,7 kkal/mol) $\Pi - \Pi^*$, 310 nm de (92,3 kkal/mol) $n - \Pi^*$ elektronik uyarılma bantları, 460 nm de ise (62 kkal/mol) floresans bantı vardır. Sulu çözeltilerde 256 nm veya 350 nm de aktive edildiğinde yine 460 nm deki floresansı aynı bağıl şiddette (R.I) ölçülmektedir (Şekil 2.04). Son değinilen aktivasyon dalga boyunda ilave olarak 350 nm de izlenen rezonans floresans, yapının en düşük uyarılmış singlet seviyesinin yaklaşık 80 kkal/mol olduğunu göstermektedir. Işıma deneylerinde kullandığımız 366 nm dalga boyu (78.03 kkal/mol), yapının direkt aktivasyonu için yeterli olmaktadır.

✓ Klorpromazin halka yapısında yer alan kükürt atomunun ; elektron

yoğunluğu yüksek, "d" yörüngeleri ile moleküler orbitale katılan, bu nedenlerle en düşük enerjili üst uyarılmış seviyeye sahip atom pozisyonunda olduğu, diğer çalışmalarda gösterilmiştir (50,61). Yan alkil zincir üzerinde yer alan kuvaterner azot atomu ve aromatik halka içerisindeki azot atomu, n elektronlarının bulunduğu ve elektron yoğunluğu fazla diğer odaklardır. Kükürt ve azot atomları intramoleküler ağır atom etkisi ile spin - orbital çiftleşmesini, yasaklanmış sistemler arası geçişleri arttırır. Klorpromazinin bilinen hiç bir fosforesansı yoktur.

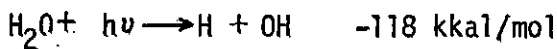
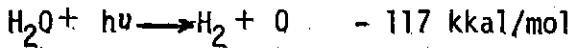
Çalışmada kullandığımız bütün klorpromazin oksit türevlerinin 385 nm dalga boyunda ($\lambda_{akt} = 256$ veya 350 nm) floresansı vardır. (Şekil 2.05). Klorpromazin N-oksit, N-S oksit, S-oksit ve sulfon türevlerinde izlenen bu karakteristik floresans, ana yapının hem yan zincirdeki azot atomu hem de halkadaki kükürt atomu ile oksijen bağ yapısına katılmasıyla aynı ve 385 nm de floresans ışımaya gösterdiğini belirtmektedir. Yan alkil zincirdeki azot üzerinde bir oksijen bağının bulunması (N - oksit türevinde $\lambda_{flo} = 385, 460$ nm) ana yapı floresansına paralel 385 nm de bir başka floresansın belirmesine neden olmaktadır (Şekil 2.05, 3.23 ve 3.24).

Temel enerji seviyesi triplet ve dolayısıyla paramagnetik bir molekül olan oksijenin spin - orbital çiftleşmesini arttırdığı, özellikle $n-\pi^*$ aktivasyonu ile $S_0 + h\nu \longrightarrow T_1$ geçişlerini şiddetlendirdiği bilinen özellikleridir (7). Tablo 2.05. ile klorpromazin çözeltilerinde ışımaya deneyleri yapılmadan önce ölçülen bağıl floresans şiddet (R.I.) değerleri verilmiştir. 460 nm de ölçülen floresansı

($\lambda_{akt} = 350 \text{ nm}$) üzerine ortamdaki moleküler oksijenin anlamlı bir etkisi gözlenememiştir. Ancak Şekil 3.17. de aynı çözeltilerde yakın ultraviyole ışınım süresince ölçülen 460 ve 385 nm deki bağıl floresans şiddetinin (R.I.) ortam atmosferine bağımlı değişimleri verilmektedir. Azot akışı altında 385 nm de anlamlı bir floresans oluşum izlenemezken, ışınımın ilk beş dakikasında 460 nm deki floresans hızla artmaktadır. Moleküler oksijen varlığında aynı artış ışınımın yine ilk beş dakikası içerisinde yaklaşık üç defa azalmakta, bu karşı 385 nm deki floresans oluşum belirginleşmektedir. Ortamda mevcut moleküler oksijenin bir yandan 460 nm deki bağıl floresans şiddetlenmeyi azaltması, diğer tarafta 385 nm deki floresans oluşumu hızlandırması, yapının hem intermoleküler enerji aktarımına yardımcı olduğunu ve hem de oksit bağ yapısına girebileceğini göstermektedir.

Şimdi kısaca ortamda mevcut diğer iki yapının: su ve moleküler oksijenin, fotokimyasal özelliklerine değinelim.

200 nm altındaki ultraviyole ışınımalar su molekülleri tarafından önemli ölçüde absorplanır. Su buharının spektrumu devamlılık gösterir ve ilk bant 165 nm de oluşur.



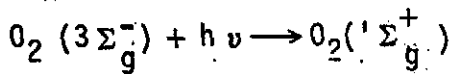
Her iki birincil reaksiyonlar için gereken enerji, ışınım deneylerimizde (366 nm ışınım ile) sağlanamaz. Bu nedenle suyun foto-oksidasyon mekanizması içerisinde farklı bir rolü olmalıdır. Işınımın çözelti pH'ına etkisi, bölüm 3.2. de çalışılmıştır. Genellikle nötral çözeltilerde ışınımın ilk on dakikası içerisinde pH'nın düştüğü (Şekil 3.15), takip eden süre içerisinde de sabit kaldığı görülmüştür. Bu bulgu,

özellikle literatürde verilen ve kimyasal oksidasyon sonrasında su ile birleşerek hidrolize uğraması sonunda proton salıverildiğini gösteren çalışmaları destekler mahiyettedir (sayfa 37).

Yaptığımız diğer deneysel çalışmalar ve özellikle elektrokimyasal sonuçlar yukarıda verilen görüşe karşı çıkmaktadır. Elektro-oksiasyon voltamogramlarında klorpromazin çözelti pH'sı azaldıkça, kaydedilen pik potansiyellerinin daha katodik potansiyellere (negatif değerlere) kaydığı görülmüştür (Şekil 2.07 ve 2.08). Örneğin, pH=6.5 de pik potansiyel +0.91, pH=1.5 de +0,67, pH ~ 0.08 de ise + 0.40 ve +0.90 volt (DKE'la karşı) olmak üzere iki oksidasyon dalgası kaydedilmiştir. Bu değerler, ortam asitliğinin arttıkça yapının foto-oksiasyonunun da kolaylaşacağını göstermektedir. Bu nedenle ışımaya süresince nötral çözeltilerde izlenen asitleşmeyi izah edebilmek için kabul ettiğimiz bir yol, pK_a değeri 9,3 olan (56,57,58) klorpromazinin $pH < 6.0$ değerlerinde iyonize olmamış (non iyonize) şekilde bulunması ve kullanılan hidroklorür tuzunun yan alkil zincir üzerindeki kuvaterner azot atomuna bağlı protonunu kaybetmesi şeklinde olmaktadır. Daha öncede tartışıldığı gibi bu kuvaterner azot atomu ile halkadaki kükürt atomu oksit oluşumuna en müsait merkezler olmaktadır.

Moleküler oksijenin bilinen enerji seviyeleri ise şu şekildedir:

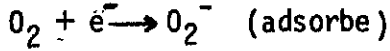
759- 765 ve 687-692 nm dalga boylarında yasaklanmış olan "Fraunhofer geçişleri" aşağıda verilmektedir:



Ayrıca 245.4 nm de "Herzberg bantı", 175,9 - 195.0 nm ler arasında "Schumann Runge" absorpsiyon bantları vardır.

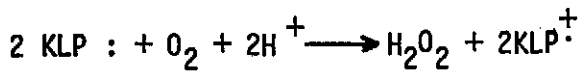
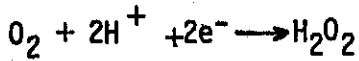
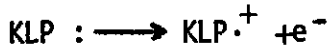
En düşük dissosiyasyon enerjisi 220 kkal/mol dur. Fraunhofer yasaklanmış geçişleri dışında diğer reaksiyonlar için yeterli enerji 366 nm deki ışımlarla elde edilemez.

Daha ileri tartışmalara geçmeden önce bir diğer çalışmada ileri sürülen (95) görüşü de tekrarlamak yerinde olur. Bu çalışmaya göre 310-400 nm ler arasında yapılan ışımaya deneylerinde çözeltide mevcut moleküler oksijen, ortamda mevcut sensitizör organik yapı üzerine adsorbe olabilmektedir. Aşağıda verilen bu reaksiyon için gereken enerji ise sadece 15 kkal/mol mertebesindedir:



Klorpromazinin çeşitli yöntemlerle çalışılan oksidasyon reaksiyonlarında da ara geçiş kompleksleri oluşturduğu görüşleri (sayfa 36,39,48) vardır. Moleküler oksijenle elektron aktarımına katılan bu çeşit bir ara oluşumdan geçtiği görüşü düşünülmelidir (ileride önerilen mekanizma içersinde de S_1 geçiş kompleksi olarak tartışılacaktır).

Nötral ve zayıf asidik klorpromazin çözeltilerinde, özellikle oksijen varlığında sülfoksit türev oluşumuna yönelen mekanizmayı harekete geçiren birinci olaylar arasında en önemlisinin Ek II ile detayı verilmiş olan aşağıdaki redoks reaksiyonu olduğu düşünülmektedir.



pH = 1,5 için yukarıda verilen reaksiyon serbest enerji değeri takriben 81 kilo kalori olarak hesaplanmıştır.

