

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HETEROSİKLİK HALKA İÇEREN YENİ HİDROKSAMİK
ASİTLERİN VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

KÜBRA TÜFEKÇİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FATİH YILMAZ
TEZ JÜRİLERİ
DOÇ. DR. SELÇUK DEMİR
DOÇ. DR. İRFAN ACAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

RİZE-2018

Her Hakkı Saklıdır

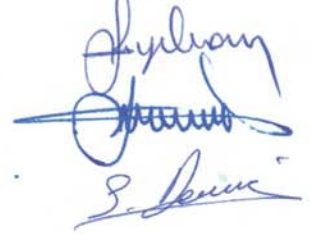
T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HETEROSİKLİK HALKA İÇEREN YENİ HİDROKSAMİK ASİTLERİN VE
METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Prof. Dr. Fatih YILMAZ danışmanlığında, Kübra TÜFEKÇİ tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 06/02/2018 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı Adı Soyadı
Başkan	: Prof. Dr. Fatih YILMAZ
Üye	: Doç. Dr. İrfan ACAR
Üye	: Doç. Dr. Selçuk DEMİR

İmzası




Doç. Dr. Ferhat KALAYCI
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



ÖNSÖZ

"Heterosiklik Halka İçeren Yeni Hidroksamik Asitlerin ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu" konulu bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmalarım boyunca bilgi, tecrübe ve mesaisini benimle paylaşan, her türlü yardımını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Fatih YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım boyunca katkı ve desteklerinden dolayı Sayın Doç. Dr. Selçuk DEMİR'e, Sayın Doç. Dr. Hakkı Türker AKÇAY'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Kaan KARAOĞLU ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa EMİRİK'e, çalışma arkadaşlarım İsmail Hakkı USTA ve Şafak CAM'a, tezim ile ilgili kaynak bulmamda yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatih YILMAZ'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen ve her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Kübra TÜFEKÇİ

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan ‘‘Heterosiklik Halka İçeren Yeni Hidroksamik Asitlerin ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu’’ başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.
06/02/2018



Kübra TFEKI

Uyarı: *Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.*

ÖZET

HETEROSİKLİK HALKA İÇEREN YENİ HİDROKSAMİK ASİTLERİN VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Kübra TÜFEKÇİ

**Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Danışman: Prof. Dr. Fatih YILMAZ**

Bu çalışmada, 2-(2-piridin)benzimidazol-N-asetohidroksamik asit, 2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanolhidroksamik asit molekülleri ve bunların metal kompleksleri hazırlanarak ve karakterize edilmiştir. Ayrıca sentezlenen ligantların Fe(III) tayininde kullanılabilirliği araştırılmıştır. Sentez bölümü, 2-(2-piridin)benzimidazolden başlanarak esterlerin, hidroksamik asitlerin ve metal komplekslerinin sentezini içermektedir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, elementel analiz, IR spektroskopisi, NMR spektroskopisi, kütle spektroskopisi ve termik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Metal iyonlarını içeren çözeltiden, Fe(III) iyonu miktarının belirlenmesi çalışması spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır.

2018, 85 sayfa

Anahtar Kelimeler: Hidroksamik Asit, Metal Kompleksleri, Fe(III) Tayini

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF HETEROSIKLIK RING CONTAINING NEW HYDROXAMIC ACIDS AND THEIR METAL COMPLEXES

Kübra TÜFEKÇİ

**Recep Tayyip Erdoğan University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master Thesis
Supervisor: Prof. Dr. Fatih YILMAZ**

In this work, 2-(2-pyridine) benzimidazole-N-acetohydroxamic acid, 2-(2-pyridine) benzimidazole-N-butanohydroxamic acid molecules and their metal complexes have been synthesized and characterized. Furthermore, the usability of the synthesized ligands in determination of Fe (III) was investigated. The synthesis section includes the synthesis of esters, hydroxamic acids and metal complexes starting from 2- (2-pyridyl) benzimidazole. The structures of the synthesized compounds were determined using elemental analysis, IR spectroscopy, NMR spectroscopy, mass spectroscopy and thermal analysis techniques. The determination of the amount of Fe(III) ion in the solution containing metal ions was performed spectrophotometrically.

2018, 85 pages

Keywords: Hydroxamic Acid, Metal Complexes, Determination of Fe(III)

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	XIII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XIV
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.1.1. Hidroksamik Asitlerin Sentez Yöntemleri	2
1.1.1.1. Esterlerden Hidroksamik Asit Sentezi	2
1.1.1.2. Karboksilli Asitlerden Hidroksamik Asit Sentezi	3
1.1.1.3. Aldehitlerden Hidroksamik Asit Sentezi	4
1.1.2. Hidroksamik Asitlerin Tanınması	6
1.1.3. Hidroksamik Asitlerin Özellikleri	6
1.1.3.1. Hidroksamik Asitlerin Asitliği	6
1.1.3.2. Hidroksamik Asitlerin Ligant Davranışı	8
1.1.4. Hidroksamik Asitlerin Kullanım Alanları	8
1.1.4.1. Hidroksamik Asitlerin Enzim İnhibitörü Olarak Kullanımı	8
1.1.4.2. Hidroksamik Asitlerin Kalorimetrik Belirteç Olarak Kullanımı	14
1.1.4.3. Sideroforlar	14
1.2. Çalışmada Kullanılan Başlangıç Maddesi	16
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	19
2.1. Deneysel Teknikler	19
2.1.1. Elementel Analiz	19

2.1.2.	İnfrared (IR) Spektroskopisi	19
2.1.3.	Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	20
2.1.4.	Termik Analiz	21
2.1.5.	Kütle Spektroskopisi	21
2.1.6.	Manyetik Duyarlılık	22
2.2.	Materyal	23
2.3.	Kullanılan Cihazlar	23
2.4.	Çalışmanın Amacı	23
2.5.	Ligantların Sentezi	24
2.5.1.	2-(2-Piridin)benzimidazol-N-asetohidroksamik Asit Sentezi	24
2.5.1.1.	Etil 2-(2-piridin)benzimidazol-N-asetat Sentezi (EPBIA)	24
2.5.1.2.	2-(2-piridin)benzimidazol-N-asetohidroksamik Asit Sentezi	25
2.5.2.	2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanohidroksamik Asit Sentezi	25
2.5.2.1.	Etil 2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanoat Sentezi	25
2.5.2.2.	2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanohidroksamik Asit Sentezi (PBIBHA) ...	26
2.6.	Metal Komplekslerinin Hazırlanışı	26
2.6.1.	PBIAHA Metal Kompleksleri	27
2.6.2.	PBIBHA Metal Kompleksleri	27
2.7.	Sentezlenen Hidroksamik Asitleri Kullanarak Fe(III) İyonu Tayini	27
3.	BULGULAR	28
3.1.	PBIAHA ve Metal Kompleksleri İle İlgili Bulgular	28
3.1.1.	Elementel Analiz Çalışmaları	28
3.1.2.	İnfrared (IR) Çalışmaları	29
3.1.3.	NMR Çalışmaları	34
3.1.4.	Kütle Çalışmaları	40
3.1.5.	Manyetik Çalışmalar	41

3.1.6.	Termik Analiz Çalışmaları	41
3.1.7.	PBIAHA Molekülüne Ait Metal Tayin Çalışmaları	46
3.2.	PBIBHA ve Metal Kompleksleri İle İlgili Bulgular	48
3.2.1.	Elementel Analiz Çalışmaları	48
3.2.2.	İnfrared (IR) Çalışmaları	49
3.2.3.	NMR Çalışmaları	54
3.2.4.	Kütle Çalışmaları	60
3.2.5.	Manyetik Çalışmalar	61
3.2.6.	Termik Analiz Çalışmaları	61
3.2.7.	PBIBHA Molekülüne Ait Metal Tayin Çalışmaları	66
4.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR	68
4.1.	PBIAHA ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu	68
4.1.1.	PBIAHA ve Metal Komplekslerine Ait Elementel Analiz Sonuçları	68
4.1.2.	PBIAHA ve Metal Komplekslerine Ait İnfrared (IR) Spektroskopisi Sonuçları	68
4.1.3.	PBIAHA molekülüne Ait NMR Spektroskopisi Sonuçları	69
4.1.4.	PBIAHA Molekülüne Ait Kütle Spektroskopisi Sonuçları	70
4.1.5.	PBIAHA Molekülünün Metal Komplekslerine Ait Manyetik Sonuçları	70
4.1.6.	PBIAHA Molekülün Metal Komplekslerine Ait Termik Analiz Sonuçları ...	71
4.1.7.	PBIAHA Molekülüne Ait Metal Tayin Sonuçları	71
4.2.	PBIBHA ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu	72
4.2.1.	PBIBHA ve Metal Komplekslerine Ait Elementel Analiz Sonuçları	73
4.2.2.	PBIBHA ve Metal Komplekslerine Ait IR Spektrumları	73
4.2.3.	PBIBHA Molekülüne Ait NMR Spektroskopisi Sonuçları	73
4.2.4.	PBIBHA Molekülüne Ait Kütle Spektroskopisi Sonuçları	75
4.2.5.	PBIBHA Molekülünün Metal Komplekslerine Ait Manyetik Sonuçları	75
4.2.6.	PBIBHA Molekülün Metal Komplekslerine Ait Termik Analiz Sonuçları ...	76

4.2.7. PBIBHA Molekülüne Ait Metal Tayin Sonuçları	76
5. ÖNERİLER.....	81
KAYNAKLAR	82
ÖZGEÇMİŞ	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Hidroksamik asitlerin açık yapısı	1
Şekil 2.	Hidroksamik asitlerde keto-enol tautomeri	1
Şekil 3.	Hidroksamik asitlerin E/Z konformerleri	1
Şekil 4.	Blatt yöntemiyle hidroksamik asit sentezi.....	3
Şekil 5.	KCN katalizörlüğünde esterden hidroksamik asit sentezi.....	3
Şekil 6.	Karboksilli asitlerden hidroksamik asit sentezi.....	4
Şekil 7.	Aldehitlerden hidroksamik asit sentezi	4
Şekil 8.	Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları	5
Şekil 9.	Hidroksamik asitlerin tanınma tepkimesi.....	6
Şekil 10.	Hidroksamik asitlerin keto-enol tautomeri.....	8
Şekil 11.	Hidroksamik asitlerin metal iyonlarıyla reaksiyonu	8
Şekil 12.	Histon Deasetilaz Enziminin 3 boyutlu yapısı	10
Şekil 13.	Trikostatın A (TSA) yapısı.....	10
Şekil 14.	Suberoilanolithidroksamik asit (SAHA) yapısı.....	11
Şekil 15.	HAT, HDAC ve HDAC inhibitörleri arasındaki ilişki.....	11
Şekil 16.	Üreaz Enziminin 3 boyutlu yapısı	12
Şekil 17.	Lipaz Enziminin 3 boyutlu yapısı	13
Şekil 18.	Demir bağlanmış siderofor yapıları.....	15
Şekil 19.	Fe taşıma sistemi	16
Şekil 20.	2-(2-piridin)benzimidazol	16
Şekil 21.	1H-benzimidazol	17
Şekil 22.	Tiyabendazol	17
Şekil 23.	Çeşitli fonksiyonel grupların absorpladıkları ışınların frekans aralıkları.....	20
Şekil 24.	Bazı grupların ¹ H-NMR kimyasal kayma aralıkları.....	20

Şekil 25. Etil 2-(2-piridin)benzimidazol-N-asetat Sentezi	24
Şekil 26. 2-(2-piridin)benzimidazol-N-aseohidroksamik Asit Sentezi	25
Şekil 27. Etil 2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanoat Sentezi.....	26
Şekil 28. 2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanohidroksamik Asit Sentezi.....	26
Şekil 29. PBI molekülüne ait IR spektrumu	29
Şekil 30. EPBIA molekülüne ait IR spektrumu.....	29
Şekil 31. PBIAHA molekülüne ait IR spektrumu	30
Şekil 32. PBI, EPBIA, PBIAHA bileşiklerinin karşılaştırmalı IR spektrumları	30
Şekil 33. [Co(PBIAH)(OH)].3H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu	31
Şekil 34. [Ni(PBIAH)(OH)].2H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu	31
Şekil 35. [Cu(PBIAH)(OH)].1,5H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu	32
Şekil 36. [Zn(PBIAH)(OH)].2,5H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu	32
Şekil 37. [Cd(PBIAH)(OH)].1,5H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu	33
Şekil 38. PBIAHA metal komplekslerinin karşılaştırmalı IR spektrumları	33
Şekil 39. EPBIA molekülünün ¹ H-NMR spektrumu.....	34
Şekil 40. EPBIA molekülünün ¹ H-NMR spektrumunun alifatik bölgesi.....	35
Şekil 41. EPBIA molekülünün teorik ¹ H-NMR spektrumu	35
Şekil 42. EPBIA molekülünün ¹³ C-NMR spektrumu.....	36
Şekil 43. EPBIA molekülünün teorik ¹³ C-NMR spektrumu	36
Şekil 44. PBIAHA molekülünün ¹ H-NMR spektrumu	37
Şekil 45. PBIAHA molekülünün teorik ¹ H-NMR spektrumu	37
Şekil 46. PBIAHA molekülünün ¹³ C-NMR-APT spektrumu	38
Şekil 47. PBIAHA molekülünün teorik ¹³ C-NMR spektrumu	38
Şekil 48. EPBIA molekülüne ait kütle spektrumu.....	40
Şekil 49. PBIAHA molekülüne ait kütle spektrumu	40
Şekil 50. [Co(PBIAH)(OH)].3H ₂ O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	41

Şekil 51. [Ni(PBIAH)(OH)]·2H ₂ O kompleksine ait termik analiz eğrileri	42
Şekil 52. [Cu(PBIAH)(OH)]·1,5H ₂ O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	42
Şekil 53. [Zn(PBIAH)(OH)]·2,5H ₂ O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	43
Şekil 54. [Cd(PBIAH)(OH)]·1,5H ₂ O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	43
Şekil 55. PBIAH-metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması...	44
Şekil 56. PBIAHA-metal çözeltilerine ait spektrofotometrik sonuçlar	46
Şekil 57. Fe ³⁺ +M ⁿ⁺ ortamında PBIAHA molekülünün Fe ³⁺ iyonuna seçiciliği	46
Şekil 58. PBIAHA molekülünün Fe (III) iyonu ile titrasyonuna ait kalibrasyon eğrisi	47
Şekil 59. PBIAHA bileşiğinin Fe(III) iyonu için doğrusal çalışma aralıkları	47
Şekil 60. PBI molekülüne ait IR spektrumu	49
Şekil 61. EPBIB molekülüne ait IR spektrumu	49
Şekil 62. PBIBHA molekülüne ait IR spektrumu.....	50
Şekil 63. PBI, EPBIB, PBIBHA moleküllerine ait IR spektrumları	50
Şekil 64. [Co(PBIBH)(OH)]·2,5H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu	51
Şekil 65. [Ni(PBIBH)(OH)]·2H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu	51
Şekil 66. [Cu(PBIBH)(OH)]·2,5H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu	52
Şekil 67. [Zn(PBIBH)(OH)]·1,5H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu.....	52
Şekil 68. [Cd(PBIBH) ₂]·2,5H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu.....	53
Şekil 69. PBIBHA komplekslerinin IR spektrumlarının karşılaştırılması	53
Şekil 70. EPBIB molekülünün ¹ H-NMR spektrumu	54
Şekil 71. EPBIB molekülünün ¹ H-NMR spektrumunun alifatik bölgesi	55
Şekil 72. EPBIB molekülünün teorik ¹ H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 73. EPBIB molekülünün ¹³ C-NMR spektrumu	56
Şekil 74. EPBIB molekülünün teorik ¹³ C-NMR spektrumu.....	56
Şekil 75. PBIBHA molekülünün ¹ H-NMR spektrumu.....	57
Şekil 76. PBIBHA molekülünün teorik ¹ H-NMR spektrumu	57

Şekil 77. PBIBHA molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu.....	58
Şekil 78. PBIBHA molekülünün teorik ^{13}C -NMR spektrumu	58
Şekil 79. EPBIB molekülüne ait kütle spektrumu	60
Şekil 80. PBIBHA molekülüne ait kütle spektrumu.....	60
Şekil 81. $[\text{Co}(\text{PBIBH})(\text{OH})]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	61
Şekil 82. $[\text{Ni}(\text{PBIBH})(\text{OH})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	62
Şekil 83. $[\text{Cu}(\text{PBIBH})(\text{OH})]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	62
Şekil 84. $[\text{Zn}(\text{PBIBH})(\text{OH})]\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait termik analiz eğrileri	63
Şekil 85. $[\text{Cd}(\text{PBIBH})_2]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait termik analiz eğrileri	63
Şekil 86. PBIBH-metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması ...	64
Şekil 87. PBIBHA bileşiğinin metal çözeltilerine verdikleri spektrofotometrik sonuçlar	66
Şekil 88. PBIBHA molekülüne ait Fe^{3+} iyonuna seçiciliği	66
Şekil 89. PBIBHA molekülüne ait Fe^{3+} iyonu titrasyon eğrisi.....	67
Şekil 90. PBIBHA molekülüne ait Fe^{3+} iyonu için doğrusal çalışma aralıkları	67
Şekil 91. PBIAH-Metal komplekslerinin önerilen yapısı (M=Co, Ni, Cu, Zn, Cd)....	78
Şekil 92. PBIBH-Metal komplekslerinin önerilen yapısı (M = Co, Ni, Cu ve Zn)	79
Şekil 93. PBIBH-Cd kompleksinin önerilen yapısı	80

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları ve pK _a değerleri	7
Tablo 2. Kullanım alanları verilen benzimidazol türevlerinin yapıları	18
Tablo 3. PBlAHA ve metal komplekslerinin elementel analiz sonuçları.....	28
Tablo 4. PBlAHA ve metal komplekslerine ait önemli IR pikleri	34
Tablo 5. EPBlA ve PBlAHA bileşiklerine ait ¹ H-NMR verileri.....	39
Tablo 6. EPBlA ve PBlAHA moleküllerine ait ¹³ C-NMR-APT verileri	39
Tablo 7. PBlAHA molekülünün metal komplekslerinin manyetik özellikleri	41
Tablo 8. PBlAHA bileşiğinin metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları	45
Tablo 9. PBlBHA ve metal komplekslerinin elementel analiz sonuçları	48
Tablo 10. PBlBHA ve metal komplekslerine ait önemli IR pikleri	54
Tablo 11. EPBlB ve PBlBHA bileşiklerine ait ¹ H-NMR verileri.....	59
Tablo 12. EPBlB ve PBlBHA moleküllerine ait ¹³ C-NMR-APT verileri	59
Tablo 13. PBlBH molekülünün metal komplekslerinin manyetik özellikleri.....	61
Tablo 14. PBlBHA bileşiğinin metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları.....	65

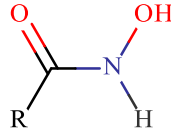
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

HAT	Histonasetiltransferaz
HDAC	Histondeasetilaz
TSA	Trikostatin A
SAHA	Varinostat (Suberoilanilit Hidroksamik Asit)
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	N,N-dimetilformamit
pK _a	Asit Ayrışma Sabitinin Logaritması
mL	Mililitre
µL	Mikrolitre
cm	Santimetre
dk.	Dakika
g	Gram
mmol	Milimol
m/z	Kütle/Yük
°C	Santigrat Derece
IR	İnfrared Spektroskopisi
MS	Kütle Spektrometresi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
q	Quartet
s	Singlet
t	Triplet
td	Tripletin Dubleti
M	Metal
PBI	2-(2-piridin)benzimidazol
EPIA	Etil piridin-N-asetat
EPIB	Etil piridin-N-bütanoat
PBIAHA	Piridin-N-asetohidroksamik Asit
PBIBHA	Piridin-N-bütanohidroksamik Asit

1. GENEL BİLGİLER

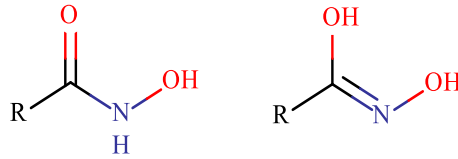
1.1. Giriş

Hidroksamik asitler, kemoterapik ilaç, kolorimetrik belirteç (indikatör) ve metallerin spektrofotometrik tayininde kullanılan bileşiklerdendir. Ayrıca en iyi demir şelatlayıcılardandır (Miller, 1989). Genel olarak RCO-NH-OH formülü ile gösterilen ve açık yapısı Şekil 1’de verilen hidroksamik asitler, bir amite hidroksil grubunun eklenmesiyle oluşmaktadır. Asitlik sabitleri (pK_a), 7,0-11,5 arasında olan hidroksamik asitler, asitlik sabitleri yaklaşık 15 olan amitlerden daha asidiktirler. Bu bileşiklerin kompleksleri yüksek renk yoğunluğuna sahiptirler ve metallerin spektrofotometrik ve gravimetrik analizlerinde kullanılırlar (Argawal ve Patel, 1980).

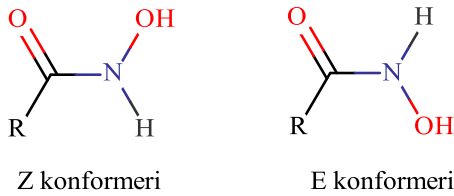


Şekil 1. Hidroksamik asitlerin açık yapısı

Hidroksamik asitler, hem keto-enol tautomerleri (Şekil 2) hem de E/Z konformerleri (Şekil 3) halinde bulunabilen organik bileşiklerdir (Chatterjee, 1978).



Şekil 2. Hidroksamik asitlerde keto-enol tautomeri



Şekil 3. Hidroksamik asitlerin E/Z konformerleri

Hidroksamik asitler, Histondeasetilaz (HDAC), lipaz ve üreaz gibi oldukça önemli metaloenzimlerin inhibitörü olarak bilinirler.

HDAC inhibitörleri, HDAC enzimi inhibe ederek hücre bölünmesinde tüm genlerin aktarımının düzgün şekilde olmasını sağlamakta ve düzensiz hücre bölünmesini engellemektedir (Hahnen vd., 2008).

Lipaz enzimleri, bitkiler, hayvanlar, mikroorganizmalar tarafından üretilen ve yağlarda bulunan gliserit bağlarını hidroliz eden enzimlerdir. Lipaz inhibitörleri, bu enzimi inhibe ederek obezitenin önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Paiva vd., 2000).

Üreaz enzimi ise doğada yaygın halde bulunan ve bakteriye mide içinde düşük pH'da yaşama olanağı sağlayarak, kanserle sonuçlanabilecek gastrit ve peptik ülser patojenezinde rol oynamaktadır (Codd, 2008). Üreaz inhibitörleri, bu enzimi inhibe ederek gastrit ve ülser gibi mide problemlerinin önlenmesinde etkilidirler.

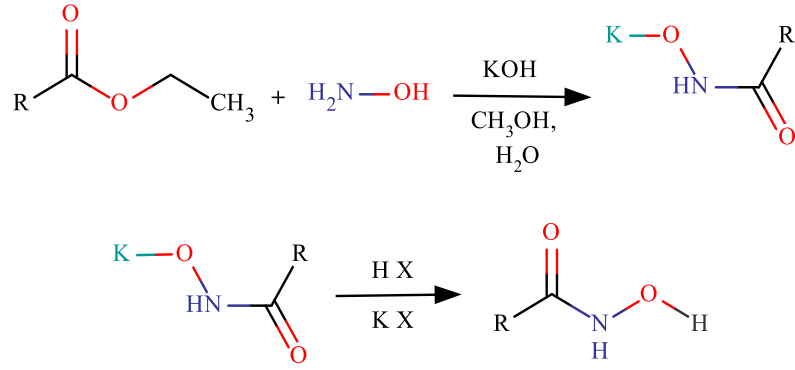
Bazı hidroksamatlar da sidereforlar sınıfına mensuptur ve ekosistemde mikroorganizmalar tarafından demirce fakir çevrelerde demir emilimini sağlamak için sentezlenirler (Kehl, 1982; Raymond, 1984; Weinberg, 1989).

1.1.1. Hidroksamik Asitlerin Sentez Yöntemleri

Hidroksamik asitler, karboksilli asitlerden, esterlerden ve aldehitlerden başlayarak sentezlenebilir.

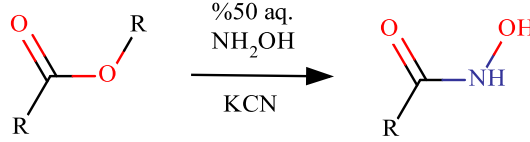
1.1.1.1. Esterlerden Hidroksamik Asit Sentezi

Karboksilik asit esterlerinden hidroksamik asit eldesi (Blatt sentezi) en bilinen hidroksamik asit sentez yöntemidir. Blatt yönteminde ester, hidroksilamin ve potasyum hidroksit kullanılarak hidroksamik asit tuzuna dönüştürülmektedir. Elde edilen hidroksamat tuzu bir asit çözeltisi ile etkileştirilirse hidroksamik asit oluşur (Şekil 4).



Şekil 4. Blatt yöntemiyle hidroksamik asit sentezi

Blatt yöntemi dışında esterlerden hidroksamik asit sentezi için, farklı metotlar geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Bu metotlardan ilkinde Ho ve arkadaşları küçük miktarda KCN katalizörü varlığında etkili ve hızlı bir şekilde esterlerden hidroksamik asit elde etmeyi başarmışlardır. Bu çalışmada % 50'lik sulu hidroksilamin çözeltisi kullanılmıştır. Reaksiyonun oda sıcaklığında gerçekleşmesi büyük bir avantaj sağlamıştır (Şekil 5). Diğer avantaj ise hem katı hem de sulu faz uygulamasının olmasıdır.



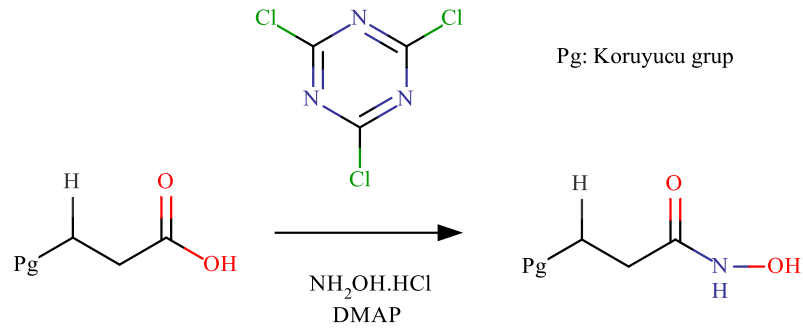
R: Aril,alkil

Şekil 5. KCN katalizörlüğünde esterden hidroksamik asit sentezi

Esterlerden hidroksamik asit eldesi için reaksiyon süresinin uzun olması gereklidir. Reaksiyon süresinin uzaması büyük bir problem oluşturmaktadır. Bu problemi ortadan kaldırmak için mikrodalga sentez yöntemi de kullanılarak bazı koruyucu gruplar yardımıyla kısa sürede hidroksamik asit türevleri sentezlenmiştir (Ho vd., 1995).

1.1.1.2. Karboksilli Asitlerden Hidroksamik Asit Sentezi

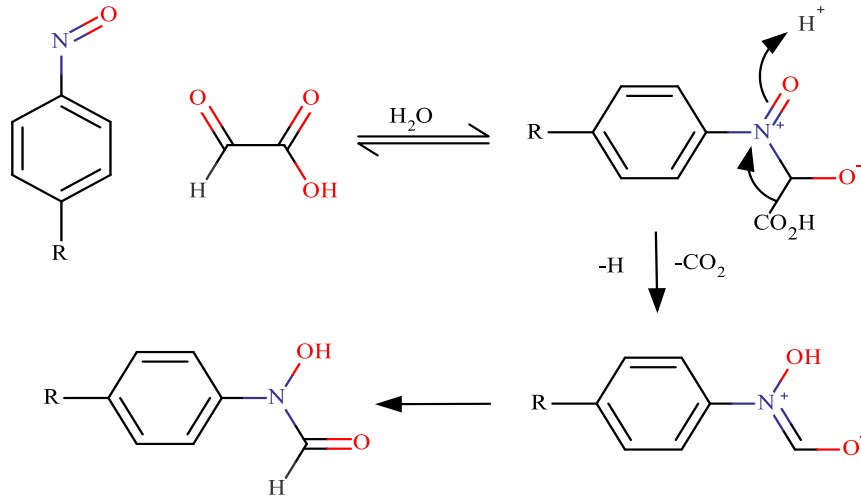
1985 yılında Nakonieczna ve arkadaşları yaptıkları denemeler sonucunda karboksilli asitten hidroksamik elde etmeyi başarmışlardır (Şekil 6).



Şekil 6. Karboksilli asitlerden hidroksamik asit sentezi

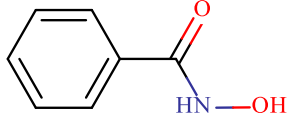
1.1.1.3. Aldehitlerden Hidroksamik Asit Sentezi

Aromatik veya alifatik α -okso asitlerin C-Nitroso grupları ile aldehitlerin karbonil gruplarının nükleofilik reaksiyonu sonucu hidroksamik asitler oluşur. Reaksiyonun ilk basamağında C-N oluşurken son basamakta ise hidroksamik asit oluşumu gerçekleşmektedir (Şekil 7).

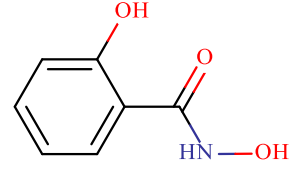


Şekil 7. Aldehitlerden hidroksamik asit sentezi

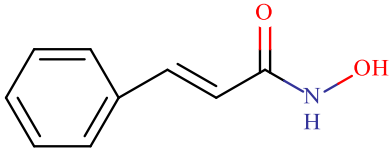
Sentez yöntemleri açıklanan hidroksamik asitlerin bazı örneklerinin açık yapıları aşağıda verilmiştir (Şekil 8).



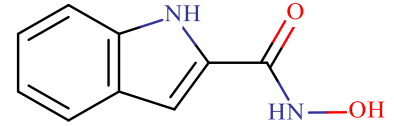
Benzohidroksamik asit



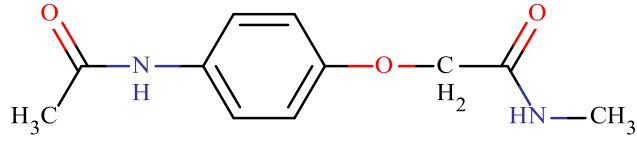
Salisilhidroksamik asit



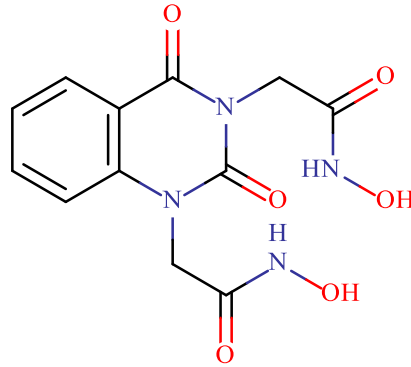
Sinamilhidroksamik asit



İndolhidrokamik asit



Parasetamol-O-asetohidroksamik asit

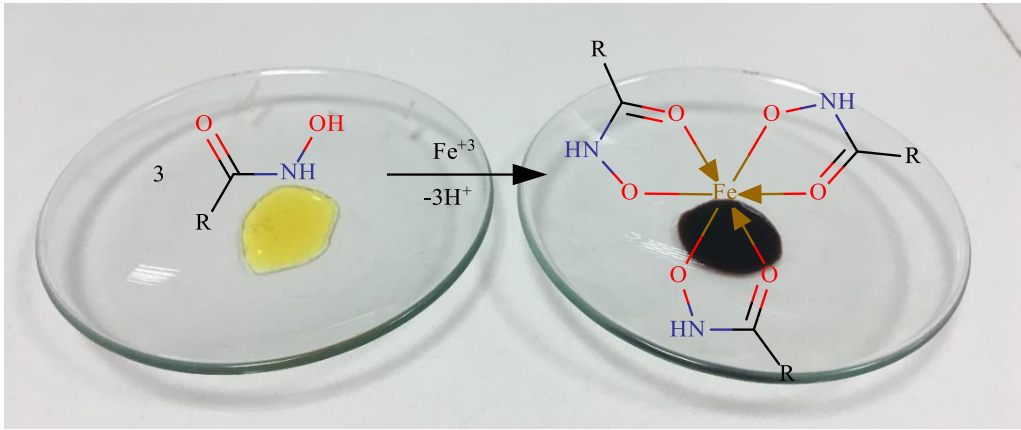


Benzoylürürediasetohidroksamik asit

Şekil 8. Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları

1.1.2. Hidroksamik Asitlerin Tanınması

Hidroksamik asit varlığı, asitlendirilen hidroksamik asit çözeltisine $FeCl_3$ çözeltisi eklenmesiyle meydana gelen kırmızı ya da menekşe renkli hidroksamik asit-demir(III) şelatı ile anlaşılabilir. Bu çözeltinin rengi, hidroksamik asitin $Fe(III)$ ile oluşturduğu M/L oranı 1/3 olan kompleksten kaynaklanır (Şekil 9) (Ün, 1990).



