

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Kimya Pratikleri

1-2



Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN
Prof. Dr. Rahmiye ERTAN
Prof. Dr. Esin AKI-ŞENER
Prof. Dr. İsmail YALÇIN
Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU
Prof. Dr. Erdem BÜYÜKBİNGÖL
Prof. Dr. Hakan GÖKER
Prof. Dr. İlkay YILDIZ
Prof. Dr. T. Gül ALTUNTAŞ-DİNLENÇ
Doç. Dr. Meral TUNÇBİLEK
Doç. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL
Doç. Dr. Süreyya ÖLGEN
Doç. Dr. Sibel SÜZEN
Doç. Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI
Doç. Dr. Canan KUŞ
Doç. Dr. Oya BOZDAĞ-DÜNDAR
Dr. Betül TEKİNER-GÜLBAŞ
Dr. Zeynep ATEŞ-ALAGÖZ

- ▶ Laboratuvar Güvenliği ve İlk Yardım
- ▶ Laboratuvar Aletleri ve Teknikleri
- ▶ Ayırma ve Safaştırma Teknikleri
- ▶ Bilgisayar Destekli İlaç Etken Madde Tasarım ve Yöntemleri
- ▶ Organik Reaksiyonlara Giriş
- ▶ Organik Kimya Sentez Reaksiyonları Uygulamaları

ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ

FARMASÖTİK KİMYA PRATİKLERİ

1-2

Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN

Prof. Dr. Rahmiye ERTAN

Prof. Dr. Esin AKI-ŞENER

Prof. Dr. İsmail YALÇIN

Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU

Prof. Dr. Erdem BÜYÜKBİNGÖL

Prof. Dr. Hakan GÖKER

Prof. Dr. İlkay YILDIZ

Prof. Dr. T. Gül ALTUNTAŞ-DİNLENÇ

Doç. Dr. Meral TUNÇBİLEK

Doç. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL

Doç. Dr. Süreyya ÖLGEN

Doç. Dr. Sibel SÜZEN

Doç. Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI

Doç. Dr. Canan KUŞ

Doç. Dr. Oya BOZDAĞ-DÜNDAR

Dr. Betül TEKİNER-GÜLBAŞ

Dr. Zeynep ATEŞ-ALAGÖZ

ÖNSÖZ

Ağustos 2004
Ankara

Sevgili Öğrenciler,

Anabilim Dalımız, yürüttüğü özverili çalışmalar sonucunda sizlere Farmasötik Kimya Pratikleri 1-2 kitabını hazırlayarak sunmuş bulunmaktadır. Bu kitap, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya dersi V. ve VI. yarıyullarında yürütülen laboratuvar pratiklerinde yer alan konuları ve bu konularla ilgili uygulamaları içermektedir.

Tüm Anabilim Dalı elemanlarının senelerdir edindikleri tecrübelerin ışığında Farmasötik Kimya V. ve VI. yarıyullarında yürütülen uygulamalarla ilgili konular güncelleştirilerek hazırlanan bu kitap ile siz öğrencilerin çağdaş bilgi birikimine ulaşmaları sağlanmaya çalışılmıştır.

Ülkemizde ders kitapları ile ilgili özellikle uygulama alanlarına dönük Türkçe yazılmış eserlere az rastlanıldığı göz önüne alınırsa, sizlere sunulan bu kitabın değerinin sizler tarafından çok daha iyi algılanacağından eminiz.

Bu kitabın hazırlanışına Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyeleri ve araştırma görevlileri birarada özenle emek vermişlerdir. Bir kolektif çalışmanın ürünü olan bu eserin ortaya çıkmasını sağlayan Sayın Prof. Dr. Esin AKI-ŞENER'e yürüttüğü editörlük işleri nedeniyle Anabilim Dalımız adına şükranlarımızı sunarız. Aynı zamanda, Ecz. Berk ZAFER'e de hazırladığı kapak tasarımı ve dizgi işlerindeki katkıları nedeniyle teşekkür ederiz.

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı olarak sizlere sunduğumuz bu kitabın eğitiminizdeki başarınızın artmasını sağlayacak katkıları oluşturmasını dileriz.

Prof. Dr. İsmail YALÇIN
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı

İÇİNDEKİLER

1. LABORATUVAR GÜVENLİĞİ VE İLK YARDIM	1
2. LABORATUVAR ALETLERİ VE TEKNİKLERİ	7
2.1. LABORATUVAR ALETLERİ	7
2.2. KARIŞTIRMA VE ÇALKALAMA	10
2.3. ISITMA VE SOĞUTMA	11
2.4. KURUTMA	12
2.5. ORGANİK ÇÖZÜCÜLERİN SAFLAŞTIRILMASI	13
2.6. İNORGANİK REAKTİFLERİN HAZIRLANMASI	14
2.7. CAM MALZEMELERİN TEMİZLİĞİ	15
3. AYIRMA VE SAFLAŞTIRMA YÖNTEMLERİ	17
3.1. EKSTRAKSİYON	17
3.2. DİSTİLASYON	24
3.3. KRİSTALİZASYON	31
3.4. KROMATOĞRAFI	37
3.5. HPLC	51
3.6. KAPİLER ELEKTROFOREZ	57
4. BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ ETKEN MADDE TASARIM VE GELİŞTİRME YÖNTEMLERİ	63
4.1. KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ (QSAR)	63
4.2. MOLEKÜLER MODELLEME TEKNİKLERİ	85
5. ORGANİK REAKSİYONLARA GİRİŞ	95
5.1. GENEL BİLGİLER	96
5.1.1. ORGANİK REAKSİYONLARDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER	96
5.1.2. ORGANİK REAKSİYONLARIN SINIFLANDIRILMASI	97

5.1.2.1. SÜBSTİTÜSYON (YER DEĞİŞTİRME) REAKSİYONLARI (S)	98
5.1.2.2. ELİMİNASYON (ÇIKARMA) REAKSİYONLARI (E)	100
5.1.2.3. ADİSYON (KATIM) REAKSİYONLARI (A)	101
5.2. SENTEZ ÇALIŞMALARINDA UYGULANAN KİMYASAL REAKSİYONLARA AİT TEORİK BİLGİLER.....	107
5.2.1. NİTROLAMA VE AROMATİK NİTRO BİLEŞİKLERİ ...	107
5.2.2. ESTERİFİKASYON REAKSİYONLARI	111
5.2.3. HİDROLİZ REAKSİYONLARI.....	118
5.2.4. NÜKLEOFİLİK ADİSYON REAKSİYONLARI	125
5.2.5. KARBONİL KONDANSASYON REAKSİYONLARI.....	129
5.2.6. OKSİDASYON VE REDÜKSİYON REAKSİYONLARI .	141
5.2.6.1. OKSİDASYON REAKSİYONLARI.....	141
5.2.6.2. REDÜKSİYON REAKSİYONLARI.....	146
5.2.7. HALOFORM REAKSİYONU.....	151
5.2.8. BENZİLİK ASİT SENTEZİ	154
5.3. SENTEZ REAKSİYONLARINDA VERİM HESAPLANMASI ..	157
6. PRATİK UYGULAMA	161
6.1. <i>p</i> -NO ₂ ASETANİLİD SENTEZİ	161
6.2 ETİL <i>p</i> -AMİNOBENZOAT SENTEZİ	163
6.3 ASPİRİN HİDROLİZİ	164
6.4. FENOTİYAZİN SENTEZİ.....	165
6.5. BENZOİN SENTEZİ.....	166
6.6. FENİTOİN SENTEZİ	167
6.7. CANNİZARO DENEYİ	168
6.8. BENZİL SENTEZİ	169
6.9. İYODOFORM SENTEZİ	171
6.10. BENZİLİK ASİT SENTEZİ	173

1. LABORATUVAR GÜVENLİĞİ VE İLK YARDIM

Kimya laboratuvarları yanıcı, patlayıcı ve toksik kimyasal maddeler bulundurulduğu için potansiyel tehlikeli bölgelerdir. Çok dikkatli çalışıldığında dahi istenmeyen kazalarla karşılaşılabilir. Kendimizin ve diğer çalışanların güvenliği açısından laboratuvardaki kurallara dikkatle uyulmalı, yapılacak deneysel çalışma, kullanılan madde ve malzemeler önceden bilinerek deneylere başlanmalıdır.

Laboratuvarda kullandığımız kimyasal maddeler gözönüne alınarak, en çok karşılaşılan tehlikeler ve almamız gereken önlemleri aşağıdaki gibi sınıflayabiliriz.

1.1. YANGIN TEHLİKESİ VE ÖNLEMLER

Yüksek oranda halojen atomu içeren solvanlar hariç laboratuvarda kullanılan sıvılar yanıcı özelliktedir. Bu nedenle çıplak alevin yanında organik solvanlar (özellikle eter, petrol eteri ve karbondisülfid) ile çalışılmamalıdır. Sıvıların buharları havada kolayca dağıldığından açılan bir şişedeki sıvının buharları uzakta da olsa çıplak bir aleve ulaşabilir ve bu yol ile de alev ana şişeye kadar ulaşip patlamaya neden olabilir.

Sıkça yapılan yanlışlardan biri de kapağı sıkışmış şişelerin ağzının çıplak ateşe tutularak ısıtılıp açılmaya çalışılmasıdır. Şişe içindeki sıvı genişerek patlayabilir ve çıplak ateş nedeniyle yangına neden olabilir. Doğru yöntem, bu tür kapak sıkışması veya cam malzemelerin birbirine yapışması halinde sıcak su banyosu kullanılmasıdır.

Sıvıların uçurulması işlemleri ortama buharları yayılacağından dolayı direk çıplak ateş üzerinde değil su banyolarının üzerinde yapılmalıdır.

Atık solvanlar laboratuvarda temin edilen atık solvan şişelerinde depolanmalıdır. Lavoboya dökülen birden fazla sıvı atık reaksiyona neden olabilir. Toksik buharlar patlama oluşturabilir.

YANGINLAR :Yangın çıktığında ilk yapılacak iş gaz musluklarının kapatılması ve çevrede bulunan yanıcı maddelerin uzaklaştırılmasıdır.

Küçük bir yangında (beher veya erlen de oluşmuş) ateş üzeri nemli bir bezle söndürülebilir. Daha büyük yangınlarda kum veya yangın söndürme aletlerine başvurulmalıdır. Yağlı maddeler ile oluşmuş bir yangında su kesinlikle kullanılmamalıdır.

Çıkan yangın yukarıdaki şekilde söndürülemezse laboratuvardaki yangın söndürme aleti kullanılır.

1.1.1. Yakıcı Kimyasallar ve Önlemler

Yakıcı maddelerin başında konsantre asit ve alkali solusyonları gelmektedir. Bu maddeler ile çalışılırken gözlerin mutlaka laboratuvar gözlüğüyle korunması gerekmektedir.

Üzerimize dökülen asit yada alkali çözeltisi bolca su ile yıkanarak uzaklaştırılmalıdır.

Yere dökülen asit katı NaHCO_3 ile, alkali ise dilüe asetik asit ile nötralize edilmeli ve sonra bol su ile yıkanmalıdır.

1.1.2. Toksik Kimyasallar

Toksik kimyasal maddeler kan dolaşımımıza üç yoldan girebilirler:

1. Ağızdan kaza ile yutulma sonucu,
2. Tozların yada kimyasal maddenin buharlarının ciğerlerden inhale edilmesi ile,
3. Deri ile temas sonucu ciltten absorpsiyon ile.

Toksik maddelere maruz kalmamak için aşağıda belirtilen kurallara uyulması gerekmektedir.

- a. Laboratuvara yiyecek ve içecek getirilmesi ve bunların tüketilmesi kesinlikle yasaktır.
- b. Kimyasal maddeler pipetle çekilirken par kullanılmımalı, kesinlikle ağızla çekilmemelidir.
- c. Toksik ve yanıcı kimyasal madde şişelerinin kapakları her zaman kapalı tutulmalıdır.
- d. Toz maddeler gözle görülemeyen küçük partiküller taşıyabilir, bunlarla dikkatle çalışılmalı ve inhale edilmemelidirler.

e. Çok yakıcı olduğu bilinen maddeler ile çalışırken eldiven kullanılmalıdır. Solvanların bazıları lastik eldiveni çözebilir buna dikkat edilmelidir.

f. Cilde dökülen solvanlar yakıcı olmasalar bile ciltten absorbe olabilecekleri için hemen bol su ile yıkanmalıdırlar.

g. Laboratuvar çalışması sırasında çok değişik maddeler ile çalışacağımız için eller ile gözler ovuşturularak ya da ağıza sürülerek kontamine edilmemelidir.

h. Laboratuvar çalışmasına başlamadan önce kullanılacak maddelerin olası zararları ve toksisiteleri çalışmayı yaptıran asistandan öğrenilmeli ve buna göre dikkat edilmelidir.

i. Çanta ve palto gibi eşyalar deney yapılan bankolardan uzak bir yere konmalı ve çalışmaları engellememelidir.

j. Dökülen maddeler ve kırılan malzemeler laboratuvardaki sorumlu asistana derhal bildirilerek gerekli önlemlerin alınması sağlanmalıdır.

k. Birbirine sıkışmış iki cam malzeme zorlayarak açılmaya çalışılmamalıdır. Çok kolay kırılabileceği için yaralanmalara neden olabilir. Bu çeşit cam malzemeler katı vazelin ile yağlanarak kullanılmalı sıkışan malzemeler için teknisyenlerden yardım alınmalıdır.

1.1.3. Solvanlar

En çok kullanılan solvanların bilinmesi gereken genel özellikleri aşağıda verilen tablodaki gibidir.

YANICI	ÇOK YANICI	TOKSİK	YAKICI	PATLAYICI
Aseton	Petrol eteri 30/40	Benzen	Asitler	Eter
Benzen	Petrol eteri 40/60	Karbon tetraklorür	Alkaliiler	Sodyum
Bütan-1-ol	Petrol eteri 60/80	Kloroform		Asetilen gazı
Etilasetat	Eter	Metanol		
Etanol	Aseton	Diklorometan		
Metanol	Karbondisülfid			
Petrol eteri				
Toluen				
Propan-1-ol				

1.1.4. Yanıcı Maddeler

Organik kimya laboratuvarında da en sık karşılaşılan kaza yangındır. Bunun nedeni çok kullanılan bazı çözücülerin kolay alev alıcı olmalarıdır. Dietileter (eter), aseton, benzen, etanol hiçbir zaman bek alevinin yanına açık olarak yaklaştırılmamalıdır. Bu kimyasal maddelerin uçurulması işlemleri ortama buharları yayılacağından dolayı direk olarak çıplak ateş üzerinde değil su banyolarının üzerinde yapılmalıdır.

1.1.5. Patlayıcı Maddeler

En sık rastlanılan patlamalar eter ile yapılan çalışmalar sırasında olabilir. Bu özellikle eterin distillenmesi sırasında olabilir. Nedeni eter içinde bulunan peroksitlerdir. Böyle bir patlamayı engellemek için eter kabında tamamen bitinceye kadar distillenmemeli bir miktar balonda bırakılmalıdır.

Diğer önemli patlama metalik sodyumun su ile reaksiyona girmesi halinde olabilir. Sodyum hiç bir şekilde su ile temas ettirilmemeli, sodyum parçaları ve artıkları kesinlikle çöp kutusu veya lavabolara atılmamalıdır. Bu tip atıklar bir parça alkolle çözülerek yok edilebilir.

1.2. LABORATUVAR KAZALARI VE İLK YARDIM

1.2.1. İlk Yardım Dolabında Bulunması Gereken Malzemeler

Temiz sargı bezi, yara bantları, steril gazlı bezler, yapıştırıcı plasterler ve kan durdurma lastiği, maşa, cımbız, iğne, makas, toz borik asit, NaHCO_3 , tannik asit, aktif kömür, dezenfekte edici kremler ve yanık kremleri.

Ayrıca, % 1 asetik asit, % 1 borik asid, % 1 NaHCO_3 , gliserin, seyreltik amonyak, etil alkol, sitrik asit ilk yardım amacıyla kullanılmak üzere hazır bulundurulabilir

1.2.2. Gözlerin Korunması

Dış etkenlere maruziyet halinde en kolay etkilenebilen ve kalıcı hasarlar oluştuğunda tedavisi çok güç olan organımız gözlerimizdir. Çalışmalarımızda gözlerimizi dış etkenlerden korumak ilk amacımızdır. Laboratuvar gözlükleri labaratuvara girildiği andan itibaren takılmaya başlanmalı ve çalışma süresince hiç çıkarılmamalıdır.

Asit ile yaralanma: Eğer asit dilüe ise hemen % 1 NaHCO_3 çözeltisi ile yıkanır. Asit konsantre ise önce bol su sonra NaHCO_3 çözeltisi ile yıkanır.

Alkali ile yaralanma: Asitteki işlemler uygulanır. Ancak NaHCO_3 yerine % 1 borik asit kullanılır.

1.2.3. Yanıklar

Asit Yanıkları: Değdiği yer önce bol su sonra doymuş NaHCO₃ ve en son su ile yıkanmalıdır.

Alkali Yanıkları: Önce su ile yıkanır daha sonra % 1 asetik asit çözeltisi ile yıkama yapılır.

Brom yanığı: Önce petrol eteri ile yıkanır ve gliserin ile ovulur. Fazla gliserin silinerek yanık merhemi sürülür.

Sodyum Yanığı: Önce sodyum ciltten cımbız ile temizlenir. Sonra su, ardından da % 1 asetik asit çözeltisi ile yıkanır ve yanık merhemi sürülür.

Fosfor Yanığı: Önce soğuk su, sonra % 1 AgNO₃ ile yıkanır.

Organik Madde Yanığı: Önce alkolle, sonra ılık suyla yıkanır.

1.2.4. Kesikler

Eğer kesik küçük ise birkaç dakika kanatılır ve içinde cam kalmadığından emin olunur. Sonra alkol gibi bir dezenfektan uygulanır.

Eğer kesik ciddi ise hekime müracaat edilir ancak ilk yardım olarak önce bir dezenfektan ile yıkanır, sonra kesilen yerin hemen üstünden basınç uygulayarak kanamanın durması sağlanır. Ancak bu işlem 5 dakikadan fazla olmamalıdır.

Paslı laboratuvar malzemesi ile oluşan kesiklerde kesik bölge serum fizyolojik ile (yoksa su ile) iyice temizlenmeli ve hekime baş vurularak tetanoz aşısının gerekliliği sorulmalıdır.

1.2.5. Zehirlenmeler

Katı veya sıvı kimyasal maddeler ağıza alınmış ve henüz yutulmamışsa hemen tükürülerek bol su ile defalarca çalkalanarak yıkanır. Zehirli bir madde yutulmuş ise en yakın hekime ulaşılmalı , zehir biliniyorsa antidotu verilerek ilk yardım yapılmalıdır.

Asitler:

Asit yutulduğunda yemek borusunun daha fazla tahriş olmasını önlemek için kusturucu verilerek yada verilmeden kusturma yapılmaz. Kireç suyu yada karbonat bol su ile içirilir. Bir süre sonra da süt verilebilir.

Alkaliler:

Alkali yutan kişiye bol su içirilerek yutulan baz seyreltmeye çalışılır. Daha sonra sirke, limon veya portakal suyu (bunlar bulunamazsa laktik asit veya sitrik asit çözeltileri) verilerek baz nötrleştirilmiş olur.

Ağır metalller:

Süt veya yumurta akı verilerek ilk yardım yapılmış olur.

Arsenik ve cıva bileşikleri:

Hemen kusturucu verilerek mideden atılım sağlanır. Daha sonra bir miktar süt içirilir.

Siyanür:

Derhal doktora başvurulur. Bu süre zarfında ağızdan alınmış ise %1 lik $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ veya NaHCO_3 ile bazikleştirilmış %0.025 lik KMnO_4 verilebilir.

Solunum yoluyla alınmışsa doktora ulaşılana kadar çok fazla faydası olmamakla birlikte temiz havaya çıkarılır ve varsa oksijen verilir.

Alkoller:

nce kusturucu verilerek emilmeyen miktarın mideden atılımı sağlanır. Daha sonra her 15 dakikada bir kahve içirilir. Alınan miktar fazlaysa ve solunum gleşmişse yapay solunum yapılır, varsa oksijen verilerek en yakın tıbbi kuruluşa götürülür.

Zehirlenmelerde ilk olarak dikkat edilmesi gerekenler:

*Katı veya sıvı zehirler ağızda ve yutulmamışsa tkrlp bol su ile yıkanır .

*Eğer yutulmuşsa hemen bir hekime başvurulmalıdır. Bu arada zehir biliniyorsa antidotu verilir.

*Solunum gleşmişse yapay solunum yaptırılır ve varsa oksijen verilir. Derhal en yakın tıp birimine başvurulur.

Sorular

1. Laboratuvarıda toksik kimyasal maddelere maruz kalmamak için neler yapılabilir? Sıralayınız.

2. Laboratuvar çalışmalarında rastlanılan patlayıcı solvanlar ve maddeler neler olabilir ve patlamayı engellemek için neler yapılabilir?

3. Asit, alkali, brom, sodyum, fosfor yanığı durumlarında neler yapılmalıdır? Yazınız.

4. Asit ve siyanür zehirlenmelerinde yapılabilecek ilk yardım nelerdir? Yazınız.

2. LABORATUVAR ALETLERİ VE TEKNİKLERİ

2.1 LABORATUVAR ALETLERİ

Bu bölümde Farmasötik Kimya Laboratuvar çalışmaları sırasında en çok kullanılan alet ve malzemeler incelenmektedir.

2.1.1. Cam Malzemeler

2.1.1.1. Cam Tipleri

Laboratuvarda kullanılan camlar cinslerine göre üçe ayrılırlar:

1.Bazik camlar: Yumuşama sıcaklığı düşük (580°C) olduğundan bek alevinde yumuşarlar. Ani sıcaklık değişimlerinde kolay çatlarlar. Bazlara karşı dayanıklıdırlar. Volümetrik kaplar bu camlardan yapılır.

2.Asidik Camlar : Borosilikatlı camlar, Duran 50, Pyrex gibi. Bu camların yumuşama sıcaklığı yüksektir (815°C). Isı şokuna dayanıklıdırlar, çatladıklarında onarılma imkanı vardır, kuvvetli bazik ortam ve sıcak fosforik asit bu camlara etkir, bu nedenle rodajlı malzemeler böyle ortamlarda uzun süre bırakılmaz.

3.Nötr Camlar: Yumuşama sıcaklığı 790°C dir. Isı şokuna dayanıklıdırlar.

2.1.1.2. Malzemeler ve Labaratuvar Aletleri

a. Balonlar

Laboratuvar çalışmalarında en çok kullanılan cam malzemelerdendir. Yapıları gereği ısıtma, soğutma gibi fiziksel etkenlere dayanıklıdırlar. Balon kısmının şekline göre sınıflandırılırlar.

Düz dipli balonlar: Alt kısımları düzdür. Daha çok sıvı saklanması ve toplama kabı olarak kullanılırlar.

Yuvarlak dipli balonlar: Alt kısımları yuvarlak olduğundan tam balon görünümündedirler. En çok reaksiyon kabı olarak kullanılırlar. Basınç, ısıtma ve soğutma işlemlerine dayanıklıdır.

Armut balonlar: Değişik yoğunluktaki bileşenlerin karışması ile oluşan reaksiyonlar için kullanılırlar. Örn: Grignard reaksiyonu.

Bunların dışında damıtma (distilasyon) balonları da sıkça kullanılmaktadır. Bunlar iki tiptedir.

Damıtma balonu : Normal balonlardan farklı olarak boyun kısmının yan tarafında bir başka boyun ile çıkış borusu mevcuttur. Bazen bu çıkış borusu birden fazla olabilir. Bu tip balonların hepsi yuvarlak diplidir.

Claisen balonu : Genellikle indirgenmiş basınçta distilasyon işlemlerinde kullanılır. Termometre balonun yan boynuna takılır. Esas boyuna uygulanan vakumdan dolayı oluşacak köpürme ve sıçramaları önlemek için ucu kılcal çekilmiş bir boru takılır.

b. Soğutucular

Sıvı maddeleri gaz fazı haline getirdikten sonra tekrar sıvı fazına geçirmek için soğutma amacıyla kullanılan cam aletlerdir. Geri çeviren soğutucular olarakta bilinirler. Genel olarak iç içe geçmiş iki cam borudan oluşurlar. Dışta kalan borudan soğutma amacıyla kullanılan su geçer. İçteki borunun ise iki ucu açıktır. Bir ucu reaksiyon kabına takılarak maddenin yoğunlaştırılması için kullanılır. Düşük kaynama noktalı maddelerle çalışırken genellikle uzun boyunlu soğutucular kullanılır. Genelde laboratuvarında kullanılan soğutucular üç çeşittir:

- a.Düz soğutucu (Liebig soğutucusu)
- b.Boğumlu soğutucu
- c.Spiralli soğutucu

c. Huniler

Süzme işlerinde kullanılırlar. İki fazın ayrılmasında, (ayırma hunisi) reaksiyon ortamına reaktif damlatılmasında (Damlatma Hunisi) kullanılırlar.

Normal süzme işleminin yapıldığı huni adi süzme hunisidir. Vakum yapılarak gerçekleştirilen süzme işlemindeki huni nuçe veya Buchner hunisidir.

Cam süzgeçli huniler: Süzgeç kağıdıyla reaksiyona girecek çözeltilerin süzülmesinde kağıt süzgeç yerine cam tozlarının sinterleştirilmesi ile yapılmış cam süzgeçler kullanılır.

d. Rotavapor

Su trompu veya bir motor sayesinde düşük basınç oluşturularak kullanılan, devamlı dönerek su banyosu içinde homojen uçurma işlemi yapmaya yarayan cihazdır. Düşük basınç nedeniyle maddelerin bozunmasını önler. Kapalı bir sistem olduğu için kötü kokulu kimyasallara maruziyet en aza iner.

e. Adaptör

Distilasyon işlemlerinde ve balonların ağız sayısını artırmada kullanılır. Böylelikle aynı kap içindeki reaksiyona değişik uygulamalar yapılabilir. Değişik ölçülerde adaptörler mevcuttur.

f. Kurutma Başlığı

Havanın neminden etkilenebilecek reaksiyonlarda, içi kalsiyum klorür gibi nem çekebilecek bir madde ile doldurularak kullanılan cam malzemelerdir.

g. Termometre

Reaksiyonun sürdürülmesi gereken sıcaklığın takibi ve belirlenmesi için kullanılır. Genellikle -10 ila $+300$ °C göstergeli termometreler kullanılır. Soğuk ortamda yürütülmesi gereken reaksiyonlarda -70 , -120 °C lik termometreler kullanılır.

h. Erlen ve Beher

Erlen dar ağızlı, beher ise geniş ağızlı her ikisinde düz tabanlı laboratuvar çalışmalarında en sık kullanılan deney kaplarıdır. Genel amaçla kullanılırlar.

i. Magnet (Magnetik Balık)

Kimyasal reaksiyonlarda karıştırma amacıyla kullanılırlar ve reaksiyon hacmine göre değişik boyutlarda kullanımı mümkündür.

J. Mezür

Genellikle camdan ve bazen de asit ve bazlara dayanıklı plastikten yapılmış silindir şeklinde malzemelerdir. Gerekli hacimde solvan kullanılması halinde kullanılırlar.

k. Spatül

Kimyasal maddelerin deney ortamına taşınması veya tartım alma amacı ile kullanılan özel kaşıktır. Bir çok değişik tipte ve boyda mevcuttur.

I. Baget

Genellikle camdan yapılan ve karıştırma amacıyla kullanılan çubuklardır.

m. Desikatör

Nemden uzak saklanması gereken kimyasal maddelerin depolanması amacıyla kullanılan kapaklı cam malzemedir. Tepesinde bulunan musluk sayesinde içindeki hava emilebilir.

2.2. KARIŞTIRMA VE ÇALKALAMA

2.2.1. Karıştırma

Deneyler sırasında karıştırılması gereken kimyasal maddeler için uygulanır. Her türlü kimyasal çalışmada reaksiyonun yada deneyin homojen yürütmesi için iyi bir karıştırma gereklidir. Küçük ve kapalı kaplarda karıştıma daha kolaydır.

2.2.2. Karıştırma Aletleri

Bu amaçla en çok ısıtmalı (gerekliyse) veya ısıtmasız magnetik karıştırıcılar kullanılır. Karıştırılacak maddelerin bulunduğu kaba bir magnet atılarak, karıştırıcı alet üzerinde istenen devirde karıştırma sağlanabilir. Karıştırma sırasında ısı uygulaması ve madde ilavesi gerekliyse, geri çeviren soğutucu kullanılır. Madde ilavesi amacıyla çok boyunlu balon veya adaptörlerden yararlanılır.

Karıştırma işlemi için reaksiyon kabının içine daldırılarak kullanılan elektirikli karıştırıcılardan da faydalanılabilir.

2.2.3. Çalkalama

Çalkalama işlemi karıştırma ile istenmeyen fiziksel yada kimyasal oluşumlar verebilecek reaksiyonlara uygulanır ve bu amaçla çalkalama aletinden faydalanılır.

Ekstraksiyon işlemi sırasında da düzenli çalkalama işlemine başvurulur. Bu çalkalama işlemi ayırma hunisinde gerçekleştirilir.

2.2.4. Çalkalama Aletleri

Bir kasa içinde reaksiyon kabının belli hızda sağa-sola sallanması şeklinde çalkalama sağlanır. Temizlemesi zor cam malzemeler, temizleme suyu ile çalkalama makinesinde bir süre bekletilirler.

2.3. ISITMA VE SOĞUTMA

2.3.1. Isıtma Yöntemleri

Kimyasal reaksiyonlar ısı alınması ve salınmasıyla oluşur. Bu nedenle kullanılan kimyasal maddelerin kaynama ve erime noktaları bilinmeli, bu özelliklerine göre de ısıtma veya soğutma işlemleri uygulanmalıdır.

Isıtma işlemi yanıcı ve patlayıcı maddeler düşünülerek, alevle doğrudan ısıtma değil, ısıtma banyoları kullanılır.

100 ° C ye kadar sıcaklıklar için su banyoları kull. NaCl, KCl, NaNO₃, K₂CO₃ ve CaCl₂ ün doymuş sulu çözeltileri kullanılırsa ısı sırasıyla 105 ° C, 108 ° C, 120 ° C, 135 ° C ve 180 ° C'ye kadar çıkar.

100 ° C'den yukarı ısıtmalar için yağ banyoları kullanılır. Bunlar aşağıdaki gibidir;

140-150 ° C'ye kadar gliserin,
220 ° C'ye kadar sıvı parafin,
250 ° C' için silikon.

Yağ banyoları devamlı çeker ocaklar altında kullanılmalıdır. İçerisine su kaçırmamaya dikkat edilmelidir.

Mantolu ısıtıcılar; doğrudan alevin veya yağ banyolarının kullanmanın zor ve tehlikeli olduğu durumlarda kullanılır.

Bazı laboratuvarlarda merkezi ısıtma ile su buharı sağlanır ve böylece 100 ° C'ye kadar ısıtmalar kolayca yapılabilir.

2.3.2. Soğutma Yöntemleri

Soğuk ortamda yürütülmesi gereken reaksiyonlar için kullanılır.

0-5 ° C için iyice ufaltılmış buz yeterlidir.

0° C'den düşük sıcaklıklar için tuz-buz karışımları kullanılır. (Örneğin:1 kısım tuz-3 kısım buz)

<u>Tuz</u>	<u>100 kısım buza ilave edilecek tuz</u>	<u>En düşük sıcaklık ° C</u>
Na ₂ CO ₃	20 kısım	-2
KCl	30 "	-11
NH ₄ Cl	25 "	-15
NaNO ₃	50 "	-18
NaCl	33 "	-20
NaNO ₃ , NH ₄ NO ₃	55:52 "	-26
CaCl ₂ .6H ₂ O	150 "	-49

Çok düşük sıcaklıklar için :

Katı karbondioksit veya CO ₂ karı + aseton	-78 °C
Sıvı azot	-196 °C

2.4. KURUTMA

2.4.1. Organik Katı Maddelerin Kurutulması

Kurutma organik madde veya çözeltilerin sudan kurtarılması işlemidir.

1. Nemden etkilenmeyen maddeler için açık havada süzgeç kağıdının üzerinde,

2. Maddenin E.N sınıfının altında, sabit ısıdaki etüvde, (10-20 °C altında)

3. Vakum desikatöründe: Desikatör içine kurutucu olarak çeşitli maddeler kullanılabilir: Derişik H₂SO₄, NaOH, CaCl₂, P₂O₅

2.4.2. Organik Sıvıların Kurutulması

Sıvılar inorganik kurutma araçlarıyla doğrudan temas ettirilebilir. Kurutucu seçerken şunlara dikkat edilir.

1. Kurutma aracı kurutulacak madde ile kimyasal olarak bağlanmamalıdır,
2. Hızlı ve etkin kurutma kapasitesine sahip olmalıdır,
3. Kurutulacak sıvıda hiç çözünmemelidir,
4. Katalitik etkisi olmamalıdır,
5. Mümkün olduğu kadar ekonomik olmalıdır.

2.4.3. Kurutma Aracı Olarak Kullanılan Maddeler

Kalsiyum Klorür (Susuz): Kurutma kapasitesi fazla ve ucuz olduğu için çok kullanılır. Alkol fenol ve aminler CaCl₂ ile hidratlarına benzer bileşikler verdikleri için kullanılmazlar.

Magnezyum Sülfat (Susuz) :Kapasitesi, kurutma hızı ve etkinliği fazladır. Bütün organik maddeler için kullanılabilir.

Sodyum Sülfat (Susuz) : Yüksek kapasiteli ve ucuz bir maddedir. Her madde için kullanılabilir.

Kalsiyum Sülfat (Susuz): Kapasitesi düşüktür. Na ve MgSO₄ den pahalıdır ancak 230-240 °C

Fırında ısıtılarak rejenere edilebilir.

K₂CO₃ (Susuz): Nötral ve bazik maddeler için kullanılır. Asidik ve fenolik maddelerde kullanılmaz. Kapasitesi iyi fakat etkinliği yavaş ve orta derecedir.

NaOH ve KOH : Organik bazlar için etkin kurutuculardır.

CaO: Yavaş kurutan fakat etkin bir maddedir.

P₂O₅ : Son derece etkindir, hızlı reaksiyon verir. Tehlikeli ve pahalıdır. Madde önce diğer bir kurutucuyla kurutulmalı sonra P₂O₅ kullanılmalıdır.

Metalik Sodyum: Eterlerin, doymuş ve aromatik hidrokarbonların kurutulmasında kullanılır. En etkin kurutucudur. Suyun çoğu önce bir başka kurutucuyla uzaklaştırılmalıdır. En etkin şekli tel halinde kullanılandır, tel doğrudan sıvının içine çekilmelidir. Sodyum kullanırken çok dikkatli olunmalıdır. Suyla temasta hemen patlar. Artık sodyum fazla miktarda MeOH içinde çözülerek yok edilir.

Derişik H₂SO₄ : Bromla karışmadığı için Bromun kurutulmasında kullanılır.

2.4.4. Organik Bileşikler İçin Kurutma Ajanları

Alkan, Alken, Aren, Eter: CaCl₂, CaSO₄, Na, P₂O₅

Alkol: K₂CO₃, CaSO₄, MgSO₄

Alkil ve aril: CaCl₂, Na₂SO₄, MgSO₄, CaSO₄, P₂O₅

Halojenürler, Amin: NaOH veya KOH

Aldehit: Na₂SO₄, MgSO₄, CaSO₄

Keton : Na₂SO₄, MgSO₄, CaSO₄, K₂CO₃

Karboksilli Asit ve Ester: Na₂SO₄, MgSO₄, CaSO₄

LiAlH₄: Su ile siddetle reaksiyona girer.

CaH₂: Özellikle gazların, hidrokarbonların, ester ve yüksek molekülü alkanların kurutulmasında kullanılır.

2.5. ORGANİK ÇÖZÜCÜLERİN SAFLAŞTIRILMASI

Mutlak eter: Eterin içerdiği başlıca safsızlıklar su, etil alkol ve peroksitlerdir. Eterde peroksit varlığı nişastalı iyodür çözeltisinden iyodu açığa çıkarması ile saptanabilir. Peroksitler derişik Fe(II) tuzları çözeltileri ile çalkanarak uzaklaştırılabilir. Ayrıca, sodyum sülfidin sulu çözeltisi ile çalkanarak da uzaklaştırılabilir.

Mutlak eter hazırlamak için 1 lt eter 100 ml Fe(II) çözültüsüyle kuvvetlice çalkalanır. Sonra 150-200 g susuz CaCl₂ ile 24 saat ara sıra çalkalayarak bekletilir. Böylece su ve alkol uzaklaşır. Püresi süzgeç kağıdından süzülür. İçine yaklaşık 7 g sodyum teli yerleştirilir. Sıkıca kapatılarak karanlık bir yerde saklanır.

Mutlak etilalkol: Ticari etil alkol %95'lidir. Ticari alkolden mutlak alkol CaO üzerinden kurutulmuş hazırlanır. Saf kalsiyum oksit 6 saat etüde ısıtılır. 1 lt alkole yeni rejenere edilmiş veya kurutulmuş 250 g CaO ilave edilir ve 6 saat reflux edilir. 1 gece bekletilir ve distilenecek mutlak etanol elde edilir.

Mutlak metilalkol: Safsızlık olarak su ve aseton içerebilir. Sentetik CH₃OH genellikle safsızlık içermeyecek kadar temiz elde edilir. Fazlaca su içeriyorsa etanolde uygulanan yöntemle suyunu kurtarılır.

Yapısında aseton varsa uzaklaştırmak için; 500 ml CH₃OH, 25 ml furfural ve 60 ml %10 NaOH karışımı ile 6-12 saat kaynatılır. Asetonu da içeren bir reçine oluşur. Distilasyon ile mutlak CH₃OH elde edilir. Saf CH₃OH K.N.65 °C dir.

Benzen : Benzen içinde su ve tiyofen bulunabilir. Sudan dietileterdeki yöntemle göre kurtarılabilir. Tiyofenin varlığı, 3 ml benzenin 10 ml der. H₂SO₄ içindeki 10 mg isatin çözültüsü ile çalkalayıp bekletilmesi ile anlaşılır, mavi-yeşil renk oluşumu tiyofenin varlığını gösterir. Tiyofenin uzaklaştırılması ise şöyle olur: Benzen ağırlığının % 15'i kadar derişik H₂SO₄ ile çalkalanır, tiyofen benzenden daha kolay sülfonlandığı için ayrılır. İşlem ayırma hunisinde birkaç defa çalkalanarak yapılır. . H₂SO₄ fazı alttan alınır. Benzende kalabilecek asidi uzaklaştırmak için iki kere %10 Na₂CO₃ çözültüsü ve suyla çalkalanır. CaCl₂ üzerinden kurutulur ve distillenir. Sodyum varlığında saklanır. Saf Benzen K.N: 80 °C dir.

Toluen: Safsızlık olarak su ve metiltiyofen içerebilir. Benzende anlatılan yöntemle göre saflaştırılabilir. Saf toluen K.N: 100.5 °C dir.

2.6. İNORGANİK REAKTİFLERİN HAZIRLANMASI

HCl Gazı: 1) Derişik H₂SO₄ ve NH₄Cl'den hazırlanır. Oluşan gaz derişik H₂SO₄ dolu bir tuzaktan geçirilerek kurutulur. 2) Derişik H₂SO₄ ve derişik HCl'den hazırlanabilir.

H₂S Gazı: FeS ve HCl'den hareketle hazırlanır.

N₂ ve H₂ Gazları hazır olarak satılan silindirlerden sağlanır.

2.7. CAM MALZEMELERİN TEMİZLENMESİ

En basit yıkama toz deterjan, fırca ve su ile yapılanıdır. Temizlemesi zor kalıntılar için iyi bir temizleme aracı kromik asit çözeltisidir. Bu çözelti CrO_3 ve H_2SO_4 karışımıdır. Kuvvetli yükseltgen ve çözücü etkisi vardır. 1,5 g $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, 5 ml suda çözülür ve 100 ml derişik H_2SO_4 katılması ile hazırlanır.

Kromik asit çözeltisi kullanmadan önce cam malzeme suyla çalkalanmalıdır. Bir miktar kromik asit çözeltisi alınarak kabın kirli yüzeyi ıslatılır, bir süre bekledikten sonra malzeme su ile yıkanır.

2.8. DİĞER BİLGİLER

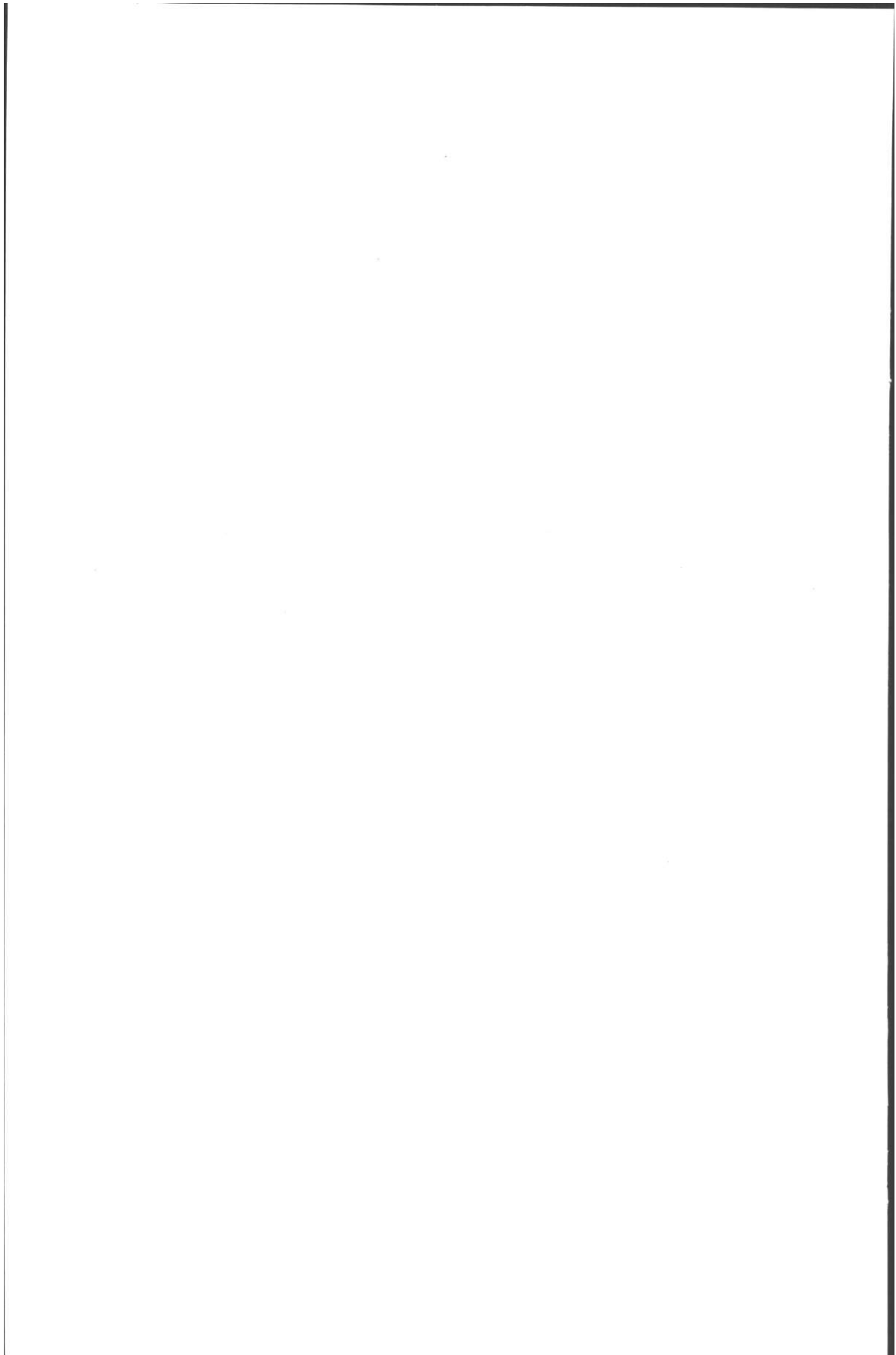
Reaksiyon ortamından çıkacak zehirli gazların tutulması için en basit yol soğutucunun tepesine lastik hortum geçirilerek diğer ucuna bir huni bağlanır ve huni ters çevrilerek içi su veya gaz absorblayıcı bir çözelti dolu olan behere daldırılır.

Bir reaksiyonun inert atmosfer altında yürütülmesi gerekiyorsa ; (Lityum-organik bileşikleri ve Grignard reaktiflerin kullanılması durumunda reaksiyon inert bir gaz altında yapılır). İntert gaz olarak çoğunlukla azot gazı kullanılır.

Deneysel çalışma sırasında tartılan madde miktarı önemli ise mutlaka çift tartım yöntemi ile tam tartım alınmalıdır.

Sorular

1. Asidik camlar ve nötr camların yapısını ve özelliklerini yazınız.
2. Laboratuvar çalışmalarında kullanılan balonları sınıflandırarak açıklayınız.
3. Rotavapor ne amaçla kullanılır?
4. Laboratuvarda 140-150°C'ye kadar olan ısıtma işlemlerinde ne kullanılır?
5. Soğuk ortamda yürütülmesi gereken deneylerde -50°C temini için neler kullanılır?
6. Kurutma aracı olarak kullanılan maddelerin özellikleri neler olmalıdır? Yazınız.
7. Fosfor penta oksit ne amaçla kullanılır?
8. Mutlak eter ve HCl gazı nasıl hazırlanır?



3. AYIRMA VE SAFLAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

3.1. EKSTRAKSİYON

Ekstraksiyon, çözeltilerden, katı karışımlardan bir maddeyi ayırmak ve çözünen, istenmeyen safsızlıkları karışımlardan uzaklaştırmak için yapılan bir işlemdir. Kelime anlamı, *çekip çıkarma, çekip almadır*. Dört şekli vardır:

- 3.1.1.Çözeltilerden yapılan ekstraksiyonlar
- 3.1.2.Kimyasal etkileşmeye dayanan ekstraksiyonlar
- 3.1.3.Sürekli çekmeye dayanan sıvı-sıvı ekstraksiyonları
- 3.1.4.Katılardan yapılan ekstraksiyonlar

3.1.1. Çözeltilerden Yapılan Ekstraksiyonlar

Birbiriyle karışmayan iki sıvının çalkalanarak bir sıvıda bulunan maddelerin diğer sıvıya geçirilmesiyle yapılan ekstraksiyon işlemidir. Çözeltilerden yapılan ekstraksiyonların esası Nerst'in dağılma kanununa dayanır. Buna göre, bir madde birbiriyle karışmayan iki sıvının bulunduğu ortama konup çalkalandıktan sonra dengeye gelmesi beklendiğinde, maddenin iki çözücü arasındaki dağılma oranının sabit bir değer olduğu bulunmuştur. Örneğin bir tüpe eter, su ve her ikisinde de çözünen bir madde konulduğunda, belli bir süre sonra bu iki maddenin, her iki çözücüde de çözünen miktarlarının oranı sabittir. Bu sabiteye K dağılma sabitesi denir.

$$K = \frac{C_{\text{ÜST}}}{C_{\text{ALT}}}$$

$C_{\text{üst}}$:Üst fazdaki madde

C_{alt} :Alt fazdaki madde

Nerst'in dağılma kanunu bir limit değeri bildirir. Ancak çok seyreltik çözeltilerde bu değer geçerli olabilir. Ortamda disosiyasyon, assosiyasyon, kompleksleşme gibi durumlar varsa aradaki orantı bu kadar basit değildir, daha detaylı incelemek gerekir.

Organik maddeler genellikle organik çözücülerde sudakinden daha çok çözünürler. Bundan yararlanarak organik maddeler sulu çözeltilerden bir organik çözücüye çekilebilir. Sulu çözeltilere elektrolit maddeler (CaCl₂, NaCl) ilave edilirse organik maddenin sulu fazdaki çözünürlüğü daha da azalır. Genellikle eter, kloroform, benzen, karbontetraklorür, petrol eteri gibi organik çözücüler kullanılır. Hangi çözücünün kullanılması gerektiği ise ekstraksiyonu yapılacak maddenin çözücüdeki çözünürlüğü ve sonradan yapılacak olan kristalizasyon ya da distilasyona uygun olup olmadığına göre saptanır.

Ekstraksiyonda amaç hem organik maddeyi ayırabilmek hem de fazla çözücü harcamamaktır. Belli miktar çözücünün hepsini bir defa bir ekstraksiyonda mı yoksa aynı miktarı birkaç defa mı kullanmak gerektiğini şu şekilde açıklayabiliriz:

M₀ g madde içeren V ml sulu çözeltiliden X ml organik çözücü ile yapılan ekstraksiyonda sulu fazda M₁ g madde kalsın. Dağılım kanununa göre aşağıdaki eşitlikler yazılabilir:

$$\frac{M_1/V}{(M_0 - M_1) / X} = K \quad \text{veya} \quad M_1 = M_0 \frac{KV}{KV + X}$$

Aynı miktar, X ml organik çözücü kullanarak ikinci bir ekstraksiyon yapılırsa sulu fazda kalan M₂ g madde için aşağıdaki eşitlikler yazılabilir:

$$\frac{M_2/V}{(M_1 - M_2) / X} = K \quad \text{veya} \quad M_2 = M_1 \frac{KV}{KV + X} = M_0 \left(\frac{KV}{KV + X} \right)^2$$

Aynı işlem n defa yapılırsa su fazında kalan madde miktarı M_n:

$$M_n = M_0 \left(\frac{KV}{KV + X} \right)^n$$

ÖRNEK: 4 g n-bütirik asidin 15°C de 100 ml deki çözeltisi 100 ml benzen ile çekilirse ve n- bütirik asidin benzendeki dağılım katsayısı suya göre 3 ise bir defa tüketme sonunda suda kalan n- bütirik asit miktarı;

$$M_n = 4 \left(\frac{1/3 \times 100}{1/3 \times 100 + 100} \right) = 1.0 \text{ g} \quad \begin{array}{l} \text{suda kalan miktar} \\ (4.0 - 1.0 = 3.0 \text{ g benzen geçen miktar}) \end{array}$$

Aynı miktar benzen 3 defa kullanıldığında ise suda kalan madde miktarı;

$$M_n = 4 \left(\frac{1/3 \times 100}{1/3 \times 100 + 100/3} \right)^3 = 0.5 \text{ g}$$

O halde aynı miktar çözücü ile fazla sayıda ekstraksiyon yapmakla daha fazla madde istenilen çözücü fazına alınır.

Ekstraksiyon İşlemi: Laboratuvarda en çok uygulanan işlemlerden biri organik maddeyi çözeltilisinden veya süspansiyonundan organik bir çözücü ile çekmektir. Çözelti veya süspansiyon genellikle su fazıdır. Ekstraksiyonda eter, kloroform, benzen, karbontetraklorür, petrol eteri gibi organik çözücüler kullanılır. Hangi çözücünün kullanılması gerektiği ise ekstraksiyonu yapılacak maddenin çözücüdeki çözünürlüğü ve sonradan yapılacak olan kristalizasyon ya da distilasyona uygun olup olmadığına göre saptanır. En çok kullanılan çözücü dietileterdir. Kuvvetli çözücülüğü ve düşük kaynama noktasına karşın yanma tehlikesi vardır. Bunun yerine diizopropil eter kullanılabilir, fakat bu çözücü de pahalıdır.

Belli bir miktar çözücüü birkaç defa kullanarak yapılan çekmenin daha fazla madde kazandırdığı yukarıda açıklanmıştır. Burada ise, en çok kullanılan çözücülerden biri olan dietileterle sulu bir çözeltiden çekme işlemi anlatılacaktır. Bunun için sulu çözeltilinin hacminin yaklaşık iki katına eşit hacimde bir ayırma hunisi seçilir. Ayırma hunisinin musluğu ve kapağı vazelinlenir. İçine ekstre edilecek çözelti ve yaklaşık üçte biri kadar eter konur. Huninin ağzı kapatılır ve kapağı tutularak yavaşça çalkalanır. Bu sırada eterin buharlaşmasıyla huni içinde artan basınç, huni ters çevirilip musluğu yavaşça açılarak azaltılır. Musluk kapatılır ve huni tekrar çalkalanır. Bu işlem huni içindeki atmosfer, eter buharı ile doyuncaya kadar tekrarlanır, bu halde huni içinde basınç artması geçtiği düşünülünce, fazların ayrılması için beklenir. Alttan sulu faz üstten eterli faz alınır. Sulu faz tekrar ayırma hunisine konur ve yeni çözücüyle ekstraksiyon işlemi tekrarlanır. Çoğunlukla üç ekstraksiyon işlemi yeterlidir. Fakat dağılma katsayısı ve çekilecek çözeltilinin miktarı göz önüne alınarak üçten az veya çok ekstraksiyon yapılabilir. Eterli çözeltiden madde, eter uçurularak kazanılır ve sonra saflaştırılır. Anlatılan ekstraksiyon işlemi, her çözücü için aynen uygulanabilir.

Ekstraksiyon işleminde fazların birbirinden ayrılmaması ya da emülsiyon halinde kalması gibi istenmeyen durumlarla karşılaşılabilir. Bu durumda, sulu faz:

- Sodyum klorür ile doyurulur.
- Çözücü uygunsa birkaç damla alkol damlatılır.
veya en iyisi;
- Bir süre beklenir.
- Sulu faza pipetle hava üflenir.
- Isıtılır.

3.1.2. Kimyasal Etkileşmeye Dayanan Ekstraksiyonlar

Bu tür ekstraksiyonda ayrılacak madde ekstraksiyon çözeltisi ile kimyasal bir reaksiyon verir. Bu tür bir işlem, karışımlardan bileşenleri ayırmak veya organik madde içindeki safsızlıkları uzaklaştırmak için uygulanır. Örneğin organik bir çözücü içinde çözünmüş bulunan birkaç madde içindeki organik bir asidin, inorganik bir bazın sulu çözeltisi ile organik bir reaksiyon sonunda tuzunu oluşturarak sulu faza geçmesini sağlayabiliriz. Aynı işlemler tersi için de söz konusu olabilir. Seyreltik asit çözeltileri de aynı özelliğe dayanarak organik bazların ve bazik safsızlıkların ekstraksiyon ile uzaklaştırılması için kullanılabilir.

Seyreltik sodyum hidroksit, sodyum karbonat ve sodyum bikarbonat çözeltileri organik asitleri ve asidik safsızlıkları; seyreltik hidroklorik asit veya sülfürik asit çözeltileri de organik bazları ve bazik safsızlıkları organik çözücülerdeki çözeltilerinden ekstraksiyon ile ayırmak için kullanılır. Ekstraksiyon işleminin esası, asit ve bazdan oluşan tuzun organik fazda çözünmemesine ve suda çözünmesine dayanır. Sulu fazdaki tuz yapısındaki madde, asit ise seyreltik asit ile; baz ise seyreltik baz ile muamele edilerek tuz yapısından kurtarılmış olur. Derişik soğuk sülfürik asit, doymamış hidrokarbonları doymuş hidrokarbonlardan, alkol ve eterleri alkil halojenürlerden ekstraksiyon ile ayırmaya yarar.

3.1.3. Sürekli Çekmeye Dayanan Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonları

Organik maddeler, suda organik çözücülerden daha fazla çözündüklerinde veya bir katı fazda bulunup organik çözücülerde az çözündüklerinde sürekli ekstraksiyon işlemi uygulanır. Bu yolla az çözücü kullanarak, çözünürlük organik çözücünün aleyhine olduğu halde fazla miktarda madde kazanılabilir.

Ekstraksiyon sıvı-sıvı arasında söz konusu olacaksa yani madde sudan ekstre edilecek ise kullanılacak organik çözücünün sudan hafif veya ağır oluşuna göre farklı ekstraksiyon düzenekleri kullanmak gerekir. Her iki düzenek de,

- soğutucu,
- organik maddeyi içeren sulu fazın ve sudan hafif veya sudan ağır ekstraksiyon çözücüsünün bulunduğu balon ve
- ekstre edilen organik madde çözeltisinin toplandığı balondan oluşur.

Organik maddeyi içeren çözücü sudan farklı bir çözücü de olabilir. Unutulmaması gereken nokta, iki çözücünün birbiri ile karışmamasıdır. Her iki düzenekte de balonda kaynayan ekstraksiyon çözeltisi soğutucuda yoğunlaşarak organik maddeyi içeren faz, içinden damlalar halinde geçer ve tekrar balona döner. Böylece devam eden ekstraksiyon işleminde süre geçtikçe balonda kaynayan organik çözücü içine geçen organik madde miktarı artar.

