

ORJİNAL ÇALIŞMALI

BAZI İZONİKOTİLHİDRAZONLARIN KUPRİ KOMPLEKSLERİ HAKKINDA

Sur les complex cuivriques de quelques
isonicotylhidrazones

H. AMAL ve N. ERGENÇ

(İstanbul Üniversitesi, Eczacı Okulu, Farmasötik Kimya Enstitüsü)

Giriş

Koordinasyon veya Kompleks bileşikleri :

Koordinasyon bileşikleri metaller, metal iyonları veya nonmetalik iyonların muayyen sayıda nötr moleküller, iyonlar veya gruplarla birleşmeleri neticesinde hasıl olan sebatlı maddelerdir. H_2O , NH_3 , Cl^- , CN^- ve metal iyonları ile kompleks teşkil edebilen grupların hepsi, ortaklanmış elektron çiftlerine maliktir ve bundan dolayı, ligand adı verilen koordinasyon grupları, sömipoler bağlar vasıtasıyla merkezî atoma doğrudan doğruya bağlanır.

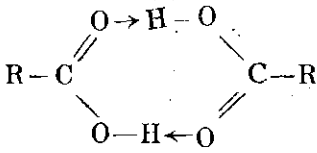
Kompleks bileşiklerde normal reaksiyonlar hemen hemen tamamiyle kaybolmuş vaziyettedir, yani iyonların veya kompleksi teşkil eden komponentlerin reaksiyonlarını vermez. Kompleks tuzlar esas itibarile çifte tuzlara benzer, aralarındaki fark, çifte tuzların eriyikte kendilerini teşkil eden elemanların analitik reaksiyonlarına cevap vermesinden ibarettir.

Chelat Halkaları :

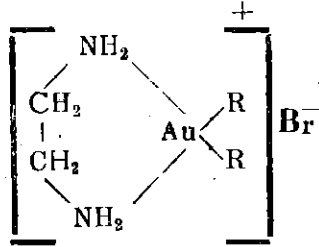
Chelat adı, yengeç kıskacı demek olan Chela kökünden gelmekte olup, 1920 yılında Morgan ve Drew (1) tarafından teklif edilmiştir. Etilen diamin'ın koordinasyon komplekslerinde ve buna mümasil bileşiklerde halka yapısının mevcûdiyeti çok daha önceden (19. yüzyılın başlarından beri) biliniyordu; fakat olayın izahı ve kimyasal hadiselerdeki rolünün incelenmesi Morgan ve arkadaşları tarafından yapılmıştı.

Chelat halkası tabiri, elektron alış verişi yapabilen bir merkezi havi sistemlerde, molekül içi bir koordinasyon neticesinde husule gelen sıklik bir yapıyı, yahut iki veya ikiden fazla koordine halka teşkil edebilen

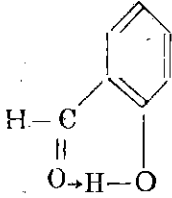
sistemlerde intramoleküler bir koordinasyonla husule gelen bir halkayı ifade eder; yani bunlarda atomlar, merkezi atom ile üye sayısı genel olarak 5 veya 6, bazan 7, çok nadir olarak da 4 veya 8 olabilen halkalar husule getirmek üzere bağlanmışlardır. Karboksilli asitlerin dimerleri (I), etilen diamin'den türeyen metal kompleksleri (II); salisil aldehyd (III) veya glisin'in kovalan bakır tuzu (IV) v.s. bu tip maddelere misal olarak gösterilebilir.



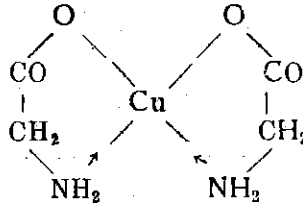
(I)



(II)



(III)



(IV)

Chelatların grubuna dahil olan iç kompleksler, bir merkez atomu üzerindeki iki koordinasyon mevkiinin tek bir grup tarafından doldurulması ve diğer iki mevkiin de merkez atomuna muhtelif tarzda bağlarla bağlanması neticesinde husule gelmektedir; grubun bir atomu, bağların bir tanesinin elektron çiftini meydana getirmek üzere yalnız bir elektronunu verir, diğer bağı teşkil eden elektronların bir tanesi grubun diğer bir atomundan, ikincisi de merkezi atom tarafından verilir. Bu iki çips bağı ikincisi mutlak olarak polar ise bu takdirde kompleks bileşiğe, iç kompleks (Complex interne) adı verilir.