Şekil 9. Hidroksamik asitlerin tanınma tepkimesi

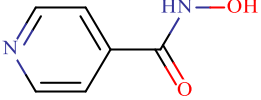
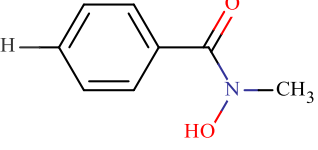
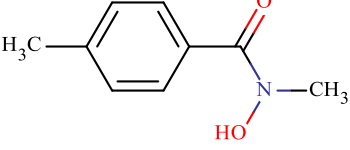
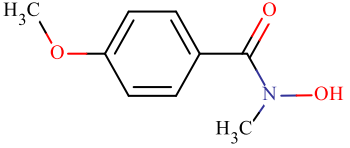
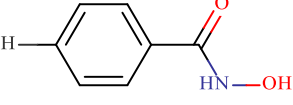
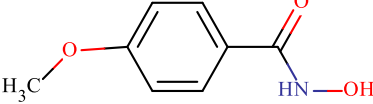
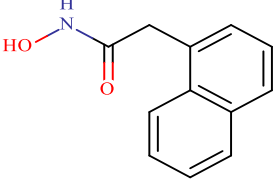
1.1.3. Hidroksamik Asitlerin Özellikleri

Hidroksamik asitler, kolay iyonlaşabilirlikleri (asitlikleri) ve şelatlaştırıcı etkileri sayesinde kimyasal ve biyolojik çok sayıda uygulama alanına sahiptir. Birçok deneysel araştırmanın temel kaynağını oluşturmaktadır. Metal iyonu seçiciliği olan yapılardır. Bu özellikleri sayesinde metaloproteinler (enzimler) üzerinde önemli inhibisyon özellikleri göstermektedirler (Kakkar, 2013).

1.1.3.1. Hidroksamik Asitlerin Asitliği

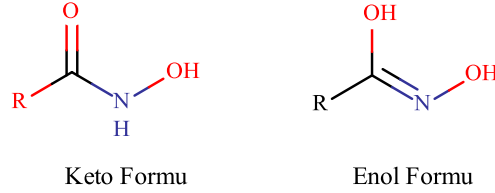
Hidroksamik asit bileşikleri, karşılık gelen karboksilli asitlere göre daha zayıf asitlerdir ve iyonlaştıklarında hidroksamat iyonu oluştururlar (Kakkar, 2013). Hidroksamik asitlerin pK_a değerleri, yapıya bağlanan elektron çekici ve verici grupların etkilerine göre değişiklik göstermektedir. Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları ve pK_a değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları ve pK_a değerleri

Bileşikler	Formül	pK _a
4-piridinhidroksamik asit		7,67
N-hidroksi-N-metilbenzamid		8,28
N-hidroksi-N,4-dimetilbenzamid		8,40
N-hidroksi-4-metoksi-N-etilbenzamid		8,67
N-hidroksibenzamid		8,81
N-hidroksi-4-metoksibenzamid		8,97
1-naftilasetohidroksamik asit		9,10

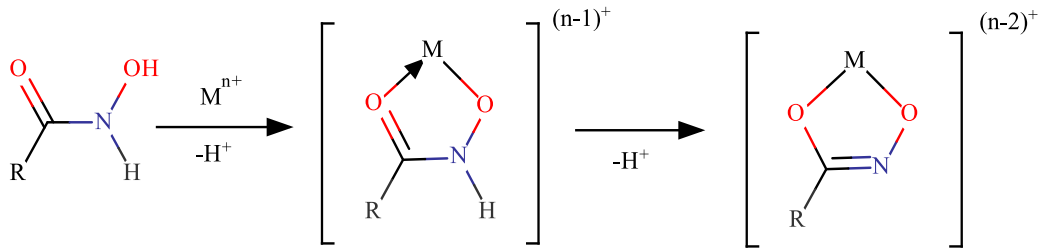
1.1.3.2. Hidroksamik Asitlerin Ligant Davranışı

Hidroksamik asitler, biyoligant özelliği taşıyan, keto-enol tautomerleri halinde bulunabilen hidrofilik organik bileşiklerdir (Şekil 10). Keto formu bir hidroksiamidi, enol formu ise karboksilik asidin oksimini temsil eder (Brown vd., 1979).



Şekil 10. Hidroksamik asitlerin keto-enol tautomeri

Hidroksamik asit komplekslerinin sentezi 1920'li yıllarda başlamış, ilk kompleks 1924 yılında sentezlenmiştir (Chatterjee, 1978). Hidroksamik asitlerin genel olarak metal iyonlarıyla vermiş oldukları reaksiyon aşağıda görüldüğü gibidir (Şekil 11).



Şekil 11. Hidroksamik asitlerin metal iyonlarıyla reaksiyonu

1.1.4. Hidroksamik Asitlerin Kullanım Alanları

Hidroksamik asitler, enzim inhibitörü, kolorimetrik belirteç ve metal giderici olarak kullanılmaktadır.

1.1.4.1. Hidroksamik Asitlerin Enzim İnhibitörü Olarak Kullanımı

Biyokimyasal reaksiyonları katalizleyen biyomoleküllere enzim denir. Canlı hücreler tarafından meydana getirilen, ısıya dayanıksız maddelerdir. Birçok reaksiyonun laboratuvar koşullarında gerçekleşebilmesi için yüksek ısıya, belirli pH'ya ve belirli bir süreye ihtiyacı vardır.

Ancak, organizma koşullarında ısı 37 °C civarında, pH hemen hemen nötr ve reaksiyon son derece hızlıdır. Buradan yola çıkarak enzimleri, biyokimyasal tepkimelerin olağan koşullarda hızla gerçekleşebilmelerine olanak veren ve canlı dokunun temel karakteristiğini oluşturan biyokatalizörler olarak da tarif edebiliriz.

Uluslararası Biyokimya Birliği Enzim Komisyonu tarafından her enzime sınıflandırma numarası verilmiştir. Bunun için dört diziden oluşan sayılar kullanılmaktadır. Dizide yer alan her sayı bir özellik belirtmektedir (Ası, 1999). Örneğin, EC a.b.c.d olarak kodlanan bir enzim için;

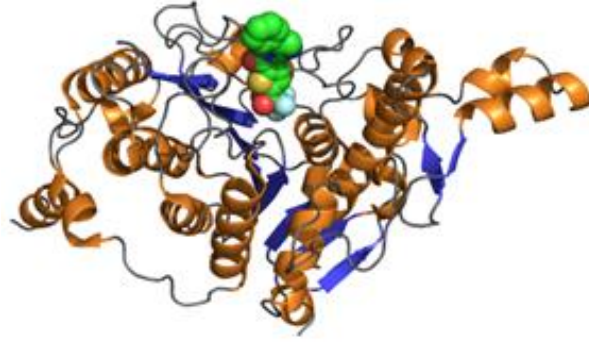
- a. Enzimin hangi sınıfa dahil olduğunu
- b. Enzimin grup numarasını
- c. Enzimin alt grup numarasını
- d. Enzimin sistematik adını gösterir.

Hidroksamik asitler, kuvvetli metal şelatlaştırıcı etkileri sayesinde HDAC, üreaz ve lipaz gibi bazı önemli enzimlerin inhibitörü olarak kullanılırlar.

1.1.4.1.1. Hidroksamik Asitlerin, HDAC İnhibitörü Olarak Kullanımı

Histon Deasetilaz (HDAC), EC 3.5.1.98 enzim koduna sahip, histon üzerinde bir ϵ -N-asetillizin aminoasidinden asetil gruplarını ($O = C-CH_3$) uzaklaştıran ve histonların DNA'yı daha sıkı sarmasına izin veren bir enzimdir (Şekil 12). Kodlamada yer alan numaraların özellikleri aşağıda verilmiştir.

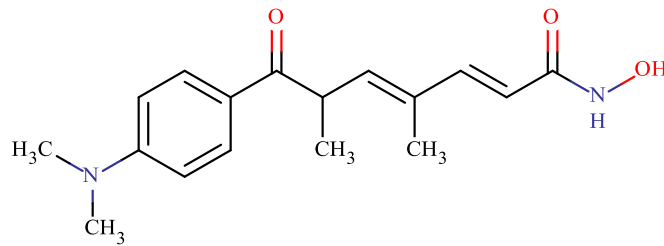
- 3 : Hidrolaz sınıfı enzimdir.
- 5 : Amidaz grubu (C-N bağlarına etli eder)
- 1 : Enzim bir açilamidazdır.
- 98 : Enzimin sistematik adı 'histon amidohidrolaz'dır.



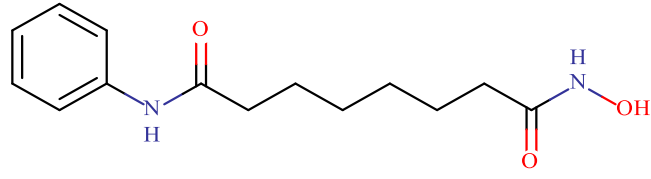
Şekil 12. Histon Deasetilaz Enziminin 3 boyutlu yapısı

HDAC inhibitörleri yapısal özelliklerine göre hidroksamik asitler, karboksilik asitler, siklik tetrapeptitler, benzamidler ve elektrofilik ketonlar olmak üzere beş sınıfa ayrılmakta olup, I. II. ve IV. sınıftakiler çinko bağımlı HDAC enzimlerini inhibe etmektedir (Carew vd., 2008).

Hidroksamatlar kuvvetli inhibitör grubunu oluşturmaktadır. Bu grup inhibitörlerin zayıf farmakokinetik özellikleri, özgül aktivite gösterememeleri ve yüksek derecede toksik olmaları kullanımları sırasında problemlere neden olmaktadır (Bora-Tatar, ve diğerleri, 2009). Hidroksamat yapıdaki Trikostatin A (TSA) tanımlanan ilk HDAC inhibitörüdür (Şekil 13). Suberoilanolithidroksamik asit (SAHA, varinostat) yapısal olarak TSA ya benzeyen kuvvetli bir inhibitördür (Şekil 14) ve iki bileşik de nanomolar konsantrasyonda HDAC inhibisyonu sağlamaktadır. SAHA I. ve II. sınıf HDAC enzimleri için pan-HDAC inhibitörüdür ve ilaç araştırmalarında faz I, II, III çalışmaları yapılmıştır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından klinik olarak kullanımına izin verilen ilk hidroksamik asittir (Marsoni vd., 2008; Dokmanovic vd., 2007; Stimson vd., 2009).



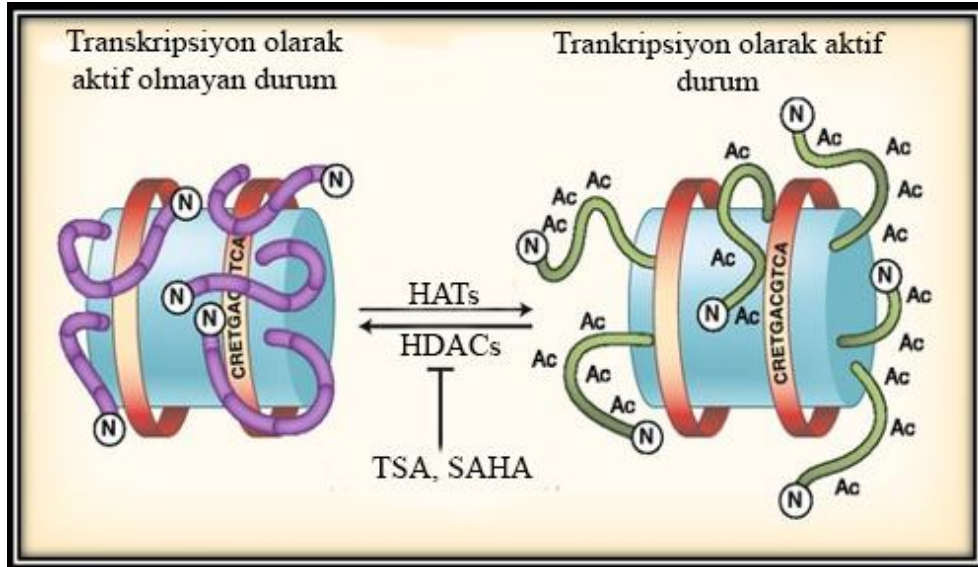
Şekil 13. Trikostatin A (TSA) yapısı



Şekil 14. Suberoilanilidihidroksamik asit (SAHA) yapısı

DNA, Histon proteinleriyle sarılmıştır ve histonlar tarafından paketlenirler. Kromatini oluşturan histonların lizin rezidülerine asetil grubu, histon asetilazlar tarafından taşınır. Asetilasyon, Transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasını sağlayarak gen transkripsiyonunu sağlarlar (Rosato ve Grant, 2005; Lindemann ve Johnstone, 2004).

HDAC inhibitörleri, histon asetilasyonunu sağlayarak bazı genlerin ifadesini değiştirebilmekte ayrıca transkripsiyon faktörleri ve tümör baskılayıcı proteinler gibi histon olmayan bazı proteinlerin asetilasyonunu da arttırarak biyolojik aktiviteleri etkilemektedir. HDAC inhibitörleri uygulanarak histonların deasetilasyonu engellenmekte, histonlar asetilli halde kalmakta ve transkripsiyonun sürekliliği sağlanmaktadır (Şekil 15) (Immamura-Takigawa vd., 2003).



Şekil 15. HAT, HDAC ve HDAC inhibitörleri arasındaki ilişki

HDAC inhibitörleri, farklı biyolojik fonksiyonları etkilemeleri nedeniyle epigenetik hastalıklar sınıfına girmeyen, spinal musküler atrofi, Huntington hastalığı,

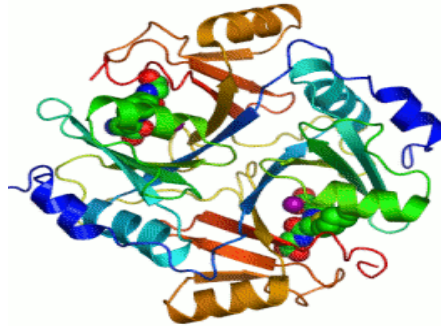
diyabet ve paraziter enfeksiyonların araştırılmasında, epigenomda değişiklik meydana getirmek amacıyla kullanılmaktadır (Colletti vd., 2001).

1.1.4.1.2. Hidroksamik Asitlerin, Üreaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

Üreaz, soya gibi bazı baklagil tohumlarında ve bakterilerde bulunan üreyi, amonyak ve karbondioksite bazen de amonyum karbonata dönüşümünü katalize eden bir enzimdir (Şekil 16). 1926 yılında ilk olarak James B. Summer tarafından kristal olarak elde edilmiştir. Enzim sınıflandırmasına göre EC 3.5.1.5 koduna sahiptir.

- 3 : Hidrolaz sınıfı enzimdir.
- 5 : Amidaz grubu (C-N bağlarına etki eder)
- 1 : Enzim bir açilamidazdır
- 5 : Enzimin sistematik adı 'üre amidohidrolaz'dır.

Üreaz, üreyi amonyak ve karbondioksite hidrolize eden, nikel bağımlı bir enzimdir. *Helicobacter pylori* metabolizmasının merkezindedir ve mide mukozasının kolonizasyonu için gerekli olan, kuvvetli bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkaran bir immünojendir (Kehl, 1982).



Şekil 16. Üreaz Enziminin 3 boyutlu yapısı

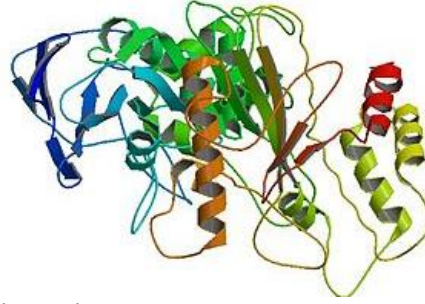
Üreaz inhibitörleri, üreaz içindeki nikeli bağlayarak enzimi inaktif hale getirirler. *Helicobacter pylori*'nin mide içerisinde yaşamasını engelleyerek gastrit, kronik gastrite bağlı olarak oluşan ülser ve mide kanseri gibi rahatsızlıkların önlenmesinde büyük öneme sahiptir (Yılmaz, 2004).

1.1.4.1.3. Hidroksamik Asitlerin, Lipaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

Lipaz enzimi, yağlarda bulunan gliserit bağlarını hidroliz eden, E.C.3.1.1.3 enzim koduna sahip enzimlerdir (Şekil 17).

- 3 : Hidrolaz sınıfı enzimdir.
- 5 : Amidaz grubu (C-N bağlarına etki eder)
- 1 : Enzim bir açilamidazdır
- 3 : Enzimin sistematik adı 'triacilgliserol asilhidolaz'dır.

Lipaz enzimleri, bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalar tarafından üretilmektedir. Özellikle bazı fasulye türleri, hububatlar ve mikroorganizmalar bu enzimin kaynaklarıdır (Shahani ve Reed, 1975).



Şekil 17. Lipaz Enziminin 3 boyutlu yapısı

Trigliseritlerin değişik karışımlarından oluşan doğal sıvı ve katı yağlar, teknolojinin önemli hammaddelerinden biridir. Gün geçtikçe artmakta olan obezite, diyabet, yüksek tansiyon vb. kronik rahatsızlıkların en belirgin sebepleri arasında genetik yatkınlığın olması dışında bol yağlı ve kalorili yiyeceklerin tüketilmesi gelmektedir (Colagıurı, 2010). Bir katı veya sıvı yağın hidrolizlenerek sindirilmesi lipazla doğrudan ilişkilidir. Yağların (trigliseritlerin) hidroliz reaksiyonu sonucunda monogliserit, digliserit, gliserol ve çeşitli yağ asitleri oluşmaktadır. Genel olarak lipazların birçoğu orta uzunluktaki yağ asitlerinin hidrolizini kolaylıkla gerçekleştirmektedir. Bu nedenle pankreatik lipaz inhibisyonu obezitenin önlenmesi için önemli bir stratejiye sahiptir (Sergent vd., 2012).

Pankreatik lipaz (PL) diyetle alınan trigliseritlerin % 50-70'inin bağırsaklarda emilebilen monogliseritler ve serbest yağ asitlerine dönüşümünden sorumlu olan en önemli enzimdir. PL inhibisyonu düşük yağ emilimine yol açmaktadır ve bu nedenle enerji alımı azalmaktadır ki bu da obezite için anahtar hedeflerden birisidir (Chakrabarti, 2009). Dolayısıyla obezitenin önlenmesi için pankreatik lipaz (PL) inhibisyonu önemli bir strateji olabilmektedir (Sergent vd., 2012).

1.1.4.2. Hidroksamik Asitlerin Kalorimetrik Belirteç Olarak Kullanımı

Demir, metaller içinde en çok kullanılan ve dünyada üretilen metallerin ağırlıkça % 95'ini oluşturan elementtir. Bitkiler demiri topraktan, hayvan ve insan organizması ise bitkilerden alır. Günlük demir ihtiyacı 8-10 mg kadardır ve besinlerde Fe³⁺ formunda bulunur. Demir elementinin tayin edilebilmesi için genellikle fenantrolin ve bipiridin metodu kullanılır (Çiçek, 2006).

Fenantrolin metodunda numunedeki demir, hidroksilamin ile demir(II) haline indirgenir. Fenantrolin ile reaksiyona sokulur ve meydana gelen portakal kırmızısı rengindeki kompleksin absorbansı belirlenerek miktarı tayin edilir. Bu metotta 0,02-4 mg/lit demir tayin edilebilir (URL-1., 2017).

Bipiridin metodunda ise numune pH 3-10 aralığında doğrudan bipiridin ile reaksiyona sokularak demir miktarı tayini yapılır. Bu metot analiz sırasında, ferro ve ferri demir arasında ayırım yapan bir metottur (URL-1., 2017).

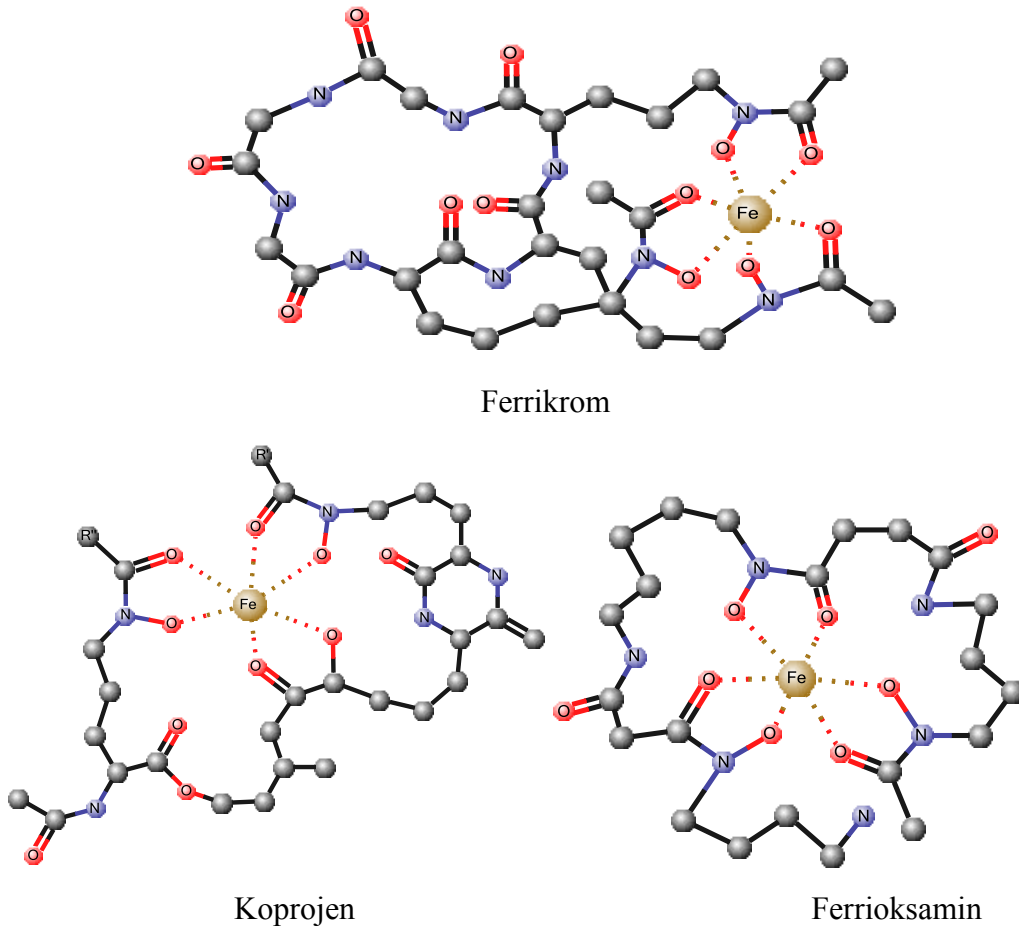
Hidroksamik asitler de demir ile muamele edildiklerinde oluşturdukları menekşe renkli hidroksamik asit-demir(III) şelatı sayesinde hem indikatör özelliği gösterirler hem de demir miktarının tayininde kullanılabilirler.

1.1.4.3. Sideroforlar

Sideroforlar, yüksek affinite ile demire bağlanan, çeşitli bakteri ve funguslar tarafından sentezlenen bileşiklerdir (Mawji vd., 2008).

Demir, minerallerin emilimi ve kanda oksijeni taşıyan kırmızı kan hücrelerinin ve çeşitli enzimlerin üretimi için gereklidir. Ayrıca, bağışıklık sistemini de güçlendirir. Doğada başka atomlarla kimyasal bağ kurarak bileşikler halinde bulunur (Turgut ve Gündüz, 2006).

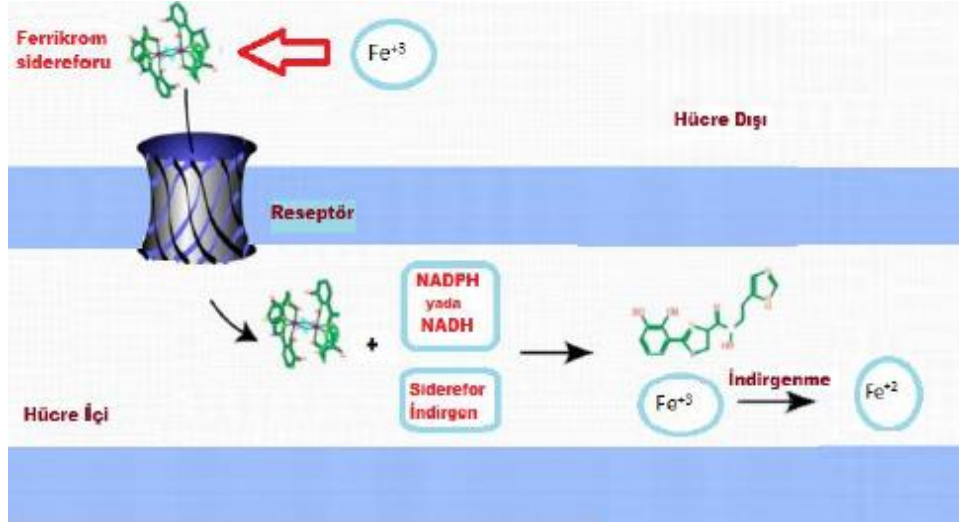
Fe(III) iyonlarının hücrede çeşitli görevlerde kullanılmak üzere hücre içine alınması kompleks bir sistem gerektirir (Kraemer vd., 2006). Sideroforlar, şelatlaştırarak bu iyonların hücre içine alınmasını sağlarlar (Kraemer, 2005). Yapılan araştırmalar sonucunda birçoğu non-ribozomal peptit olan 500 kadar farklı siderofor çeşidi tespit edilmiştir (Şekil 18).



Şekil 18. Demir bağlanmış siderofor yapıları

Genellikle Fe(III) formunda bulunan demir iyonu, iyonlara karşı seçici olan hücre zarından geçemez ve hücre içine alınabilmesi sideroforlar yardımıyla gerçekleşir.

Sideroforlar, Fe(III) ile kuvvetli şelat oluşturur ve aktif taşıma ile hücre içine giriş sağlanır (Miller, 2008). Fe(III), ferrik redüktazlar ile Fe(II)' ye indirgenir. Oluşan Fe(II)'nin sideroforla zayıf kompleksleşmesi ile demirin hücre içine salınması kolaylaşır (Şekil 19) (Neilands, 1995) .

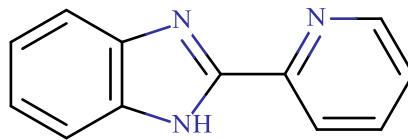


Şekil 19. Fe taşıma sistemi

1.2. Çalışmada Kullanılan Başlangıç Maddesi

Taşıdıkları imidazol halkasında bulunan asidik özellikli –NH– grubu sayesinde farklı hidroksamik asitlere kolaylıkla dönüştürülebildiklerinden sentez maddesi olarak bir benzimidazol türevi olan 2-(2-piridin)benzimidazol kullanılmıştır.

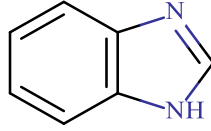
2-(2-piridin)benzimidazol, C₁₂H₉N₃ kapalı formülüne ve 225 °C erime noktasına sahip katı bir maddedir (Şekil 20).



Şekil 20. 2-(2-piridin)benzimidazol

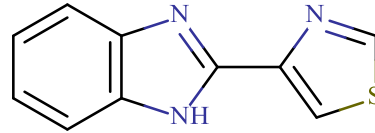
Benzimidazoller, C₇H₆N₂ genel formülüne sahip, ilaç etken maddesi olarak kullanılan, imidazol ve benzen halkası içeren heterosiklik yapılardır (Şekil 21).

Ayrıca imidazol halkasında bulunan azot atomunun metale bağlanma kabiliyetinin yüksek olması, yapıya bağlanan diğer gruplarla şelat oluşturma özelliğini arttırmaktadır. Suda az, etanolde tam olarak çözünen benzimidazollerin en belirgin özelliklerinden biri kimyasal kararlılıklarıdır (Matthews, 2003).



Şekil 21. 1H-benzimidazol

İlk olarak 1961 yılında benzimidazol türevi olan tiyabendazol elde edilmiştir (Şekil 22) ve 30 yıl sonra antihelmintik olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır.

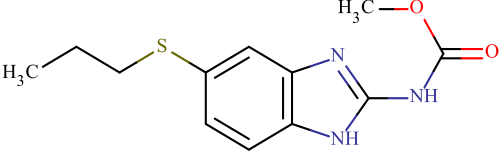
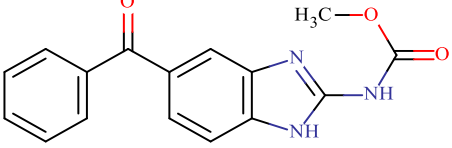
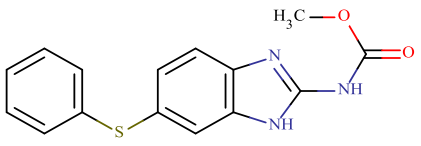
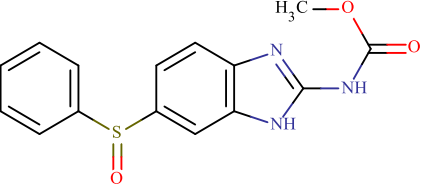
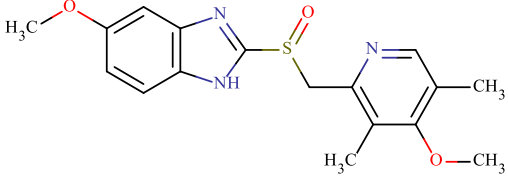
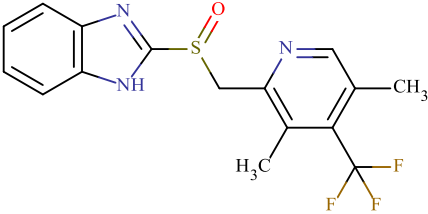
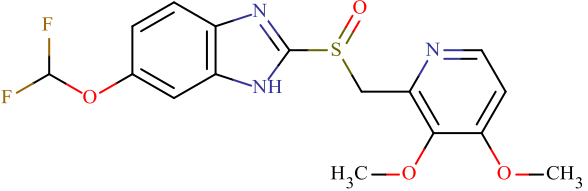


Şekil 22. Tiyabendazol

- ✓ Tiyabendazolden sonra albendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfenbendazol, triklobendazol kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar kisthidatik, nosistisorkosis ve trichuris trichiura gibi enfeksiyon hastalıklarında antihelmintik amaçla yaygın bir şekilde kullanılırlar.
- ✓ Omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol proton pompası inhibitörü ve H₂ reseptör blokeri olarak kullanılmaktadırlar.
- ✓ Metal ve alaşım yüzeyler için korozyon inhibitörü olarak endüstriyel işlemlerde kullanılırlar.
- ✓ Benzimidazol türevlerinin bir kısmı, bitkilerde canlı hastalık etmenlerini yok etmede ve hayvanların tedavisinde ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Yukarda kullanım alanları verilen hidroksamik asit türevlerinin açık yapıları Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Kullanım alanları verilen benzimidazol türevlerinin yapıları

Molekül Formülü	Molekülün Adı
	Albendazol
	Mebendazol
	Fenbendazol
	Oksfenbendazol
	Omeprazol
	Lansoprazol
	Pantoprazol

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Deneysel Teknikler

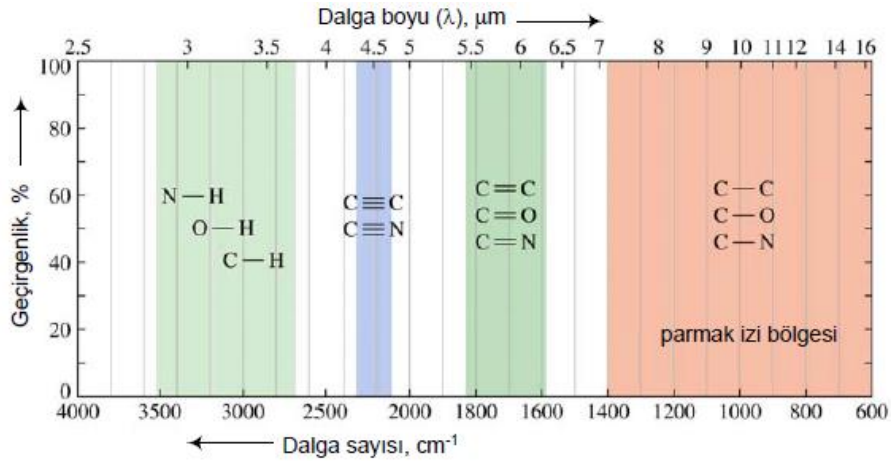
Yapılan çalışmalarda elde edilen ligantların ve bu ligantlar ile oluşturulan koordinasyon bileşiklerinin yapı aydınlatılmasında, elementel analiz, IR spektroskopisi, NMR spektroskopisi, kütle spektroskopisi, termik analiz ve manyetik duyarlılık gibi teknikler kullanılmıştır.