3.1.4. Katılardan (Droglardan) Yapılan Ekstraksiyonlar

Ham drogun, uygun çözücü içinde belirli şartlarda muamele edilmesi ile yapılan ayırma işlemidir. Burada, droglardan bir sıvı yardımıyla etken madde veya maddelerin çekilip alınması kastedilir. Ekstraksiyonun ilk kullanılışı maserasyon şeklinde olmuştur.

Katı droglarda etken maddeler hücre içinde bulunur. Drog, çözücü içine atıldığında çözücü difüzyon olayı ile hücre içine girer ve içindeki etken maddeyi çözer, hücre gerilir ve çeper patlar. Sıvının hücre içine girmesi çeper parçalanmadan önce yavaştır, olayın hızlanması için çeper parçalanmalıdır.

Uygulama biçimlerine göre droglardan yapılan ekstraksiyon; maserasyon, dijestiyon, infüzyon, dekoksiyon, perkolasyon, soxhelet apareyi ile yapılan sürekli ekstraksiyon olarak belirtilen yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir.

Maserasyon: Drogun çözücü sıvı ile 2-14 gün arasında değişen periyotlarla temasta bırakılması ile yapılan ekstraksiyondur. Genellikle işlem 15-20°C de gerçekleştirilir. Çözünmeyen katı kısım süzülerek ayrılır. Süzme işlemi sırasında çözücünün buharlaşmasının önlenmesi gerekir.

Dijestiyon: Ekstraksiyon süresince drogun 30-40°C de ısıtılması ile yapılan bir maserasyon işlemidir. Ortam ısısının daha fazla artırılması çözücü etkinliğini artırmadığı gibi yapılan ekstraksiyon işlemi için de uygun değildir.

İnfüzyon: Drogun üzerine kaynar su döküp karıştırarak yapılan bir ekstraksiyondur. Her ne kadar, drogun üzerine kaynar su konması ile yapılır olarak bilirse de gerçekte işlem kaynatılmaya bağlı değildir. İnfüzyonda drogun çok ince partiküller halinde olması, süzme sırasında sorun yaratacağından istenmez. Genel olarak infüzyon, bitki çaylarının hazırlanmasında kullanılan bir ekstraksiyon yöntemidir.

Dekoksiyon: İnfüzyondan farklı olarak, ufalanmış droglar üzerine soğuk su döküp bunları genellikle ½ saat 90-100°C de kaynatıp sıcakken süzmek suretiyle yapılan bir ekstraksiyondur. İşlem sırasında drog, su içinde iyice dağıtılmalıdır. Ayrıca kesin resmi kayıt olmamakla birlikte dekoksiyonda ne kadar ham drog için ne kadar su konması gerektiği belirtilmiştir. Buna göre 50 gram drog için 1000 ml su kullanılması, kaynatıldıktan sonra 40°C'ye soğutulup sonra süzme işleminin yapılması gerektiği ifade edilmiştir.

Perkolasyon: Drogun ilerleyen bir şekilde tüketilmesi işlemidir. Maserasyon yöntemi ile etken maddenin tümünü tüketmek mümkün değildir. Bu amaçla perkolasyon yöntemi kullanılır. İşlem, perkolatörde gerçekleştirilir. Drog çözücü ile ısıtılır. Çözücü drogdaki hücrelere nüfuz eder. Islak drog perkolatöre yerleştirilir. Üzerine çözücü konup belli bir süre maserasyona bırakılır (süre etken maddeye göre değişebilir). Bu süre sonunda perkolatörün altındaki musluktan ekstre alınır. Etken maddenin tümü tükeninceye kadar perkolasyona devam edilir.

Soxhelet apareyi ile yapılan sürekli ekstraksiyon: Katı maddelerin ekstraksiyonunda soxhelet apareyi kullanılarak yapılan işlemdir. Aparey;

- Balon
- Gövde
- Soğutucu olmak üzere 3 kısımdan oluşur.

Katı madde soxhelet apareyi kartuşuna (kalın süzgeç kağıdından yapılmış geniş bir tüp) konarak apareyin gövdesine yerleştirilir. Balonda kaynayan çözücü soğutucuda yoğunlaşarak kartuşun içine damlar ve sonra sifon yaparak balonun içine akar. İşlem bu şekilde istenildiği kadar tekrarlanabilir.

UYGULAMA

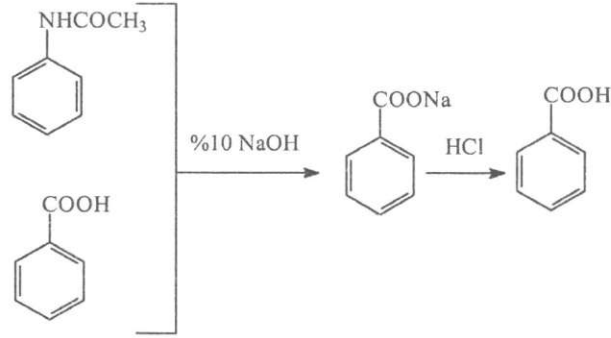
Benzoik asit ve asetanilid'in kloroformdaki çözeltisinden 5 ml alınarak ayırma hunisine konur. %10'luk NaOH çözeltisinden 5 ml ilave edilerek ekstraksiyon yapılır. Ayırma hunisi, birkaç defa 8 biçiminde çevirilerek karıştırılır, iki fazın ayrıldığı görülünceye kadar beklenir. İki fazın ayrıldığı çizgi, musluğun ağzına gelene kadar bir erlene alınır (alt faz: kloroformlu faz). Bu işlem ayrılan kloroformlu sıvı sabit kalmak süretiyle 3 kez tekrarlanır. (3 kez 5 ml NaOH ilave edilir)

Sonuçta: 15 ml NaOH fazı
5 ml kloroformlu faz

Kloroform bir miktar NaOH tuttuğu için 3 kez distile su ile ekstre edilir. Distile sular atılır (Toplam 15 ml)

Sonuçta kloroformlu tabakada asetanilid, NaOH'li tabakada ise benzoik asit sodyum tuzu halinde bulunur. Bu iki faz İTK ile kontrol edilir.

İTK solvanı: Kloroform:etilasetat (8:2)



Sorular

1. Ekstraksiyonu tanımlayınız ve sınıflandırınız.
2. Emülsiyon halinde neler yapılabilir?
3. 5 g Etil benzoatın 20 °C'deki 50 ml sudaki çözeltisi 100 ml kloroform ile çekilirse ve etil benzoatın dağılım katsayısı 2 ise;
 - a) Bir defa tüketme sonucu kloroforma geçen madde miktarı nedir?
 - b) Aynı miktar kloroform 4 defa kullanıldığında kloroforma geçen madde miktarı nedir?
 - c) 3 defa 100 ml kloroform kullanıldığında kloroforma geçen madde miktarı nedir?

3.2. DİSTİLASYON

Organik sıvı bileşikler için kullanılan ayırma ve saflaştırma yöntemlerinden en önemlisi distilasyondur. Distilasyon ile saf olarak elde edilmesi istenen madde ayrılabilceği gibi kaynama noktaları birkaç derece ile farklı olan karışım halindeki sıvılar da birbirlerinden ayrılabilirler.

Her sıvı ve katının bir buhar basıncı vardır. Sıvılar sabit basınçta , örneğin atmosfer basıncında ısıtılırsa buhar basıncı verilen ısı ile orantılı olarak artar. Sıvının buhar basıncı, dış atmosfer basıncına eşit olduğu andan itibaren sıvı kaynamaya başlar. Buhar basıncının dış atmosfer basıncına eşit olduğu sıcaklığa sıvının **kaynama noktası** denir. Kaynama noktasında olan bir sıvıya daha fazla ısı verilirse sıvının sıcaklığı artmaz, ancak verilen ısı sıvının buhar haline gelmesini sağlar ve sıcaklık sıvının tamamen buhar halinde uzaklaşmasına kadar sabit kalır. Sıvıların ısı yardımı ile buhar haline dönüştürülmesi, bu buharında yoğunlaştırılarak tekrar sıvı haline dönüştürülmesi suretiyle saflaştırılmasına **distilasyon** veya **damıtma** denir. Kendi buhar basıncında dekompoze olmayan her sıvının kendine özgü bir kaynama noktası mevcuttur.

Kaynama noktasını etkileyen faktörler: Genelde bir bileşiğin kaynama noktası (K.N.) o bileşiğin moleküler kütesine ve molekülleri birarada tutan çekici gücün dayanıklılığına bağlıdır.

- Homolog bir seride molekül ağırlığı arttıkça düzenli olarak K.N. da artar.
- Aynı molekül ağırlığına sahip polar sıvılar nonpolar sıvılara oranla daha yüksek sıcaklıklarda K.N.'na sahiptirler.
- Assosiye polar sıvıların K.N.' ı nonassosiye polar sıvılara oranla daha yüksektir.

Örneğin; etanolün K.N., dietileterin K.N.'dan daha yüksektir. Her ikisinde nonpolar ve nonassosiye bir sıvı olan propandan daha yüksek K.N.' a sahiptirler.

Distilasyon, saflaştırılacak ya da ayrılacak maddenin özelliğine göre başlıca 6 şekilde uygulanır. Bunlar:

3.2.1 Adi Basınçta Distilasyon

Basit yapıdaki, kolay uçucu olabilen ve kendi kaynama ısısına dayanıklı maddelerin distilasyonu adi basınç altında uygulanabilir. Örneğin hidrokarbonlar, alkoller, esterler, küçük moleküllü yağ asitleri, aminler bu yöntemle saflaştırılırlar.

Bu tip distilasyonda dikkat edilecek noktalar şunlardır;

- Termometre oluşan buharla direkt temas edebilecek şekilde yerleştirilmemelidir.
- Cam balon içine homojen kaynama sağlayabilmek için kaynama taşları konulmalıdır.
- Isıtma mümkün olduğunca yavaş ve muntazam olmalıdır (Dakikada 2-3 damla distilat verecek şekilde).
- Isıtma için bek alevi ısıtma mantosu veya bir ısıtma banyosu kullanılmalıdır. Bunzen beki kullanılıyorsa amyant tel kullanılmalıdır
- Damıtılacak sıvı balon hacminin 2/3 ünden fazla olmamalıdır.
- Soğutucuya su alttan verilmelidir.
- 140-150°C dan yüksek kaynayan bir sıvını damıtılmasında soğutucudan su geçirmeye gerek yoktur. Düz bir boru soğutucu görevini yapabilir.
- Kolay nem kapan sıvıların distilasyonunda toplama kabına CaCl₂' lü kurutma borusu takılır.

Kaynama Noktasının Farklı Basınçlarda Hesabı: Literatürde K.N.' ları normal atmosfer basıncında (760 mmHg) verilmiştir. Eğer eldeki sıvı atmosfer basıncı dışında damıtılırsa KN.' ı basınca bağlı olarak değişir. Yeni K.N.' ı şu formüle göre hesaplanır.

$$\text{Log } p = A/T + C$$

p= Sıvının T mutlak sıcaklığındaki buhar basıncı

A, C= Sabiteler

Log p, 1/T ye karşı grafiğe alınırsa her sıvı için farklı bir doğru elde edilir ki bu grafik yardımı ile sıvının herhangi bir basınçtaki K.N.' ı kolayca bulunur. Normal atmosfer basıncına yakın bir basınçta çalışılıyorsa yukarıdaki formül yerine;

$$\Delta t = c T_k \Delta p$$

formülü kullanılır.

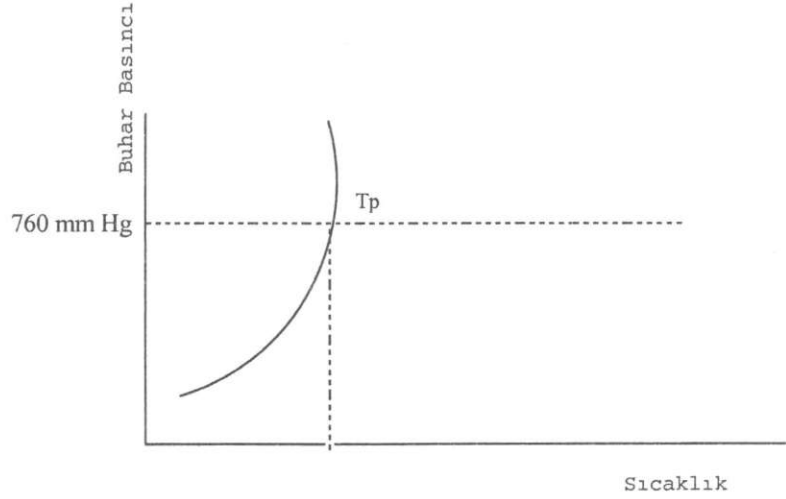
Δt = Normal K.N. daki sapmayı

T_k = Normal K.N. ını (t+273)

Δp = Normal atmosfer basıncından farkı (760+p)

c= Kullanılan sıvıya ait sabit (genelde 0.0012, assosiyel olmuş su ve etanol gibi sıvılarda 0.0010 ve çok düşük K.N. lı sıvılarda 0.0014).

Sıcaklık arttıkça X gibi bir sıvının buhar basıncı grafikte gösterildiği gibi yükselmektedir. T_p sıcaklığında buhar basıncı 760 mm ye ulaştığında sıvı kaynamaya başlayacak ve T_p , X'in normal kaynama noktası olarak bulunacaktır.



Grafik 3.1. Saf sıvıların ve çözeltilerin kaynama noktası.

3.2.2. Fraksiyonlu Distilasyon (Ayrımsal distilasyon)

Karışım halindeki birden fazla sıvının birbirinden ayrılmasında ve saflaştırılmasında kullanılan bir distilasyon yöntemidir. Karışım halinde bulunan sıvıların buhar basınçlarının dolayısı ile K.N. larının birbirinden farklı olmasından yararlanılarak, kademeli olarak ısının artırılması ile kademeli olarak yapılan distilasyondur.

İdeal sıvı karışımlarının distilasyonunda buhar basıncı ve dolayısı ile K.N.' ı sıvının bileşimi ile orantılı olarak düzgün bir değişme gösterir. Bu durumda Roul't kanunundan sapma gözlenmez ve fraksiyonlu distilasyon ile ayırım sağlanabilir. Ancak ideal olmayan yani Roul't kanunundan sapma gösteren karışımları her bileşim oranında fraksiyonlu distilasyon ile birbirinden tamamen ayırmak mümkün değildir. Bu tip karışımlar **azeotropik karışımlardır.**

Roul't Kanunu; Bir çözeltinin buhar basıncı , çözücünün saf haldeki buhar basıncı ile onların mol kesirlerinin çarpımına eşittir.

$$p = p_0 \times \frac{n_1}{n_1 + n_2}$$

p = Çözeltinin buhar basıncı

p_0 = Çözücünün buhar basıncı

n_1 = Çözücünün çözelti içindeki mol sayısı

n_2 = Çözünen maddenin çözelti içindeki mol sayısı

X ve Y gibi iki sıvının karışımında çözeltideki X'in buhar basıncının saf X den daha küçük olması beklenir. Gerçekte X'in kısmi buhar basıncı yukarıdaki gibi moleküler konsantrasyonla orantılı olarak bulunabilir, benzer şekilde Y'nin kısmi basıncıda bulunabilir.

Örneğin: Benzenin 25 °C da buhar basıncı 94 mm, toluenin 29 mm dir. 2 mol benzen ve 1 molekül toluen içeren karışımda, benzeni X tolueni Y bileşeni olarak ele alırsak benzen (X) ve toluenin (Y) kısmi basınçları aşağıdaki formüllerle hesaplanabilir:

$$p_x = p_{x_0} \times n_x$$

$$p_y = p_{y_0} \times n_y$$

p_x = X'in solüsyondaki kısmi buhar basıncı

p_{x_0} = X'in verilen sıcaklıktaki buhar basıncı

n_x = Mol kesri

p_y = Y'in solüsyondaki kısmi buhar basıncı

p_{y_0} = Y'in verilen sıcaklıktaki buhar basıncı

n_y = Mol kesri

$$\text{Total basınç} = p_x + p_y$$

$$p_x = 94 \text{ mm} \times \frac{2}{3} = 63 \text{ mm}$$

$$p_y = 29 \text{ mm} \times \frac{1}{3} = 10 \text{ mm}$$

$$p_{\text{total}} = 63 + 10 = 73 \text{ mm}$$

Fraksiyonlu Distilasyon (Ayrımsal distilasyon), adi basınçta distilasyon düzeneğinde bileşiklerin bulunduğu balon ile soğutucu arasına fraksiyon başlığı takılması ile farklılanır. Ayrım başlıkları çok çeşitlidir, bunlardan en basiti büyük bir cam boru içine ufak parçalar halinde cam boru veya baget kırıkları koymak suretiyle yapılanıdır. Endüstride Rasching halkaları kullanılır. Bu tür büyük yüzeyli dolgu maddelerinin konulmasındaki amaç, buhar ile dolgu maddelerinin yüzeyinde yoğunlaşan sıvı arasında bir denge oluşturmaktır. Böylece ayrımları toplayıp yeniden damıtmaya gerek kalmadan yalnız bir kolonda bileşenleri birbirinden ayırmak olanağı vardır.

İyi bir ayrımsal damıtma yapabilmek için damıtma başlığındaki ısı kayıplarını en aza indirmek gerekir. Bunun için başlık bir bez veya en iyisi cam pamuğu ile sarılarak yalıtılır.

Azeotropik Karışımların Distilasyonu: Sabit K.N. lı sıvının mutlak saf sıvı bir bileşik olması gerekmez. Azeotropik karışımların kaynama noktaları da sabittir. Azeotropik karışımların yüzde bileşimleri distilasyonun yapıldığı basınca göre değişir. Azeotropik karışımlar çeşitli yöntemlerle kendilerini oluşturan bileşenlere ayrılabilir. Bu yöntemlerden en önemlileri şunlardır;

1- Azeotrop karışıma bileşenlerin buhar basıncı oranlarını düşürebilecek bir başka sıvı eklenip karışım distile edilir. Örneğin sulu etilalkolden, mutlak etil alkol elde edebilmek için endüstride etilalkol-su azeotrop karışımına benzen eklenir. Distilasyon sonucunda sırası ile 1. Fraksiyon için, 64.85°C da %18.5 alkol, %7.4 su , %74.1 benzen içeren azeotropik karışım, 2. Fraksiyon için; 68.25°C da %32.4 benzen ile %67.6 alkolden oluşan bir azeotrop karışım, son fraksiyonda geriye kalan ürün mutlak alkol olarak elde edilir.

2- Azeotrop karışımında bulunan bileşenlerden bazısı karışımından kimyasal yöntemlerle uzaklaştırılabilir. Örneğin; etilalkol-su azeotrop karışımı CaO ile muamele edilirse karışımdaki su CaO ile reaksiyona girerek Ca(OH)₂ oluşturur.

3.2.3. Su buharı Distilasyonu

Su ile karışmayan ve kaynama noktaları sudan çok yüksek olan sıvıların kendi K.N. 'larından daha düşük derecelerde distilasyonu için uygulanan bir yöntemdir. Bu tip karışımlarda her bileşen, diğer bileşenden bağımsız olarak kendi buhar basıncına sahiptir. Karışımın buhar basıncı karışımı oluşturan bileşenlerin buhar basınçlarının toplamına eşittir. A bileşeninin buhar basıncı p_A , suyun (B) buhar basıncı p_B ise karışımın toplam basıncı $p_{top} = p_A + p_B$ ve bu da dış atmosfer basıncına eşit olduğunda karışım kaynamaya başlar.

Yöntemin uygulanabilmesi için distillenecek sıvının su ile karışmaması ya da ihmal edilebilecek düzeyde birbiri içinde çözünüyor olması ve subuharı ile sürüklenme özelliğine sahip olması gerekir. Yöntem sadece yüksek ısıyla bozunabilecek bileşiklerin distilasyonu için değil aynı zamanda ortamda istenmeyen ya da yan ürün olarak bulunan (reçine, organik tuzlar vs.) maddeleri subuharı ile ortamdan uzaklaştırmak için de uygulanır. Örneğin; Bromobenzenin subuharı ile distillenmesini örnek alacak olursak,

bromobenzenin K.N. 'ı 155°C, suyun 100°C dir. Bromobenzenin subuharı ile distilasyonu yapıldığında 95.5°C da kaynadığı görülür. Bu şekilde yapılan distilasyonda distilatta hem su, hem de bromobenzen vardır, ancak ikisi karışmadığı için ayırma hunisi ile kolayca ayrılabilir.

3.2.4. İndirgenmiş Basıncıta (Vakumda) Distilasyon

Bazı organik maddeler, normal atmosfer basıncında (yani kendi K.N. larında) distillendikleri zaman bozulurlar. Bu tür maddeleri daha düşük sıcaklıklarda distilleyebilmek için atmosfer basıncının altında çalışmak gerekir. Atmosfer basıncından daha düşük bir basınçta yapılan bu distilasyona **vakum distilasyonu** denir. Bu uygulama ile kaynama noktası 100°C kadar düşürülebilir. Bir sıvı için basıncın azaltılması kaynama noktasını da düşüreceği için düşük basınçta çalışarak, maddeyi bozmadan saflaştırmak mümkündür. Damıtılacak sıvının bulunduğu cam balon çoğunlukla iki boyunludur. Bu tür balonların tek boyunlu olanlara üstünlüğü, vakumdan ve ısıtmadan dolayı meydana gelen ani sıçramaları azaltmak ve damıtılacak sıvının sıçramalar sonucunda damıtılmış olan sıvıyla karışmasına engel olmaktır. Soğutucudan sonra eğer tek bir ayırım yapılacaksa bir erlen veya balon, birkaç ayırım toplanacaksa bir ayırım toplayıcı inek memesi kullanılır. Vakum sağlamak amacıyla çoğu kez su trompu kullanılır ya da özel yüksek vakum düzenekleri kullanılır. Vakum distilasyonu sırasında, sıvı istenilen miktara düştükten sonra ısıtılmalıdır ve distilasyon sonunda ise vakumu kaldırmak için distilasyon balonunun soğumasını beklemek gerekir.

Katılar için de vakum damıtması yapılabilir. Bu erime noktası düşük olan katı maddeleri içlerinde safsızlık olarak bulunan reçine, boyar madde, diğer uçucu olmayan katı maddelerden kurtarmak için yapılan saflaştırma işlemidir. Katıların vakum damıtmasında kullanılan düzenekte su soğutucusuna gerek yoktur. Damıtma sonunda vakum kaldırılır ve toplama kabında toplanmış olan madde eritilerek veya bir çözücüde çözümlenerek bir başka kaba alınır.

3.2.5. Moleküler Distilasyon

Yüksek sıcaklıkta bozulan ısıya karşı çok duyarlı olan veya kaynama noktası çok yüksek olan maddeler için çok düşük basınçta kolayca ve yapısını bozmadan distillemek için kullanılan bir yöntemdir. Burada ortam basıncı 0.001 mm Hg basıncından daha düşüktür. Bu yöntem ile kaynama noktasını 200-300°C kadar düşürme olanağı vardır. Bu yöntemin özelliği

distillenen sıvının yüzeyi ile toplama kabı arasındaki mesafenin oldukça yakın olmasıdır. Böylece distillenen sıvı molekülleri tekrar aynı sıvıya dönemezler. Moleküler distilasyon;

- 1-Sıcaklık sabit tutularak,
 - 2-Distilasyon hızı sabit tutularak,
- olmak üzere başlıca iki şekilde yapılabilir.

Birinci yöntemde damıtma süresinde karışımın sıcaklığı sabit tutulur. Karışım içindeki en uçucu bileşen daha kolay damıtılacağından karışımın bileşimi zamanla değişir ve buna bağlı olarak damıtma hızı da azalır. İkinci yöntemde ise damıtma hızı, damıtma sırasında sıcaklık devamlı artırılarak sabit tutulur, ve bu yöntem daha çok kullanılır.

3.2.6. İndirgenmiş Basıncıta Ayrımsal Distilasyon

Basit vakum damıtmasında sadece bir maddenin damıtılması yapılır. Sistemin basit vakum distilasyonundan farkı, distillenecek bir sıvı karışımı olması ve fraksiyon başlığı takılarak ayırımın sağlanmasıdır. Ayrıca, ayırımların toplanacağı kaptaki diğesinde kullanılanlardan biraz daha farklıdır.

3.2.7. Süblimleştirme

Damıtma ve süblimleştirme işlemleri maddenin saflaştırılmasında kullanılan birbiri ile yakından ilgili yöntemlerdir. Katı maddelerin saflaştırılmasında, çözünürlük şartlarından ya da uygun bir çözücü bulunamamasından dolayı bir güçlük karşılaşıldığında kristalizasyon yerine süblimleştirme özelliği gösteren bileşikler için bu yol tercih edilir. Örneğin; benzoik asit, heksakloroetan, kinonlar, naftalen, antrasen, kafur bu yol ile saflaştırılabilir.

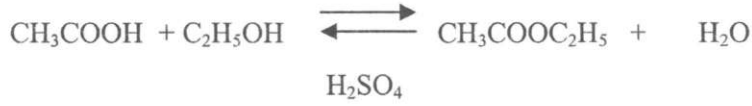
Distilasyon ve süblimasyon işlemlerinde faz değiştirme olayından yararlanır. Distilasyon maddenin sıvı fazdan gaz fazına geçişi ile yapılır. Süblimasyonda ise bu maddeler ısıtıldıklarında katı fazdan sıvı fazı atlayarak, direkt gaz fazına geçerler ve soğutulduklarında gaz fazından direkt katı faza dönerler. Süblimasyon katı halinin buhar basıncı yüksek olan maddelere uygulanır.

Az miktarda maddenin süblimleştirilmesi için en basit olarak, eşit büyüklükte iki saat camı arasında işlem yapılır. Altaki saat camının içine süblimleştirilecek madde konur. Bunun üstüne camdan daha büyük olmak

üzere yuvarlak ve ortasında iğne ile açılmış birkaç delik bulunan bir süzgeç kağıdı yerleştirilir. En üste diğer saat camı şişkin tarafı yukarı gelecek şekilde konur. Bir kum banyosu üzerinde ısıtıldığı zaman buharlaşan madde üstteki saat camının iç kısmında kristallenir, süzgeç kağıdı kristallerin alttaki saat camı üzerindeki maddenin içine düşmesini önler. Üstteki saat camı üzerine birkaç parça süzgeç kağıdı konarak soğutulabilir. Fazla miktardaki maddelerin süblimleştirilmesi için ise özel düzenekler kullanılır. Süblimleştirme işlemi normal basınçta yapılabileceği gibi yine özel bazı düzenekler yardımıyla indirgenmiş basınçta da yapılabilir.

UYGULAMA

Fischer Esterifikasyonu ve Adi Basınçta Distilasyon



30 ml asetik asit ve 40 ml (%95 lik) etanol karıştırılır. Üzerine yavaşça 5ml sülfürik asit ilave edilip 30 dakika geri çeviren soğutucu altında muamele edilir. 30 Dakika sonunda geri çeviren soğutucu, distilasyon soğutucusuna çevrilir ve etilasetat distillenerek ayrılır.

Sorular

1. Azeotropik karışım nedir ve distilasyonları nasıl yapılır.
2. Moleküler distilasyon nedir ve kaç şekilde uygulanabilir, açıklayınız.
3. Adi basınçta yapılan distilasyonda dikkat edilmesi gereken noktalar nelerdir?

3.3. KRİSTALİZASYON

Organik reaksiyonlar sonucunda elde edilen katı organik bileşikler genellikle saf değildirler. Safsızlık içeren bu organik kimyasal bileşiklerin saflaştırılması genellikle uygun çözücü veya çözücü karışımlarından kristallendirilerek yapılır. Ancak safsızlığı fazla olan ham ürünlere direkt kristalizasyon işlemi uygulanamaz. Çünkü bazı safsızlıklar kristallenme hızını düşürür, hatta kristal oluşumunu tamamen önleyebilirler, böylece

önemli miktarda madde kaybı olabilir. Bu nedenle kristalizasyondan önce ekstraksiyon veya distilasyon gibi ön saflaştırma işlemleri uygulanmalıdır.

3.3.1. Kristallendirme İşlemi

Katıların kristallendirilerek saflaştırılmaları uygun çözücü veya karışımlardaki farklı çözünürlük özelliklerine dayanır. Kristalizasyon işleminin safhaları şu şekildedir:

1. Saf olmayan maddenin uygun çözücüde kaynama noktası veya kaynama noktasına yakın bir sıcaklıkta çözülmesi.
2. Sıcak çözeltinin çözünmemiş madde veya tozlardan süzülerek ayrılması.
3. Sıcak çözeltinin soğumaya bırakılıp, çözünmüş maddenin kristalizasyonunun sağlanması.
4. Kristallerin çözücü fazından süzülerek alınması ve kurutulması.

Oluşan kristallerin kurutulduktan sonra saflıkları, erime noktasına bakılarak kontrol edilir, saf değilse çözücü ile yeniden kristallendirilir. Bu işleme rekristalizasyon denir. Erime noktası sabitleşene dek bu işleme devam edilir.

Kristallendirme ile safsızlıkların ayrılması şu şekilde olur:

Örneğin A maddesi içindeki safsızlık B maddesi olsun (Genelde bir maddede %5 kadar safsızlık olduğu kabul edilir). Seçilen belli bir çözücüde ve belli bir sıcaklıkta A'nın ve B'nin çözünürlükleri S_A ve S_B olsun. Bu durumda 3 olasılık söz konusu olabilir;

1. Safsızlık saflaştırılacak maddeden çok çözünebilir. $S_B > S_A$
2. Safsızlık saflaştırılacak maddeden az çözünebilir. $S_A > S_B$
3. Çözünürlükleri eşit olabilir. $S_A = S_B$

Görüldüğü gibi birinci olasılıkta kristallendirme ile saf A elde edilebilir bu durumda safsızlık ana çözeltide kalacaktır.

ÖRNEĞİN: 100g lık bir A maddesinin 15°C da 100 ml lik uygun bir çözücü içindeki çözünürlüğü $S_A = 10\text{g}/100\text{ ml}$ ve $S_B = 5\text{g}/100\text{ ml}$ dir. Bu madde kristalizasyon tekniği ile saflaştırılırsa ;

100 g da (A) 5 g safsızlık (B) , 95 g A maddesi vardır. 15°C da 100 ml çözücüde B'nin tamamı çözünür, A'nın ise 10 g'ı çözünür; buna göre 85 g A maddesi saf olarak kristallendirilebilir.

3.3.2. Kristalizasyonda Kullanılacak Çözücünün Özellikleri

1. Saflaştırılacak maddeyi yüksek sıcaklıkta çok, düşük sıcaklıkta az çözmelidir.
2. Saflaştırılacak maddenin iyi oluşan kristallerini vermelidir.
3. Saflaştırılacak maddenin kristallerinden kolayca ayrılabilmesi ve K.N. 'ı düşük olmalıdır.
4. Saflaştırılacak madde ile reaksiyon vermemelidir.
5. Uçucu, yanıcı ve toksik olmamalı, kolay bulunabilmelidir.

Kristalizasyonda çok kullanılan çözücülerden bazıları şunlardır: Su, eter, aseton, kloroform, metanol, karbontetraklorür, etilasetat, etanol, benzen, petrol eteri vs. Yanıcı özellikteki eter, aseton, metanol, etanol, etilasetat, benzen, petrol eteri gibi çözücüler kullanılırken ısıtma çıplak alevde yapılmamalıdır, su banyosu kullanılmalıdır.

Kristallendirme işleminde en çok kullanılan çözücüler ve özelliklerini aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Çözücü	K.N.	Özellik
Damıtık su	100	Uygun olan her yerde kullanılır
Dietileter	35	Yanıcı
Aseton	56	Yanıcı
Kloroform	61	Yanmaz, buharları zehirli
Metanol	64.5	Yanıcı, zehirli
Karbontetraklorür	77	Yanmaz, buharları zehirli
Etilasetat	78	Yanıcı
Metanol (Teknik)	77.8	Yanıcı
Etanol	78	Yanıcı
Petrol eteri	40-60	Yanıcı
Asetik asit	118	Keskin kokulu

Eter fazla uçucu olduğu için kabın kenarlarından yukarıya doğru tırmanır, bu nedenle kristallendirme işlemlerinde mümkün olduğunca kullanılmaması gerekir. Ayrıca eter kısa sürede uçtuğu için madde kabın dibinde tortu olarak kalır. Karbonsülfür de hava ile parlama noktası düşük karışımlar verdiği için mümkün olduğunca kullanılmamalıdır.

Kristalizasyonda çözücü seçilmesi, çoğunlukla deneysel olarak tespit edilir. Pratikte 0.1 g madde 1 ml solvan ile ısıtılmadan çözünüyorsa veya 0.1 g madde 3 ml solvanla ısıtılarak çözünmüyorsa uygun değildir.

Kristallendirilecek madde bir çözücüde çok kolay, bir başka çözücüde çok az çözünüyorsa iyi bir kristalizasyon işlemi için çözücü çiftleri kullanılabilir. Ancak bu iki çözücünün birbiri ile karışabilir olması gerekir. Bunun için önce madde çok çözüldüğü çözücüde çözülür ve daha sonra maddenin az çözüldüğü çözücü sıcak olarak azar azar ilave edilir. Hafif bulanıklık meydana gelince ilk çözücüden çok az ilave edilip, soğukta kristallenmeye bırakılır. Alkol-su, benzen-petrol eteri, aseton-petrol eteri en çok kullanılan çözücü çiftleri arasında yer almaktadır. Teorik olarak çözücü seçiminde 2 özellikten yararlanır;

1. Bir madde kimyasal ve fiziksel özelliklerinin benzer olduğu çözücüde çok çözünür.

2. Polar bir madde polar bir çözücüde, apolar bir çözücüden daha çok çözünür. Polar bileşikler suda çok çözünür. Özellikle hidrojen bağı yapıyorlarsa sudaki çözünürlükleri daha da artar. Karboksilik asit, alkol, amin ve amid içeren organik yapılar için sudaki çözünürlük fazladır. Bunun yanı sıra organik maddelerin tuzları da suda kolay çözünür. Tüm hidrokarbonlar ve alkil halojenürler ise suda çözünmezler. Eter, benzen gibi nonpolar solvanlar, noniyonik bileşiklerin bir çoğunu çözerler. Genel olarak organik bileşiklerde hidrokarbon kısmı arttıkça yani C sayısı arttıkça sudaki çözünürlükleri azalır, nonpolar solvanlardaki çözünürlükleri artar. Yine molekül ağırlığı arttıkça sudaki çözünürlük azalır. Ancak bunun istisnaları da vardır. Örneğin nonsüstitüe amidler süstitüe amidlere oranla suda daha az çözünürler. Çünkü nonsüstitüe amidlerde H köprüleri aracılığı ile bir asosiyasyon meydana gelir, bu da sudaki çözünürlüğü düşürür. Yine yapıya halojen sokulmasında sudaki çözünürlüğü azaltan bir diğer etkidir. Su, formik asit, asetik asit, metanolü polar solvanlara, benzen, aseton, kloroformu da apolar solvanlara örnek olarak gösterebiliriz.

3.3.3. Kristalizasyon Tekniği

Kimyasal bileşik için uygun bir çözücü bulunup çözelti kaynama noktasına ulaşılan dek ısıtılır. Kaynamakta olan çözelti soğumaya bırakılmadan önce hızla süzülmalıdır. Bunun için genellikle pileli süzgeç kağıdı ve geniş kısa boyunlu bir huni kullanılır. Geniş ve kısa boyun çözeltinin soğuyup, kristallerin oluşmasını ve tıkanıklık yaparak süzmede güçlük çıkmasını önler. İyi bir süzme ile süzgeç kağıdında kristal kalmaz. Süzülen çözeltinin üzeri saat camı ile kapatılarak soğumaya bırakılır. Oluşan

kristallerin büyüklüğü soğutma işlemine bağlıdır. Hızlı soğutma ile küçük, yavaş soğutma ile büyük kristal oluşumu sağlanır. Büyük kristaller önemli miktarda solvan içerirler. Küçük kristaller de ise birim yüzey hacim artacağı için daha fazla safsızlık adsorblayabilirler. Bu nedenle, soğutma genellikle orta ısıda yapılmalıdır. Oluşan kristaller süzgeç kağıdından veya vakumda buchner hunisi kullanılarak süzülür. Kurutma işlemi, açık havada, erime noktası altında, sabit etüvde veya vakum desikatöründe yapılabilir.

3.3.4. Kristalizasyonda Karşılaşılabilecek Güçlükler

1. Renk giderme: Ham ürün renkli safsızlıklar içerebilir. Bu safsızlıklar kristaller tarafından adsorblanabileceği için renkli ve kirli kristaller elde edilir. Bunlar aktif kömür gibi safsızlıkları adsorblama kabiliyetindeki maddeler kullanılarak ortamdan uzaklaştırılabilirler. Çözeltiye ham ürünün ağırlığının %1-2 i kadar aktif kömür ilave edilip kaynatılır. Adsorbsiyon gücü fazla olan kömür genellikle büyük moleküllü olan safsızlıkları kolaylıkla adsorblar ve çözeltinin rengini giderir. Aktif kömür fazla miktarda kullanılmamalıdır, aksi takdirde esas maddede adsorblanır ve verim düşer. Çözelti süzülerek aktif kömüründen ayrılabilir.

2. Kristallenme güçlüğü ve yağ halinde ayrılma: Kristalizasyonda madde yağ halinde ayrılmış ise (bu durum çabuk soğutma veya çözeltinin derişik olmasından kaynaklanabilir) ısıtılarak çözülür, daha sonra tek fazlı berrak çözelti yavaş yavaş soğutulur veya yağ halinde ayrılmayı önlemek için soğumakta olan çözelti kuvvetle karıştırılır böylece yağ taneleri oluşsa bile biraraya gelmeleri önlenir ve kristallenme sağlanır. Bazen de doymuş çözeltilerden kristallenme başlamaz, bu durumda kristallenmeyi başlatmak için aşağıdaki işlemler uygulanır;

- Aşı kristali ilave etmek
- Cam bagetle kaşıma
- Çok düşük sıcaklıklara dek soğutma yapmak
- Çözeltideki çözücü miktarını biraz uçurmak

3.3.5. Kristalizasyonda Süzme İşlemi

Bir karışımda sıvı fazı katı fazdan ayırmak için uygulanan işleme süzme denir. İyi bir kristallenme ile saflaştırma ancak süzme işleminin kusursuz olarak yapılmasına bağlı olduğundan, süzme çok dikkat gerektiren bir işlemdir Kristallendirme sırasında süzme işlemi çoğunlukla 2 kez uygulanır:

Kristallenme başlamadan önce hazırlanan sıcak çözeltinin süzülmesi,

Kristallenme tamamlandıktan sonra kristallerin ana çözeltiden süzülerek ayrılması.

1. Kristallenme başlamadan önce hazırlanan sıcak çözeltinin süzülmesi:

Sıcak çözeltilerin süzülmesi sırasında ısı kaybı elden geldiği kadar önlenmelidir. Aksi takdirde sıcaklık düşmesi ile çözünürlük azalacağından süzgeç kağıdında ve huni borusunda kristaller meydana gelir, bunlar süzmeyi güçleştirir. Soğumayı önlemek için hızlı süzmek, huniyi ve süzgeç kağıdını kaynar çözelti sıcaklığına kadar ısıtmak ve buharlaşmayı elden geldiği kadar önlemek gerekir. Bu koşulları sağlamak için akış borusu kesik huni ve pileli süzgeç kağıdı kullanılır. Huni, çözücü ile ıslatılmış süzgeç kağıdı ile beraber üstüne saat camı konarak içinde biraz saf çözücü bulunan bir beher üzerine oturtulur ve beher alttan ısıtılır. Sonra beher içindeki saf çözücü başka kaba aktarılarak aynı beher içine hemen süzme yapılır. Huniyi ısıtma işlemi, süzülecek çözeltinin kendisi kullanılarak da yapılabilir veya beher veya erlen içindeki çözeltinin üzerine konarakda ısıtılabilir. Böylece, huni geri soğutucu görevini görürken ısınır, bundan sonra çözelti ısınmış olan bu huniden derhal süzülür.

2. Kristallenme tamamlandıktan sonra kristallerin ana çözeltilerden süzülerek ayrılması:

Kristallerin ana çözeltilerden ayrılması işlemi, adi süzme ile yapılmayıp, daima vakum uygulanarak yapılır. Vakum musluğa takılmış bir tromp ile sağlanır. Bu işlemde vakum pompası kullanılmamalıdır, çünkü süzüntünün buhar basıncı yüksek olduğundan çözücü buharlaşır ve vakum pompasının yağında çözünerek buhar basıncını artırır. Vakum hem süzmeyi hızlandırır, hemde kristallerin ana çözeltilerden tamamen ayrılmasını sağlar. Fazlaca madde çözülecekse Nuçe Hunisi (Buchner Hunisi) ve erleni kullanılır. Huniye göre süzgeç kağıdı kesilip huniye yerleştirildikten sonra , önce tromp çalıştırılarak vakum yapılır, sonra süzülecek madde Nuçe Hunisine dökülmeye başlanır. Süzme işleminde yavaş emiş, hızlı emişten daha etkilidir, çünkü hızlı emişte çok ince taneler sürüklenerek süzgeç kağıdını üzerine yapışırlar ki bu durum kağıdın geçirgenliğini azaltır. Süzme sonucunda süzgeç kağıdı üzerinde kalan kristallerin üzerinde bir miktar ana çözelti tutunmuştur, bu durum saf çözücünün az bir miktarı ile yıkanarak giderilir. Nuçe Erlenine damlayan çözücü bittiği an vakum kesilir. Hunide kalan kısım bir pens yardımıyla, süzgeç kağıdı ile beraber saat camı üzerine alınır veya huni ağız kısmı saat camı üzerine gelecek şekilde ters çevrilerek konur, huninin boru kısmına bir lastik hortum takılarak, kristaller bir saat camı üzerine üflenir.

Süzgeç kağıdı ile reaksiyona girecek çözeltilerin süzülmesinde (derişik asidik veya bazik özellikteki maddeler için) süzgeç kısmı cam tozlarının sinterleştirilmesi ile yapılmış cam süzgeçler kullanılır (Gooch Krozesi).

Pahalı malzeme olduklarından, kullanılmalarında özel dikkat gösterilmeli, fazla vakum yapılmamalı ve temizleyici olarak kromik asit çözeltisi kullanılmalıdır. Az miktarda maddelerin süzülmesinde porselen Nuçe Hunisi yerine, delikli porselen plakalı süzgeçler kullanılır.

UYGULAMA

Saf Olmayan Asetanilidin Kristalizasyonu

0.5 g kirli asetanilid tartılır, üzerine çözünebileceği kadar distile su konur kaynayana dek bek alevinde ısıtılır, bir spatül ucu aktif kömür ilave edilir, pileli süzgeç kağıdından süzülür. Süzüntü kristallenmek üzere pencere kenarına bırakılır. Oluşan kristaller buchner hunisinden veya düz süzgeç kağıdından süzülür, etüvde veya oda ısısında kurutulur ve tabanca tüp yardımı ile erime noktası (E. N.) tayini yapılır. Her maddenin sabit bir erime noktası vardır. Deney sonucunda bu değere ulaşamamışsa saflaştırma işlemi tekrar yapılır.

E. N. tayini için kılcal borunun bir ucu kapatılıp, diğer tarafından bir miktar madde konur, kılcal boru termometreye bağlanır ve tabanca tüpe konur. Tabanca tüpün içine sıvı vazelin, gliserin, sıvı parafin gibi kaynama noktası (K. N.) yüksek ve ısıyı homojen olarak dağıtabilecek maddelerden biri konur ve tabanca tüp bek alevinde alttan ısıtılır.

Asetanilid: $C_6H_5NHCOCH_3$

Asetanilid E.N.: 113-115°C

Sorular

1. Kristallendirme işleminde safsızlıkların ayrılması nasıl yapılabilir, yazınız.
2. Kristalizasyonda kullanılacak çözücünün özelliklerini sıralayınız.
3. Kristalizasyonda renkli ürünün renginin giderilmesi ve yağ oluşumunun önlenmesi için neler yapılabilir?

3.4. KROMATOĞRAFİ

Kromatografinin ilk kez 1900' lerin başında Rus botanikçi Michael Tswett tarafından geliştirildiği ve kullanıldığı kabul edilir. Tswett, cam bir kolonda, $CaCO_3$ adsorbantı üzerinden bitki ekstresinin petroleterli çözeltisini geçirmiş ve kolonda sarı, yeşil bantlarla bir ayırma işleminin olduğunu

görmüştür. Bu alandaki ilk yayınların Rusça olması nedeni ile diğer araştırmacıların ilgisini çekerek gelişme sağlaması 1930'lu yılları bulmuştur.

Kromatografi, bir karışımı oluşturan farklı kimyasal maddelerin, birbiri ile karışmayan iki faz arasındaki dağılım dengelerine veya farklı etkileşmelerine dayanarak birbirlerinden ayrılmalarını sağlayan bir yöntemdir. Diğer bir tanım ile kromatografi, bir karışımdaki farklı kimyasal maddelerin, iki ayrı faz arasında adsorbsiyon, çözünürlük, kapillarite, iyon değişimi veya moleküler eleme gibi esaslara dayanarak ayırma ve ayrı ayrı elde edebilme işlemlerine verilen genel isimdir.

Kromatografi ile ayrılan maddeler teşhis edilebilirler, izole edilebildikleri için de bu, aynı zamanda bir saflaştırma yöntemidir. Başka bir ifade ile ayrılan maddelerin teşhislerini ve miktar tayinlerini mümkün kıldığı için kromatografi, kalitatif ve kantitatif tayin yöntemidir.

Kromatografik yöntemlerin hepsinde ortak olan nokta:

Stasyoner faz: Sabit (durgun) fazkatı veya sıvı,

Mobil faz: Hareketli faz.....sıvı veya gaz olabilir.

Karışımı (*numune*) oluşturan komponentler: Karışımı (*numune*) oluşturan komponentler, birbiri ile karışmayan bu iki faz (stasyoner-mobil) arasında farklı göç sergiler ve böylece birbirlerinden ayrılabilirler.

3.4.1 Kromatografik Analizlerin Sınıflandırılması

3.4.1.1. Dayandıkları Prensiplere Göre Sınıflandırma

- a- Adsorbsiyon kromatografisi
- b- Dağılım kromatografisi
- c- İyon değiştirici kromatografi
- d- İyon çifti kromatografisi
- e- Moleküler eleme kromatografisi
- f- Affinite kromatografisi
- g- Elektro kromatografi

a- Adsorbsiyon Kromatografisi:

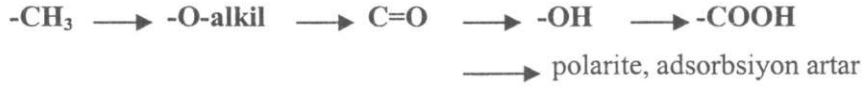
Adsorbsiyon, katı bir madde ile sıvıda çözünen bir bileşik arasındaki bir yüzeysel etkileşmedir. Burada stasyoner faz adsorbsiyon kapasitesi yüksek bir katı (Al_2O_3 , Silicagel), mobil faz ise gaz veya çoğunlukla olduğu gibi sıvıdır. Adsorbsiyon olayında rol oynayan bağlar;

- **Van-der-Waals bağları**
- Dipol-dipol etkileşim gücü
- Hidrojen bağı
- İyonik bağlar
- Kelat bağları
- nadiren de irreversible (geri dönüşümsüz) kovalan bağlardır.

Bu tür kromatografinin temel ilkeleri şunlardır:

a- Doymuş hidrokarbonlar hemen hemen hiç adsorblanmazlar, bu nedenle çok hızlı geç ederler. Doymamış hidrokarbonların adsorbsiyonu çifte bağ sayısı ve ayrıca bunların konjugasyon sayılarının artması ile artar. Sonuç olarak ayırma için aktif bir adsorban ile non-polar bir solvan gerekir.

b- Genel olarak bir hidrokarbona fonksiyonlu grup oluşturulması ile adsorbsiyon affinitesi artar. Fonksiyonlu gruplar arasında şöyle bir sıralama yapılabilir.



Örneğin çözücü olarak benzen kullanılırsa, eterler ve esterler kromatografi plağında; plağın üst kısımlarında, keton ve aldehitler nisbeten ortasında, alkoller bunların aşağısında ve asitler ise başlangıçta kalır. Böylece ayırma bileşiklerin polaritelerine göre olur.



c- Eğer bir molekülde bir çok süstitüent varsa adsorbsiyon affinitelerinin kabaca birbirlerini etkilediği söylenebilir. Özellikle sterik etkinin aromatik halkalardaki fonksiyonlu gruplar yönünden önemi vardır.

b- Dağılma Kromatografisi:

Dağılma kromatografisinde genellikle her iki faz da sıvıdır. Bu nedenle sıvı-sıvı kromatografisi de denmektedir. Stasyoner faz çoğunlukla mobil fazdan daha polardır (çoğunlukla su) ve katı bir destek (kieselguhr, selüloz vb.) üzerine ince bir film tabakası halinde adsorbe ettirilmiştir. Mobil faz ise stasyoner fazdan daha az polar ve onunla karışmayan bir başka sıvıdan ibarettir. Sıvı-sıvı kromatografisinde bazen stasyoner fazın daha az polar olması istenir. Bu kromatografi şekline “ters faz sıvı-sıvı kromatografisi” denir. Bu yöntem homolog seri maddeleri birbirinden ayırmak için oldukça sık kullanılır. Dağılma kromatografisinde mobil faz bazen gaz olabilir. Bu durumda stasyoner faz, adsorban özelliği olmayan inert bir katıya emdirilmiş sıvıdır. Bu yöntem ile kolay uçucu özellikteki veya gaz olan maddenin kromatografik ayırımı sağlanmaktadır.

Dağılma kromatografisinde Nerst’in dağılma katsayısı geçerlidir. Nerst’e göre; “bir biri ile karışmayan iki sıvı madde karışımında çözünen üçüncü bir maddenin iki ayrı sıvı fazdaki konsantrasyonunun birbirine oranı sabittir.”

$$K = C_s / C_m$$

K : Dağılma (partisyon) katsayısı
C_s : Stasyoner fazdaki konsantrasyon
C_m : Mobil fazdaki konsantrasyon

K değeri büyük ise stasyoner fazdaki konsantrasyon, mobil fazdakinden daha fazladır. Molekül stasyoner fazda daha uzun süre kalıyor anlamına gelir.

c- İyon Değiştirici Kromatografisi:

Bazı katı maddeler, iyonize olabilen madde çözeltileri ile temasa geldiklerinde solut (bileşenlerine ayrılacak karışım) ile katı madde arasında bir iyon değişimi söz konusu olabilmektedir. İşte bu katı maddelere; iyon değiştiriciler denir. İyon değiştiriciler inorganik veya organik olabilirler. İnorganik olanlara örnek olarak kil ve zeolit verilebilir. Organikler ise analiz işlemlerinde sık kullanılırlar ve “iyon değiştirici reçineler” olarak adlandırılırlar. İyon değiştirici reçineler, iyonlaşabilen gruplar içeren polimer bileşiklerdir ve çoğunlukla küçük kürecikler veya granüller şeklinde bulunurlar. Katyon değiştirici reçineler ve anyon değiştirici reçineler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Katyon değiştirici reçinede, polimerin reçine bölümü anyonik karakterdedir ve polimere ait katyon çözeltideki başka bir katyon ile yer değiştirir. Anyon değiştirici reçinede ise reçine bölümü katyonik karakterdedir. İyon değiştirici reçineler genellikle stiren ve divinil benzen kopolimerleridir. İyon değiştirici kromatografide stasyoner fazı reçine

oluşturur. Mobil faz ise sadece sıvıdır. Bu yöntemde; analizlenen çözelti, mobil ve stasyoner faz arasında iyonik denge kurallarına göre dağılım gösterir.

d- Moleküler Eleme Kromatografisi :

Bu yöntem makro moleküllerin ayrılması için kullanılır. Stasyoner faz ile mobil faz aynı yapı ve bileşimdedir. Bu yöntemde stasyoner faz için destek görevi yapan poröz bir yapıya ihtiyaç vardır. Bu amaçla hidrofilik veya hidrofobik jeller kullanılır.

Hidrofilik jeller: Sulu solvan ile kullanılırlar ve sulu ortamda şişerler. Bu tür moleküler elemeye “Jel filtrasyon kromatografisi” denir. Özellikle protein çözeltilisinin tuzunu gidermek için biyokimya uygulamalarında sıkça kullanılır..

Hidrofobik jeller: Organik solvan ile kullanılırlar. Bu kromatografik uygulamaya “Jel permeasyon kromatografisi” denir.

e- Kaynaşma (affinite) Kromatografisi :

Kaynaşma (affinite) kromatografisinde stasyoner faz olarak poliamid kullanılır.

Analizlenecek karışımda bulunan fenoller veya nitro bileşikleri ile poliamid stasyoner faz arasında hidrojen bağları oluşur ve böylece adsorbsiyon gerçekleşir. Burada mobil faz çoğu kez sıvı, nadir olarak da gazdır.

3.4.1.2. UYGULAMA TEKNİĞİNE GÖRE SINIFLANDIRMA

Kromatografik yöntemler farklı uygulama teknikleri ile zengin bir analiz alanı olarak görülebilir.

A- Yüzey (planar) kromatografi

- A₁- İnce tabaka kromatografisi
- A₂- Kağıt kromatografisi
- A₃- Preparatif kalın tabaka kromatografisi
- A₄- Elektrokromatografi (elektroforetik kromatografi)

B- Kolon kromatografi

- B₁- Kolon (sütun) kromatografisi
- B₂- Gaz kromatografisi
- B₃- Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC)
- B₄- Kapiller elektro kromatografi

A₁ - İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

İTK bir fizikokimyasal ayırma yöntemidir. Hızlı sonuç vermesi, iyi bir rezolusyon (ayırım) sağlaması ve ekonomik uygulama avantajları nedeni ile önemli bir yere sahiptir. Stasyoner faz olarak en çok kullanılan adsorbanlar silicagel, alüminyum oksit, kieselguhr, selüloz ve türevleri ile poliamidlerdir. İTK'da stasyoner faz olarak kullanılan adsorban madde cam, plastik ya da alüminyum plakalar üzerine ince bir tabaka halinde ve homojen kalınlıkta kaplanır. Plakaların kaplanması için adsorban madde, 1 : 1.5 oranında distile su ile geniş ağızlı bir balonda hava kabarcığı oluşmamasına özen göstererek, homojen bir karışım elde edinceye kadar iyice karıştırılır. Üzerine yaklaşık 0.5 oranında daha distile su ilave edilir ve tekrar karıştırılır. Tüm bu karıştırma süresi 90 sn. geçmemelidir. Bu şekilde hazırlanan süspansiyon yayma aleti yardımıyla plak üzerine tatbik edilir. Hazırlanan plaklar 110°C lik etüvde 30' tutularak aktive edildikten sonra kullanılır. Aktivasyon önemlidir. Çünkü adsorbanın içerdiği nemin ayırma üzerinde önemli bir etkisi vardır.

İTK'da kullanılan mobil faz bir ya da bir kaç çözücünden ibaret olabilir. Adsorbsiyon kromatografisinde çözücüler elüsyon etkilerine göre yani sürükleme güçlerine göre eluotrop seri olarak adlandırılan bir grup altında toplanmıştır ve bir çözücünün elüsyon etkisi polaritesi ile artmaktadır. Polarite ise bir bileşiğin "Dielektrik sabiti" ile orantılıdır. O halde dielektrik sabiti büyük bir maddenin polaritesi fazla ve buna bağlı olarak da elüsyon etkisi yüksektir.

<u>Cözücü</u>	<u>20 °C deki ϵ (dielektrik değişmezi)</u>
n-hekzan	1.890
Heptan	1.924
Siklohekzan	2.023
CCl ₄	2.238
Benzen	2.284
CHCl ₃	4.806
Eter	4.34
Etilasetat	6.02 (25 °C)
Piridin	12.30 (25 °C)
Aseton	20.70 (25 °C)
Etanol	24.30 (25 °C)
Metanol	33.62
Su	80.35

Bilinmeyen bir madde için başlangıçta benzen veya kloroform seçilebilir. Madde startta kalıyor ise kullanılan solvana daha güçlü elüe eden ikinci bir solvan ilave edilir. Aksine madde hızla göç ediyor ve fronta yakın sürükleniyorsa daha zayıf bir elüan seçilmelidir.

Developman olayını etkileyen bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar:

a- *Maddenin Polaritesi*: Madde ne kadar polar ise adsorban tarafından o kadar çok tutulur.

b- *Mobil fazı oluşturan solvanın polaritesi*: Mobil faz solvanı ne kadar polar ise madde molekülleri ile stasyoner faz arasındaki bağ o kadar zayıflar. Yani madde plak üzerinde o kadar çok sürüklenir.

c- *Adsorbanın Aktivitesi*: Adsorban ne kadar çok aktif ise madde ile olan etkileşimi o kadar fazla olur.