Klorpromazin triplet enerji seviyesi (480 nm) 60 kkal/mol olarak literatürde verilmektedir (92,93). Yukarıda verilen reaksiyonun gerçekleşebilmesi için iki uyarılmış klorpromazin molekülünün çarpışma yoluyla enerji aktarımına girerek oksijen molekülüne elektronlarını vermesi gerekir. 366 nm'deki yakın ultraviyole ışınım ile klorpromazin molekülüne reaksiyon için yeterli enerji kazandırılmaktadır.

Yapılan ışınım deneyleri ile uyarılan $n - \Pi^*$ geçişleri sonrasında izlenen reaksiyonlar ve ara kademeleri aşağıda verilen klorpromazin foto-oksidasyon şemasında özetlenmiştir. Deneysel bulgular, çalışılan dört ayrı ortam için sırasıyla: A) $1,0 \leq \text{pH} < 6,0$ ve moleküler oksijen varlığında, B) $\text{pH} < 1,0$ ve moleküler oksijen varlığında, C) $\text{pH} < 1,0$ ve azot akısı altında, D) $1,0 \leq \text{pH} \leq 6,0$ ve azot akısı altındaki ortamlar için, önerilen mekanizma üzerinden tartışılacaktır.

KLP : - Klorpromazin molekülü (temel enerji seviyesinde)

KLP : * - ilk uyarılmış singlet klorpromazin

KLP : ^t - Triplet klorpromazin

KLPSO - Klorpromazin Sülfoksit

KLPNO - Klorpromazin N- oksit

KLPN-SO - Klorpromazin N-S-oksit

KLPSO0 -Klorpromazin Sülfon

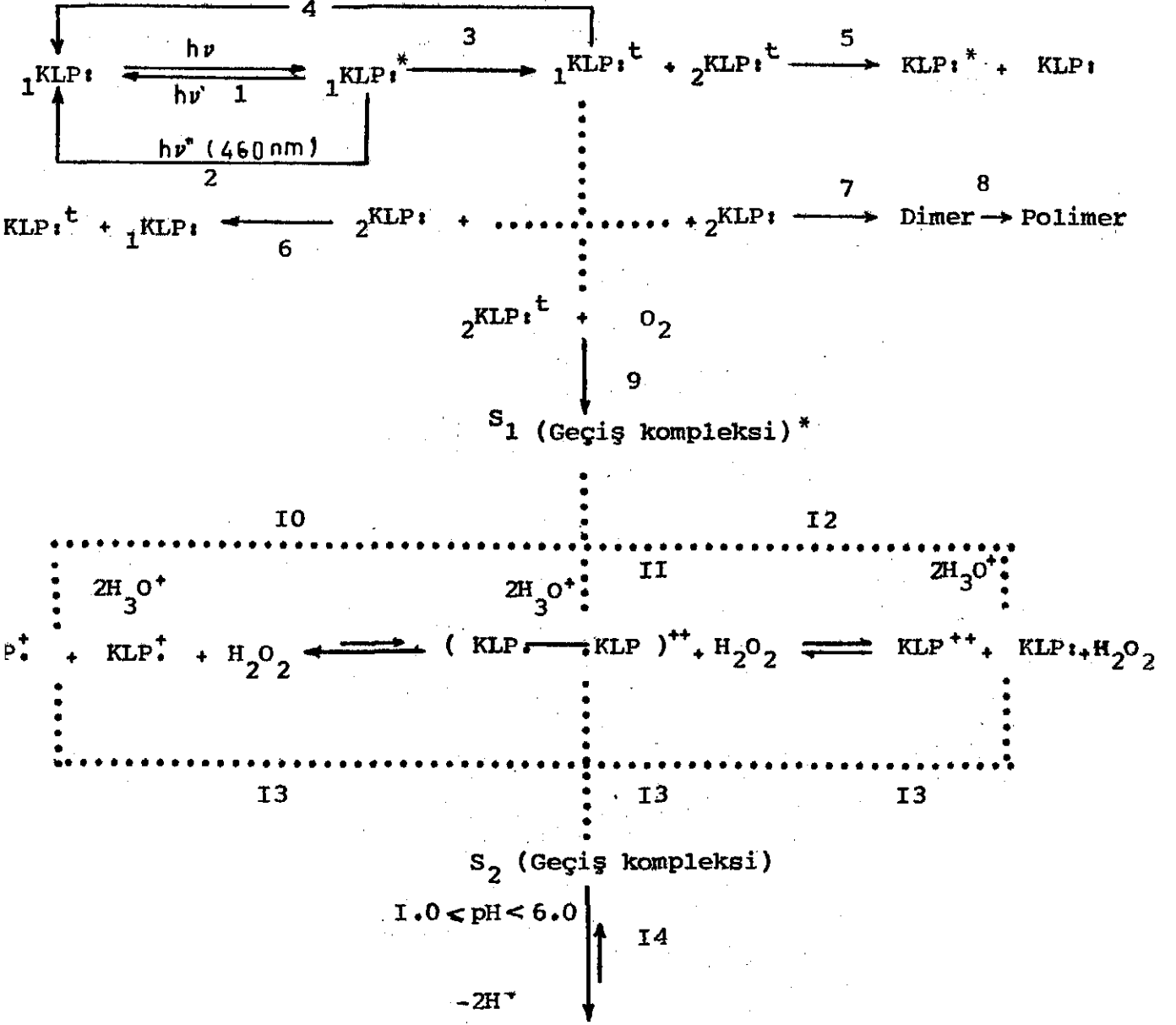
KLP⁺ - Klorpromazin semikinon radikali

KLP⁺⁺ - Klorpromazin fenazotonyum iyonu

(KLP—KLP)⁺⁺ - Klorpromazin dikatyon radikali

S₁ ve S₂ - Geçiş kompleksleri

KLORPROMAZİN FOTO-OKSİDASYON MEKANİZMASI



- | | | |
|------------|---|---------------------------|
| A) KLPSO | + | KLPSO (Ana foto-ürün) |
| B) KLPNO | + | KLPNO (Muhtemel yan ürün) |
| C) KLPN-SO | + | KLP:t (Muhtemel yan ürün) |
| D) KLPSOO | + | KLP:t (Yoktur) |

Klorpromazin yapısının tüm çözeltilerde 366 nm dalga boyunda ışık absorplaması ile ilerleyen mekanizma içersinde :

- (1) rezonans floresans (350 ~ 366 nm),
- (2) normal floresans (460 nm) göstererek,
- (3) sistemler arası geçişle klorpromazin triplet enerji seviyelerini yoğunlaştırdığından ve bu son değinilen geçişin moleküler oksijen varlığında hızlandığından bahsedilmişti. Triplet enerji seviyelerinden molekülün temel singlet seviyelerine sönümü de 4 nolu okla verilmiştir. Işımasız sönüm hızı çözeltilerde fosforesan yoluyla sönüm hızlarından çok daha büyüktür. Triplet enerji seviyelerinden organik moleküllerde izlenen unimoleküler veya bimoleküler difüzyon kontrollü sönümler özellikle çözelti ortamlarında önem kazanır. 5 no.lu reaksiyonla triplet - triplet yok edilme (annihilation) reaksiyonu verilmektedir. Çözelti içersindeki difüzyon kabiliyeti ile moleküler çarpışmayı gerektiren yok edilme reaksiyonu sonunda bir molekül üst uyarılmış, diğeri ise temel enerji seviyelerine sıçrarlar.

Diğeri bir olasılıkta uyarılmış tripletlerin, temel enerji seviyesindeki klorpromazin molekülleri ile çarpışmasıdır (6 ve 7 nolu reaksiyonlarla verilmektedir). Azot atmosferi altında veya yüksek madde konsantrasyonlarında 6 nolu reaksiyonla verilen enerji aktarımı ve takibeden sönüm ile 7 nolu reaksiyonla verilen uyarılmış dimer oluşumlarının olasılığı artmaktadır.

A) $1,0 \leq \text{pH} < 6,0$ ve moleküler oksijen varlığında.

Nötral ve zayıf asidik klorpromazin çözeltilerinde uyarılmış triplet moleküllerinin 9 nolu reaksiyonla S_1 geçiş kompleksi, ara radikalik oluşumlar ve S_2 geçiş kompleksi yoluyla ana ürün sülfoksit oluşumuna yürüdüğü düşünülmektedir.

İnce tabaka kromatogramlarında ışığa sonrası sülfoksit lekesi izole edildi ise de (Tablo 3.11), bu ana ürün dışında N-oksit veya N-S oksit lekesi tesbit edilememiştir. Son iki oksit türevinde muhtemel yan ürünler olabileceği ileride tartışılacaktır. Sulfon oluşumu yoktur (sayfa 150-151) ve kromatografik hiç bir kanıt da bulunamamıştır.

S_1 ile gösterilmiş olan geçiş kompleksi, muhtemel redoks reaksiyonu içerisinde moleküler oksijen ile triplet klorpromazin molekülü arasında çarpışma anında oluştuğu düşünülen bir uyarılmış haldir. Sayfa 28 de verilen Schenck mekanizmasında da oksijen varlığında izlenen foto duyarlandırma yoluyla oksidasyon mekanizmalarının hepsinde böyle bir uyarılmış biradikal ara oluşum düşünülmüştür. Bu oluşumu kanıtlayacak deneysel verilerimiz yoktur. Moleküler oksijenin S_1 gibi geçiş kompleksi içerisinde organik yapıya adsorbe olarak elektron aktarımına sebep olduğu da kabul edilebilir.