2.1.1. Elementel Analiz

Katı, sıvı ve gaz örneklerin yapısında bulunan karbon (C), hidrojen (H), azot (N) ve kükürt (S) elementlerinin yüzdelerini tayin etmek için kullanılan yöntem elementel analiz denir. Numune oksijen (O₂) ile yakılır ve ayrılan gazlar detektöre gönderilir. Ayrılan her gazın miktarı ile orantılı elektrik sinyalleri elde edilir. Bu sinyaller daha sonra spektrumda elde edilen eğri alanlarıyla orantılı olarak numunenin elementel bileşim yüzdesini verir. Katı maddeler eğer tek kristal olarak elde edilemiyorsa, yapı aydınlatmada kullanılacak en iyi yöntemlerden birisi elementel analiz yöntemidir.

2.1.2. İnfrared (IR) Spektroskopisi

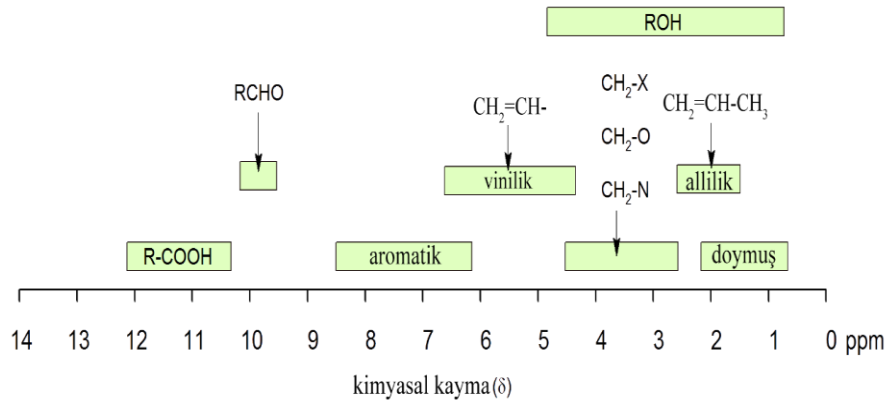
Elektromagnetik Spektrumun infrared (IR) bölgesi, dalga sayısı 12800-10 cm⁻¹ aralığında olan bölgedir. Analitik uygulamalarda en çok kullanılan bölge 4000-400 cm⁻¹ aralığındaki kısımdır. Molekülleri oluşturan atomlar sürekli öteleme, titreşim ve dönme hareketleri yaparlar ve bu hareketlerine uygun enerjileri absorplayabilirler. IR spektroskopisinde, moleküllerde titreşim hareketi yapan her bir grubun, titreşimine uygun absorpladığı enerji belirlenerek IR spektrumları elde edilir ve yapı aydınlatılmasında kullanılır. Çeşitli fonksiyonel grupların absorpladıkları ışınların frekans aralıkları Şekil 23'de verilmiştir.



Şekil 23. Çeşitli fonksiyonel grupların absorbladıkları ışınların frekans aralıkları

2.1.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Yapı aydınlatılmasında en çok kullanılan yöntemlerden biri olan NMR spektroskopisi, atom çekirdeğinin belirli manyetik özelliklerini kullanan bir araştırma tekniğidir. Bu teknik ile analiz yapılabilmesi için spin kuantum sayısının sıfırdan büyük olması gerekmektedir. Atom numarası tek, kütle numarası çift olan çekirdekler (^2D , ^{10}B , ^{14}N , ^{18}O), atom numarası çift, kütle numarası tek olan çekirdekler (^{13}C , ^{17}O , ^{33}S) ve atom ve kütle numarası tek olan çekirdekler (^1H , ^{11}B , ^{19}F , ^{31}P) NMR aktif çekirdeklerdir. Atom numarası ve kütle numarası çift olan çekirdekler (^{12}C , ^{16}O) ise NMR aktif olmayan çekirdeklerdir. ^1H -NMR spektrumlarında gözlenen başlıca pikler Şekil 24’de verilmiştir.



Şekil 24. Bazı grupların ^1H -NMR kimyasal kayma aralıkları

2.1.4. Termik Analiz

Termik analiz tekniği, sıcaklık ile kütle, hacim, manyetik özellikler gibi bazı fiziksel özellikler arasındaki dinamik ilişkinin incelenmesine dayanır. Termogravimetrik analiz (TGA), diferansiyel termal analiz (DTA), diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC), termomagnetometri (TM) başlıca termal analiz yöntemleridir. Termogravimetrik analizde, örnek sıcaklığı artırılırken kütlesi (ağırlığı) sürekli olarak izlenir ve kütlenin sıcaklığa karşı çizilen grafiğinden kalitatif/kantitatif sonuçlar elde edilir. Diferansiyel termal analizde, artan sıcaklıkla örnek ile inert referans bileşik (bu alüminyum, silisyum karbür veya cam parçacıklar olabilir) arasındaki sıcaklık farkı sıcaklığın fonksiyonu olarak izlenir. Diferansiyel taramalı kalorimetride örnek ve referansın sıcaklıkları yine düzenli bir hızla artırılır, ancak her ikisinin sıcaklığının aynı olması için örnek veya referansa dışardan gereken miktarda ısı ilavesi yapılır. İlave edilen ısı (kaydedilir), örnekte oluşan endotermik veya ekzotermik reaksiyonlar sonucu kaybedilen veya kazanılan ısıyı karşılar. Maddelerin manyetik özellikleri sıcaklığa bağımlıdır (diyamanyetikler hariç). Termomagnetometri de örneğin sıcaklıkla manyetik özelliğindeki değişim incelenir. Manyetik özelliklerdeki bu değişimler bu yöntemle kolaylıkla tespit edilebilir.

2.1.5. Kütle Spektroskopisi

Kütle spektroskopisi, katı, sıvı ve gaz halindeki maddelerin özellikle atom veya moleköl ağırlıklarının saptanmasında, moleküler yapıların incelenmesinde kullanılan etkin bir yöntemdir. Nicel olarak maddelerin eser analizlerinde kullanılan bir yöntem olmakla birlikte en çok organik moleküllerin yapı analizinde, izotop bolluğu tayininde kullanılır. Bu yöntemde, iyonlaşma bölgesinde elde edilen hareketli iyonlar, elektrikle yüklü plakalara doğru çekilerek hızlandırılır ve kütle ayırıcısına gönderilerek kütle/yük (m/z) oranlarına göre hızlıca ayrılır. İyonların çoğu tek yüklü olduğundan, oran basitçe iyonun kütlesine eşittir. Yüğü (z) 1'den farklı olanlarda moleköl ağırlığının yüğe bölümünde pikler gözlenir.

2.1.6. Manyetik Duyarlılık

Cisimlerin manyetik alana karşı gösterdiği duyarlılıktır. Molekülün içerdiği tek elektron sayısından kaynaklanan manyetik özelliği belirlenerek teorik değerlerle karşılaştırılır ve maddenin yapısı hakkında bilgi edinilir.

Deneyssel olarak belirlenmesi aşağıda verildiği şekilde yapılır (Formül 1-4).

$$X_g = \frac{C_{ter} l (R - R_0)}{10^9 m} \quad (1)$$

- X_g : gram duyarlık (C.G.S.)
 l : numunenin yüksekliği (cm)
 m : numunenin ağırlığı (g)
 R_0 : numunenin ağırlığı (g)
 R : numune doldurulduktan sonra okunan değer
 C_{ter} : terazinin kalibrasyon sabiti (C=0,924)

$$X_g M_A = X_M \quad (2)$$

- M_A : numunenin molekül ağırlığı
 X_M : molar duyarlık

$$\mu = 2,828 \sqrt{X_M} T \quad (3)$$

- μ : manyetik moment (Bohr Magnetonu)
 T : mutlak sıcaklık (K)

Bu şekilde belirlenen deneyssel sonuçlar Formül 4 ile hesaplanan teorik değerlerle karşılaştırılır.

$$\mu_s = \sqrt{n(n + 2)} \quad (n: \text{tek elektron sayısı}) \quad (4)$$

2.2. Materyal

Sentezler için Sigma marka 2-(2-piridin)benzimidazol (PBI), Merck marka etil bromoasetat, Merck marka K_2CO_3 ve Merck marka metanol kullanıldı. Bütün ligantların sentezinde Merck marka hidrosilamonyum klorür ve yerli KOH ve NaOH kullanıldı. Komplekslerin sentezi için kullanılan metal asetat tuzları Merck markadır.

2.3. Kullanılan Cihazlar

1. Ligant ve komplekslerin elementel analizleri (C, H ve N analizi), LECO TruSpec Micro CHNS cihazı kullanılarak yapıldı.
2. Başlangıç maddelerinin ve sentezlenen esterlerin erime noktaları, Stuart Melting Point SMP30 marka cihaz ile ölçüldü.
3. Ligant ve komplekslerin IR spektrumları, Perkin Elmer Spectrum 100 (ATR) markalı cihazla alındı.
4. Maddelerin NMR spektrumları, Agilent 400 spektrometresinde DMSO çözücüsü içerisinde alındı.
5. Manyetik ölçümler, MXI Model SHERWOOD SCIENTIFIC manyetik duyarlık terazisiyle, Gouy Metodunun daha geliştirilmiş bir şekli olan Evans Metodu'na göre yapıldı.
6. Metal Komplekslerinin Termik Spektrumları, SEIKO SII Exstar TG/DTA6300 markalı cihazla alındı.
7. Ligantlara ait kütle spektrumları, Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max markalı cihazla metanol çözücüsü içerisinde alındı.

2.4. Çalışmanın Amacı

Hidroksamik asitler, kimya ve tıp alanında kullanımı gün geçtikçe artan, demir (III) iyonuna duyarlılığı olan ve bu sayede demir bağlayıcı siderofor olarak kullanılabilen, kanser önleyici özelliği üzerine birçok çalışmaya konu olmuş maddelerdir. Literatürde yer alan hidroksamik asitlerin geliştirilmesi ve yeni maddelerin sentezlenmesi önem kazanmıştır.

Bu çalışmada, yeni aseto- ve bütanohidroksamik asit ve metal komplekslerinin sentezi ve yapısal karakterizasyonu amaçlanmıştır.

2.5. Ligantların Sentezi

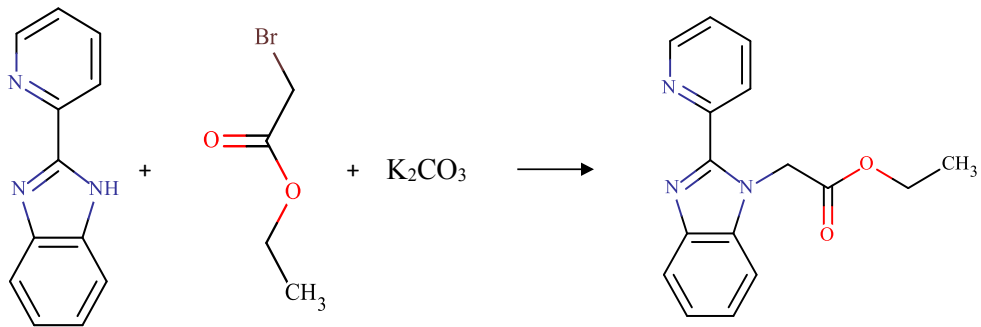
2-(2-piridin)benzimidazol-N-asetohidroksamik asit (PBlAHA) sentezinde Blatt yöntemi kullanıldı. Başlangıç maddesi ile, etilbromoasetat ve etilbromobütirat kullanılarak, baz ilavesiyle iki farklı ester elde edildi. Esterler, KOH ve NH₂OH.HCl yardımıyla hidroksamata dönüştürüldü.

2.5.1. 2-(2-Piridin)benzimidazol-N-asetohidroksamik Asit Sentezi

PBlAHA sentezi için ilk olarak etil 2-(2-piridin)benzimidazolasetat (EPBlA) sentezlenmiş ve daha sonra elde edilen ester hidroksamata dönüştürülmüştür.

2.5.1.1. Etil 2-(2-piridin)benzimidazol-N-asetat Sentezi (EPBlA)

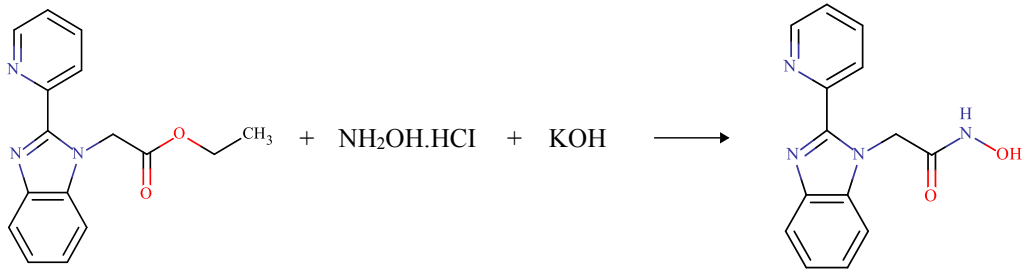
1,95 g PBl (10 mmol) alınarak 20 ml asetonitrilde çözüldü. 4,14 g K₂CO₃ (30 mmol) eklenerek 15 dakika karıştırıldı. Karışım üzerine 2,55 ml etil bromoasetat (15 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karışmaya bırakıldı. Karışım buz üzerine dökülerek oluşan EPBlA çöktürüldü. Çökelek süzülerek ayrıldı ve kurutuldu (Şekil 25).



Şekil 25. Etil 2-(2-piridin)benzimidazol-N-asetat sentezi

2.5.1.2. 2-(2-piridin)benzimidazol-N-asetohidroksamik Asit Sentezi

1,41 g (20 mmol, % 98) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ve 1,31 g (20 mmol, % 85) KOH 10'ar ml metanolde çözüldü. Çözeltiler birleştirilince meydana gelen KCl süzülerek ayrıldı ve süzüntü $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de metanolde çözülmüş 1,12 g (4 mmol) EPBIA üzerine eklendi. Karışım üzerine metanolde çözülen 0,52 g (8 mmol, % 85) KOH ilave edilerek oda sıcaklığında 4 gün karıştırıldı. Çöken madde süzülerek ayrıldı ve kurutuldu. Hidroksamik asit oluşumu Fe (III) testi ile kontrol edildi (Şekil 26).



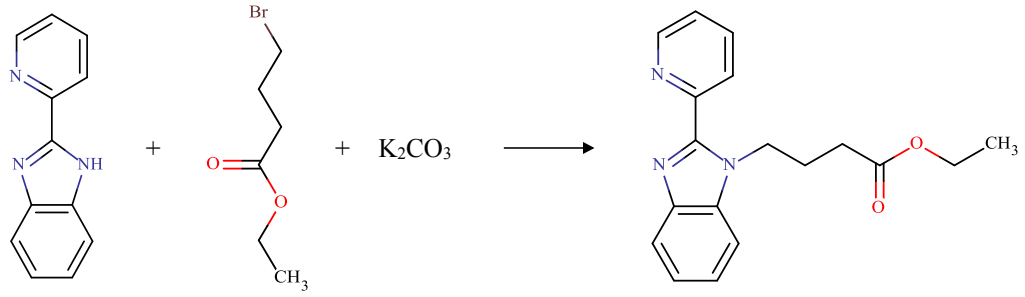
Şekil 26. 2-(2-piridin)benzimidazol-N-asetohidroksamik asit sentezi

2.5.2. 2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanohidroksamik Asit Sentezi

2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanohidroksamik Asit (PBIBHA) sentezi için ilk olarak etil 2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanoat (EPBIB) sentezlenmiş ve daha sonra elde edilen ester hidroksamata dönüştürülmüştür.

2.5.2.1. Etil 2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanoat Sentezi

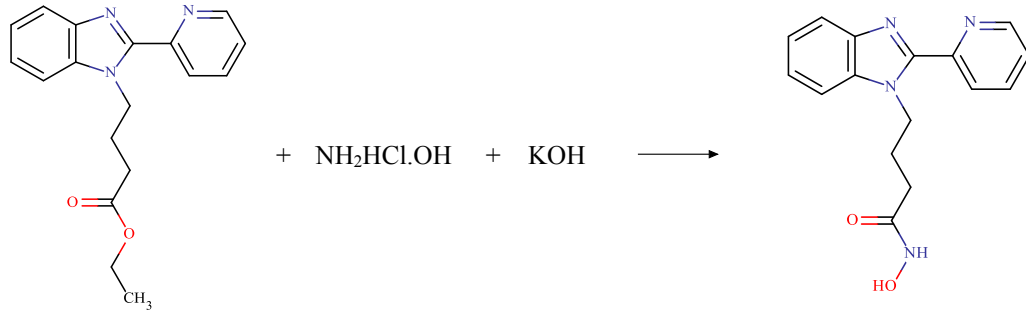
20 ml DMF 'de çözülen 1,95 g PBI (10 mmol) üzerine 4,14 g K_2CO_3 (30 mmol) eklenerek 15 dakika karıştırıldı. Karışım üzerine 2,92 ml etil bromobütirat (15 mmol) ilave edilerek $150\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 72 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon sonucu oluşan EPBIB'i çöktürmek için karışım buz üzerine döküldü. Olgunlaşması için bir süre karıştırılan çökelek süzülerek ayrıldı ve kurutuldu (Şekil 27).



Şekil 27. Etil 2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanoat sentezi

2.5.2.2. 2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanohidroksamik Asit Sentezi (PBIBHA)

1,41 g (20 mmol, % 98) NH₂OH.HCl ve 1,31 g (20 mmol, % 85) KOH 10'ar ml metanolde çözüldü. Çözeltiler birleştirilerek meydana gelen KCl süzüldü. Süzüntü 0 °C'de metanolde çözülmüş 1,23 g (4 mmol) EPBIB üzerine ilave edildi. Karışım üzerine 0,52 g (8 mmol, % 85) KOH metanolde çözümlenerek eklendi. 3 gün karıştırılan çözeltilerde çöken madde süzülerek ayrıldı ve kurutuldu. Hidroksamik asit oluşumu Fe(III) testi ile kontrol edildi (Şekil 28).



Şekil 28. 2-(2-piridin)benzimidazol-N-bütanohidroksamik asit sentezi

2.6. Metal Komplekslerinin Hazırlanışı

Kompleksler, metal çözeltileriyle ligant içeren çözeltilerin 1:2 oranında karıştırılmasıyla elde edildi.

2.6.1. PBIAHA Metal Kompleksleri

1'er mmol $\text{Co}(\text{SO})_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,28 g), $\text{Ni}(\text{SO})_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,26 g), $\text{Cu}(\text{SO})_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,24 g), $\text{Zn}(\text{SO})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,28 g) ve $\text{Cd}(\text{Cl})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,20 g) 10 ml saf suda çözüldü. Çözeltilerin her birinin üzerine 2 mmol PBIAH-K tuzunun (0,61 g) 10 ml sudaki çözeltisi eklendi. Çözeltiler karıştırıldığında meydana gelen metal kompleksleri süzülerek ayrıldı, su ve alkol ile yıkanarak kurutuldu.

2.6.2. PBIBHA Metal Kompleksleri

1'er mmol $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,24 g), $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,24 g), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,19 g), $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,21 g) ve $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,26 g) 10 ml saf suda çözüldü. Çözeltilerin her birinin üzerine 2 mmol PBIBHA'nın (0,57 g) metanoldeki çözeltisi eklendi. Çözeltiler 24 saat 50 °C'de karıştırıldı ve oluşan asetik asitin uzaklaşması sağlandı. Bu sırada meydana gelen metal kompleksleri süzülerek ayrıldı, su ve alkol ile yıkanarak kurutuldu.

2.7. Sentezlenen Hidroksamik Asitleri Kullanarak Fe(III) İyonu Tayini

Sentezlenen bileşiklerin metal iyonlarına spektrofotometrik karşılıklarının belirlenmesi çalışmaları, su:etanol (1:3) ortamında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada bir seri deney tüpünde son derişimleri $6,7 \times 10^{-5}$ M ligant bileşiği, $8,3 \times 10^{-3}$ M Tris-HCl tamponu (pH 4,01) ve $1,8 \times 10^{-4}$ M metal tuzu olacak şekilde 3 mL çözeltiler hazırlanmıştır. Deney tüpleri bir vorteks aracılığıyla 30 sn süre ile karıştırılmış ve spektrofotometrik ölçümler 250-750 nm aralığında 1 cm ışın yollu kuvars küvet kullanılarak kaydedilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. PBlAHA ve Metal Kompleksleri İle İlgili Bulgular

PBlAHA ve metal komplekslerinin yapıları; elementel analiz, IR spektroskopisi, NMR spektroskopisi, kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatıldı. Ayrıca komplekslerin termik ve manyetik özellikleri incelendi.

3.1.1. Elementel Analiz Çalışmaları

PBlAHA ve metal komplekslerinin renk, verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 3' de verilmiştir.

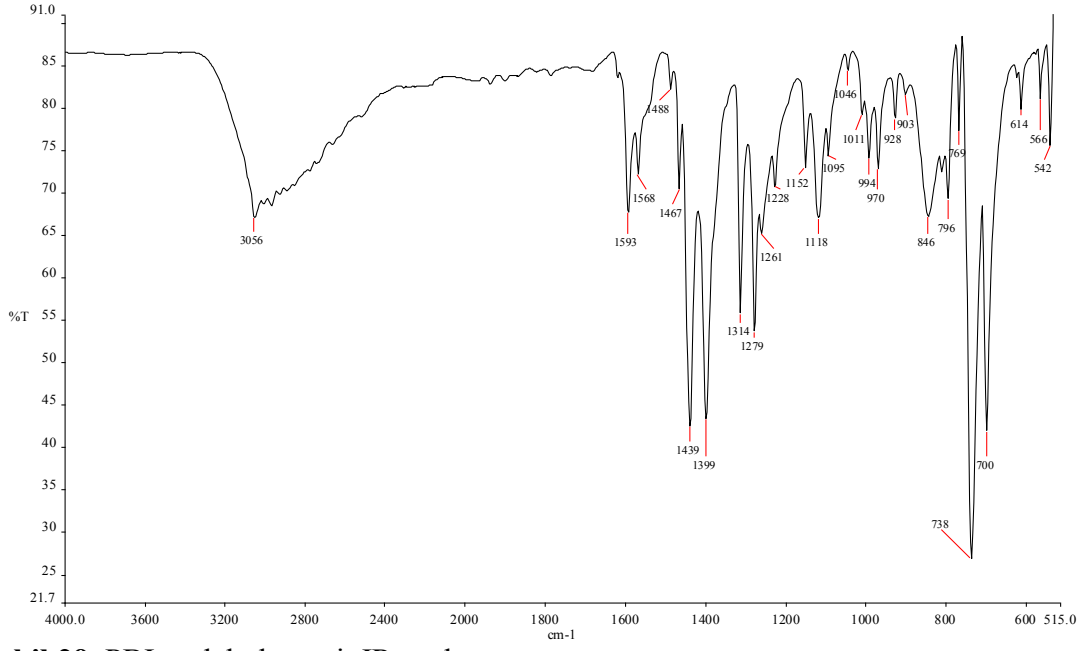
Tablo 3. PBlAHA ve metal komplekslerinin elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Renk	M.A (g/mol)	Verim	C	% H	N
PBlEBA $C_{16}H_{15}N_3O_2$	Sarı	281,12	82	67,94 (68,31)	5,33 (5,37)	14,71 (14,94)
PBlAHA $C_{14}H_{12}N_4O_2$	Krem	268,28	85	62,59 (62,68)	4,63 (4,50)	20,50 (20,88)
[Co(PBlAH)(OH)].3H₂O $C_{14}H_{18}N_4O_6Co$	Koyu Kahverengi	397,25	76	42,64 (42,32)	4,29 (4,56)	13,81 (14,10)
[Ni(PBlAH)(OH)].2H₂O $C_{14}H_{16}N_4O_5Ni$	Açık Yeşil	379,02	58	44,59 (44,37)	4,05 (4,25)	14,53 (14,78)
[Cu(PBlAH)(OH)].1,5H₂O $C_{14}H_{15}N_4O_{4,5}Cu$	Koyu Yeşil	374,85	63	45,09 (44,86)	4,31 (4,03)	14,61 (14,95)
[Zn(PBlAH)(OH)].2,5H₂O $C_{14}H_{17}N_4O_{5,5}Zn$	Beyaz	394,68	78	42,48 (42,60)	3,93 (4,34)	13,92 (14,19)
[Cd(PBlAH)(OH)].1,5H₂O $C_{14}H_{15}N_4O_{4,5}Cd$	Krem	423,71	72	40,35 (39,69)	3,77 (3,56)	12,95 (13,22)

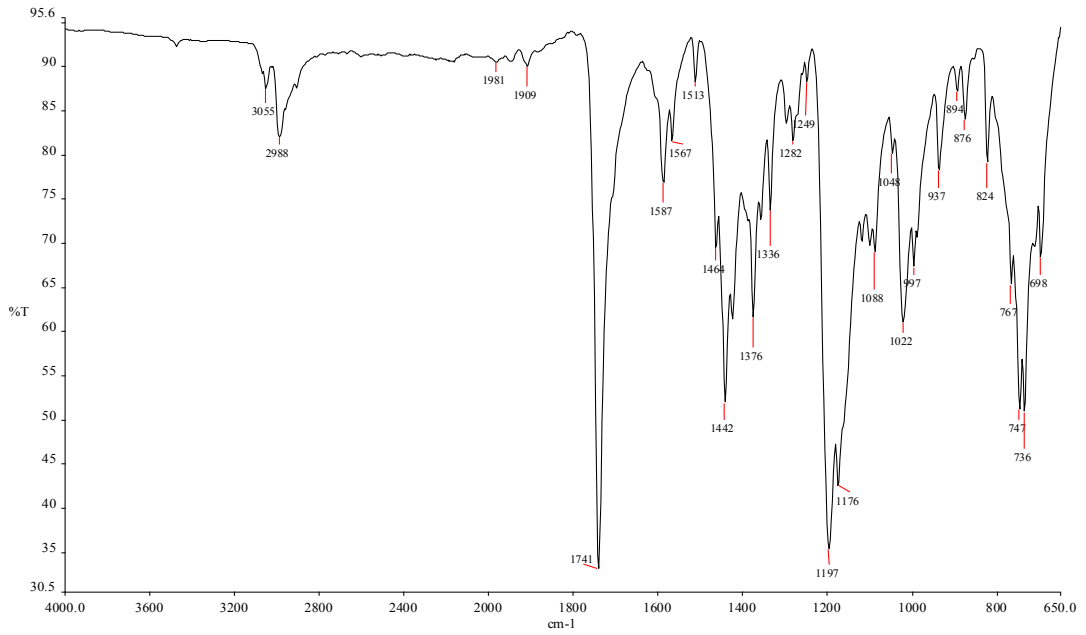
*Parantez içerisinde verilen değerler teorik değerlerdir.

3.1.2. İnfared (IR) Çalışmaları

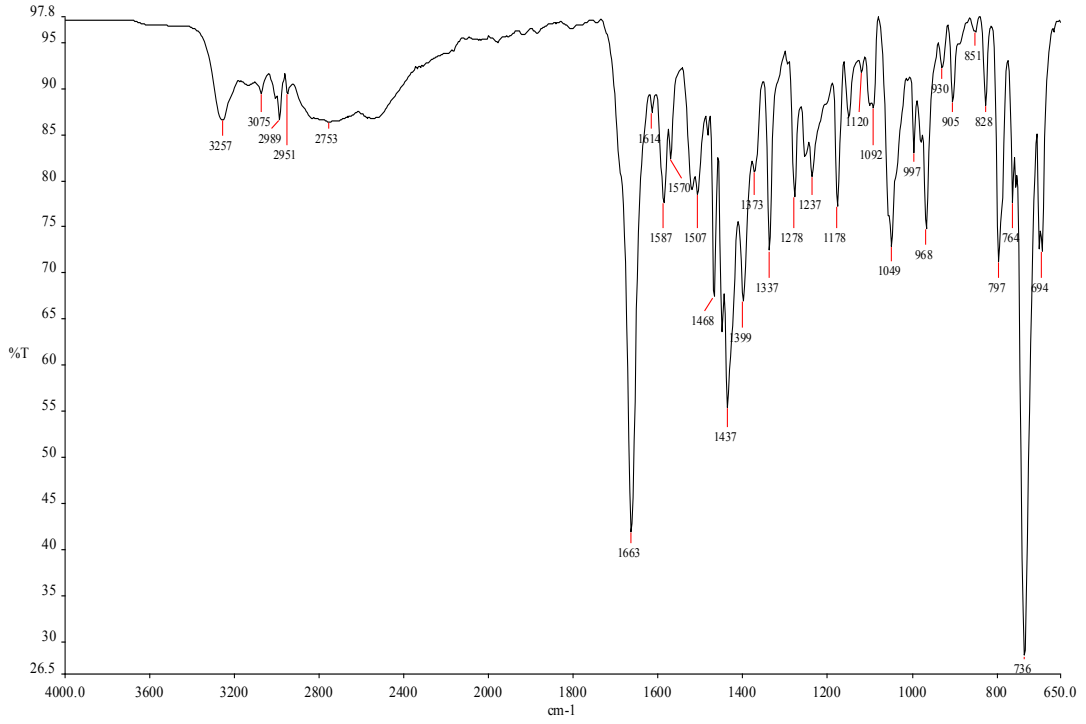
PBI, EPBIA ve PBlAHA moleküllerine ait IR spektrumları Şekil 29-32'de verilmektedir.