İTK küvet veya tankları : Yüksek hassasiyet gerektiren çalışmalarda iyi bir atmosfer doyunluğu sağlamak önemlidir. Bu da süzgeç kağıdından faydalanılarak sağlanabilir. Minimum hacim ve buna bağlı avantajları nedeni ile küçük tanklar tercih edilir.

Kromatografik analizlerde kullanılan bazı terimler şunlardır:

Solut: Bileşenlerine ayrılmak istenen maddeler karışımı (numune).

Start: Solutun stasyoner faz üzerinde tatbik edildiği nokta.

Front: Mobil fazın stasyoner faz üzerinde ulaştığı uzaklık.

Developman : Ayrılacak maddeler karışımının uygun bir çözücüdeki çözeltisi küçük damlalar şeklinde plak üzerine uygulanır ve bu plak, uygun bir çözücü sistemi (mobil faz) içeren, sıkı kapatılmış bir tankın içine yerleştirilir. Mobil faz adsorban üzerinde kapiller hareketle yükselirken karışımdaki maddeler de birbirinden ayrılır. Buna plağın develope edilmesi denir.

Normal bir developmanda start ile front arasındaki uzaklık 10 cm dir. Mobil fazın bir kez 10 cm yükselmesi ile gerçekleştirilen basit developmandan başka daha iyi ayırım sağlayabilen dereceli, çift yönlü ve dairesel developmandan da yararlanılmaktadır.

İTK Uygulaması

Mobil faz tank içinde 5-8 mm yüksekliğinde doldurulduktan sonra, tank iç duvarını çepeçevre saracak şekilde temiz bir süzgeç kağıdı yerleştirilir. Böylece tankın çözücü buharı ile doyması sağlanır.

Numunenin uygun çözücüdeki çözeltisi adsorbanla kaplı plağın yan kenarından 1 cm ve alt kenarından 1.5 cm uzakta olacak şekilde plak üzerine uygulanır. Lekeler arası uzaklık 10 mm den az olmamalı ve lekelerin çapları 3-5 mm olmalıdır. Bu şekilde plağın alt kenarından 1.5 cm uzaklıkta bir doğru üzerinde olacak şekilde çözeltiler, kapiler cam borularla plağa uygulanır.

Hazırlanmış olan plak, doyurulmuş tank içine yerleştirilir ve tabaka üzerinde mobil fazın yükselmesi (maddeler karışımının birbirinden ayrılması işlemi yani developman) sona erdikten sonra plak tanktan çıkarılır. Front sivri uçlu bir kalem ile işaretlenir.

Burada önemli olan, numune çözeltisi ile referans karışım daima plak üzerinde yan yana uygulanmasıdır. Aksi takdirde yani referans çözelti tatbik edilmemiş ise yorum yapılamaz veya yan yana değilse hatalı yorumlara gidilebilir.

Herhangi bir sentez ortamı kromatografik olarak incelendiğinde, aşağıda yer alan bilgilere ulaşılabilir.

- a. Reaksiyon ilerlemiyor (kromatogramda sadece başlangıç maddelerine ait lekeler mevcut ise)
- b. Reaksiyon zaman içinde ilerliyor (kromatogramda hem başlangıç maddeleri hem de ürüne ait lekeler varsa)
- c. Başlangıç maddesi veya maddeleri bitmiş ya da tamamen ürüne dönüşmüş,
- d. Bir ara ürün üzerinden sonuç maddeye geçiş söz konusu vb.

Yukarıda anlatıldığı şekilde ayırımı sağlanan madde veya maddelerin tanınması bir başka deyişle lekelerin ortaya çıkarılması için;

- a. Fiziksel yöntemler
- b. Kimyasal yöntemler
- c. Biyolojik ve enzimatik yöntemler uygulanır.

Eğer ayrılan madde UV bölgede kendisi absorpsiyon yapıyorsa ya da 254 nm veya 366 nm dalga boyundaki UV ışınlarına tutulduklarında floresans gösteriyorsa kromatogramda lekelerin belirlenmesi basittir. Aksi halde maddelerin bir kimyasal reaksiyonla renkli türevlerinin oluşturulması işleminden yararlanılarak kromatograma bir belirteç püskürtülür ve madde lekeleri belirgin hale getirilir. Bazı durumlarda biyolojik yöntemlerle de lekeler ortaya çıkarılabilir.

Maddenin tanınması için; görülebilir hale getirilmiş lekelerin orta noktası ile start arasındaki uzaklık hassas olarak bir milimetrik cetvel ile ölçülür. (A). Bu uzaklık start ile front arasındaki uzaklık olan developman mesafesine (B) oranlanır.

R_f (Resolüsyon faktörü), bir maddenin bir İTK plağında pozisyonunu belirleyen belli koşullarda sabite olabilen bir veridir.

$$R_f = \frac{\text{start ile lekenin orta noktası arası uzaklık (A)}}{\text{start ile front arası uzaklık (Developman mesafesi) (B)}} \quad \text{Daima } R_f < 1 \text{ dir.}$$

Belli koşullar altında, bir bileşiğin R_f değeri fiziksel bir sabitedir ve bileşiğe ait diğer özelliklerinin de belirlenmesi ile maddenin tanınmasına yardımcı olur. Yalnız mutlak bir R_f değerinden söz etmek doğru olmaz. Çünkü şartlara bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

R_f Değerine Etki Eden Faktörler:

Adsorban kalitesi: Adsorban partikül büyüklüğü önemlidir. Ancak bu developman süresini etkilerken R_f değeri üzerinde etkisi yoktur.

Tabaka kalınlığı: Sulu yöntemle kaplama tekniğinde standart kalınlık 0.25 mm dir. Ancak kurutma sonucunda bu değer altına düşmekle birlikte Stahl'e göre tekrarlanabilir bir R_f için kalınlık < 0.15 olmamalıdır. Preparatif çalışmalarda 5mm kalınlığa kadar yükselebilir. Tabaka kalınlığının R_f I değiştirmedeği ancak developman hızını değiştirdiği belirtiliyor.

Tabakanın aktifliği: 30-60 dakika – 105-110°C de kurutmak, desikatörde saklamak gereklidir. (Selüloz ise 10 dakika 105 °C de)

Madde miktarı: Bir çok madde için 10-20 μg dır. Fazla madde tatbiki R_f değerinin artmasına veya azalmasına neden olabilir.

Solvan kalitesi: Analiz için pür solvan kullanılmalıdır. Buharlaşmaya bağlı olarak solvan sisteminin oranı değişeceği için sık aralarla yenilenmelidir.

Sıcaklık: Adsorbsiyon kromatografisi, Dağılma kromatografisine oranla sıcaklıktan daha az etkilenir. Genellikle sıcaklıkla R_f değerlerinde artma gözlenir. (18-38 °C arasında önemli değil)

Tank atmosferi: Tank veya küvet atmosferi önceden solvan sistemi ile doyurulursa developman süresi kısılır. Doymamış atmosferde R_f değeri yükselir.

Uygulama tekniği: Tanka yerleştirilen kromatoğrafi plağının eğimi az da olsa R_f 'i değiştirebilir. Ancak çıkan, inen veya yatay teknikle farklı R_f 'lere ulaşılır.

Adsorbanın solvan buharlarını pre-adsorbsiyonu: Dağılma kromatografisi tekniği için önemlidir. R_f değerlerinde düşmeye neden olur.

Developman boyutu: Mesafe arttıkça R_f biraz artar.

Yan maddeler (second substances) : Özellikle adsorbsiyon tekniğinde R_f 'i değiştirir.

İTK'nın Avantajları:

- 1- Kullanılan temel aletler oldukça basit ve ekonomik,
- 2- Ayırımalar oldukça hızlı (kolon ve kağıttan daha iyi),
- 4- Lekelerin belirlenmesi için korrosif reaktifler kullanılabilir,
- 5- Bir çok uygulama için kesin ve tekrarlanabilir sonuçlar verir,
- 6- Çok değişik adsorban kullanma olanağı sunar,
- 7- Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (HPTLC) sistemi ile
 - a- Densitometrik kromatogram taraması,
 - b- Kantitatif hesaplama ve sonuçların yazdırılması mümkündür.

A₂ - Kağıt Kromatografisi

Başlangıçta çok önemli bir analiz yöntemi olmasına rağmen (zellikle polar-hidrofil bileşikler için) bugün büyük lde yerini İTK'ne bırakmıştır.

Genelde süzgeç kağına adsorbe ettirilen maddelerin, uygun bir üzücü yardımı ile kağıt üzerinde farklı olarak hareket etmeleri esasına dayanan bir ayırma yöntemidir. Süzgeç kağıtları yapılarında doğal olarak bir miktar su içerirler. Bu nedenle bu yöntem sıvı-sıvı dağılma kanununun geçerli olduğu bir kromatografidir. Kağıda uygulanan maddelerin birbirlerinden ayrılmaları kağıt üzerinde hareket eden üzücü ile kağıtın içerdiği su arasındaki dağılma farkına bağlıdır. Burada stasyoner (durgun) faz : su molekülleridir, kağıt sadece destek görevi görür. Mobil faz ise bir üzücü ya da zcler karışımından ibarettir.

Kağıt kromatografisi ve İTK uygulama yönünden benzerdirler. Hem İTK hem de kağıt kromatografisinde bilinmeyen maddenin tanısını yapabilmek üzere 3 ayrı zelti hazırlanır.

- Analizlenecek maddeyi içeren çözelti,
- Standart (referans) maddeyi içeren çözelti,
- Hem örnek hem de referans maddeyi eşit konsantrasyonda içeren çözelti.

$$R_f = \frac{R_f (\text{ö})}{R_f (\text{c})} = 1 \longrightarrow \text{Numune referans ile aynı maddedir.}$$

İTK ve Kağıt kromatografilerinden yararlanarak R_m değeri de hesaplanmaktadır.

$$R_m = \log \left(\frac{1}{R_f} \right) \quad \text{Formülü ile gösterilir.}$$

Kağıt kromatografisinde değişik developman yöntemleri uygulanır.

- * İnen yöntem: solvan sistemi yukarıdan aşağıya doğru verilir.
- * Çıkan yöntem: solvan sistemi aşağıdan yukarıya doğru verilir.
- * Tek yönlü ve çift yönlü kromatografi
- * Sirküler kromatografi

Sirküler kağıt kromatografisinde, önce daire şeklinde kesilmiş özel kromatografi kağıdının merkezi işaretlenir. Merkezin yaklaşık 1 cm uzağına dairesel şekilde ayrılacak maddeler karışımının çözeltisi uygulanır. Daha sonra merkezde yaklaşık 2 mm' çaplı bir halka açılır. Bu sırada uygun çözücü sistemini içeren bir petri kutusunun solvan buharı ile doyması sağlanır. Bunu takiben çözücü ile kromatografi kağıdı arasında köprü vazifesi görecektir şekilde rulo yapılmış bir kağıt ya da pamuk fitil, kromatografi kağıdının merkezine açılmış olan halkaya yerleştirilir ve kromatografi kağıdı petri kutusunun ağızına kapatılır. Böyle çözücü bir merkezden kaynaklanan daireler çizerek stasyoner fazda ilerler. Bu arada karışımdaki maddeler, farklı göç ederek R_f leri farklı leke çemberleri oluştururlar.

Çıkan yöntem ise en çok tüp tekniğine göre uygulanır. Burada yine özel kromatografi kağıdı şeritler şeklinde kesildikten sonra, madde çözeltisi alt kenarın yaklaşık 1 cm yukarısına tatbik edilir. Boyutları belli bir cam tüp içine uygun solvan sistemi koyulduktan sonra kağıt şerit bu solvan sistemi

yani mobil faz ile temas edecek şekilde tüp içine yerleştirilip ağzı sıkıca kapatılır. Bu şekilde karışımdaki maddelerin ayırımı sağlanmış olur.

Kağıt kromatografisinde de sonuçların değerlendirilmesi için yine R_f değerinden yararlanılır. R_f değeri çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bunlar:

- 1- Kullanılan kağıdın cinsi
- 2- Kullanılan yöntem
- 3- Kullanılan solvan
- 4- Maddenin konsantrasyonu ve tatbik alanı
- 5- Developman yönü
- 6- Sıcaklık

Belli koşullar sağlanmışsa R_f değerleri kağıt kromatografisinde daha güvenilirdir.

A₃ - Preparatif Kalın Tabaka Kromatografisi

İTK'nın esasına dayanan diğer bir kromatografik yöntemdir. İTK'dan farkı adsorban tabaka kalınlığının ve uygulanan madde miktarının fazla olmasıdır. Bu nedenle miligram ya da gram düzeyinde maddelerin ayrılıp izole edilebilmeleri mümkündür. Bu yöntemde, kalın olarak çekilmiş bir adsorban plağına şerit halinde madde çözeltisi tatbik edilir ve developmanın sona ermesinden sonra sürüklenme sonucu oluşan bantlar bir spatülle ayrı ayrı kazınarak alınır, uygun bir solvanla ekstre edilir, süzülür. Sıvı kısım uçurulduktan sonra kalan madde temiz ve uygun bir çözücüde çözülerek kristallendirilir.

B₁ - Kolon (Sütun) Kromatografisi

Ayrılacak karışımdaki maddelerin, bir cam boruya doldurulmuş çok ince parçacıklar halindeki bir adsorbana karşı farklı adsorbsiyon değişimlerine sahip olmalarına dayanır. Cam borudaki adsorbana stasyonere faz, ayrılmak üzere sütuna konan maddeler karışımını içeren çözeltiye solut, solutun sütun içinde ilerleyip adsorbe ve desorbe olmasını sağlayan taze çözücüye de mobil faz adı verilir. Solut, mobil fazın etkisiyle adsorbe ve desorbe olarak, derece derece aşağı doğru yer alan bantlar meydana getirir. Eğer solutun içerdiği maddeler renkli ise, bunlar sütunda renkli bantlar halinde görülür; floresan özelliğine sahip iseler UV ışıkla görünebilir hale getirilebilirler.

Kolon kromatografisinde adsorbanın iyi bir ayırım yapabilmesi için;

* Yüksek fakat seçici bir adsorbsiyon gücüne sahip olması,

* Yüzey alanının büyük (ince parçalara bölünmüş, partikül çapı çok küçük) olması gerekir.

Kolon kromatografisinde stasyonier faz olarak en çok sellüloz, silicagel, aktif magnezyum silikat, aktif alüminyum oksit kullanılır.

Kolon sütunu kuru ve yaş olmak üzere iki şekilde hazırlanır.

Yaş yönteme göre sütun hazırlanması :

25 g kadar adsorban madde 75 ml organik çözücü ile iyice karıştırılarak bulamaç haline getirildikten sonra temizlenmiş ve alt kısmına pamuk ve yuvarlak kesilmiş süzgeç kağıdı yerleştirilmiş sütuna yavaş yavaş ve dikkatlice boşaltılır. Sütuna uzun bir cam baget sokularak karıştırmak suretiyle hava kabarcıklarının oluşması önlenir. Sütun bulamaç halindeki adsorbanla dolunca adsorbanın dibe yerleşmesi için beklenir. Cam borunun iç duvarına yapışıp kalmış adsorban tanecikleri de aynı organik çözücü ile yıkanarak sütuna gönderilir. Sütun homojen olarak dolduktan sonra adsorban üzerine yine yuvarlak kesilmiş bir süzgeç kağıdı yerleştirilir. Organik sıvı seviyesinin süzgeç kağıdından en az 4-5 cm yükseklikte olmasına dikkat edilerek numunenin mobil fazdaki çözeltisi bir baget yardımıyla sütunun kenarından dikkatlice ilave edilir. Musluğun damlatma hızı ayarlanır. Üstten devamlı şekilde taze çözücü ilavesi ile, solutun sütun içinde ilerlemesi sağlanır. İTK ile gözlenerek toplanan farklı madde fraksiyonları elde edilir. Ayrılacak maddelerin yapılarına göre gerektiğinde çözücü karışımları ile elüsyona devam edilebilir. İşlem son fraksiyonun İTK da hiç bir leke vermediği noktada bitirilir.

3.4.1.3. FAZ TİPLERİNE GÖRE SINIFLANDIRMA

1- Sıvı Kromatografisi a- Sıvı / katı kromatografisi (LSC)

b- Sıvı / sıvı kromatografisi (LLC)

2- Gaz Kromatografisi a- Gaz / katı kromatografisi (GSC)

b- Gaz / sıvı kromatografisi (GLC)

Tablo 3.1. Kromatografik yöntemlerin özetlenmesi

Stasyoner faz	Mobil faz	Uygulama şekli	Dayandığı fiziksel prensip
Katı	Sıvı	İTK, Kolon K.	Adsorbsiyon (katı faz iyon Değiştirici reçine ise iyon Değişimi)
Sıvı	Sıvı	İTK, Kolon K., Kağıt K., HPLC	Dağılma
Katı	Gaz	Gaz / Katı krom.	Adsorbsiyon
Sıvı	Gaz	Gaz / Sıvı krom.	Dağılma

Kiral Bileşiklerde Enansiyomer Ayırımı:

(+) ve (-) enantiomerlerin eşit orandaki karışımına rasem şekli denir. Enantiomerlerin polarize ışığı çevirme açısı dışında diğer fizikokimyasal özellikleri aynıdır. Enantiomerlerin çözünürlükleri birbirinin aynı olduğundan rasem bileşiklerin rezolüsyonu (enantiomerlerine ayırma işlemi), diğer karışımların ayrılması kadar basit değildir. Genelde, enantiomerlerin diastereomer tuzlara dönüştürülmesi ile fizikokimyasal özelliklerinde oluşturulan farklarla ayırımları kolaylaştırılmaktadır. Kromatografik çalışmalarda da bu amaçla uygulanan bazı yöntemler aşağıda yer almaktadır. Yine bu yöntemlerde de esas amaç, diastereomer tuzların oluşturulmasıdır.

a- Kiral Türevleme Bileşikleri Kullanılarak Yapılan Ayırım: (Chiral Derivatizing Agent=CDA):

Akiral stasyoner fazda; CDA ile karışım maddelerinin (rasem şekli) reaksiyonu sonucu oluşan diastereoizomer türevlerinin ayrılması sağlanır.

b- Kiral Mobil Faz Additifleri (CMA) Kullanılarak Yapılan Ayırım:

Akiral stasyoner fazda; CMA ile karışım maddelerinin (rasem şekli) reaksiyonu sonucu oluşan diastereoizomer türevlerinin ayrılması sağlanır. Burada mobil faza Chiral-Counter-Ions (CCI) ilavesi gerekmektedir.

c- Kiral Stasyoner Faz Kullanılarak Yapılan Ayırım:

Kiral stasyoner fazda, karışım enantiomerlerin verdiği diastereomerik birleşme kompleksleri ile ayırım sağlanır.

Laboratuvar Uygulamaları:

1- İTK Uygulaması:

Laboratuvar çalışmaları esnasında kafein, teofilin ya da kafein + teofilin numuneleri referanslarla karşılaştırılarak numune teşhis edilir. Solvan sistemi olarak, aseton : kloroform : n-butanol : amonyak (30 : 30 : 40 : 10) kullanılır.

2- Kolon (Sütun) Kromatografisi Uygulaması:

Laboratuvar çalışmaları esnasında, gentian violet, eosin B.A., dimetil yellow ve naftol green'den oluşan numune karışımının, aseton : kloroform : n-butanol : amonyak (30 : 30 : 40 : 10) solvan sistemi kullanılarak bileşenlerine ayrılması sağlanır.

Sorular

1. Adsorbsiyon kromatografisinde rol oynayan bağlar nelerdir ve bu tür kromatografinin temel ilkelerini açıklayınız.
2. Uygulama tekniğine göre kromatografik yöntemleri sınıflandırınız.
3. Solut, start, front, R_f ve developman ne demektir, tanımlayınız.
4. R_f değerine etki eden faktörleri sıralayınız.

3.5. YÜKSEK BASINÇLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ (High Pressure/Performance Liquid Chromatography) (HPLC)

Kromatografinin, bir karışım içindeki bileşenlerin biri sabit, diğeri hareketli iki faz arasındaki dağılım dengelerinin farklı oluşu esasına dayanan bir ayırma yöntemi olduğu daha önce belirtilmiştir.

HPLC esas olarak Gaz Kromatografisine (GK) benzer. Ancak GK'de kullanılan gazın ayırmayı etkileyici bir özelliğinin bulunmamasına karşın HPLC'de mobil faz olarak kullanılan çözücülerin ayırmayı etkileyici özelliklerinin bulunması, GK'de sadece uçucu ya da uçucu hale gelebilen maddelerin analizi sağlanabilirken, HPLC'nin daha geniş bir kullanım alanına sahip olmasına olanak verir.

3.5.1. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatograf

HPLC Aleti Şema 3.1. de görüldüğü gibi; Pompa, Örnek Giriş Sistemi (Enjektör), Kolon, Dedektör ve Kaydedici olmak üzere 5 ana bölümden oluşmaktadır.

3.5.1.1. Pompalar

Sıkıca doldurulmuş kolon içinde mobil fazın akışını sağlayan aletler olup, *sabit basınçlı* ve *sabit akışlı* olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Sabit akışlı pompalar, kolondaki direnç ve mobil fazın viskozitesinden meydana gelebilecek basınç değişikliklerini düzeltmeleri nedeniyle daha fazla kullanılmaktadırlar. Bu pompalar, **1-Emmebasma** ve **2-Şırınga**

Pompalar olmak üzere ikiye ayrılırlar. **Şırınga pompalar** çok düz bir akış sağlamalarına rağmen rezervuar kapasiteleri sınırlıdır. **Emmebasma pompalar** ise, küçük pistonlu olup atımlı bir akış sağlarlar, ancak dedektörler atımlı akışa karşı hassastır, bu nedenle düz bir akış 2 ya da 3 pistonlu pompalar yardımı ile elde edilmektedir.

3.5.1.2.Enjektörler (Örnek Giriş Sistemleri)

Enjektörlerin 2 tipi bulunmaktadır. Bunlar;

1-Valf Enjektörler

2- Şırınga Enjektörler dir.

1-Valf Enjektörler; paslanmaz çelikten yapılmış boru şeklindeki bir üniteye bağlanan ve açılıp kapanabilen valflerden ibaret olup küçük bir boru yardımı ile kolon başına bağlanmıştır. Valf enjektörler dayanıklı olup daha az bakım gerektirirler ve bu nedenle rutin ilaç analizlerinde fazla kullanılırlar.

2- Şırınga Enjektörler; enjeksiyon aleti doğrudan kolon başına bağlanmıştır. Kolon başında 5-10 mm derinliğinde cam tanecikleri ile dolu bir bölüm bulunmaktadır. Kolondaki dolgu materyali ile bu cam tanecikler arasında paslanmaz çelikten yapılmış bir ağ tabakası yerleştirilmiştir. Örnek cam tanecik tabakası içine bir şırınga ile verilir. Valf enjeksiyondan biraz daha iyi bir kolon etkinliği verir.

3.5.1.3.Kolonlar

Dolgu Materyali ve Taşıyıcı olmak üzere iki kısımdan meydana gelir.

Dolgu Materyalinin; *partikül yüzeyi ve partikül büyüklüğü,*

Taşıyıcı kısmın ise; uzunluğu, çapı ve üretildiği materyalin **ayırma üzerinde etkileri** vardır. Paslanmaz çelik ve plastikten yapılanları vardır.

Analitik amaçlar için kullanılan kolonların en küçüğü 5 cm, en büyüğü ise 150 cm uzunlukta olabilmekte, bunların çapları da 1-8 mm arasında değişmektedir. Kısa kolonlarda çalışmak retansiyon zamanını azaltacağından hızlı analiz gerektiren durumlarda tercih edilmektedirler.

Preparatif çalışmalarda kullanılan kolonların çapları daha geniş olabilmekte, örneğin; uzunluğu 30 cm, çapı 57 mm olan bir preparatif kolonla 1-1000 g arasında madde ayrılabilir. Bu kolonlardan ilki, pompa ile

enjektör arasında yer almakta, dolgu materyali olarak silica içermekte ve *önkolon (precolumn)* adını almaktadır. Mobil fazın bu kolundan geçilmesi silica ile doyurulmasını sağlar ve böylece analitik kolon içindeki dolgu materyalinin mobil fazdaki çözünürlüğü azalır. Koruyucu kolonların ikincisi ise enjektör ile analitik kolon arasına yerleştirilen ve iç çapı analitik kolona eşit olan 2-10 cm uzunluğundaki *koruyucu kolondur*. Bu kolon, örnek içindeki parçacıkları ve safsızlıkları tutmak suretiyle bunların analitik kolondaki dolgu materyaline bağlanmasına engel olur.



Şema 3.1 Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatograf Aleti

3.5.1.4. Dedektörler

Kolondan çıkan elüatın içindeki maddeleri saptamaya yarayan aletler olup ikiye ayrılırlar.

- 1-Üniversal Dedektörler,
- 2-Seçici Dedektörler.

Seçici dedektörlerden, *Fluoresans, Elektrokimyasal ve UV-Visibl Dedektörler,*

Üniversal dedektörlerden de, *Refraktif İndex Dedektörleri* en fazla kullanılan dedektörler arasında yer almaktadır.

Üniversal dedektörler kolondan çıkan bileşiklerin tümüne karşı duyarlı dedektörlerdir. Seçici dedektörler ise elüe edilen bileşiklerin sadece bir kısmına duyarlı ve bu nedenle de daha yüksek hassasiyete sahip dedektörlerdir.

Flouresans Dedektörler

Monokromatik UV ışınlarına maruz bırakılan bazı bileşikler bu ışınları absorbe ederek dalga boyu daha uzun olan farklı bir ışık yayarlar. Fotoluminesans olarak bilinen bu olay ışığın absorpsiyonu ile tekrar yayılması (emisyon) arasındaki sürenin 10^{-9} 'sn'den daha az olması durumunda fluoresans adını alır. Uyarma (Eksitasyon) kaynağı olarak döteryum ya da ksenon ark lambaları kullanılır. Kendiliğinden fluoresans

gösteren bileşiklerin sayısı az olduğundan bu tür dedektörlerle tayini yapılabilen bileşiklerin sayısı da azdır. Bununla birlikte, yapılarında uygun gruplar bulunan bazı bileşikler fluoressan hale getirildikten sonra bu dedektörlerle saptanabilirler. Fluoressans dedektörlerle 10-100 pikogram konsantrasyonlarda analiz yapılabilmektedir (1 pikogram= 10^{-12} g).

Elektrokimyasal Dedektörler

Kontrollü potansiyel koşullarda elektrokimyasal olarak değişikliğe uğrayabilen bileşikler, bir elektrod yüzeyinde elektrolitik oksidasyon ya da redüksiyon geçirebilir.

Bu dedektörlerle ayırım yapabilmek için mobil fazın elektriği iletebilmesi gerekir. Bu iletkenlik, *organik mobil fazlar* için; *tetraalkilamonyumperklorat, sulu fazlar* için ise; *potasyum nitrat* gibi inert elektrolitlerin 0.05-0.1 M konsantrasyonlarda ilavesi ile sağlanır. Bu dedektörler pek çok ilacın oksidatif yolla tayininde kullanılabilir(Örn; morfin, parasetamol, fenotiyazinler, trisiklik antidepresanlar, haloperidol, salisilik asid vb.). Redüktif yolla analiz ise mobil fazda çözünmüş olan oksijenin uzaklaştırılmasını gerektirdiği için daha zordur (Örn; kloramfenikol, benzodiazepinler vb.). Elektrokimyasal dedektörlerle 50-100 pikogram konsantrasyonlarda analiz yapılabilmektedir.

UV-Visibl Absorbans Dedektörleri

Küçük bir akış hücresi (flow-cell) taşıyan ve bu hücrenin içinden geçen maddeler tarafından absorblanan UV radyasyonu ya da görünen ışığı saptayabilen dedektörlerdir. Akış hücresinin uzunluğu 5-10mm, hacmi 5-10 μ l arasında değişmektedir. *Sabit* ve *değişken* dalga boylu dedektörler olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Sabit dalga boylu dedektörlerin en basiti ışık kaynağı olarak 254 nm'de radyasyon veren cıva-ark lambalarının kullanıldığı dedektörlerdir. Ancak, 254 nm'de absorbsiyon göstermeyen bileşikler için 280-660 nm arasında (örn; 280 nm, 313 nm, 365 nm, 405 nm, 546 nm ve 660 nm) sabit dalga boylarında emisyon yapan uygun lambalar kullanılır.

Değişken dalga boylu dedektörler ise, 180-400 nm arasında sürekli radyasyon verebilen döteryum lamba ya da 400-700 nm arasında ışık verebilen tungsten lamba içeren ve istenilen dalga boyunu seçmek için monokromatör taşıyan fotometrelerdir. Maddenin maksimum absorbsiyon

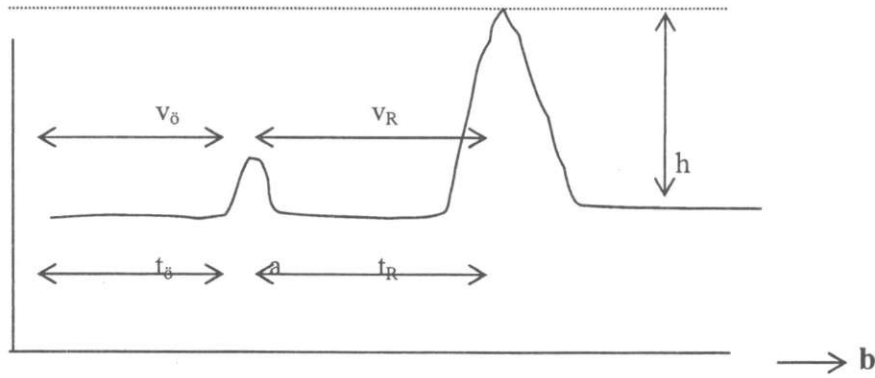
verdiği dalga boyunda çalışma olanağı sağlayan bu dedektörler hassasiyeti artırdıkları için son derece önemlidirler.

Refraktif İndeks Dedektörleri

Madde içermeyen mobil fazın refraktif indeksi ile madde içeren mobil fazın refraktif indeksi arasındaki farkın (+) ve ya (-) değişimlerini saptayan dedektörlerdir. Duyarlılıkları az olması nedeniyle ilaç analizlerinde sınırlı kullanıma sahip dedektörlerdir. Farmasötik preparatlarda, ancak UV'de uygun absorpsiyon vermeyen yardımcı maddelerin (örn; şekerler) analizleri için kullanılabilirler.

3.5.2. HPLC'nin Dayandığı Teorik Esaslar

Örnek çözeltinin, sıvı kromatografa enjekte edildikten sonra dedektörden çıkan sinyalin bir Gauss eğrisi şeklinde konsantrasyon/zaman grafiği olarak yapılan kaydına kromatogram denir (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Kromatogram Parametreleri

b: Baseline (Temel Çizgi)

h: Pik Yüksekliği

a: Kolonda Tutulmamış Solut Piki

t_R : Retansiyon Zamanı (Solutun enjekte edildiği zaman ile kaydedicide maksimum konsantrasyonda saptandığı zamana kadar geçen süre)

t_0 : Ölü Zaman

v_R : Retansiyon Hacmi (Solutu elüe etmek için kolondan geçen çözücü hacmi)

v_0 : Ölü Hacim

3.5.2.1. Kolon Verimliliği

Pik genişliğini kontrol eden ve kolonun ne kadar iyi doldurulduğunu gösteren bir parametredir (N değeri). Doğrudan doğruya kromatogramdan ölçülebilir.

N değeri, kolon uzunluğu, dolgu materyalinin partikül büyüklüğü ve çözücünün akış hızı ile ilgilidir. N değeri ne kadar büyük olursa, o kadar dar pik elde edilmektedir, pikler ne kadar dar olursa kolon verimliliği o ölçüde iyi olmaktadır.

$$N = a (v_R / w)$$

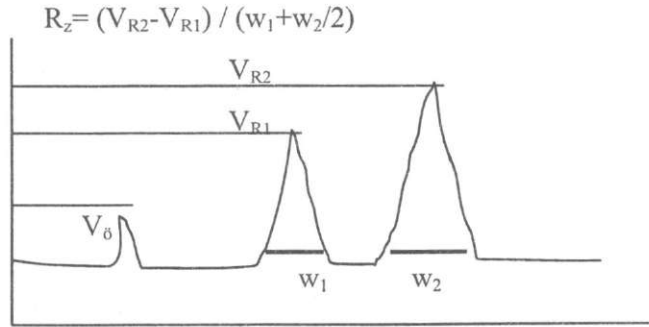
N: Teorik plaka sayısı

w: Pik genişliği

a: Pik genişliğinin ölçüldüğü yerden baseline'a olan yüksekliğe dayalı bir değişmez.

3.5.2.2. Rezolüsyon (Ayrılma) (R_z)

İki pikin birbirinden ayrılma derecesini tanımlayan bir parametredir. Matematiksel olarak iki pikin tepe noktaları arasındaki uzaklığın, her iki pikin baseline'daki genişliklerinin ortalamalarına oranıdır. İdeal bir rezolüsyon için R_z 'nin 1.5 olması gerekir.



Şekil 3.2. İki Bileşenin Birbirinden Ayrılması

3.5.3. HPLC'nin Eczacılık Alanında Kullanımı

İlaç etken maddesinin hızlı, duyarlı ve güvenilir analizini yapmaya yarayan bir yöntemdir. Bu yöntemle saflık ve kalite kontrolü, stabilite tayini

ve reaksiyon sırasında reaksiyon ara ve sonuç ürünlerinin saptanması ile enansiyomer ayırımları sağlanabilmektedir.

Biyolojik materyallerde ilaç ve ilaç metabolitlerinin analizine de olanak sağlayan bu yöntemde, plazmadaki ilaç düzeyinin saptanması, doz ayarlanması ve biyoyararlılık gibi konularda çalışmalar yapılabilmektedir.

Sorular

1. Bir karışımı GC veya HPLC' den hangisiyle ayırım yapacağımıza nasıl karar verebiliriz?
2. HPLC' de kullanılan pompanın görevini yazınız ve sınıflandırarak açıklayınız.
3. Analitik ve preparatif olarak HPLC' de kullanılan kolonların özelliklerini sıralayınız.
4. Ön kolon ve koruyucu kolonlar ne amaçla kullanılırlar?
5. Kolon verimliliği nasıl tayin edilebilir?

3.6. KAPİLLER ELEKTROFOREZ (Capillary Electrophoresis) (CE)

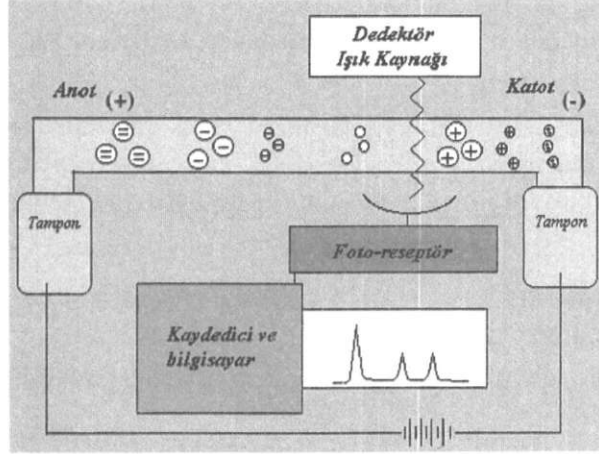
Elektroforez, bir elektrik alandaki iyonların mobilitesine dayanan bir ayırma tekniğidir. Bir komponentin hızı (mobilitesi), büyüklüğüne ve yüküne bağlıdır.

Elektroforetik teknikler 3 gruba ayrılır:

- 1- Kapiller elektroforez
- 2- Disk elektroforez
- 3- Jel elektroforez

Kapiller elektroforez (CE), yüklü taneciklerin (iyonlar, kolloidal tanecikler gibi) elektrik alanda farklı hızlarda hareket etmelerinden yararlanılarak ayrılmasına yarayan bir metottur. İlk kapiller elektroforez cihazı Tiselius tarafından geliştirilmiş ve bu çalışmanın karşılığı olarak da kendisine Nobel ödülü verilmiştir.

Temel aletsel yapı; bir yüksek voltaj güç desteği, bir erimiş silika kapiller, iki tampon rezervuarı, iki elektrot ve bir dedektörden oluşur (Şekil 3.3). Ayrıca bu alete otomatik numune verici, enjeksiyon apereyi, dedektör çeşitleri ve ısı kontrolü sağlayıcı bölümler ilave edilebilmektedir.



Şekil.3.3. Kapiller elektroforezin şeması

Kapiller elektroforezde bir kapiller boru belli pH'da iletken bir sıvı ile doldurulur. Bu, numunenin ayrılacağı tampon çözeltilidir. Numune kapillere injeksiyonla uygulanır. Kapiller üzerinde bir yüksek voltaj meydana getirilir ve oluşan elektrik alandan dolayı, numune bileşenleri kapiller boyunca farklı hızlarda hareket ederler. Pozitif bileşenler negatif elektroda, negatif bileşenler pozitif elektroda göç ederler. Kapillere belirli bir yerden bir dedektörle bakıldığında, önce hızlı olan bileşenlerin, daha sonra da yavaş olanların geçtiği görülür.

HPLC ve gaz kromatografisinde ayırıcı güç, numune bileşenlerinin stasyoner faza karşı olan affiniteleri arasındaki fark ya da kaynama noktaları arasındaki farktır. Her iki teknikte de en önemli faktör numune bileşeninin polaritesidir. Kapiller elektroforezde ise ayırıcı güç, iyonların büyüklüğüne karşı yüklerin oranıdır. Kolon boyunca olan bir akış değil, elektrik alan ayırmayı sağlar. Elektroforezin küçük çaplı kapillerlerde yapılması, yüksek elektrik alanlarının kullanımına olanak sağlar. Çünkü küçük çaplı kapiler üretilen ısıyı etkili bir şekilde dağıtır. Elektrik alanın artması etkin bir ayırma ve ayırma süresinin kısılmasını sağlar.

3.6.1. Sistem Elemanları

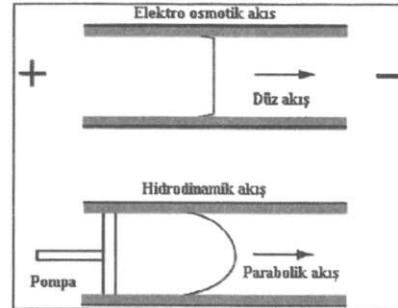
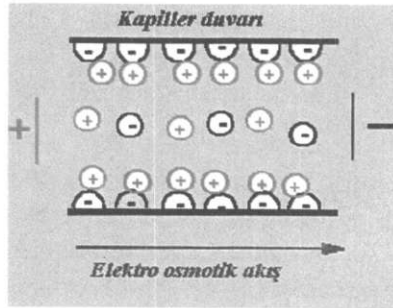
Kapiller borular, tipik olarak 50-75 μ m iç çapında ve 0.25-1m uzunluğundadırlar. Uygulanan potansiyel 20-30 kV'tır. Elektro osmotik akış nedeniyle, bütün numune bileşenleri negatif elektrot doğrultusunda hareket ederler. Numunenin çok küçük bir miktarı (pikolitre ve nanolitre düzeyinde) kapillerin pozitif ucuna enjekte edilir ve ayrılmış komponentler kapillerin

negatif ucu yakınlarında teşhis edilir. Kapiller elektroforez için genelde iki injeksiyon yöntemi kullanılır: Hidrodinamik ve elektrokinetik. Hidrodinamik injeksiyon kapillerin iki ucu arasına basınç farkı uygulanarak gerçekleştirilir. Elektrokinetik injeksiyonda, kapillerin pozitif ucu küçük bir kaptta bulunan numuneye daldırılır ve birkaç sn 5 kV'luk bir gerilim uygulanır. Böylece elektro osmotik akış ve iyonik göçün etkisi ile kapiller içine numunenin alınması sağlanmış olur. CE dedektörleri ise, HPLC'de kullanılanlara benzer ve bunlar absorpsiyon, floresans, elektrokimyasal dedektörlerdir.

3.6.2. Endo Osmotik Akış (EOA)

Kapillerler erimiş silikadan yapılıdır. Elektro osmotik akışın nedeni, silikada ve çözelti yüzeyleri arasında meydana gelen elektriksel çifte tabakadır. Silika , yüzeyinde silanol gruplarına sahiptir (Si - O - H). Bu gruplar asidiktir. Tampon çözeltide yüksek pH değerlerinde , kapiller duvarında bir çok negatif yük bulunur (Si - O⁻). Kapiller borunun yüzeyindeki bu negatif yük, tampon çözeltiden pozitif iyonları çeker. Bunun sonucu adı geçen elektriksel çifte tabaka meydana gelir. Kapiller borunun orta kısımlarında toplanan hareketli pozitif tanecikler, kapiller üzerine yüksek voltaj uygulandığında, negatif elektrot doğrultusunda göç etmeye başlar. Bunlar tampon sıvısını da beraberlerinde sürükler. Bu akışa Endo (Elektro) Osmotik Akış (EOA) denir. EOA negatif elektrot doğrultusundadır. pH ne kadar yüksek ise, daha çok negatif yük kapiller duvarında birikir ve daha çok pozitif yük de tampon sıvıda yer alır. Bu, daha güçlü bir EOA meydana getirir.

EOA'in akış profili tamamen düzdür (Şekil 3.4). Bu, HPLC ve GC'deki parabolik akış profilindeki gibi yaygın piklere neden olmaz (Şekil 3.5). Bu da CE'de yüksek bir rezolusyon elde edilmesinin nedenlerinden biridir.



Şekil.3.4. (Elektro) Endo Osmotik Akış Şekil.3.5. HPLC ve CE'de akış tipleri

3.6.3. Kapiller Elektforez ile Ayrılabilen Molekül Tipleri

Proteinler, peptidler, amino asitler, nükleik asitler, inorganik iyonlar, organik bazlar ve organik asitlerdir.

3.6.4. Kapiller Elektforezin Avantajları

Hızlı ve verimli ayırma sağlaması (1-45 dak.), küçük numune miktarının yeterli olması (0.1-1nl), yüksek selektivite, otomasyon, miktar tayini (lineer), tekrarlanabilirlik ve mass spektrometresiyle beraber kullanılabilir olmasıdır.

3.6.5. Kapiller Elektforezin Uygulamaları

3.6.5.1. Serbest Solusyon Kapiller Elektforez (Free Solution Capillary Electrophoresis-FSCE): Ayırımlar çoğunlukla çözünen üzerindeki bazik grupların protanasyonu veya asidik grupların pH kontrollü disosiyasyonuna bağlıdır. Bu iyon türleri, yük/kütle oranlarındaki farklılıklarına bağlı olarak ayrılırlar. Örneğin asidik ilaçların anyonlar gibi yüksek pH'larda ayrılmalarına rağmen bazik ilaçlar, kationlar gibi düşük pH'larda ayrılırlar. Nötral moleküller ayrılamazlar.

3.6.5.2. Kapiller Zon Elektforez (Capillary Zone Electrophoresis - CZE): Numune, tampon tarafından çevrelenen dar bir zon (şerit) halinde uygulanır. Elektrik alan uygulandığında, numune zonundaki her bir bileşen kendi mobilitelerine göre göç ederler. Bütün numune komponentleri saf materyale ait zonlar oluşturmak üzere ayrılırlar. Nötral moleküller ayrılamazlar.

3.6.5.3. Kapiller Jel Elektforez (Capillary gel electrophoresis - CGE): Bu teknikte kapiller iç tarafında bir jel matris materyal vardır. Farklı büyüklükte, fakat aynı mobiliteye sahip bileşenler bu teknikte ayrılır. Daha büyük olan komponentler jel içinde yavaş ilerleyecek ve kapiller içinden daha sonra geçecektir. Özellikle DNA ve protein ayırımları için sık kullanılan bir yöntemdir.

3.6.5.4. Miseller Elektrokinetik Kapiller Kromatografi (Micellar electrokinetic capillary chromatography -MECC): Nötral tanecikler kapiller boru içinde elektro osmotik akış hızında hareket ederler. Bundan dolayı da yüksüz taneciklerin ayrılması pek mümkün olmaz. Ancak ortama bir miktar surfaktan ilavesiyle düşük konsantrasyonlarda misel oluşumu ile nötral maddeler de ayrılabilirler.

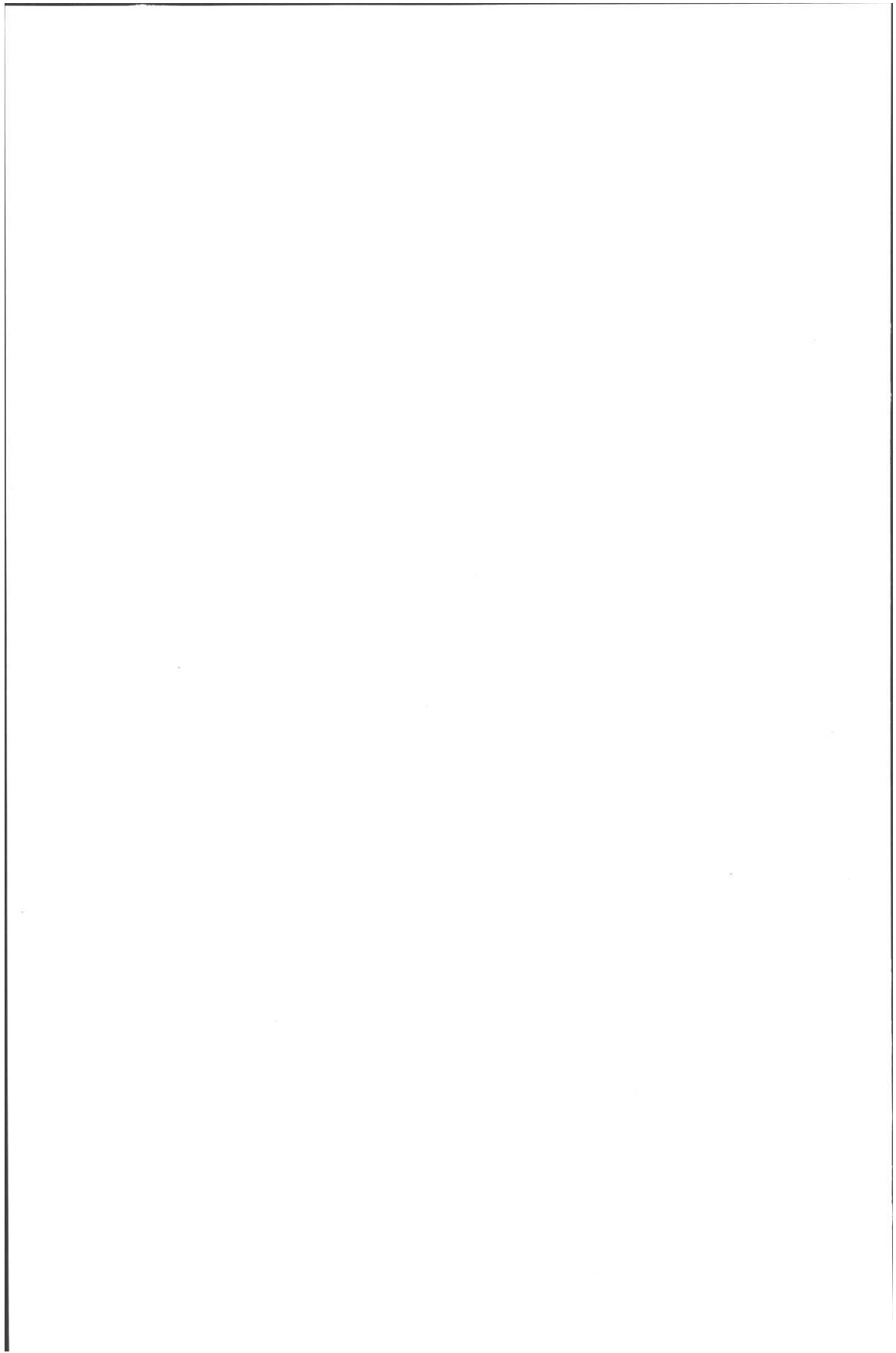
3.6.5.5. Kapiller İzoelektrik Odaklama (Capillary isoelectric focusing -CIEF): CIEF’de ayırma, bileşenlerin hızlarından çok izoelektrik noktalarındaki farklılıklara dayanır. Amfolitler adı verilen zwitter iyon, kapillerin iç tarafında bir pH gradienti oluşturmak için kullanılır. Bu yöntem; proteinler, peptidler, amino asitler gibi amfoterik maddelerin ayrılmasında kullanılır.

3.6.5.6. Kapiller Elektro Kromatografi (Capillary Electro Chromatography -CEC): Kapiller elektroforezin yüksek etkinliği mikro-HPLC’nin yüksek seçiciliği ile kombine edilebilir. CEC tekniğinde ayırma mekanizması, kromatografik ayrılma ve elektroforetik migrasyonun bir kombinasyonudur. HPLC ve CEC arasındaki tek fark, mobil fazın sürüklenmesi için HPLC’deki gibi bir basınç pompası değil, bir yüksek voltajın kullanılmasıdır.

3.6.5.7. Kapiller izotakofrez (Capillary Isotachopheresis -CITP): İzotakofrez “iso” (aynı) + “tacho” (hız) + “phoresis” (elektroforez) kelimelerinden meydana gelmiştir. CITP’de ayırma, numune bölgesi içindeki iyonların hızlarındaki farklılığa dayanır.

Sorular

1. Elektro osmotik akış nedir? Neden meydana gelir?
2. Kapiller elektroforezde nötral moleküller nasıl ayrılır?
3. Elektroforezde amino asitlerin ayrılmalarını pH neden etkiler?
4. Kapiller elektroforez ve HPLC’de maddelerin ayrılması hangi esaslara göre olmaktadır?
5. Kapiller elektroforezin uygulamalarını sınıflandırınız ve herbirini kısaca açıklayınız.



4. BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ ETKEN MADDE TASARIM VE GELİŞTİRME YÖNTEMLERİ

Organizmanın yapısı ve ilaç molekülünün organizmadaki yolculuğunun karmaşıklığı düşünüldüğünde, ilaç tasarımının zorlukları kolaylıkla görülebilir. Ayrıca günümüzde pekçok hastalığın (romatoid artrit, kanser, mental hastalıklar gibi) nedenleri tam olarak açıklanamamıştır ve bu hastalıklar için ilaç geliştirmek daha da güçtür. Bu zorlukların yanında, sentezi yapılan onbine yakın bileşikten ancak birkaçı ilaç olarak kullanıma girebilmektedir ve bunları geliştirebilmek için çok yüksek miktarlarda maliyet gerekmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı günümüzde rasyonel (akılcı) biçimde ilaç tasarlama zorunluluğu doğmuştur. Birçok fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmanın ve bunların hastalıklarla ilişkilerinin moleküler düzeyde anlaşılması, bazı reseptör ve yapılarının aydınlatılması bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemlerinin gelişmesine katkıda bulunmuştur.

Günümüzde bilgisayar destekli ilaç etken madde tasarımı çalışmaları başlıca iki yol ve yöntem aracılığı ile yürütülür.

1. Kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) analizleri
2. Moleküler modelleme teknikleri kullanılarak yürütülen çözümlenmeler.

4.1. KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ (QSAR)

Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR), kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri (yapısal/fizikokimyasal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle tanımlama işlemleridir.

QSAR analizlerinin amacı, ilaç etken maddesi olarak tasarlanan bileşiklerin moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkileri değerlendirerek, ideal ilaç etken maddesi olabilecek yeni molekülleri tasarlamaktır.

Bir seri bileşik üzerinden geliştirilen yapı-etki ilişkileri analiz denklemi kullanılarak henüz sentezi yapılmamış ve etkisi saptanmamış bir bileşiğin etki değerini tahmin etmek ve böylece daha iyi etki gösterebilecek yeni bir

bileşiği tasarlamak amacı ile kullanılabilir. Ancak, QSAR analizleri daha çok var olan bir bileşiğin toksisitesini azaltmak, seçilen bir bariyeri (örneğin kan-beyin bariyeri veya diğerleri) geçmek için optimum lipofilik özelliğe sahip lider yapıyı optimize etmek gibi amaçlar için yararlı olmuştur. QSAR çalışmalarında her çeşit biyolojik yanıt veri olarak kullanılabilir. Bunlar;

- 1- Afinite verileri: substrat veya reseptöre bağlanma
- 2- Hız sabiteleri: assosiyasyon, disosiyasyon
- 3- İnhibisyon sabiteleri: IC_{50} , enzim inhibisyon değerleri
- 4- Farmakokinetik parametreler: absorbsiyon, dağılım, metabolizma, atılım
- 5- İn vitro biyolojik aktivite verileri
- 6- İn vivo biyolojik aktivite verileri
- 7- İlaçların farmakodinamik verileri (ilaç-reseptör etkileşimi)
- 8- Toksik etki parametreleridir.

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analiz çalışmalarında kullanılan parametreler, ilaç reseptör etkileşimini sağlayan intramoleküler güçleri ve ilacın taşınma, dağılım gibi faaliyetlerini nicel olarak tanımlamak için kullanılan sabitelerdir.

Yapı-etki çalışmalarında kullanılan parametreler Tablo 4.1.'de yer almaktadır.

Tablo 4.1. Yapı-etki çalışmalarında kullanılan fizikokimyasal parametreler

FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELER	SEMBOLÜ
HİDROFOBİK PARAMETRELER	
Partisyon Katsayısı	$\log P, (\log P)^2$
Pi Sübstitüent Sabitesi	$\pi, (\pi)^2$
Sıvı-sıvı Kromatografi Dağılım Katsayısı	R_M
Hidrofobik Fragman Sabitesi	f
ELEKTRONİK PARAMETRELER	
İyonizasyon sabitesi	pK_a
Sigma Aromatik Sübstitüent Sabitesi	σ_m, σ_p
Modifiye σ Aromatik Sübstitüent Sabiteleri	$\sigma^+, \sigma^-, \sigma_1, \sigma_R, \sigma^0$
Sigma Alifatik Sübstitüent Sabitesi	σ^*
Sübstitüent Rezonans Etkisi	R
Sübstitüent Alan Etkisi	F

Tablo 4.1.'in devamı

KUANTUM MEKANİK PARAMETRELER	
Atomik σ Elektron Ağı Yüğü	q^σ, Q^σ
Atomik π Elektron Ağı Yüğü	q^π, Q^π
Nükleofilik Süperdelokalize Durum	S_r^N
Elektrofilik Süperdelokalize Durum	S_r^E
Endüşük Boş Moleküler Orbital Enerjisi	E_{LUMO}
Enyüksek Dolu Moleküler Orbital Enerjisi	E_{HOMO}
STERİK PARAMETRELER	
Sterik Süstitüent Sabitesi	E_S
Molar Volüm	MV
Molar Refraktivite Süstitüent Sabitesi	MR
Moleküler Ağırlık	MW
Van der Waals Yarıçapı	R
Sterimol Genişlik ve Uzunluk Parametreleri	L, B_1-B_4

Kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışmalarında fizikokimyasal parametrelerin dışında kullanılan yapısal (indikatör) değişkenlerde söz konusudur. Yapısal parametre kantitatif yapı-etki ilişkileri analizinin uygulandığı kimyasal bileşiklerin moleküler yapılarında yer alan herhangi bir konum eğer yeterli sayıda süstitüent değişimini içermiyorsa kullanılmaktadır. İndikatör değişkenler (yapısal parametreler) analizlenen moleküldeki süstitüent (niteliğin) var veya yok olmasına göre sırasıyla "1" veya "0" olarak belirlenir.

QSAR çalışmalarında en fazla kullanılan ve ilgi gösterilen fizikokimyasal nitelik lipofilik özellik olmuştur. Lipofilite su ve yağ fazı arasındaki dağılıma olarak tanımlanabilir. Bu dağılımı gösteren parametreler $\log P$ ve R_M 'dir.

4.1.1. $\log P =$ Partisyon katsayısı

Kimyasal bileşimin lipit-su tabakaları arasına dağılan konsantrasyonunu ifade eden bir parametredir. Bu amaçla en uygun solvan sisteminin 1-oktanol / su olduğu bulunmuştur.

Su olarak, fizyolojik pH'yı (pH=7.4) taklit etmek üzere hazırlanan tampon çözelti ifade edilir.