Ana yapıdan tek bir elektronun kopması halinde semikinon radikal oluşumu izleneceği ve bu radikalın asidik ortamlarda özellikle kararlı kaldığını belirtmiştik. Aromatik halka içerisindeki π elektronlarında etkilenerak kinoid yapıya geçmesi ile görünür spektral bölgede absorbanın arttığı (530 ve 275 nm) bu çalışmada da gösterilmiştir. Nötral ve zayıf asidik klorpromazinin çözeltilerinde ışığa süresince 530 nm de absorban gösteren semikinon radikal oluşumu pH = 1,5 için Şekil 3.01 de, pH = 5,25 için Şekil 3.02 de verilmektedir.

Önerilen redoks reaksiyonu içerisinde de foto aktivasyon sonrası semikinon oluşumu kabul edilmekte ve H_2O_2 nin spontan olarak oksidasyona katıldığı (Ek 11) belirtilmekte idi.

II nolu reaksiyonla dikasyon radikal, 12 nolu reaksiyonla da fenazotonyum iyon oluşumu görülebilir ama nötral ve zayıf asidik ortamlarda çok aktif olan bu yapılar daha kararlı semikinon radikaline dönüşürler (kuvvetli asidik ortamdaki çalışmalarla desteklenen bir görüştür) veya muhtemelen oksit sentezine katılırlar. Bu radikalik ara yapıların varlığı ise ancak kuvvetli asidik ortamda yapılan spektral çalışmalarla ve elektro-oksidasyon voltamogramları ile gösterilebilir (Şekil 3.03,3,04 ve 3,05 gibi).

Ince tabaka kromatografik analizlerde (Şekil 3,32 ve Tablo 3,11) Rf değeri 0.92 olan klorpromazin, yirmi dakika ışığa sonrasında Rf değeri 0.64 olan pembe sülfoksit lekesi ($\lambda_{\text{mak}} = 240,275,298, 342 \text{ nm}$) vermektedir. Işığa süresince elektronik absorpsiyonu 256 nm den $242 \pm 3 \text{ nm}$ 'ye, 310 nm den $350 \pm 5 \text{ nm}$ ye kayarken (Şekil 3.01 ve 3.02), 275 nm ve 300 nm deki absorpsiyon bantları belirginleşir. Ancak ışığa sonrasında 400 nm de maksimum veren absorpsiyon bandının yükselmesine paralel çözeltinin sarı renk kazanması, yukarıda verilen oksit oluşumu ile açıklanamaz.

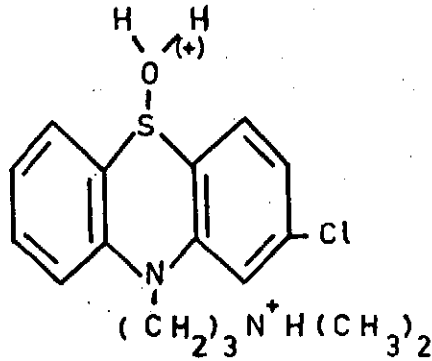
400 nm de absorpsiyon gösteren yapının kromatografik tanımı da yapılamamıştır. Bazı ışığa deneylerinde sülfoksit lekesi dışında, Rf değere 0.55 olan tanımsız bir leke belirmiştir. Ancak tüm oksit standartları ile yapılan ışığa deneylerinde, aynı absorpsiyon artışı 400 nm de izlenmişse de (Şekil 3.13 ve 3.14), kromatografik leke izole edilememiştir.

Klorpromazin N-S oksit ve sulfon standartlarıyla yapılan ışığa deneyleri sonrasında kromatogramlarda aynı Rf değerlerinin sabit kalması (Şekil 3.33. - sütun 3,4,7,8), buna karşın N-oksit standardı ile

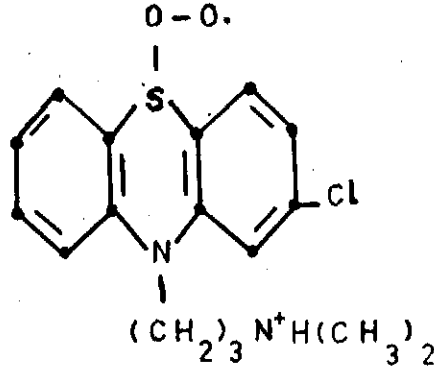
ışırma sonrası Rf değerleri 0,82 ve 0,98 olan N-S oksit benzeri leke-
lerin ve S-oksit standardı ile ışırma sonrası Rf değeri 0,98 olan N-ok-
sit benzeri lekenin belirmesi (şekil 3.33.- sştun 1,2,5,6) tşm tek ok-
sit bağları arasında mşsterek bir oluşum varlığını gşstermektedir o
şekilde ki bu yapı ızellikle kşkşrt ve azot bağlarını yşnetici ve sı-
nırlayıcı etkiler gşsterebilsin. Bu yapı mekanizmamız içersinde S₂ ge-
ciş kompleksi olarak dşşnşlmşştşr.

400 nm de absorbands gşsterdiği dşşşnşlen bu ara yapının 13 no-
lu reaksiyonlarla radikalik yapılar şzerinden veya direkt olarak S₁ ge-
ciş kompleksi şzerinden oluştuğu ve 14 nolu reaksiyonla oksit oluşu-
muna katıldığı kabul edilmektedir. İleri sşrşlen mekanizma içersinde
S₂ geçiş kompleksi olarak ifade ettiğimiz yapının ne olabileceği so-
rusuna, literatşrde teklif edilen benzeri ara yapıları inceleyerek bir
yaklaşım yapabilmek kabildir.

A. Felmeister (60), sşlfoksit oluşumu ızncesi bu şrşne dşnşşim için a-
şağıdaki yapıyı ıznermektedir:



T. Iwaoka (93), flash fotolitişe ęalıřmalarda 370 nm de absorbands gşs-
teren yapının peroksil radikali olabileceğini ıznermektedir (Sayfa 53):



Bizim görüşümüze göre yukarıda verilen ara yapılar arasına dihidroksil (sayfa 40) ve endoperoksil yapıları da dahil edilebilir ancak tüm bu yapılar için bir kanıt bulunamamıştır.

S_2 geçiş kompleksinin varlığını düşündüren bazı deneysel bulgular şunlardır. Klorpromazin ve oksit türevleriyle yapılan ışımalarda 400 nm de belirgin absorpsiyon, azot akışı altında yapılan ışımada deneylerinde (Şekil 3.07, Tablo 3.03) görülmez. Klorpromazin içeren çözelti pH'sı azaldıkça 400 nm deki spektral bant oluşumu da azalır (Şekil 3.11). Kuvvetli asidik çözeltilerde ($\text{pH} < 1.0$) sülfoksit oluşumu yoktur (Tablo 3.11 ve Şekil 3.31).

B) $\text{pH} < 1.0$ ve moleküler oksijen varlığında

Klorpromazin, kuvvetli asidik çözeltilerinde yapılan foto-oksidasyonla kırmızı, gül kurusu renge döner ve ışımada 4 saat bekletildikten sonra kaydedilen absorpsiyon spektrumlarında, semikinon radikali ($\lambda_{\text{mak}} = 530$ ve 275 nm) kararlı kalmaktadır (Şekil 3.06). Işımadan bir saat sonra $\text{pH} \approx 0,08$ (H_2SO_4) çözeltilerinden kaydedilen ESR spektrumunda (Şekil 3.30 - C), $g = 2.0036$ değerinde serbest radikal mevcudiyeti gösterilmiştir.

Elektro-oksidadasyon voltamogramlarında ün deneysel çalışmaları (Şekil 2.07), 12 N H_2SO_4 çözeltilerinde + 0.40 ve + 0.90 volt olmak üzere iki pik vermektedir. Sayfa 89 da önerilen elektro-oksidadasyon mekanizmasının ışık deneyleriyle de izlenmesi mümkündür. H_2SO_4 çözeltilerinin pH < 1.0 de elektron afinitesi artmakta ve yapıdan elektron koparılması kolaylaşmaktadır. Sayfa 117 de verilen dikasyon radikal veya fenazotonyum iyon oluşumları, ışık süresince spektral olarak izlenebilmektedir.

Şekil 3.03 de pH = 0,7 (H_2SO_4), Şekil 3.04 de pH = 0,25 (HCl) ve Şekil 3.05 de ise pH = 0,08 (H_2SO_4) çözeltilerinden ışık süresince kaydedilen absorpsiyon spektrumları verilmektedir. 565 nm ve 275 nm deki bantların ışıkla beraber izlenmesi ve ışık sonrasında 530 nm ye kayması bu aktif ara oluşumların daha kararlı semikinon radikale dönüştüğünü göstermektedir. T.lwaoka'nın nötral çözeltilerde flash fotolitik ışıklarla izlediği 575 nm deki spektral bantta yukarıdaki görüşü desteklemektedir (93). İlk defa bu çalışmada flash fotoliz yapılmadan fenazotonyum iyonuna veya dikasyon radikale ait olabilecek 565 nm deki spektral oluşum, kuvvetli asidik çözeltiler de çalışılarak gösterilmiş olmaktadır.