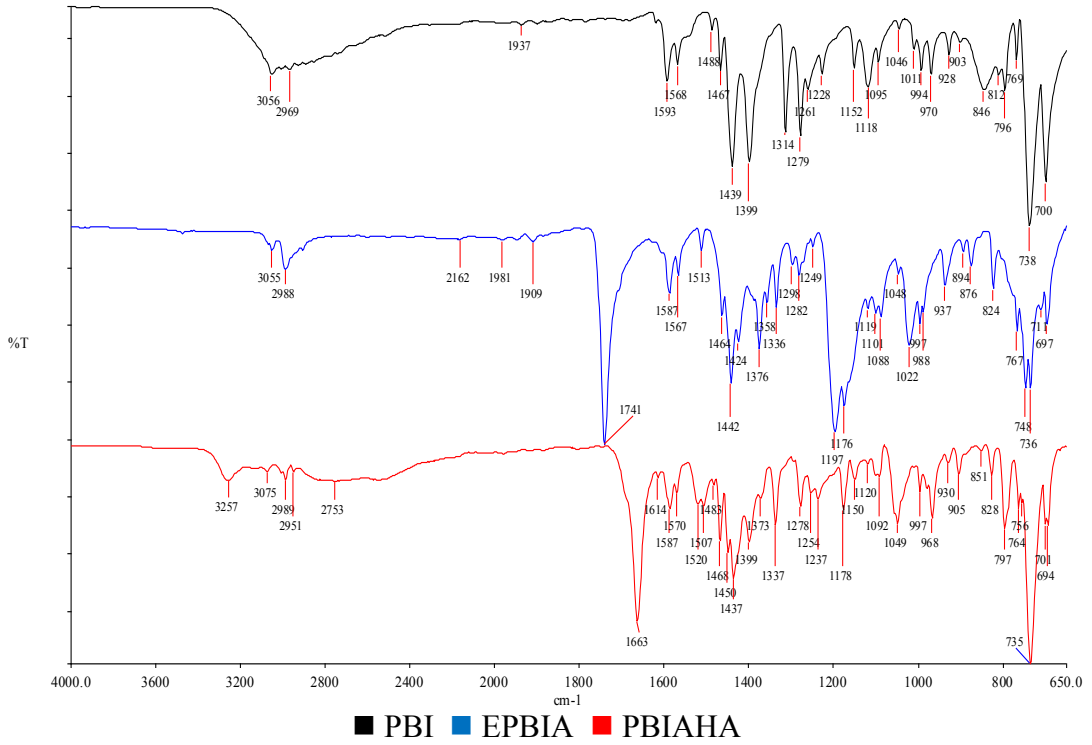
Şekil 29. PBI molekülüne ait IR spektrumu



Şekil 30. EPBIA molekülüne ait IR spektrumu

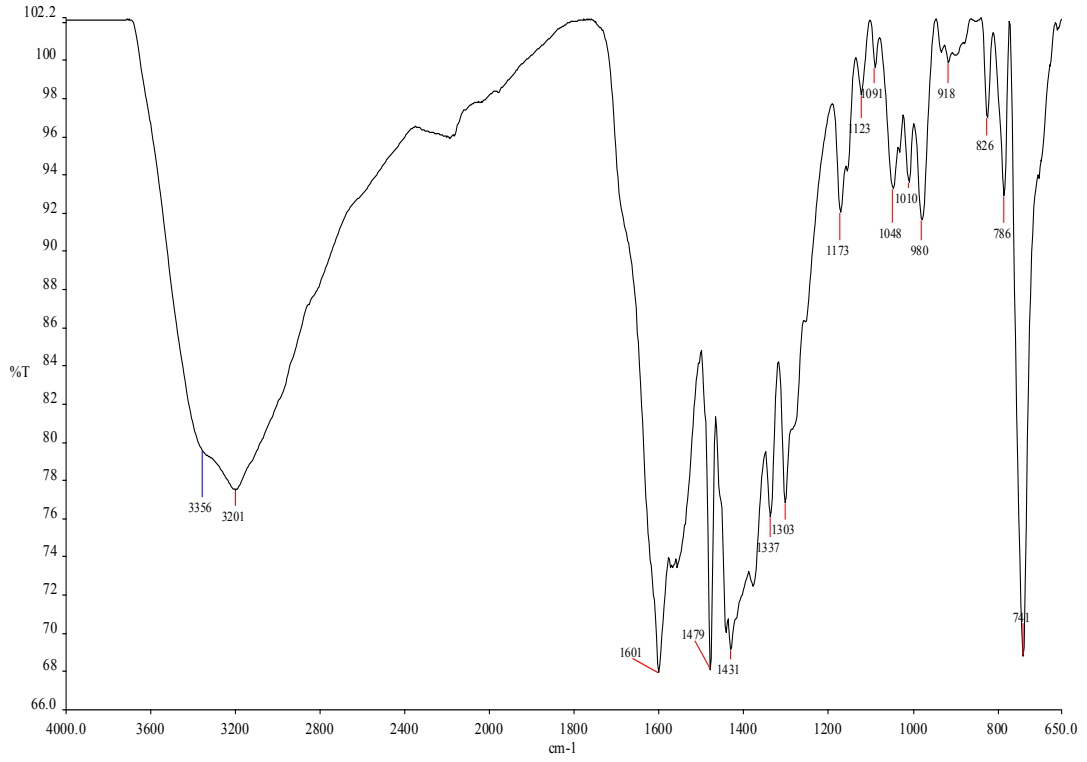


Şekil 31. PBlAHA molekülüne ait IR spektrumu

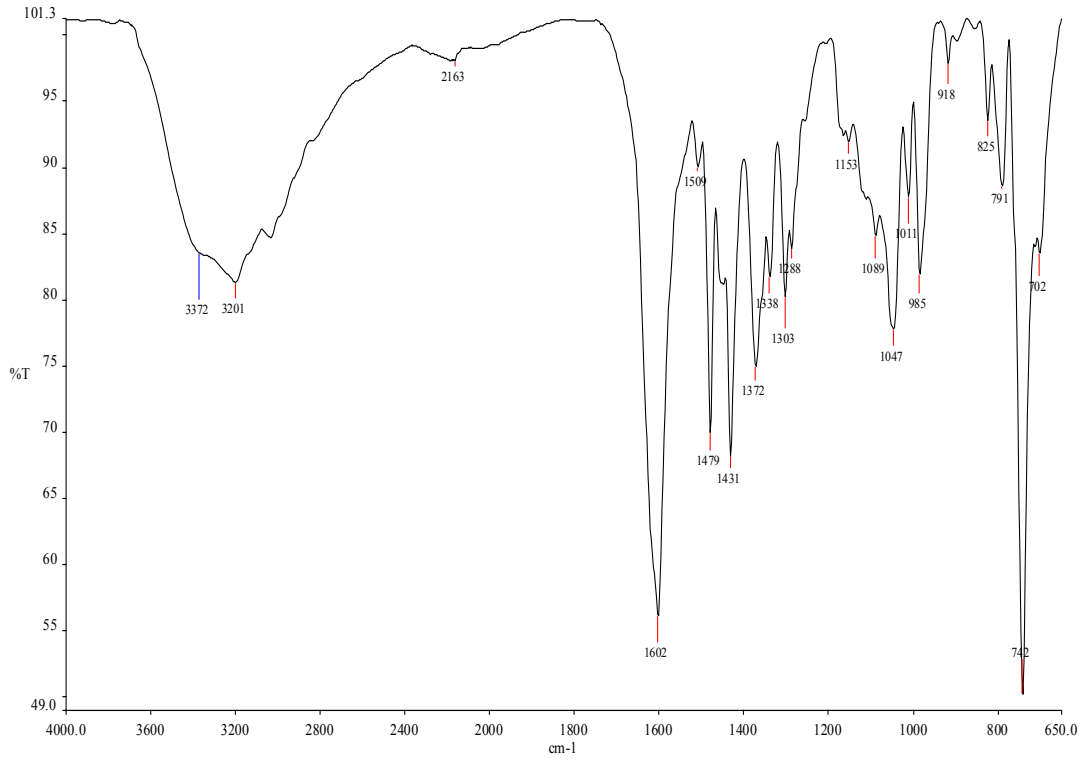


Şekil 32. PBI, EPBlA, PBlAHA bileşiklerinin karşılaştırmalı IR spektrumları

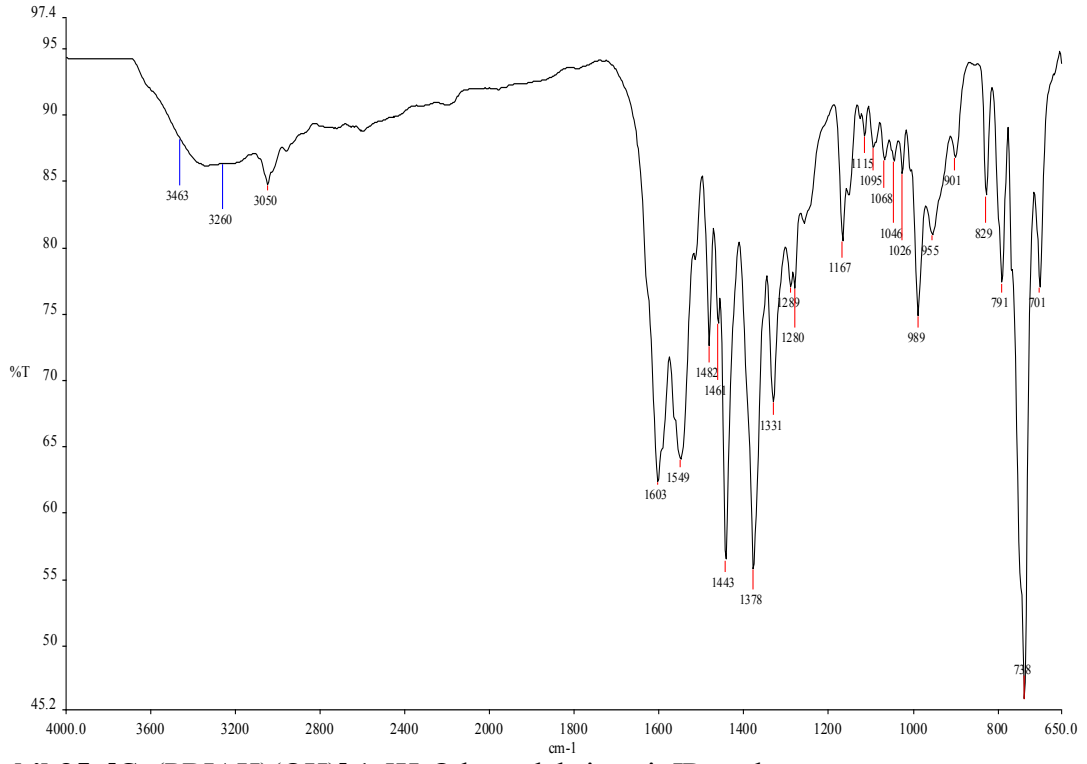
PBlAHA molekülünün metal komplekslerine ait IR spektrumları Şekil 33-38’de verilmektedir.



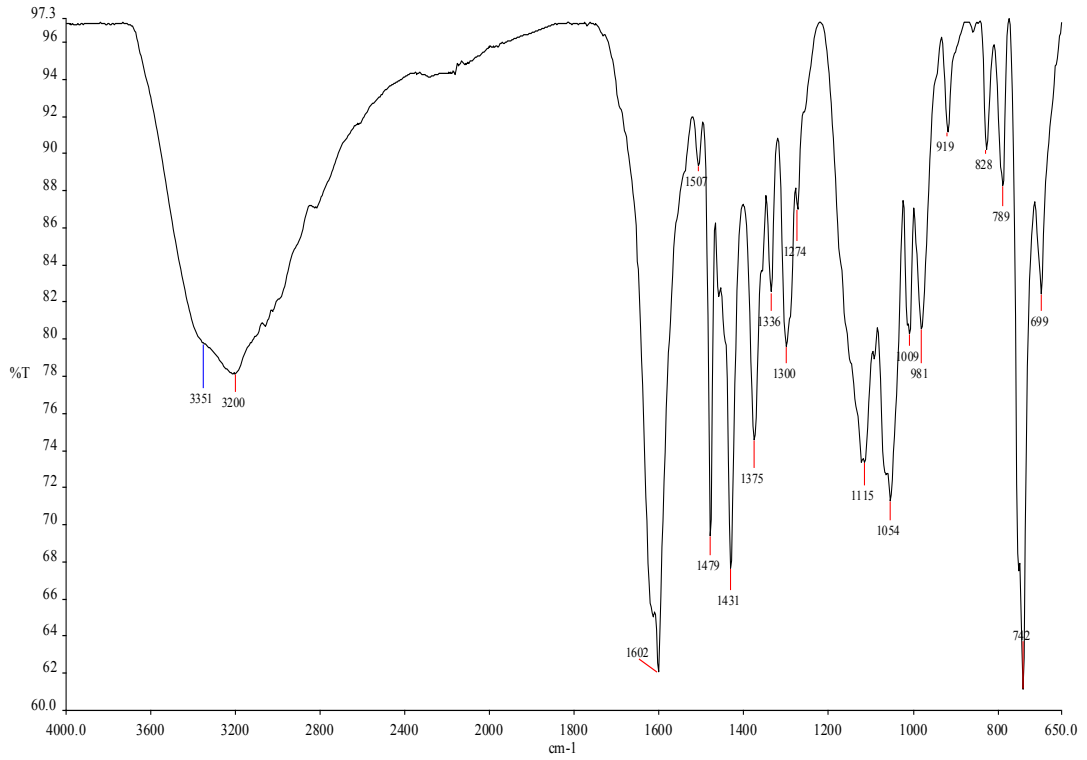
Şekil 33. [Co(PBIAH)(OH)]·3H₂O kompleksine ait IR spektrumu



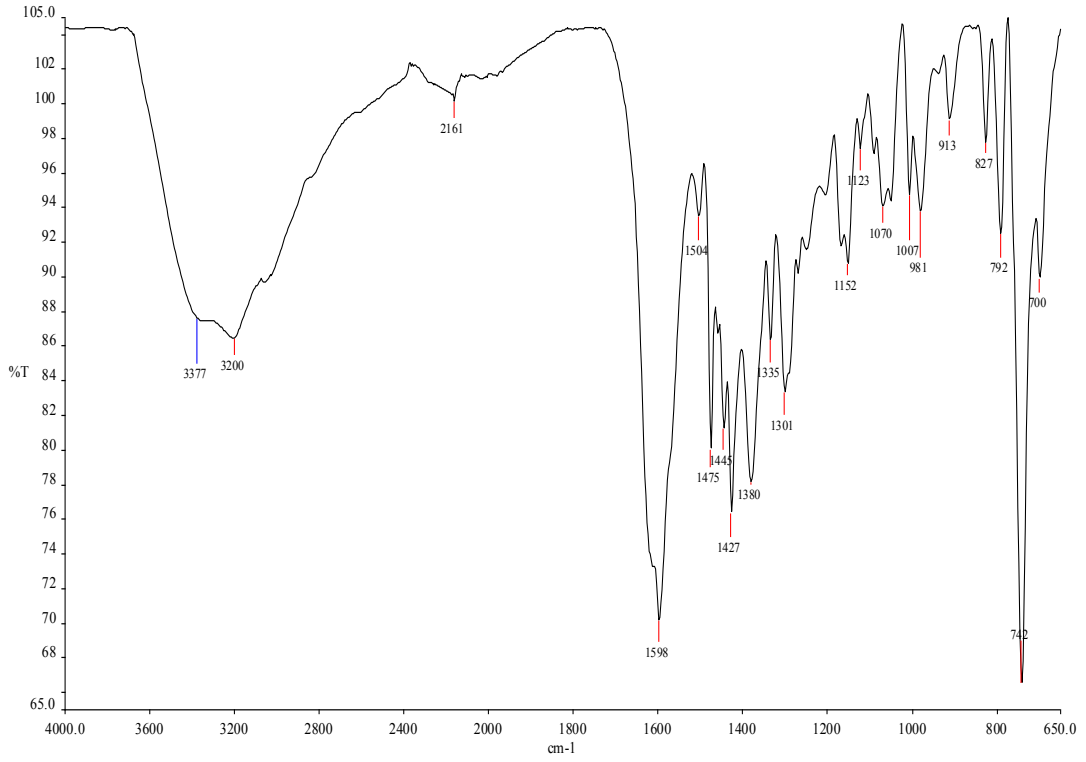
Şekil 34. [Ni(PBIAH)(OH)]·2H₂O kompleksine ait IR spektrumu



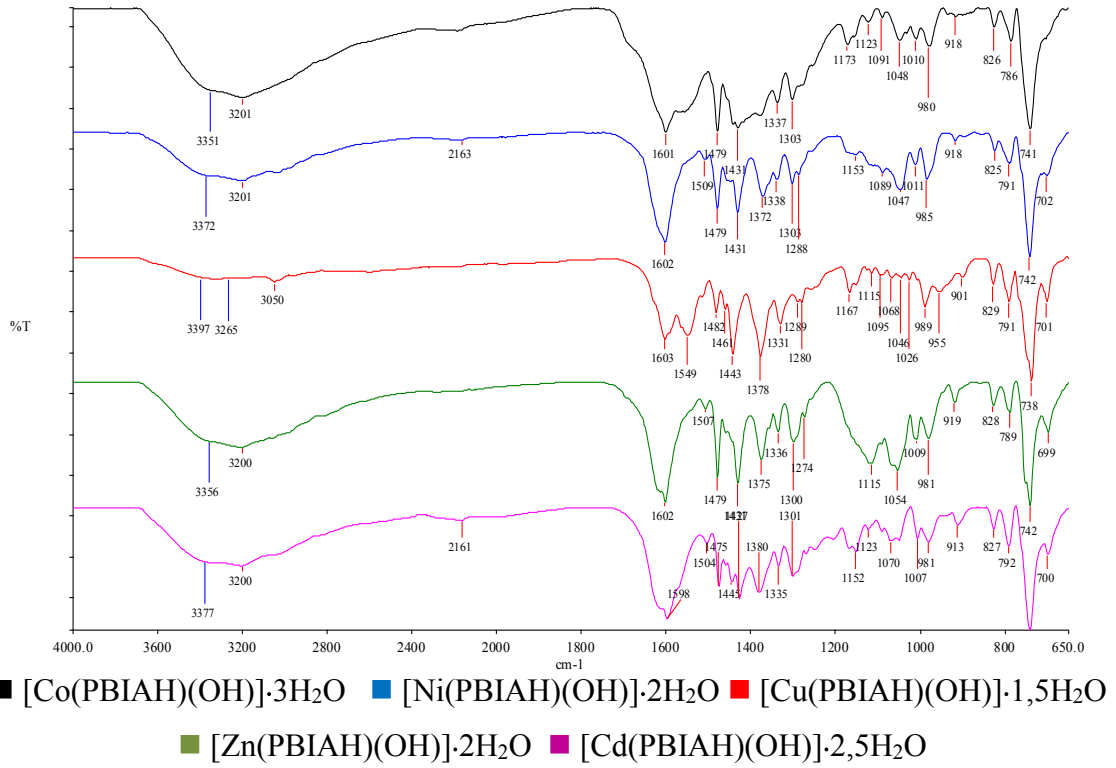
Şekil 35. [Cu(PBIAH)(OH)]·1,5H₂O kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 36. [Zn(PBIAH)(OH)]·2,5H₂O kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 37. [Cd(PBIAH)(OH)]·1,5H₂O kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 38. PBIAHA metal komplekslerinin karşılaştırmalı IR spektrumları

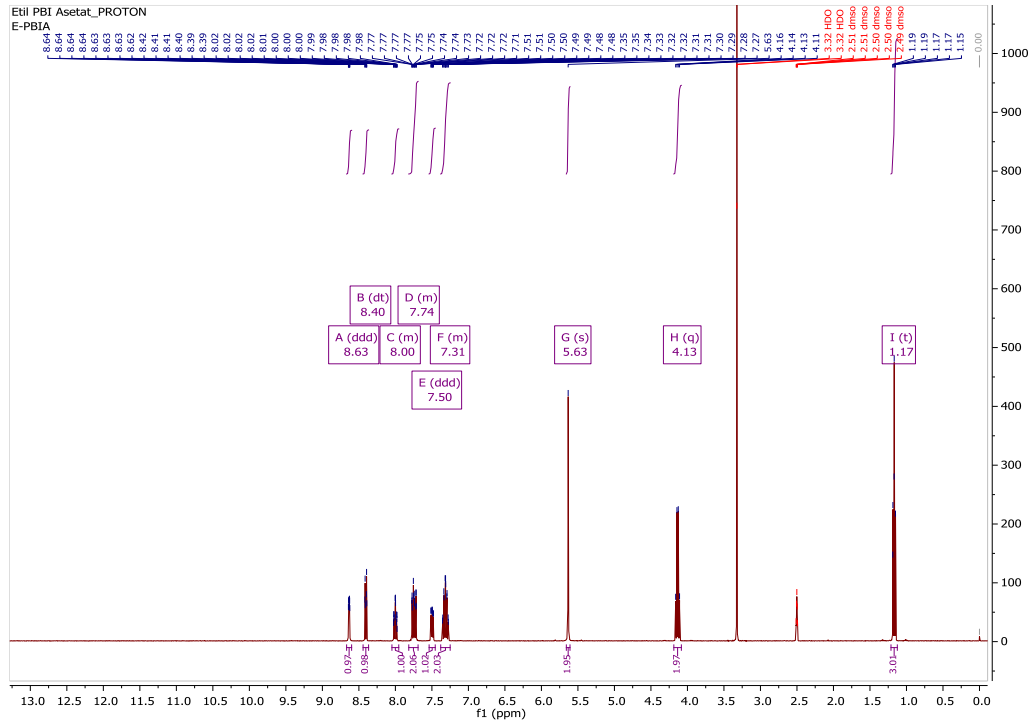
PBIAHA ve metal komplekslerine ait önemli IR pikleri Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. PBIAHA ve metal komplekslerine ait önemli IR pikleri

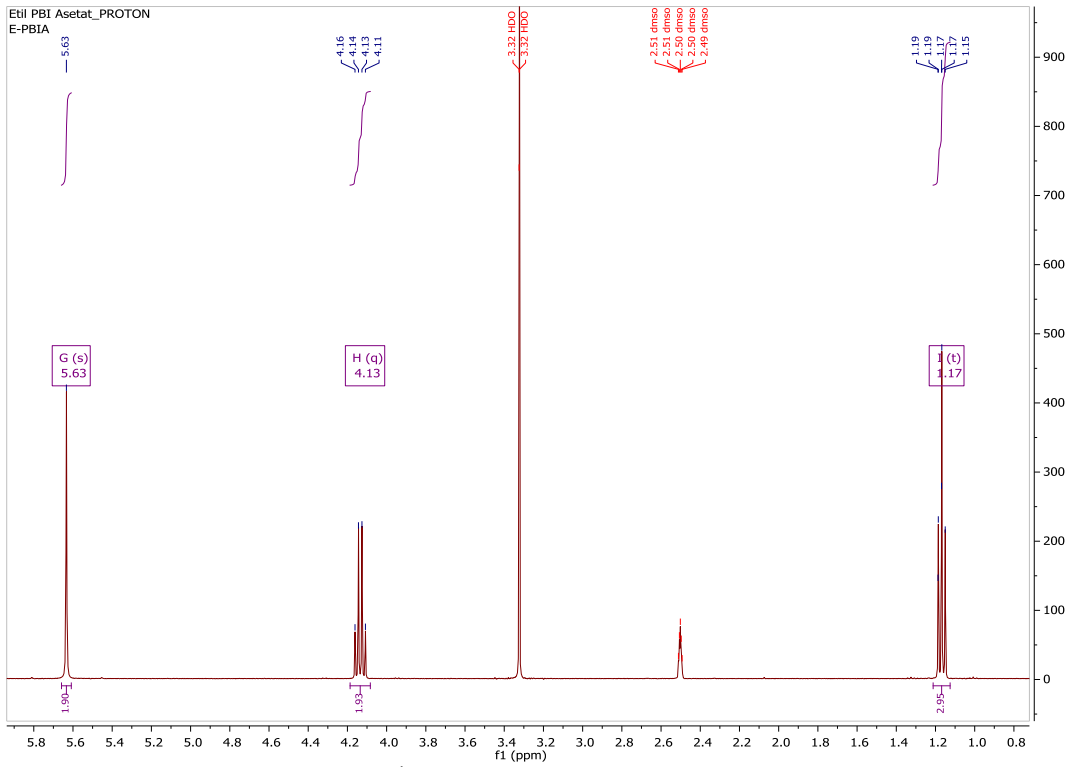
Bileşikler	ν (OH)	ν (NH)	ν (C=O)	ν (C=O) (Hidroksamit)	ν (C=N, C=C)
PBI	-	3056	-	-	1593-1399
EPBIA	-	-	1741	-	1593-1433
PBIAHA	-	3257	-	1663	1586-1443
[Co(PBIAH)(OH)]·3H ₂ O	3351	3201	-	1601	1479-1431
[Ni(PBIAH)(OH)]·2H ₂ O	3372	3201	-	1602	1509-1431
[Cu(PBIAH)(OH)]·1,5H ₂ O	3397	3265	-	1603	1549-1467
[Zn(PBIAH)(OH)]·2,5H ₂ O	3356	3200	-	1602	1507-1431
[Cd(PBIAH)(OH)]·1,5H ₂ O	3377	3200	-	1598	1504-1445

3.1.3. NMR Çalışmaları

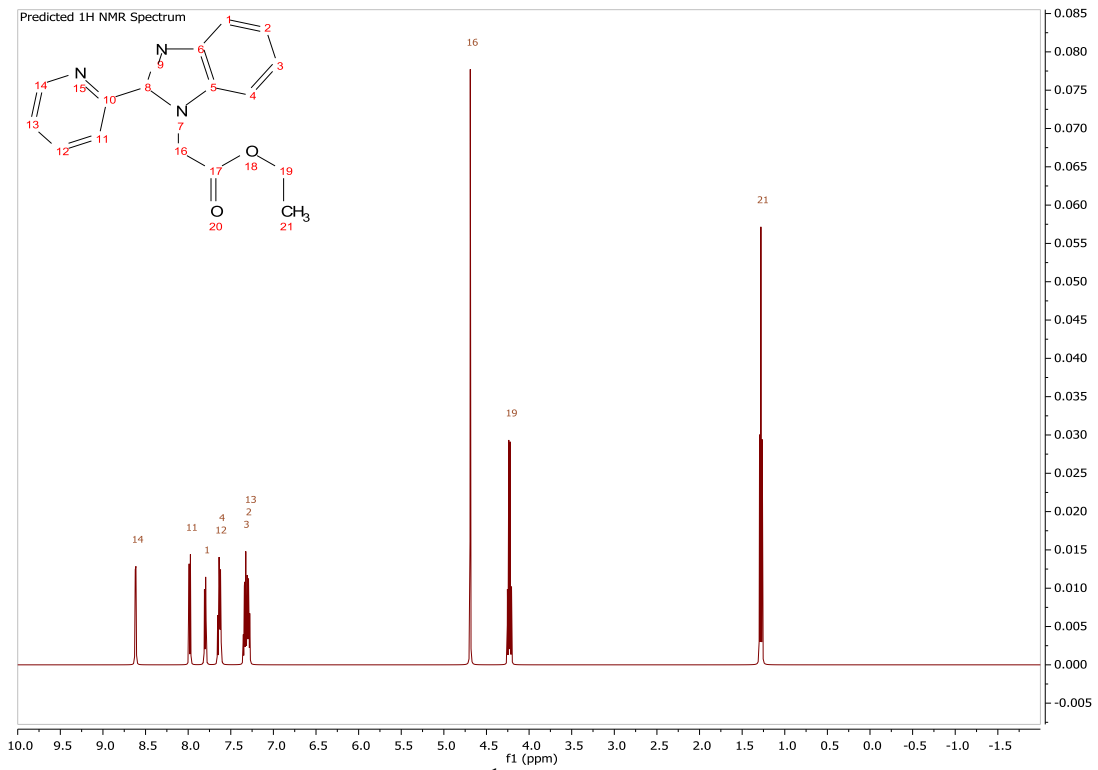
EPBIA ve PBIAHA moleküllerine ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR çalışmaları Şekil 39-47’de verilmiştir.



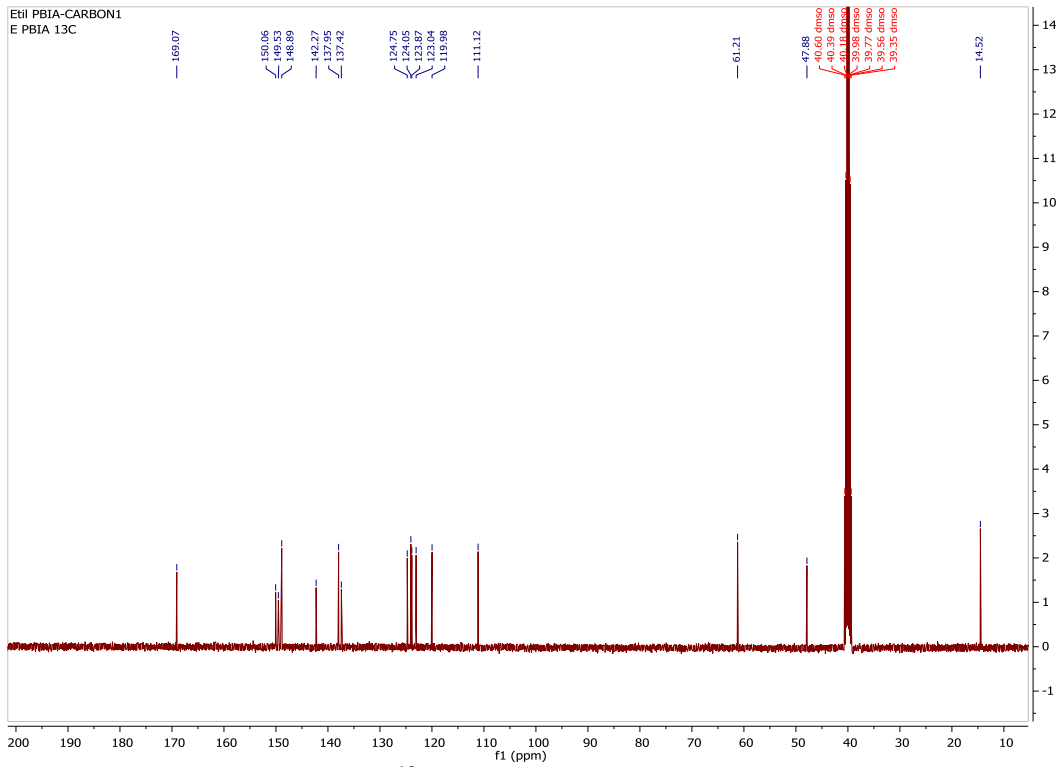
Şekil 39. EPBIA molekülünün ¹H-NMR spektrumu



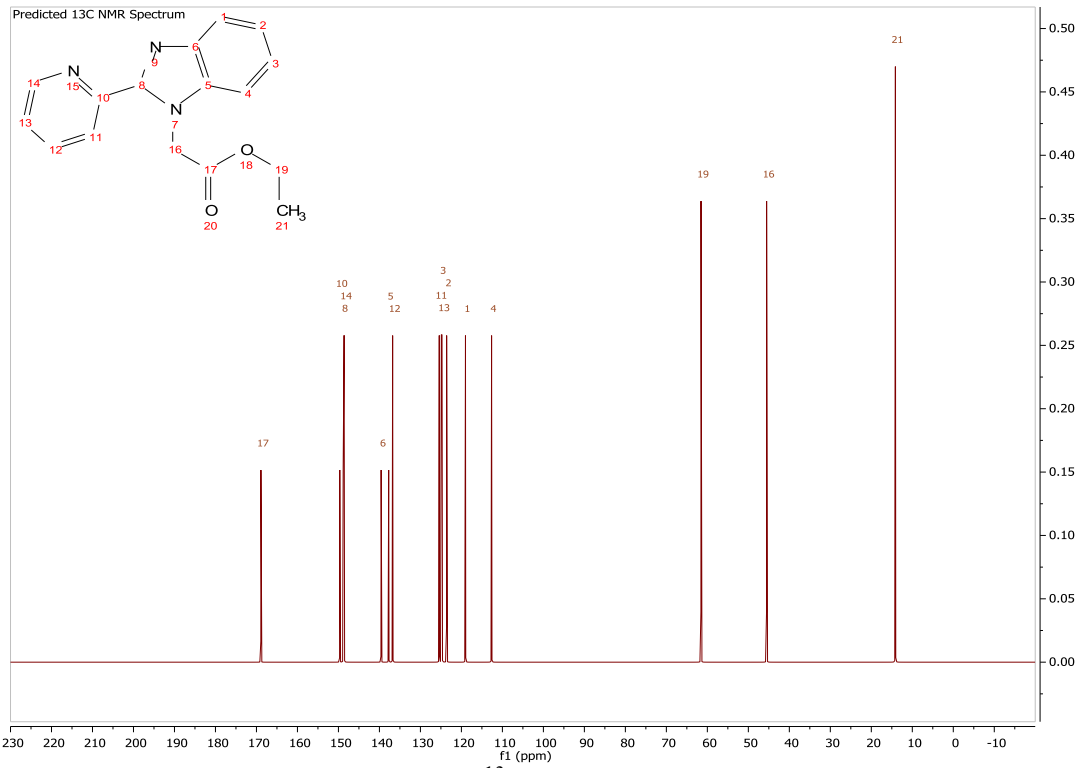
Şekil 40. EPBIA molekülünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun alifatik bölgesi



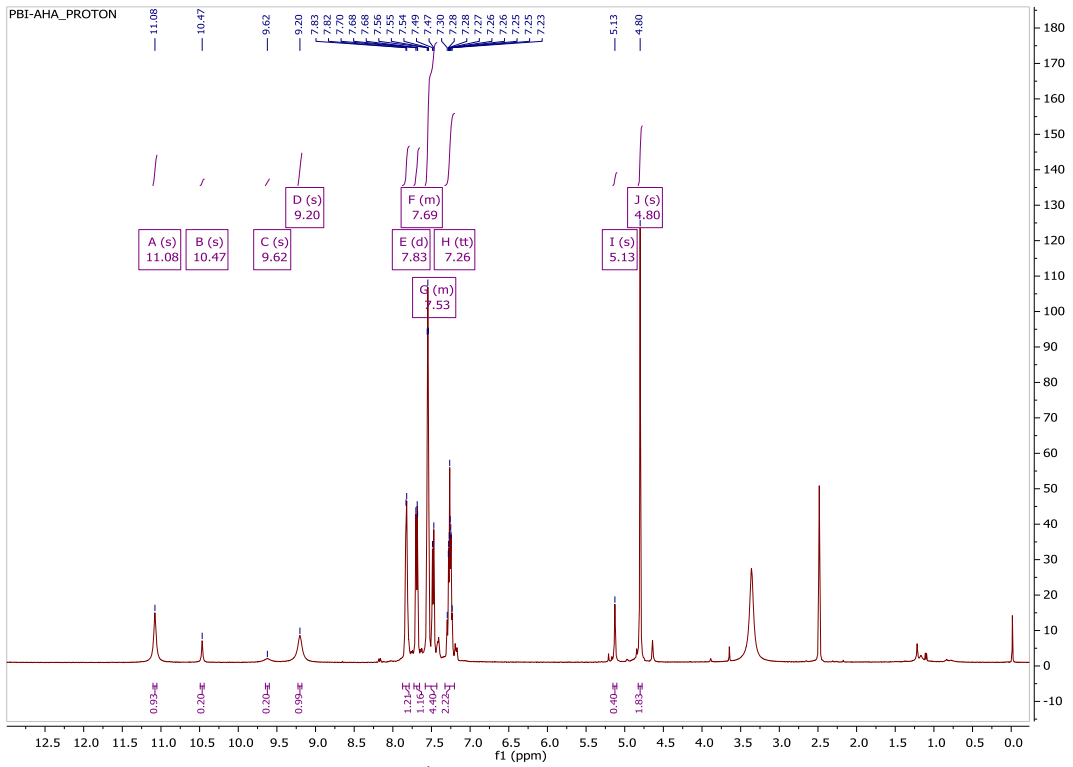
Şekil 41. EPBIA molekülünün teorik $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