Kimyasal maddelerde chelat yapılarının mevcüdiyeti steroizomeri, iyonizasyon olayı, molekül asosiyasyonu, eriyebilme ve spektroskopik incelemelerle isbat edilmiştir.

Chelat halkalarının tasnifi :

Sidgwick, chelat halkalarını sıklık sistemlerde mevcüt bağların tabiatına göre üç kısma ayırmıştır :

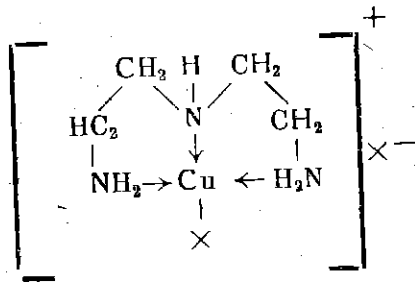
A tipi : İyonların kelasyon mahsulü olan bu halkalar, sadece merkezi atomun koordinasyon bağıni havidir, yani bunlar ilâve kovalan bağlar hasıl edemez. Bu tip maddeler hemen hemen tamamıyla sebatlıdır ve mutat 5 ve 6 üyeli sistemlere ilâve olarak, chelat halkalarının diğer tiplerinde nadiren bulunan 4 veya 7 üyeli halkalar ihtiva edebilir. Berilyum'un çift karbonat ve sülfatları bu sınıfın 4 üyeli halkalarına misal olarak gösterilebilir. 5 üyeli halkalar pirokateşin'in muhtelif türevlerinde mevcuttur; 6 üyeli sistemler bis-piperidinyum tuzlarında ve borosali-silatlarda görülür. Bunlar nisbeten sebatlıdır.

B tipi : Bu sistemlerde merkezi atom, halka içinde, bir taraftan normal bir bağ ile, diğer taraftan koordine bir bağ vasıtasıyla tutulur. Halkalar, unumiyetle, A tipinden daha az sebatlıdır ve dâima 5 veya 6 üye ihtiva eder. B tipinde en ziyade raslanan chelat halkaları bir tane çift bağ ihtiva eden 5 üyeli halkalarla, iki tane konjüge çift bağ ihtiva eden beş veya 6 üyeli halkalardır. Benzoin oksim v.s. ile dimetilgliksim v.s. B tipinin 5 ve 6 üyeli halkalarının en çok bilinen misalleridir.

C tipi : İki koordine bağ ihtiva eden halkalar unumiyetle üç tipin en az sebatlı olanlarıdır. Bunlardan ancak halka açıldığı takdirde nisbeten sebatlı molekül veya iyonlar teşekkül etmektedir. Bu grubun en tipik nûmunelerine kobalt, nikel, iridyum veya platin gibi kuvvetli koordinasyon merkezleri ihtiva eden komplekslerde rastlanır.

Alüminyum veya ferri klorür gibi üç değerlikli metallerin dimerik kovalan halojenürleri bu tipin dört üyeli halkalarına misal olarak gösterilebilir.

Polidentat chelat halkaları : İki koordinasyon merkezi ihtiva eden organik moleküller spiran tipinde di veya tri siklik sistemler teşkil eder. Üç veya daha fazla koordinasyon merkezi mevcüt ise kondanse chelat halkaları meydana gelebilir ki bunlara tri- veya quadri- dentate sistemler adı verilir. Tri dentat bir yapı, dietilen triamin'in metalik komplekslerinde (I), quadridentat bir sistem ise bis - aseteasetoniletilediamin - bakır kompleksinde (II) mevcuttur.