1-Oktanol'ün organizmadaki lipit katmanının bir modeli olarak seçilmesinin ve uygun oluşunun nedeni, uzun alkil zinciri ve polar hidroksil

(OH) grubu nedeniyle hidrofobik kuyruk ve polar bir başlık taşıyan hücre membranı lipitlerine güzel bir örnek oluşudur. 1-oktanolün taşıdığı OH grubu hidrojen bağı oluşumunda alıcı ve verici özelliğe sahiptir ve çok çeşitli polar gruplar ile etkileşebilir. 1-oktanol düşük buhar basıncına sahiptir. Böylece ölçümlerin tekrarlanabilmesine imkan verir. 1-oktanol geniş bir UV geçirgenlik aralığına sahiptir ve içinde çözünen pek çok bileşiğin kantitatif olarak miktarının saptanmasını kolaylaştırır.

4.1.1.1.Partisyon Katsayısı (Log P) Hesabı

1- Fragmantasyon yöntemi ile teorik Log P hesabı :

Hanch ve arkadaşları tarafından hesaplanan çeşitli atom ve atom gruplarına (çeşitli fragmanlara) ait hidrofobik etki değerlerinin toplamından yararlanılarak molekülün hidrofobik sabite (Log P) değerinin teorik olarak hesaplanma yöntemini içerir.

Matematiksel ifade şekilleri olarak aşağıdaki semboller ve ifadeler kullanılmıştır.

f_b = zincirdeki fragmanlarla tek bağ arasındaki etkileşme

f_b = halkadaki fragmanlarla tek bağ arasındaki etkileşme

f_{cbr} = zincirdeki dallanma

f_{gbr} = gruptaki dallanma (Yapıda H atomu yerine polar fragmanların yer alması durumunda kullanılır.)

f_ϕ = bir aromatik halkaya tutunan bir fragman

$f_{\phi\phi}$ = iki aromatik halkaya tutunan bir fragman

Bazı atom ve atom grupları için saptanan Log P katkı değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Düzenlenmiş Fragman (parça) sabiteleri

A	
$f_H = 0.225$	$f_b = - 0.12$ tek bağ (zincir ile fragman arasındaki)
$f_{CH_3} = 0.89$	$f_b = - 0.09$ tek bağ (halka ile fragman arasındaki)
$f_{CH_2} = f_{CH_3} - f_H = 0.66$	$f_{cbr} = - 0.13$ (zincirdeki dallanma)
$f_{CH} = f_{CH_2} - f_H = 0.43$	$f_{gbr} = -0.22$ (gruptaki dallanma)
$f_C = f_{CH} - f_H = 0.20$	

Tablo 4.2.'nin devamı.

Polar grup	B		
	Fragman sabiteleri		
	f	f _φ	f _{φφ}
- Br	0.20	1.09	
- Cl	0.06	0.94	
- F	-0.38	0.37	
- I	0.60	1.35	
- N <	-2.16	-1.17	-1.29
- NO ₂	-1.26	-0.02	
- O -	-1.81	-0.57	0.53
- S -	-0.79	0.03	0.77
- NH -	-2.11	-1.03	-0.18
- NH ₂ -	-1.54	-1.00	
- OH	-1.64	-0.40	
- CN	-1.28	-0.34	
- C (=O)N <	-3.20	-2.82	-2.09
- C (=O)NH	-2.71	-1.81	-1.06
- C ₆ H ₅	1.90		

Bazı moleküller için örnek hesaplamalar :

1) İzobutan



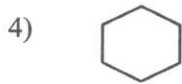
$$3 f_{\text{CH}_3} + 1 f_{\text{CH}} + 2 f_b + 2 f_{\text{cbr}} = 3(0.89) + (0.43) + 2(-0.12) + 2(-0.13) \\ = 2.73 \text{ (bulunan log P : 2.76)}$$



$$3 f_{\text{CH}_2} + 2 f_b = 3(0.66) + 2(-0.09) \\ = 1.80 \text{ (bulunan log P : 1.72)}$$



$$5 f_{\text{CH}_2} + 4 f_b = 5(0.66) + 4(-0.09) \\ = 2.94 \text{ (bulunan log P : 3.00)}$$



$$6 f_{\text{CH}_2} + 5 f_b = 6(0.66) + 5(-0.09) \\ = 3.44 \text{ (bulunan log P : 3.44)}$$

$$\begin{aligned}
 5) \text{ C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} & f_{\text{C}_6\text{H}_5} + 2 f_{\text{CH}_2} + f_{\text{OH}} + 2f_b \\
 & = (1.90) + 2 (0.66) + (-1.64) + 2 (-0.12) \\
 & = 1.34 \text{ (bulunan log P : 1.36)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 6) \text{ C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 & f_{\text{C}_6\text{H}_5} + 2 f_{\text{CH}_2} + f_{\text{NH}_2} + 2f_b \\
 & = (1.90) + 2 (0.66) + (-1.54) + 2 (-0.12) \\
 & = 1.44 \text{ (bulunan log P : 1.41)}
 \end{aligned}$$

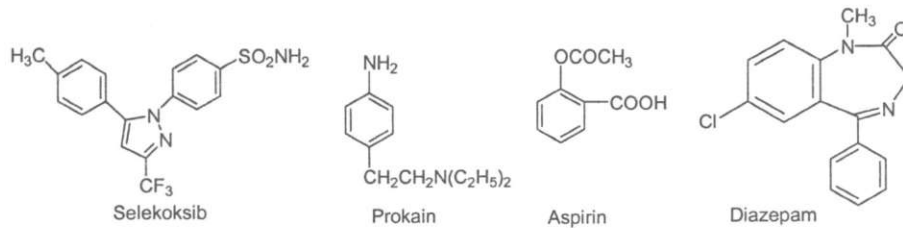
$$\begin{aligned}
 7) \text{ C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} & f_{\text{C}_6\text{H}_5} + 2 f_{\text{CH}_2} + f_{\text{Cl}} + 2f_b \\
 & = (1.90) + 2 (0.66) + (0.06) + 2 (-0.12) \\
 & = 3.04 \text{ (bulunan log P : 2.95)}
 \end{aligned}$$

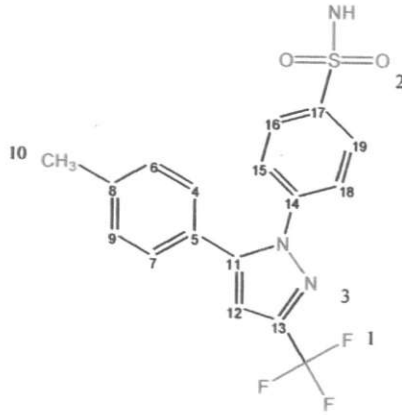
$$\begin{aligned}
 8) \text{ HOCH(CH}_3)_2 & \\
 2 f_{\text{CH}_3} + 1 f_{\text{CH}} + f_{\text{OH}} + 2 f_b + f_{\text{gbr}} & = 2 (0.89) + (0.43) + (-1.64) + \\
 2 (-0.12) + (-0.22) & = 0.11 \text{ (bulunan log P : 0.05)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 9) \text{ H}_2\text{NC(CH}_3)_3 & \\
 3 f_{\text{CH}_3} + 1 f_{\text{C}} + f_{\text{NH}_2} + 3 f_b + 2 f_{\text{gbr}} & = 3 (0.89) + (0.20) + (-1.54) + \\
 3 (-0.12) + 2 (-0.22) & = 0.53 \text{ (bulunan log P : 0.40)}
 \end{aligned}$$

2- ACD Log P programı kullanılarak bilgisayarla dağılım katsayısı hesabı :

Aşağıda yer alan moleküller ACD(Advanced Chemistry Development)/Labs firmasının ChemSketch çizim programı ile çizilerek Log P modülü kullanılmak suretiyle hidrofobik parametrelerden Log P değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4'de yer almaktadır.





Increments of the functional groups:

1.	+1.0207	(experimental value)
2.	-1.4434	(experimental value)
3.	-2.1474	(experimental value)

Increments of the carbon atoms:

4.	+0.3697	(experimental value)
5.	-0.0793	(experimental value)
6.	+0.3697	(experimental value)
7.	+0.3697	(experimental value)
8.	-0.0793	(experimental value)
9.	+0.3697	(experimental value)
10.	+0.9091	(experimental value)
11.	-0.0793	(experimental value)
12.	+0.3697	(experimental value)
13.	-0.0793	(experimental value)
14.	-0.0793	(experimental value)
15.	+0.3697	(experimental value)
16.	+0.3697	(experimental value)
17.	-0.0793	(experimental value)
18.	+0.3697	(experimental value)
19.	+0.3697	(experimental value)

Interactions through aromatic system:

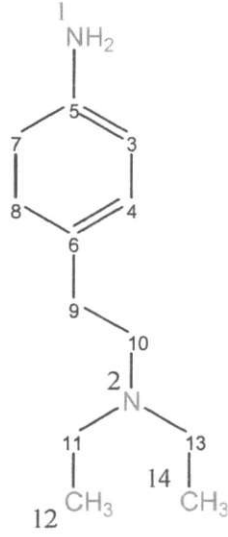
1-5	+0.4000	(experimental value)
1-3	+0.4000	(experimental value)
3-5	+0.1500	(experimental value)
2-3	0.0000	(assumed value)

Increments of the ring interactions

5-11	+0.4371	(experimental value)
3-14	+0.4371	(experimental value)

Calculated logP: 3.01-0.86

Şekil 4.1. Celecoxib'in ACD Log P hesabıyla dağılım katsayısı hesabı



Increments of the functional groups:

1.	-0.8330	<i>(experimental value)</i>
2.	-2.6645	<i>(experimental value)</i>

Increments of the carbon atoms:

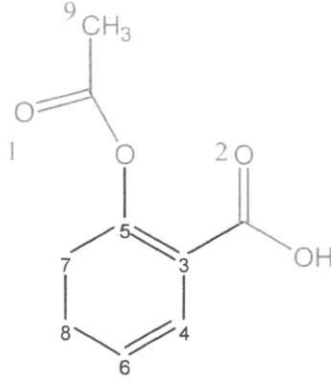
3.	+0.3697	<i>(experimental value)</i>
4.	+0.3697	<i>(experimental value)</i>
5.	-0.0793	<i>(experimental value)</i>
6.	-0.0793	<i>(experimental value)</i>
7.	+0.3697	<i>(experimental value)</i>
8.	+0.3697	<i>(experimental value)</i>
9.	+0.5314	<i>(experimental value)</i>
10.	+0.5314	<i>(experimental value)</i>
11.	+0.5314	<i>(experimental value)</i>
12.	+0.9091	<i>(experimental value)</i>
13.	+0.5314	<i>(experimental value)</i>
14.	+0.9091	<i>(experimental value)</i>

Interactions through aliphatic system:

2-6	+0.2695	<i>(approximated value)</i>
-----	---------	-----------------------------

Calculated logP: 2.04 ± 0.24

Şekil 4.2. p-Amino-2-dietyl amino etil benzen'in ACD Log P hesabıyla dağılım katsayısı hesabı



Increments of the functional groups:

1.	-1.1231	(experimental value)
2.	+0.1253	(experimental value)

Increments of the carbon atoms:

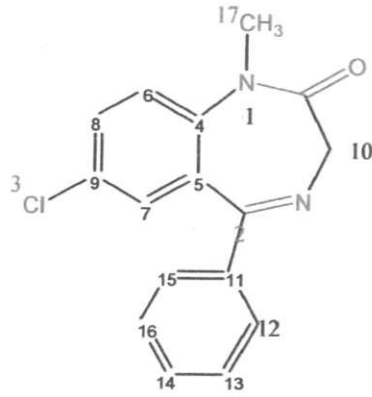
3.	-0.0793	(experimental value)
4.	+0.3697	(experimental value)
5.	-0.0793	(experimental value)
6.	+0.3697	(experimental value)
7.	+0.3697	(experimental value)
8.	+0.3697	(experimental value)
9.	+0.9091	(experimental value)

Interactions through aromatic system:

1-2	-0.0416	(experimental value)
-----	---------	----------------------

Calculated logP: 1.19 ± 0.23

Şekil 4.3. Aspirin'in ACD Log P hesabıyla dağılım katsayısı hesabı



	<i>Increments of the functional groups:</i>	
1.	-1.1700	(experimental value)
2.	-1.9000	(experimental value)
3.	+1.0441	(experimental value)
	<i>Increments of the carbon atoms:</i>	
4.	+0.0840	(experimental value)
5.	+0.0840	(experimental value)
6.	+0.3697	(experimental value)
7.	+0.3697	(experimental value)
8.	+0.3697	(experimental value)
9.	-0.0793	(experimental value)
10.	+0.5643	(experimental value)
11.	-0.0793	(experimental value)
12.	+0.3697	(experimental value)
13.	+0.3697	(experimental value)
14.	+0.3697	(experimental value)
15.	+0.3697	(experimental value)
16.	+0.3697	(experimental value)
17.	+0.9091	(experimental value)
	<i>Interactions through aromatic system:</i>	
2-3	+0.1000	(experimental value)
1-3	+0.2400	(approximated value)
1-2	-0.1900	(approximated value)
	<i>Interactions through aliphatic system:</i>	
1-2	+0.4000	(experimental value)
	Calculated logP: 2.96 ± 0.46	

Şekil 4.4. Diazepam'ın ACD Log P hesabıyla dağılım katsayısı hesabı

3- Deneysel yöntemle Log P değerinin hesaplanması

Log P Çalışmalarında kullanılacak olan 1-oktanol ve tampon çözeltilerin hazırlanışı:

20.4 g potasyum dihidrojen fosfat, 53.72 g disodyum hidrojen fosfat.12 H₂O tartılarak ayrı ayrı su ile 1000 ml'ye tamamlanır. Böylece her birinden 0.15 M çözelti hazırlanmış olur. 250 ml tampon çözelti hazırlamak için 0.15 M potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄)çözeltisinden 49 ml, disodyum hidrojen fosfat (Na₂HPO₄) çözeltisinden 201 ml alınarak karıştırılır ve çözeltinin pH'ı pH metrede ölçülerek fizyolojik pH ile uyumlu olduğu görülür. Hazırlanan bu tampon çözeltiden 250 ml alınarak 1 L'lik ayırma hunisine aktarılır. Üzerine 250 ml 1-oktanol ilave edilir. Uygun şekilde karıştırılarak solvanların birbiri içerisinde doyması sağlanır. Daha sonra yağlı (tampon çözelti ile doyurulmuş 1-oktanol) ve sulu (1-oktanol ile doyurulmuş tampon çözelti) fazlar birbirinden ayrılır.

Bu şekilde;

1-oktanol (tampon çözelti ile doyurulmuş)

tampon çözelti (1-oktanol ile doyurulmuş) hazırlanmış olur.

Deneyin Yapılışı:

10 mg civarında tam tartılmış dağılma katsayısı tayin edilecek olan bileşik 50 ml'lik bir balon jöjeye aktarılır. 1-oktanol ile 50 ml'ye tamamlanır (A çözeltisi). Bu çözeltiden 10 ml alınıp kapaklı bir erlen içine aktarılır. Daha sonra üzerine 10 ml tampon çözelti ilave edilir. Erlen içine uygun büyüklükte bir magnet atılarak 37°C'lik (vücut ısısı) su banyosunda magnetik karıştırıcı üzerinde 1 saat karıştırılır. Bu süre sonunda erlen içeriği santrifüj edilerek 1-oktanol ve su (sulu tampon çözelti) tabakaları ayrılır. Oktanol tabakasından 1 ml alınarak 1-oktanol ile 20 ml'ye tamamlanır. Bu çözeltinin 190-400 nm arasında alınan UV spectrumunda maksimum verdiği dalga boyundaki absorbans değeri (y₁) belirlenir.

Standart çözeltilerin ve kalibrasyon eğrisinin hazırlanması :

Deneye başlarken hazırlanan (A) çözeltisinden 3 ayrı balonjöjeye 1'er ml aktarılır. Daha sonra balonjölere 1-oktanol ile ayrı ayrı 20, 30 ve 40 ml'ye tamamlanır. Hazırlanan standart çözeltilerin UV spektrumları 190-400 nm arasında alınır ve maksimum verdikleri dalga boyundaki absorbans değerleri okunur.

Elde edilen absorbans değerleri kullanılarak iki ayrı çalışma yapılabilir.

1-Regresyon analizi yöntemi:

Matematiksel olarak 0 noktasından geçen $y = ax + b$ doğru denklemi kullanılarak uygulanan bu yöntemde y (standart çözeltinin absorbanı) yerine, çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanmış olan standart çözeltilerin absorbanı değerleri, x yerine bu çözeltilerin konsantrasyon değerleri konularak a ve b değerleri bulunur.

Daha sonra $\log P$ değeri tayin edilecek olan bileşiğin UV spektrumunda maksimum verdiği dalga boyundaki absorbanı değeri (y_1)

$y_1 = ax_1 + b$ denkleminde y_1 (örneğin absorbanı) yerine konularak ve daha önce bulunmuş olan a ve b değerleri de yerine konularak x_1 yani; oktanol tabakasına geçen bileşik konsantrasyonu (miktarı) bulunmuş olur.

Su tabakasına geçen bileşik miktarı;

1/20 oranında hazırlanmış olan standart çözelti içindeki bileşik miktarından x_1 miktarı çıkarılarak bulunur.

Elde edilecek sonuçların güvenilir olabilmesi için regresyon analizi çalışmalarında elde edilen (korelasyon katsayısı)² (r^2) değerinin 1'e yakın olması gerekmektedir. Bu da çalışmaların uygun konsantrasyonlarda dikkat ve özenle yapılması ile sağlanabilir.

1- Grafik Yöntemi:

Çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanmış olan standart çözeltilerin konsantrasyon değerleri x eksenine (absise), ölçülen absorbanı değerleri y eksenine (ordinata) yerleştirilir. Daha sonra standart kalibrasyon eğrisi çizilir. Bu eğrinin Lambert- Beer kanununa uygun, yani absorbanı ile konsantrasyon arasında düzgün doğrusal bir ilişki olduğunu gösteren '0' noktasından geçen bir doğru olması gerekmektedir.

Daha sonra numunenin absorbanı değeri (y_1) grafikte işaretlenerek oktanol tabakasına geçen bileşik konsantrasyonu (miktarı) x_1 bulunur. Su tabakasına geçen bileşik miktarı regresyon analizi yönteminde belirtildiği gibi hesaplanır.

Her bileşik için bulunmuş olan 1-oktanol ve su tabakasına geçen bileşik miktarları aşağıda verilen formülde yerine konularak $\log P$ değerleri bulunur.

$$\log P = \log \frac{\text{Oktanöl tabakasına geçen bileşik miktarı}}{\text{Su tabakasına geçen bileşik miktarı}}$$

4.1.2. R_M Tayini

Kromatografik R_M değerleri, kimyasal yapı ile biyolojik etki arasındaki ilişkilerin araştırıldığı çalışmalarda kullanılan bir diğer parametredir. R_M değerleri bileşiklerin lipofilik özelliklerini kabaca tahmin etmek konusunda yararlıdırlar.

İnce tabaka kromatografisi (İTK) yöntemi kullanılan R_M tayini çalışmalarında

1-oktanol (veya uygun olan başka bir lipofilik solvan) ile doyurulmuş plakların organizmadaki lipit fazı temsil ettiği düşünölür.

İTK plaklar üzerine R_M değeri tayin edilecek olan bileşikler tatbik edilir. Bu plaklar üzerindeki bileşikler organizmadaki sulu fazı temsil ettiği düşünölen hareketli bir faz ile sürüklenir. Elde edilecek olan R_f değerleri bileşiklerin lipofilik özelliklerine yani kimyasal yapılarına göre birbirinden farklı olacaktır. Bulunan R_f değerleri aşağıdaki formölde yerine konularak R_M değerleri elde edilir.

$$R_M = \log(1/R_f - 1)$$

Log P çalışmalarına göre daha kolay ve daha az zaman alan R_M çalışmalarının ayrıca aşağıda belirtilen üstünlükleri vardır.

- Geniş aralıkta hidrofilik ve hidrofobik özelliğe sahip bileşikler ile çalışılabilir.
- Eser miktarda madde ile çalışabilmeye imkan verir.
- Pratik olarak çözünürlüğü olmayan bileşiklerin R_M değerlerinin saptanması problem yaratmaz.
- R_M değeri saptanacak olan bileşiğin mutlaka çok saf olması gerekmez.
- Birçok bileşiğin R_M değeri bir arada (aynı plak üzerinde) saptanabilir.
- R_M değerlerinin, log P değerleri ile uyumlu bir ilişkisi vardır.
- Önemli bir dezavantajı tekrarlanabilme özelliğinin %100 olmayışıdır.

Bileşiklerin R_M Değerlerinin Saptanması:

Tampon özelti log P'nin deneysel yöntemle bulunuşunda anlatıldığı gibi hazırlanır. Hazırlanan bu tampon çözeltiden 250 ml alınarak 1 L'lik

ayırma hunisine aktarılır. Üzerine 250 ml 1-oktanol ilave edilir. Uygun şekilde karıştırılarak solvanların birbiri içerisinde doyması sağlanır. Daha sonra yağlı (tampon çözelti ile doyurulmuş 1-oktanol) ve sulu (1-oktanol ile doyurulmuş tampon çözelti) fazlar birbirinden ayrılır.

R_M çalışmalarında kullanılacak olan 1-oktanol (tampon çözelti ile doyurulmuş) ve tampon çözelti (1-oktanol ile doyurulmuş) hazırlanmış olur.

R_M Çalışmasında:

Sabit faz: 1-oktanol ile doyurulmuş plaklar

Hareketli faz: Tampon çözeltinin, su ile karışabilen ve R_M tayini yapılacak olan bileşikler için uygun olan bir solvan ile uygun orandaki karışımıdır.

Örnek:

Etanol : Tampon çözelti (50 : 20) veya (85 : 15)

Aseton : Tampon çözelti (75 : 25) veya (90 : 10)

Deneyin yapılışı :

İçinde uygun miktarda 1-oktanol : eter (5 : 95) (v/v) solvan sistemi bulunan kromatografi tankına silikajel ile hazırlanmış kromatografi plağı yerleştirilerek, yaklaşık 3 saat solvan sistemi içinde doyurulur. Bu sürenin sonunda plak tanktan çıkarılır. Normal oda ısısında eteri uçurulur. Bu şekilde organizmadaki lipit fazı temsil edebileceği düşünülen 1-oktanol ile doyurulmuş plaklar elde edilir.

Bileşiklerin 10^{-3} M konsantrasyonda uygun bir çözücü içinde hazırlanmış çözeltilerinden, 1-oktanol ile doyurulmuş kromatografi plakları üzerinde ayrı ayrı noktalara üçer damla tatbik edilir. Daha sonra plak, içinde hareketli faz olarak kullanılan solvan sistemi bulunan kromatografi tankına yerleştirilir. Hareketli faz plak üzerinde yeterli seviyeye yükselince plak çıkarılır ve 105 °C'lik etüvde kurutulur. Lekelerin belirlenmesi için; UV ışığından, DragendoRf belirtecinden, iyot buharından ya da uygun olan başka belirteçlerden yararlanılır. Her bileşiğin Rf değerleri ayrı ayrı hesaplanır. Bulunan bu değerler formülde yerine konularak bileşiklerin R_M değerleri hesaplanır.

4.1.3.Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) Analizleri

1960'lı yıllarda iki ayrı kantitatif yapı aktivite ilişkileri analiz yöntemi geliştirilmiştir. Birisi Hansch ve Fujita, diğeri Free ve Wilson tarafından olmak üzere geliştirilen bu metodlar, biyolojik aktivite ile fizikokimyasal parametreler ve yapısal parametreler arasında ilişkileri analizlerler.

QSAR metodları araştıracının kendisi tarafından uygun olduğu veya olabileceği düşünülerek seçilen ve istatistiksel kurallar ile de uygunluğu saptanan moleküler nitelik (yapısal ve/veya fizikokimyasal özellik) değerleri ile biyolojik etki arasındaki ilişkiye dayanan hipotezleri ispatlamak için geliştirilen metodlardır.

4.1.3.1.Hansch Analiz Metodu

Kimyasal bileşiğe ait moleküler nitelikler olarak fizikokimyasal parametrelerin kullanıldığı QSAR analizlerinde Hansch tarafından geliştirilen korelasyon denklemi biyolojik etki ile yapı arasındaki ilişkileri en iyi açıklayan denklem olmuştur.

Hansch, geliştirdiği analiz metodunda homolog bir seri içerisindeki bileşiklerin gözlenen biyolojik etkilerinin, bu bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerinin bir fonksiyonu olduğunu ifade ederek aşağıda verilen formülü geliştirmiştir.

$$\text{biyolojik etki} = f(\text{hidrofobik}) + f(\text{elektronik}) + f(\text{sterik}) + c(\text{sabite})$$

Böylece homolog bir dizin içerisindeki moleküllerdeki süstitüentlerin elektronik, sterik, hidrofobik ve diğeri değişik özelliklerinin biyolojik etki üzerine gösterdikleri olası katkıların kantitatif değerleri bulunabilmektedir. Böylece, güçlü aktivite için gerekli olan fizikokimyasal özelliklerin belirlenmesi ve buna uygun olarak gerekli yapısal modifikasyonların gerçekleştirilerek lider bileşiğe ulaşmak mümkün olabilir.

Hansch analizleri, sentezleri gerçekleştirilen bir seri kimyasal bileşiğin gözlenen biyolojik etkileri ile nicel olarak belirlenen fizikokimyasal özelliklerini gösteren parametrik değerler arasındaki ilişkilerinin bilgisayar aracılığı ile gerçekleştirilen istatistiksel metodlarla çözümüne dayanmaktadır. Daha çok homolog bir dizin içerisinde yürütülen Hansch analiz metodu, matematiksel olarak aşağıda verildiği şekilde tanımlanabilir.

$$Y \text{ (biyolojik aktivite)} = k_0 + k_1X_1 + k_2X_2 + \dots + k_nX_n$$

X_{1-n} = Parametrik değerler şeklindeki fizikokimyasal sabiteler

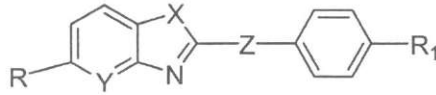
k_{1-n} = Fizikokimyasal özelliğin biyolojik aktiviteye olan + veya - katkısını tanımlayan sabiteler (regresyon katsayıları)

k_0 = Açıklanamayan artık kısmın biyolojik aktiviteye olan katkısını gösteren sabit (korelasyon sabiti)

$$Y = \text{Log } 1/C = \text{Logaritmik olarak bulunan biyolojik etki}$$

Sentezlenen Bir Seri Bileşiğin Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi

Bir seri 2,5-disübstitüe benzimidazole, benzoksazol ve 2-sübstitüe oksazolo (4,5-*b*) piridin türevleri (Şekil) sentezlemiş ve *K. pneumoniae*'ye karşı in vitro olarak test edilmişlerdir. Elde edilen aktivite sonuçlarından yararlanarak çoklu regresyon analiz yöntemi kullanılarak bilgisayar yardımı ile bileşiklerin kantitatif yapı-etki ilişkileri **Hansch analiz yöntemi** uygulanarak açıklanmıştır (Farmasötik Kimya Anabilim Dalımızda yapılmış bir çalışmadır).



I = X: NH, Y: CH, Z: CH₂ or
 II = X: O, Y: CH, Z: CH₂ or
 III = X: O, Y: N, Z: -

Bileşiklere ait fizikokimyasal parametreler, daha önceden hesaplanan ve kaynaklarda yer alan verilerden alınmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları, bileşiklere ait bazı fizikokimyasal parametreler ve aktivite sonuçları **Tablo 4**'de yer almaktadır. **Stat Graphics** istatistik programı kullanılarak bileşiklere ait tüm fizikokimyasal parametreler ve aktivite sonuçları bilgisayara yüklenmiş ve ileri basamaklı çoklu regresyon analizi kullanılarak sonuçların istatistiksel anlamı kontrol edilmiştir.

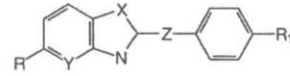
Hesaplamalara **Hansch denklemi** kullanılarak adım adım geliştirilen eşitlikler şeklinde optimum sonuç alınıncaya kadar devam edilmiştir. Elde edilen sonuçlar **Tablo 4.3.**'de açıklanmıştır. **Tablo 4.3.**'de yer alan **eşitlik 1**, $R^2 = \%97$ ve $p < 0.001$ değerleri ile en uygun korelasyon (doğrusal ilişki) elde edilmiştir. **Eşitlik 1** incelendiğinde, bitişik halka sistemindeki R grubunun *K. pneumoniae*'ye karşı biyolojik etkinlik için önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bu pozisyonda hidrojen yakalayıcı özellikteki ($H_{ACCEPT,R}$) sübstitüentlerin aktivite üzerinde artırıcı (pozitif) etki sağladığı anlaşılmaktadır. Ayrıca bu eşitlik, R gruplarının negatif alandaki elektronik etkileşimleri de R (F_R) etkinliği artırmaktadır.

Bu bulgulara ilaveten yapısal parametrelerin I_X , I_Y , I_Z 'in de aktivite için belirleyici olduğu görülmektedir (bak. Sayfa 59). p-Süstitüe fenil yapısı ile bitişik halka sistemi arasındaki metilen grubunun (I_Z) önemli olduğu ve aktivitede artış sağladığı tespit edilmiştir. Diğer yapısal parametreler olan I_X ve I_Y , oksazolo(4,5-b)piridin halka sisteminin diğer heterosiklik çekirdeklere göre tercih edilmesi gereğini belirtmektedir.

Diğer yandan aktivite ile R_1 grubu ve fenil halkasının p-konumunun veya benzil yöresindeki süstitüsyonun arasında herhangi belirgin bir istatistiksel ilişki bulunmamıştır.

Özet olarak analiz sonucunda *K. pneumoniae*'ye karşı etkili öncü bileşik 2 no'lu konumunda benzil grubu içeren oksazolo (4,5-b) piridin yapısı olduğu belirlenmiştir. Bitişik halka sisteminde 5. konumda yer alan R yerinde negatif alan etkisi oluşturan ve hidrojen akseptör özelliği olan bir süstitüentün bulunmasının, aktiviteyi arttıracığı bulunmuştur.

Tablo 4.3. 2,5-Disübstitüe benzimidazol, benzoksazol ve 2-sübstitüe oksazolo (4,5-b) piridin türevleri ve eşitlik 1'de kullanılan parametreler



Bileşik R	R ₁	X	Y	Z	H _{ACCEPT,R}	F _R	I _X	I _Y	I _Z	MIC (µg/ml)	Gözlenen ^a	Hesaplanan ^b	Artan	
1	H	H	O	CH	-	0	0.00	0	0	0	12.5	4.1936	4.2445	-0.0509
2	H	OCH ₃	O	CH	-	0	0.00	0	0	0	12.5	4.2557	4.2445	0.0112
3	H	C(CH ₃) ₃	O	CH	-	0	0.00	0	0	0	12.5	4.3033	4.2445	0.0588
4	H	NH ₂	O	CH	-	0	0.00	0	0	0	12.5	4.2538	4.2445	-0.0187
5	H	NHCH ₃	O	CH	-	0	0.00	0	0	0	12.5	4.2538	4.2445	0.0093
6	Cl	CH ₃	O	CH	-	0	0.41	0	0	0	25	3.9889	4.0491	-0.0602
7	Cl	C ₂ H ₅	O	CH	-	0	0.41	0	0	0	25	4.0132	4.0491	-0.0359
8	Cl	C(CH ₃) ₃	O	CH	-	0	0.41	0	0	0	25	4.0580	4.0491	0.0089
9	Cl	NHCOCH ₃	O	CH	-	0	0.41	0	0	0	25	4.0595	4.0491	0.0104
10	Cl	NHCH ₃	O	CH	-	0	0.41	0	0	0	25	4.0148	4.0191	-0.0343
11	Cl	Cl	O	CH	-	0	0.41	0	0	0	25	4.0238	4.0191	-0.0253
12	Cl	NO ₂	O	CH	-	0	0.41	0	0	0	25	4.0624	4.0191	0.0133
13	NO ₂	H	O	CH	-	1	0.67	0	0	0	12.5	4.2837	4.3253	-0.0416
14	NO ₂	CH ₃	O	CH	-	1	0.67	0	0	0	12.5	4.3083	4.3253	-0.0170
15	NO ₂	C(CH ₃) ₃	O	CH	-	1	0.67	0	0	0	12.5	4.3718	4.3253	0.0495
16	NO ₂	NH ₂	O	CH	-	1	0.67	0	0	0	12.5	4.3100	4.3253	-0.0153
17	NO ₂	Cl	O	CH	-	1	0.67	0	0	0	12.5	4.3418	4.3253	0.0165
18	NO ₂	Br	O	CH	-	1	0.67	0	0	0	12.5	4.4070	4.3253	0.0817
19	NH ₂	H	O	CH	-	1	0.02	0	0	0	6.25	4.5269	4.6351	-0.1082
20	NH ₂	C ₂ H ₅	O	CH	-	1	0.02	0	0	0	6.25	4.6060	4.6351	-0.0291
21	NH ₂	NO ₂	O	CH	-	1	0.02	0	0	0	6.25	4.6142	4.6351	-0.0209
22	NH ₂	Br	O	CH	-	1	0.02	0	0	0	6.25	4.7197	4.6351	0.0846

23	NH ₂	F	O	CH	-	1
24	NH ₂	N(CH ₃) ₂	O	CH	-	1
25	CH ₃	CH ₃	O	CH	-	0
26	CH ₃	C ₂ H ₅	O	CH	-	0
27	CH ₃	OCH ₃	O	CH	-	0
28	CH ₃	F	O	CH	-	0
29	CH ₃	NHCOCH ₃	O	CH	-	0
30	CH ₃	NHCH ₃	O	CH	-	0
31	CH ₃	N(CH ₃) ₂	O	CH	-	0
32	H	CH ₃	O	N	-	0
33	H	C ₂ H ₅	O	N	-	0
34	H	C(CH ₃) ₃	O	N	-	0
35	H	OCH ₃	O	N	-	0
36	H	OC ₂ H ₅	O	N	-	0
37	H	NH ₂	O	N	-	0
38	H	NO ₂	O	N	-	0
39	H	Cl	O	N	-	0
40	H	Br	O	N	-	0
41	H	H	O	CH	CH ₂	0
42	H	OCH ₃	O	CH	CH ₂	0
43	H	Br	O	CH	CH ₂	0
44	H	Cl	O	CH	CH ₂	0
45	H	NO ₂	O	CH	CH ₂	0
46	NO ₂	H	O	CH	CH ₂	1
47	NO ₂	OCH ₃	O	CH	CH ₂	1
48	NO ₂	Br	O	CH	CH ₂	1
49	NO ₂	Cl	O	CH	CH ₂	1
50	NO ₂	NO ₂	O	CH	CH ₂	1
51	NO ₂	NO ₂	NH	CH	CH ₂	1
52	NO ₂	OCH ₃	NH	CH	CH ₂	1
53	NO ₂	OC ₂ H ₅	NH	CH	CH ₂	1
54	CH ₃	CH ₃	NH	CH	CH ₂	0

0.02	0	0	0	6.25	4.6296	4.6351	-0.0055
0.02	0	0	0	6.25	4.6313	4.6351	-0.0038
-0.04	0	0	0	12.5	4.2519	4.2636	-0.0117
-0.04	0	0	0	12.5	4.2783	4.2636	0.0147
-0.04	0	0	0	12.5	4.2819	4.2636	0.0183
-0.04	0	0	0	12.5	4.2595	4.2636	-0.0041
-0.04	0	0	0	12.5	4.2874	4.2636	0.0238
-0.04	0	0	0	12.5	4.2801	4.2636	0.0165
-0.04	0	0	0	12.5	4.3050	4.2636	0.0414
0.00	0	1	0	6.25	4.5298	4.5763	-0.0465
0.00	0	1	0	6.25	4.5584	4.5763	-0.0179
0.00	0	1	0	6.25	4.6090	4.5763	0.0327
0.00	0	1	0	6.25	4.5622	4.5763	-0.0141
0.00	0	1	0	6.25	4.5883	4.5763	0.0120
0.00	0	1	0	6.25	4.5319	4.5763	-0.0444
0.00	0	1	0	6.25	4.5763	4.5763	0.0137
0.00	0	1	0	6.25	4.5703	4.5763	-0.0060
0.00	0	1	0	6.25	4.6471	4.5763	0.0708
0.00	0	0	1	6.25	4.5282	4.5918	-0.0636
0.00	0	0	1	6.25	4.5865	4.5918	-0.0053
0.00	0	0	1	6.25	4.6672	4.5918	0.0754
0.00	0	0	1	6.25	4.5945	4.5918	0.0027
0.00	0	0	1	6.25	4.6129	4.5918	0.0211
0.67	0	0	1	6.25	4.6130	4.6725	-0.0595
0.67	0	0	1	6.25	4.6610	4.6725	-0.0115
0.67	0	0	1	6.25	4.7300	4.6725	0.0055
0.67	0	0	1	6.25	4.6680	4.6725	-0.0045
0.67	0	0	1	6.25	4.6840	4.6725	0.0115
0.67	1	0	1	12.5	4.373	4.3641	0.0132
0.67	1	0	1	12.5	4.3549	4.3641	-0.0092
0.67	1	0	1	12.5	4.3159	4.3641	0.0118
-0.04	1	0	1	12.5	4.2760	4.3023	-0.0263

55	CH ₃	OCH ₃	NH	CH	CH ₂	0	-0.04	1	0	1	12.5	4.3045	4.3023	0.0022
56	CH ₃	OC ₂ H ₅	NH	CH	CH ₂	0	-0.04	1	0	1	12.5	4.2869	4.3023	-0.0154
57	H	CH ₃	NH	CH	-	0	0.00	1	0	0	25	3.9201	3.9361	0.0160
58	H	OCH ₃	NH	CH	-	0	0.00	1	0	0	25	3.9523	3.9361	0.0162
59	CH ₃	OCH ₃	NH	CH	-	0	-0.04	1	0	0	25	3.9786	3.9551	0.0235

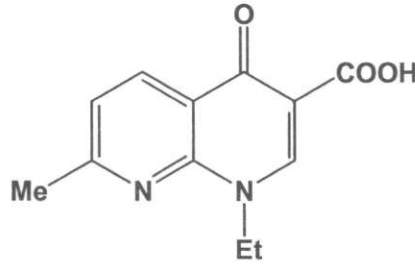
^a log 1 / C.

^b Eşitlik 4.1. kullanılarak

Eşitlik no.	Eşitlik 4.1.	n	R ²	s	F	
4	$\log 1 / C = 0.196(+0.058)H_{\text{ACCEPT,R}} + 4.315$	59	0.17	0.21	11	
5	$\log 1 / C = 0.274(+0.051)H_{\text{ACCEPT,R}} + 0.340(+0.067)I_Y + 4.237$	59	0.43	0.18	21	
6	$\log 1 / C = 0.245(+0.043)H_{\text{ACCEPT,R}} + 0.398(+0.058)I_Y$	59	0.60	0.15	27	
7	$+0.219(+0.046)I_Z + 4.178$					
8	$\log 1 / C = 0.415(+0.042)H_{\text{ACCEPT,R}} + 0.371(+0.044)I_Y + 0.252(+0.035)I_Z - 0.443(+0.068)F_R + 4.205$	59	0.77	0.11	46	
9	$\log 1 / C = 0.400(+0.015)H_{\text{ACCEPT,R}} + 0.332(+0.015)I_Y + 0.347(+0.013)I_Z - 0.477(+0.024)F_R - 0.308(+0.015)I_X + 4.245$	59	0.97	0.04	393	p < 0.001

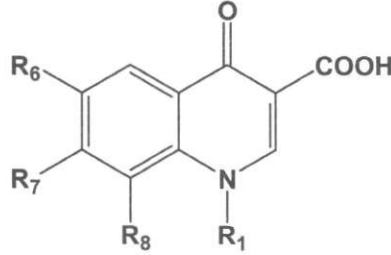
Kinolonkarboksilik asit yapısı taşıyan antibakteriyal etkili yeni bir ilaç etken maddesi olan NORFLOXACIN in tasarlanması kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonucunda elde edilen Hansch denkleminde yararlanılarak yapılmıştır (Ayrıntılı bilgi için bakınız Akı-Şener, E., Yalçın, İ., *Farmasötik/Medisinal Kimya'da İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri-I Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR)* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınlar No:86, sayfa 226-234).

Bu çalışmada öncü madde antibakteriyal etkili NALİDİKSİK ASİT dir.



Nalidiksik Asit

Bunun için aşağıdaki genel formül üzerinden bir seri bileşik sentezlenmiş *E. coli* NIH JC-2 ye karşı gösterdikleri minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerleri saptanmıştır.



71 Bileşik üzerinden basamak basamak yapılan kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonucunda elde edilen Hansch denklemi aşağıdaki gibidir.

$$\begin{aligned} \text{Log}1/C = & 3.04(\pm 2.21) L_{R1} - 3.35(\pm 0.73) E_{S_{R6}} + 0.99(\pm 0.24) I_{R7(-)} - \\ & - 0.73(\pm 0.27) I_{R7(N-CO)} + 3.72(\pm 0.92) B_{R8} - 0.49(\pm 0.10) \sum \Pi_{R6, R7, R8} - \\ & - 0.68(\pm 0.39) \sum F_{R6, R7, R8} - 4.57 \end{aligned}$$

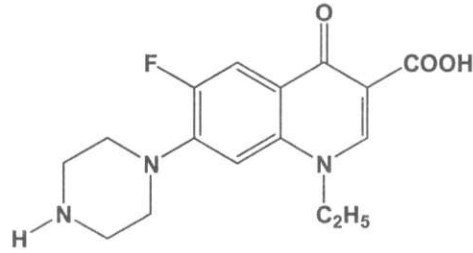
R₁ = Et, Me, vinil, propil, allil, hidroksietil, benzil, dimetilaminometil,

R₆ = H, F, Cl, Br, I, NO₂, Me, OMe

$R_7 = H, Cl, NO_2, Ac, Me, OMe, NMe_2, N-CO, piperazin, N'$ -metilpiperasin

$R_8 = H, F, Cl, Me, Et, OMe, OEt$

Araştırmacılar, ele geçen bu denklemden yararlanarak, Norfloksazin bileşiğini en uygun yapı olarak sentezlemişlerdir.



Norfloksazin

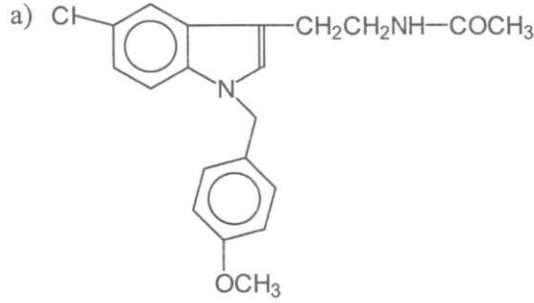
Sorular

1. Norfloksazin yapısının bulunmasında yararlanılan Hansch denkleminin kısaca açıklamasını yapınız.

2. Yapılan bir QSAR çalışmasında, sentezlenen bir seri bileşikteki sübstitüentlere ait çeşitli parametreler ile biyolojik aktivite ($\log I/C$) arasındaki ilişki aşağıdaki şekilde bulunmuştur.

	<u>π değerleri</u>	<u>B_1 değerleri</u>	<u>I değerleri</u>
- H = 0	- H = 0	- H = 1	- N = 1
- CH ₃ = 0.56	- CH ₃ = 1.52	- CH = 0	
- Cl = 0.71	- Cl = 1.8		
- OCH ₃ = -0.02	- OCH ₃ = 1.35		
- NO ₂ = -0.28	- NO ₂ = 1.7		
- F = 0.14			

$$\log I/C = 1.024 + 0.097\pi R_1 - 0.026B_1 R_2 + 0.185I_X$$

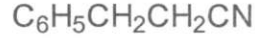


Bileşiminin log 1/C değerini, gerekli olan parametreleri ve verilen QSAR sonuçlarını kullanarak hesaplayınız.

b) En aktif olması beklenen bileşimin formülünü çiziniz. Bu moleküle nasıl ulaştığımızı açıklayınız.

c) log 1/C ifadesindeki "C" neyi ifade etmektedir açıklayınız.

3. Aşağıdaki molekülün teorik olarak logP değerini hesaplayınız.



4. İndikatör parametreyi tanımlayınız.

5. LogP tayininde neden n-oktanol kullanılmaktadır açıklayınız.

4.2. MOLEKÜLER MODELLEME TEKNİKLERİ

Bilgisayar yardımıyla ilaç tasarlama yöntemleri genellikle mekanizmaya dayalı olarak yapılmaktadır. Mekanizmaya dayalı tasarım için

1- Biyolojik temel (fizyolojik yolak) bilinmeli

2- Tüm çalışmalar moleküler düzeyde gerçekleştirilebilmelidir.

Moleküler modelleme teknikleri kullanılarak ;

1- Molekülün üç boyutlu yapısı

2- Fizikokimyasal özellikleri

3- Molekülün başka moleküller ile kıyaslanması

4- İlaç-reseptör etkileşimleri incelenebilir ve daha etkili bileşikler tasarlanması için bilgi sağlanır.

Tasarım için iki kaynak hareket noktası olabilir.

1- Hedef = Reseptörler, enzimler, nükleik asitler

2- Efektör = Hedefin etkili yüzeyini işgal eden, hedefi olumlu ya da olumsuz etkileyen doğal endojen maddeler veya ilaçlar olabilir.

4.2.1. Hedefi Esas Alarak Yapılan Tasarım Yöntemleri

Bazı hastalıklar, reseptörler bloke edilerek, efektörlerin etki göstermesinin önüne geçilerek tedavi edilebilir.

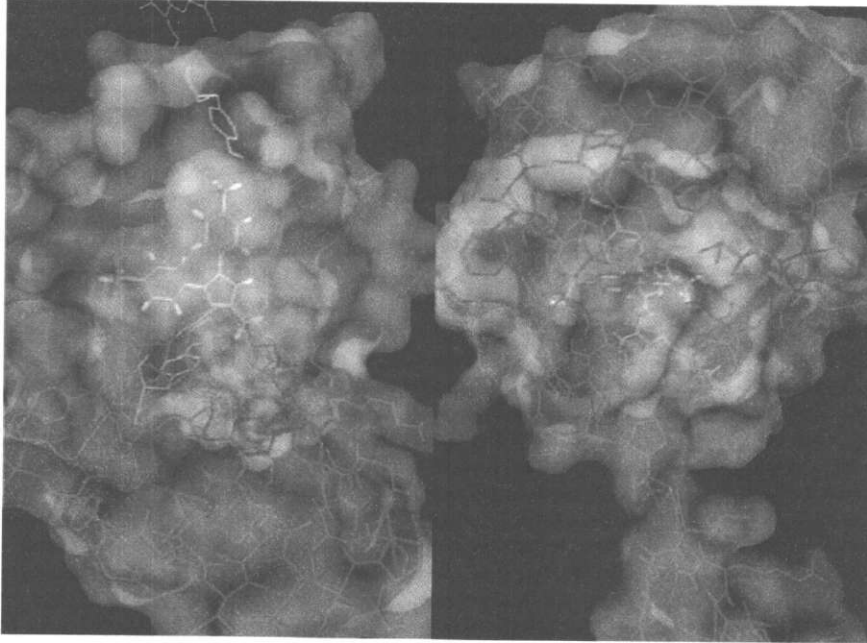
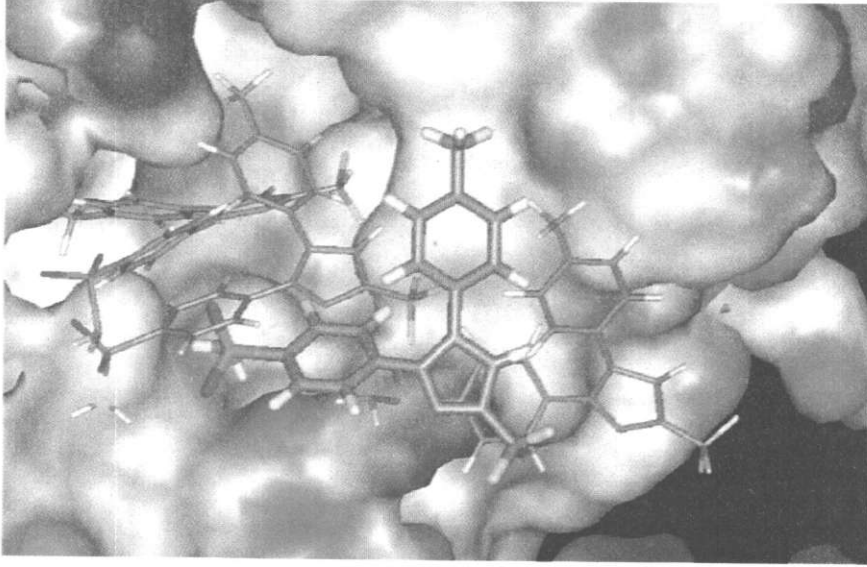
Örneğin : Gastrik histamin-2 reseptörünün simetidin ile blokajı ile asit sekresyonunun azaltılması

Reseptörler, hücre membranının yüzeyinde yer aldığı için izolasyonları ve yapılarının aydınlatılmaları zordur. Buna rağmen bir kısmı aydınlatılmış ve diğer proteinler için de bu çalışmalar hızla devam etmektedir.

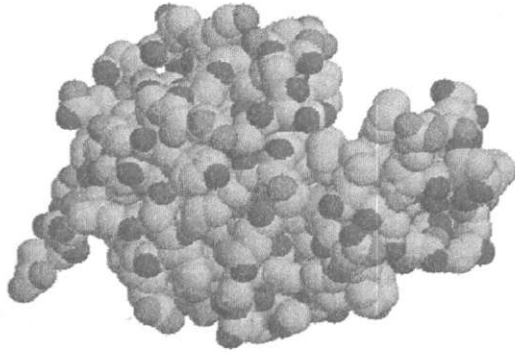
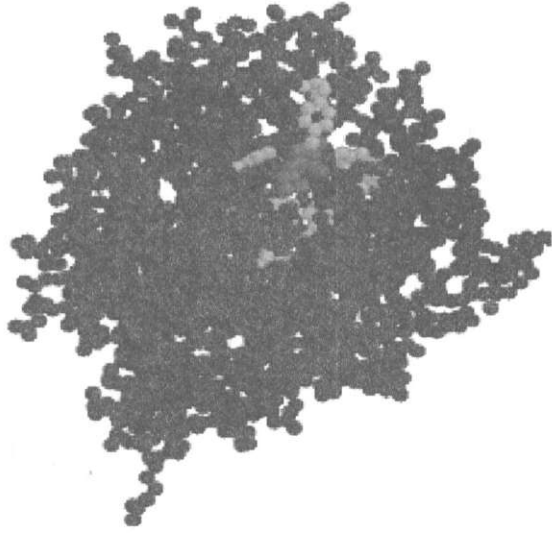
Örneğin : Rinovirüslerin reseptör yapıları aydınlatılmış ve antiviral ilaçların tasarımı söz konusu olmuştur.

Opioid reseptörlerinin yapılarının aydınlatılması ve opioid peptidlerin tasarlanması mümkün olmuştur.

Şekil 4.5. ve 4.6'da protein-ilaç etkileşim modelleri görülmektedir.



Şekil 4.5. İlaç-reseptör etkileşiminin bar-çubuk şeklinde gösterimi



Şekil 4.6. İlaç-reseptör etkileşiminin dolgu-top modeli ile gösterimi

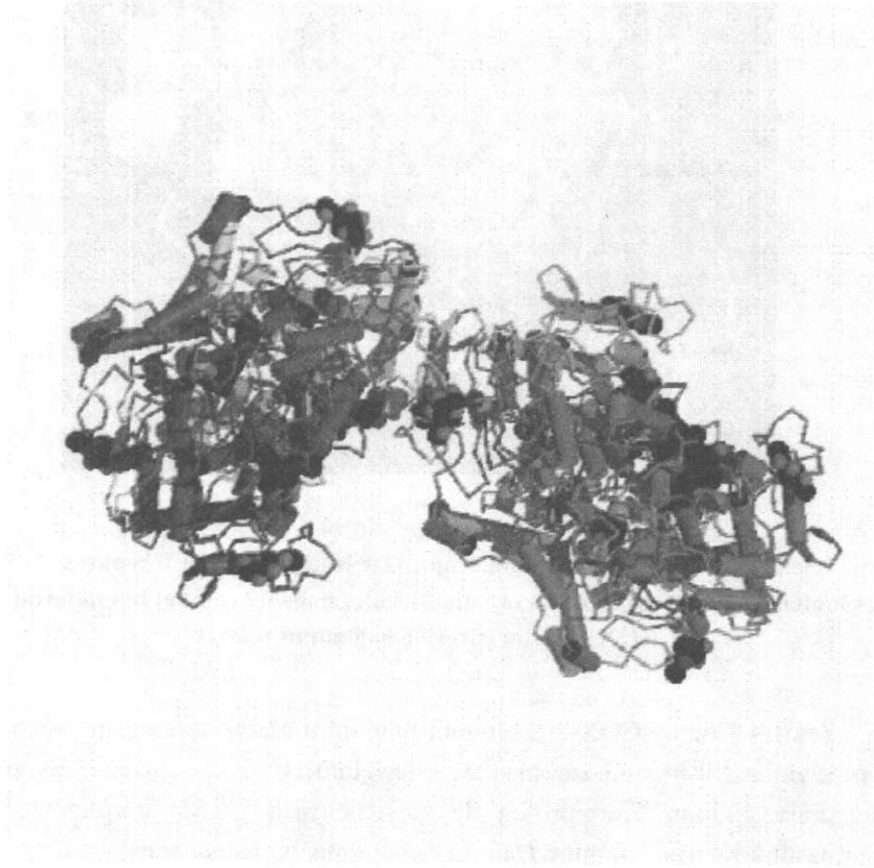
Enzimler nispeten küçük yapılı, suda çözünebilen proteinler oldukları için izolasyonları ve aktif konformasyonlarının X-ışınları kristallografisi; NMR spektroskopisi gibi yöntemlerle aydınlatılmaları mümkündür.

Enzim inhibisyonu ile çeşitli hastalıklar tedavi edilebilmektedir.

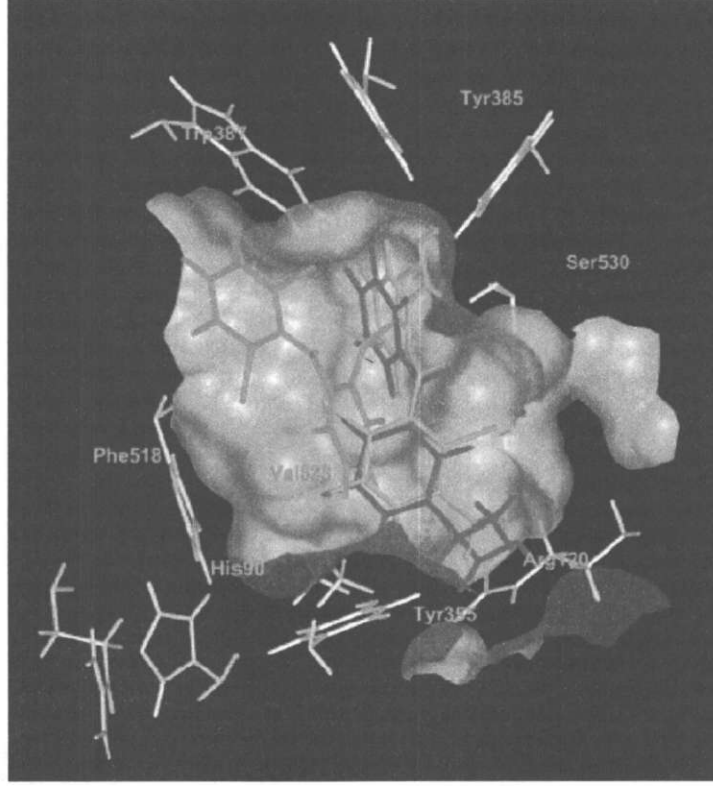
Örneğin : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Cyclooxygenase (COX-2) enzim inhibitörleri

Şekil 4.7 de COX-2 enziminin 3 boyutlu (secondary structure=ikincil hali) yapısı, Şekil 4.8 de ise üstüste çakıştırılmış optimize Ketoprofen, meklofenamik asid ve diklofenak bileşiklerinin COX-2 enzim yoresine bağlanış şekli gösterilmiştir.