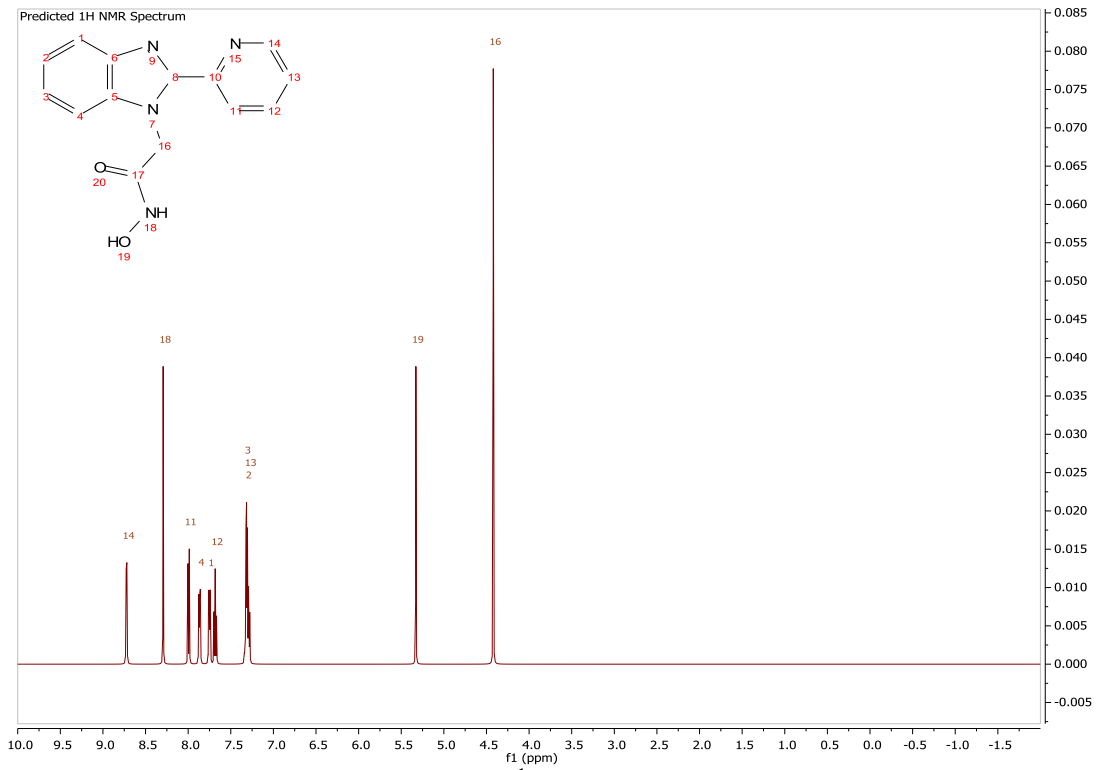
Şekil 42. EPBIA molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu



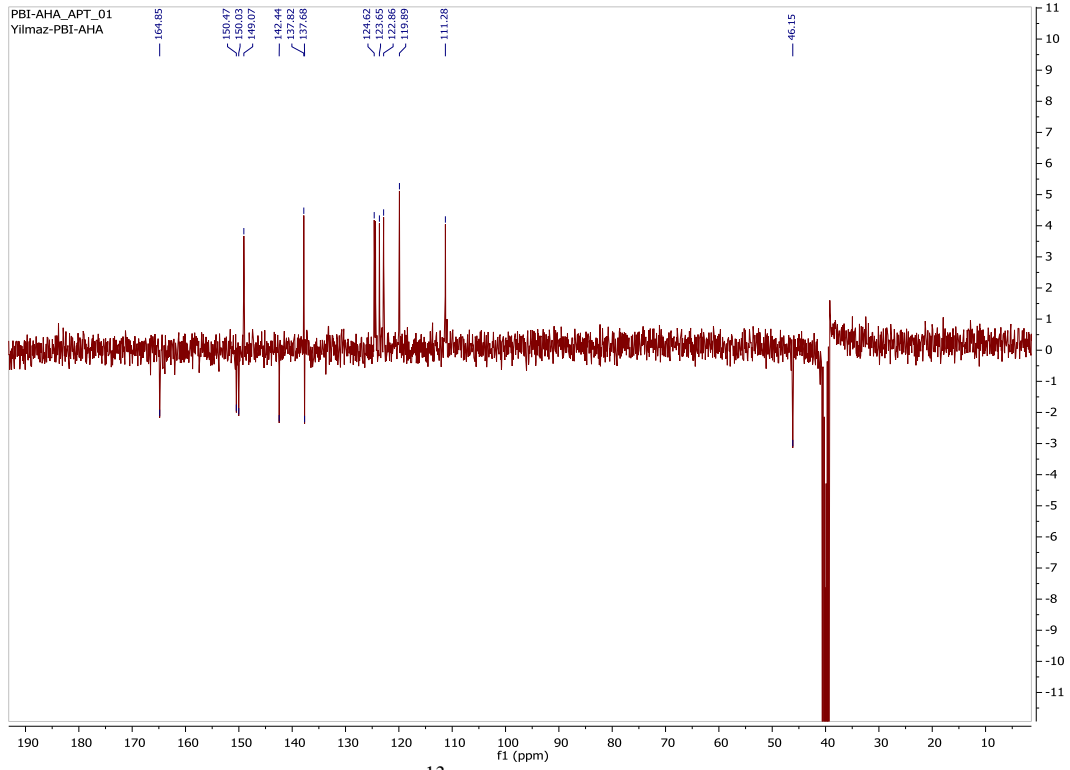
Şekil 43. EPBIA molekülünün teorik ^{13}C -NMR spektrumu



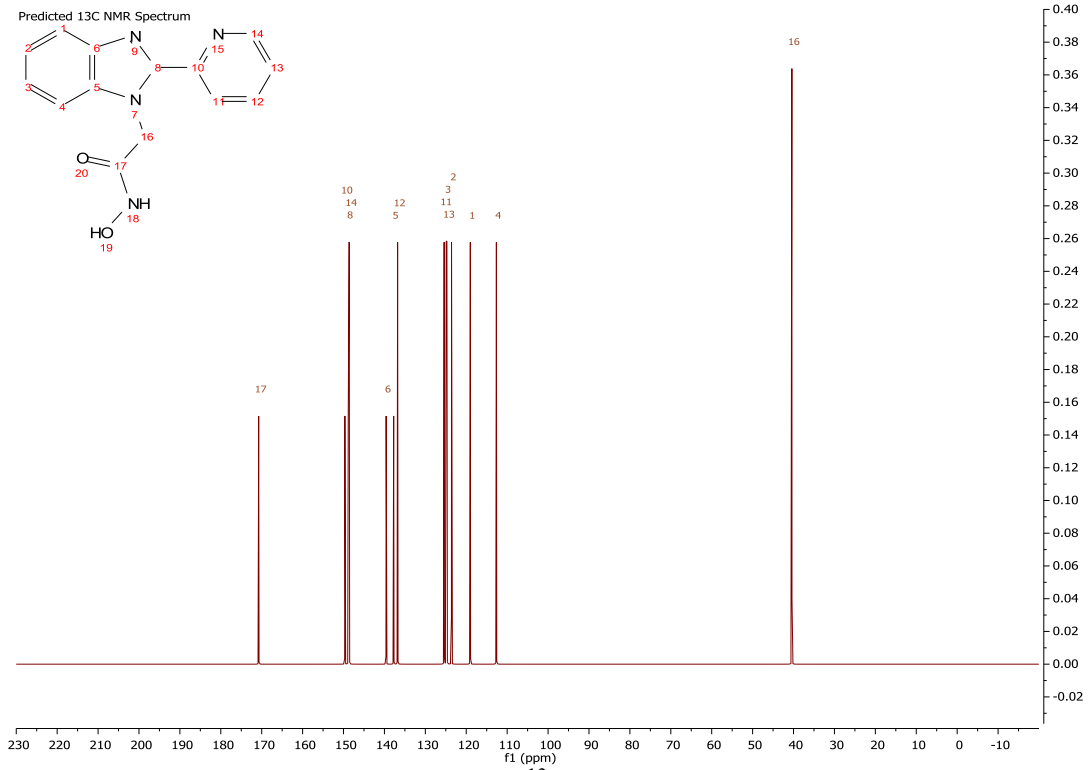
Şekil 44. PBI-AHA molekülünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 45. PBI-AHA molekülünün teorik $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 46. PBI-AHA molekülünün ^{13}C -NMR-APT spektrumu



Şekil 47. PBI-AHA molekülünün teorik ^{13}C -NMR spektrumu

EPBIA VE PBIAHA bileşiklerine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR-APT verileri Tablo 5 ve 6'da verilmiştir.

Tablo 5. EPBIA ve PBIAHA bileşiklerine ait ^1H -NMR verileri

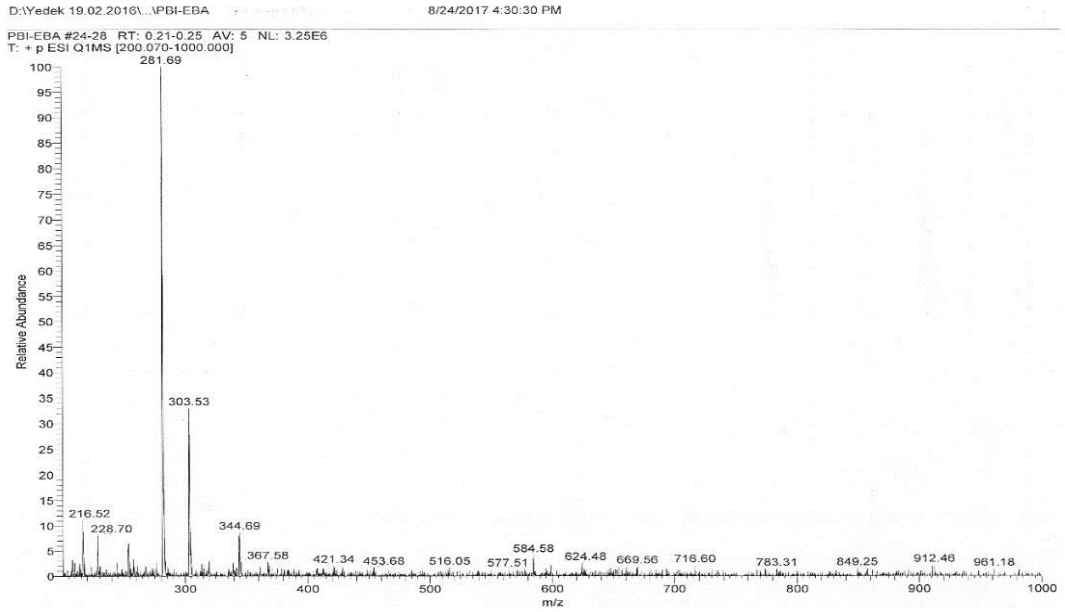
Bileşikler	O-H	N-H	C-H(aromatik)	C-H(alifatik)
EPBIA				5,63(s), 2H
	-	-	7,3-8,6	4,13 (q), 2H
				1,17 (t), 3H
PBIAHA	11,08 (s), 1H	9,20 (s), 1H	7,2-7,8	4,80(s), 2H

Tablo 6. EPBIA ve PBIAHA moleküllerine ait ^{13}C -NMR-APT verileri

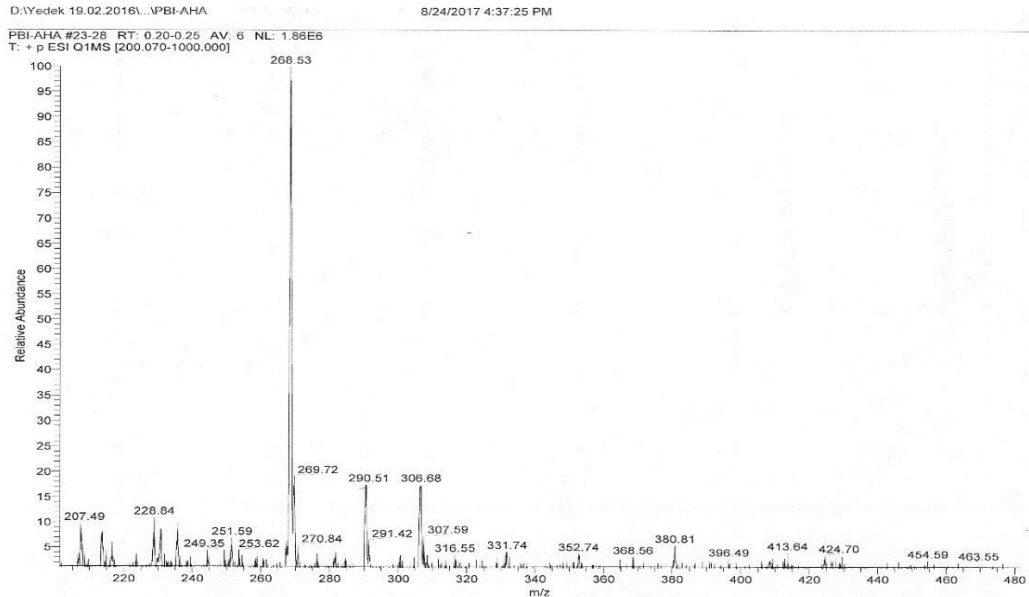
Bileşikler	-C-	-CH-	-CH ₂ -	-CH ₃
EPBIA	137,95	111,12	47,88	14,52
	142,27	119,98	61,21	
	149,53	123,04		
	150,06	123,87		
	169,07	124,05		
		124,75		
		137,42		
		148,89		
PBIAHA	137,82	111,28	46,15	
	142,44	119,89		
	150,03	122,89		
	150,47	123,65		
	164,85	124,62		
		137,68		
		149,07		

3.1.4. Kütle Çalışmaları

Kütle spektrumları metanol içerisinde alınmıştır. EPBIA ve PBIAHA'ya ait kütle spektrumları Şekil 48-49'da verilmiştir.



Şekil 48. EPBIA molekülüne ait kütle spektrumu



Şekil 49. PBIAHA molekülüne ait kütle spektrumu

3.1.5. Manyetik Çalışmalar

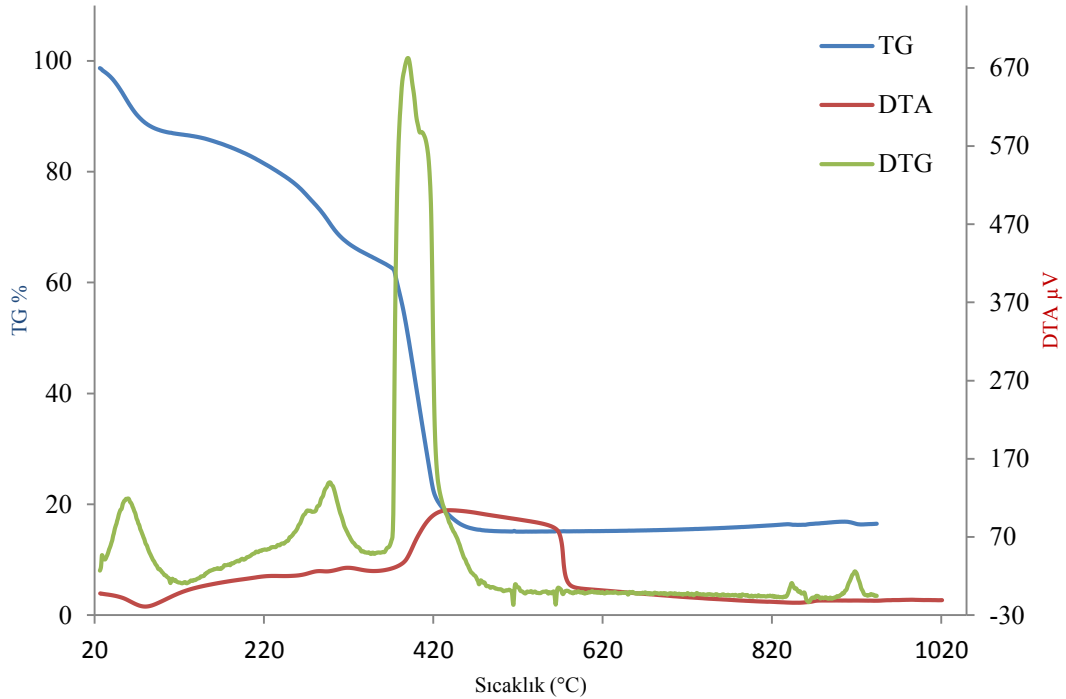
Elde edilen komplekslerin Bohr Magnetonu cinsinden teorik ve deneysel manyetik momentleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. PBIAHA molekülünün metal komplekslerinin manyetik özellikleri

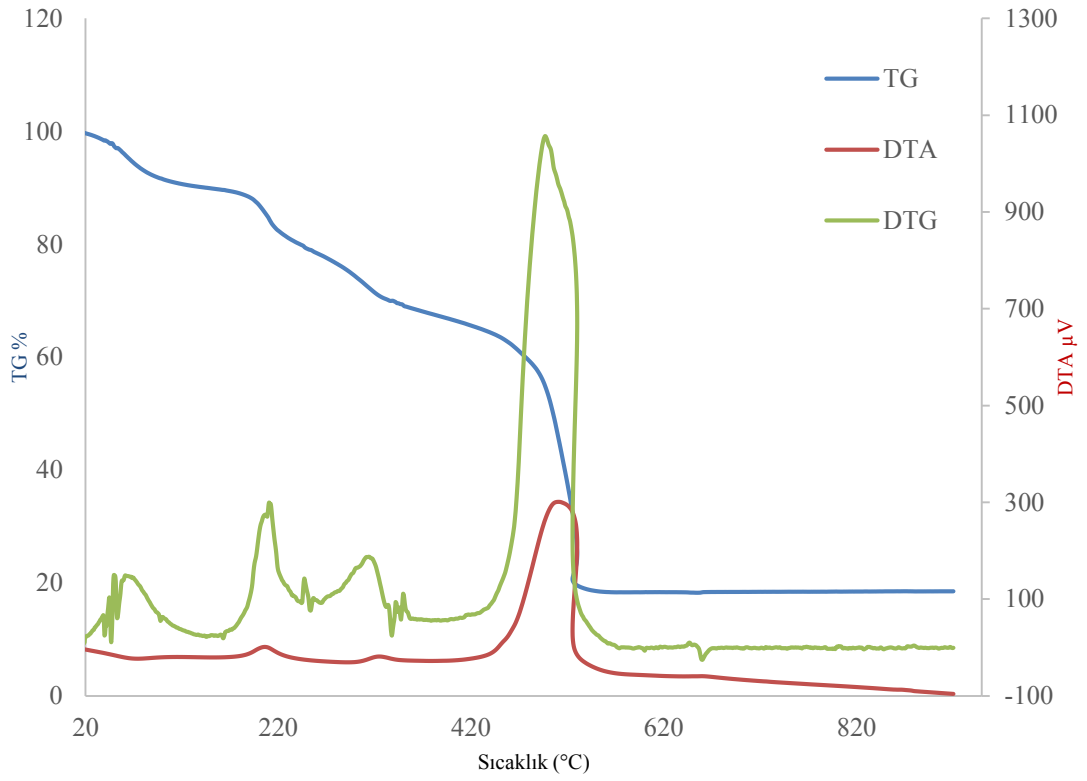
Bileşikler	Değerlik Tabakası	n	μ_s (hesaplanan) (B.M.)	μ_s (bulunan) (B.M.)
[Co(PBIAH)(OH)]·3H ₂ O	d ⁷	3	3,87	3,59
[Ni(PBIAH)(OH)]·2H ₂ O	d ⁸	2	2,82	3,19
[Cu(PBIAH)(OH)]·1,5H ₂ O	d ⁹	1	1,73	1,90
[Zn(PBIAH)(OH)]·2,5H ₂ O	d ¹⁰	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik
[Cd(PBIAH)(OH)]·1,5H ₂ O	d ¹⁰	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik

3.1.6. Termik Analiz Çalışmaları

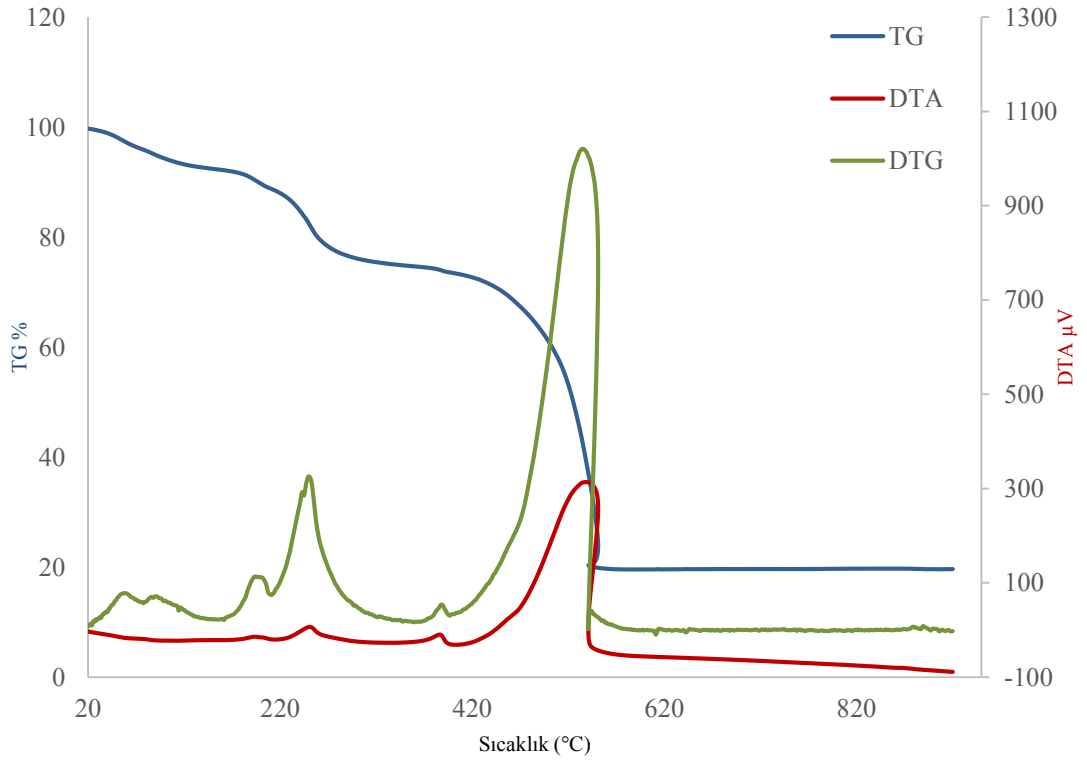
PBIAH molekülünün metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları Şekil 50-55’de verilmiştir.



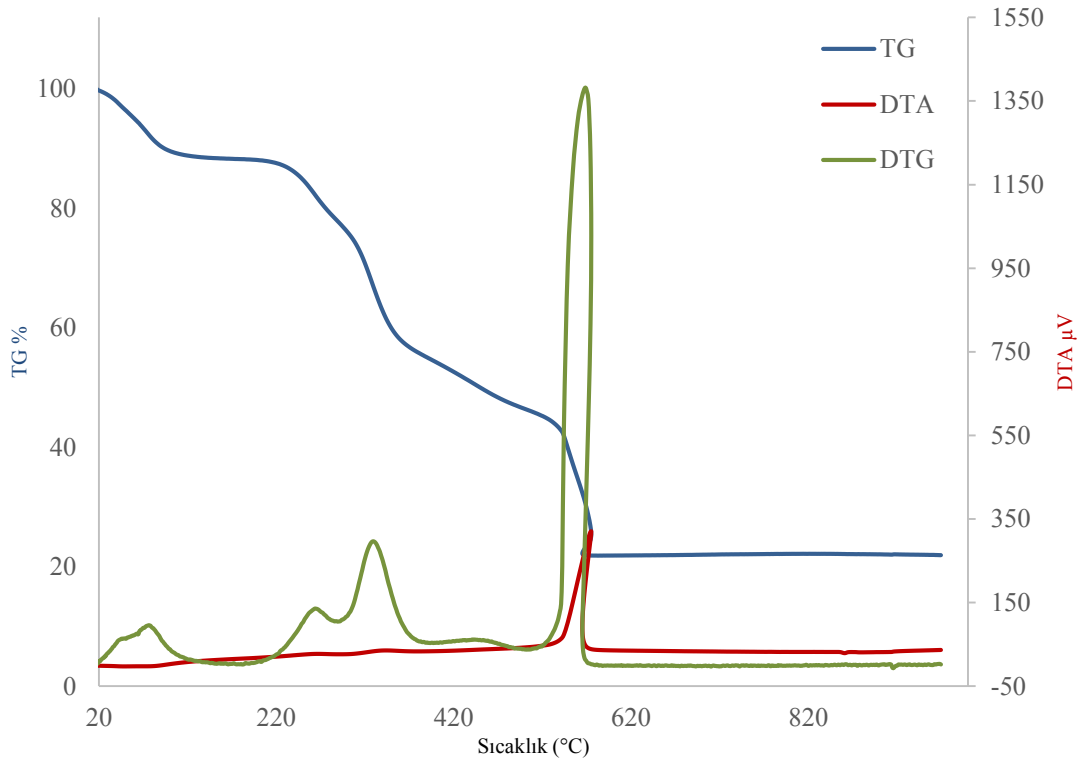
Şekil 50. [Co(PBIAH)(OH)]·3H₂O kompleksine ait termik analiz eğrileri



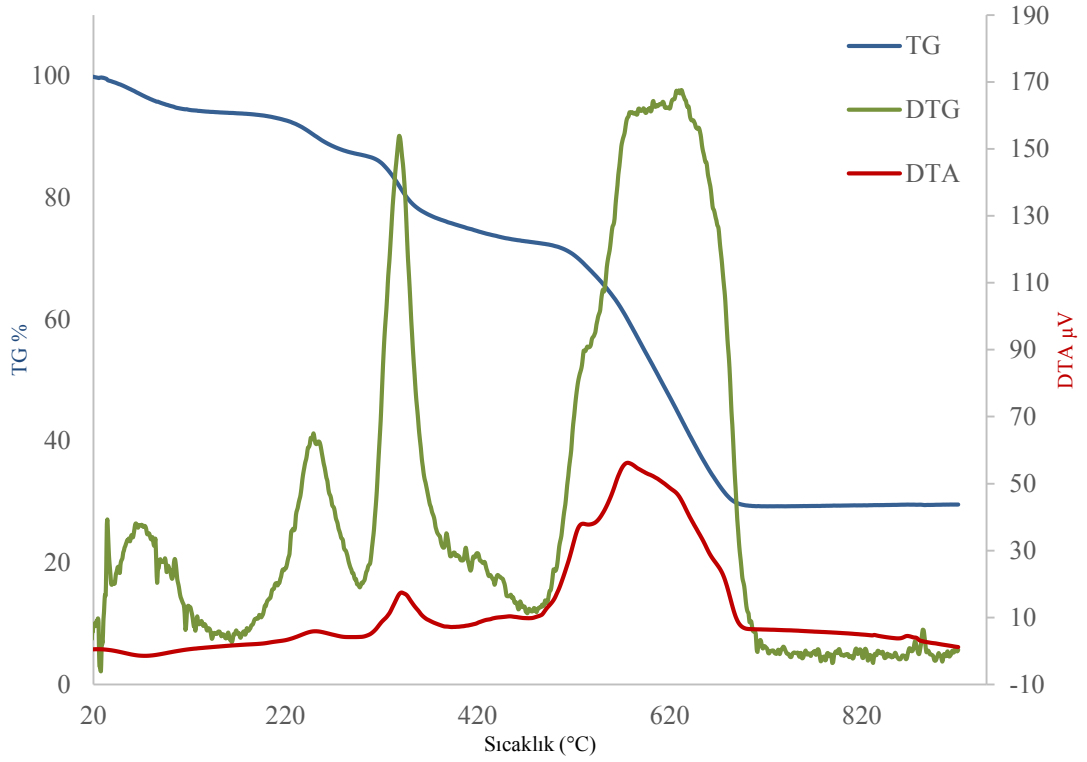
Şekil 51. [Ni(PBIAH)(OH)]·2H₂O kompleksine ait termik analiz eğrileri



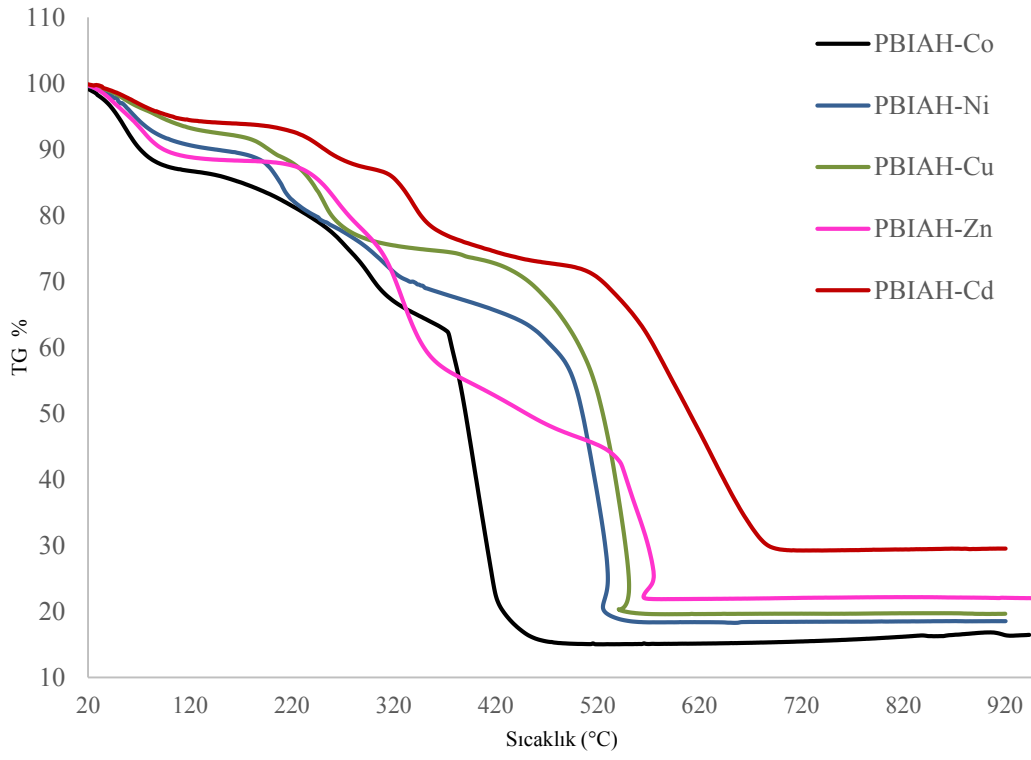
Şekil 52. [Cu(PBIAH)(OH)]·1,5H₂O kompleksine ait termik analiz eğrileri



Şekil 53. [Zn(PBIAH)(OH)]·2,5H₂O kompleksine ait termik analiz eğrileri



Şekil 54. [Cd(PBIAH)(OH)]·1,5H₂O kompleksine ait termik analiz eğrileri



Şekil 55. PBIHA-metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması

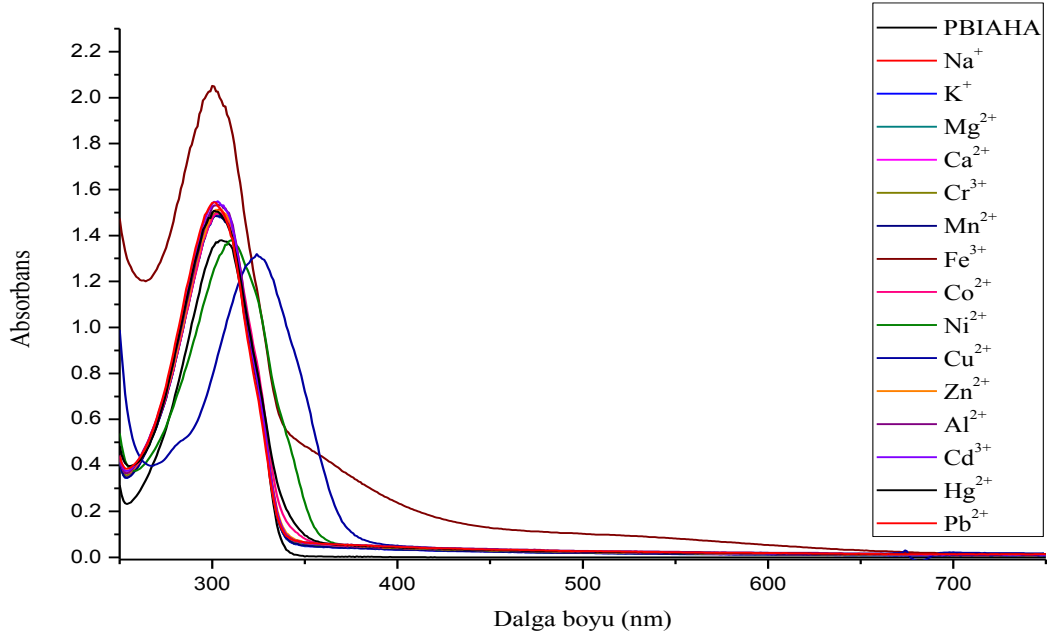
PBIAHA bileşiğinin metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. PBIAHA bileşiğinin metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları

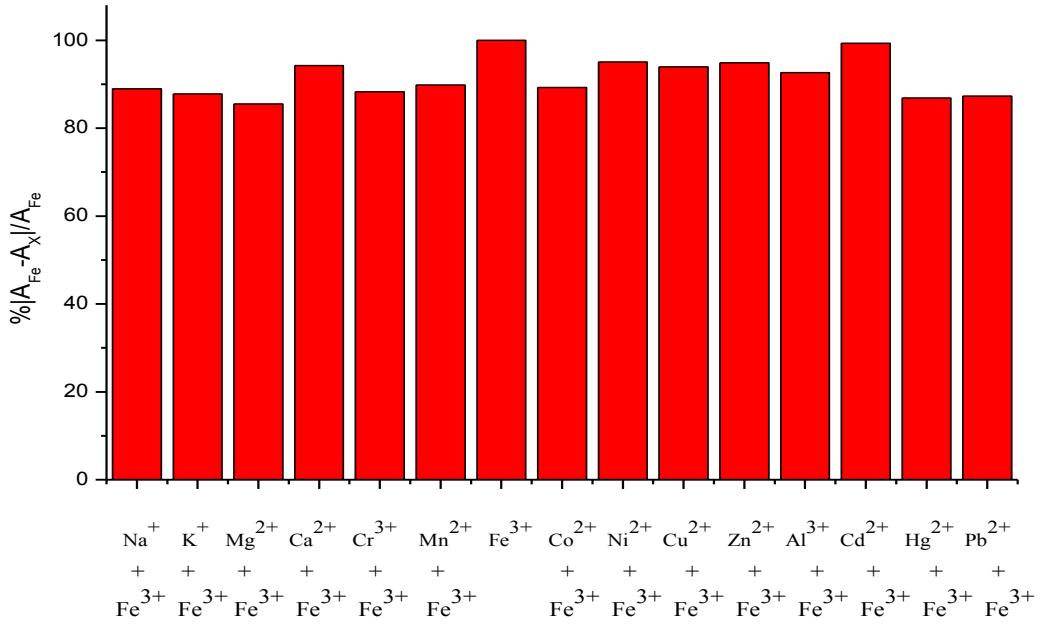
Bileşikler	Bozunma Basamağı	Sıcaklık Aralığı (°C)	DTA _{max} (°C)	Ayrılan Grup	Ağırl. kaybı %		Topl. kayıp %		Bozunma ürünü
					Bulun. Hesapl.	Bulun. Hesapl.	Bulun. Hesapl.	Bulun. Hesapl.	
[Co(PBIAH)(OH)]·3H ₂ O	1	30,2-231,4	62,7 (+)	3 H ₂ O	13,1	13,6			[Co(PBIAH)(OH)]
	2	278,5-578,5	303,5 (-) 392,4 (-)	(PBIAHA)	68,4	67,5	81,5	81,1	CoO
[Ni(PBIAH)(OH)]·2H ₂ O	1	31,7-176,9	67,9 (+)	2 H ₂ O	9,8	9,5			[Ni(PBIAH)(OH)]
	2	227,5-574,3	321,5 (-) 503 (-)	(PBIAHA)	71,6	70,7	81,4	80,2	NiO
[Cu(PBIAH)(OH)]·1,5H ₂ O	1	23-172,3	86 (+)	1,5 H ₂ O	7,1	7,2			[Cu(PBIAH)(OH)]
	2	240-619,5	252 (-) 538 (-)	(PBIAHA)	73,1	71,5	80,2	78,7	CuO
[Zn(PBIAH)(OH)]·2,5H ₂ O	1	30,3-210,8	81,2 (+)	2,5 H ₂ O	11,6	11,4			[Zn(PBIAH)(OH)]
	2	260-589,6	335,7 (-) 571,7 (-)	(PBIAHA)	66,6	67,9	78,2	79,3	ZnO
[Cd(PBIAH)(OH)]·1,5H ₂ O	1	23-233,3	76,3 (+)	1,5H ₂ O	6,0	6,3			[Cd(PBIAH)(OH)]
	2	283,7-646,6	256,7 (-) 340,3 (-) 635,8 (-)	(PBIAHA)	64,5	63,3	70,5	69,6	CdO

3.1.7. PBlAHA Molekölüne Ait Metal Tayin alışmaları

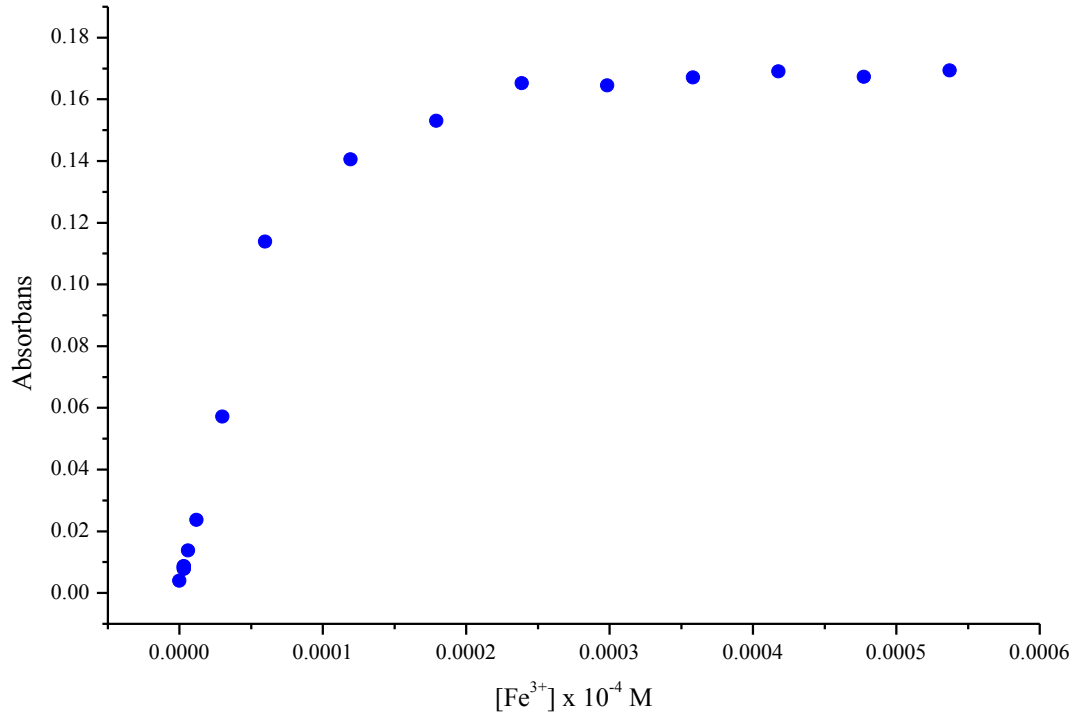
PBlAHA bileşinin metal tayin alışmaları Şekil 56-59'da verilmiştir.



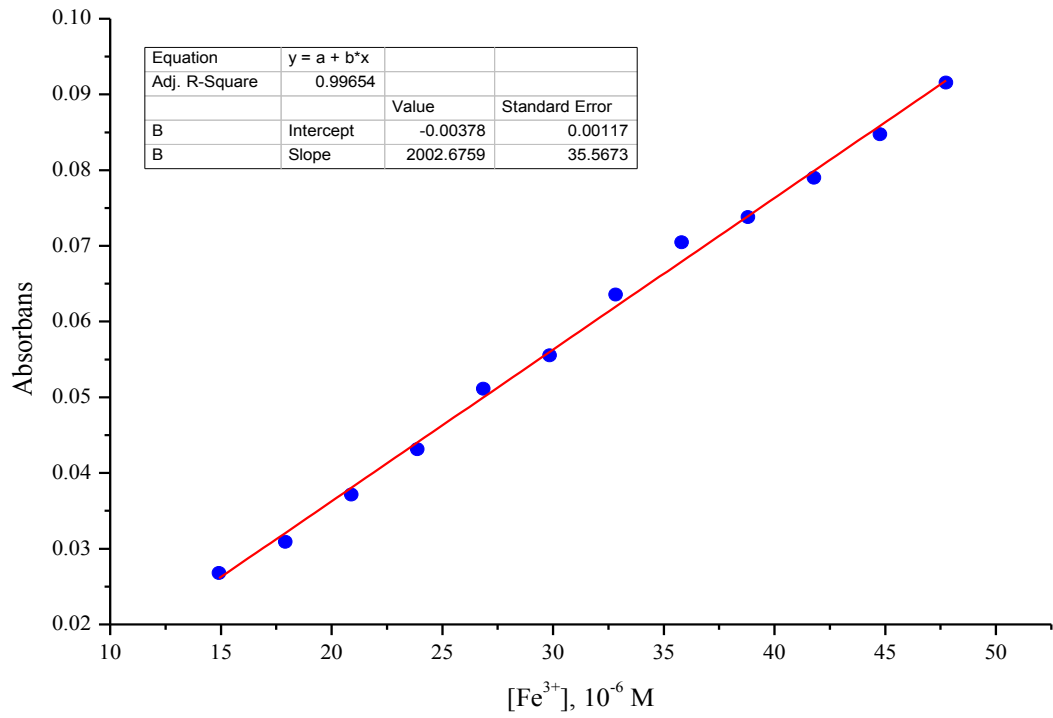
Şekil 56. PBlAHA-metal çözeltilerine ait spektrofotometrik sonuçlar



Şekil 57. Fe³⁺+Mn²⁺ ortamında PBlAHA molekülünün Fe³⁺ iyonuna seçiciliği



Şekil 58. PBIAHA molekülünün Fe(III) iyonu ile titrasyonuna ait kalibrasyon eğrisi



Şekil 59. PBIAHA bileşiğinin Fe(III) iyonu için doğrusal çalışma aralıkları

3.2. PBIBHA ve Metal Kompleksleri İle İlgili Bulgular

PBIBHA ve metal komplekslerinin yapıları elementel analiz, IR spektroskopisi, NMR spektroskopisi ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatıldı. Ayrıca, komplekslerin termik ve manyetik özellikleri belirlendi.

3.2.1. Elementel Analiz Çalışmaları

PBIBHA ve metal komplekslerinin renk, verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 9’de verilmiştir.

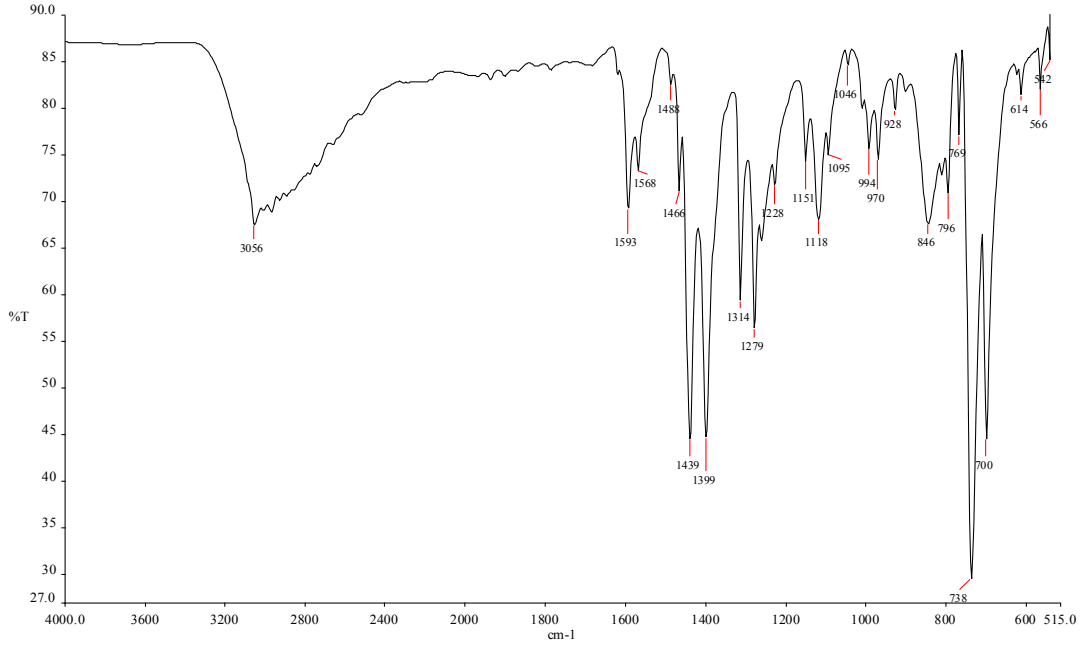
Tablo 9. PBIBHA ve metal komplekslerinin elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Renk	M.A (g/mol)	Verim	C	% H	N
PBIEBB $C_{18}H_{19}N_3O_2$	Krem	309,37	93	69,64 (69,88)	6,32 (6,18)	13,77 (13,58)
PBIBHA $C_{16}H_{16}N_4O_2$	Krem	298,13	83	64,52 (64,85)	5,27 (5,44)	18,66 (18,91)
[Co(PBIBH)(OH)]·2,5H₂O $C_{16}H_{21}N_4O_{5,5}Co$	Koyu Kahverengi	416,30	74	46,52 (46,16)	4,82 (5,08)	13,32 (13,46)
[Ni(PBIBH)(OH)]·2H₂O $C_{16}H_{20}N_4O_4Ni$	Açık Yeşil	407,07	62	47,09 (47,21)	4,79 (4,95)	13,56 (13,80)
[Cu(PBIBH)(OH)]·2,5H₂O $C_{16}H_{21}N_4O_{4,5}Cu$	Yeşil	420,92	51	45,48 (45,66)	4,31 (5,02)	13,48 (13,31)
[Zn(PBIBH)(OH)]·1,5H₂O $C_{16}H_{19}N_4O_{3,5}Zn$	Beyaz	403,76	65	47,88 (47,48)	4,96 (4,73)	14,08 (13,84)
[Cd(PBIBH)₂]·2,5H₂O $C_{32}H_{35}N_8O_{6,5}Cd$	Krem	748,09	63	50,67 (51,38)	4,72 (4,71)	15,06 (14,98)

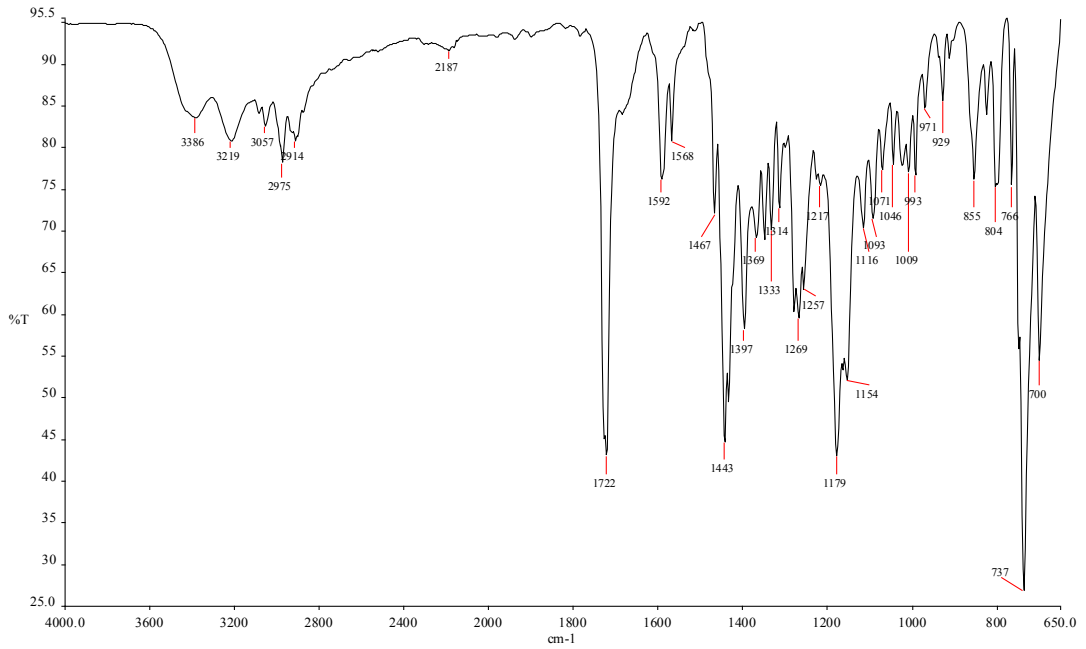
*Parantez içinde yazılan değerler teorik değerlerdir.

3.2.2. İnfrared (IR) Çalışmaları

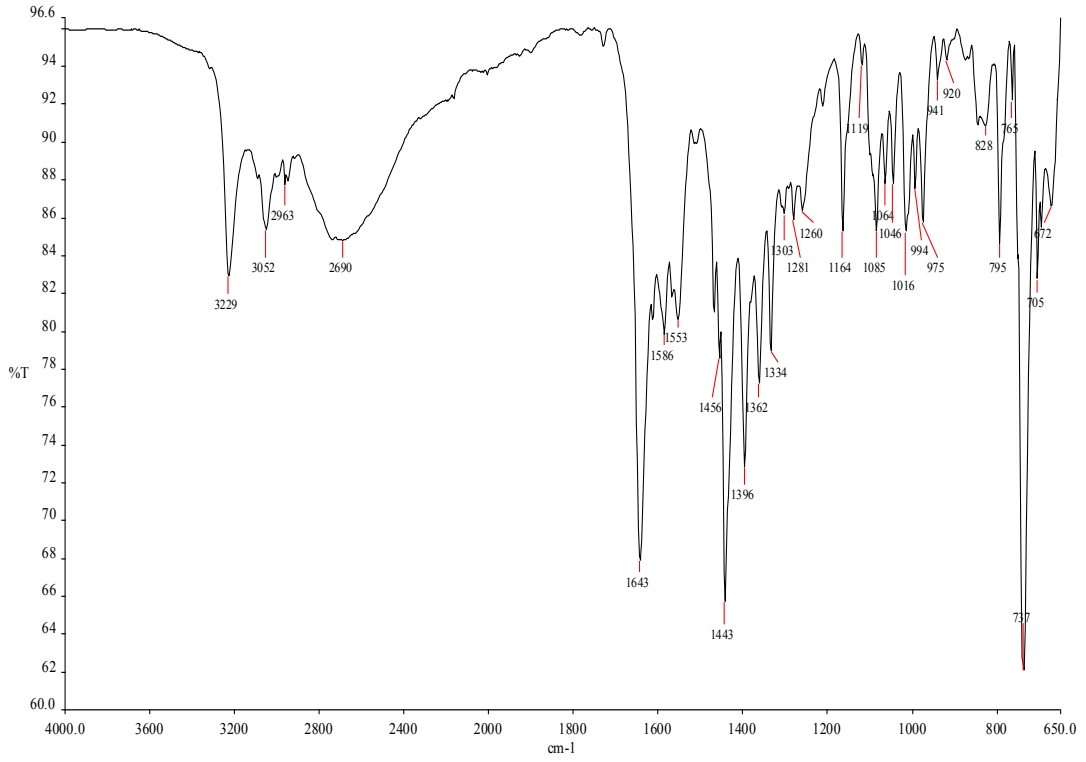
PBI, EPBIB ve PBIBHA moleküllerine ait IR spektrumlar Şekil 60-63'de verilmektedir.



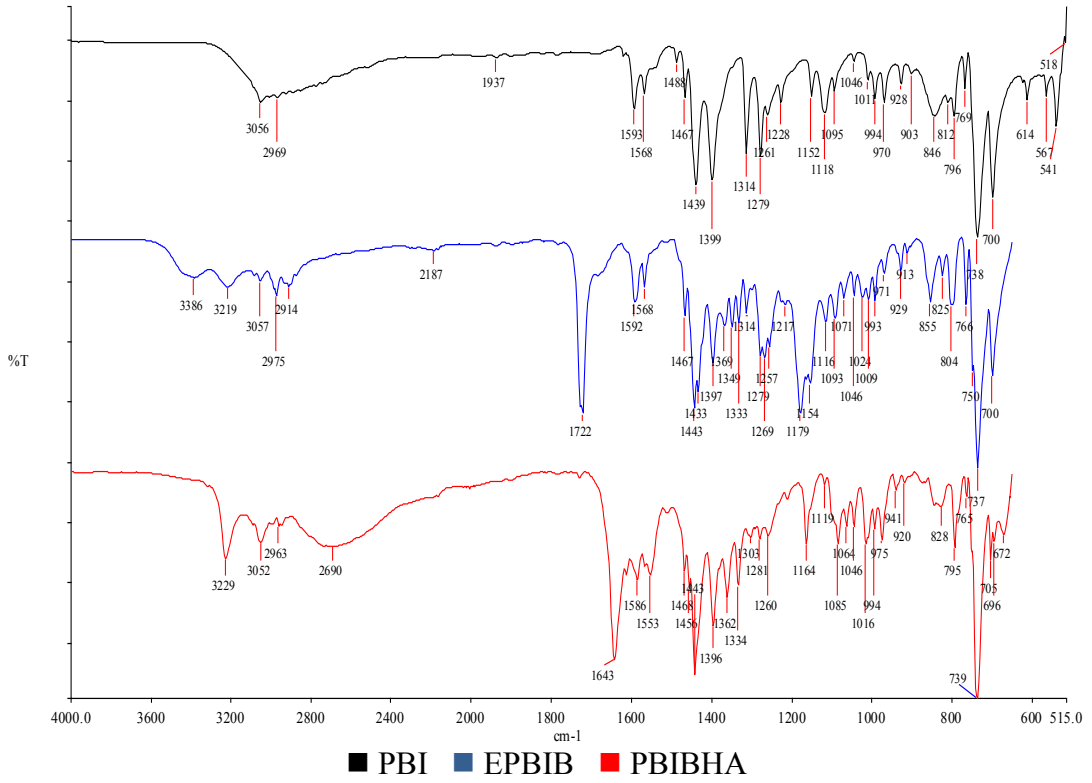
Şekil 60. PBI molekülüne ait IR spektrumu



Şekil 61. EPBIB molekülüne ait IR spektrumu

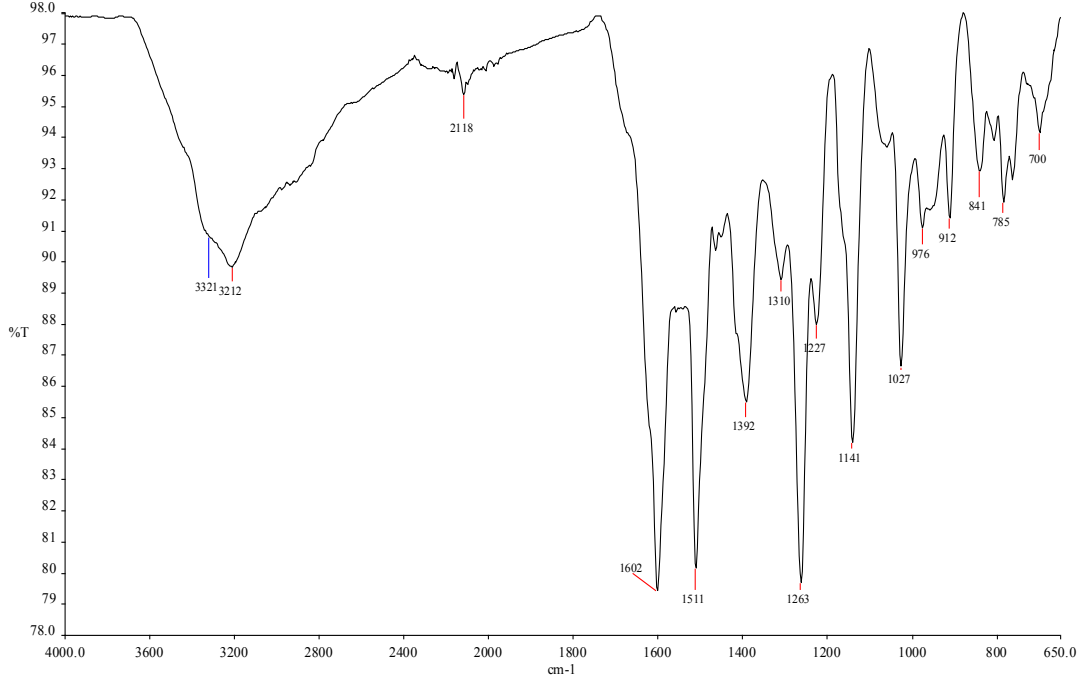


Şekil 62. PBIBHA molekülüne ait IR spektrumu

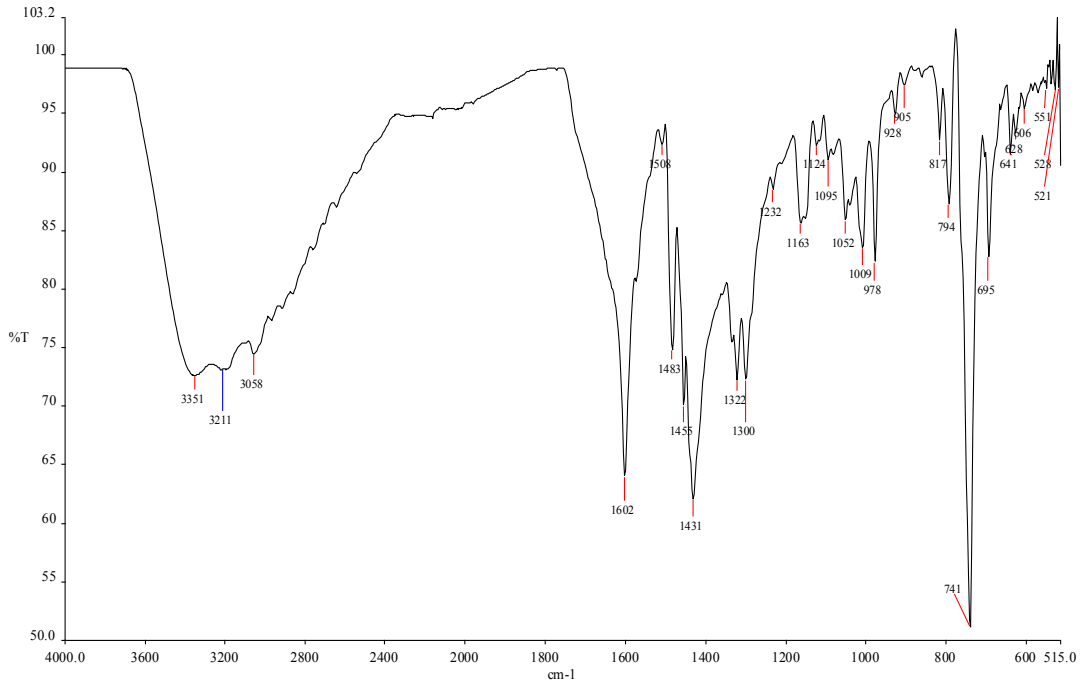


Şekil 63. PBI, EPBIB, PBIBHA moleküllerine ait IR spektrumları

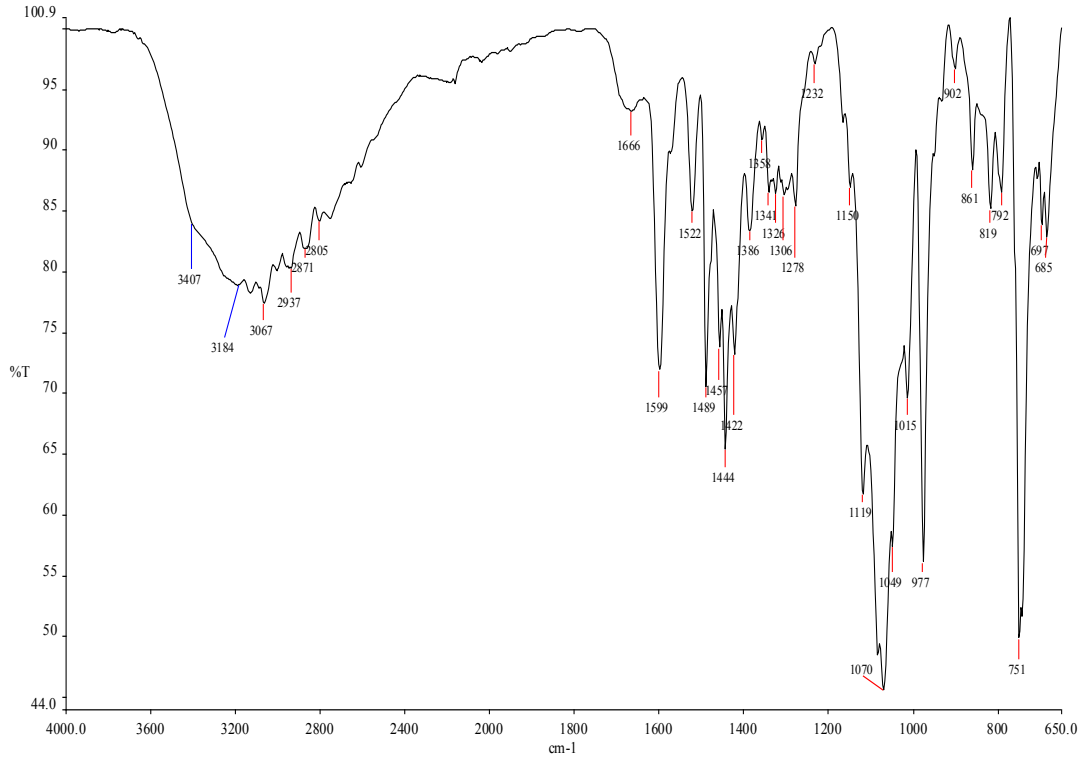
PBIBHA'nın metal komplekslerine ait IR spektrumları Şekil 64-69'da verilmektedir.