(I)

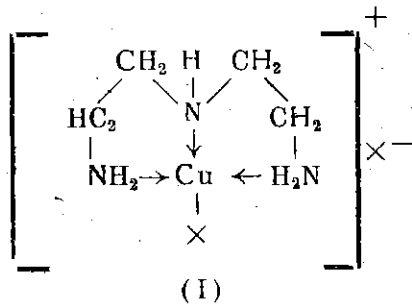
A tipi : İyonların kelasyon mahsulü olan bu halkalar, sadece merkezî atomun koordinasyon bağı havîdir, yani bunlar ilâve kovalan bağlar hasıl edemez. Bu tip maddeler hemen hemen tamamiyle sebatlıdır ve mutad 5 ve 6 üyeli sistemlere ilâve olarak, chelat halkalarının diğer tiplerinde nadiren bulunan 4 veya 7 üyeli halkalar ihtiva edebilir. Berilyum'un çift karbonat ve sülfatları bu sınıfın 4 üyeli halkalarına misal olarak gösterilebilir. 5 üyeli halkalar pirokateşin'in muhtelif türevlerinde mevcuttur; 6 üyeli sistemler bis-piperidinyum tuzlarında ve borosali-silatlarda görülür. Bunlar nisbeten sebatlıdır.

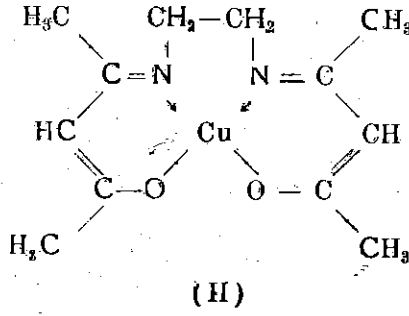
B tipi : Bu sistemlerde merkezî atom, halka içinde, bir taraftan normal bir bağ ile, diğer taraftan koordine bir bağ vasıtasıyla tutulur. Halkalar, umumiyetle, A tipinden daha az sebatlıdır ve daima 5 veya 6 üye ihtiva eder. B tipinde en ziyade raslanan chelat halkaları bir tane çifte bağ ihtiva eden 5 üyeli halkalarla, iki tane konjüge çifte bağ ihtiva eden beş veya 6 üyeli halkalardır. Benzoin oksim v.s. ile dimetilgliksim v.s. B tipinin 5 ve 6 üyeli halkalarının en çok bilinen misalleridir.

C tipi : İki koordine bağ ihtiva eden halkalar umumiyetle üç tipin en az sebatlı olanlarıdır. Bunlardan ancak halka açıldığı takdirde nisbeten sebatlı molekül veya iyonlar teşekkül etmektedir. Bu grubun en tipik nümunelerine kobalt, nikel, iridyum veya platin gibi kuvvetli koordinasyon merkezleri ihtiva eden komplekslerde rastlanır.

Alüminyüm veya ferri klorür gibi üç değerlikli metallerin dimerik kovalan halojenürleri bu tipin dört üyeli halkalarına misal olarak gösterilebilir.

Polidentat chelat halkaları : İki koordinasyon merkezi ihtiva eden organik moleküller spiran tipinde di veya tri siklik sistemler teşkil eder. Üç veya daha fazla koordinasyon merkezi mevcûd ise kondanse chelat halkaları meydana gelebilir ki bunlara tri- veya quadri-dentate sistemler adı verilir. Tri dentat bir yapı, dietilen triamin'in metalik komplekslerinde (I), quadridentat bir sistem ise bis - aseteasetoniletilediamin - bakır kompleksinde (II) mevcuttur.





Metal Chelatları ve Antitüberküler Aktivite

İnsan tüberkülozuna karşı kullanılan maddelerin bazılarının ağır metal iyonları ile chelat teşkil edebilme kabiliyetinde oldukları, hatta bunların bir kısmının ancak ağır metal kompleksleri halinde aktif bulunduğu araştırmalar sonunda anlaşılmıştır; Carl ve Marquardt (2) p-amino salisilik asid, bazı benzal tiyosemikarbazonlar ve izoniyazid gibi tüberkülostatik ilaçların tesirlerinin, kupri kompleksi teşkili ile arttığını müşahede etmişlerdir. Liebermeister (3), tüberkülozda kullanılan tiyoüre, tiyürasil ve tiyosemikarbazon türevlerinin kupri kompleksleri teşkil edebilme kabiliyetinde olduklarını göstermiş ve bu komplekslerin bir çoğunun mycobacterium TB'ye karşı invitro aktif olduğunu bulmuştur.