Tablo 3.02 ile ışık süresince r değerlerinin (klorpromazinin tüketilen fraksiyonu) değişimi verilmektedir ve Şekil 3.10 dan da görüleceği gibi pH azaldıkça özellikle ışığın ilk sekiz dakikasından sonra r değerleri farklı eğimle ve pH = 0,08 olan çözeltilerde de sabit kalacak şekilde değişmektedir. Elektro-oksidadasyon voltamogramlarında da (Şekil 3.28) ışığın ilk dakikaları dışında belirgin pik akım azalması izlenemez. Yukarıda verilen bulgular kuvvetli asidik

ortamda ışığa ile ulaşılan belirli bir radikalik denge sonucu klorpromazinin yükseltgenemediğini göstermektedir. Işığa sonrası ise aynı denge sadece kararlı semikinon radikali ve klorpromazin molekülleri arasındadır.

Şekil 3.20 ve 3.21 ile verilen ışığa süresince floresans değişiklikler, bu radikalik yapıların 460 nm deki başlangıç floresansını söndürerek, 385 nm de floresansı şiddetlendirdiğini belirtir. Yapının kükürt veya yan zincirdeki azot atomu üzerinden elektron kaybettiğini gösteren örnek çalışmalardır.

C) $\text{pH} < 1.0$ ve azot akısı altında

Azot akısı altında yaptığımız çalışmalarda bir önemli noktanın ifade edilmesi gerekmektedir. Mutlak oksijensiz ortam temini imkansız olduğundan yapılan ışığa deneylerinde arzu edilen amaç, oksijen mevcudiyetindeki fotokimyasal reaksiyonları kısmen önleyerek varsa farklı etkilerini araştırabilmektedir.

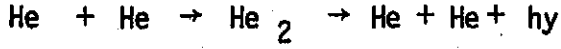
$\text{pH} < 1.0$ olan azot akısı altındaki klorpromazin çözeltilerinden benzeri foto-oksidasyon reaksiyonları, aynı radikal oluşumlar ve spektral davranışlar izlenmiştir (Şekil 3.08, Tablo 3.01, 3.02, 3.03, 3.11). Ancak klorpromazinin 460 nm deki floresansının daha yavaş sönmesi (Şekil 3.20- A ve 3.21 - B) muhtemelen oksijensiz ortamda izlenen ışık-katalize reaksiyonların daha yavaşladığını gösterebilir. Kuvvetli asidik çözeltilerde oksijen varlığının sistemler arası geçişi hızlandırıcı etkisi dışında mekanizma içersinde önemi kalmamaktadır. Çözeltide mevcut H_2O_2 veya kuvvetli proton etkisi elektronları mobilize edebilir.

D) $1.0 < \text{pH} < 6.0$ ve azot akısı altında

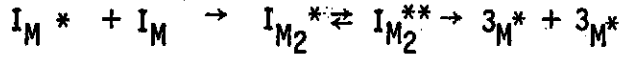
Sürekli azot akısı altında kuvars hücre içersinde yapılan ışırma deneylerinde çözeltiler renksiz kalmaktadır. Işıma süresince kaydedilen absorpsiyon spektrumlarında, 400 nm deki absorpsiyon artışı veya 530 nm deki bandı ile karakterize semikinon radikal oluşumuna rastlanmamıştır (Şekil 3.07). Ancak 256 nm ve 310 nm deki bantlarda ışırma süresince değişim vardır. 256 nm deki spektral bandından hesaplanan r değerleri (Tablo 3.02) ve φ_{256} değerleri (Tablo 3.01), yapının azot akısı altında da tüketildiğini belirlemektedir.

İnce tabaka kromatografik analizlerde genellikle ışırma sonrası oksit oluşumu izole edilmemiştir (Tablo 3.11). Ancak ince tabaka plakasına ışırma sonrası alınan örneklerin zaman kaybedilerek noktalaması, ve bazı deneysel hatalar pozitif sülfoksit lekelerinin belirmesine neden olmuştur. İnce tabaka kromatogramlarında R_f değeri 0,3, 0,21 ve 0,07 olan üç farklı leke izole edilmiştir. Son iki leke dışında R_f değeri 0,3 olan nokta oldukça belirgindir. G.L. Huang ve F.L.Sands tarafından azot atmosferinde yapılan ışımalarda (40,91), polimer ve dimer oluşumlarının ana mekanizma olduğu ileri sürülmektedir (sayfa 49,50). Kromatografik çalışmalarla standart çözeltileri olmaksızın ileri ispatı yapılamamıştır.

Klorpromazin foto-oksidasyon mekanizmasına tekrar dönersek, azot akısı altında 9 nolu reaksiyon yavaşlayacak ve uyarılmış molekülün triplet enerji seviyesinden 5,6,7 ve 8 nolu sönümler hızlanacaktır. Stevens (120) uyarılmış ve uyarılmamış soy gaz atomlarının çarpışmalar yoluyla dimer oluşturduğunu göstermiştir.



Benzeri bir çalışmada Colpa (121), uyarılmış seviyedeki molekül ile temel seviyedeki molekül birleşmesi ile uyarılmış dimer oluşabildiğini belirtmiştir.



I_M^* = uyarılmış singlet

I_M = temel seviye

$I_{M_2}^{**}$ = uyarılmış singlet dimer

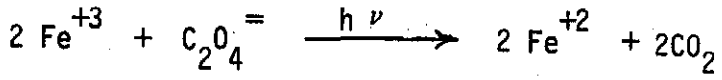
3_M^* = triplet seviye

Klorpromazinin normal kimyasal oksidasyon reaksiyonları içerisinde artan konsantrasyonla dimer ve polimer oluşturabildiğine de literatür özetlerinde değinmiştik (65,69,91). Işık katalize polimer reaksiyonlar organik yapılar da örneği görülen ilginç reaksiyonlar olmasına rağmen çalışılması güçtür. Klorpromazinin mutlak oksijensiz ortamda veya susuz organik çözücüler de çalışılması araştırmaya açık konular dır.

EK I

Işık şiddetinin ölçülmesi.

Işık şiddetinin ölçülmesi için potasyum ferri okzalat aktinometresinden faydalanıldı. Oluşan net fotokimyasal reaksiyon aşağıdaki gibidir.



Işıma sonrası oluşan Fe (II) miktarı, o-fenontrolin ile vermiş olduğu kompleksin 510 nm de spektrofotometrik bandından ölçülerek hesaplandı. Bu yöntemin diğer ışık ölçüm yöntemlerine ve aktinometrelere göre bazı avantajları vardır ve kısaca şöyle sıralayabiliriz.

- 1) Kullanılması kolay ve hızlıdır.
- 2) Kuantum verimi kesin olarak bilinmektedir.
- 3) Görünür bölge spektrumunda ve yakın ultraviyole bölgede kullanılabilir.

Deneylerde kullanılan çözeltiler:

- 1) Suda hazırlanmış ağırlıkça % 0.2 lik 1.10 fenantrolin.
- 2) Tampon çözelti :
 - a. 49.43 g susuz sodyum asetat.
 - b. 10 ml. derişik H_2SO_4 .
 - c. Su ile 1 litreye tamamlanır.

- 3) Fe(III) sülfat çözeltisi, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$
 - a. 100 g $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ (yaklaşık % 80 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$)
 - b. 5.5 ml derişik H_2SO_4
 - c. Su ile litreye tamamlanır.
- 4) Standart 0.1 M EDTA
- 5) Standart 1.2 M $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$
- 6) 0.1 M H_2SO_4 içinde 0.08 M FeSO_4 çözeltisi
- 7) Standart 0.1 M potasyum kromat çözeltisi.
- 8) Derişik sülfirik asit içersinde % 1 lik difenilamin.

Ferro-fenantrolin kompleksinin molar absorptivitesinin hesabı:

Bunun için önce Fe(II) çözeltisi ayarlandı. Ayar için, 0.1 M H_2SO_4 içersinde 0.08 M potasyum kromat çözeltisi ile titre edildi. Renk dönümünü görebilmek için birkaç damla difenilamin indikatörü ilave edildi. 0.08 M konsantrasyondan 4×10^{-4} M konsantrasyona seyreltilen FeSO_4 çözeltisinden 0.1, 3, 5, 7 ve 9 ml balon jöjelere aktarılarak üzerine 2 ml indikatör, 6 ml tampon çözelti ve kalan hacim kadar su ilaveleri yapıldı. Ferro-fenantrolin kompleksi oluşması için karanlıkta bir saat beklenildikten sonra 510 nm deki absorbands değerleri, boş numuneye karşı ölçüldü. Bu deneyler sonunda, $\epsilon = 1.11 \times 10^4$ değeri bulundu ki bu değer Hachard ve Parker'in (II2) değerlerine eşittir.

Aktinometre çözeltisinin hazırlanması:

Bunun için 0.2 N $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ çözeltisi 0.1 M EDTA ile titre edildi.

Titrasyonda 0.2 g salisilik asitin 100 ml suda hazırlanmış olan çözeltisi indikatör olarak kullanıldı. pH 3 tamponlu ortamda çalışıldı. Yaklaşık olarak 1.2 M olarak hazırlanan $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$ çözeltisinde ayarlandıktan sonra deneylere geçildi. Ayarlı Fe(III) ve $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ çözeltilerinden 5'er ml 100 ml lik balon jøjeye aktarılarak potasyum ferri okzalat çözeltileri hazırlandı ancak Fe(III) den Fe(II) oluşmasını önleyebilmek için çok zayıf kırmızı ışık altında çalışıldı.