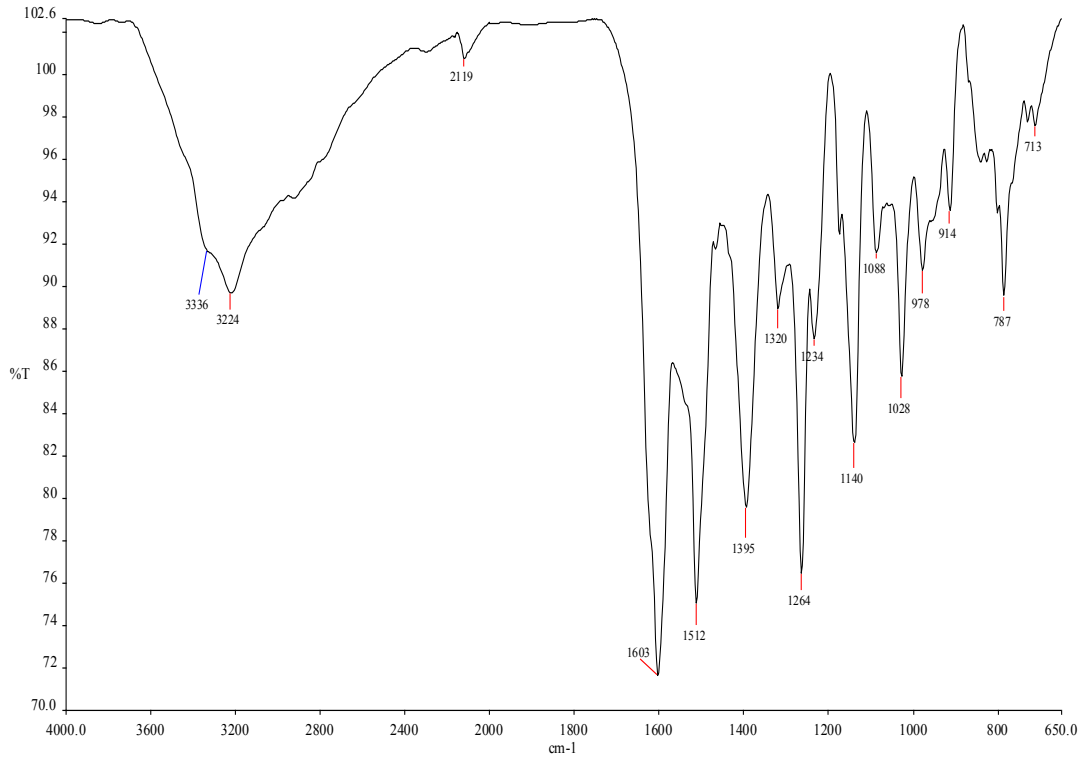
Şekil 64. [Co(PBIBH)(OH)]·2,5H₂O kompleksine ait IR spektrumu



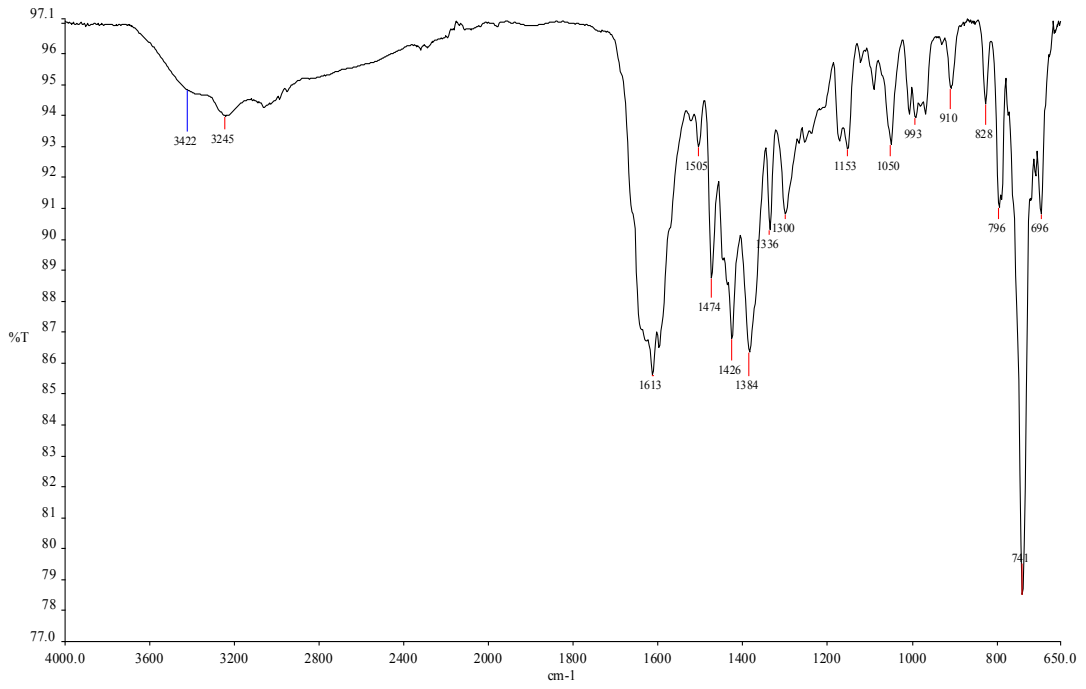
Şekil 65. [Ni(PBIBH)(OH)]·2H₂O kompleksine ait IR spektrumu



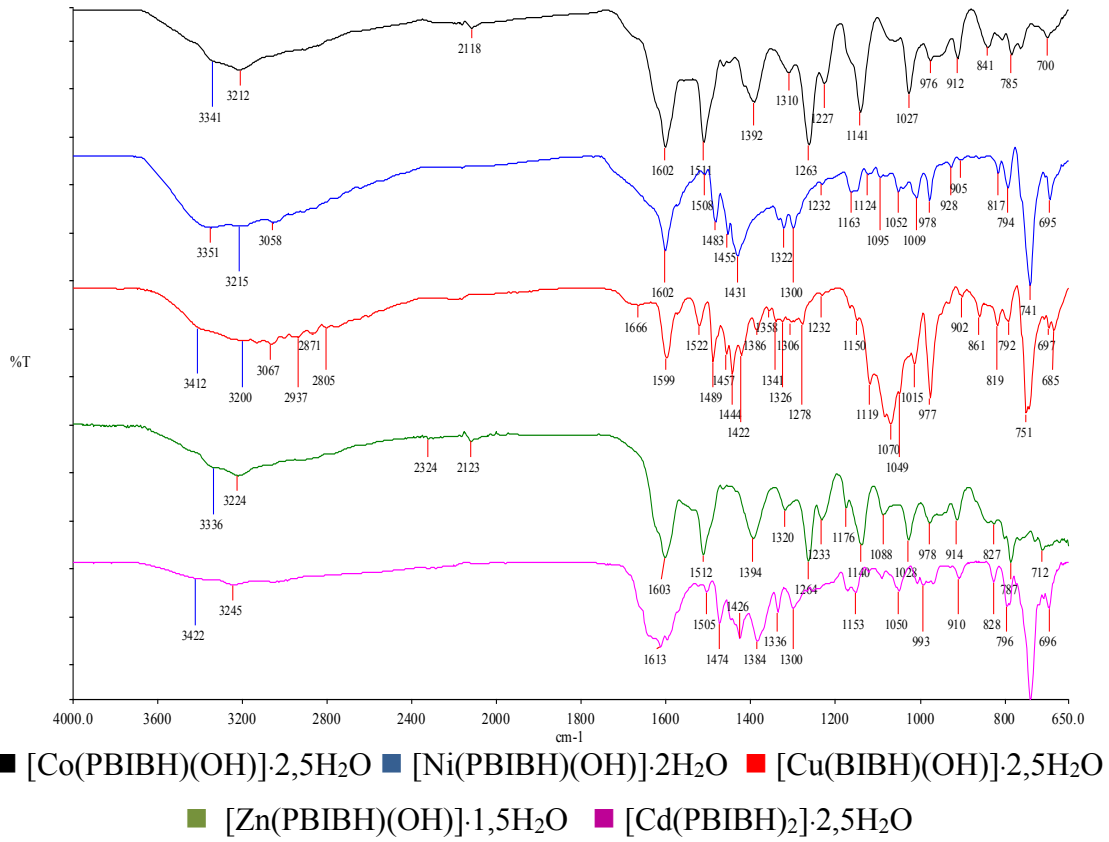
Şekil 66. [Cu(PBIBH)(OH)]·2,5H₂O kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 67. [Zn(PBIBH)(OH)]·1,5H₂O kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 68. $[\text{Cd}(\text{PBIBH})_2] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 69. PBIBHA komplekslerinin IR spektrumlarının karşılaştırılması

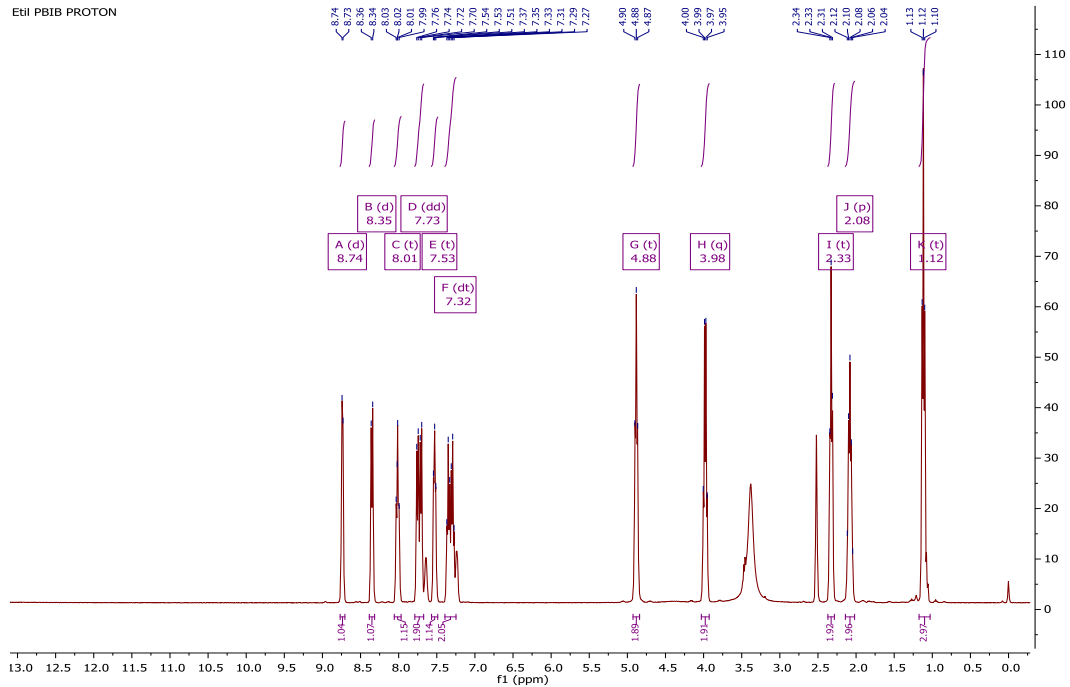
PBIBHA ve metal komplekslerine ait önemli IR pikleri Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. PBIBHA ve metal komplekslerine ait önemli IR pikleri

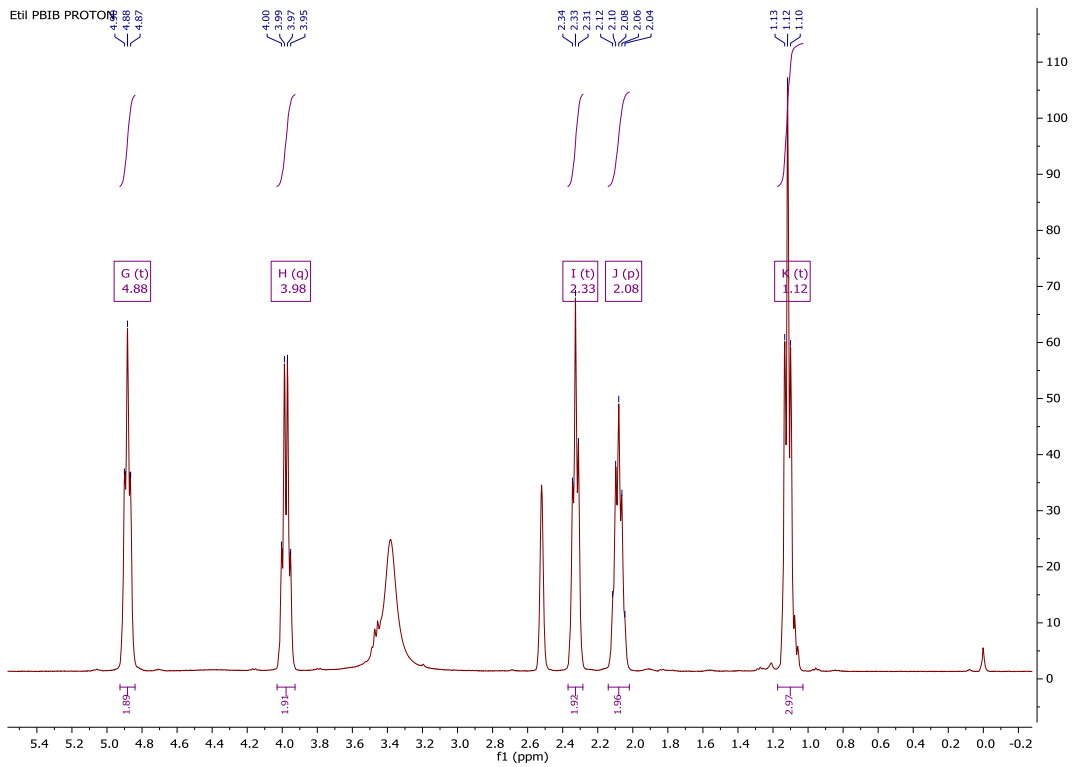
Bileşikler	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C=O})$ (Ester)	$\nu(\text{C=O})$ (Hidroksamat)	$\nu(\text{C=N, C=C})$
PBI		3056	-	-	1593-1439
EPBIB		-	1741	-	1592-1443
PBIBHA		3229	-	1643	1568-1456
[Co(PBIBH)(OH)]·2,5H₂O	3341	3212	-	1602	1511-1392
[Ni(PBIBH)(OH)]·2H₂O	3351	3215	-	1602	1483-1455
[Cu(PBIBH)(OH)]·2,5H₂O	3412	3200	-	1599	1522-1457
[Zn(PBIBH)(OH)]·1,5H₂O	3336	3224	-	1603	1512-1395
[Cd(PBIBH)₂]·2,5H₂O	3422	3245	-	1602	1505-1426

3.2.3. NMR Çalışmaları

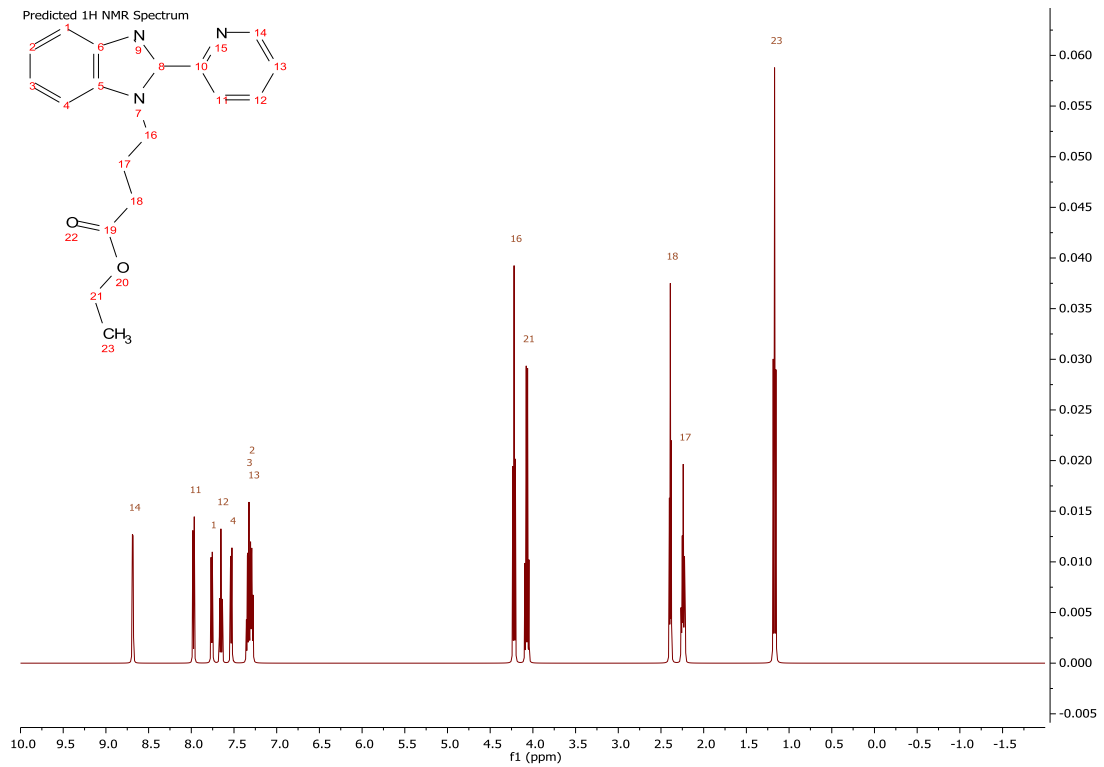
EPBIB ve PBIBHA moleküllerine ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR çalışmaları Şekil 70-78’de verilmiştir.



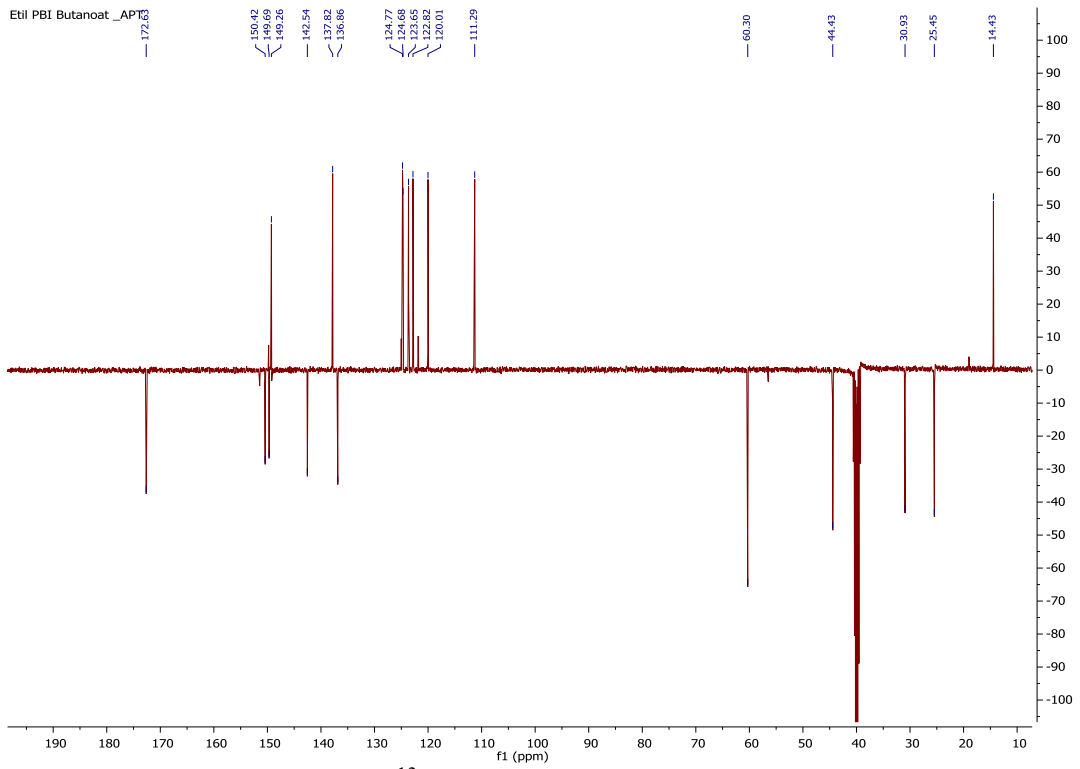
Şekil 70. EPBIB molekülünün ¹H-NMR spektrumu



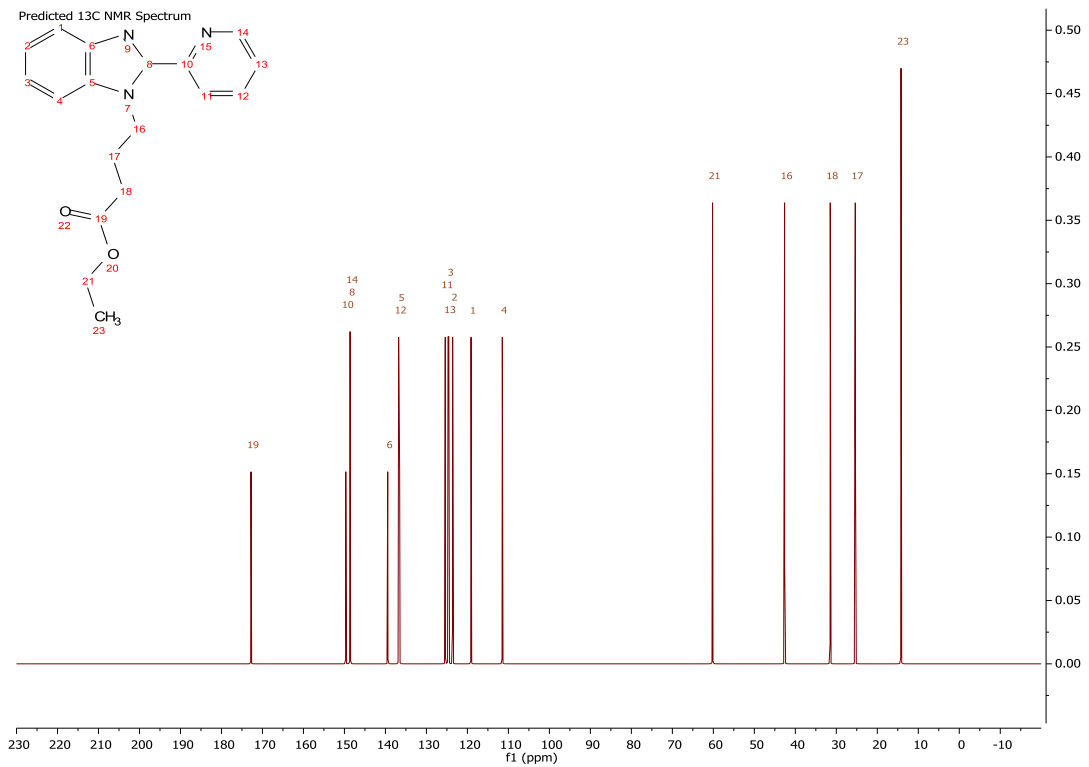
Şekil 71. EPBIB molekülünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun alifatik bölgesi



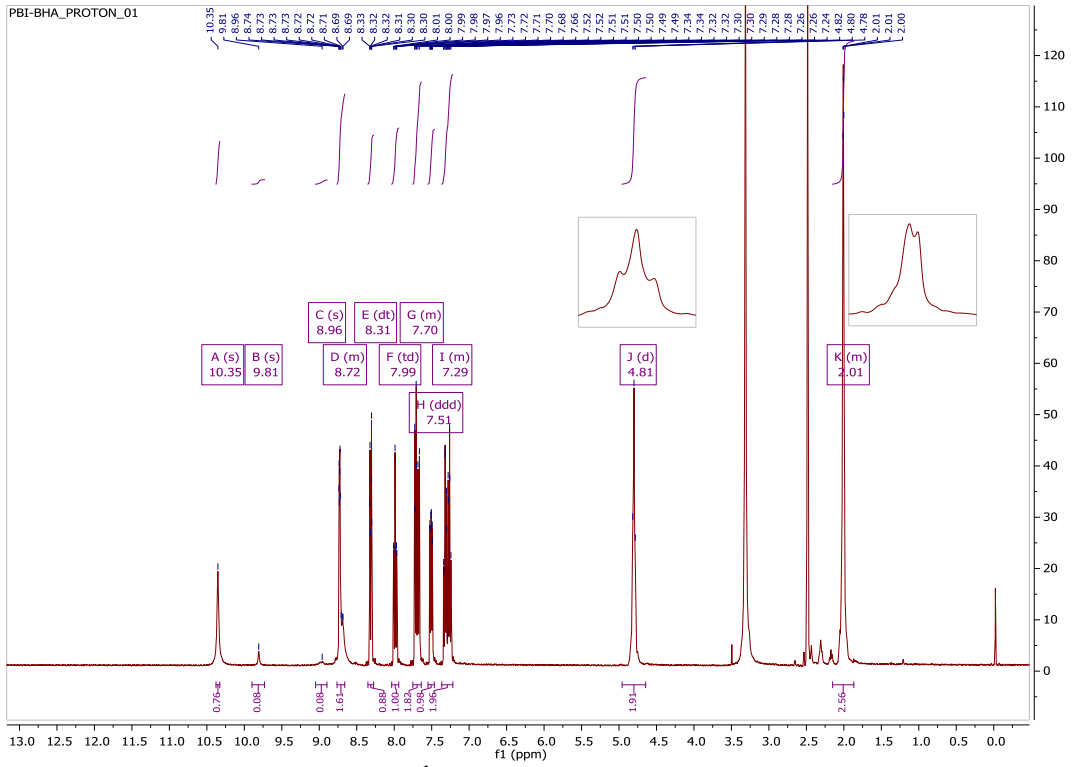
Şekil 72. EPBIB molekülünün teorik $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



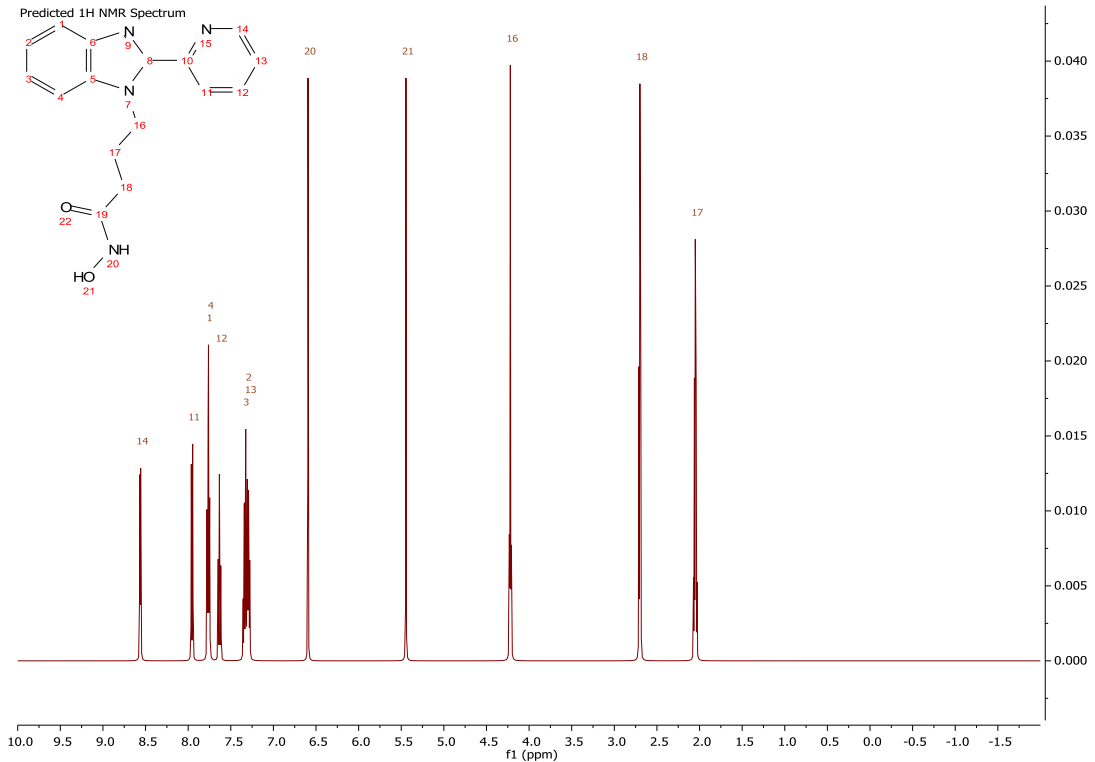
Şekil 73. EPBIB molekülünün ¹³C-NMR spektrumu



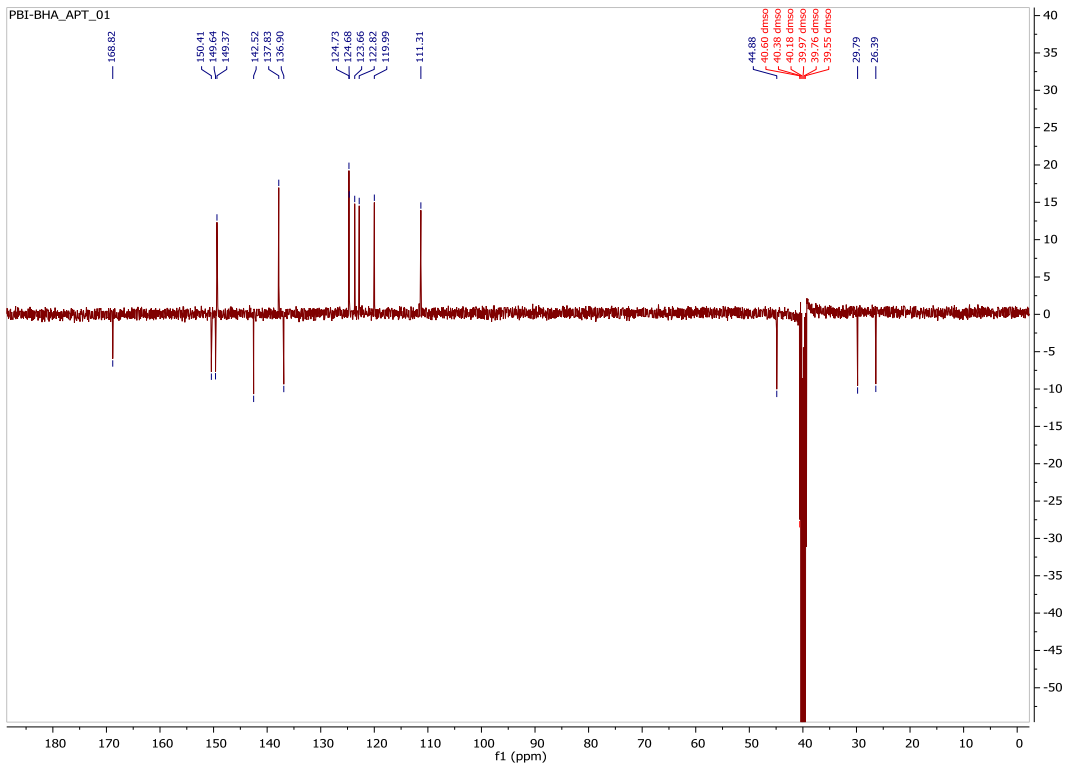
Şekil 74. EPBIB molekülünün teorik ¹³C-NMR spektrumu



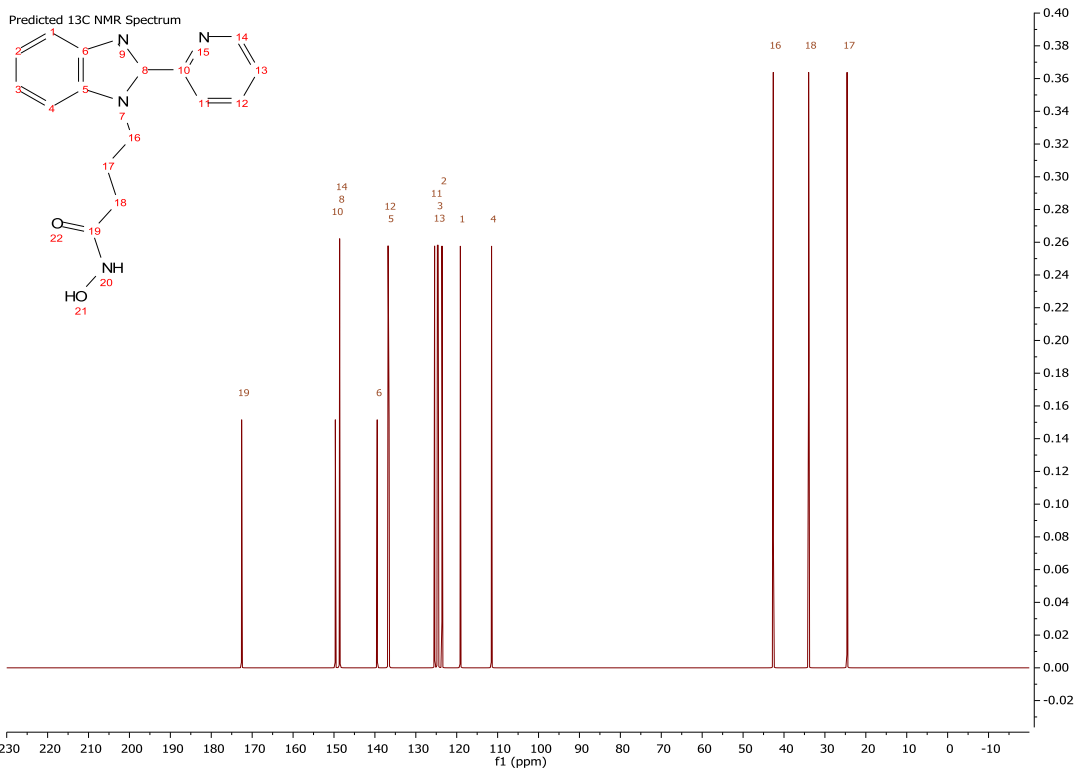
Şekil 75. PBIBHA molekülünün ¹H-NMR spektrumu



Şekil 76. PBIBHA molekülünün teorik ¹H-NMR spektrumu



Şekil 77. PBIBHA molekülünün ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 78. PBIBHA molekülünün teorik ¹³C-NMR spektrumu

EPBIB ve PBIBHA bileşiklerine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR-APT verileri Tablo 11 ve Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 11. EPBIB ve PBIBHA bileşiklerine ait ^1H -NMR verileri

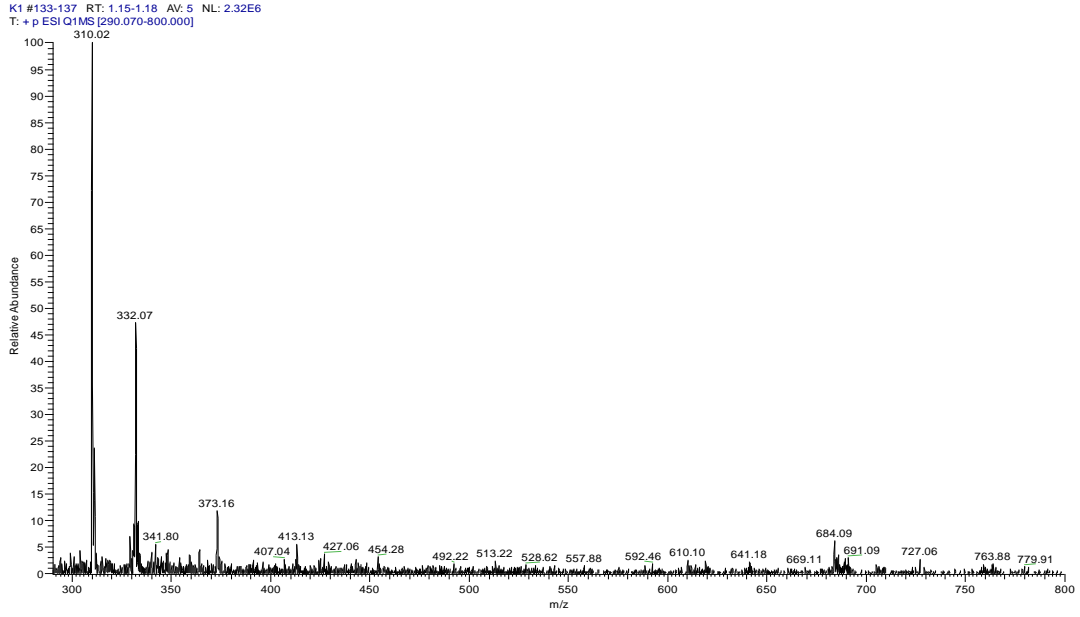
Bileşikler	O-H	N-H	C-H _(aromatik)	C-H _(alfatik)
EPBIB	-	-	7,3-8,7	4,88 (t), 2H 3,98 (q), 2H 2,33 (t), 2H 2,08 (p), 2H 1,12 (t), 3H
PBIBHA	10,35 (s), 1H	8,72 (s), 1H	7,2-8,7	4,81(t), 2H 2,01(m), 4H

Tablo 12. EPBIB ve PBIBHA moleküllerine ait ^{13}C -NMR-APT verileri

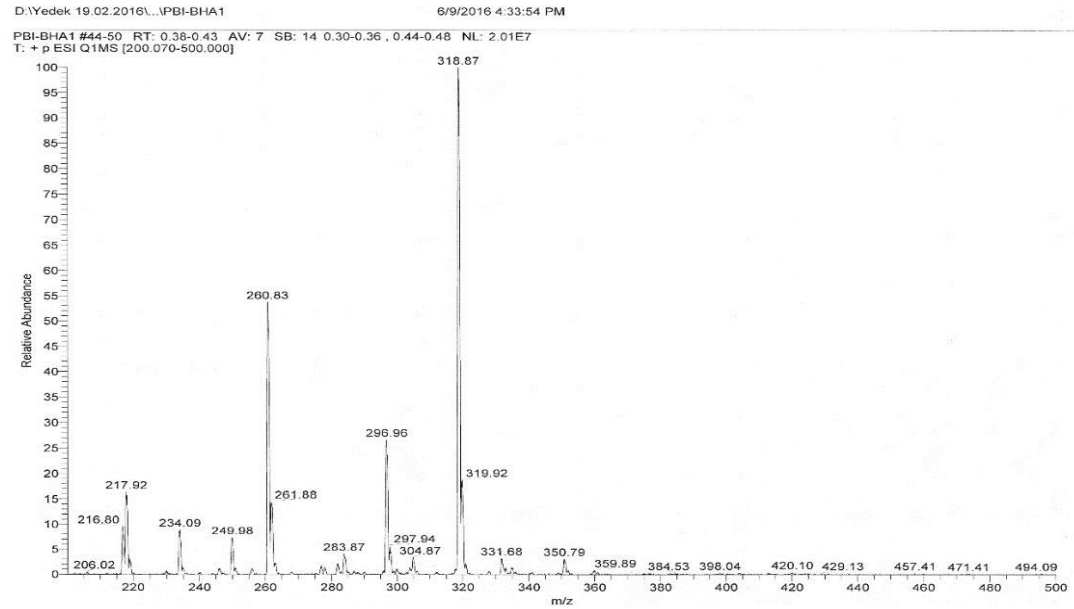
Bileşikler	-C-	-CH-	-CH ₂ -	-CH ₃
EPBIB	136,86 142,54 149,69 150,42 172,63	111,29 120,01 122,80 123,65 124,68 124,77 137,82 149,26	25,45 30,93 44,43 60,30	14,43
PBIBHA	136,90 142,52 149,54 150,43 168,82	111,31 119,99 122,82 123,66 124,68 124,73 137,83 149,37	26,39 29,79 44,88	

3.2.4. Kütle Çalışmaları

Kütle spektrumları metanol içerisinde alınmıştır. EPBIB ve PBIAHA' ya ait kütle spektrumları Şekil 79-80'de verilmiştir.