Erlenmeyer ve arkadaşları (4) 8-hidroksikinolin'in antitüberküler tesirinin kupri iyonları muvacehesinde arttığını, fakat kobalt ve molibden iyonları karşısında azaldığını bulmuşlardır (5). Buna benzer neticeler diğer fenolik ve enolik bileşiklerle elde edilmiş; yani umumiyetle, kupri iyonları karşısında invitro aktivitede bir artma ve kobalt iyonları ile bir azalma olduğu müşahede edilmiştir (6).

Şahsî Çalışmalar

- 1) Bazı izonikotilhidrazonların kupri chelatları
- 2) İzonikotilhidrazonların kupri chelatlarında bakır miktar tayini

1 — a. 4-Metilantipirilketon-izonikotilhidrazon-bakır kompleksi : 0,137 g (0,001 mol) izoniyazid'in 10 ml sudaki eriyiği 0,214 g (0,001 mol) 4-metilantipirilketon'un (7) 2 ml alkoldeki eriyiği ile karıştırılır; karışım, artık rüsup hasıl olmayıncaya kadar, 5 % lik kupri sülfat eriyiğinden damla damla ilâve edilir; hasıl olan yeşil renkli rüsup 4-metilantipirilketon-izonikotilhidrazon-bakır kompleksinden ibarettir; süzülür, su ile yıkanarak kupri ve sülfat iyonlarından kurtarılır, vakum desikatöründe kurutulur.

b. Formil - 4-antipirin-izonikotilhidrazon-bakır kompleksi : Formil -4-antipirin-izonikotilhidrazon alkollü eriyiğine rüsüp teşekkülü bitinceye kadar kupri sülfatın 5 % lik eriyiğinden damla damla ilâve edilir, derhal açık yeşil renkli bir rüsüp hasıl olur, sölüsyon da aynı renktedir.

Ekimoleküler miktarlarda izoniyazid sulu ve formil - 4-antipirin alkollü eriyikleri karışımına 5 % lik kupri sülfat solüsyonundan ilâve edilince derhal teşekkül eden rüsüp açık mavi renktedir (izoniyazidin bakır iyonları ile verdiği renk) ve bu esnada solüsyon sarı renkli kalmaktadır, iki saat bekletilince solüsyon çemen yeşili, rüsüp ise açık yeşil renk alır (hidrazonun bakır chelatı).

c. Benzaldehid-izonikotilhidrazon-bakır kompleksi: 0,137 g (0,001 mol) izoniyazidin sulu eriyiği üzerine 0,106 g (0,001 mol) benzaldehid ilâve edilir, bir dakika zarfında katı bir kütle teşekkül eder; husule gelen beyaz renkli benzaldehid-izonikotilhidrazon, 2 ml alkol ilâvesiyle eritilir, üzerine yavaş yavaş 5 % lik kupri sülfat eriyiği ilâve edilir, derhal yeşil renkli bir rüsüp hasıl olur. Bu suretle teşekkül eden hidrozan chelatı sebatsız olup bir müddet sonra, bozunma neticesinde, rengi sararır.

d. o - Nitrobenzaldehyd - izonikotilhidrazon - bakır kompleksi: 0,137 g (0,001 mol) izoniyazid sulu eriyiği üzerine 0,151 g (0,001 mol) o-nitrobenzaldehyd alkollü eriyiği ilâve edilir, karışım 5 % lik kupri sülfat eriyiği ile muamele edilir, açık mavi - yeşil renkte bir rüsüp hasıl olur.

e. p - Nitrobenzaldehyd - izonikotilhidrazon - bakır kompleksi: Orto - bileşiğindeki miktarlar kullanılarak çalışılır, bakır sülfat ile derhal yeşil renkli, hacimli bir rüsüp meydana gelir.