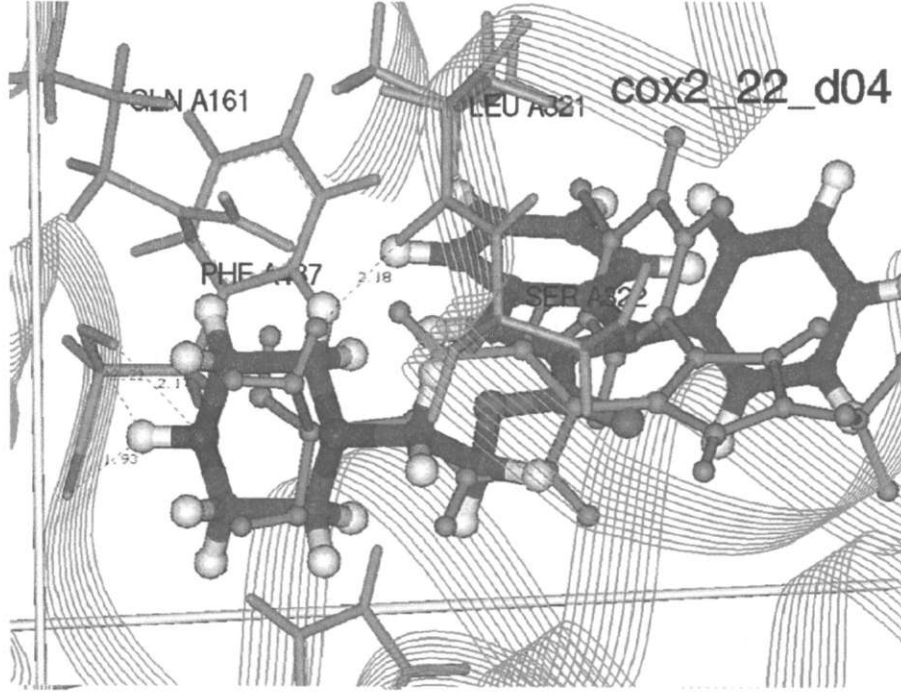


Şekil 4.7. COX-2 enziminin üç boyutlu yapısı



Şekil 4.8. Üstüste çakıştırılmış optimize Ketoprofen (yeşil renkte), meklofenamik asid (sarı renkte) ve diklofenak (magenta renkte) bileşiklerinin COX-2 enzim yöresine bağlanmış şekli

Şekil 4.9'de de COX-2 enziminin inhibitörü olarak tasarlanan N-fenil-2-piperazinmetil-indol-2-karboksilat bileşiğinin COX-2 enzim yöresine bağlanma şeklinin Flurbiprofen ile karşılaştırmalı grafiği görülmektedir (Farmasötik Kimya Anabilim Dalımızda yapılmış bir çalışmadır).



Şekil 4.9. COX-2 enziminin inhibitörü olarak tasarlanan N-fenil-2-piperazinmetil-indol-2-karboksilat bileşiğinin COX-2 enzim yoresine bağlanma şeklinin Flurbiprofen ile karşılaştırmalı grafiği

Yeşil renk; N-fenil-2-piperazinmetil-indol-2-karboksilat

Kırmızı renk; Flurbiprofen

Mavi renk; Enzim yoresindeki amino asitleri gösterir.

Nükleik asitler sentez basamağında durdurularak bazı hastalıklardaki istenmeyen protein sentezi engellenebilmektedir.

Örneğin : Antitümör ilaçlar

4.2.2. Efektörü Esas Alarak Yapılan Tasarım Yöntemleri

Hedefin aktif yöresi ile, biyolojik yanıtın ortaya çıkmasını sağlayacak biçimde etkileşebilmelidir. Bunun için, efektör ile hedef arasındaki grupların karşılıklı uyum içinde olması ve efektör ile hedef arasında gerekli kimyasal bağları oluşturabilmelidir.

Moleküler Modelleme Teknikleri Kullanılarak Gerçekleştirilen Tasarım Uygulamaları

X-ışınları kristallografisi ile kristal yapı çözümlenerek üç boyutlu yapı aydınlatılabilir.

Molekülün atomik koordinatlarını da içeren kristalografik analiz sonucu elde edilen veriler çeşitli veri dosyaları (database) şeklinde temin edilebilir.

Örneğin : Chambridge Crystallographic Database

Protein Data Bank (NLI, Brookhaven)

Protein-ligand ve enzim-inhibitör komplekslerinin kristalografik analizleri ile yapıları aydınlatılarak kompleksin oluşumundaki bağ tipleri saptanabilir.

Üç boyutlu tasarımda moleküllerin grafiksel gösterimleri, özel çalışma istasyonları (Workstation) ile çalışan bilgisayar programları kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

Unix işletim sistemi ile çalışan bu bilgisayarlar SGI (Silicon Graphics International) adı verilmektedir. En yaygın olarak kullanılan bilgisayar programları arasında Tripos® firması tarafından geliştirilen Sybyl™, Amber™, Schrodinger® tarafından geliştirilen MacroModel™, Maestro™, Accelrys® firması tarafından geliştirilen Catalyst™, Cerius™ sayabiliriz.

Ayrıca PC ve Macintosh larda kullanılan programlarda bulunmaktadır. Örneğin; Hyperchem 6.0, Alchemy 2000, Spartan, Gaussian 03, MOPAC, CS ChemDraw Pro da yer alan CS Chem3D Pro' dur.

Bilgisayar Ortamında Üç Boyutlu Yapının Oluşturulması :

1- X-ışınları kristallografisi aracılığı ile oluşturulan veri bankalarından direk olarak molekülün üç boyutlu yapısı alınabilir.

2- Programda yer alan fragman verilerinden yararlanılarak 3 boyutlu yapı oluşturulabilir.

3- Programda yer alan taslak çizme özellikleri yardımıyla molekül üç boyutlu olarak çizilebilir.

Moleküldeki atomlar değişik renklerle gösterilir. Genellikle kullanılan renkler aşağıdaki gibidir:

Karbon	→	beyaz
Hidrojen	→	gri
Azot	→	mavi
Oksijen	→	kırmızı ile gösterilir.

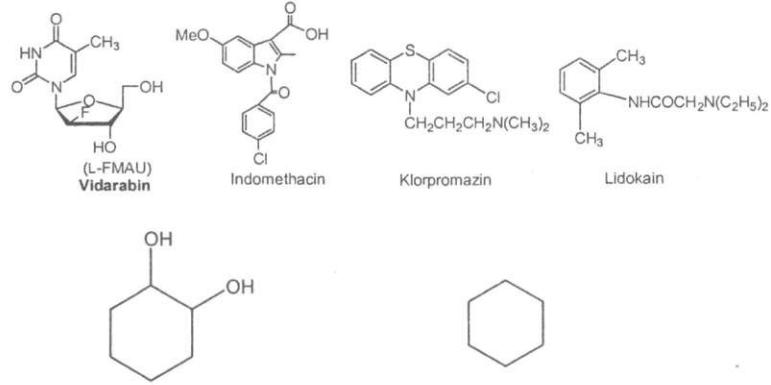
Fizikokimyasal özelliklerden :

Hidrofilik bölge	→	mavi
Hidrofobik bölge	→	kırmızı

Elektrostatik potansiyel enerji :

Pozitif enerji	→	mavi
Negatif enerji	→	kırmızı
Nötral enerji	→	yeşil

Şekil 4.10 da yer alan moleküller 3D Moleküler modelleme de kullanılan programlardan ChemDraw ile çizilip uzantısı .cdx olarak kaydedilip Chem3D Pro programında aynı dosya açılıp ortaya gelen molekülün geometrisi MM2 metodu kullanılarak optimize edilecek ve optimize olan bileşiğin enerjisine, torsiyon açlarına, bağ açlarına ve bağ uzunluklarına bakılacaktır. Ayrıca bu bileşikler ise ACD/Labs firmasının ChemSketch çizim programı ile tekrar çizilerek moleküllerin sterik (MW, MR ve parachor), hidrofobik (Log P) ve yapısal özellikleri incelenecektir.



Şekil 4.10. Bilgisayarda çalışması yapılacak moleküller

Sorular

1. Sikloheksan yapısının en kararlı olduğu konformasyonu hangisidir nedeni ile açıklayınız.
2. Enzim-ilaç etkileşmelerinde rol oynayan faktörler nelerdir?
3. Efektörün tanımını yapınız.
4. Biyolojik etkinin tanımını yapınız.

Ödev

Secondary structure (ikincil yapı) , ve onun içeriğinde yer alan α helix ve β sheet ne demektir araştırınız. Şekil 4.7 de görülen COX-2 enziminin yapısını irdeleyiniz.

5.ORGANİK REAKSİYONLARA GİRİŞ

Genel olarak ele alındığında farmasötik kimya bilim alanında, hastalık etkenlerine karşı veya fizyo-patalojik bozuklukları düzenleyecek kimyasal maddeler tasarlanır. Bu yapılara ulaşmak için gerekli sentez yöntemleri saptanır ve uygulanır. Bu amaçla kimyasal yapı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkiler, maddelerin fizikokimyasal özellikleri, metabolizma ürünleri belirlenir. Sentezlenen bileşiklerin çeşitli yöntemlerle yapıları aydınlatılır, biyolojik aktiviteleri incelenir, miktar tayinleri ve ilaç kalite kontrolleri yapılır.

Canlı organizmalar için yaşamsal önemi olan organik bileşiklerin, günlük yaşantımızdaki yerleri ve mesleğimiz açısından sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürdürebilmekteki önemleri göz önüne alındığında insanlık için vazgeçilmez maddeler oldukları açıktır. O halde mesleki işlevlerimizi bilinçli ve düzeyli yapabilmek üzere, ilaçların çok büyük çoğunluğunu oluşturan organik molekülleri teorik olarak yakından tanımak; tek ve en iyi kalitede olması gereken ilaç etken maddelerinin, ilaç hazırlanmasında kullanılan yardımcı bileşiklerin pratik olarak nasıl sentez edildiklerini; nasıl analiz edildiklerini; hangi koşullarda saklamak gerektiğini öğrenmek zorunluluğu vardır. Bazı temel kimyasal reaksiyonlardan, ilaç-ilaç etkileşmeleri, ilaç besin etkileşmeleri, ilaçların metabolizma reaksiyonları, biyolojik ortamda doğal olarak sentez edilen maddeler, onların biyolojik ortamdaki reaksiyonları ve sonucunda oluşan biyolojik mesajları algılamada yararlanmak hedeflenmelidir. Elinizdeki föy ile, geniş bir bilim dalı olan ve büyük bir hızla gelişen Farmasötik Kimya alanında önemli olan organik reaksiyonlardan çok az bir kısmı teorik olarak incelemeye alınmış ve pratik uygulama örneği verilmiştir.

Organik moleküllerin elde edildiği işlemler organik sentezler olarak da adlandırılabilir. Bu moleküller uygulanan işleme göre tek veya birbirini izleyen bir çok reaksiyon basamakları ile elde edilebilirler. Organik sentezlerde dikkate alınması gereken önemli iki nokta şöyle verilebilir.

- İnsan sağlığı için güvenli ve ekolojik en iyi koşullar planlanmalı.
- Sonuç moleküle en ucuz ve en iyi kalite ile ulaşılmalı.

Bu nedenle laboratuvarlarda uygulanması ve uyulması gereken bazı kurallar vardır. (Bkz. Sayfa 1). Bunların dikkatle uygulanması gerekir.

Organik sentezlerin uygulamaları için gerekli alet ve düzenekler sağlanmalıdır (Bkz. Sayfa 7) Uygun koşullarda sentez reaksiyonları tamamlandığı zaman Tablo 1 de de görüldüğü gibi elde edilen reaksiyon karışımından istenen maddelerin izolasyonu gerekir. Böylece ham maddeye ulaşılır Daha sonra bu madde üzerinde yapılan saflaştırma işlemleri ile de saf (pür) bir bileşik elde edilir. Bir çok izolasyon ve saflaştırma yöntemi vardır. Sonuçta elde edilen saf maddenin değişik fizikokimyasal özelliklerinin test edilmesi ve spektral analizle saflık ve kimyasal yapısı doğrulanır.

Tablo 1. Organik Sentez Basamakları

DENEYLERİ UYGULAMADAN ÖNCE	Dökümantasyon (Bilgi Edinme)	→Yöntem hakkında → Diğer bilgiler	1. Deneysel esnasında gözlem ve ölçme 2. Kalitatif Sonuçlar 3. Kantitatif Sonuçlar
	Reaksiyona Başlama	→Reaktifler →Maddeler	
DENEY UYGULAMA	Reaksiyon	→Reaksiyon Karışımı	
	İzolasyon	→Hammadde	
	Saflaştırma	→Saf bileşik	
	Saklama Şekli	→Stoklama	
DENEY UYGULAMASINDAN SONRA	Analiz		
	Elde edilen sonuçlar	→Tekniğe ve sonuca yönelik öneriler	
	Rapor	→Sentez yöntemleri ve sonuçları kapsayan rapor	

5.1. GENEL BİLGİLER

5.1.1. Organik Reaksiyonlarda Rol Oynayan Faktörler



Yukarıdaki genel reaksiyon denklemini ele alındığında, bu reaksiyonda rol oynayan bir takım faktörler olduğu görülür. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir.

a. Isı : Genellikle ısı uygulanması reaksiyonun hızını artırır.

b. Basınç : Bazı reaksiyonların oluşması için basınç uygulaması gerekmektedir. Örneğin: Aşağıdaki reaksiyon basınç altında yürür.



c. Çözücü etkisi : Protik (HCl, CH₃COOH gibi proton veren) yada aprotik (benzen, kloroform, petrol eteri gibi proton taşımayan) solvanlar kullanılabilir.

d. Katalizör : Organik reaksiyonlar için çok önemli olup katalizör kullanılması bazı reaksiyonları hızlandırır ve bazen de yönlendirici olabilir. Örneğin : Aşağıdaki reaksiyonda, kullanılan katalizöre göre oluşan ürünler farklılık gösterir.



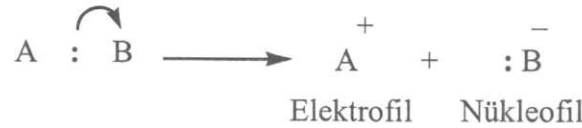
5.1.2. Organik Reaksiyonların Sınıflandırılması

Organik reaksiyonlar esnasında oluşan aktif ünitelere (İntermediyelere) göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

a. Homolitik Yarıma ve Radikaler Reaksiyonlar : Aynı elektron ilgisine sahip atomlar arası kovalan bağ, tek elektronlu üniteler oluşturacak şekilde yarılr. Böylece eşit kullanılan elektronlar eşit şekilde paylaşılır. Bunun için ultraviyole ışını, yüksek sıcaklık ve peroksit yapısında katalizör gereklidir. Oluşan tek elektronlu üniteye serbest radikal adı verilir.



b-Heterolitik Yarıma ve İyonik Reaksiyonlar: Farklı elektron ilgisi olan atomların paylaştığı kovalan bağ, nükleofil ve elektrofil oluşturacak şekilde yarılr. Ortaklaşa kullanılan elektronlar elektronegatif atom veya gruplar üzerinde kalır. Oluşan yüklü parçacıklar mezomeri veya indüksiyon ile stabilize edildiği ölçüde kolay teşekkül ederler. Eksi yüklü parçacık nükleofil, artı yüklü parçacık elektrofil olarak adlandırılır.



Organik reaksiyonlar genel olarak üç ana başlık altında toplanarak, reaksiyon mekanizmalarına ve oluşan ürünlere göre aşağıdaki gibi alt sınıflara ayrılabilir.

A- Radikaler Reaksiyonlar

a- Radikaler süstitüsyon (S_R)

b- Radikaler adisyon (A_R)

B- İyonik Reaksiyonlar

- a- Sübstitüsyon reaksiyonları (S)
- b- Addisyon reaksiyonları (A)
- c- Eliminasyon reaksiyonları (E)

C- Çevrilme Reaksiyonları (Transpozisyonlar)

Laboratuvar çalışmaları sırasında ağırlıklı olarak iyonik reaksiyonlar yer aldığından bu reaksiyonlara genel bir özetleme yapılacaktır. Diğer reaksiyon tiplerine ilişkin detaylı bilgilere organik kimya teorik ders notlarından ulaşılabilir.

İyonik reaksiyonlar başlangıç maddeleri ve sonuç ürünlerine göre sınıflama yapıldığında üç ana gruba ayrılırlar.

5.1.2.1. Sübstitüsyon (yer değiştirme) Reaksiyonları (S)

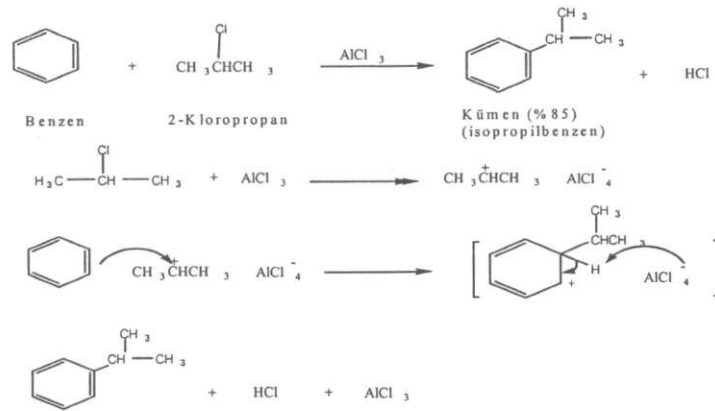
Molekülün ana iskeleti değişmeksizin sadece fonksiyonlu grubunun değiştiği reaksiyonlardır. Eelektrofilik ve nükleofilik olmak üzere iki tiptir. Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları da iki alt grupta incelenir.

Elektrofilik Sübstitüsyon (S_E)

Bu reaksiyonlar genellikle aromatik yapılarda görülen sübstitüsyonlardır ve üç basamakta gerçekleşir.

1. Elektrofil ünitenin oluşturulması
2. Elektrofil ünitenin aromatik yapıya addisyonu ve aromatik özelliği kaybolan halkanın yeniden aromatisasyonu
3. Ayrılan protonun nötralizasyonu

Friedel-Craftsalkilasyonu bu tip reaksiyona örnek olarak verilebilir.



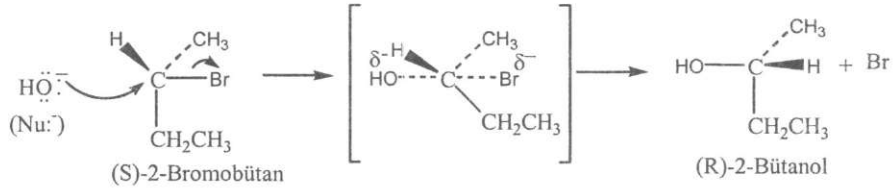
Nükleofilik Süstitüsyon (S_N)



S_N reaksiyonları mekanizma yönünden farklılandırılabilir.

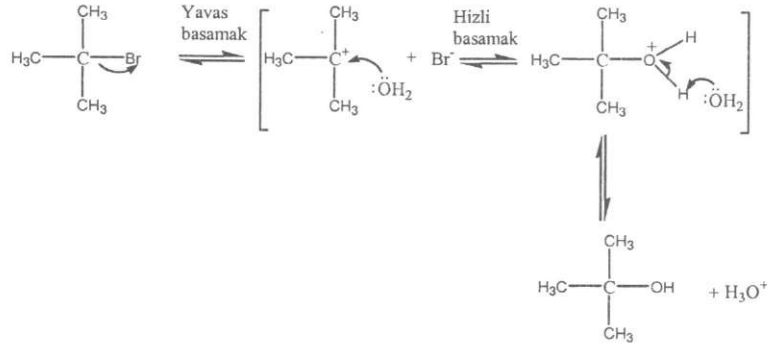
S_N2 : Tek kademeli bir reaksiyondur. Sadece bir ara geçiş basamağı vardır. Bir nükleofil yapıdan ayrılırken, diğeri yapıya bağlanır ve bir grubun ayrılması ile diğerin bağlanması aynı anda olur. Reaksiyonda yer alan her iki maddenin de konsantrasyonu reaksiyon hızına etkir. Böylece ikinci dereceden bir reaksiyon kinetiğine sahip olduğu için S_N2 adı verilir. Genellikle primer ve sekonder karbon atomlarının taşıdığı fonksiyonlu grupların yer değıştirmesinde S_N2 reaksiyonu gözlenir.

Aşağıdaki örnekte sekonder bir yapıda S_N2 reaksiyonunun nasıl oluştuğı görülmektedir.



Nu: = H⁻, ⁻CN, I⁻, Br⁻, Cl⁻, ⁻OH, ⁻NH₂, CH₃O⁻,
CH₃O₂⁻, HS⁻, H₂O, NH₃ vs.

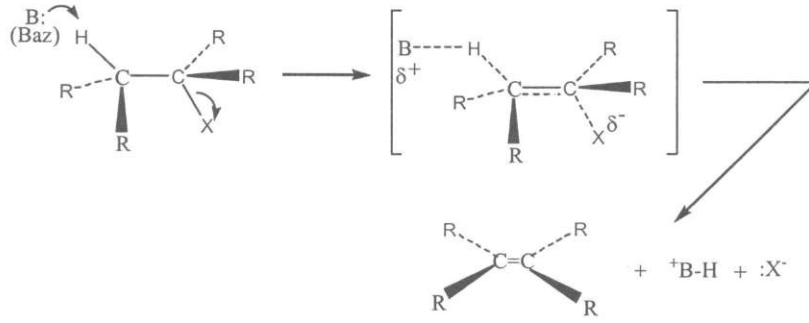
S_N1 : İki kademeli bir reaksiyondur. İlk basamakta bir karbokatyon oluşurken ikinci basamakta, karbokatyon nükleofil ile hızla reaksiyona girer. Birinci basamak yavaş olup reaksiyon hızını tayin eder, ikinci basamakta ise reaksiyon hızla tamamlanır. Genellikle tersiyer ve benzilik yapılarda S_N1 reaksiyonu gözlenir. Bu tip S_N reaksiyonu birinci dereceden bir reaksiyon kinetiğine sahip olduğu için S_N1 adı verilir. Aşağıdaki örnekte tersiyer yapıda S_N1 reaksiyonunun nasıl oluştuğı görülmektedir.



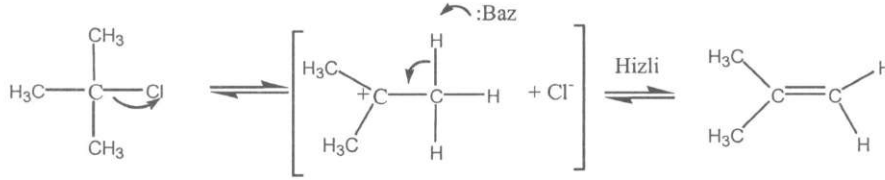
5.1.2.2. Eliminasyon (çıkarma) reaksiyonları (E):

Doymuş bir molekülden, doymamışlığı olan bir yapının oluşmasıdır. Reaksiyon kinetiğine göre E1 ve E2 reaksiyonları olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu reaksiyonlar S_N1 ve S_N2 reaksiyonları ile paralel gerçekleşirler.

E2 Reaksiyonu:



E1 Reaksiyonu:



Tablo2. Sübstitüsyon ve Eliminasyon Reaksiyonlarının Özeti.

	S _N 1	S _N 2	E ₁	E ₂
RCH ₂ X (primer)	gözlenmez	yüksek oranda gözlenir	Gözlenmez	kuvvetli baz varlığında gözlenir
R ₂ CHX (sekonder)	benzilik ve allilik halojenürlerde gözlenir	E ₂ reaksiyonu ile yarışmalı gözlenir	benzilik ve allilik halojenürlerde gözlenir	kuvvetli baz varlığında yüksek oranda gözlenir
R ₃ CX (tersiyer)	Hidroksilik solvanlarda yüksek oranda gözlenir	gözlenmez	S _N 1 reaksiyonu ile yarışmalı gözlenir	baz varlığında yüksek oranda gözlenir

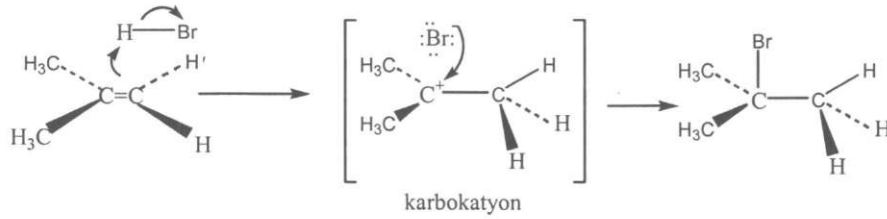
Eliminasyon reaksiyonlarında kullanılan baz (nükleofil) kuvvetli ve reaksiyona uygulanan ısı yüksek ise eliminasyon ürünü çoğunluktadır.

5.1.2.3. Adisyon (katım) reaksiyonları (A):

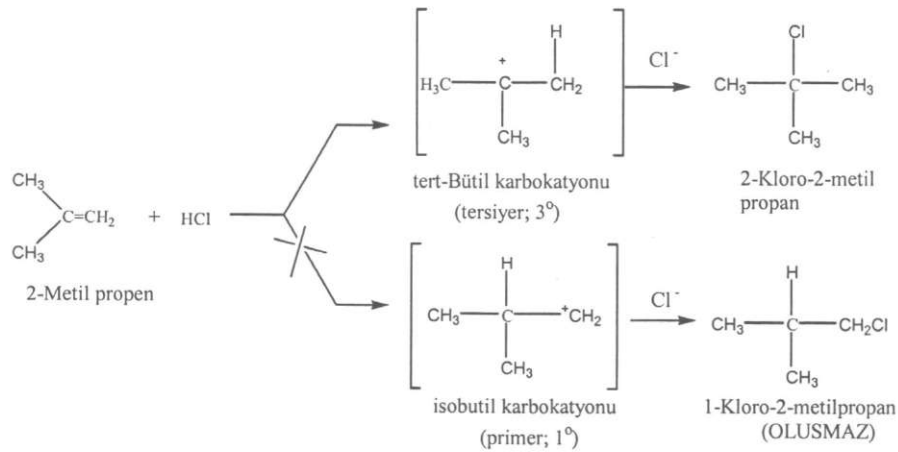
Eliminasyon reaksiyonlarının tersi gibi yürür. Çünkü burada doymamış moleküllerden bazı küçük moleküllerin katımı sonucu doymuş moleküllere ulaşılır. Bu reaksiyonlar mekanizmalarına göre elektrofilik (A_E) ve nükleofilik (A_N) olmak üzere iki tiptir.

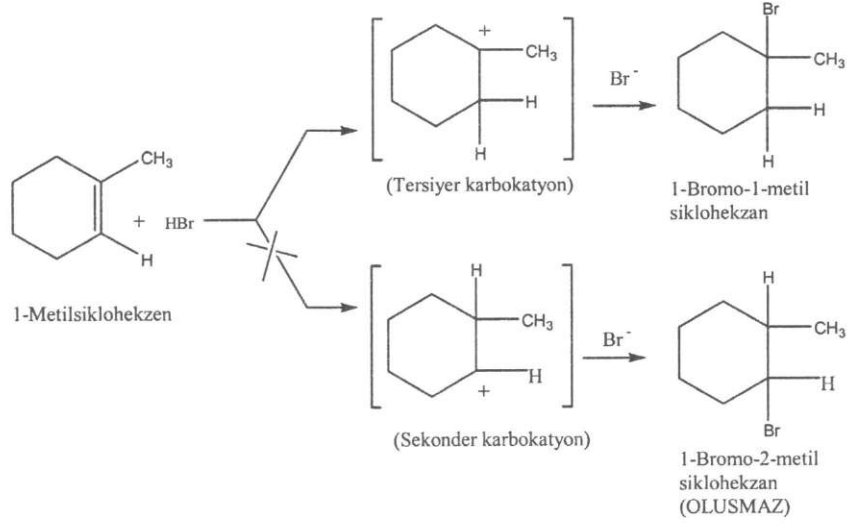
Elektrofilik Adisyon (A_E): Substrat genellikle doymamışlık içeren hidrokarbon yapılarıdır. Oluşan ürün termodinamik stabilitenin fazla olduğu moleküldür.

Elektrofilik adisyon reaksiyonu:

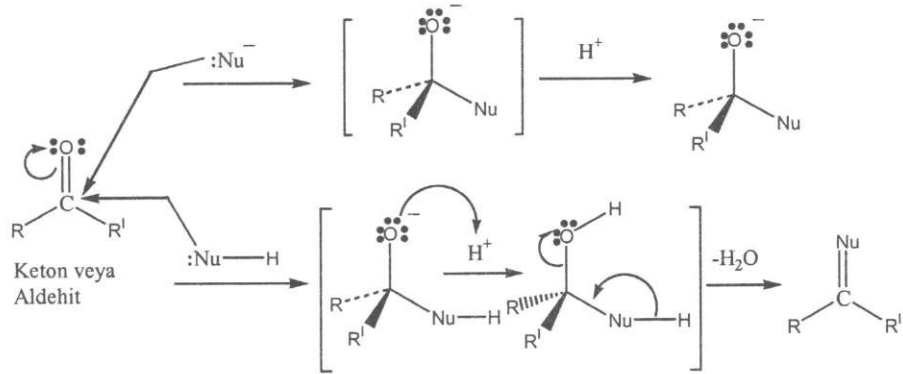


Elektrofilik katım reaksiyonları, Markovnikov kuralı gereği, yukarıda görülen termodinamik stabl (daha kararlı) karbokatyon oluşumuna izin veren reaksiyon ürününü verir. Sonuçta elektrofil parçacık hidrojeni çok olan karbon atomuna veya daha az süstitüe karbon atomuna bağlanır.

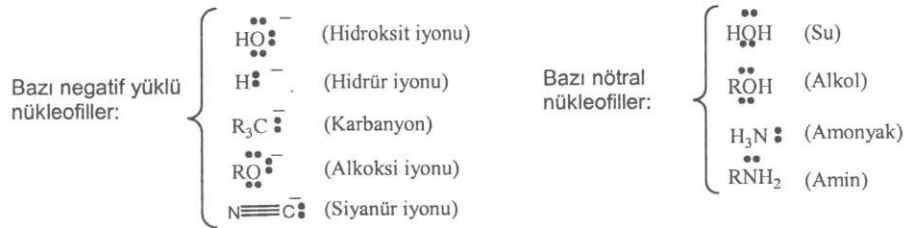




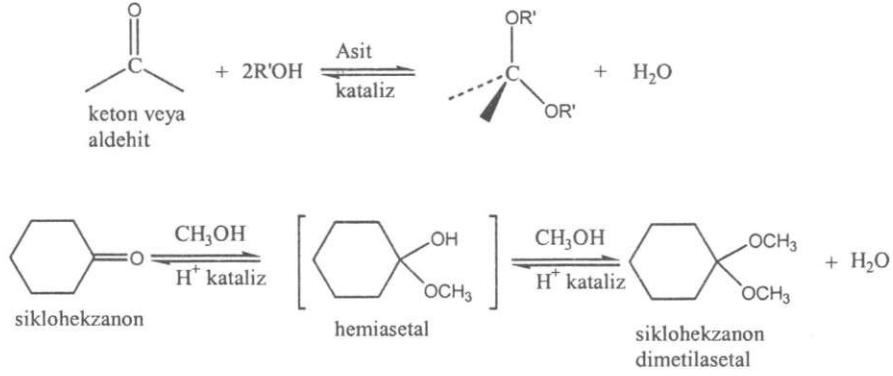
Nükleofilik Adisyon (A_N): Substrat genellikle karbon-heteroatom doymamışlığı taşır.



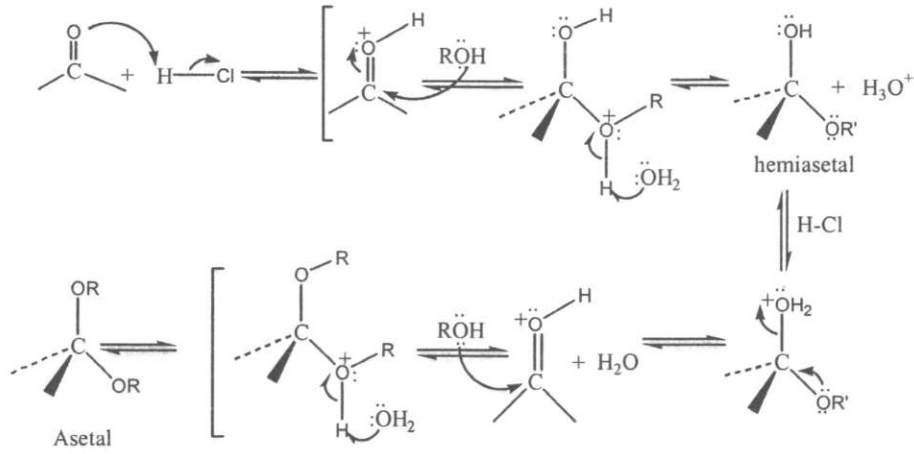
Bu tür adisyon reaksiyonlarında yer alan nükleofiller aşağıdaki gibi sıralanabilir.



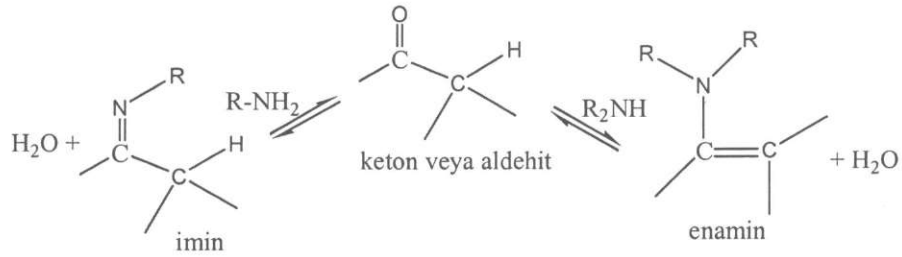
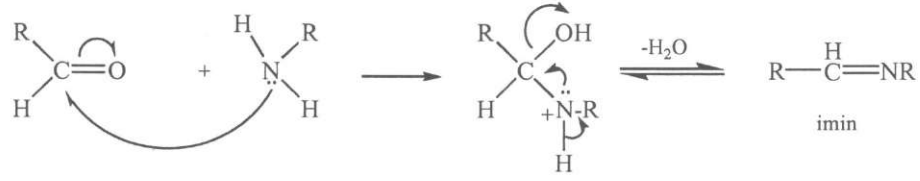
Böylece aldehitlere alkollerin addisyonu ile hemiasetaller ve asetaller; ketonlara uygulanan aynı reaksiyonla da hemiketaller ve ketaller oluşur.



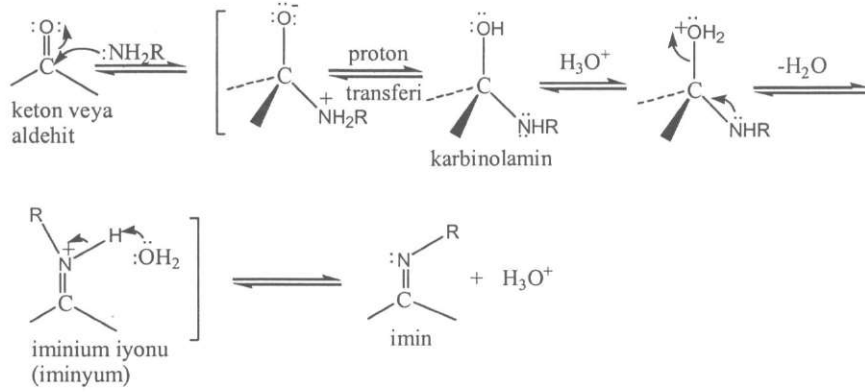
Reaksiyon Mekanizması:



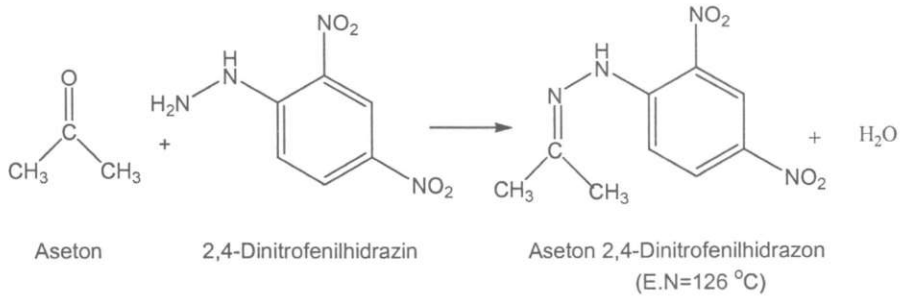
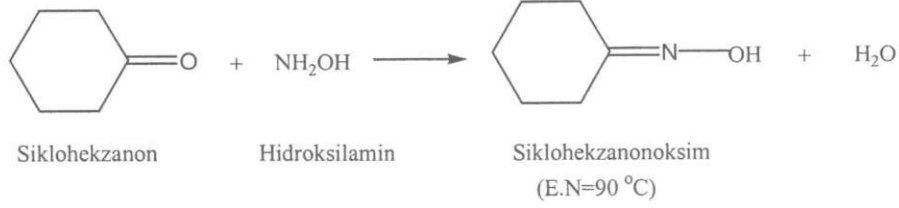
Primer aminlerin aldehit ve ya ketonlara katımı ile iminler ($\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$) oluşurken, sekonder aminlerin katımı sonucu enamin yapıları meydana gelir. İminler birçok metabolik yollarda önemli ara ürünler olarak rol oynarlar.



İmin oluşum Mekanizması:

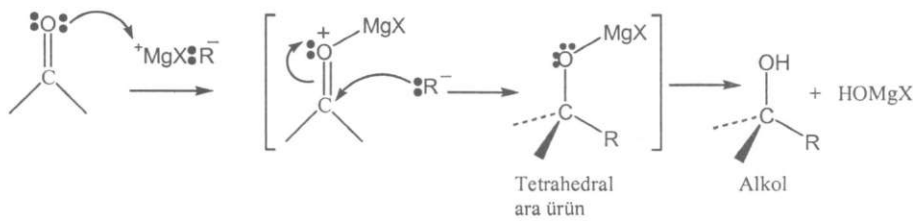


İmin oluşumuna örnek olarak verebileceğimiz reaktiflerden hidroksilamin ve 2,4-dinitrofenilhidrazin ile aldehit veya ketonlar arasındaki reaksiyon sonucunda oksim ve 2,4-dinitrofenilhidrazon yapılarına geçilmektedir. Bu sonuç ürünlerin izolasyonu oldukça kolay ve kristal yapıları spesifikdir. Elde edilen sonuç kristalize ürünler özellikle sıvı keton ve aldehitlerin saflaştırılması ve tanısında kullanılmaktadır.



Aldehitlerin organomagnezyenlerle verdikleri reaksiyonlar da nükleofilik addisyon reaksiyonlarına örnek teşkil eder. Grignard reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyon sonucunda aldehit veya ketonlardan hareketle alkol yapıları elde edilir.

Grignard reaksiyonunun mekanizması:



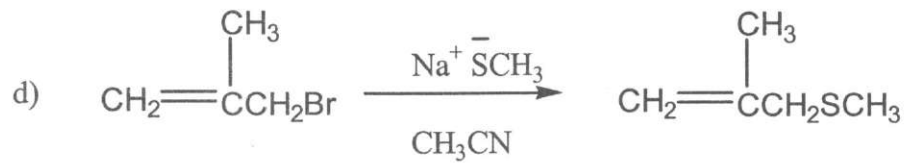
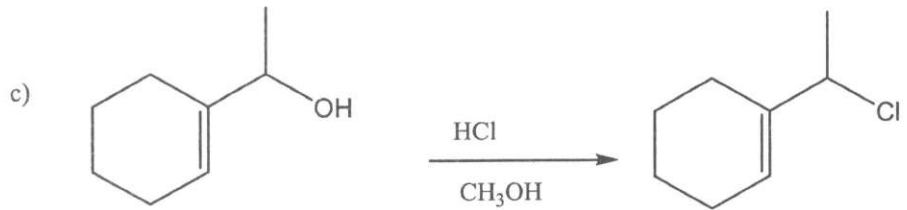
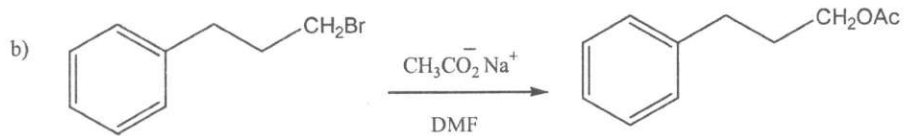
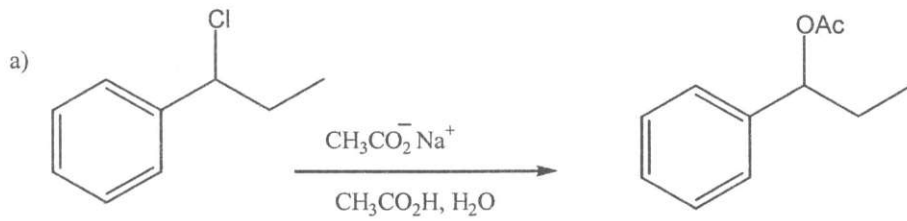
Daha sonra (Bkz sayfa 126) detayları verilen aldol kondansasyonları da nükleofilik adisyon reaksiyonları içinde yer alır. $\text{-C}\equiv\text{N}$, $\text{C}=\text{S}$ gibi hetero atomlu doymamış yapılarla katım reaksiyonları da A_N olarak nitelenir.

Sorular

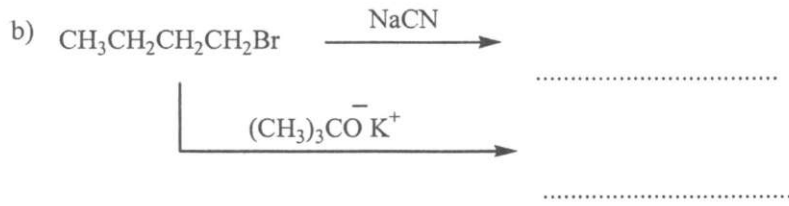
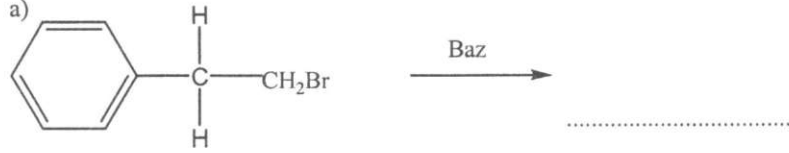
1. 1-Bromobütan ile aşağıdaki reaktiflerin S_N2 reaksiyonu sonucu oluşabilecek ürünleri yazınız.

- a) NaI b) KOH c) $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Li}$ d) NH_3

2. Aşağıdaki süstitüsyon reaksiyonlarının tipini belirleyiniz. (S_N1 veya S_N2)



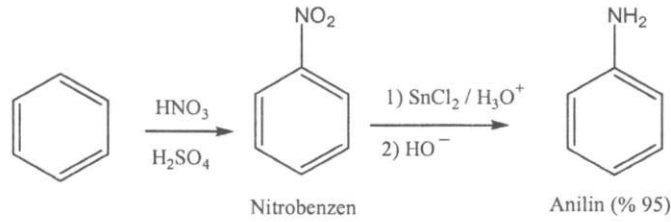
3. Aşağıdaki reaksiyonları tamamlayınız.



5.2. SENTEZ ÇALIŞMALARINDA UYGULANAN KİMYASAL REAKSİYONLARA AİT TEORİK BİLGİLER

5.2.1. Nitrolama ve Aromatik Nitro Bileşikleri

Farmasötik önemi olan kimyasal maddeler arasında aromatik nitro bileşikleri (Ar-NO_2) önemli bir yer tutmaktadır. Nitro ($-\text{NO}_2$) grubu ilaç etken maddelerinin yapısında bulunabildiği gibi diğer fonksiyonel gruplara dönüştürülebilmesi nedeniyle de sentezlerde sıklıkla kullanılır. Örnek olarak aril amin (Ar-NH_2) sentezi; benzenden hareketle sadece iki basamakta (nitrolama ve redüksiyon) yüksek verimle yapılabilir. Endüstride birçok ilaç etken maddesinin ve boyaların sentezinde bu yol kullanılmaktadır.



Aromatik nitro bileşiklerinin sentezlerinde aşağıdaki yollardan faydalanılabilir.

- Direkt nitrolama,
- Amin grubunun oksidasyonu
- Diazo grubunun nitro grubu ile yer değiştirmesi.

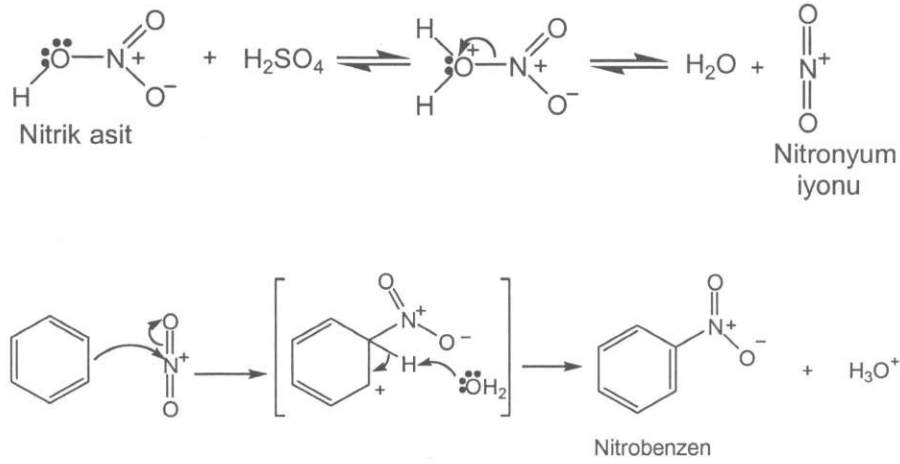
Direkt Nitrolama

Bu reaksiyon bir Elektrofilik süstitüsyon örneğidir.

- Nitrolama işleminde konsantre HNO_3 ve H_2SO_4 kullanılır. Bu maddelerin reaksiyonu ile nitrolama işlemini gerçekleştirecek nitronyum iyonu (NO_2^+) oluşur.

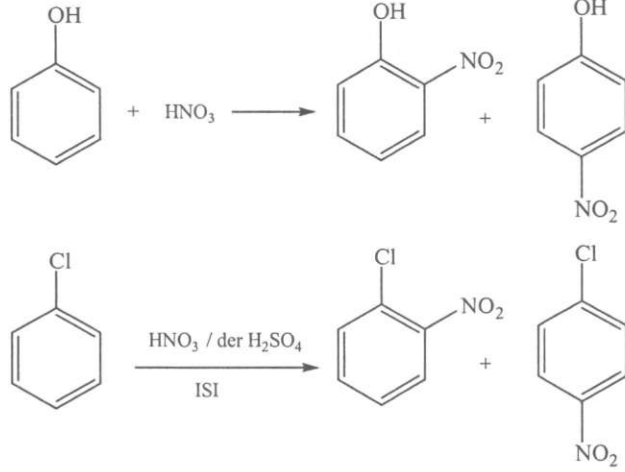
- Oluşan nitronyum iyonu (NO_2^+) nun aromatik yapıya adisyonu ile karbokasyon ara ürün meydana gelir. Bu ara üründen H^+ 'nin ayrılması ile nötral nitro bileşiği (nitrobenzen) elde edilir.

Aromatik halkanın elektrofilik nitrolama mekanizması:



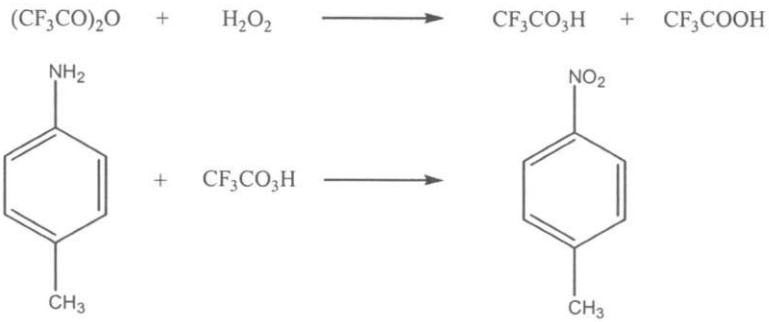
Aromatik halkanın nitrolanması genellikle 50°C civarında gerçekleştirilir.

Halkada bir süstitüent bulunduğunda nitrolama mevcut süstitüentin yönlendirmesi ile gerçekleşir. Halkaya yeni katılacak süstitüent halkada elektron çekici grupların varlığında ($-\text{NO}_2$, SO_3H , $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$ gibi halkayı dezaktive eden gruplar) meta konumuna bağlanırken, halkaya elektron veren gruplar ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOR}$, alkil grupları gibi halkayı aktive eden gruplar) varlığında orto ve para konumlarına yönlendirilir.



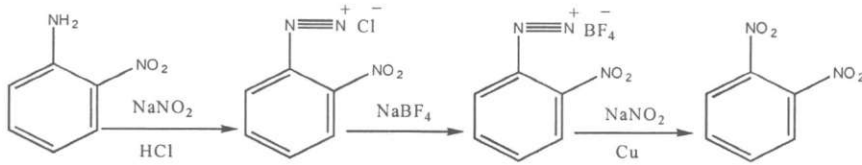
Amin grubunun oksidasyonu ile nitro bileşiklerinin oluşumu

Bu amaçla çeşitli oksidasyon reaktifleri kullanılır. Örneğin; KMnO_4 ve çeşitli peroksiasitler geniş kullanım alanına sahiptirler. Son yıllarda pertrifloroasetik asit (CF_3COOOH) kullanarak daha saf ürünler elde edildiği saptanmıştır.



Diazo grubunun nitro grubu ile yer değiştirmesi

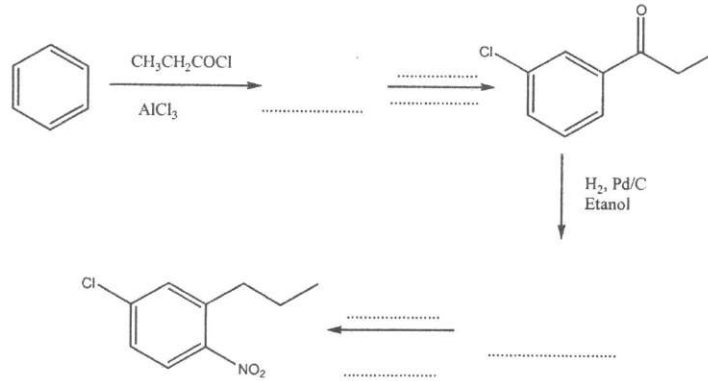
Bu yer değiştirme reaksiyonu arildiazonyum tuzunun dekompozisyonu sonucu gerçekleşir.



Sorular

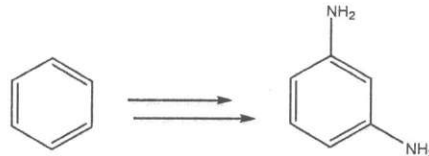
Aşağıdaki reaksiyonları tamamlayınız.

1.

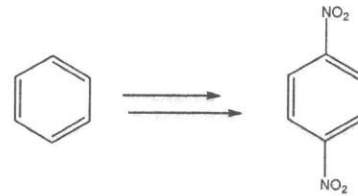


2.

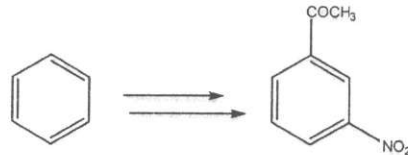
a)



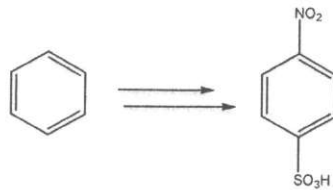
b)



c)

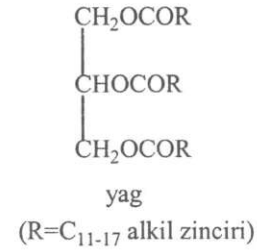
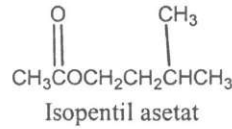
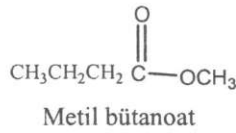


d)

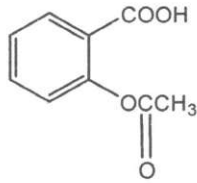


5.2.2. Esterifikasyon Reaksiyonları

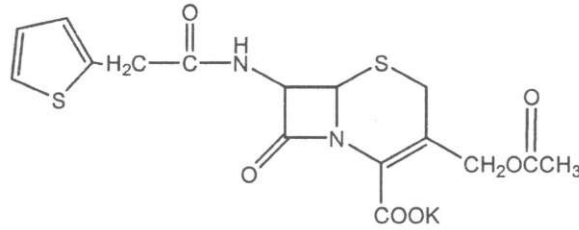
Doğal olarak meydana gelen bileşiklerin bir çoğunda ester yapısı (RCOOR') mevcuttur. Çeşitli meyve ve çiçeklere hoş ve güzel kokuyu veren bünyelerindeki basit ester yapılarıdır. Örneğin; metil bütanoat, ananas yağında; izopentil asetat ise muz yağında bulunmaktadır. Aynı zamanda ester bağlantılarına bazı hayvansal yağlarda ve biyolojik olarak önemli birçok molekülde rastlanmaktadır.



İlaç ve kimya endüstrisinde ester türevlerinin çok çeşitli amaçlarla kullanıldığı görülmektedir. Örneğin; Etil asetat (CH₃COOCH₂CH₃) solvan olarak kullanılmaktadır. Analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar etkili Asetil salisilik asit (aspirin) ve β-laktam antibiyotiklerinden sefalosporin türeği olan Sefalotin'in yapısında da ester grubu mevcuttur.



Asetil salisilik asit (aspirin)



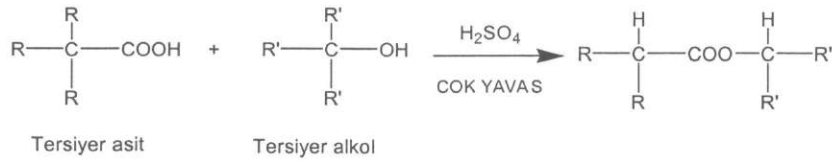
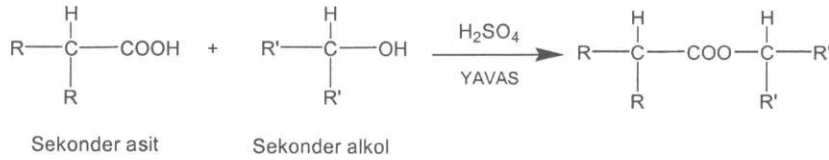
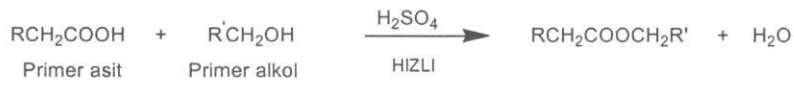
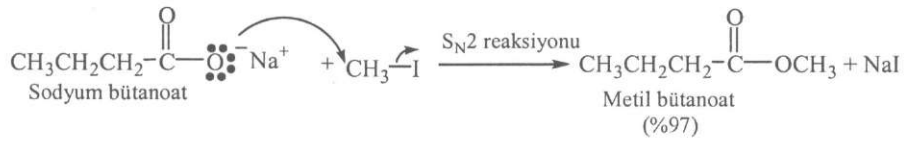
Sefalotin

5.2.2.1. Esterlerin Elde Edilişi

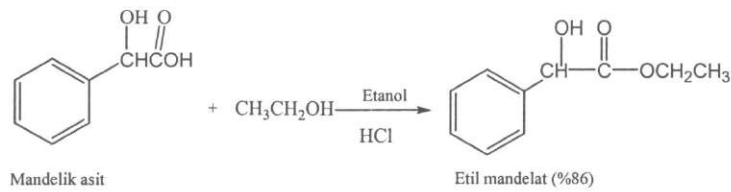
Karboksilik asit esterlerinin sentezinde pekçok genel ve özel yöntem bulunmaktadır. Burada en çok bilinen ve kullanılan yöntemler ele alınacaktır. Karboksilat anyonu ile alkil halojenürlerin S_N2 reaksiyonu ile ester yaplarını vermesi bunlardan bir tanesidir.

• **Karboksilli asitlerin, asit ortamda alkollerle reaksiyonu**

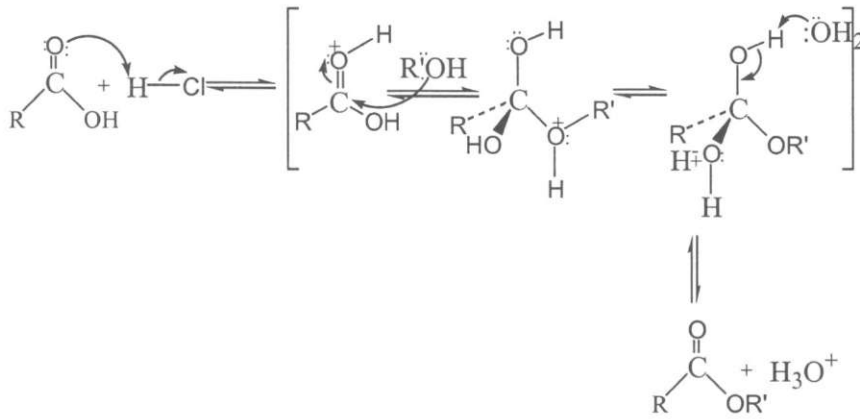
Karboksilli asitlerin veya alkollerin cinsine göre esterleştirme hızı değişir. Karboksilli asidin derişik çözeltisi üzerine alkol ilave edildikten sonra karışım, az miktarda %96'lık sülfürik asid beraberliğinde ısıtılırsa ester meydana gelecektir. Primer, sekonder ve tersiyer alkollerin ester oluşturma hızları, primerden tersiyere doğru azalma gösterir. Karboksilli asit komponenti için de benzer durum söz konusu olup primer karbona bağlı karboksil en hızlı şekilde esterleşirken; hız karboksili sekonder karbonda taşıyan asitte daha az, tersiyer karbona komşu karboksilde ise en azdır.