Işık şiddetinin ölçülmesi:

Bunun için hazırlanmış olan $\text{K}_3\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3$ çözeltisinden kuvars ışıkma hücreğine, fotokimyasal deneylerde kullanılan hacim kadar (3 ml) alındı. Işıkma deneylerinde uygulanan şartlar tekrarlanarak değişik sürelerde ışıkma yapıldı. Bu çözeltiden alınan 1 ml üzerine 2 ml indikatör ve 0.5 ml/tampon eklenerek 25 ml'ye su ile tamamlandı. Ayrıca ışıkma yapılmamış çözeltilerden boş numunelerde hazırlandı. Karanlıkta bir saat ferro-fenantrolin kompleksinin oluşması beklenildikten sonra, 510 nm de absorban ölçümleri yapıldı.

Yukarıda anlatılan deneyler sonucunda ışık şiddeti aşağıdaki formüle göre hesaplandı (118) :

$$I \text{ (Einstein/saniye)} = \frac{A \cdot V_2 \cdot V_3}{\epsilon \cdot \Phi \cdot t \cdot V_1}$$

A : Işıklandırılmış aktinometre çözeltisinin absorpsiyonundan boş numunenin absorpsiyonunun çıkarılmasından elde edilen değer.

V_1 : Işıklandırılmış aktinometre çözeltisinden çekilen hacim.

V_2 : Işıklandırılmış aktinometre çözeltisinin hacmi.

V_3 : Işıklandırılmış aktinometre çözeltisinden çekilen hacim.

Tampon ve indikatör çözeltileriyle karıştırılarak su ile belli oranda seyreltiildiği balonjojenin hacmi.

ϵ : Ferro-fenantrolin kompleksinin 510nm deki molar absorptivitesi (1.11×10^4).

Φ : Kullanılan ışıktaki oluşan ürünün kuvantum verimi.

t : Işıklandırma süresi (saniye).

Yapılan deneylerde

$$V_1 = 1 \text{ ml.}$$

$$V_2 = 2 \text{ ml.}$$

$$V_3 = 25 \text{ ml}$$

$$\Phi = 1.21 \text{ (118)}$$

$$\epsilon = 1.11 \times 10^4 \text{ (118) değerleri değiştirilmedi.}$$

t (dakika)	ABSORBANS		I (Einstein/dk)x10 ⁷
	Okunan	Hesaplama kullanılan	
0	0.0147	-	-
2	0.0822	0.0675	1.256
3	0.1413	0.1266	1.571
4	0.2194	0.2047	1.705
5	0.2236	0.2089	1.555
6	0.2863	0.2716	1.685
8	0.3723	0.3576	1.664
9	0.3938	0.3791	1.568
10	0.4234	0.4087	1.522

Ortalama Işık Şiddeti

$$I = (1.565 \pm 0.142) \times 10^{-7} \text{ Einstein/dakika}$$

$$I = (2.609 \pm 0.236) \times 10^{-9} \text{ Einstein/saniye}$$

$$I = (1.572 \pm 0.143) \times 10^{15} \text{ Foton/saniye dir.}$$

3660 Angstrom dalga boyunda 1.0 Joule/saniye = 1.83×10^{18} Foton/saniye

olduğuna göre ışık kaynağının ışınım sistemleri içerisindeki ışık gücü:

$$= \frac{1.572 \times 10^{15} \text{ foton/saniye}}{1.83 \times 10^{18} \text{ foton/saniye}} \times 1.0 \text{ Joule/saniye}$$

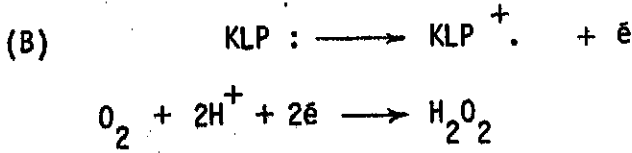
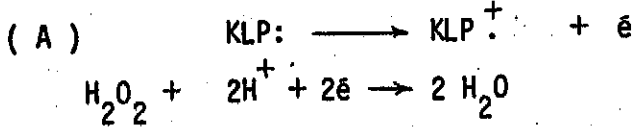
$$= 0.000859 \text{ joule/saniye} = 0.000859 \text{ watt}$$

$$= 859 \text{ mikrowatt dir.}$$

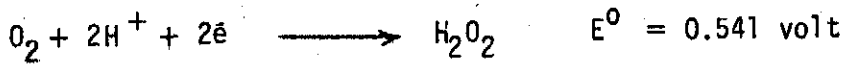
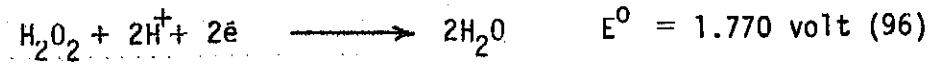
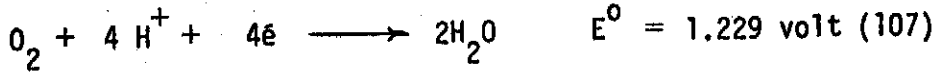
EK II

Redoks Reaksiyonun Serbest Enerjisinin Hesaplanması

Redoks Reaksiyonlar:



Bu reaksiyonlar için E^0 standart potansiyelleri normal hidrojen elektroduna karşı, literatürde sırası ile -0.863 volt (88), 1.77 volt (96), ve - 0.541 volt (107) olarak verilmektedir. Moleküler oksijenin indirgenmesi için verilen son değer aşağıdaki reaksiyonlardan da hesaplanabilir:



Önce (A) grubu redoks reaksiyonlar için yarı hücre potansiyellerini hesaplayabilmek için (25°C da):

$$E_1 = E_1^0 - \frac{0.059}{2} \cdot \log \frac{[\text{KLP}^+]^2}{[\text{KLP}]^2}$$

$$E_2 = E_2^0 - \frac{0.059}{2} \cdot \log \frac{1}{[\text{H}_2\text{O}_2][\text{H}^+]^2}$$

Hücre potansiyeli, bunların toplamına esittir:

$$E_A = E_1 + E_2 = E_1^0 + E_2^0 - 0.059 \text{ pH} - 0.0295 \log \frac{[\text{KLP}^+]^2}{[\text{KLP}]^2 [\text{H}_2\text{O}_2]}$$

$$E_A = -0.863 + 1.770 - 0.059 \text{ pH} - 0.0295 \log \frac{[\text{KLP}^+]^2}{[\text{KLP} :]^2 [\text{H}_2\text{O}_2]}$$

pH = 1.5 için ve yaklaşık olarak ;

$$[\text{KLP} :] = 10^{-3} \text{ M}$$

$$[\text{KLP}^+] = 10^{-6} \text{ M}$$

$$[\text{H}_2\text{O}_2] = 10^{-6} \text{ M kabul edilirse eşitlikteki}$$

son terim sıfır olur.

$$E_A = -0.863 + 1.770 - 0.0885 = 0.8185 \text{ volt bulunur.}$$

Redoks reaksiyonunun serbest enerjisi (ΔG) aşağıdaki formül gereğince hesaplanırsa:

$$\begin{aligned} \Delta G_A &= -n.F. E_A = -(2). (96500). (0.8185) = -157.970 \text{ Joule} \\ &= -37.5 \text{ Kkal.} \end{aligned}$$

(A) grubu redoks reaksiyonlar spontandır.

Aynı formüller kullanılarak (B) grubu redoks reaksiyonlar için geçerli hücre potansiyeli E_B şu şekilde ifade edilebilir:

$$\begin{aligned} E_B &= E_I + E_3 \\ &= E_I^0 + E_3^0 - 0.059 \text{ pH} - 0.0295 \log \frac{[\text{KLP}^+]^2 [\text{H}_2\text{O}_2]}{[\text{KLP} :]^2 [\text{O}_2]} \end{aligned}$$

pH = 1.5 için ve yaklaşık olarak ;

$$[\text{KLP} :] = 10^{-3} \text{ M}$$

$$[\text{KLP} ^+] = 10^{-6} \text{ M}$$

$$[\text{O}_2] = 10^{-3} \text{ M}$$

$$[\text{H}_2\text{O}_2] = 10^{-6} \text{ M kabul edilirse eşitlikten}$$

$$E_B = - 0.863 - 0.541 - 0.059 \times (1.5) - 0.2655 = - 1.765 \text{ volt}$$

olarak bulunur. Redoks reaksiyonu spontan değildir ve 81 Kkal. enerjiye ihtiyaç gösterir.

$$\begin{aligned} \Delta G_B &= - n.F.E_B = - (2). (96500). (-1.765) = +339.294 \text{ Joule} \\ &= + 81 \text{ Kkal.} \end{aligned}$$

EK III

$(1 - \alpha) \cdot n_a$ Değerlerinin Hesaplanması

Oksidasyon voltamogramları üzerinden aşağıda verilen formül gereğince tatbik potansiyeli E'nin, $\log (i_{pik} - i) / i$ değerine karşı değişimi grafiklenerek eğiminden $(1 - \alpha) \cdot n_a$ değeri hesaplanabilir.

$$E = E_{I/2} + \frac{R.T}{(1 - \alpha) \cdot n_a \cdot F} \ln \frac{i_{pik} - i}{i}$$

Formül açıklaması için sayfa 82'ye bakınız.