f. p - Dimetilaminobenzaldehid - izonikotilhidrazon - bakır kompleksi: 0,137 g (0,001 mol) izoniyazid sulu eriyiği üzerine 0,149 g (0,001 mol) p-N-dimetil - aminobenzaldehid'in alkollü eriyiği ilâve edilir, karışım 5 % lik kupri sülfat eriyiği ile muamele edilir, önce sarımsak, yeşil, hacimli bir rüsüp hasıl olur, fakat kısa bir müddet sonra rüsübün rengi kızıl - sarıya döner (bozunma). Bir kaç saat sonra renk, tamamiyle eşmer kırmızı olur.

g. Vanilin - izonikotilhidrazon - bakır kompleksi: 0,137 g (0,001 mol) izoniyazid'in sudaki eriyiği üzerine 0,152 g (0,001 mol) vanilin'in alkollü eriyiği ilâve edilir, karışımın rengi hafifçe sararır. Kupri sülfat ilâvesi ile sarımsı yeşil bir rüsüp meydana gelir.

h. Aseton - izonikotilhidrazon - bakır kompleksi: Ekimoleküler miktarlarda aseton ve izoniyazid karışımı üzerine 5 % lik kupri sülfat eriyi-

ği ilâve edilince derhal zümrüt yeşili bir rüsup meydana gelir, çözelti daha koyu yeşildir.

Bu şekilde elde edilen komplekslerin temizlenme ve kurutulmaları 4 - metilantipirilketon - izonikotilhidrazon - bakır kompleksinde gösterildiği şekilde yapılır.

İzonikotilhidrazonların bakır kompleksleri suda az erir, hidroklorik, nitrik ve sülfürik asitlerde çok kolay erir, bu erime kompleksin dekompozisyonu ile beraber yürür.

Yukarıda saydığımız maddelerde kompleks teşkili reaksiyonu, kupri iyonları ile maddenin fizyolojik tesirinde değişiklik yapmasından dolayı önemli olduğu gibi, ayrıca, kupri iyonları vasıtasıyla hidrazonun (yeşil renkli rüsup) ve hidrazon yardımı ile eriyikten Hg, Pb, Fe, Cd, Bi, Zn, Co, Ni, Cr, Mn v.s. iyonları ile karışık vaziyetteki kupri iyonlarının, başka hiç bir muameleye lüzûm kalmadan doğrudan doğruya, teşhisine imkân vermesi bakımından da mühimdir.

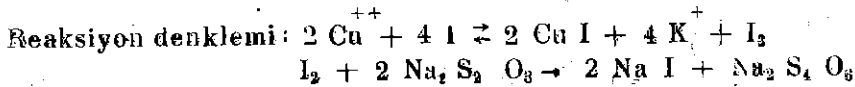
2 — İzonikotilhidrazonların kupri komplekslerinde bakır miktar tayini: Kullanılan teknikler:

I. — Su ile iyice yıkanarak bakır sülfattan kurtarılmış madde bir müddet adı desikatörde tutulduktan sonra vakum desikatöründe sabit vezne getirilir. Muayyen bir miktar tartılır, porselen bir potada kuru kurya kızdırılır, sonra üstünü örtecek kadar derişik HNO_3 ilâve edilerek tekrar ısıtılır ve organik kısım bu şekilde tahrip edilir. Artık sülfürik asitle muamele edilerek kupri sülfat haline geçirilir, bu esnada açığa çıkan nitrik asidin reaksiyona zarar vermesine mani olmak için NO_2 buharlarının çıkışı kesilinceye kadar (hemen hemen kuruluğa kadar) ısıtılır, tekrar H_2SO_4 ilâve edilir ve bu ameliye 3-4 defa tekrarlanır, bu şekilde elde edilen kupri sülfat iyodometrik olarak tayin edilir.

II — Muayyen miktarda madde tartılır, 20 ml 25 % lik HCl de eritilir. 50 ml su ve 5 g KI ün 25 ml sudaki eriyiği ilâve edildikten sonra erlenmeyer derhal kapatılır ve 15 dakika bekletilir, bu müddetin sonunda karışıma 75 ml CCl_4 ilâve edilerek kap muhteviyatı bir ayırma hunisine alınır, iyice çalkalandıktan sonra tabaka teşekkülü için beklenir, mor renkli CCl_4 tabakası ayrılır, tekrar bir miktar CCl_4 ilâve edilerek çalkalanır, bu ameliyeye CCl_4 tabakası artık renklenmeyinceye kadar devam edilir. CCl_4 fazı tamamen rensiz hale geçinceye kadar N/10 sodyum tiyosülfat ile titre edilir (11).