Fischer esterifikasyon reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonun mekanizması asit katalizli nükleofilik açil süstitüsyonudur. Karboksilik asidin karbonil grubunun elektrofilik gücü alkol oksijeni ile etkileşmeye yeterli olmadığı için asit kataliz ile bu grubun protonlanması nükleofilik atak gerçekleşebilmesini sağlar.



Genellikle bu reaksiyonlar katım ve ayrışma şeklinde yürür. Kararsız ara ürün oluşumu ve bunlar arasında proton transferi dengeleri vardır. Aşağıdaki şemada görüldüğü gibi: reaksiyon, asit katalizörün etkisi ile bir protonun karboksilik asidin karbonil oksijenine bağlanması ve “**karbokasyon iyonu**” oluşumuna olanak vermesi ile başlar. Oluşan karbokasyon alkol grubu ile etkileşir ve su çıkışı gerçekleşir. Protonize ester grubunun proton salması ile de ester oluşumu tamamlanır.



Esterifikasyon reaksiyonu proton geçişleri ile yürüten bir S_N reaksiyonudur. Esterleşme hızına etki eden bazı faktörler vardır:

İndüktif Etki

Karboksilik asit molekülünde elektronegatif bir atom varsa bu, indüktif etki ile karboksil grubu karbonil karbonunun elektrofil gücünü artırır ve buna alkolün bağlanması daha kolay olur. Dolayısıyla reaksiyon hızı artar. Moleküldeki elektronegatif atom karboksil grubuna ne kadar yakınsa etki o kadar artar.

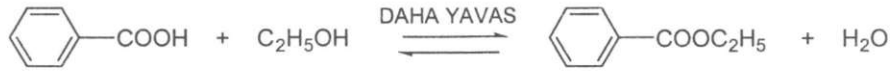
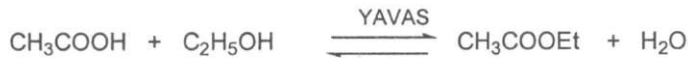
Örneğin; Kloroasetik asit ve asetik asit bu açıdan mukayese edilecek olursa, kloroasetik asit daha kolay esterleştirilebilir.



Mezomerik Etki

Benzoik asidin karboksilik asit grubu karbonil karbonundaki pozitif yükün, konjuge sistemde olduğu aromatik halkanın rezonans etkisi (mezomerik etkisi) nedeniyle elektrofil gücü azaltıldığı için, alkol molekülünün alkoksi grubu ile reaksiyonu daha zor olacak ve dolayısıyla esterleşme reaksiyonu daha yavaş yürüyecektir.

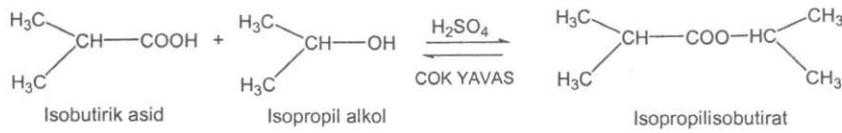
Asetik asit ile benzoik asit karşılaştırıldığında benzoik asidin daha yavaş reaksiyon verdiği gözlenmektedir.



Sterik Etki

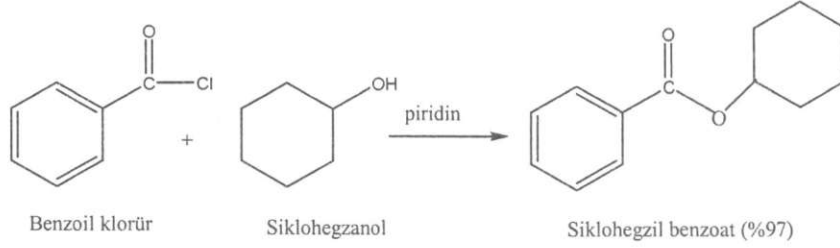
Karboksilik asidin karboksil grubuna komşu büyük hacimli gruplar varsa veya alkol molekülü dallanmışsa katyonik merkeze bağlanma engellenir ve esterleşme hızı düşer.

Örneğin; İsobutirik asit (dimetil asetik asit) ve asetik asit esterleşme hızı bakımından karşılaştırıldığında, esterleşme hızı dimetil asetik asitte daha yavaştır. Dallanmış yapılarda sterik engel dolayısıyla esterifikasyon hızı düşer.

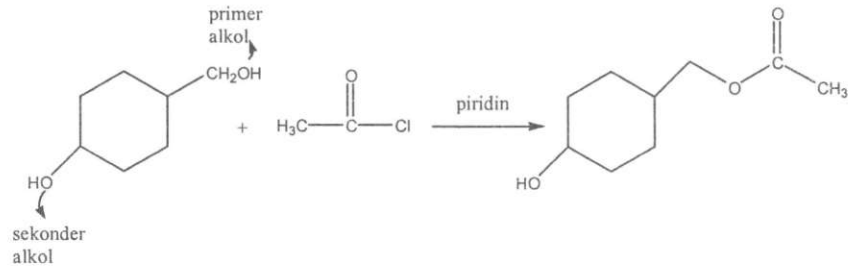


• Açıl Klorürlerin alkollerle reaksiyonu

Halojenlerin iyi bir ayrılan grup olması asit korürlerinin, alkollerle addisyon-eliminasyon mekanizmasına dayalı nükleofilik açıl süstitüsyonu ile ester oluşumuna kolayca olanak vermelerini sağlar. Açıl klorürlerin alkollerle muamelesi, oldukça iyi bir verimle ilgili esterleri verebilir. Yöntem, oluşan HCl'i uzaklaştırmak için dimetilanilin, pridin, trietilamin gibi bir baz beraberliğinde uygulanır.

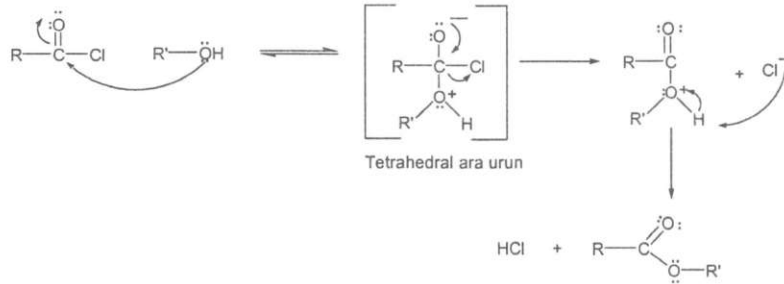


Alkollerin asit korürleri ile ester oluşumu reaksiyonlarında reaksiyon hızı alkolün yapısına göre primer>sekonder>tersiyer şeklinde artmaktadır.

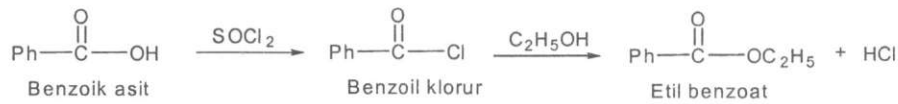


Aşağıdaki şemada görüldüğü gibi alkolün elektrofilik karbonil grubuna atak etmesi ile tetrahedral bir ara ürün oluşur. Bundan klorür ayrılması ve deprotonasyon ester oluşumunu sağlar.

Reaksiyonun mekanizması genellikle $\text{S}_{\text{N}}2$ şeklindedir.

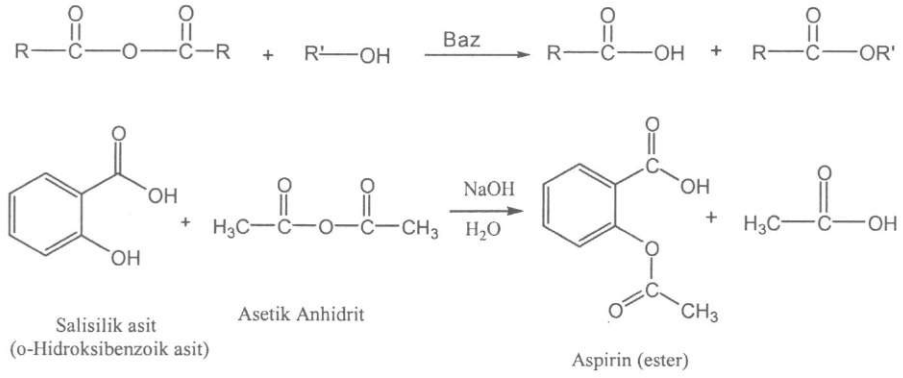


Bu yöntemle karboksilik asit esterleri iki basamakta sentezlenmiş olur. Çünkü birinci basamakta asit klorürlerinin hazırlanması gerekir ve bunu takiben ilgili alkollerle esterleştirme sağlanır. Örneğin;

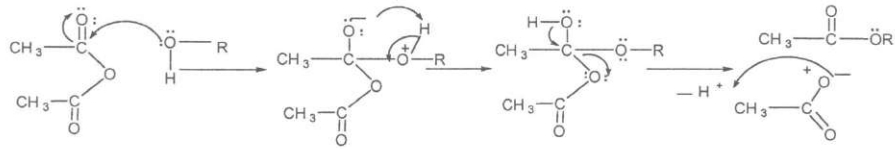


• Asid Anhidritlerinin alkollerle reaksiyonu

Asid anhidritlerinin alkollerle reaksiyonu sonucunda bir mol ester yanında bir mol karboksilli asit açığa çıkar. Bu yöntem özellikle asetik asid anhidriti yardımı ile asetat esterlerini hazırlamak amacıyla kullanılmaktadır.



Reaksiyonun mekanizması açıl klorürlerle yapılanlara paralellik gösterir, burada ayrılan grup halojenür iyonu yerine karboksilat anyonudur.



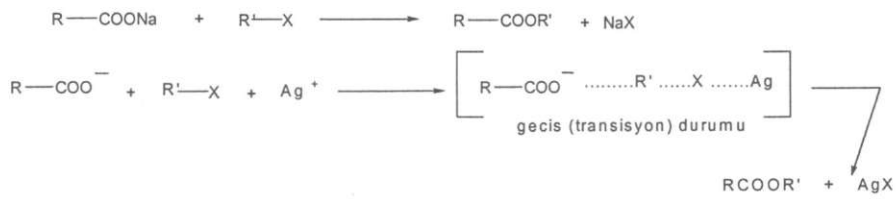
• Bir esterden başka bir estere geçmek (Transesterifikasyon)

Bir esterden bir alkol aracılığı ile diğer bir estere geçme olanağı vardır; bu amaçla seçilen ester ve alkol moleküllerinin **transesterifikasyon** işlemi sonunda yeni ester yanında ilk esteri oluşturan alkol de serbest hale geçer.



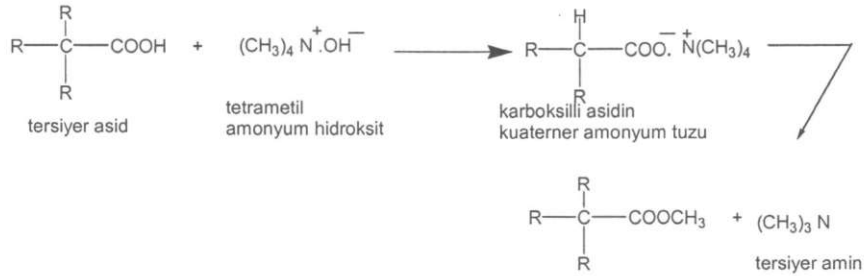
- **Karboksilli asidlerin alkali metal tuzlarının alkil halojenürlerle reaksiyonu**

Bu yöntemle ester sentezinde genellikle karboksilik asidin sodyum tuzu kullanılmakla beraber, gümüş tuzunun seçilmesi durumunda ester verimi daha yüksek olur. Bunun nedeni reaksiyonun geçiş durumunda, halojenin gümüş iyonuna olan ilgisinin, karboksilat iyonu ile halojenür iyonu arasındaki yer değiştirme olayını kolaylaştırmasıdır.



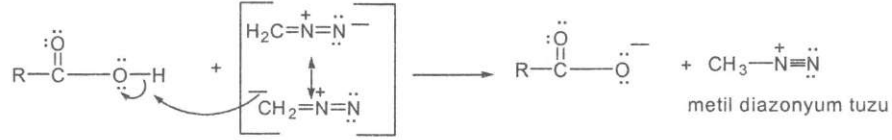
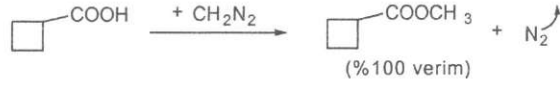
- **Kuaterner amonyum hidroksitlerin kullanıldığı esterleştirme yöntemleri**

Karboksil grubunun tersiyer bir karbona bağlı olması gibi nedenler, bazı karboksilli asidlerin esterleşmesini engeller; böyle asidleri esterleştirmek için kuaterner amonyum hidroksitle oluşturulan tuz, ısı ile dekompoze olur ve ester oluşur.



- **Diazo metan ile ester sentezi**

Karboksilik asitlerin metil esterleri, bu asitlerin eterli diazometan çözeltisi ile muamelesi sonucu elde edilebilir. Reaksiyonun kantitatif olması, saflaştırma kolaylığı yanında diazometanın toksik ve patlayıcı olma dezavantajları gözönüne alınarak hassas karboksilik asit esterlerinin sentezinde uygulanır.

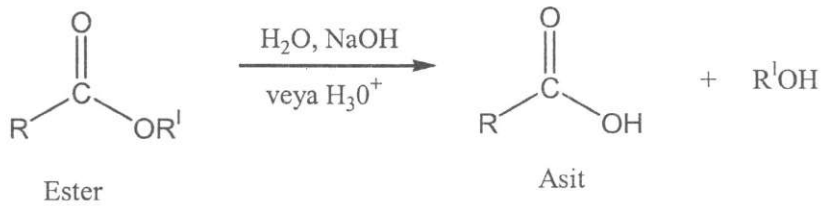


5.2.3. Hidroliz Reaksiyonları

Hidroliz, su ile parçalanmayı ifade eder. Su ile parçalanabilen çok sayıda organik molekül vardır. Bunlar arasında sentetik önemi olan karboksilik asit türevleri, organometalik maddeler, imin türevleri, asetal ve ketaller sayılabilir.

5.2.3.1. Karboksilik Asit Türevlerinin Hidrolizi

Tüm karboksilik asit türevleri, hidroliz sonucu karboksilik asitlere dönüşür. Hidroliz sulu ortamda asit veya baz katalizör kullanılarak gerçekleştirilir.

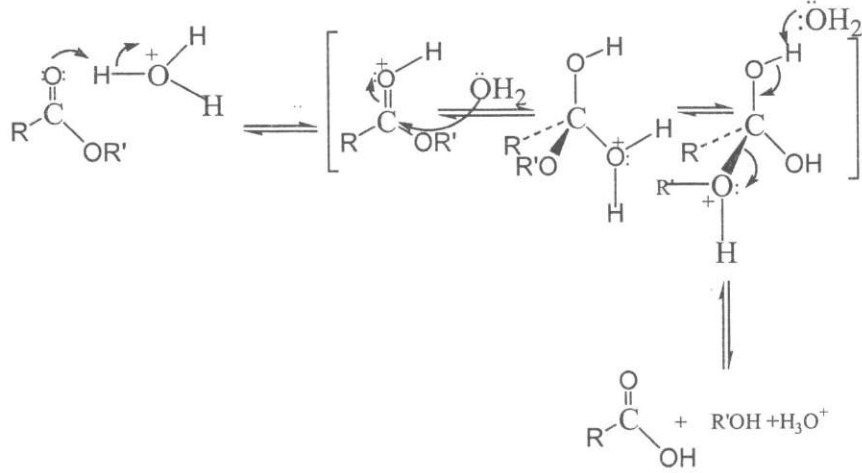


Hidroliz, sadece su ile yapılırsa yavaş yürür, fakat reaksiyon bir asit ya da bazla katalize edilirse hidrolizin hızı artar.

- **Asit Kataliz**

Esterlerin asit ortamda hidrolizi, Fischer ester sentez yöntemindeki dengenin, ortama su ilavesi ile karboksilik asit ve alkol yönüne çevrilmesidir.

Asit kataliz ile ester hidrolizinin mekanizması:

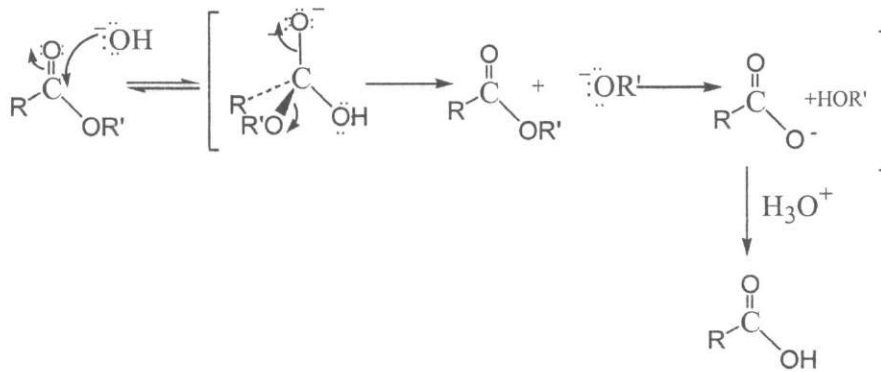


• **Baz Kataliz**

Yüksek karbonlu yağ asitlerinin gliserin esterlerini alkali ile hidroliz ederek sabunlar elde edildiği için, alkali hidrolize saponifikasyon (**sabunlaştırma**) adı da verilir.

Ancak asit-katalizli hidrolizde katalitik miktarlarda asit yeterli iken, baz-katalizli hidrolizde hidroliz ürünü karboksil grubunda nötralize olacağı için, ekivalan miktarda baz gereklidir:

Baz kataliz ile ester hidrolizinin (Saponifikasyon) mekanizması



Hidroliz ortamı olan sulu alkali çözeltide H₂O ve OH⁻ olmak üzere iki nükleofil bulunmakta, ancak suya göre çok daha güçlü bir nükleofil olan

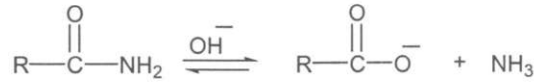
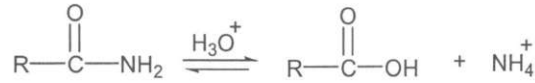
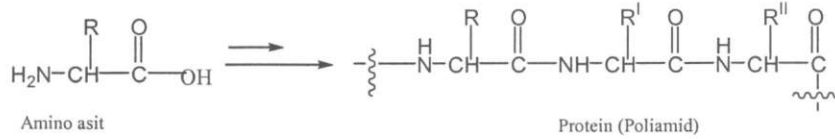
OH^- ın polarizlenmiş karbonile katılması, sudan daha hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Katım olduktan sonra $\text{R}'\text{O}^-$ nükleofili, katım türevinden ayrılarak karboksilli asit oluşturmakta fakat $\text{R}'\text{O}^-$ kuvvetli bir baz olduğundan, ekzotermik proton transferi gerçekleşerek karboksilat anyonu ile alkol oluşmaktadır.

Asit ve baz katalizle hidrolizler karşılaştırıldığında en belirgin fark şu şekilde özetlenebilir:

Asit-katalizli hidrolizde zayıf bir nükleofil olan su, proton alarak elektrofilik gücü artan karbonil grubuna ($\text{C}=\text{O}^+\text{H}$) katılırken; baz-katalizli hidrolizde kuvvetli nükleofil olan OH^- , zayıf elektrofilik $\text{C}=\text{O}$ bağına katılmaktadır.

5.2.3.2. Amidlerin Hidrolizi

Amidler sulu asit ve alkalilerle ısıtıldıklarında aminler ve karboksilik asidlere hidroliz olurlar. Amidler, asidlerin oldukça stabl (dayanıklı) türevleridir, esterlerle kıyaslanırsa daha şiddetli koşullarda hidroliz olabilirler. Ör. Proteinlerin yapısında bulunan amid bağı oldukça stabildir.

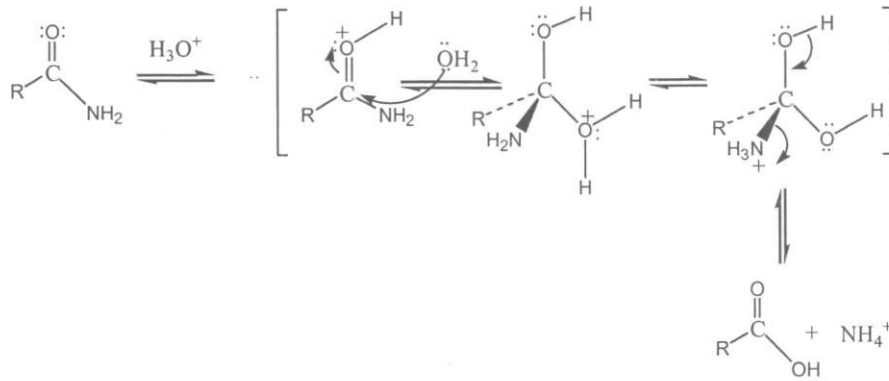


Bazik ortamda amonyak çıkması, kokusundan veya turnusol kağıdını mavileştirmesinden anlaşılabilir. N-Süstitüe amidlerin asidik ve bazik ortamda hidrolizi sonucu amonyak yerine, primer veya sekonder aminler oluşur.

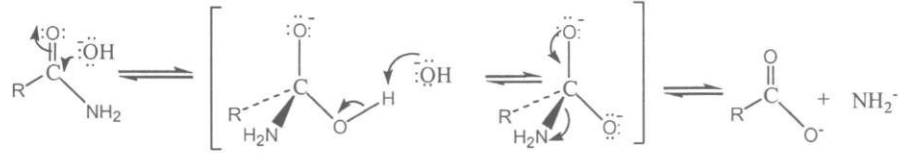
Asit ve baz katalizle yürüyen bu reaksiyonların mekanizması aşağıda gösterildiği şekildedir.

Asidik hidroliz reaksiyonu; suyun protenize amid yapısına nükleofilik adisyonu ve arkasından amonyak kaybı ile meydana gelir. Bazik hidroliz ise; OH⁻ grubunun amid karboniline nükleofilik adisyonu ve bunu takiben -OH grubunun deprotonasyonu ve amin iyonunun (NH₂⁻)eliminasyonu ile gerçekleşir.

Asidik Hidroliz:



Bazik Hidroliz:

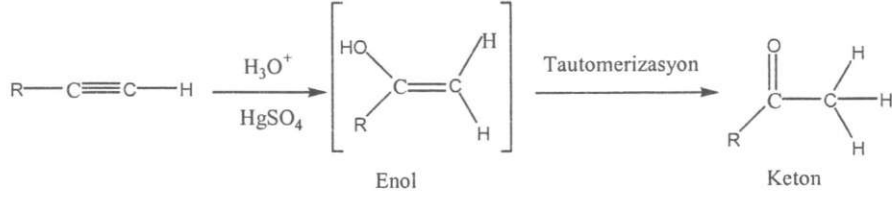


5.2.3.3. Asit Klorürlerin Hidrolizi

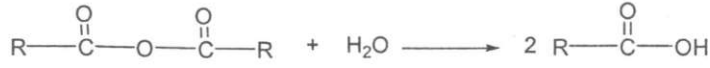
Açıl halojenür ve asit anhidritleri oldukça aktif moleküller olup nötral şartlarda da hidroliz olurlar. Bu nedenle bu bileşiklerin yan reaksiyon olabilecek hidrolizlerini önlemek için açıl halojenür ve anhidritler kuru azot gazı altında saklanmalı ve kuru solvanlarla reaktifler kullanılmalıdır. Açıl halojenürdeki halojenin yer değiştirmesi R-X halojeninin yer değiştirmesinden daha kolaydır. Çünkü açıl halojenürlerdeki karbonil karbonunun elektrofilik gücü daha fazladır.

Asit klorürlerin su ile hidrolizi sonucu karboksilik asitler oluşur. Bu hidroliz reaksiyonu; tipik nükleofilik açıl süstitüsyonudur ve suyun asit klorür karbonil grubuna atacağı ile başlar. Oluşan tetrahedral ara üründen Cl⁻ 'un eliminasyonu ve H⁺ kaybı ile karboksilik asit ve HCl oluşur. HCl'in yan

Hatırlatma:

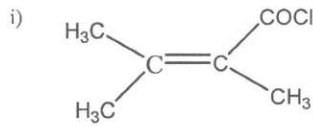
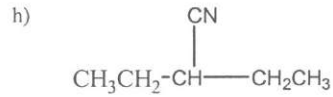
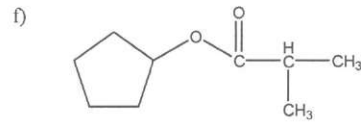
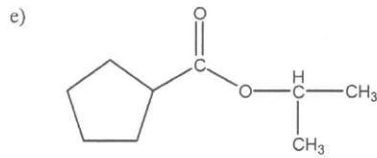
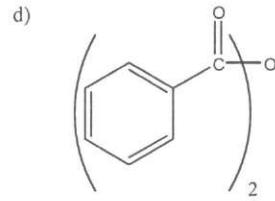
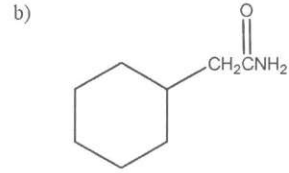
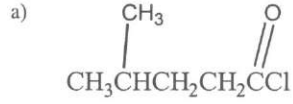


Değişik birçok bileşiğin hidroliz sonucunda verdiği maddeler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

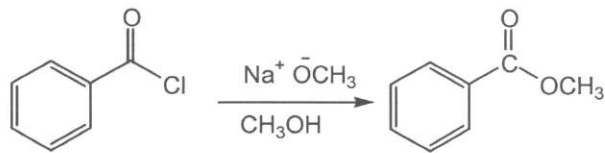


Sorular

1. Aşağıdaki kimyasal formülü verilen bileşiklerin IUPAC'a göre kimyasal okunuşlarını veriniz.

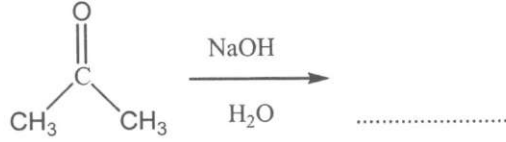


2. Aşağıdaki reaksiyonun mekanizmasını yazınız.

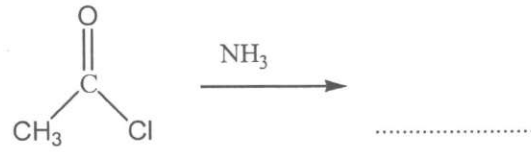


3. Aşağıdaki reaksiyonları tamamlayınız.

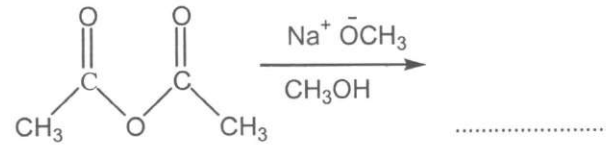
a)



b)



c)



4. Aşağıdaki maddelerin sentez reaksiyonlarını yazınız.

a) Bütil asetat

b) Etil benzoat

c) N,N-Dietilbenzamid

d) Propanamid

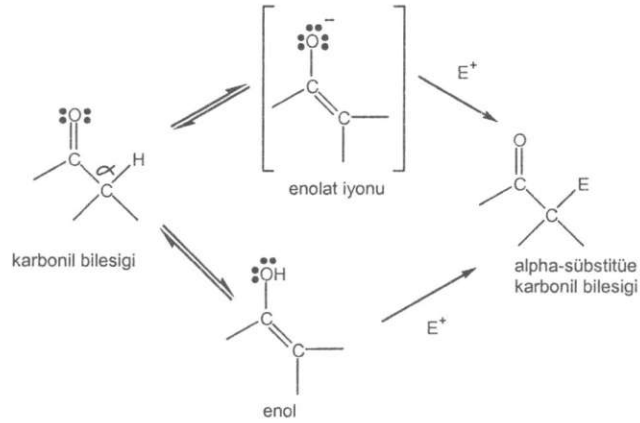
e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$

5. Nitril yapısının asidik hidroliz mekanizmasını veriniz.

5.2.4. Nükleofilik Adisyon Reaksiyonları

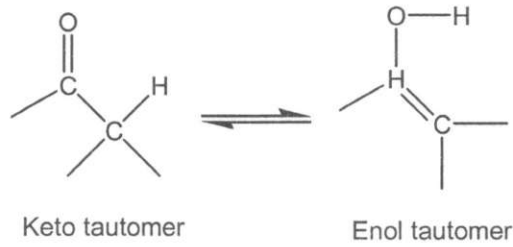
Alpha Sübstitüsyon reaksiyonları, karbonil grubuna komşu karbondaki (α -pozisyon)

Hidrojen atomunun (α -hidrojen) elektrofil (E) ile yer değiştirmesi ile meydana gelir. Bu reaksiyon enol veya enolat iyonları üzerinden oluşur.



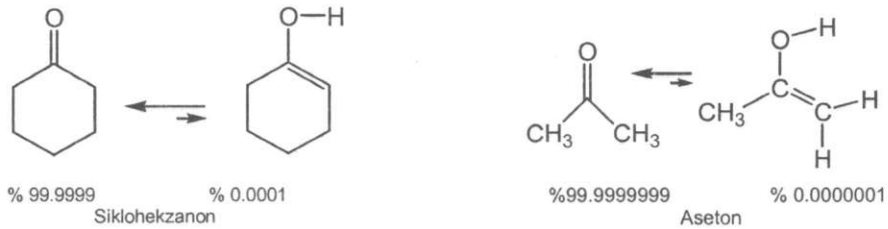
Keto-Enol Tautomerizmi:

α -karbon atomunda hidrojen atomu içeren karbonil bileşikleri, bu hidrojenin yer değiştirmesi ile enol formuna dönüşebilir. İki yapı arasındaki bu dönüşüm tautomerizm olarak bilinen bir izomeri türüdür. Bu izomere ise tautomer adı verilir.



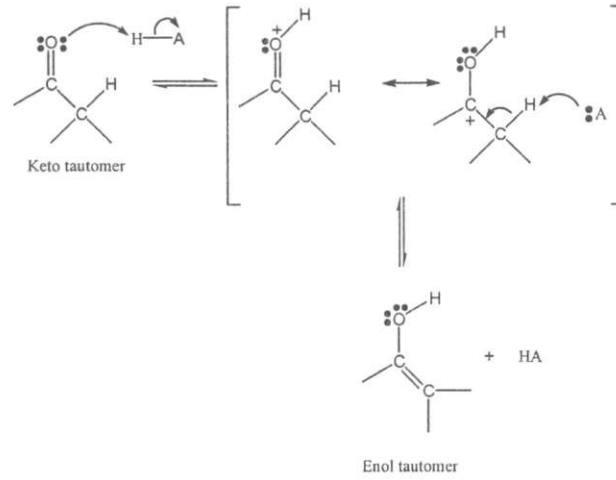
Birçok karbonil bileşiği keto formunda bulunur. Genellikle saf enol formunu izole etmek zordur.

Örnek:

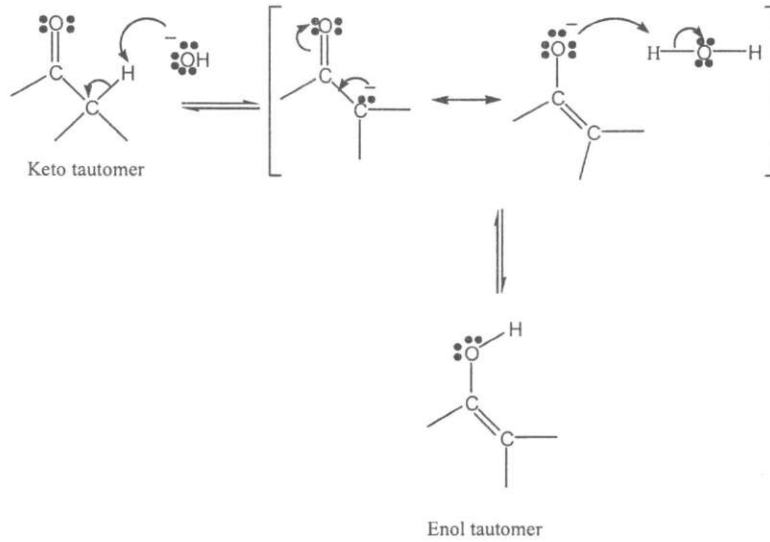


Karbonil bileşiklerinin Keto-enol tautomerizmi asit veya baz kataliz ile meydana gelir.

Asit katalizli Keto-enol tautomerizminde; Karbonil oksijen atomu (Lewis bazı) nun protonasyonu bir ara kation verir, daha sonra α -karbon'daki H^+ 'nin kaybı ile nötral enol formu oluşur.

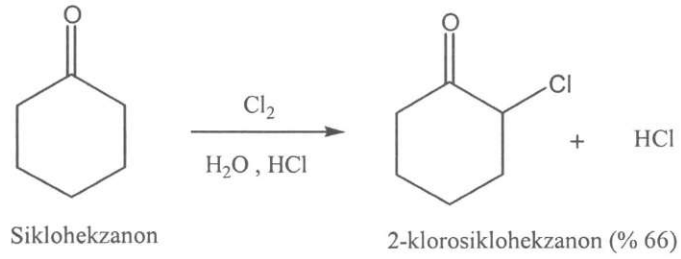
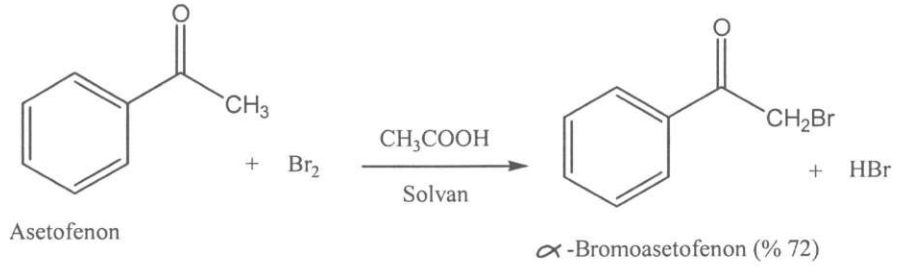


Baz katalizli enol oluşumunda öncelikle karbonil bileşiğinin α -pozisyonundaki asidik hidrojenin baz tarafından uzaklaştırılması ile enolat anyonu oluşur ve bu anyonun protonasyonu ile enol formu meydana gelir.

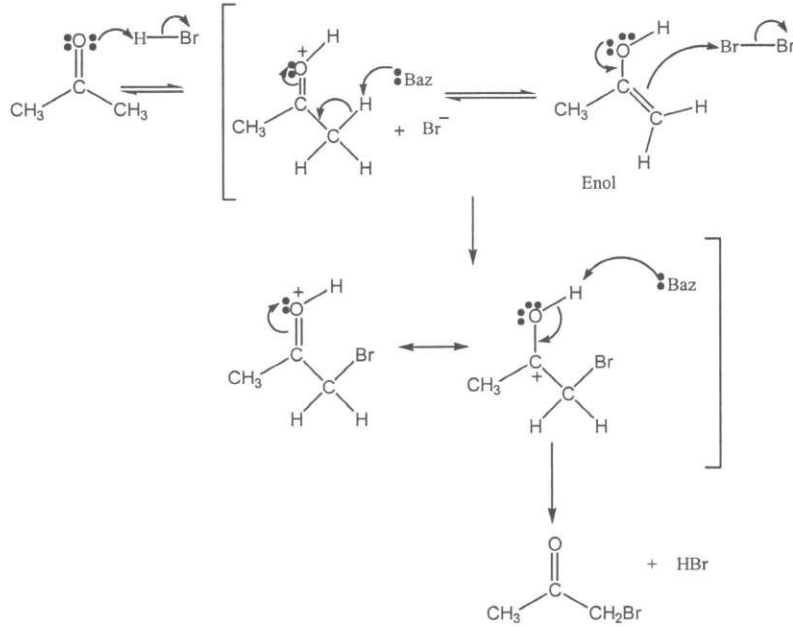


• Aldehit ve Ketonların α -halojenasyonu

Aldehit ve ketonlar, α -pozisyonlarından asidik solüsyonlarda Cl_2 , Br_2 , I_2 ile halojene türevlerini verirler.



Asetonun asit katalizli brominasyon mekanizması:



α -Bromoketonlar organik sentezlerde uygun başlangıç maddeleridir bu nedenle dehidrobrominasyon ile α,β -doymamış keton eldesinde kullanılırlar.



• Haloform Reaksiyonu

(Bakınız haloform reaksiyonu Sayfa 146).

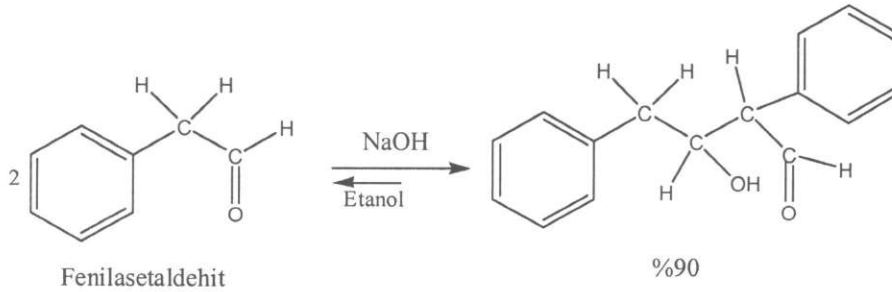
5.2.5. Karbonil Kondansasyon Reaksiyonları

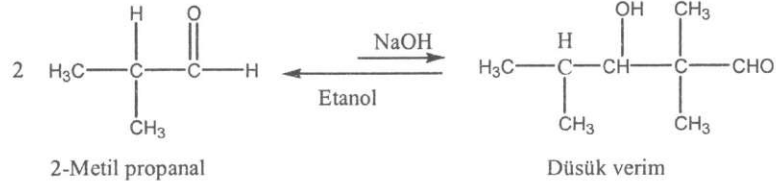
• Keton ve aldehitlerin aldol kondansasyonu

Kondansasyonlar karbonilli bileşiklerin oldukça önemli enolat reaksiyonlarıdır. Kondansasyonlar iki veya daha fazla molekülün genellikle su veya alkol gibi küçük moleküllerin kaybı ile birleşmelerine dayanır.

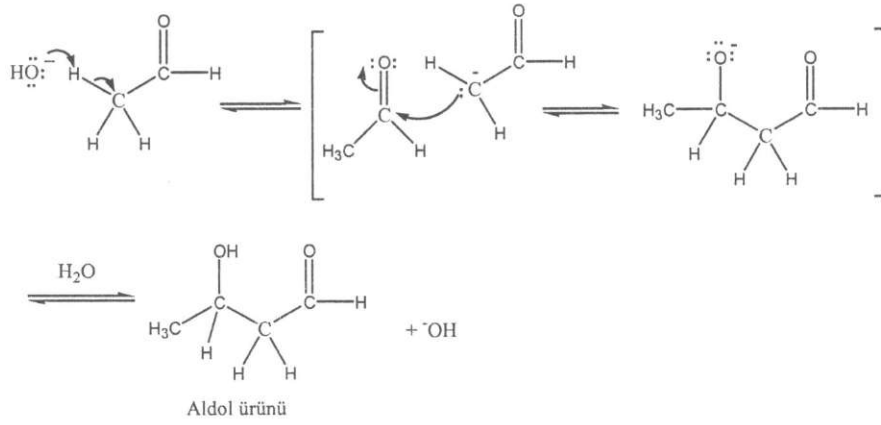
Baz katalizli aldol kondansasyonu: Bir enolat iyonunun bir başka karbonil grubuna nükleofilik katımı olarak nitelenebilir ve protonasyondan sonra oluşan β -hidroksi keton veya aldehit "aldol" olarak bilinir. Çünkü **aldol** kelimesi molekülün taşıdığı **aldehit** ve **alkol** gruplarından türetilmiştir.

Örneğin:

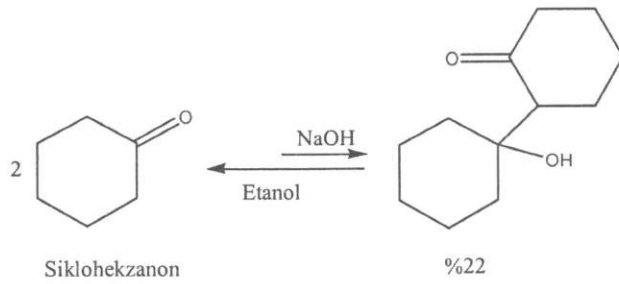
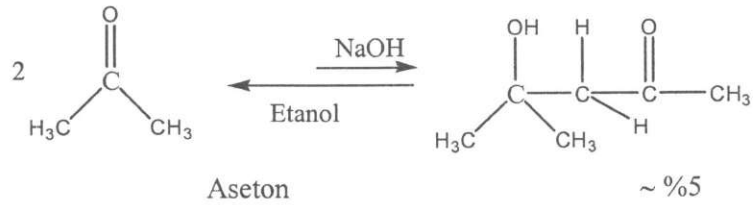




Aldol Kondansasyonunun Mekanizması

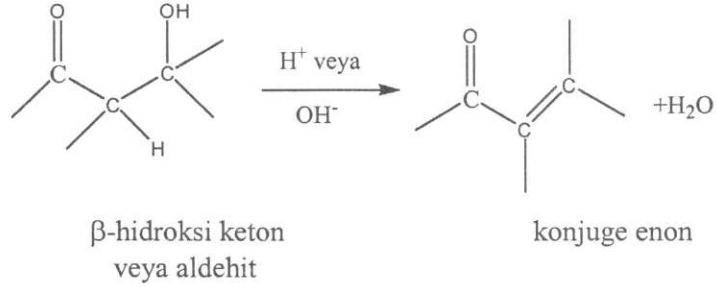


Aldol kondansasyonu reversibl bir reaksiyondur. Yani başlangıç maddeleri ile ürün dengede olup, asetaldehitin aldol ürünü %50 olarak gözlenir. Ketonlarda aldol kondansasyonu verir ancak ürünün denge konsantrasyonu oldukça azdır.

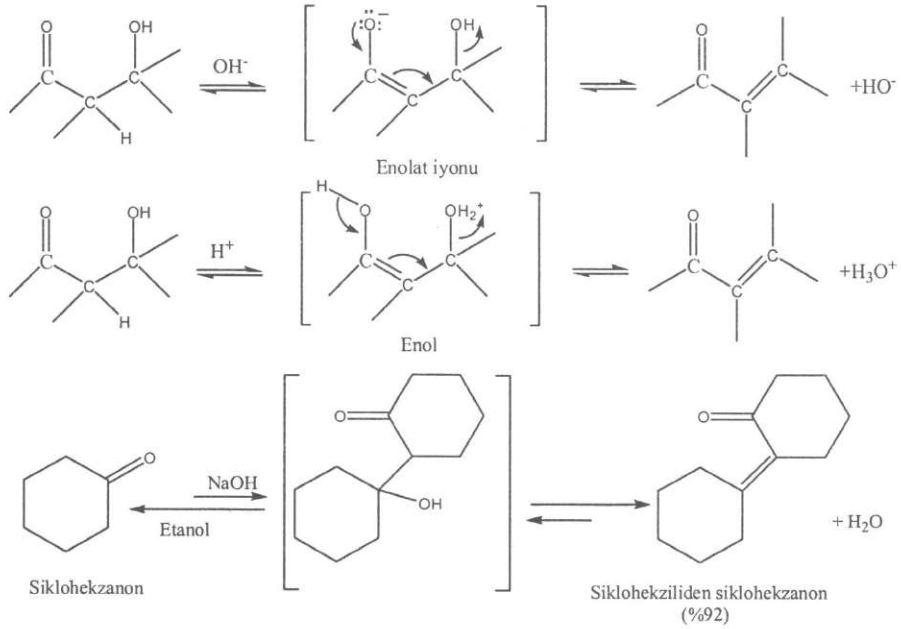


• **Aldol ürünlerinin deshidratasyonu**

Aldol kondansasyonu sonucu oluşan β -hidroksi aldehitler ve β -hidroksi ketonlar kolaylıkla dehidrate olarak konjuge enon yapılarını veririler.



Bazik ortamda, asidik α -hidrojenin uzaklaşması sonucu enolat iyonu oluşur ve E_2 benzeri reaksiyonla ^-OH grubunun ayrılması ile enon yapısı elde edilir. Asidik ortamda ise enol yapısı oluşur ve bu yapıdaki $-OH$ grubunun protonasyonu ve su eliminasyonu ile enon yapısına geçilir.

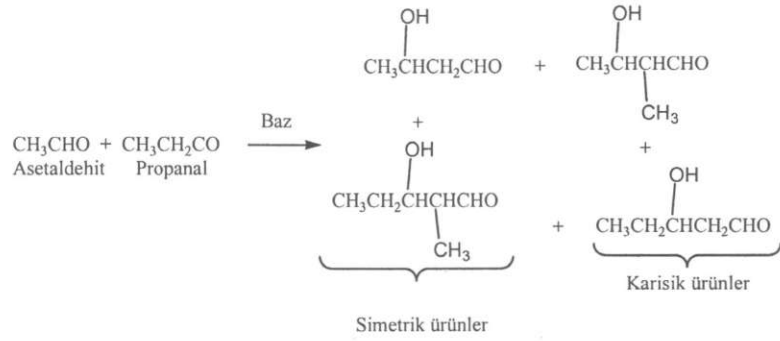


• **Karışık aldol reaksiyonları**

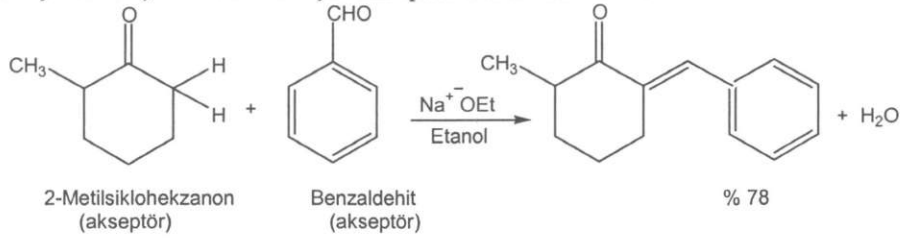
Şimdiye kadar verilen simetrik aldol reaksiyonlarında her iki karbonil bileşiği de aynıydı.

Karışık aldol reaksiyonlarında farklı aldehit veya keton başlangıç maddelerinden hareket edilir.

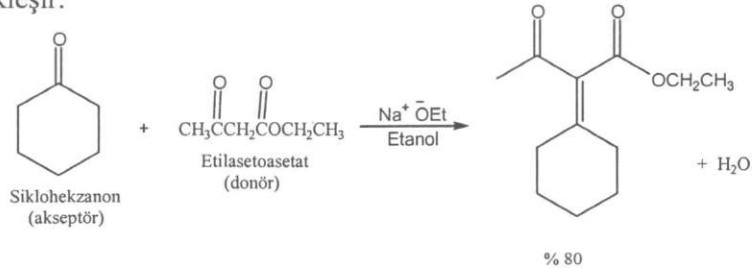
Ör: Asetaldehit ve propanal'dan hareketle sonuçta 4 farklı ürüne ulaşılmaktadır. Bunlardan 2 tanesi simetrik aldol ürünü iken 2 tanesi karışık aldol ürünüdür.



Diğer taraftan karışık aldol reaksiyonu ile tek bir ürün'e de ulaşılabilir. Karbonil bileşiklerden birisi α -hidrojen taşııyorsa (bu yapı enolat iyonu oluşturamaz) nükleofiller için akseptör olarak davranır.

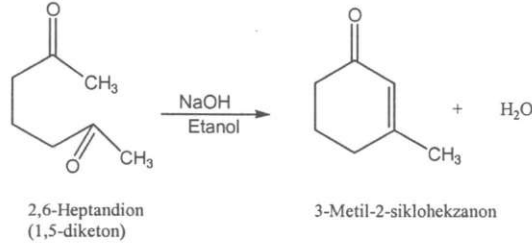
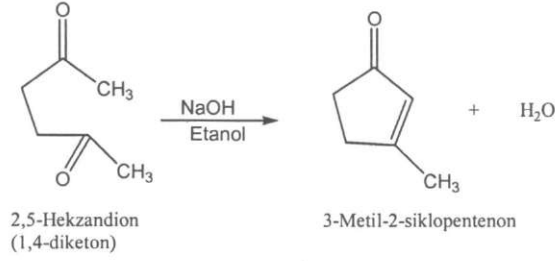


Ayrıca karbonil bileşiklerinden birisi daha asidik karakterde ise enolat iyonu daha kolay oluşur ve karışık aldol reaksiyonu yüksek verimle gerçekleşir.

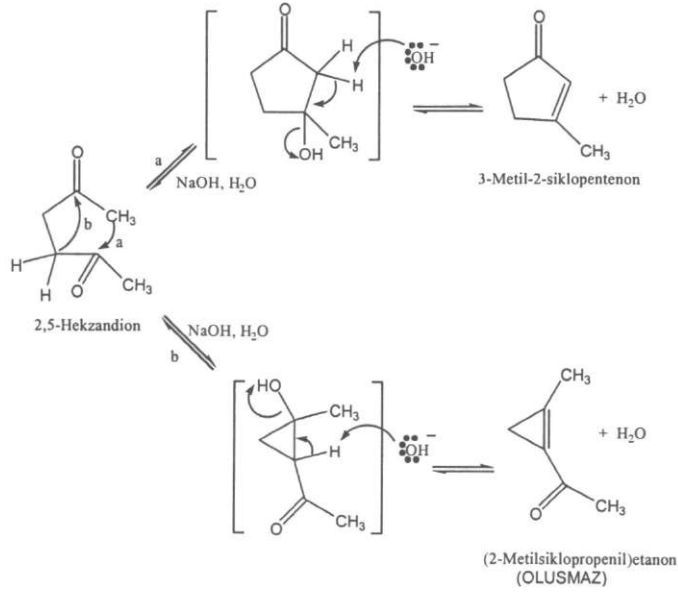


• İntramoleküler Aldol Reaksiyonları

İntermoleküler aldol reaksiyonlarının (2 molekül arasında) yanısıra İntramoleküler aldol reaksiyonlarında rastlamaktayız. 2 Adet karbonil grubu taşıyan yapıdan hareketle intramoleküler aldol reaksiyonu sonucu siklik türevler elde edilir.

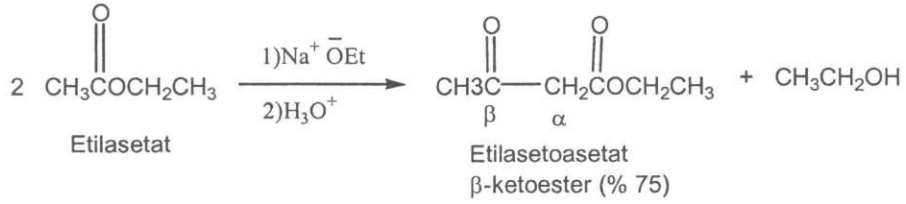


İntramoleküler Aldol Reaksiyonunun Mekanizması:

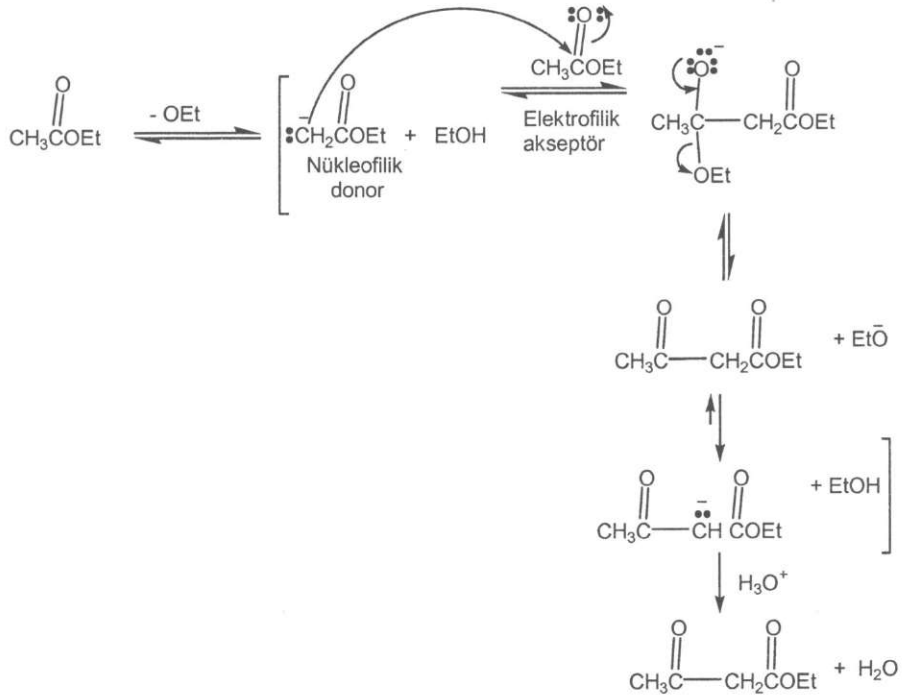


Claisen Kondensasyon Reaksiyonu:

Ester yapıları, aldehit ve ketonlar gibi zayıf asidik karakterdedirler, α -Hidrojen içeren ester yapısı 1 mol baz (NaOEt) ile muamele edilir ise kondensasyon reaksiyonu sonucu β -ketoester yapısı oluşur. Ör. Etilasetat'dan hareketle baz varlığında etilasetoasetat elde edilir. Bu 2 molekül ester arasındaki reaksiyona Claisen kondensasyon reaksiyonu denir.

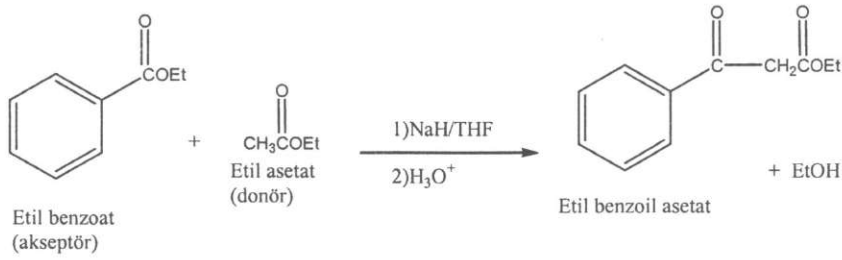


Claisen kondensasyon reaksiyonunun mekanizması:

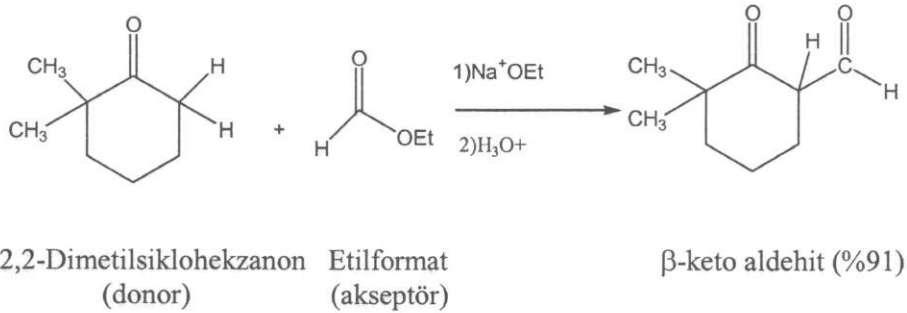


- **Karışık Claisen kondansasyonu**

Karışık Claisen Kondansasyonunda iki farklı ester türevinden hareket edilir. Daha önce verildiği gibi Karışık aldol kondansasyonunda da 2 farklı aldehit veya keton bileşiği kullanılmakta idi. Ester komponentlerinden birisi α -hidrojen taşımamaktadır, böylece enolat iyonu oluşamaz. Örneğin etil benzoat ve etil format enolat iyonu oluşturamaz ve donör olarak görev yapamaz, elektrofilik akseptör olarak rol oynarlar ve oldukça yüksek verim ile β -keto ester ürünlerini verirler.