(A) pH = 1.5 (HCl) çözeltisinde 1.4×10^{-3} molar klorpromazin ile ve 1 volt/dakika tarama hızında kaydedilen voltamogramlar üzerinden yapılan hesaplamalar:

$$E_{pik} = + 0.67 \text{ volt DKE'da karşı}$$

$$i_{pik} = 38.0 \text{ } \mu\text{amp.dir.}$$

Tatbik Potansiyeli		Ölçülen akım i (μ Amp)	Akım ifadesi	
E = y	y^2		$x = \log(i_{pik} - i)/i$	x^2
<u>y</u>	<u>y^2</u>	<u></u>	<u></u>	<u></u>
+0.55	0.3025	5.0	0.819	0.672
+0.58	0.3364	11.0	0.390	0.152
+0.59	0.3481	15.0	0.185	0.034
+0.60	0.3600	19.0	0.000	0.000
+0.61	0.3721	24.0	- 0.234	0.055
+0.62	0.3844	28.5	- 0.477	0.228
+0.64	0.4096	33.5	- 0.871	0.760
+0.65	0.4225	36.0	- 1.255	1.576

$$\Sigma x = - 1.443$$

$$\Sigma y = 4.84$$

$$\Sigma x.y = - 1.026$$

$$\Sigma x^2 = 3.476$$

$$\Sigma y^2 = 2.94$$

$$\bar{x} = 1.443/8 = -0.180 \quad \bar{y} = 4.84/8 = 0.605$$

$$\text{Korelasyon doğrusunun eğimi, } b = \frac{\Sigma x.y - \frac{\Sigma x. \Sigma y}{N}}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{N}}$$
$$= \frac{- 0.15289}{3.21613} = - 0.0475$$

$$\text{Korelasyon doğrusu : } \bar{y} = 0.605 - 0.0475 (\bar{x} + 0.180)$$

$$\text{Korelasyon katsayısı: } r^2 = (0.15289)^2 / 3.21613 \times 0.0074 = 0.98$$

$$r = 0.989 \quad (\text{bak sayfa 109})$$

Doğrunu eğimi, $b = R.T / (1 - \alpha) \cdot n_a \cdot F = 0.0475$

Dolayısıyla : $(1 - \alpha) \cdot n_a = 0.059 / 0.0475 = 1.25$ olarak bulunur.

(B) pH = 1.5 (HCl) çözeltisinde 7.3×10^{-4} molar klorpromazinle ve yine

1 volt/dakika tarama hızında kaydedilen voltamogramlar üzerinden yapılan hesaplamalar. Kullanılan formüller aynıdır.

$E_{pik} = +0.67$ volt DKE'da karşı

$i_{pik} = 20.5$ Amp.

Tatbik Potansiyeli		Ölçülen akım	Akım ifadesi	
$E = y$		i	$x = \log(i_{pik} - i) / i$	x^2
y	y^2	(μ Amp)		
+ 0.55	0.3025	2.5	0.857	0.734
+ 0.56	0.3136	4.0	0.615	0.378
+ 0.58	0.3364	7.0	0.285	0.080
+ 0.60	0.3600	11.5	- 0.106	0.010
+ 0.63	0.3969	17.5	- 0.766	0.590
+ 0.65	0.4225	19.5	- 1.290	1.660

$$\Sigma x = - 0.405$$

$$\Sigma y = 3.57$$

$$\Sigma x \cdot y = - 0.40$$

$$\Sigma x^2 = 3.452$$

$$\Sigma y^2 = 2.13$$

$$\bar{x} = - 0.405 / 6 = - 0.0675 \quad \bar{y} = 3.57 / 6 = 0.595$$

$$\text{Korelasyon doğrusunun eğimi} = \frac{-0.159}{3.424} = -0.0464$$

$$\text{Korelasyon doğrusu : } \bar{y} = 0.595 - 0.0464 (\bar{x} + 0.0675)$$

$$\text{Korelasyon katsayısı: } r = 0.99$$

Dolayısıyla : $(1 - \alpha) \cdot n_a = 0.059/0.0464 = 1.27$ olarak bulunur.

(C) pH = 0.08 (H_2SO_4) çözeltisinde 1.4×10^{-3} molar klorpromazin ile ve 1 volt/dakika tarama hızıyla alınan voltamogramları üzerinden hesaplandı.

$$(E_{\text{pik}})_1 = +0.40 \text{ volt ve } (E_{\text{pik}})_2 = +0.90 \text{ volt DKE'da karşı}$$

$$(i_{\text{pik}})_1 = 22.5 \mu\text{Amp. ve } (i_{\text{pik}})_2 = 22.0 \mu\text{Amp.}$$

Tatbik Potansiyeli		Ölçülen akım	Akım ifadesi	
$E = y$		i	$x = \log(i_{\text{pik}} - i)/i$	x^2
y	y^2	(μAmp)		
+ 0.37	0.137	20.0	- 0.903	0.815
+ 0.35	0.122	15.5	- 0.345	0.119
+ 0.36	0.129	17.2	- 0.517	0.267
+ 0.34	0.116	12.2	- 0.077	0.006
+ 0.33	0.109	9.2	0.156	0.024
+ 0.32	0.102	6.0	0.439	0.193
+ 0.31	0.096	4.0	0.665	0.442
+ 0.30	0.090	2.0	1.011	1.022

$$\Sigma x = 0.429 \quad \Sigma y = 2.680 \quad \Sigma x.y = 0.034$$

$$\Sigma x^2 = 2.888 \quad \Sigma y^2 = 0.902$$

$$\bar{x} = 0.429/8 = 0.054 \quad \bar{y} = 2.680/8 = 0.335$$

Korelasyon doğrusunun eğimi, $b = -0.1097/2.8649 = -0.038$

Korelasyon doğrusu : $\bar{y} = 0.335 - 0.038 (\bar{x} - 0.054)$

Korelasyon katsayısı: $r^2 = (0.1097)^2 / 2.8649 \times 0.0042 = 1.00$

$$r = 1.00$$

Tatbik potansiyel		Ölçülen akım	Akım ifadesi	
E = y		i	$x = \log(i_{pik} - i)/i$	x^2
y	y^2	(μ Amp)		
+ 0.78	0.6084	1.75	1.060	1.1236
+ 0.80	0.6400	3.25	0.760	0.5776
+ 0.81	0.6561	4.75	0.560	0.3136
+ 0.82	0.6724	6.75	0.350	0.1225
+ 0.83	0.6889	8.75	0.180	0.0324
+ 0.84	0.7056	11.25	- 0.020	0.0004
+ 0.85	0.7225	13.75	- 0.220	0.0484
+ 0.86	0.7396	15.50	- 0.400	0.1600
+ 0.87	0.7569	18.25	- 0.687	0.4719
+ 0.88	0.7744	20.75	- 1.220	1.4884

$$\Sigma x = 0.363 \quad \Sigma y = 8.34 \quad \Sigma x.y = 0.1057$$

$$\Sigma x^2 = 4.3389 \quad \Sigma y^2 = 6.965$$

$$\bar{x} = 0.363/10 = 0.0363 \quad \bar{y} = 8.34/10 = 0.834$$

Korelasyon doğrusunun eğimi, $b = -0.197 / 4.3257 = -0.0456$

Korelasyon doğrusu : $\bar{y} = 0.834 - 0.0456 (\bar{x} - 0.0363)$

Korelasyon katsayısı: $r^2 = (-0.197)^2 / 4.3257 \times 0.0456 = 1.05$

$$r = 1.02$$

Yukarıdaki sonuçlara göre :

$$[(1 - \alpha) \cdot n_a]_{1.pik} = 0.059 / 0.038 = 1.55$$

$$[(1 - \alpha) \cdot n_a]_{2.pik} = 0.059 / 0.0456 = 1.29$$

olarak bulunur.

EK IV

Farklı Tarama Hızlarında Elektro-Oksidatif Pik Akım Değerleri

(A) pH = 1.5 (HCl) çözeltisinde 1.4×10^{-3} molar klorpromazin ile ve farklı tarama hızlarında kaydedilen voltamogramlar üzerinden hesaplanmıştır. Her değer en az üç deneysel okum ortalamasıdır.

$E_{\text{pik}} = + 0.67$ volt, DKE'da karşı:

(dE/dt)	i_{pik}	$i_{\text{pik}} \cdot (dE/dt)^{-1/2}$
0.05 Volt/dk.	22.0 μ Amp.	93.39 μ Amp. (dak/volt) ^{1/2}
0.10 "	25.0 "	79.06 "
0.20 "	30.5 "	68.20 "
0.50 "	33.0 "	46.66 "
1.00 "	38.0 "	38.00 "
2.00 "	47.8 "	33.80 "

(B) pH = 0.08 (H₂SO₄) çözeltisinde 1.4×10^{-3} molar klorpromazin ile ve farklı tarama hızlarında kaydedilen voltamogramlar üzerinden hesaplanmıştır.

Her değer en az üç deneysel okuma ortalamasıdır.

$[E_{\text{pik}}]_1 = + 0.40$ volt, DKE'da karşı,

$[E_{\text{pik}}]_2 = + 0.90$ volt, DKE'da karşı:

(dE /dt).	i_{pik}		$i_{\text{pik}} \cdot (dE/dt)^{-1/2}$	
	(I.)Pik	(2) pik	(I)	(2)
0.20 volt/dk	10.25	10.00	22.90	22.40
0.50 "	16.00	15.75	22.50	22.00
1.00 "	22.50	22.00	22.50	22.00
2.00 "	24.5	28.00	22.20	19.80

EK V

Klorpromazin Konsantrasyonuna karşı Elektro-oksitatif Pik Akım Değerlerinin Kalibrasyonu.

Kısmen tersinmez elektro oksidasyon reaksiyonları için geçerli formül üzerinden (bak sayfa 84 , formül 2), sabit tarama hızında (1 volt/dk) ve farklı konsantrasyondaki klorpromazin çözeltileriyle pH =1.5 daki kalibrasyon için gerekli pik akım değerleri hesaplanmıştır. Her değer en az beş okum ortalamasıdır.