Biz metot II deki Hillebrand'ın tekniğini kısmen değiştirerek tatbik ettik: İzonikotilhidrazonların bakır kompleksleri asetik asitte erimediği.

bunun yerine 25 % lik hidroklorik asid kullandık; esas teknikte ~~ki~~ ~~tesini~~ müteakip karışım bekletilmemekte ve titrasyon CCl_4 tabakası a fazdan ayrılmadan yapılmaktadır (bu şartlar altında çalışıldığında biz neticeleri bir birine uymamaktadır).



a. İzoniyazid-bakır kompleksinde bakır miktar tayini: Bir mukayese kâğıdı elde etmek ve tatbik edilecek metodların yürüyüş şeklini ~~na~~ ~~de~~ maksadı ile önce, malûm bir madde olan, izoniyazid - bakır komp-
si üzerinde Cu miktar tayini yaptık.

Tartım: 0,3276 g

N/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sarfiyatı: 9,87 ml

Bulunan Cu: 19,08 % (Teknik Fe göre)

Hesaplanan Cu: 19,15 %

b - 4 — Metilantipirilketon - izonikotilhidrazon - bakır kompleksin-
de bakır miktar tayini:

Tartım: 0,3373 g

N/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sarfiyatı: 6,96 ml

Bulunan Cu: 12,37 % (teknik Fe göre)

Hesaplanan Cu: 12,51 %

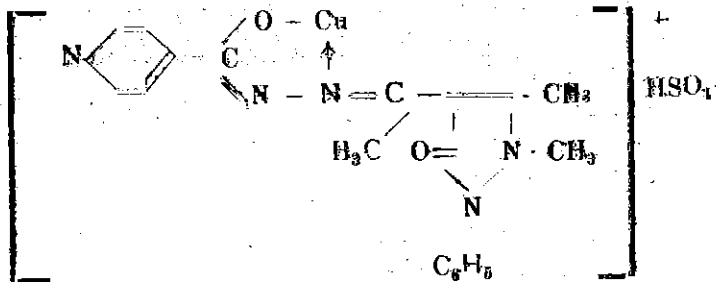
Tartım: 0,3373 g

N/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sarfiyatı: 6,66 ml

Bulunan Cu: 12,53 % (teknik Fe göre)

Hesaplanan Cu: 12,51 %

Bulunan bakır yüzdesine göre kompleksin formülü:



c. Benzaldehid - izonikotilhidrazon - bakır kompleksinde bakır mik-
tar tayini:

e. p - N - dimetilaminobenzaldehid - izonikotilhidrazon - bakır kompleksinde bakır miktar tayini:

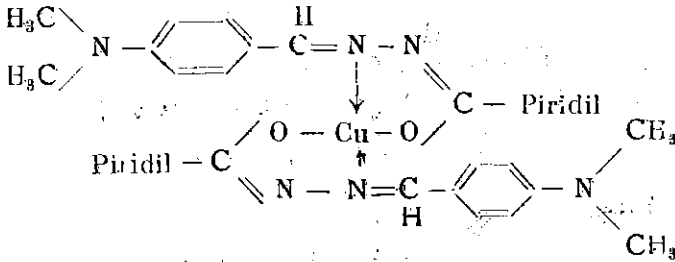
Tartım: 0,116 g

N/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sarfiyatı: 1,97 ml

Bulunan Cu: 10,78 % (teknik I'e göre)

Hesaplanan Cu: 10,63 %

Maddenin formülü:



f. Vanilin - izonikotilhidrazon - bakır kompleksinde bakır miktar tayini:

Tartım: 0,1934 g

N/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sarfiyatı: 4,01 ml

Bulunan Cu: 13,16 % (teknik I'e göre)