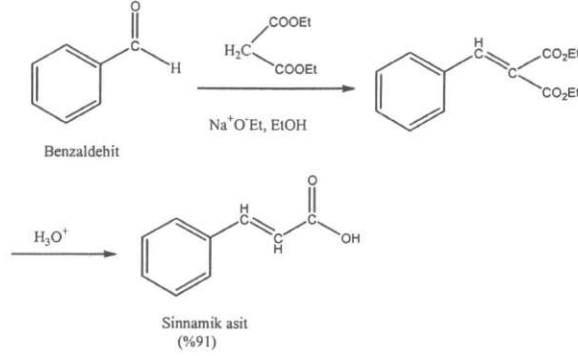


Karışık Claisen benzeri reaksiyonlar ester ve ketonlar arasında da olabilir.



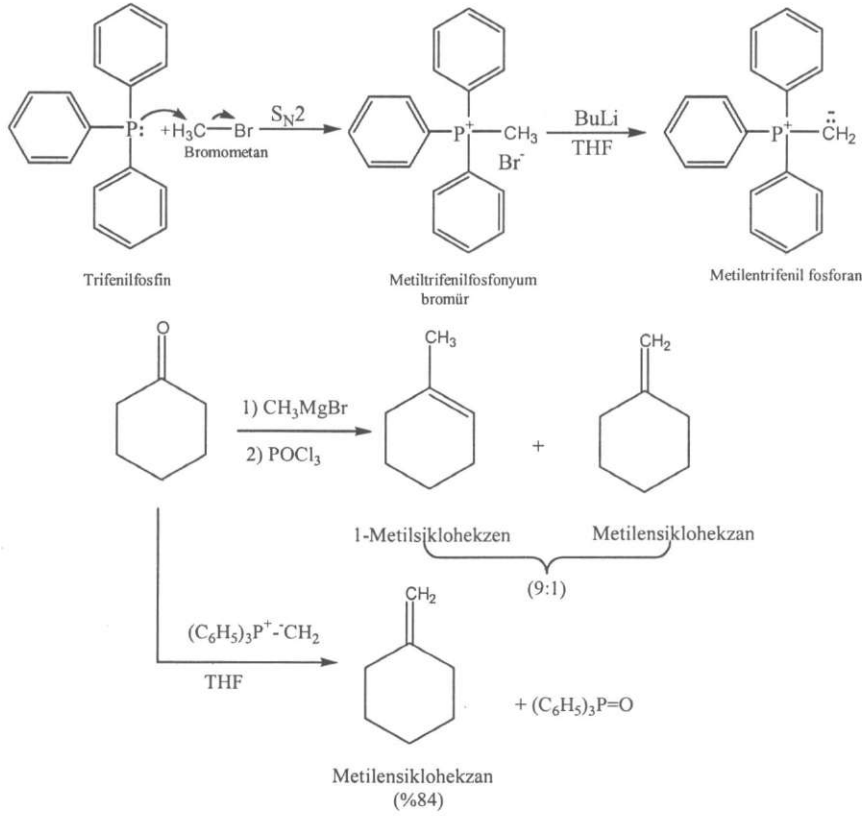
- **Malonik ester kondansasyonu**

Malonik asit, etil veya metil alkol ile muamele edilmek üzere malonik asit etil ya da metil esteri hazırlanabilir ki bunlar da malon esteri olarak bilinir. İki karbonil grubu arasında bulunan α -hidrojenleri fazlasıyla aktif olduğundan malon esterleri, baz katalizörlüğünde aldehit ve ketonlarla kondansasyona girerek doymamış asit yada esterleri oluştururlar ki bu reaksiyon **Knoevenagel reaksiyonu** olarak bilinir.



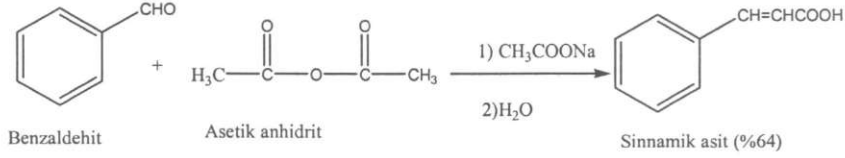
• Wittig reaksiyonu

Karbonil bileşikleri ile fosforanların (wittig reaktifi) verdiği kondansasyon reaksiyonudur. Reaksiyonla karbonil grubu yerine çifte bağ oluşturularak alken oluşumu sağlanır. Wittig reaktifi bir trifenil fosfin ve alkil halojenür ile iki basamaklı bir reaksiyon ile elde edilir.



• Perkin Reaksiyonu

Bir aromatik aldehitin bir asit anhidriti ile anhidrite karşılık gelen asidin Na veya K tuzu varlığında kondansasyonu Perkin reaksiyonu olarak adlandırılır.



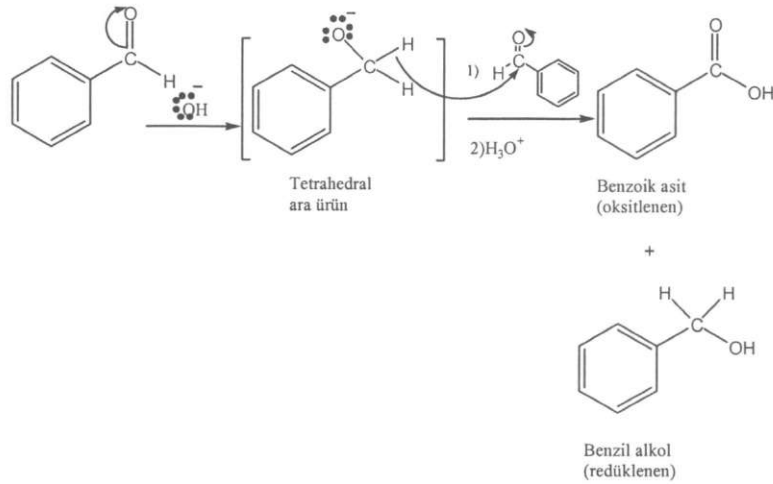
• Açiloin (Asiloin) Kondansasyonu

α -Hidrojen taşımayan aldehitler alkali siyanürlü (KCN) ortamda katım reaksiyonu vererek α -hidroksi keton olan açiloin meydana getirirler. (Bkz benzoin sentezi sayfa 161).



• Cannizaro Reaksiyonu

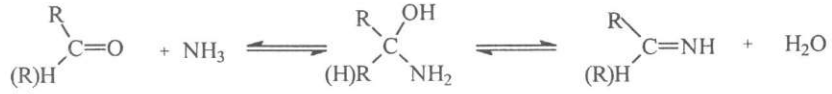
Benzaldehitin verdiği özel bir reaksiyondur. Diğer α -Hidrojen taşımayan aldehitler gibi benzaldehit de alkali ortamda kendi molekülleri arasında gerçekleşen bir oksido-redüksiyon reaksiyonu verir. Sonuçta benzil alkol ve benzoik aside dönüşür.



Sonuçta 2 molekül benzaldehit birbiri ile etkileşerek bir molekülün oksidasyonu ile benzoik asit, diğer molekülün redüksiyonu ile de benzil alkol teşekkül eder.

• **Aldehit ve ketonların amonyak ve primer aminlerle kondansasyon reaksiyonları ve imin oluşumu**

Aldehit ve ketonlar NH_3 ile kararsız bir katılma ürünü verirler. Bu üründen NH_3 ayrılıp yeniden aldehit ve keton meydana gelebileceği gibi H_2O ayrılarak imin bileşiğide meydana gelebilir. İminler kararsızdır ve reaksiyon geri dönüşümlüdür. İminler aldehit ve ketonların azotlu analogları olarak düşünülebilir. Aminler gibi iminlerde bazik özellik gösterir ve sübtitüe iminler de Schiff bazları olarak adlandırılır.

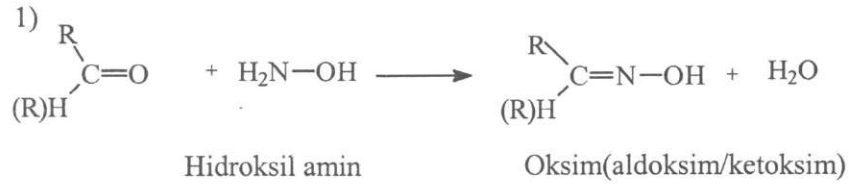


Kararsız katım bileşiği

imin
(aldimin veya ketimin)

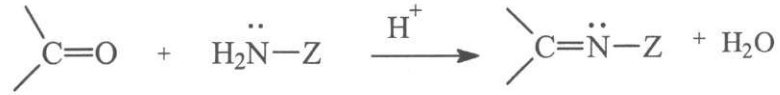


• **Çeşitli amin türevleri ile kondansasyon reaksiyonları**



Aktiviteleri yüksek olan karbonil bileşikleri, sodyum hidroksit varlığında hidroksil amin hidroklorür ile etkileştirilerek oksime dönüştürülür. Oksimler dayanıklı ve kesin erime noktasına sahip bileşikler oldukları için aldehit ve ketonların tanısında kullanılır.

Keton ve aldehitlerle amin türevlerinin kondansasyon ürünleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

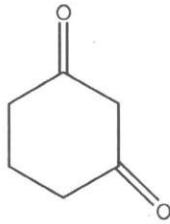


H ₂ N-Z	Reaktif	Ürün	
-H	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{H}$	$\text{>C}=\ddot{\text{N}}-\text{H}$	İmin
-R	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{R}$	$\text{>C}=\ddot{\text{N}}-\text{R}$	İmin(Schiff bazı)
-OH	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{OH}$	$\text{>C}=\ddot{\text{N}}-\text{OH}$	Oksim
-NH ₂	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{NH}_2$	$\text{>C}=\ddot{\text{N}}-\text{NH}_2$	Hidrazon
-NHPh	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{NHPh}$	$\text{>C}=\ddot{\text{N}}-\text{NHPh}$	Fenilhidrazon
-NHCONH ₂	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{>C}=\ddot{\text{N}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	Semikarbazon

Karbonil kondansasyon reaksiyonları çoğunlukla zayıf bazlı veya asitli ortamda yapılır

Sorular

1) 1,3-Siklohegzadion yapısı için monoenol formunu çiziniz. Kaç tane enol formu oluşabilir? Hangi enol formu en stabildir?



2) Aşağıdaki bileşiklerin aldol kondansasyonu ile oluşan ürünlerini reaksiyon denklemi vererek gösteriniz.

- a) Bütanal b) 2-Bütanon c) Siklopentanon

3) Aşağıdaki bileşiklerin hangisi aldol kondansasyon ürünüdür, başlangıç maddeleri nelerdir?

- a) 3-Hidroksi-2,2,3-trimetilbütanal b) 2-hidroksi-2-metil pentanal
c) 3-Etil-4-metil-4-hepten-3-one

4) Aşağıdaki ester türevlerinden hareketle Claisen kondansasyonu ile oluşabilecek ürünleri yazınız.

- a) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ b) Etil fenil asetat c) Etil sikloheksil asetat

5) Dietil okzalit $(\text{CO}_2\text{Et})_2$ ve etil asetat $(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et})$ arasında karışık Claisen reaksiyonu sonucu oluşabilecek ürünü reaksiyon denklemi ile gösteriniz.

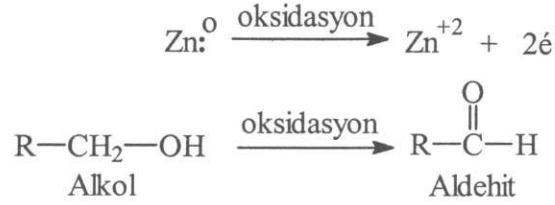
6)



5.2.6. Oksidasyon ve Redüksiyon Reaksiyonları

5.2.6.1. Oksidasyon Reaksiyonları

Bir organik molekülün oksidasyonu, oksijen miktarının artışı veya hidrojen miktarının azalması olarak tanımlanabilir. Başka bir deyişle oksidasyon, atom veya iyonun elektron miktarındaki azalmadır veya bir fonksiyonel grubun değerliğinin daha fazlasına yükselmesi de bir oksidasyon reaksiyonudur (fonksiyonel grubun değeri, karbona bağlı olan hidrojenlerin süstitüsüyonu ile bulunur). Oksidasyon olayının tersi redüksiyon olarak bilinir.

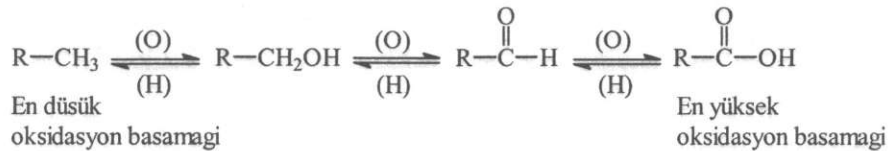


Oksidasyon ve redüksiyon tabirleri inorganik (anorganik) kimyada atom veya iyonların sırası ile elektron kazanması veya kaybetmesini ifade eder. Tüm elementlerin oksidasyon derecesi sıfır olarak kabul edilir. Bir element n sayıda elektron kaybederse +n değer ile oksidasyona uğramış, kazanırsa -n değer ile redüklenmiş sayılır. Organik moleküllerde de "C" atomlarının 4 bağı için her bir "H" -1 her bir "C" 0 her bir heteroatom +1 değerleri ele alınarak "C" atomlarının oksidasyon dereceleri hesaplanabilir.

Tablo. 1. Organik bileşiklerde "C" atomunun oksidasyon dereceleri

Oksidasyon basamağı	Primer	Sekonder	Tersiyer	Kuaterner
-4	CH ₄			
-3		RCH ₃		
-2	CH ₃ OH		R ₂ CH ₂	
-1		RCH ₂ OH		R ₃ CH
0	CH ₂ O		R ₂ CHOH	R ₄ C
+1		RCHO		R ₃ COH
+2	HCOOH		R ₂ CO	
+3		RCOOH		
+4	CO ₂			

Bir organik bileşik redüksiyona uğradığı zaman, redüksiyon reaktifi okside olur. Bir organik bileşik okside edildiği zaman, oksidasyon reaktifi redüksiyona uğrar. Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonu aynı anda yürür.



Endüstride ve laboratuvarlarda uygulanan oksidasyon yöntemleri aşağıdaki gibi şekilde özetlenebilir

- Havada veya saf oksijen ile oksidasyon. Bu reaksiyonlar biyolojik yolla, homojen veya heterojen katalizörlerle katalizlenerek gerçekleşebilir
- Yüksek sıcaklıkta katalitik dehidrojenasyon
- Oksijen dışındaki bazı inorganik maddelerle oksidasyon. Burada en çok kullanılan reaktifler: Sodyum dikromat + H₂SO₄ (sülfokromik karışım), nötr, bazik veya asidik ortamda KMnO₄, konsantre nitrik asit, hidrojen peroksit, ozon, bazı metalik oksit ve peroksitler, bazı oksijenli tuzlar.
- Bazı organik maddelerle oksidasyon, peroksit ve perasitlerle oksidasyon.

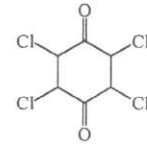
Bütün bu yöntemlerde kullanılan belli başlı reaktifler şu şekilde verilebilir:

Oksidasyon reaktifleri

O ₂	HNO ₃	SO ₃	Cl ₂	Ag ₂ O	MnO ₂
O ₃	RO-NO	(CH ₃) ₂ S ⁺ -O ⁻	Br ₂	HgO	MnO ₄ ⁻
H ₂ O ₂	Ø-N ₂	SeO ₂	I ₂	Hg(OAc) ₂	CrO ₃
t-BuO-OH	H ₂ NCl		NBS	Pb(OAc) ₄	CrO ₂ Cl ₂
R-COO-OH	H ₃ N ⁺ -OSO ₃ ⁻		t-BuOCl	FeCl ₃	OsO ₄
	R ₃ N ⁺ -O ⁻			Fe(CN) ₆ ⁻³	IO ₄ ⁻

Dehidrojenasyon (-2H): Pt, Pd, S, Se ve ısı

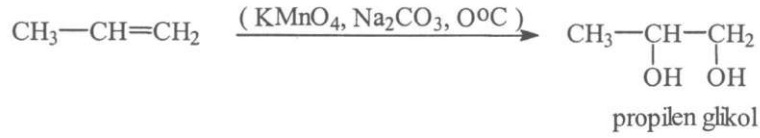
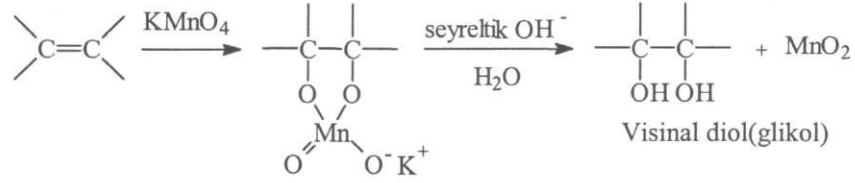
Süstitüe kinonlar (Örn. Kloranil)



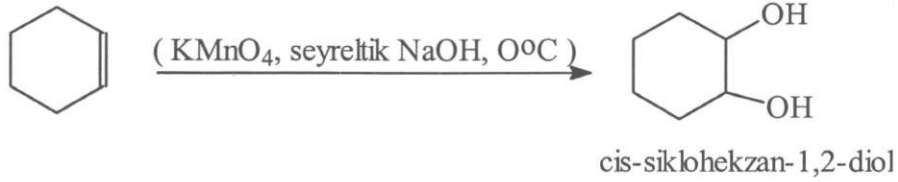
Oksidasyon reaksiyonları çok sayıda ve türdedir. Burada birkaç örnek verilecektir.

KMnO₄ ile Etilenik Çifte Bağ ve Aromatik Yan Zincir Oksidasyonu

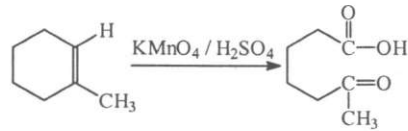
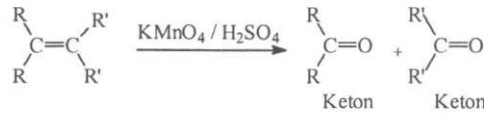
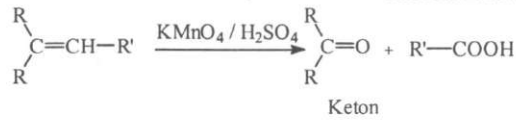
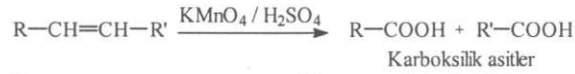
KMnO₄, seyreltik bazlı ortamda ve soğukta (0-5°C), çifte bağı dihidroksilleyecek şekilde etkir ve glikoller (1,2-dioller) meydana gelir.



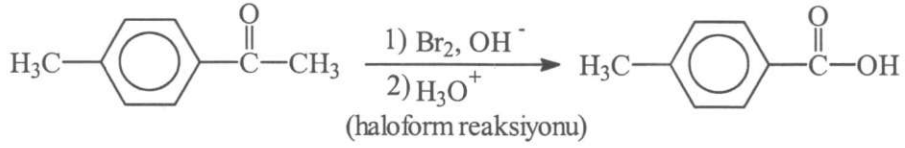
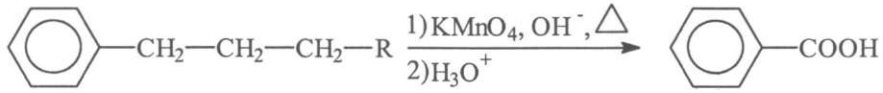
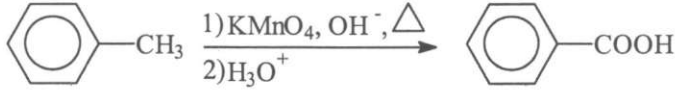
Yukarıdaki dihidroksilleme reaksiyonu, stereokimya bakımından cis-katılma şeklinde meydana gelir. Örneğin; sikloheksenden cis-sikloheksan-1,2-diol oluşur.



Asitli permanganat çözeltisi, çifte bağı kopararak çifte bağ karbonunun çevresine göre keton veya karboksilik asit oluşumuna yol açar.



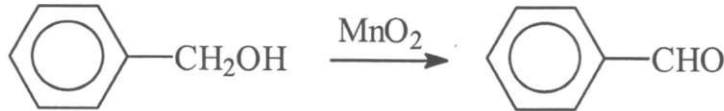
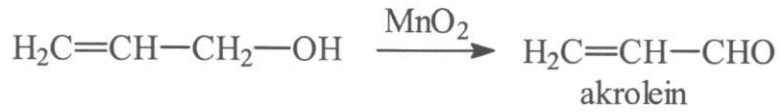
Yan zincir oksidasyonunda oksidasyon, benzilik karbonda gerçekleşir. Birden çok "C" içeren alkil grupları da olsa her zaman benzoik aside parçalanır.



MnO₂ ile İlimli Oksidasyon

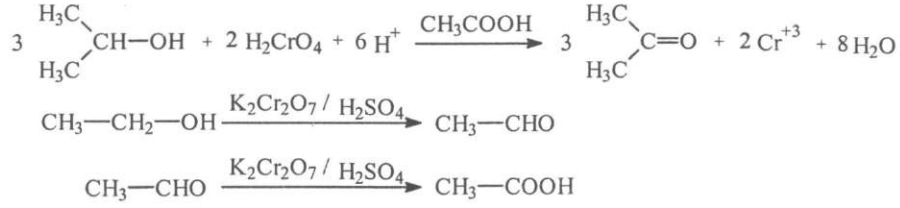
Allilik ve benzilik alkollerin bir basamak oksitlenmesinde taze hazırlanmış MnO₂ kullanılır.

MnO₂ → Mn⁺⁺ İndirgenir ve daha ileri basamaklara oksitlenme olmaz.



Kromik Asit ile Sekonder Alkollerin Oksidasyonu (Aseton Eldesi)

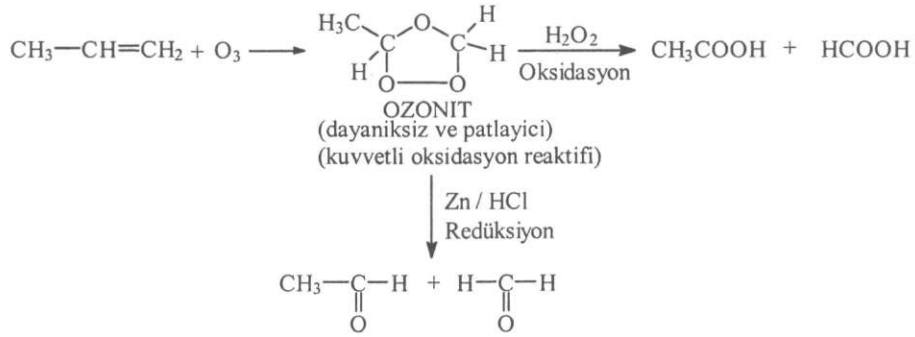
Kromik asit (H₂CrO₄), CrO₃ veya Na₂Cr₂O₇ m, H₂SO₄ 'e ilavesi ile elde edilmektedir. Cr +6 dan Cr+3 oksidasyon basamağına indirgenirken ilgili organik bileşik oksidasyona uğrar.



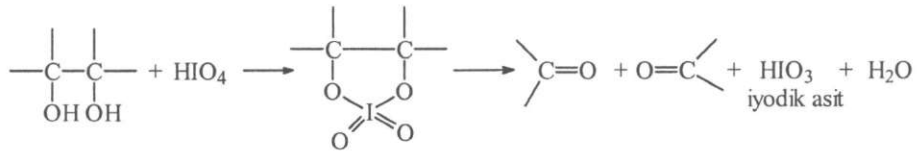
Cr (VI) içeren diğer oksidasyon reaktifleri

$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (sodyum bikromat), Na_2CrO_4 (sodyum kromat), H_2CrO_4 (kromik asit), CrO_3 (kromik oksit), CrO_2Cl_2 (kromil klorür)

O_3 (Ozonolizis) ile etilenik bileşiklerin oksidasyonu

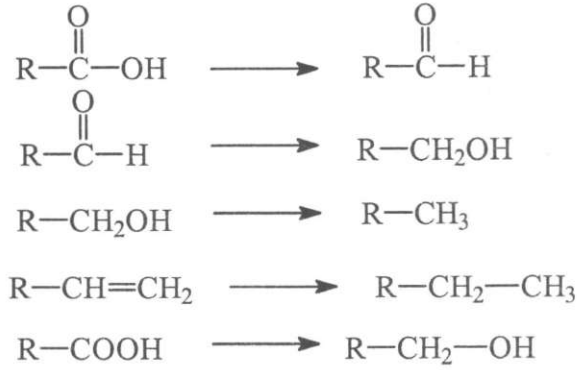


HIO_4 (Periyodik Asit) ile Visinal Diollerde Oksidasyon

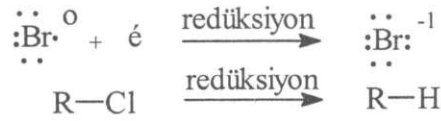


5.2.6.2. Redüksiyon Reaksiyonları

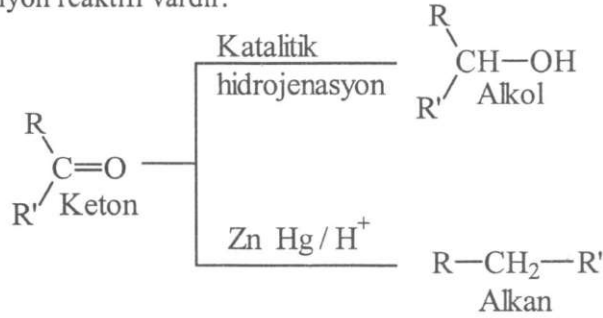
Bir organik molekülün redüksiyonu, genellikle onun hidrojen miktarındaki artış ya da oksijen miktarındaki azalma ile olur. Örneğin, bir karboksilik asidin bir aldehite dönüşmesi redüksiyondur. Çünkü oksijen miktarı azalmıştır.



Redüksiyon, atom veya iyonun e^- miktarındaki artma veya bir fonksiyonel grubun değerliğinin azalmasıdır.



Redüklenecek maddeye ve redüksiyon derecesine göre birçok redüksiyon reaktifi vardır.



Laboratuvarada en çok uygulanan redüksiyon reaksiyonları

- Hidrojen (H_2), Pt, Pd, Ni, gibi metalik katalizörler eşliğinde alken ve alkinlerdeki $=$ ve \equiv bağları, karbonil gruplarının ($\text{C}=\text{O}$) doymamış bağlarını ve $-\text{NO}_2$ grubunu indirgeyebilir.
- LiAlH_4 , NaBH_4 gibi nükleofilik hidrür vericiler etilenik doymamış bağları etkilemeksizin daha çok karbonil türevlerini redükleyen bileşiklerdir.
- Kalay, demir, çinko metallerinin HCl li çözeltileri, genellikle $-\text{NO}_2$ grubunun $-\text{NH}_2$ grubuna redüksiyonu için kullanılır.
- Etanol/ Na ve 2-propanol/ Al karışımları ile redüksiyon.

Burada çok sayıda ve türdeki redüksiyon reaksiyonlarında kullanılan redüksiyon reaktifleri topluca aşağıdaki gibi verilebilir:

Redüksiyon reaktifleri

Katalitik hidrojenasyon: $H_2 + Pt, Pd$ veya Ni

Hidrürler: $LiAlH_4, AlH_3, NaBH_4, BH_3, R_2BH$

Metaller: Li, Na, K, Zn, Mg

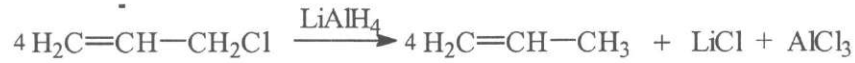
Diğerleri: $NH_2NH_2, R_3P:, SO_3^{-2}, SnCl_2, FeCl_2$

Bazı redüksiyon reaksiyonları aşağıda örnek olarak verilmiştir.

$LiAlH_4$ ile Alkil Halojenürlerin, Karboksilik Asit ve Türevlerinin Redüksiyonu

$LiAlH_4$ Kuvvetli bir indirgeme reaktifidir. İzole karbon-karbon çift ve üçlü bağları dışında birçok fonksiyonel grup indirgenmesinde kullanılır. Bir hidrür (H^-) kaynağıdır. $LiAlH_4$, her türlü asidik proton ile birleşir ve $H_2\uparrow$ çıkışına sebep olur. Suyun protonu ile de $H_2\uparrow$ çıkışına sebep olduğundan solvan olarak kuru eter veya tetrahidrofuran (THF) kullanılır.

Halojenli türevlerden hidrokarbonların hazırlanışı:



Amidler ve nitrillerden hareketle primer aminlerin hazırlanışı:

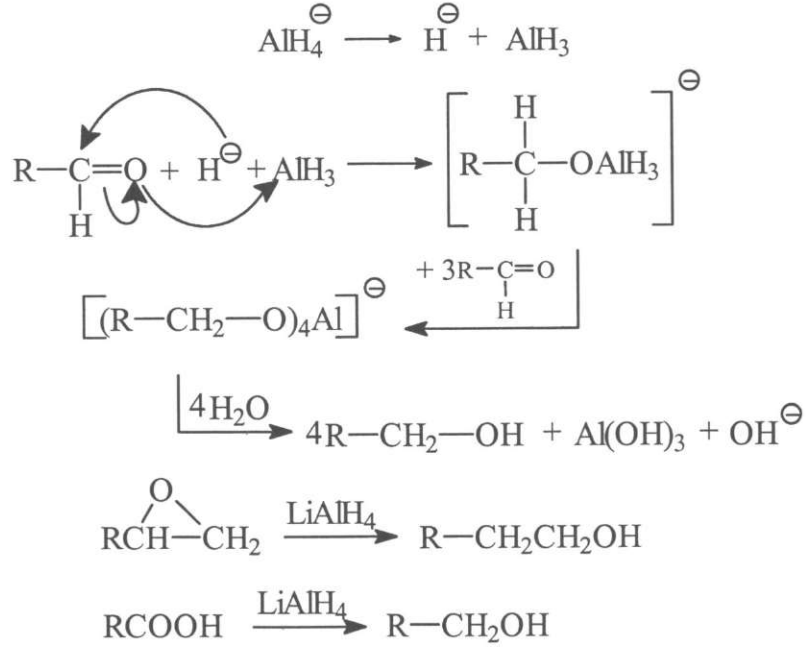


$LiAlH_4$; $\text{R}-\text{CHO}, \text{R}_2\text{C}=\text{O}, \text{R}-\text{COOH}, \text{RCOOR}, \text{RCOCl}, \text{RCH}(\text{O})-\text{CH}_2$

Moleküllerini indirgeyerek alkollere dönüştürür.

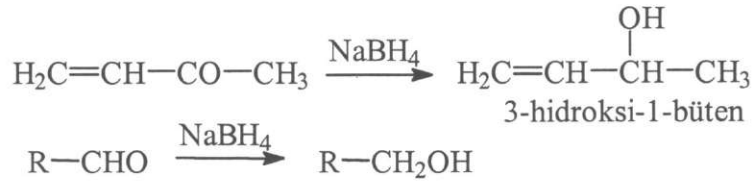


Bu reaksiyonun mekanizması aşağıdaki gibi verilebilir:



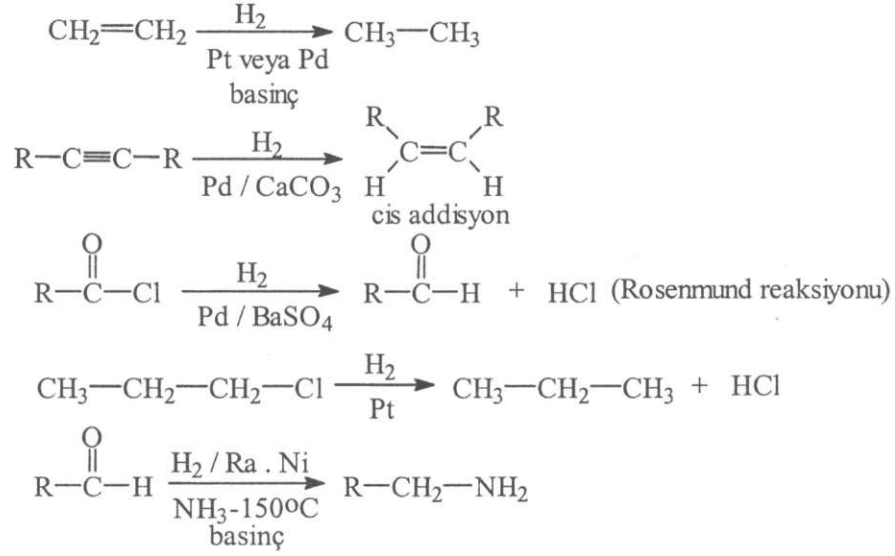
NaBH₄ ile Karbonil Türevlerinin Redüksiyonu

NaBH₄, LiAlH₄'den daha zayıf bir indirgeme reaktifidir. Büyük ölçüde aldehit ve ketonların redüksiyonunda kullanılır. NaBH₄ ile redüksiyon işlemi, sulu ortamda veya alkolde yürütülebilir.



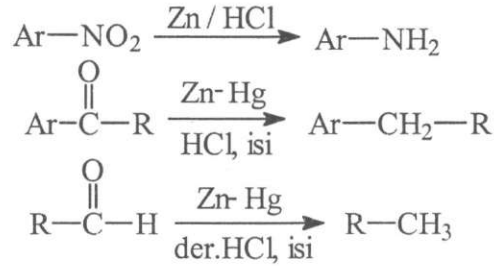
Katalitik Redüksiyon (Hidrojenolizis)

Etilenik ve asetilenik doymamış yapılarla, karbon ve heteroatom arasındaki bağın hidrojen ve bir metal katalizör yardımıyla açılmasına "hidrojenolizis" denir. Bu metaller: Platin (Pt), rutenyum (Ru), palladyum (Pd), nikel (Ni) dir.

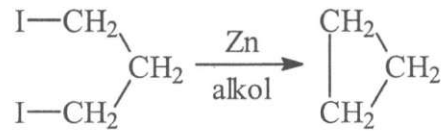


Metal / Asit Sistemi Kullanılarak Yapılan Redüksiyon Örnekleri

Zn, Fe, Sn / HCl, H₂SO₄ ve SnCl₂, FeSO₄ kullanılır. Metal asitle muamele edildiği zaman doğuş halinde hidrojen gazı meydana gelir.

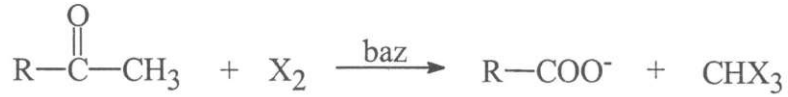


Zn, sulu ve alkollü ortamda da redüksiyon işlemi yapar.

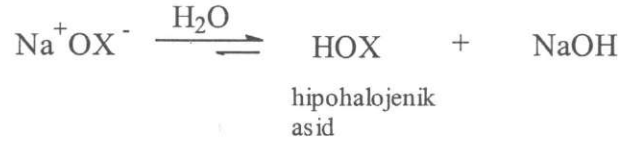
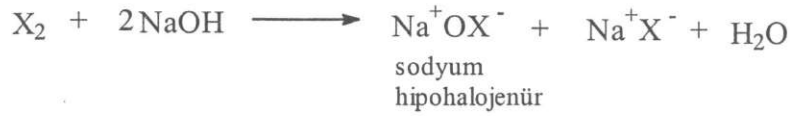


5.2.7. Haloform Reaksiyonu

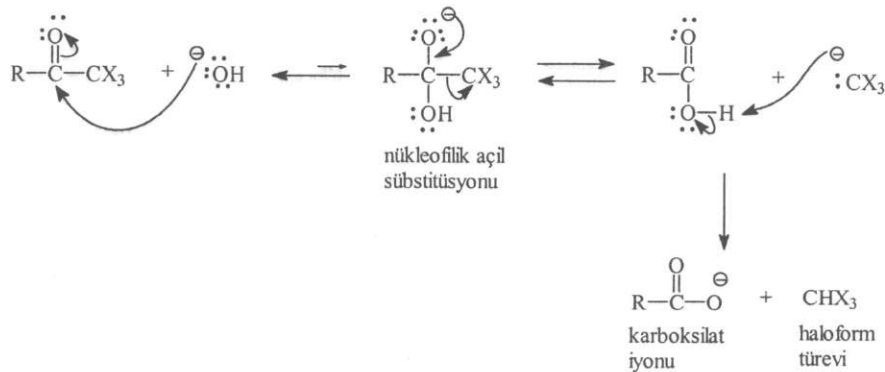
Birçok keton bileşiminin α -C atomunun halojenasyonu bazik ortamda total halojenasyon şeklinde gerçekleştirilebilir. Böylece metil ketonlar [$\text{CH}_3\text{-CO-}$] ve α -C da üç halojen atomu içerir ve sonuçta trihalometil ketonlar oluşur.



Haloform reaksiyonu halojenin bazik ortamda verdiği hipohalojenür türevi üzerinden gerçekleşir.

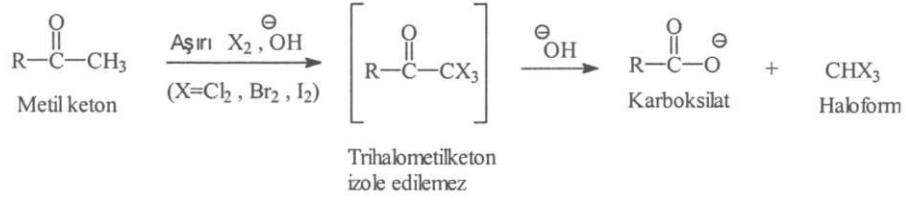


Oluşan bileşiğin trihalometil grubu nükleofilik açil süstitüsüyonu için ayrılan grubu oluşturarak ortamın bazik OH^- grubu ile yer değiştirmesi sonucu karboksilli aril teşekkülünü sağlar. Ancak hemen gerçekleşen hızlı proton değişimi karboksilat anyonu ile haloform türevinin oluşumunu tamamlar.

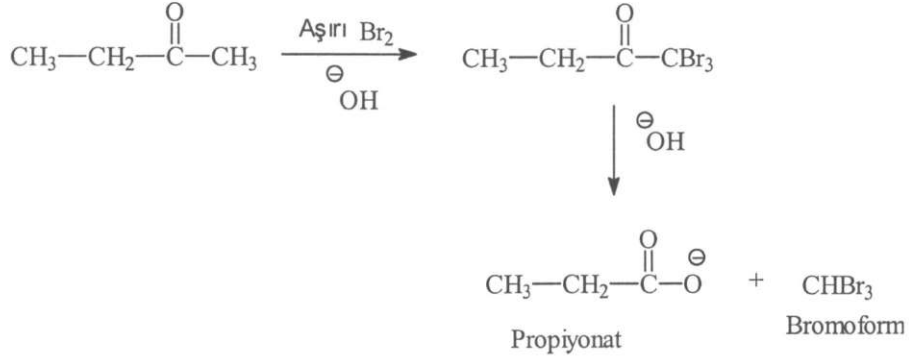


Haloform reaksiyonu şöyle özetlenebilir: Tüm metilketonlar güçlü bazik ortamda halojenlerle etkileşerek karboksilat anyonu ve haloform bileşiği verirler

Genel Reaksiyon Denklemi

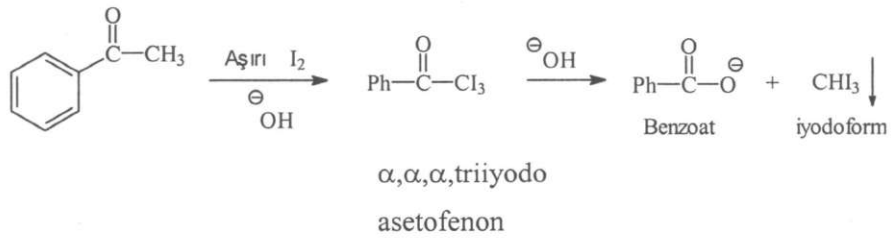


Örnek

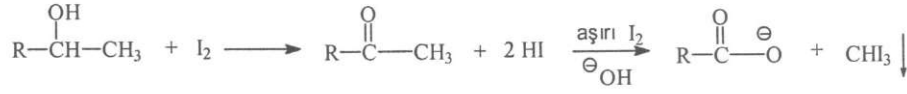


Halojen I₂ olduğu zaman, haloform türevi (iyodoform) katı bileşik olup sarı çökelek tarzında izole edilebilir. Bu reaksiyon "iyodoform testi" adı ile metil ketonların teşhis reaksiyonu olarak da kullanılabilir. Ancak bromoform ve kloroform sıvı ve uçucudur. Reaksiyon ortamından kolay izole edilemezler.

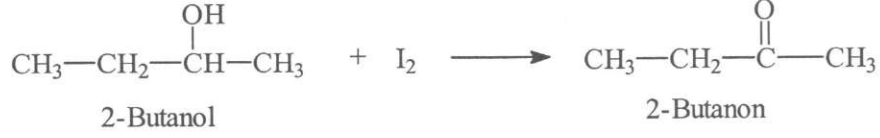
Örnek



I₂ oksidan bir madde olduğu için alkollerle pozitif iyodoform testi gözlenir. Çünkü önce alkol metil ketona oksidlenir ve sonra haloform reaksiyonu gerçekleşir.

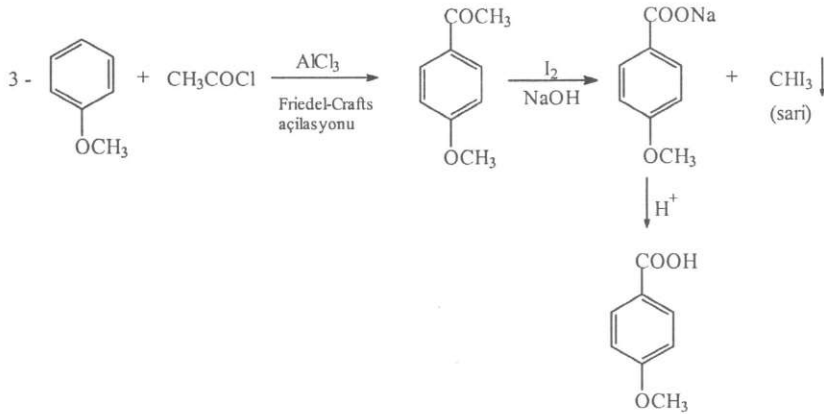
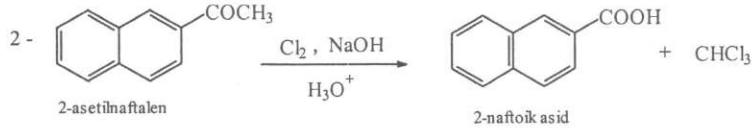
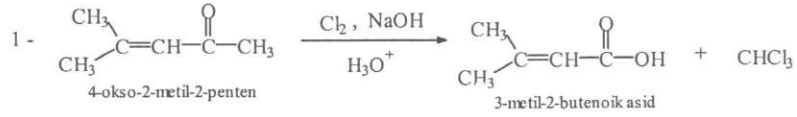


Örnek



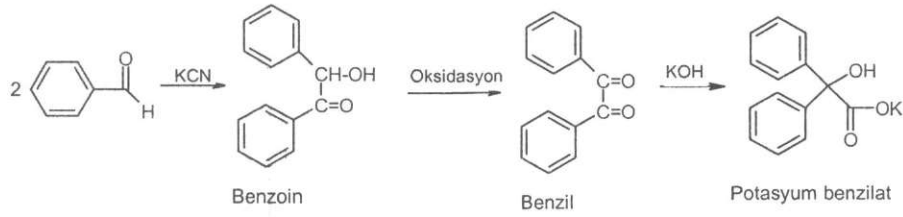
2-Butanon oluşuktan sonra yukarıda verilen reaksiyon aynen devam ederek bir C eksiği asit yani propiyonat türevi ile iyodoform teşekkül edecektir. O halde metil keton verebilen tüm alkollerle de pozitif iyodoform reaksiyonu gözlenebilir.

Örnek reaksiyonlar

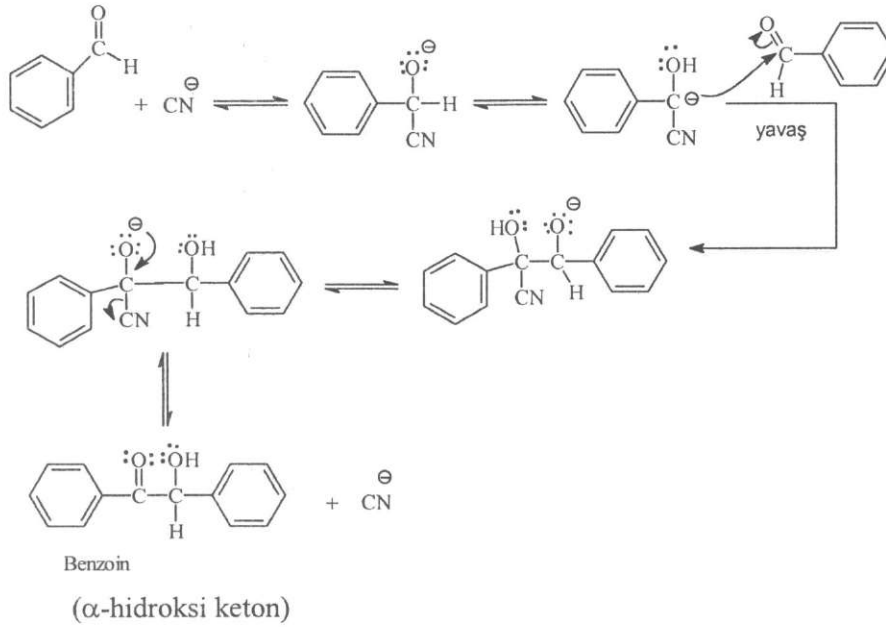


5.2.8. Benzilik Asit Sentezi

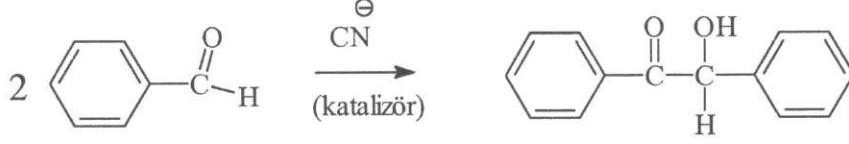
Benzilik asit sentezi, α -hidroksi karboksilik asit elde etme yöntemi olarak görülebilir. Benzilik asitin en çok kullanılan sentez yöntemi benzilden hareketlidir. Benzilik asit, benzaldehitlen hareketle sentez edilir. Benzaldehit molekülü alkollü ortamda KCN ile kaynatıldığında, iki molekül benzaldehit kondanese olarak benzoin molekülünü verir. Benzoinin oksidasyonu ile α -diketon yapısına sahip olan benzil molekülü oluşur. Bu yapının alkali çözeltide moleküler rearanjmanı (**çevrilme reaksiyonu**) ile benzilik asit tuzu teşekkül eder.



Genel Reaksiyon Denklemi Benzaldehitden hareketle potasyum benzilat sentezi



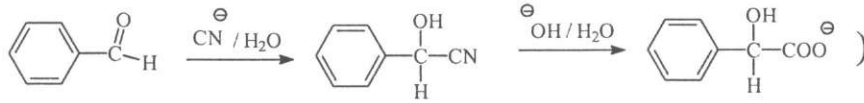
Bu reaksiyon aşağıdaki gibi özetlenebilir:



Benzoin oluşurken yan ürün olarak:

1- Cannizaro ürünü teşekkül edebilir (Bkz sayfa 163)

2- Siyanhidrin türevi oluşabilir. Daha sonra bu türevin hidrolizi ile de α -hidroksilli asitleri verir.

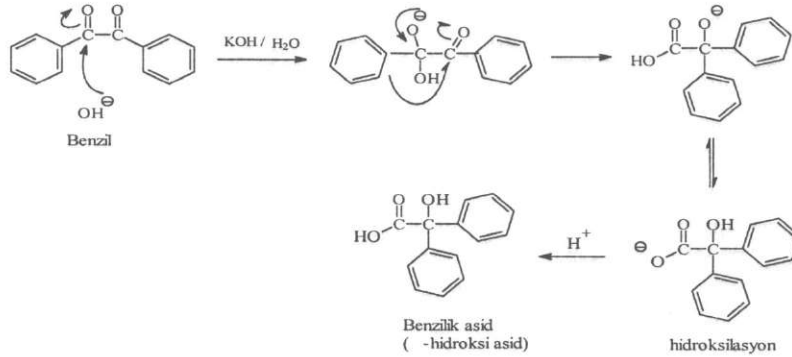


Bir çok kondensasyon reaksiyonu genel olarak bazlarla katalizlenir. Ancak farklı olarak burada benzaldehit KCN kullanmak suretiyle siyanür iyonu ile katalizlenir. Benzil ise kuvvetli bazlarla muamelede benzilik asit çevrilmesi ile α -hidroksilli asit olan benzilik asidi verir. Reaksiyon sıcakta ve sulu etanollü ortamda derişik sodyum veya potasyum hidroksid yardımı ile yürütülür.

Bu reaksiyonun oluşabilmesi için;

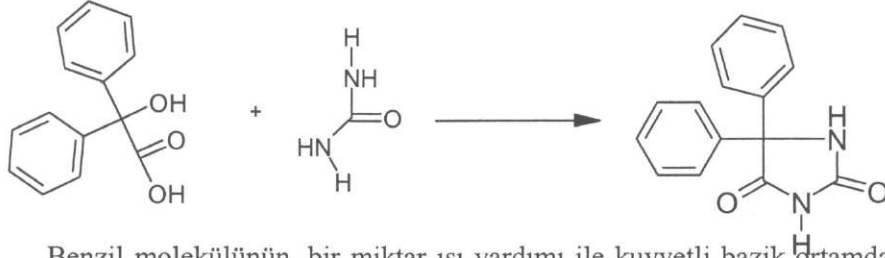
- Diketon gereklidir
- Fenil yerine alkil gruplarının gelmesi ile verim düşer
- OH^- attackı elektron yoğunluğu daha az olan karbonil ($\text{C}=\text{O}$)'edir.
- OH^- katalizör değildir.

Aşağıda benzilik asit çevrilmesinin mekanizması verilmektedir.



Bu reaksiyonda örneği görülen çevrilme veya transpozisyon reaksiyonları, sonuç molekülün termodinamik daha kararlı bir yapı oluşturması için molekül içinde yeni bir düzenlenme ile oluşmaktadır. Sonuçta başlangıç molekül ile karşılaştırıldığında molekül iskeletinde bir değişme, yeniden düzenlenme olduğu için transpozisyon, çevrilme reaksiyonu olarak nitelenirler.

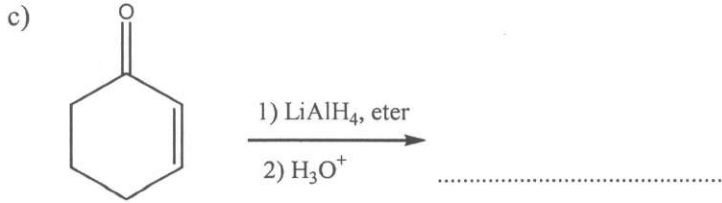
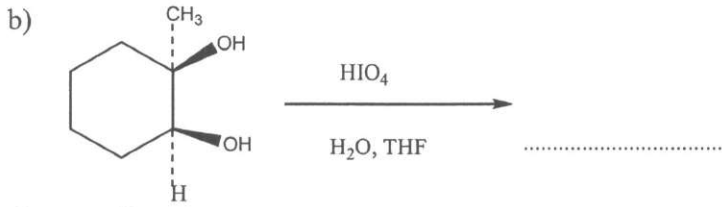
Bu yolla elde edilen benzilic asid farmasötik açıdan önemli bir madde olup örneğin antikonvülzan (antiepileptik) ilaçların sentezinde kullanılır. Örneğin; Benzilic asid ile üre, fenitoin adlı antikonvülzan bir bileşiğin sentezinde kullanılır. Aşağıda fenitoin sentezi görülmektedir.

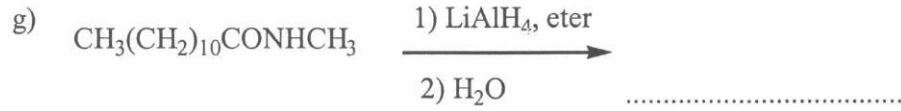
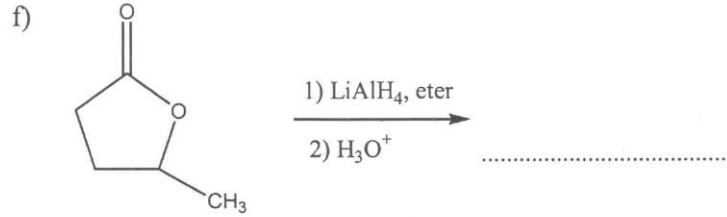
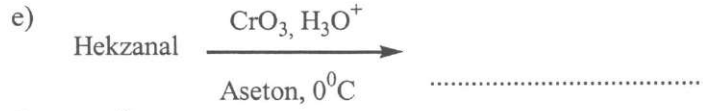
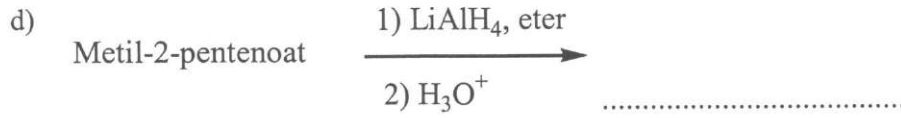


Benzil molekülünün, bir miktar ısı yardımı ile kuvvetli bazik ortamda, çevrilme reaksiyonu sonucu benzilic aside dönüşmesinin nedeni ne olabilir?

Sorular

1. Aşağıdaki reaksiyonları tamamlayınız.





5.3. SENTEZ REAKSİYONLARINDA VERİM HESAPLANMASI

Organik bileşiklerin sentez reaksiyonları sonucunda oluşan ürünlerin verimi teorikte hesaplandığından daha düşüktür. Bu nedenle teorik verimin (elde edilmesi beklenen verimin teorik olarak hesaplanmış şekli) yanısıra, pratik verim (reaksiyon sonunda elde edilen ürün miktarı) de hesaplanmalıdır.

Pratik verimin, teorik verimden düşük olmasının nedenleri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

1. Reaksiyonların reversibl olması
2. Başlangıç maddesinin, ürün yanında başka yan (parazit) reaksiyonlar vererek harcanması.
3. Kullanılan reaktiflerin uçuçu olması ve hesaplanan başlangıç maddesinin tamamının reaksiyona girmemiş olması.
4. Oluşan ürünün reaksiyon ortamından alınmaya kadar, bazı fiziksel ve kimyasal etkiler nedeniyle yan reaksiyonlar vermesi yada bozularak miktarının azalması.
5. Kullanılan reaktiflerin istenen saflıkta olmaması.
6. Ürünün saflaştırılması sırasında oluşabilecek mekanik kayıplar.

Teorik Verim : Sentez reaksiyonu sonunda, teorik olarak elde edilmesi gereken ürünün gram cinsinden miktarıdır.

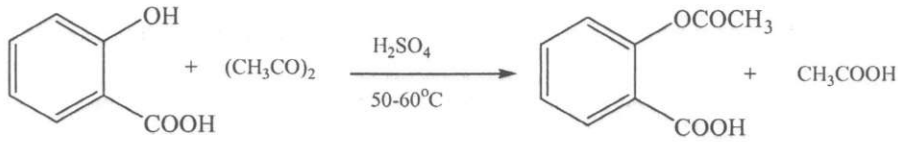
Pratik Verim : Sentez reaksiyonu sonunda, elde edilen tamamen saf ve kuru ürünün gram cinsinden miktarıdır.

$$\% \text{ Verim} = \frac{\text{Pratik Verim}}{\text{Teorik Verim}} \times 100$$

Verim hesabı yapılırken, başlangıç maddeleri arasında hangisinin temel madde olduğu tespit edilmelidir. Bu temel madde, reaksiyona tümü ile girerek tamamen harcanan (tükenen) maddedir ve **Baz Madde** adını alır. Baz madde tespit edildikten sonra verim hesabı bu madde üzerinden yapılır. Çünkü verim hesaplanabilmesi için seçilen başlangıç maddesinin tamamen reaksiyona girmiş olması gerekmektedir böylece hatalar önlenmiş olmaktadır.

Örnek 1 : Aspirin sentez reaksiyonunda **ağırlık** üzerinden verim hesaplanması

1.3 g Salisilik asit ve 2 g (1.9 ml) asetik asit anhidritinin reaksiyonu sonucu 1.6 g aspirin elde edilmiştir. Bu verilere göre reaksiyonun verimini hesaplayınız.



$$M.A = 138.12$$

$$1.3/138.12=9.4 \text{ mol}$$

$$M.A = 102.09$$

$$2/102.09=19.5 \text{ mol}$$

$$M.A = 180.15$$

$$1.6/180.15=8.9 \text{ mol}$$

9.4 molün hepsi reaksiyona girer bu nedenle salisilik asit baz maddedir. Verim hesabı bu madde üzerinden yapılır.