$E_{pik} = +0.67$ volt, DKE'da karşı bulunan pik akım değerleri aşağıda verilmiştir.

Pik Akım		Klorpromazin Konsantrasyonu		
$y = i_{pik} (\mu Amp)$	y^2	$x = Cx 10^4$ (molar)	x^2	$x.y$
<u>y</u>	<u>y²</u>	<u>x</u>	<u>x²</u>	<u>x.y</u>
39.00+ 1.00	1521.00	14.00	196.00	546.00
20.40+0.75	416.16	7.30	53.29	148.92
11.80+0.52	139.24	4.00	16.00	47.20
6.25 +0.50	39.06	2.00	4.00	12.50
5.55 +0.40	30.80	1.77	3.13	9.82
4.40 +0.40	19.36	1.40	1.96	6.16
3.30 +0.30	10.89	1.00	1.00	3.30
2.15 +0.25	4.62	0.59	0.35	1.27
0.73 +0.45	0.53	0.14	0.02	0.10

$$\Sigma y = 93.58 \quad \Sigma x = 32.20 \quad \Sigma x.y = 775.27$$

$$\Sigma y^2 = 2181.67 \quad \Sigma x^2 = 275.75$$

$$\bar{y} = 93.58 / 9 = 10.40 \quad \bar{x} = 32.20/9 = 3.58$$

Korelasyon doğrusunun eğimi , $b = 440.46/160.55 = 2.74$

Korelasyon doğrusu : $\bar{y} = 10.40 + 2.74 \cdot (\bar{x} - 3.58)$

Korelasyon Katsayısı: $r^2 = (440.46)^2 / 160.55 \times 1208.65 = 1.0002$

$$r = 1.000$$

EK VI

Ultraviyole ve görünür bölge spektroskopik çalışmalarda elde edilen r değerleri arasındaki korelasyon doğrusu ile elektrooksidasyon voltamogramlarından elde edilen r değerleri arasındaki korelasyon doğrusunun "Student'in t testi" ile eğimler arasındaki farkın önem kontrolü.

İki doğrusal eşitliğin eğimleri arasındaki farkın önem kontrolüne bölüm 2.3. de değinilmiş ve kullanılan formül ile parametrelerin anlamları verilmişti. Formüller tekrar verilecek olursa:

$$\text{Formül (1)} \quad t = \frac{b - b'}{s_{xy} \cdot (1/SS_x + 1/SS_{x'})^{1/2}}$$

$$\text{Formül (2)} \quad s_{xy}^2 = (1/N-2) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{N} - b^2 \sum xy - \frac{\sum x \cdot \sum y}{N} \right)$$

$$\text{Formül (3)} \quad SS_x = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}$$

b ve b' değerleri, verilen doğruların eğimlerini ifade etmektedir.

$$\text{Doğru (1)} \quad r = 0.663 + 0.0313 (t - 9.25)$$

r = Işıma süresince tüketilen klorpromazin fraksiyonunu ifade etmektedir.

t = Işıma süresi, dakika olarak.

Yukarıdaki eşitlik, ultraviyole ve görünür bölge spektrumlarından, pH'sı 1.5 ile 5.5 değerleri arasında değişen klorpromazin çözeltileri için verilmektedir. Doğruyu bulmada kullanılan istatistiksel parametreler şunlardır.

N = 12

$$\begin{aligned}\Sigma y = \Sigma r &= 7.822 & \Sigma x = \Sigma t &= 111 \\ \Sigma y^2 = \Sigma r^2 &= 5.490 & \Sigma x^2 = \Sigma t^2 &= 1587 \\ \Sigma x.y = \Sigma r.t &= 85.55\end{aligned}$$

Doğru (2) $r = 0.654 + 0.04437 (t - 10.76)$

Yukarıda verilen korelasyon doğrusu ise elektro-oksidasyon voltamogramları ile yapılan deneyler sonrasında bulunmuştur . Bu doğruyu bulmada kullanılan istatistiksel değerler ise aşağıda verilmektedir.

N = 38

$$\begin{aligned}\Sigma y &= 24.87 & \Sigma x &= 409.0 \\ \Sigma y^2 &= 19.3177 & \Sigma x^2 &= 5690.5 \\ \Sigma x.y &= 324.845\end{aligned}$$

Formül (2)'de doğru (2) için verilen değerler yerine koyularak

S_{xy} değeri bulunur:

$$\begin{aligned}S_{xy}^2 &= \frac{1}{36} (19.3177 - \frac{(24.87)^2}{38} - 0.04437 [324.845 - \frac{409 \times 24.87}{38}]) \\ &= 0.014 \quad \text{ve} \quad S_{xy} = 0.1184 \quad \text{olur.}\end{aligned}$$

Formül (3) kullanılarak her iki doğrunun SS_x değerleri hesaplanır:

$$\begin{aligned}(SS_x) \text{ doğru 1} &= 1587 - \frac{(111)^2}{12} = 560.25 \\ (SS_x) \text{ doğru 2} &= 5690 - \frac{(409)^2}{38} = 1288.37\end{aligned}$$

Tüm değerler formül (1)'de yerine konularak tablolardan anlamı karşılaştırılan t değeri hesaplanır :

$$t = \frac{0.04437 - 0.03130}{0.1184 \times (1/1288.37 + 1/560.25)^{1/2}}$$
$$= 2.18$$

Toplam serbestlik derecesi olarak $N - 2 + N' - 2$ sütununa tablolardan bakıldığında, S.D. = 46 için ve $t = 2.18$ olduğunda $P < 0.01$ olacak şekilde, eğriler arasındaki eğim farkı önemsiz bulunmuştur.

FAYDALANILAN KAYNAKLAR

1. Somer, G., "Photochemistry of concentrated solutions of methylene blue", Orta Doğu Teknik Üniversitesi Analitik Kimya Doktora Tezi (1970)
2. Calvert, J.G., Pitts, J.N.Jr., "Photochemistry", John Wiley, New York (1966)
3. Ellis, C., Wells, A.A., "The Chemical Action of Ultraviolet Rays", Reinhold, New York (1941)
4. Cimician, G., Science, 36, 385 (1912)
5. Noyes, W.A., Porter, G.Jr., Jelley, J.E., Chem. Rev. 56, 49 (1956)
6. Borell, P., Ann. Reports. Chem. Soc. (London), 60, 62 (1963)
7. Turro, N.J., "Molecular Photochemistry", W.A. Benjamin, Inc., New York (1967)
8. Glasstone, S., Lewis, D., "Elements of Physical Chemistry", MacMillan Co. Ltd. London, Inc (1968)
9. Neckers, D.C., "Mechanistic Organic Chemistry", Reinhold Book Co., New York (1967)
10. Robinson, G.W., Frosch, U.R.P., J. Chem. Phys., 38, 1187 (1963)
11. Castellan, W.G., "Physical Chemistry" Addison Wesley Pub. Comp., Inc (1964)
12. Hammond, G.S., Saltiel, J., J. Amer. Chem. Soc., 84, 4983 (1962)
13. Hammond, G.S., Lui, R.s, ibid., 85, 477 (1963)
14. Schenck, G.O., Steinmetz, R., Tetrahedron Letter, 21, 1 (1960)
15. Schenck, G.O., Wolgast, R., Naturwissenschaften, 49, 36 (1962)

16. Schenck, G.O., Z.Electrochemie, 64, 997 (1960)
17. Foote, C.S., Wexler, S., J. Amer.Chem.Soc. 86 , 3879 (1964)
18. Corey, J.E., Taylor, W.J., *ibid.*, 86 , 3880 (1964)
19. Goodman, L.S., Gilman, A., "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Fifth ed., MacMillan Pub.Co., Inc (1970)
20. Gordon, M., "Medical Chemistry", Vol. 4-11, Academic Press, New York (1967)
21. Sakurai, J., Nakahara, T., Takahashi, R. , Pyschopharmacologia, 44, 195(1975)
22. Coccia, P.F., Westekfeld, W.W. , J.Pharmacol, Exp.Ther., 157, 446 (1967)
23. Beckette, A.H., Hewick, D.S., J.Pharm. Pharmacol., 19, 134 (1967)
24. Grant, F.W., Green, J., Toxicology and App. Pharmacol., 23, 71 (1972)
25. Schwank, R., Jirasek, L., Cesk. Dermatol., 36, 4 (1961)
26. Knox, J.M., Ann. Allergy, 16, 749 (1961)
27. Hayes, G.B., Lyle, J.B.Jr., Wheeler, C.E., Arch. Dermatol., 90, 471 (1964)
28. Zelickson, A.S., Zeller, H.C., J.Amer.Med.Assoc. , 188 , 394 (1964)
29. Ban, T.A., Lehman, H.E., Can.Psychiat. Assoc.J., 10, 112 (1965)
30. Zelickson, A.S., J.Amer.Med. Assoc., 194 , 670 (1965)
31. Satanove, A., *ibid.* , 191, 263 (1965)
32. Greiner, A.C., Nicolson, G.A., Can.Med.Assoc.J., 91, 627 (1964)
33. Perry, T.C., Culling, C.F.A. , Berry, K., Hansen, S. , Science, 146, 81 (1964)
34. Feldman, P.E., Frierman, B.D., Amer.J.Psychiat., 121, 187 (1964)
35. Tridici, L.M., Schiele, B.C., McClanahan, W.S., Minn. Med., 48, 569 (1965)
36. Brill, H., Schiele, H.G. DeLong, S.L., Amer.J.Psychiatr., 122, 326 (1965)
37. Massey, L.W.C., Can.Med.Assoc. J., 92, 186 (1965)
38. Ellis, P.P., Arch. Ophthamel., 74, 96 (1965)