Hesaplanan Cu: 13,64 %

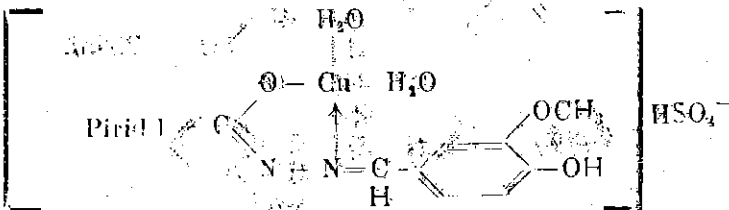
Tartım: 0,2006 g

N/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sarfiyatı: 4,1 ml

Bulunan Cu: 12,97 % (teknik II'ye göre)

Hesaplanan Cu: 13,64 %

Maddenin formülü:



g Aseton - izonikotilhidrazon - bakır kompleksinde bakır miktar tayini:

Tartım: 0,3816 g

N/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ sarfiyatı: 9,9 ml

Bulunan Cu: 16,50 % (teknik I'e göre)

Hesaplanan Cu: 17,09 %

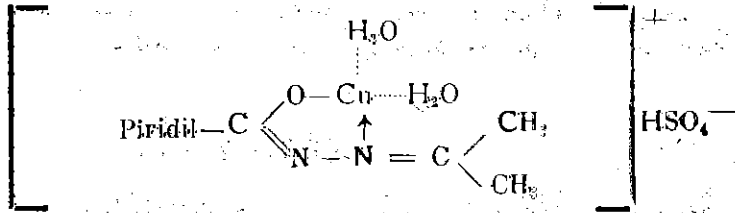
Tartım: 0,2611 g

N/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ sarfiyatı: 6,72 ml

Bulunan Cu: 16,30 % (teknik II'ye göre)

Hesaplanan Cu: 17,09 %

Maaddenin formülü:



Ö Z E T

Bu çalışmalarda: 1 -) Benzaldehid -, o - nitrobenzaldehyd-, p-nitrobenzaldehyd-, p-dimetilaminobenzaldehid-, vanilin-, formil - 4 - antipirini-, aseton-, ve 4 - metilantipirilketon - izonikotilhidrazon'larının bakır chelatları elde edilmiş,

2 -) Bu bileşiklerde bakır miktar tayini ve sülfat iyonları teşhisi yardımı ile imkân içinde olan formüller verilmiştir.

Resumée

Dans ce travail: 1) Nous avons préparés des complex internes (chelate) cupriques des substances suivantes: les isonicotinyl hydrazones de l'aldéhyde benzoïque, de l'aldéhyde o-nitrobenzoïque, de l'aldéhyde p-nitrobenzoïque, de l'aldéhyde diméthylamino - benzoïque, de la vaniline, du formyl-4-antipyrine, de l'acétone et de 4 - méthylantipirylcétone.

2) Pour les substances mentionnées ci - dessus nous avons proposés des formules indiqués, dans le texte, en se basent des quantités déterminées de Cu et de détection des ions sulfates.

LİTERATÜR

- (1) Morgan ve Drew, J. Chem., Soc. 117, 1457 (1920)
- (2) E. Carl, P. Marquardt, Z. Naturforsch., 4, 280 (1949); 7, 575 (1952)
- (3) K. Liebermeister, Z. Naturforsch., 5, 79 (1950)
- (4) E. Sorkin, W. Roth, H. Erlenmeyer, Experimentia, 7, 64 (1951)
- (5) W. Roth, E. Sorkin, H. Erlenmeyer, Schweiz. Z. allgem. Pathol. u. Bakteriöl. 15, 300 (1952)
- (6) H. Erlenmeyer, J. Baumler, W. Roth., Helv. Chim. Acta 36, 886 (1953)
- (7) H. P. Kaufmann, L. S. Huang, H. Bückmann Arzneimittelsynthesestudien 16, mitteilung
- (8) J. Aggarwal ve arkadaşları J. Chem. Soc. (London), 1941 (1929)
- (9) S. Fallab ve H. Erlenmeyer Experimentia 8, 298 (1952)
- (10) E. Sorkin, W. Roth, H. Erlenmeyer Helv. Chim. Acta 35, 1736 (1952)
- (11) W. Hillebrand, G. Lundell, H. Bright. Hoffman-Applied in organic Analysis 2nd ed., 248 (1953)