Teorik verimin hesaplanması :

$$138.12 \text{ g salisilik asitten}$$

$$1.3 \text{ g salisilik asitten}$$

$$180.15 \text{ g Aspirin elde edilir}$$

$$X \text{ g Aspirin elde edilmelidir}$$

$$X = 1.3 \times 180.15 / 138.12 = 1.69 \text{ g} = \text{Teorik verim}$$

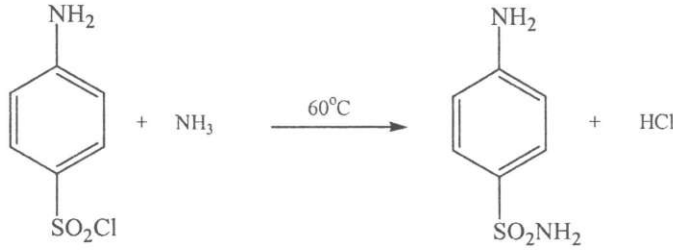
Pratikte elde edilmiş miktar = 1.6 g =Pratik verim

1.69 g ürün	%100
1.6 g ürün	% X

$$X = 1.6 \times 100 / 1.69 = \%94.6$$

Sonuç : Bu reaksiyonda %94.6 verimle aspirin sentezlenmiştir.

Örnek 2 : p-Aminobenzensülfonamid sentez reaksiyonunda mol üzerinden verim hesaplanması.



191.6 g p-aminobenzensülfonil klorür ve 500 ml amonyağın reaksiyonu sonucu 135.7 g p-Aminobenzensülfonamid elde edilmiştir. Bu verilere göre reaksiyonun verimini hesaplayınız.

$$\begin{aligned} \text{p-Aminobenzensülfonil klorür M.A} &= 191.69 & 191.6/191.69 &= 1 \text{ mol} \\ \text{p-Aminobenzensülfonamid M.A} &= 172.21 & 135.7/172.21 &= 0.7879 \text{ mol} \end{aligned}$$

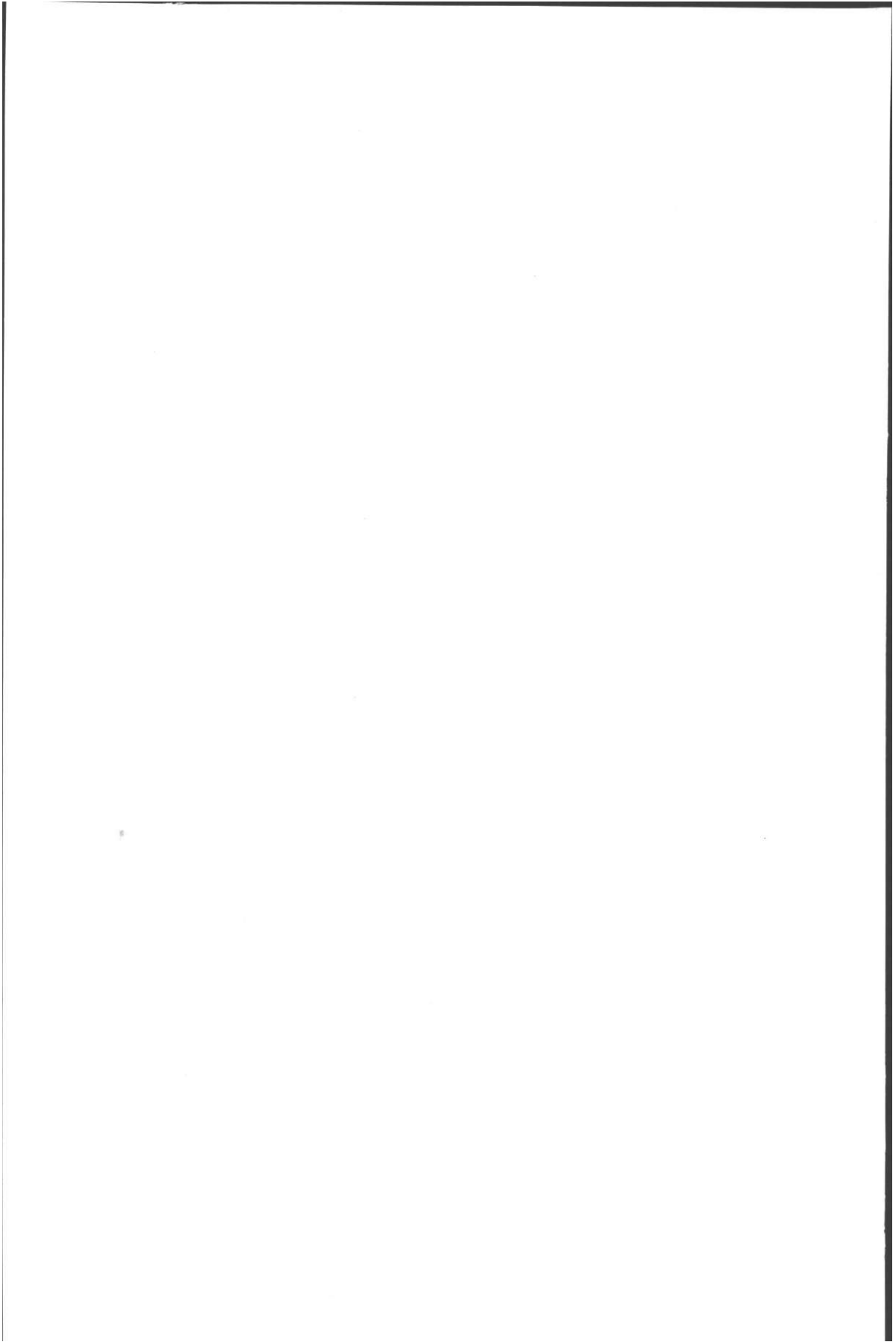
$$\% \text{ Verim} = \frac{0.7879}{1} \times 100 = \% 78.79$$

Sonuç : Bu reaksiyonda %78.79 verimle p-Aminobenzensülfonamid sentezlenmiştir.

Soru

1. n-Butilasetat sentezi yapılırken, 37 g n-butanol ile 90 g asetik asitin reaksiyonu sonucunda 54 g n-butilasetat elde edilmiştir. Reaksiyonun verimini ağırlık ve mol üzerinden hesaplayınız.

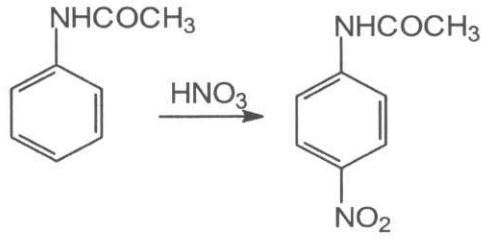
$$\text{C: 12, O: 16, H:1}$$



6. PRATİK UYGULAMA

6.1. p-NO₂ ASETANİLİD SENTEZİ

Reaksiyon Denklemi



Dikkat edilecek noktalar : Ekzotermik bir reaksiyondur. Polinitro türev oluşumu ve reaksiyon ortam sıcaklığı kontrol edilmezse patlayıcı olabilir

Gerekli maddeler :

Aset anilid
Asetik asit
Nitrik asit
Sülfirik asit
% 10'luk NaHCO₃
EtOH

Deneyin yapılışı :

- 250 ml'lik iki boyunlu bir balona termometre ve damlatma hunisi takılır. 25 ml asetik asit + 2.5 gr asetanilid ilave edilir.
- Hızlı karıştırılarak 50 ml kons.H₂SO₄ ilave edilir.
- Berrak reaksiyon ortamı 3 kısım buz +1 kısım NaCl banyosunda soğutulur.
- 11 ml HNO₃ ve 7 ml H₂SO₄ karışımı hazırlanır.

- Reaksiyon ortamının ısısı 0-2 °C'e indikten sonra ortama sülfonitrik karışım ilave edilir.Bu ilave yavaş yavaş olmalıdır ve şiddetli karıştırılarak yürütülür.Ortam sıcaklığı 10 °C'e ulaşmamalıdır.

- Nitrolayıcı reaktifin tümü ilave edildikten sonra soğutucu banyo kaldırılır ve 1 saat oda sıcaklığında bekletilir.

- Reaksiyon ortamı 250 g öğütülmüş buz içeren behere boşaltılır.

- İyice çalkalanır ,15 dakika bekletilir.

- Beherden süzülür ve iyice kurutulur.

- Su ile yıkanır,daha sonra 40 ml % 10'luk NaHCO₃ ve yine tekrar su ile yıkanır.

- Minumum miktarda etanolden rekristalize edilir.o- izomer etanolde çok çözünür ve çözültide kalır.

Ürünün EN sı ve Verimi: 215-217 °C, % 50-55

Sorular

1. Anilin nitrolanması doğrudan yapılmıyor,asetanilid türevinden hareketle yapılıyor.Nedenini açıklayınız.

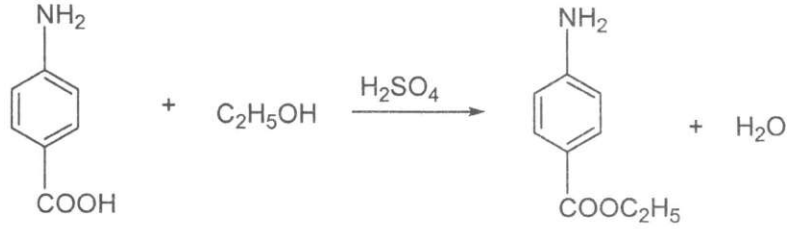
2. Nitrolama işlemi için gerekli olan HNO₃ ve H₂SO₄ gram olarak mı ,ml olarak mı alınmalıdır? Nedenlerini açıklayınız.

3. HNO₃ mü H₂SO₄ üzerine ilave edilmelidir, tersi mi? Açıklayınız.

6.2 ETİL p-AMİNOBENZOAT SENTEZİ

Reaksiyon Denklemi

Dikkat edilecek noktalar : Derişik H_2SO_4 çok yakıcı (corrosive) bir asittir. Dikkatle kullanılmalıdır. Ciltle teması halinde derhal bol su ile yıkanmalıdır.



Gerekli maddeler :

p-aminobenzoik asit
etanol (%96)
derişik sülfürik asit

Deneyin Yapılışı:

- 10 g p-aminobenzoik asit ve 50 ml etanol (%96) karışımı bir balon içerisinde soğutulur.
- Üzerine dıştan soğutmaya devam ederek 5 ml derişik sülfürik asit konur.
- Karışım geri çeviren soğutucu altında ve su banyosu içinde 30 dakika ısıtılır.
- Süre sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulur.
- Soğutulma sonucunda reaksiyon ürünü etil p-aminobenzoat çöker.
- Çökelti süzülerek alınır ve az miktarda soğuk etanol ile yıkayıp kurutulur.

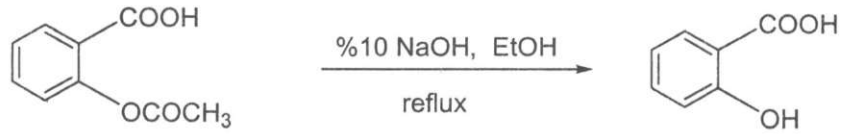
Ürünün EN sı ve Verimi: 217 °C, %73

Sorular

1. Bu sentez reaksiyonu mekanizması gözönüne alındığında hangi tip reaksiyon sınıfına girer.
2. Reaksiyon mekanizmasını yazarak açıklayınız.

6.3 ASPİRİN HİDROLİZİ

Reaksiyon Denklemi



Gerekli maddeler :

Aspirin

Etanol

%10 NaOH

Asetik Asit

Deneyin yapılışı :

- 1 g aspirin bir balon içerisinde, 20 ml etanol kullanılarak çözülür.
- Karışımın üzerine %10'luk NaOH çözeltisinden 20 ml ilave edilir.
- Reaksiyon karışımı 2 saat geri çeviren soğutucu altında su banyosu kullanarak kaynatılır.
 - Reaksiyon bittikten sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulur.
 - Asetik asit ile nötralize edilir. Nötralizasyon pH kağıdı ile kontrol edilir.
 - Oluşan beyaz çökelek etanolde çözülüp su ilavesi ile kristallendirilerek saflaştırılır.

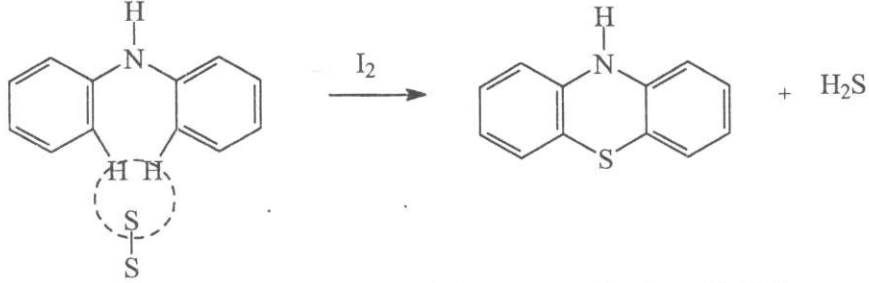
Ürünün EN sı ve Verimi: 158-161°C, % 85

Sorular

1. Aspirinin kimyasal okunuşu nasıldır.
2. Hidroliz reaksiyonunun mekanizması nasıldır yazarak açıklayınız.
3. Asetik asit ile nötralizasyon işlemi neden yapılır.

6.4. FENOTİYAZİN SENTEZİ

Reaksiyon Denklemi



Dikkat edilecek noktalar : Reaksiyon sırasında oluşacak H₂S ve sıcak aseton buharlarına maruz kalınmamalıdır.

Gerekli maddeler :

Difenilamin

Kükürt

%95'lik etanolde hazırlanmış % 1.2'lik iyot

Aseton

% 50'lik glasiyal asetik asit

Deneyin Yapılışı:

- 2.5 g difenilamin, 1 g kükürt ve 10 damla %95'lik etanolde hazırlanmış % 1.2'lik iyot çözeltisi bir balon içinde iyice karıştırılır.
- Hidrojen sülfür gazının çıkışı bitene kadar geri çeviren soğutucu altında 150-185° C da ısıtılır.
 - Karışım oda ısısına kadar soğutulur.
 - 20 ml kaynar aseton ile ekstre edilerek sıcakken süzülür.
 - Süzüntüye 50 ml % 50'lik glasiyal asetik asit ilave edilip ısıtılır
 - sıcak haldeyken süzülüp kristallenmeye bırakılır.
 - Çökelek süzülür ve kurutulur.

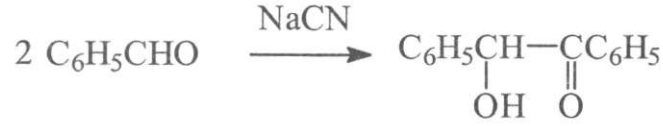
Ürünün EN sı ve Verimi: 185.1 °C, %65

Sorular

1. Bu sentez hangi tip reaksiyona örnek oluşturmaktadır.?
2. Kullanılan reaktiflerin özellikleri nelerdir?
3. Reaksiyon mekanizmasını açıklayınız.
4. Bu bileşik eczacılıkta hangi amaçla kullanılır?

6.5. BENZOİN SENTEZİ

Reaksiyon Denklemi



Dikkat edilecek noktalar : NaCN çok zehirli bir maddedir. Bu reaksiyon üzerinde çalışılırken, çok dikkatli olunmalı, ellerde kesik, çatlak bulunmamalı, kullanılan her türlü malzeme su ile birkaç defa yıkanmalı ve çalışma tamamlanıncaya kadar ağıza herhangi birşey alınmamalıdır. Çalışma tamamlandıktan sonra ise eller ve çalışma masası iyice yıkanmalıdır.

Gerekli maddeler :

NaCN

%95'lik etanol

Benzaldehit

Deneyin yapılışı:

- Bir çeker ocakta 100 ml'lik balona sıra ile 0.5 g NaCN, 5 ml su, 6 ml %95'lik etanol ve benzaldehit (5 g, 4.7 ml) konur.
- Yarım saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılır.
- Balon bir buz banyosunda soğutulur.
- İğneler halinde kristallenen ürün bir nuçe hunisinden su trombu ile süzülür, soğuk su ile yıkanır ve süzgeç kağıdı üzerinde havada kurutulur.
- Tamamen saf benzoin elde etmek için 4 ml sıcak etanolden kristallendirilir, soğutma ile saf benzoin beyaz kristaller halinde ayrılır.

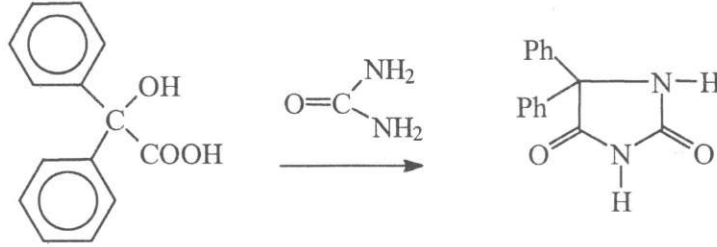
Ürünün EN sı ve Verimi: 134-136°, %90-92.

Sorular

1. Hangi tip reaksiyondur?
2. Kullanılan reaktiflerin özellikleri nelerdir?
3. Reaksiyon mekanizmasını açıklayınız.

6.6. FENİTOİN SENTEZİ

Reaksiyon Denklemi



Dikkat edilecek noktalar : Bek alevi kullanılarak yapılan ergitme işlemi sırasında madde sıçrayabilir.

Gerekli maddeler :

Benzilik asit

Üre

Deneyin yapılışı:

- 2.28 g benzilik asit ile 0.6 g üre bir balon içerisine konur.
- Karışım kuru kuruya ergitme yöntemi ile geri çeviren soğutucu altında 45 dakika ısıtılır.
- Daha sonra katı maddeler tamamen çözününceye kadar (30 dakika) reaksiyon karışımı bek alevinde kuru kuruya ısıtılır.
- Sürenin sonunda ergitilmiş katı madde etanol içine alınır, ısıtılarak çözülür
- Su ilavesi ile madde çöktürülür ve kurutulur.

Ürünün EN sı ve Verimi: 295-298°, % 69

Sorular

1. Bu sentez hangi tip reaksiyon grubuna dahildir.?
2. Kullanılan reaktiflerin özellikleri nelerdir?
3. Reaksiyon mekanizmasını açıklayınız?
4. Fenitoinin kimyasal okunuşu nasıldır?
5. Bu bileşik eczacılıkta ne amaçla kullanılır?
6. Fenitoin metabolizma ürünü nedir?

6.7. CANNIZARO DENEYİ

Reaksiyon Denklemi



Gerekli maddeler :

KOH,
Benzaldehit
 Na_2CO_3
seyreltik HCl

Deneyin Yapılışı:

- Bir erlene 1g KOH, 2 ml su ve 1 ml benzaldehit eklenir.
- Emülsiyon oluşuncaya kadar karıştırılır.
- Bir saat oda sıcaklığında bekletilir.
- Oluşan kristalize bölüm mümkün olduğunca az bir su ile çözülür.
- Katı Na_2CO_3 eklenerek benzoik asidin sodyum benzoata dönüşmesi sağlanır.
- Oluşan benzil alkol eter ile ekstre edilir.
- Sulu faz, seyreltik HCl çözeltisi ile asitlendirilerek benzoik asit çöktürülür ve süzülür.

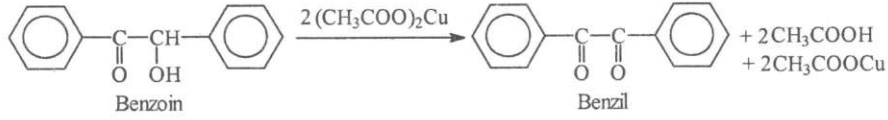
Ürünün EN sı ve Verimi: 120-122 °C , % 64

Sorular

1. Bu sentezde hangi tip reaksiyon gözlenmektedir?
2. Kullanılan reaktiflerin özellikleri nelerdir?
3. Reaksiyon mekanizmasını açıklayınız?
4. Bu reaksiyon hangi tip maddelere uygulanabilir?

6.8. BENZİL SENTEZİ

Reaksiyon Denklemi



Gerekli maddeler :

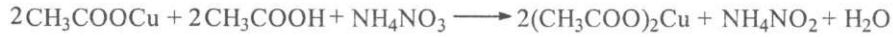
Bakır-II-asetat
Amonyum nitrat
%80 lik asetik asit
Benzoin
Alkol

Deneyin yapılışı :

- 250 ml lik şilifli balona 50 mg bakır-II-asetat, 2.5 g amonyum nitrat, 16.5 ml %80 lik asetik asit çözeltisi ve 5 g benzoin konur.
- Karışım geri çeviren soğutucu altında ve su banyosu üzerinde bir saat süre ile ısıtılır.
- Isıtma süresince balon arasına çalkalanarak karıştırılır.
- Süre sonunda karışım kuvvetlice çalkalanarak soğutulur.
- Süzülerek alınan ham benzil, alkolden kristallendirilir.
- Süzgeç kağıdı üzerinde kurutulur.

Reaksiyonun yürüyüşü:

Benzoinin derişik nitrik asit veya asetik asitteki çözeltisi, amonyum nitrat ile devamlı meydana getirilen bakır-II tuzlarının katalitik miktarları ile oksidasyonu sonucu bir diketon olan benzili verir. Oluşan bakır-I-asetat, amonyum nitrat ile asetik asitli ortamda bakır-II-asetata dönüşmektedir:



Bu arada meydana gelen amonyum nitrit, asetik asitli ortamda azot ve su vererek reaksiyon ortamını terk eder:



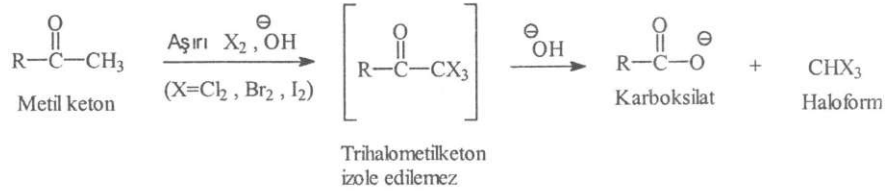
Ürünün EN sı ve Verimi: 95 °C, %72

Sorular

1. Oksidasyon işlemşnde bakır-II-asetat kullanılmasının nedeni nedir. Nitrik oksit kullanılabilir mi? Neden?
2. %80 lik Asetik asit nasıl hazırlanır. Hesaplamasını gösteriniz

6.9. İYODOFORM SENTEZİ

Reaksiyon Denklemi



Dikkat edilecek noktalar :

Gerekli maddeler :

Aseton

KOH

İyot

Sodyum hipoklorid çözeltisi (Javel suyu)

Alkol

Deneyin Yapılışı:

- Bir erlen içinde 1.3 g (1.65 ml) aseton 50 ml distile su ile karıştırılır.
- Diğer bir erlende ise 2.5 g potasyum hidroksid 50 ml distile suda çözülür ve 2.8 g iyot bu çözeltiliye ilave edilip çözülür.
- İki çözelti küçük porsiyonlar halinde ve kuvvetli çalkalayarak karıştırılır.
- Daha sonra 10 dakika kuvvetle çalkalamaya devam edilir.
- Reaksiyon karışımı dinlenmeye bırakılır ve tekrar 10 dakika kuvvetle çalkalanır.
- Daha sonra aşağıda anlatıldığı şekilde hesaplanan miktarda sodyum hipoklorid çözeltisi (Javel suyu) ilave edilir ve 10 dakika daha çalkalanır.
- Dinlenme sonucu çöken iyodoform süzülerek alınır.
- Kaynar alkolden kristallendirilir, süzülür ve darası alınmış süzgeç kağıdı üzerinde kurutulur.

Ürünün EN sı ve Verimi: 120-123 °C, % 53

Sodyum Hipoklorid Miktar Tayini: Mevcut sodyum hipoklorid çözeltisinin istenen miktarının (0.8 g) kaç ml çözeltiliye tekabül ettiğini bulmak için uygulanır. Bu tayin hipokloridlerin iyodürlerden iyodu açığa çıkarmaları esasına dayanır.

Uygulanışı: Sodyum hipoklorid çözeltisinin 1 ml'si cam kapaklı bir erlende 0.3 g potasyum iyodür ve 1 ml sülfürik asid ile karıştırılır. İyice çalkalanır ve açığa çıkan iyod 0.1 N sodyum tiyosülfat çözeltisi ile titre edilir. İndikatör olarak nişasta çözeltisi kullanılır ve ortama reaksiyon karışımının rengi saman sarısı olunca ilave edilir. Açığa çıkan serbest iyodun uçması sözkonusu olduğu için titrasyon mümkün olduğu kadar çabuk ve ısıdan uzakta yapılmalıdır.



1 mL 0.1 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0.00372 g sodyum hipoklorid

X (büretten harcanan miktar) A g " "

1 ml sodyum hipoklorid A g sodyum hipokloride eşdeğerse

X ml sodyum hipoklorid 0.8 g' a eşdeğerdur

X = kullanılacak olan sodyum hipoklorid miktarı

Sorular

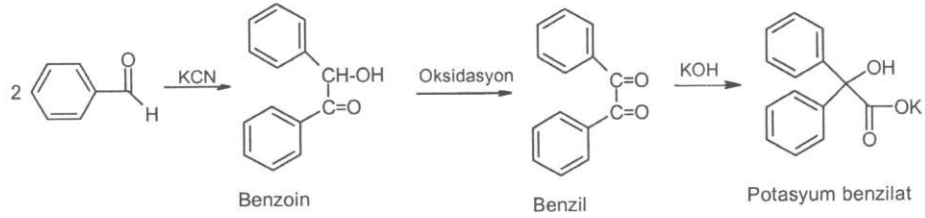
1. Hipoiyodik asid üzerinden haloform sentezine ait reaksiyon mekanizma nasıldır?

2. İyodoform eczacılıkta hangi amaçla kullanılır.

3. Bu yöntem ile kloroform elde edilebilir mi? Reaksiyon denklemlerini gösteriniz?

6.10. BENZİLİK ASİT SENTEZİ

Reaksiyon Denklemi



Dikkat edilecek noktalar : Konsantre HCL oldukça yalıcı (corrosive) bir asittir. Dikkatli çalışılmalıdır.

Gerekli maddeler :

Benzil

KOH

Etanol

Aktif kömür.

Konsantre HCl

Deneyin Yapılışı:

- Şilifli bir balona 4 g benzil, 5 g KOH, 10 ml etanol ve 10 ml su konur. Yarım saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılır.
- Bu süre sonunda sıcak çözelti dikkatli bir şekilde 250 ml' lik bir erlene alınır.
- 100 ml distile su ilave edilir ve reaksiyona girmeden arta kalan bir miktar benzilin koloidal süspansiyon şeklinde ayrılması sağlanır.
- Oluşan süspansiyon varsa çözeltiliye bir spatül ucu aktif kömür ilave edilir, iyice kaynatılır ve sıcakken süzülür.
- Başka bir erlendeki 50 ml soğuk su veya buzun üzerine 15 ml konsantre HCl ilave edilir.
- Bu karışıma yukarıda elde edilen süzüntü (potasyum benzoat solusyonu) çok yavaş bir şekilde ve devamlı karıştırarak ilave edilir.

- Böylece oluşan benzilik asid kristalleri süzülür ve oda sıcaklığında kurumaya bırakılır.

- Saf rn istendiği taktirde sıcak sudan yeniden kristallendirilebilir.

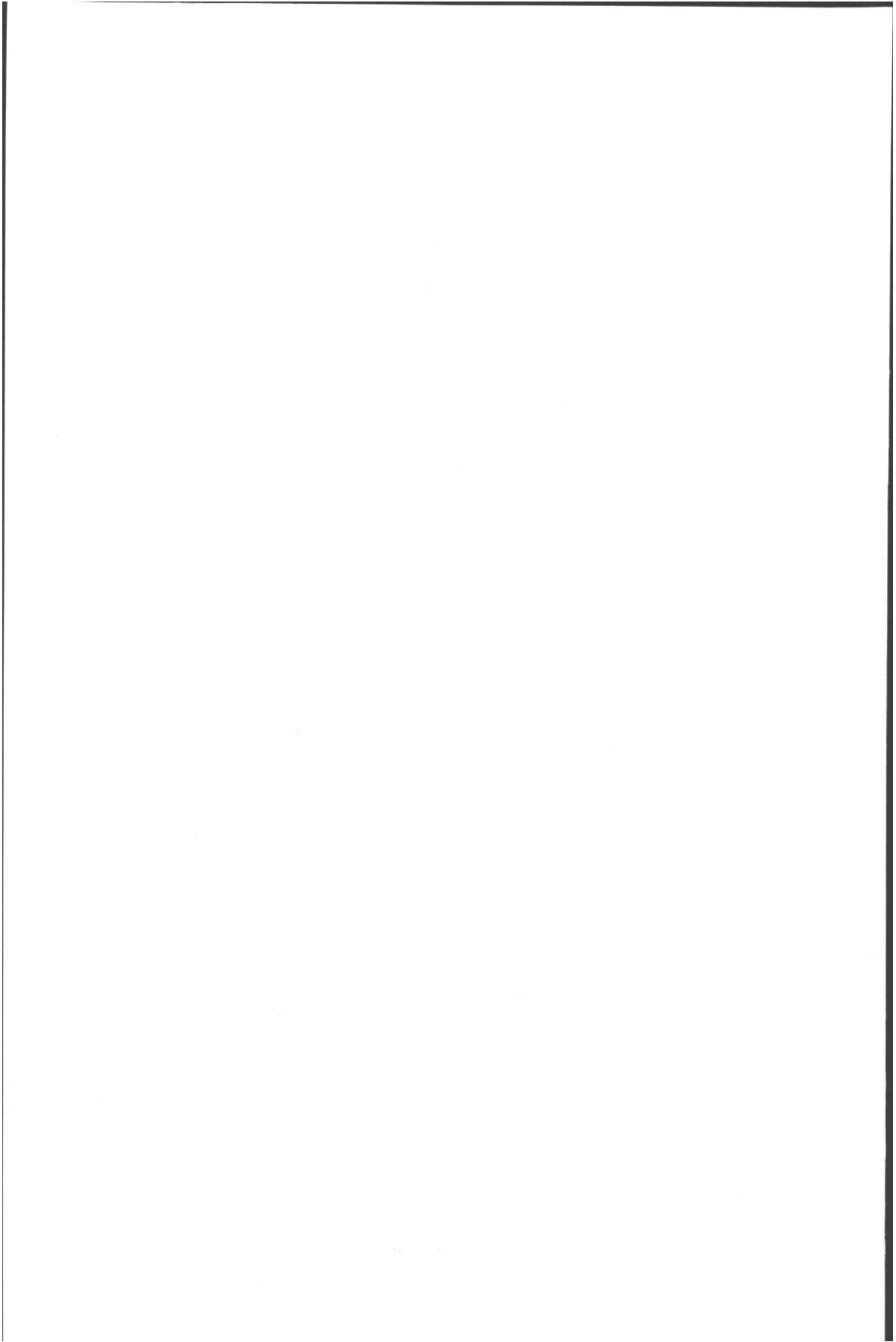
Ürünün EN sı ve Verimi: 150 C, % 49

Sorular

1. Sentez reaksiyonununun reaksiyon mekanizmasını yazarak açıklayınız.

KAYNAKLAR

1. A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry, Peter Sykes, 2nd ed. Longmans, London, 1967.
2. Organic Chemistry for General Degree Students, Vol 1 P. W. G. Smith and A. R. Tatchell. Pergamon Press, Oxford, 1965.
3. Organic Chemistry 4th ed. P. S. Bailey Jr. and C. A. Bailey. Allyn and Bacon, printed USA, 1989.
4. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry 5th ed. Longman Scientific&Technical, John Wiley&Sons. Inc. Newyork, 1989.
5. Organik Kimya Laboratuvarı, Gatterman and Wieland, Çevirenler: C. Dikmen ve L. Ergener, Çağlayan Kitabevi, İstanbul, 1971.
6. Advanced Practical Organic Chemistry, M. Casey, J. Leonard, B.Lygo, G. Procter, Blackie and Son Ltd, Glasgow, London. 1990.
7. İlaçların Tanınması ve Kantitatif tayini, N.Ergenç, A.Gürsoy, Ö. Ateş, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul,1989.
8. Denel Organik Kimya, E. Erdik, M. Obalı, N. Yüksekışık, A. Öktemer, T. Pekel, E. İhsanoğlu, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, Ankara, 1987.
9. Organic Chemistry, John McMurry, Fifth Edition, Books/Cole, 2000.
10. Olgen S, Akaho, E., Nebioglu, D., Synthesis and Receptor Docking Studies of N-Substituted Indole-2-Carboxylic Acid Esters as a Search for Selective Enzyme Inhibitors, *Eur J. Med. Chem.* 36, 747-770, 2001.
11. Akı-Şener, E., Yalçın, İ., *Farmasötik/Medisinal Kimya'da İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri-I Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR)* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınlar No:86, 2003.
12. Llorens, O., Perez, JJ., Palomer, A., Mauleon, D. "Differential binding mode of diverse cyclooxygenase inhibitors" *Journal of Molecular Graphics and Modeling*, 20, 359-371, 2002.
13. Salter, EA., Wierzbicki, A., Sperl, G., Thompson, WJ., "Molecular modeling study of COX-2 inhibition by diarylheterocycles and sulindac sulfide" *Journal of Molecular Structure (Theochem)* 549, 111-121, 2001.
14. Şener. E., Yalçın, İ., Sungur, E., Qsar of Some Antifungal Benzoxazoles and Oxazolo (4,5-b)pyridines Against *C. albicans*, *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 10, 223-228 (1991).
15. http://www.acdlabs.com/products/phys_chem_lab/logp/



DİZİN

A

- ACD Log P programı kullanılarak bilgisayarla dağılma katsayısı hesabı, 68
- Açıl Klorürlerin alkollerle reaksiyonu, 114
- Açiloin (Asiloin) Kondansasyonu, 137
- Adaptör, 9
- Addisyon reaksiyonları (A), 98
- Adi Basınçta Distilasyon, 24, 31
- Adisyon (katım) reaksiyonları (A), 101
- Adsorbsiyon kromatografisi, 38, 42, 45, 51
- Adsorbsiyon Kromatografisi, 38
- Affinite kromatografisi, 38
- Ağır metaller, 6
- Al₂O₃, 38
- Alchemy 2000, 92
- Aldol, 130, 131
- Aldol Kondansasyonunun Mekanizması, 130
- Alkali ile yaranma, 4
- Alkali Yanıkları, 5
- Alkaliler, 3, 5
- Alkan, 13
- Alken, 13
- Alkol, 12, 13, 34, 169, 171
- Alkoller, 6, 115
- Amber™, 92
- Amidlerin Hidrolizi, 120
- Amin grubunun oksidasyonu, 107, 109
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, 89
- Armut balonlar, 8
- Arsenik ve civa bileşikleri, 6
- Asetilen gazı, 3
- Aseton, 3, 33, 42, 76, 130, 165, 171
- Aşı kristali, 35
- Asid Anhidritlerinin alkollerle reaksiyonu, 116

- Asidik Camlar, 7
- Asidik Hidroliz, 121
- Asit ile yaranma, 4
- Asit Kataliz, 118
- Asit Klorürlerin Hidrolizi, 121
- Asit Yanıkları, 5
- Asitler, 3, 5
- Aspirin Hidrolizi, 164
- Atık solvanlar, 1
- Atomik π Elektron Ağı Yüğü, 65
- Ayrırma hunisi, 19, 23
- Azeotropik karışım, 28, 31
- Azeotropik Karışımların Distilasyonu, 28

B

- Baget, 10
- Balonlar, 7
- Basınç, 8, 96
- Baz Kataliz, 119
- Bazik, 7, 120, 121, 122, 131
- Bazik camlar, 7
- Bazik Hidroliz, 121, 122
- Benzen, 3, 14, 42
- Benzilik Asit Sentezi, 154
- Bileşiklerin R_M Değerlerinin Saptanması, 75
- Bilgisayar Ortamında Üç Boyutlu Yapının Oluşturulması, 92
- Bir esterden başka bir estere geçmek (Transesterifikasyon), 116
- Biyolojik etki, 94
- Biyolojik temel (fizyolojik yolak), 85
- Boğumlu soğutucu, 8
- Borosilikatlı camlar, 7
- Brom yanığı, 5
- Bromun kurutulması, 13
- Buchner hunisi, 8
- Bunzen beki, 25
- Bütan-1-ol, 3

C

- CaCl₂, 11, 12, 13, 14, 18, 25
- CaH₂, 13
- Cam Malzemeler, 7
- Cam süzgeçli huniler, 8
- Cam Tipleri, 7
- Cannizaro Deneyi, 168
- Cannizaro Reaksiyonu, 137
- CaO, 13, 14, 28
- CaSO₄, 13
- (Transpozisyonlar), 98
- Claisen Kondensasyon Reaksiyonu, 134
- Claisen balonu, 8
- COX-2 enziminin 3 boyutlu (secondary structure=ikincil hali) yapısı, 89
- CS Chem3D Pro, 92
- CS ChemDraw Pro, 92
- Cyclooxygenase (COX-2) enzim inhibitörleri, 89

Ç

- Çalkalama, 10
- Çalkalama Aletleri, 10
- Çevrilme Reaksiyonları
- Çözücü etkisi, 97

D

- Dağılma kromatografisi, 38, 40, 45, 46
- Damıtık su, 33
- Damıtma, 8, 29, 30
- Damıtma balonu, 8
- Damlatma Hunisi, 8
- Dedektörler, 53
- Dekoksasyon, 22
- Deneyisel yöntemle Log P değerinin hesaplanması, 73
- Derişik H₂SO₄, 12, 13, 14, 163
- Desikatör, 10, 12
- Developman, 43, 45, 46, 48
- Developman mesafesi, 45
- Developman olayı, 43
- Diazo grubunun nitro grubu ile yer değiştirmesi, 107, 109

- Diazo metan ile ester sentezi, 117
- Dielektrik sabiti, 42
- Dijestiyon, 22
- Diklorometan, 3
- Dipol-dipol etkileşim gücü, 39
- Direkt nitrolama, 107
- Disk elektroforez, 57
- Distilasyon, 9, 14, 24, 28, 30
- Düz dipli balonlar, 7
- Düz soğutucu (Liebig soğutucusu), 8

E

- E1 Reaksiyonu, 100
- E2 Reaksiyonu, 100
- Efektör, 86
- Efektörü Esas Alarak Yapılan Tasarım Yöntemleri, 92
- Ekstraksiyon, 10, 17, 19, 20, 21, 22
- Elektro kromatografi, 38
- Elektrofil, 98
- Elektrofilik Adisyon (A_E), 101
- Elektrofilik Süstitüsyon (S_E), 98
- Elektrofilik Süperdelokalize Durum, 65
- Elektrokimyasal Dedektörler, 54
- Elektrokromatografi (elektroforetik kromatografi), 41
- Elektronik Parametreler, 64
- Eliminasyon (çıkarma) reaksiyonları (E), 100
- Emülsiyon, 23, 168
- Endo Osmotik Akış (EOA), 59
- Endüşük Boş Moleküler Orbital Enerjisi, 65
- Enjektörler (Örnek Giriş Sistemleri), 52
- Enzim inhibisyonu, 89
- Enzimler, 89
- Erlen ve Beher, 9
- Esterifikasyon Reaksiyonları, 111
- Esterlerin Elde Edilişi, 111
- Etanol, 3, 33, 42, 76, 147, 164, 173
- Eter, 3, 13, 33, 34, 42
- Eterlerin, doymuş ve aromatik hidrokarbonların kurutulması, 13
- Etilasetat, 3, 33, 42, 134

F

Fenilhidrazon, 140
Fischer esterifikasyon reaksiyonu, 112
Fischer Esterifikasyonu, 31
Flouresans Dedektörler, 53
Fosfor Yanığı, 5
Fragmantasyon yöntemi ile teorik Log P hesabı, 66
Fraksiyonlu Distilasyon (Ayrımsal distilasyon), 26, 27
Front, 43, 44

G

Gauss eğrisi, 55
Gaussian, 92
Gaz / katı kromatografisi (GSC), 49
Gaz / sıvı kromatografisi (GLC), 49
Gaz Kromatografisi, 49, 51
Gooch Krozesi, 36
Gözlerin Korunması, 4
Grafik Yöntemi, 74
Grignard reaksiyonu, 8, 105

H

H₂S Gazı, 14
Haloform Reaksiyonu, 129, 151
Hansch Analiz Metodu, 77
Hansch analiz yöntemi, 78
Hansch denklemi, 78, 83, 84
HCl Gazı, 14
Hedef, 86
Hedefi Esas Alarak Yapılan Tasarım Yöntemleri, 86
Heterolitik Yarılma ve İyonik Reaksiyonlar, 97
Hidrazin, 139
Hidrazon, 140
Hidrofilik jeller, 41
Hidrofobik jeller, 41
Hidrofobik Parametreler, 64
Hidrojen bağı, 39
Hidroliz Reaksiyonları, 118
Hidrürler, 148

HIO₄ (Periyodik Asit) ile Visinal Diollerde Oksidasyon, 146
Homolitik Yarılma ve Radikaler Reaksiyonlar, 97
HPLC, 50, 51, 55, 56, 57, 58, 59, 61
Huniler, 8
Hyperchem 6.0, 92

I

Isı, 7, 96
Isıtma Yöntemleri, 11

İ

İlk Yardım Dolabında Bulunması Gereken Malzemeler, 4
İminler, 103, 138
İnce tabaka kromatografisi, 41, 75
İnce Tabaka Kromatografisi (İTK), 42
İndirgenmiş Basıncıta (Vakumda) Distilasyon, 29
İndirgenmiş Basıncıta Ayrımsal Distilasyon, 30
İndüktif Etki, 113
İnfüzyon, 22
İntramoleküler Aldol Reaksiyonları, 133
İntramoleküler Aldol Reaksiyonunun Mekanizması, 133
İTK Uygulaması, 43, 50
İTK küvet veya tankları, 43
İyon çifti kromatografisi, 38
İyon değiştirici kromatografi, 38, 40
İyon değiştirici reçineler, 40
İyonik bağlar, 39
İyonik reaksiyonlar, 98
İyonik Reaksiyonlar, 98

J

Jel elektroforez, 57
Jel filtrasyon kromatografisi, 41
Jel permeasyon kromatografisi, 41

K

- K_2CO_3 , 11, 13
Kağıt kromatografisi, 41, 46, 47, 48
Kalsiyum Klorür, 12
Kalsiyum Sülfat, 12
Kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) analizleri, 63
Kapiller borular, 58
Kapiller Elektroforez ile Ayrılabilen Molekül Tipleri, 60
Kapiller Elektro Kromatografi (Capillary Electro Chromatography -CEC), 61
Kapiller Elektroforez, 60
Kapiller Elektroforezin Avantajları, 60
Kapiller Elektroforezin Uygulamaları, 60
Kapiller izotakoforez (Capillary Isotachophoresis -CITP), 61
Kapiller Jel Elektroforez (Capillary gel electrophoresis -CGE), 60
Karboksilik Asit Türevlerinin Hidrolizi, 118
Karboksilli asidlerin alkali metal tuzlarının alkil halojenürlerle reaksiyonu, 117
Karboksilli asitlerin, asit ortamda alkollerle reaksiyonu, 112
Karbon tetraklorür, 3
Karbondisülfid, 3
Karbonil Kondansasyon Reaksiyonları, 129
Karbonsülfür, 33
Karbontetraklorür, 33
Karıştırma, 10
Karıştırma Aletleri, 10
Katalitik Redüksiyon (Hidrojenolizis), 149
Katalizör, 97
Kasyon değiştirici reçineler, 40
Kaynama noktaları, 24, 28, 58
Kaynama noktası, 24
Kaynama noktasını etkileyen faktörler, 24
Kaynama Noktasının Farklı Basınlarda Hesabı, 25
Kaynaşma (affinite) Kromatografisi, 41
Kelat bağları, 39
Kesikler, 5
Keto-Enol Tautomerizmi, 126
Kimyasal Etkileşmeye Dayanan Ekstraksiyonlar, 20
Kiral Bileşiklerde Enansiyomer Ayırımı, 50
Kiral Mobil Faz Additifleri (CMA) Kullanılarak Yapılan Ayırım, 50
Kiral Stasyoner Faz Kullanılarak Yapılan Ayırım, 50
Kiral stasyoner fazda, karışım enantiomerlerin verdiği diastereomerik birleşme kompleksleri ile ayırım sağlanır, 50
Kiral Türevleme Bileşikleri Kullanılarak Yapılan Ayırım, 50
Kloroform, 3, 23, 33
KMnO₄ ile Etilenik Çifte Bağ ve Aromatik Yan Zincir Oksidasyonu, 143
KOH, 13, 106, 168, 171, 173
Kolon (Sütun) Kromatografisi, 48, 51
Kolon (Sütun) Kromatografisi Uygulaması, 51
Kolon kromatografisi, 41, 49
Kolon Verimliliği, 56
Kolonlar, 52
Koruyucu kolon, 53
Kristalizasyon, 32, 34
Kristalizasyon Tekniği, 34
Kristalizasyonda, 33, 34, 35, 37
Kristalizasyonda Karşılaşılabilecek Güçlükler, 35
Kristalizasyonda Kullanılacak Çözücünün Özellikleri, 33
Kristalizasyonda Süzme İşlemi, 35
Kristallendirme İşlemi, 32
Kristallenme güçlüğü ve yağ halinde ayrılma, 35
Kromatografi, 38, 40, 46, 64
Kromatogram Parametreleri, 55
Kromik asit çözeltisi, 15
Kromik Asit ile Sekonder Alkollerin Oksidasyonu (Aseton Eldesi), 145
Kuaterner amonyum hidroksitlerin kullanıldığı esterleştirme yöntemleri, 117
Kurutma, 9, 12, 15, 35
Kurutma Aracı Olarak Kullanılan Maddeler, 12
Kurutma Başlığı, 9

L

LiAlH₄ ile Alkil Halojenürlerin,
Karboksilik Asit ve Türevlerinin
Redüksiyonu, 148

M

Magnet (Magnetik Balık), 9
Magnezyum Sülfat, 12
Malzemeler ve Laboratuvar Aletleri, 7
Mantolu ısıtıcılar, 11
Markovnikov kuralı, 31
Maserasyon, 21, 22
Metal / Asit Sistemi Kullanılarak Yapılan
Redüksiyon Örnekleri, 150
Metalik Sodyum, 13
Metaller, 148
Metanol, 3, 33, 42
Mezomerik Etki, 114
Mezür, 9
Miseller Elektrokinetik Kapiller
Kromatografi (Micellar electrokinetic
capillary chromatography -MECC), 60
Mobil faz, 38, 40, 41, 43, 46, 50, 53
Molar Refraktivite Sübstitüent Sabitesi,
65
Molar Volüm, 65
Moleküler Ağırlık, 65
Moleküler Distilasyon, 29
Moleküler eleme kromatografisi, 38
Moleküler Modelleme Teknikleri, 92
Moleküler Modelleme Teknikleri
Kullanılarak Gerçekleştirilen Tasarım
Uygulamaları, 92
Moleküler modelleme teknikleri
kullanılarak yürütülen çözümlenmeler,
63
Mutlak eter, 13, 14, 15
Mutlak etilalkol, 14
Mutlak metilalkol, 14

N

N₂ ve H₂ Gazları, 14
Nalidiksik Asit, 83

NaOH, 12, 13, 14, 23, 122, 164
Nitrillerin Hidrolizi, 122
NMR spektroskopisi, 89
Norfloksazin, 84
Nötr Camlar, 7
Nötral, 13, 60, 93
Nuçe Erlenisi, 36
Nuçe Hunisi (Buchner Hunisi), 36
Nükleik asitler, 91
Nükleofilik Adisyon (A_N), 102
Nükleofilik Adisyon Reaksiyonları, 125
Nükleofilik Sübstitüsyon (S_N), 99
Nükleofilik Süperdelokalize Durum, 65

O

Oksidasyon, 141, 142, 143, 170
Oksidasyon Reaksiyonları, 141
1-oktanol, 65, 66, 73, 74, 75, 76
Organik Bileşikler İçin Kurutma Ajanları,
13
Organik Katı Maddelerin Kurutulması, 12
Organik Madde Yanığı, 5
Organik Reaksiyonlarda Rol Oynayan
Faktörler, 96
Organik Reaksiyonların Sınıflandırılması,
97
Organik Sentez Basamakları, 96
Organik Sıvıların Kurutulması, 12

P

P₂O₅, 12, 13
p-Amino-2-dietil amino etil benzen'in
ACD Log P hesabıyla dağılım
katsayısı hesabı, 70
Partisyon Katsayısı (Log P) Hesabı, 66
Patlayıcı, 4
Patlayıcı Maddeler, 4
Perkin Reaksiyonu, 137
Perkolasyon, 22
Petrol eteri, 3, 33
Pompalar, 51, 52
Preparatif Kalın Tabaka Kromatografisi,
48
Preparatif kalın tabaka kromatografisi, 41
Protein-ligand, 92

R

Radikaler adisyon (A_R), 97
Radikaler süstitüsyon (S_R), 97
Rasching halkaları, 27
Redüksiyon, 141, 146, 147, 148
Refraktif İndeks Dedektörleri, 55
Regresyon analizi yöntemi, 74
Renk giderme, 35
Reseptörler, 86
Rezolüsyon (Ayrılma) (R_Z), 56
 R_f (Resolüsyon faktörü), 45
 R_f Değerine Etki Eden Faktörler, 45
 R_M Tayini, 75
Rotavapor, 9, 15
Roult kanunundan, 26

S

Sabit akışlı, 51
Saf Olmayan Asetanilidin
Kristalizasyonu, 37
Seçici Dedektörler, 53
Selüloz, 45
Semikarbazit, 139
Semikarbazon, 140
Sentezlenen Bir Seri Bileşiğin Kantitatif
Yapı-Etki İlişkileri Analizi, 78
Serbest Solusyon Kapiller Elektroferez
(Free Solution Capillary
Electrophoresis-FSCE), 60
SGI (Silicon Graphics International), 92
Silicagel, 38
Sistem Elemanları, 58
Sıvı / katı kromatografisi (LSC), 49
Sıvı / sıvı kromatografisi (LLC), 49
Sıvı azot, 12
Sıvı Kromatografisi, 49
Siyanür, 6
 S_N , 99, 113
 S_N1 , 99, 100, 106
 S_N2 , 99, 100, 106, 111, 115
Sodyum, 3, 4, 5, 12, 13, 14, 20, 143, 171,
172
Sodyum Sülfat, 12
Sodyum Yanığı, 5
Soğutma Yöntemleri, 11
Soğutucular, 8
Solüt, 43, 48, 51, 55

Solvanlar, 3
Soxhelet apareyi, 22
Spartan, 92
Spatül, 9
Spiralli soğutucu, 8
Standart çözeltilerin ve kalibrasyon
eğrisinin hazırlanması, 73
Start, 43
Stasyonier faz, 38, 40, 41, 42, 50
Stat Graphics, 78
Sterik Etki, 114
Sterik Parametreler, 65
Sterik Süstitüent Sabitesi, 65
Sterimol Genişlik ve Uzunluk
Parametreleri, 65
Su buharı Distilasyonu, 28
Süblimasyon, 30
Süblimleştirme, 30, 31
Süstitüsyon (yer değistirme)
Reaksiyonları (S), 98
Süstitüsyon reaksiyonları (S), 98
Sürekli çekmeye dayanan sıvı-sıvı
ekstraksiyonları, 17
Süzgeç kağıdı, 8, 36, 169
Sybyl™, 92

Ş

Şırınga Enjektörler, 52
Şırınga Pompalar, 52

T

Tampon, 59, 75, 76
Termometre, 8, 9, 25
Ticari etil alkol, 14
Toksik, 1, 2, 64
Toksik kimyasal maddeler, 2
Toluen, 3, 14

U

Uçucu, 33
Üniversal Dedektörler, 53
Unix işletim sistemi, 92
UV-Visibl Absorbans Dedektörleri, 54

V

Vakum distilasyonu, 29
Valf enjektörler, 52

X

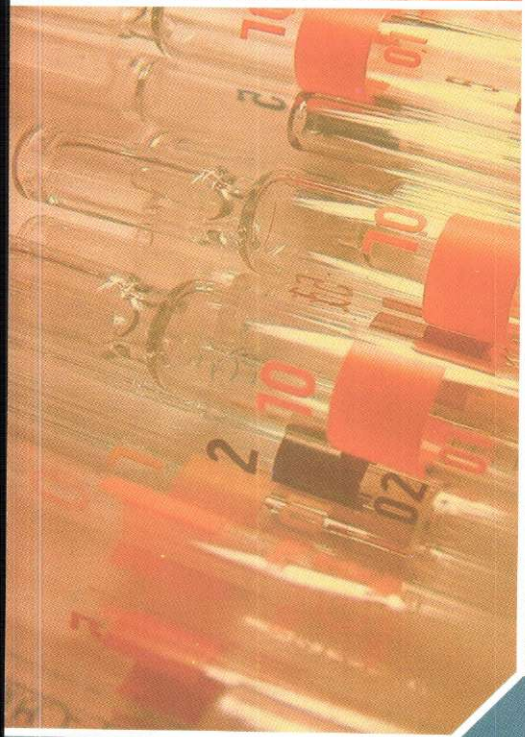
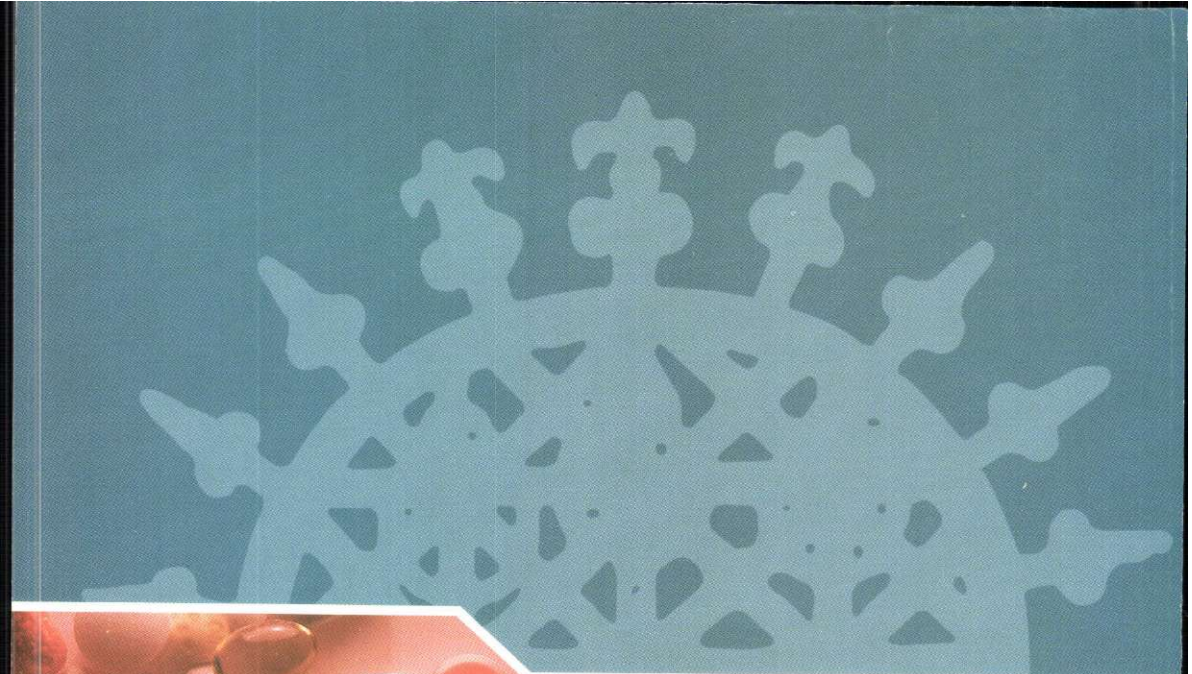
X-ışınları kristallografisi, 89, 92

Y

Yağ banyoları, 11
Yakıcı Kimyasallar ve Önlemler, 2
Yanıcı, 4, 33
Yanıcı Maddeler, 4
Yanıklar, 5
Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) Analizleri, 77
Yaş yöntemine göre sütun hazırlanması, 49
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatograf, 51, 53
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatograf Aleti,
53
Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
(HPLC), 41
Yuvarlak dipli balonlar, 8
Yüzey (planar) kromatografisi, 41

Z

Zehirlenmeler, 5



ISBN 975 - 482 - 649 - 8
Ankara Üniversitesi Basımevi, 2004