38. Ellis, P.P., Arch. Ophthalmol., 74, 96 (1965)
39. Huang, C.L., Sands, F.L., J. Chromatog., 13, 246 (1964)
40. Huang, C.L., Sands, F.L., J. Pharm. Sci., 56, 259 (1967)
41. Mercier, M.J., Dumont, P.A., J. Pharm. Pharmacol., 24, 706 (1972)
42. Feilmeister, A., Schaubman, R., J. Pharm. Sci., 58, 1232 (1969)
43. Johnson, B.E., Proc. R. Soc. Med., 67, 871 (1974)
44. Koizumi, M., Obata, H., Hayashi, S., Bull. Chem. Soc. (Japan), 37, 108 (1964)
45. Usui, Y., ibid., 38, 206 (1965)
46. Koizumi, M., Usui, Y., Mol. Photochem., 4, 57 (1972)
47. Somer, G., Green, M.E., Photochem. Photobiol., 17, 179 (1973)
48. Falkenberg, G., Ringertz, H., Acta Crystallogr., 23, IIII (1967)
49. Mc.Dowell, J.J.H., ibid., 25, 2175 (1969)
50. Gordon, M., Craig, P.N., Zirkle, C.L., Adv. Chem., series no 45, 140 (1964)
51. Joyce, J.K., Inter. J. Quantum Chem., 6, 319 (1972)
52. Kier, L.B., J. Theor. Biol., 40, 211 (1973) w
53. Simov, D., Kamenov, L., Stojanov, S., Proc. Conf. Appl. Phys. Chem. 2 nd.,
387 (1971)
54. Osol, A., Pratt, R. "The United States Dispensatory", 27 th. ed., Lippincott
Com., Philadelphia (1973)
55. Karl, T., Eberhard, V., Pharm. Ztg., 119, 159 (1974)
56. Beckett, A.H., Essien, E.E., Franklin, S.W., J. Pharm. Pharmacol., 26, 339 (1974)

57. Sorby, D.L., Plein, E.M., Benjamen, J.D., *J.Pharm.Sci.*, 55, 787 (1966)
58. Marshall, P.B., *Br. J.Pharmac. Chemother.*, 10, 270 (1955)
59. Bishop, E., "Indicators", Pergamon Press, New York (1972)
60. Felmeister, A., Disher, A.C., *J.Pharmaceu. Sci.*, 53, 756 (1964)
61. Orloff, M.K., Fitts, D.D., *Biochim,Biophys. Acta*, 47, 529 (1961)
62. Billon, J.P., Cauquis, G., Combrisson, J., *Compt.Rend.*, 253, 1593 (1961)
63. Gutmanns, F., Netschey, A., *Nature*, 191, 1390 (1961)
64. Sorby, D.L., Plein, E.M., *J.Pharm. Sci.*, 50, 355 (1961)
65. Borg, D.C., Cotzias, G.C., *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 48, 623 (1962)
66. Cavanaugh, D.J., *Science*, 125, 1040 (1957)
67. Clarck, W.M., "Oxidation-reduction Potentials of Organic Systems",
Williams-Wilkins Com., Baltimore (1960)
68. Bernard, G., Karczmar, A.G., *Int.J.Neuropharmacol.*, 2, 95 (1963)
69. Martin, H.F., Price, S. Gudzinowicz, B.J., *Arch. Biochem. Biophys.*,
103, 196 (1963)
70. Forrest, I.S., Piette, L.H., *Proc. Meeting coll. Inter. Neuro-psypharmacol.*,
3 rd. Munich 1962, 397 (pub. 1964)
71. Ragland, J.B., Kinross-Wright, J.V., *Anal.Chem.*, 36, 1356 (1964)
72. Merkle, F.H., Disher, C.A., *Anal.Chem.*, 36, 1639 (1964)
73. Mellinger, T.J., Keeler, C.E., *ibid.*, 36, 1840 (1964)
74. Mellinger, T.J., Mellinger, M.E., Smith, W.T., *International J. Neuropsychiatry*,
I, 466 (1965)

75. Ragland, J.B., Kinross-Wright, J.V., Ragland, R.S., *Anal. Biochem.*, 12, 60 (1965)
76. Sorby, D.L., Plein, E.M., Benjamin, J.D., *J. Pharmaceu. Sci.*, 55, 785 (1965)
77. Warren, R.J., Eisdorfer, W.E., Thomson, W.E., Zarembo, J.E., *ibid.*, 55, 144 (1965)
78. Blazek, J., Kracmar, J., Pinkasova, M., *Agressologie*, 9, 69 (1968)
79. Fales, H.F., Milne, G.W.A., Law, C.N., *Arch. Mass Spec. Data*, 2, 692 (1971)
80. Fulton, A., Lyons, L.E., *Aust. J. Chem.*, 21, 873 (1968)
81. Wallace, J.E., Biggs, J.D., *J. Pharmaceu. Sci.*, 60, 1346 (1971)
82. Pungor, E., Feher, Z., Nagy, G., *Proc. Conf. Appl. Phys. Chem. 2. nd.*, I, 435 (1971)
83. Dumontier, A.G., Patriarche, G.J., *Z. Anal. Chem.*, 246, 153 (1973)
84. Michaelis, L., *J. Biol. Chem.*, 96, 703 (1932)
85. Michaelis, L., *Chem. Rev.*, 16, 243 (1965)
86. Borg, D.C., Cotzias, G.C., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 48, 643 (1962)
87. Michaelis, L., Schubert, M.P., Granick, S., *J. Amer. Chem. Soc.*, 62, 204 (1940)
88. Borg, D.C., Cotzias, G.C., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 48, 617 (1962)
89. Forrest, I.S., Forrest, F.M., Berger, M., *Biochim. Biophys. Acta*, 29, 441 (1958)
90. Langercantz, C., *Psychopharmacol. Serv. Center, Bullet.*, 2, 53 (1962)
91. Huang, L.C., *ibid.*, 2, 54 (1962)
92. Iwaoka, T., Kondo, M., *Bulletin Chem. Soc. Japan*, 47, 980 (1974)

93. Iwaoka, T., Kokubun, H., Koizumi, M., Bulletin Chem.Soc.Japan. 44, 341(1971)
94. White, V.R., Christopher, S.F., Villafranca, J.E., Fitzgerald, J.M., w
Anal.Chem., 48, 1314 (1976)
95. Leighton, P.A., "Photochemistry of air pollution", Academic Press, New York
(1961)
96. Temizer, A., "Değişik Tiyonin Çözeltisinin Fotokimyası",
Hacettepe Üniversitesi Kimya (Ecz.)prog.Doktora Tezi (1976)
97. Calvert, J.G. Theurer, K., Rankin, G.T. Macnevin, M.W.,
J.Amer.Chem.Soc., 76, 2575 (1954)
98. Goldstein, A., "Biostatistics and Introductory text", MacMillan Co.,
New York (1964)
99. Kirchner, J.G. , " Technique of Organic Chemistry, Vol XII. Thin Layer
Chromatography", 2nd. edt., Academic Press, New York (1968)
100. Randerath, K., "Thin Layer Chromatography", 2nd. edt., Academic Press,
New York (1968)
101. Aminco-Bowman Spectrophotofluorometre "Luminescence data sheet- No:2392-AIA"
102. Porter, G.S., J.Pharm. Pharmacol., 16, 24 (1964)
103. Porter, G.S. Beresford, J., ibid. 18, 223 (1966)
104. Blaedel, J.W. , Jenkins, A.R., Anal.Chem., 47, 1337 (1975)
105. Leager, L. , Salkind, W., "Techniques of Electrochemistry",
Vol I,II, Wiley Intersci., New York (1972)
106. Delahay, P., "New Instrumental Methods in Electrochemistry", John
Wiley, New York (1954)

107. Galen Ewing, W., "Instrumental Methods of Chemical Analysis"
3rd. ed., McGraw-Hill Book Com., New, York (1969)
108. Heyrovsky, J., "Practical Polarography ", Academic Press, New York (1968)
109. Grow, D.R., Westwood, J.V., "Polarography", Methuen Ltd., London (1968)
110. Zuman, P., Kolthoff, I.M., "Progress in Polarography", vol II., Academic
Sci., New York (1963)
111. Schmidt, H. Stackelberg, M.V., "Modern Polarographic Methods",
Academic Sci., New York (1963)
112. Parker, C.A., Proc. Roy. Soc. (London), A220, 104 (1953)
113. Parker, C.A., Hatchard, G.C., *ibid.*, A235, 518 (1956)
114. Cooper, D.G., DeGraff, B.A., J. Phys. Chem., 75, 19 (1971)
115. Kurien, K.C., J. Chem. Soc., (B), 2081 (1971)
116. Wegner, E.E., Adamson, W.A., J. Ann. Chem. Soc., 88, 394 (1966)
117. Discher, C.A. Smith, P.F. Lipmann, I., Turse, R., J. Phys. Chem.,
67, 2501 (1963)
118. Murov, S.L., "Handbook of Photochemistry", Marcel Decker Inc.,
New York (1973)
119. Porter, G., Wright, M.R., Diss. Farad. Soc., 27, 18 (1957)
120. Stevens, B., Nature, 192, 725 (1961)
121. Colpa, J.P., 5. Avrupa Moleküler Spektroskopi Kongresi,
Amsterdam (1961)