Şekil 79. EPBIB molekülüne ait kütle spektrumu



Şekil 80. PBI-BHA molekülüne ait kütle spektrumu

3.2.5. Manyetik Çalışmalar

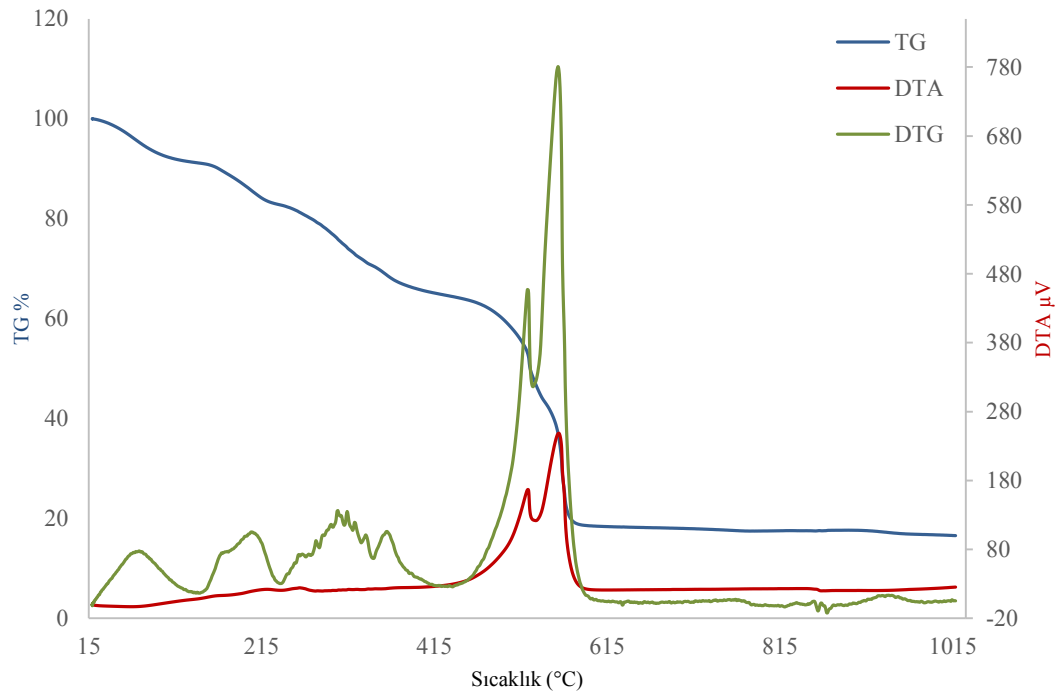
Elde edilen komplekslerin teorik ve deneysel manyetik momentleri (Bohr Magneto cinsinden) Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. PBIBH molekülünün metal komplekslerinin manyetik özellikleri

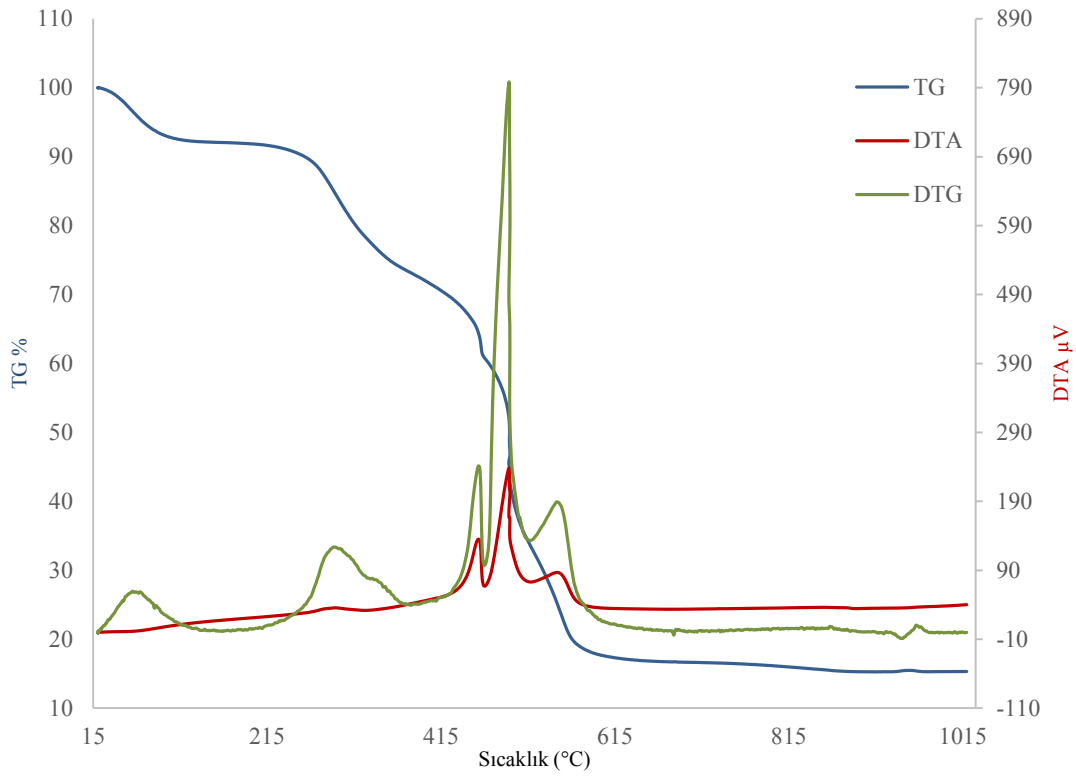
Bileşikler	Değerlik Tabakası	n	μ_s (hesaplanan) (B.M.)	μ_s (bulunan) (B.M.)
[Co(PBIBH)(OH)]·2,5H ₂ O	d ⁷	3	3,87	4,04
[Ni(PBIBH)(OH)]·2H ₂ O	d ⁸	2	2,82	2,61
[Cu(PBIBH)(OH)]·2,5H ₂ O	d ⁹	1	1,73	1,68
[Zn(PBIBH)(OH)]·1,5H ₂ O	d ¹⁰	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik
[Cd(PBIBH) ₂]·2,5H ₂ O	d ¹⁰	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik

3.2.6. Termik Analiz Çalışmaları

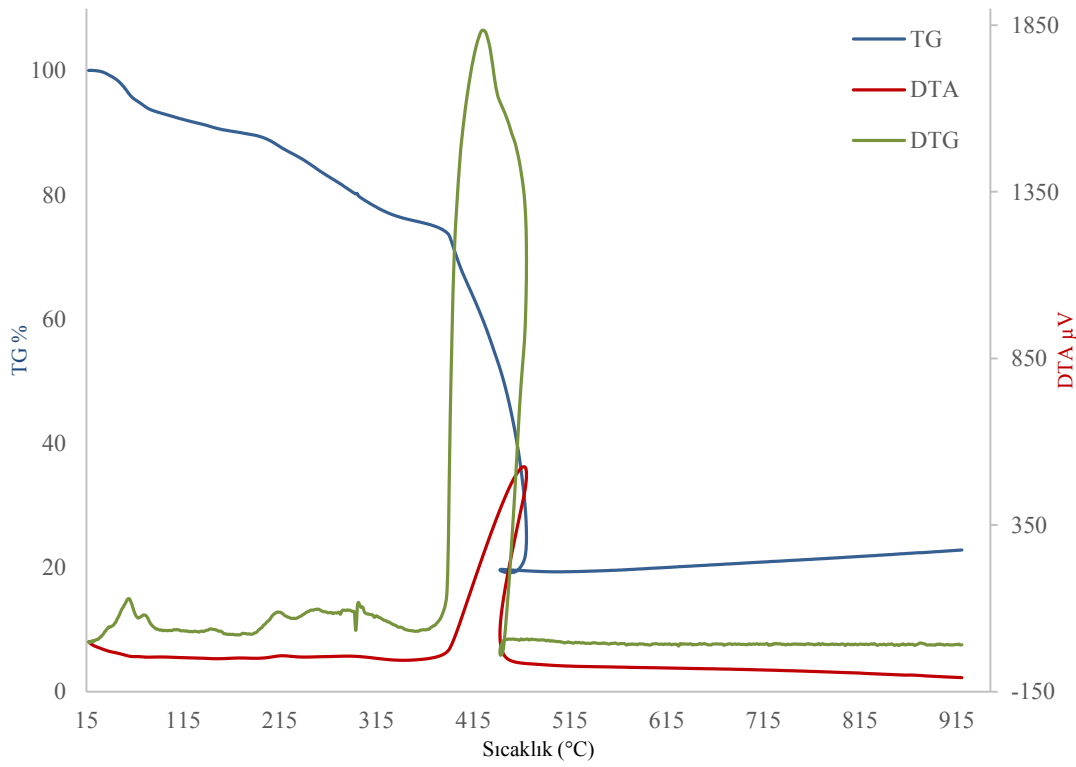
PBIBHA molekülünün metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları Şekil 81-86’da verilmiştir.



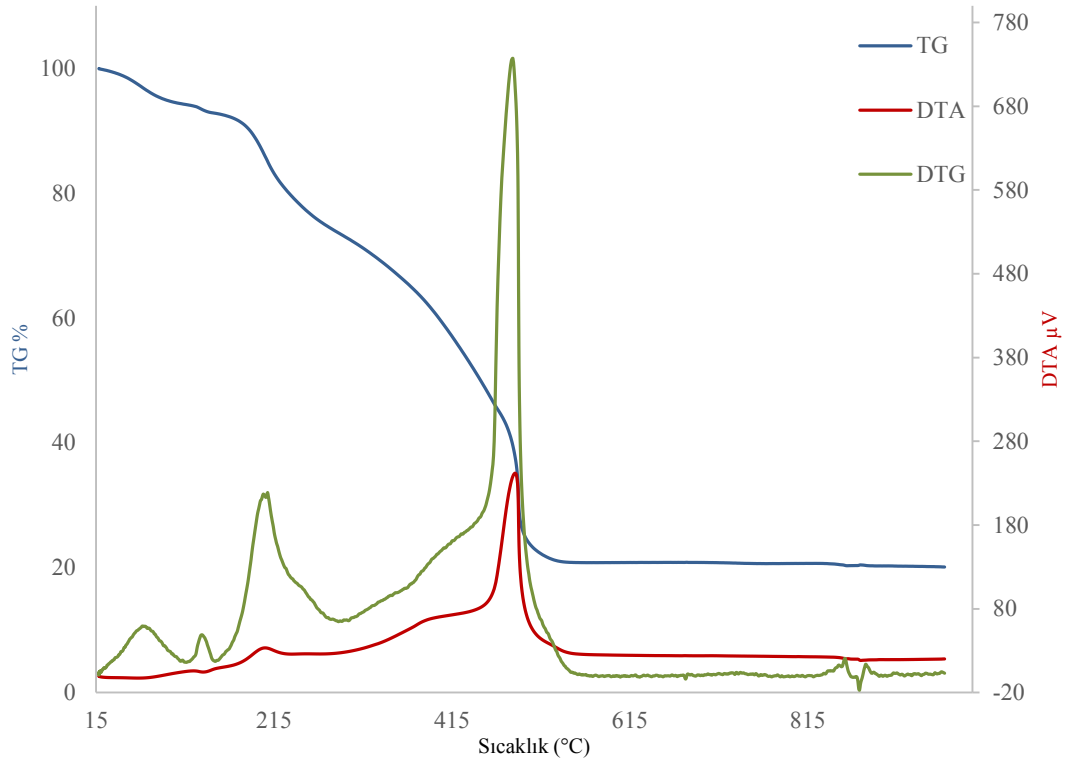
Şekil 81. [Co(PBIBH)(OH)]·2,5H₂O kompleksine ait termik analiz eğrileri



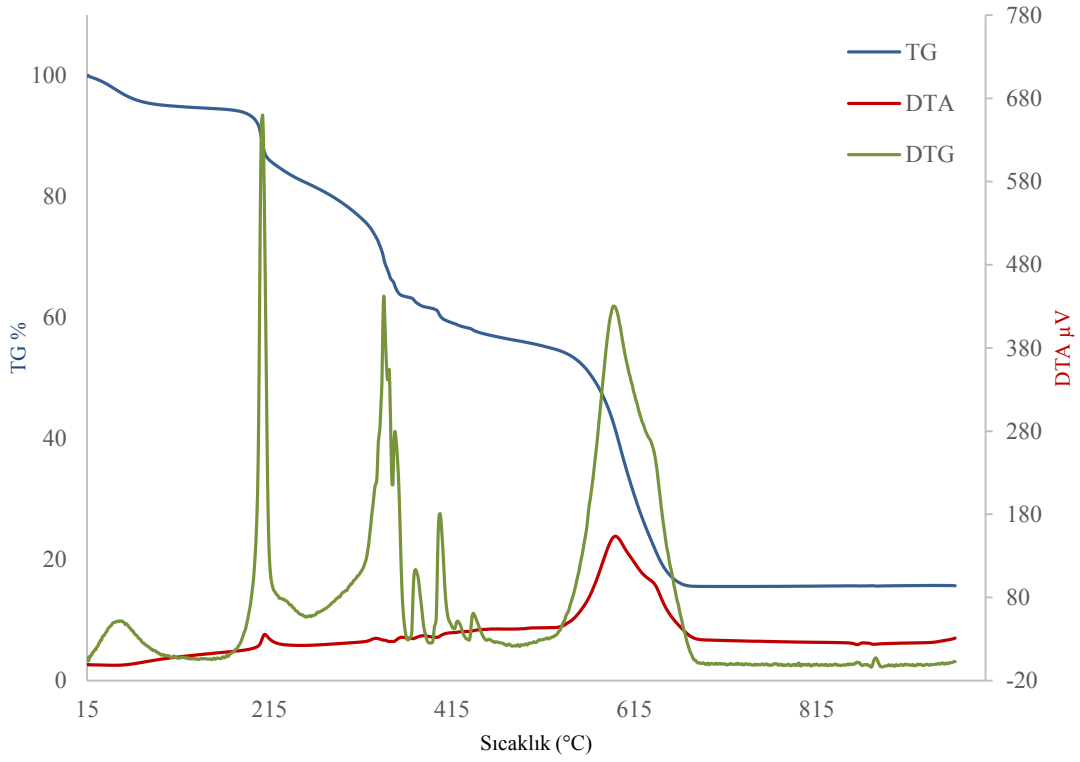
Şekil 82. [Ni(PBIBH)(OH)]·2H₂O kompleksine ait termik analiz eğrileri



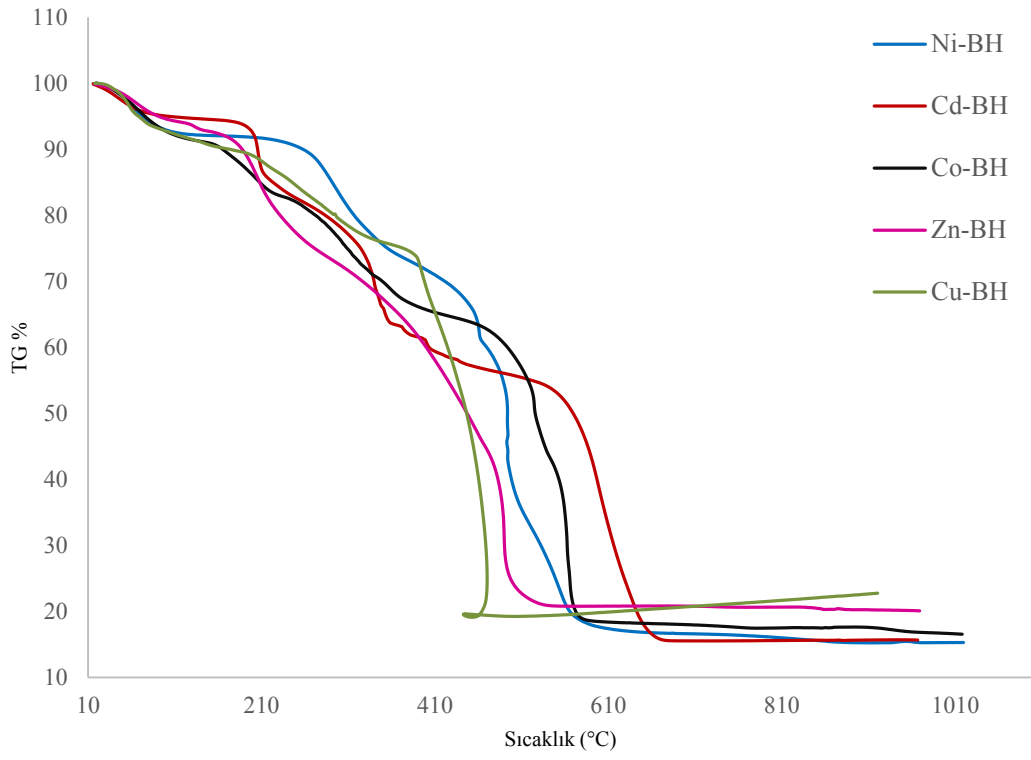
Şekil 83. [Cu(PBIBH)(OH)]·2,5H₂O kompleksine ait termik analiz eğrileri



Şekil 84. $[Zn(PBIBH)(OH)] \cdot 1,5H_2O$ kompleksine ait termik analiz eğrileri



Şekil 85. $[Cd(PBIBH)_2] \cdot 2,5H_2O$ kompleksine ait termik analiz eğrileri



Şekil 86. PBIBH-metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması

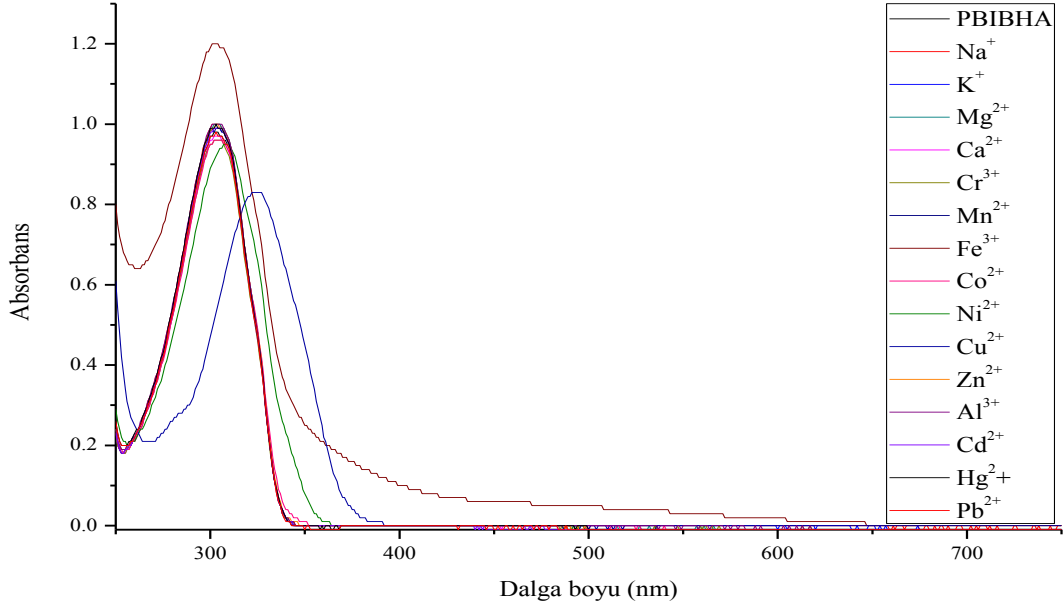
PBIBHA bileşiğinin metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. PBIBHA bileşiğinin metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları

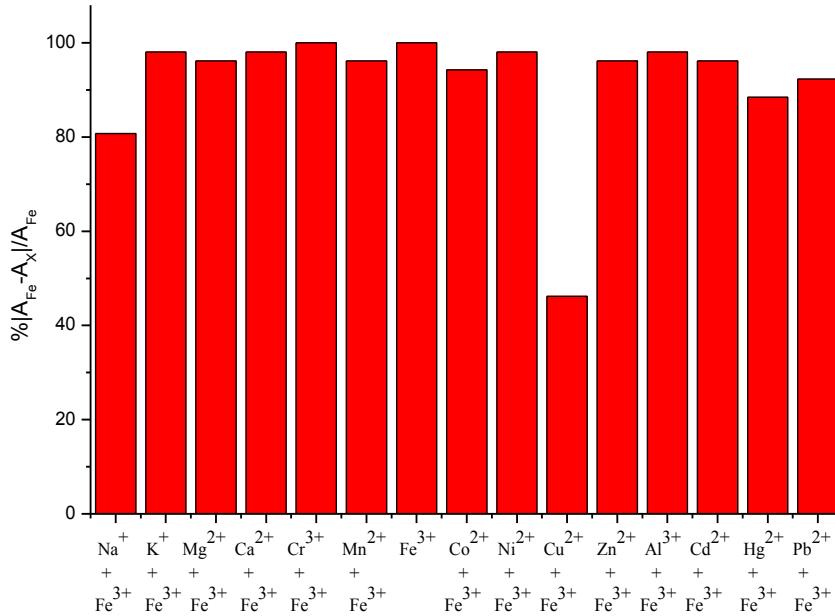
Bileşikler	Bozunma Basamağı	Sıcaklık Aralığı(°C)	DTA _{max} (°C)	Ayrılan Grup	Ağırl. kaybı %		Topl. kayıp %		Bozunma Ürünü
					Bulun. Hesapl.	Bulun. Hesapl.	Bulun. Hesapl.	Bulun. Hesapl.	
[Co(PBIBH)(OH)]·2,5H ₂ O	1	30-141	70 (+)	2,5 H ₂ O	9,2	10,8			[Co(PBIAH)(OH)]
	2	141-660	523 (-) 559 (-)	(PBIBHA)	72,5	71,1	81,7	81,9	CoO
[Ni(PBIBH)(OH)]·2H ₂ O	1	31-113	63,4 (+)	2 H ₂ O	8,5	8,8			[Ni(PBIAH)(OH)]
	2	260-601	293,8 (-) 457,6 (-)	(PBIBHA)	73,9	72,8	82,4	81,6	NiO
[Cu(PBIBH)(OH)]·2,5H ₂ O	1	32,3-94,8	59,9 (+)	2,5 H ₂ O	9,8	10,7			[Cu(PBIAH)(OH)]
	2	188,3-554,6	468,1 (-)	(PBIBHA)	70,9	70,4	80,7	81,1	CuO
[Zn(PBIBH)(OH)]·1,5H ₂ O	1	30,3-112,9	65,2 (+)	1,5 H ₂ O	6,6	6,6			[Zn(PBIAH)(OH)]
	2	119-590	203,7 (-) 494,5 (-)	(PBIBHA)	72,8	73,1	79,4	79,7	ZnO
[Cd(PBIBH) ₂]·2,5H ₂ O	1	23,9-90,7	52 (+)	2,5H ₂ O	5,9	6,0			[Cd(PBIAH) ₂]
	2	184,2-730,6	208,8 (-) 549,3 (-)	(2PBIBH-O)	78,4	79,1	84,3	85,1	CdO

3.2.7. PBIBHA Molekülüne Ait Metal Tayin Çalışmaları

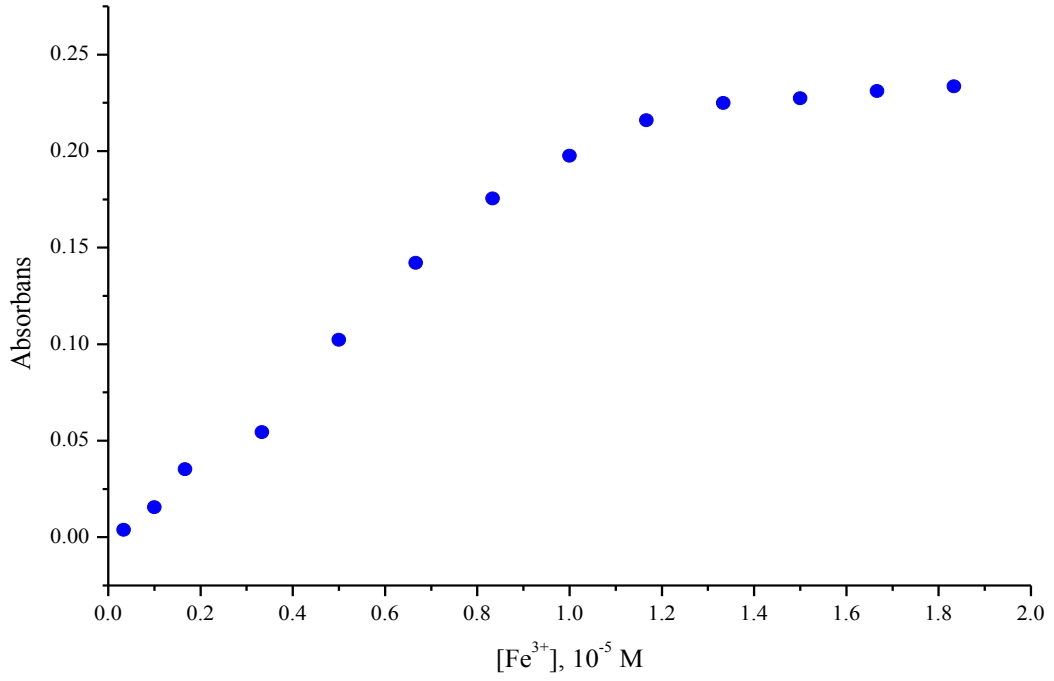
PBIBHA bileşiğine ait metal tayin çalışmaları Şekil 87-90'da verilmiştir.



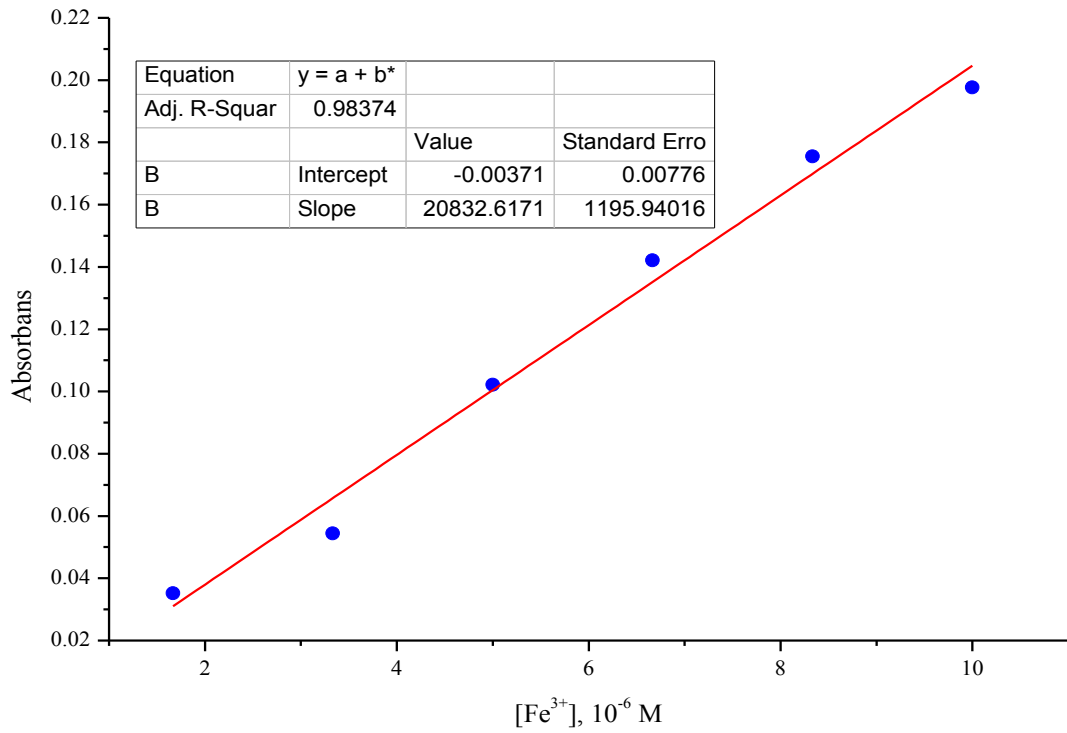
Şekil 87. PBIBHA bileşiğinin metal çözeltilerine verdikleri spektrofotometrik sonuçlar



Şekil 88. PBIBHA molekülüne ait Fe³⁺ iyonuna seçiciliği



Şekil 89. PBIBHA molekülüne ait Fe³⁺ iyonu titrasyon eğrisi



Şekil 90. PBIBHA molekülüne ait Fe³⁺ iyonu için doğrusal çalışma aralıkları

4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Literatürde bulunmayan aseto- ve bütano-hidroksamik asit ve metal kompleksleri sentezlenip, bileşiklerin yapıları elementel analiz, IR spektroskopisi, NMR spektroskopisi, kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatıldı. Ayrıca metal komplekslerin termik ve manyetik özellikleri belirlendi.

4.1. PBlAHA ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu

PBI molekülünün azota bağlı hidrojeni ile etil bromoasetatin yer değiştirmesi sonucu EPBIA molekülü elde edilmiştir. Elde edilen EPBIA molekülü, hidroksilamin ve potasyum hidroksit yardımıyla PBlAHA'ya dönüştürülmüştür. PBlAHA'nın etanoldeki çözeltisinin, metal tuzlarının sudaki çözeltisiyle karışımı sonucu kompleksler elde edilmiştir.

4.1.1. PBlAHA ve Metal Komplekslerine Ait Elementel Analiz Sonuçları

Sentezlenen EPBIA, PBlAHA ve metal komplekslerinin renk, verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 3'de verilmektedir. Sonuçlarına bakıldığında, deneysel ve teorik değerlerin uyumu hedeflenen yapıların olduğunu göstermektedir.

4.1.2. PBlAHA ve Metal Komplekslerine Ait İnfıret (IR) Spektroskopisi Sonuçları

şekil 30'da verilen EPBIA molekülüne ait IR spektrumunda, PBI molekülünün N-H grubuna ait 3056 cm^{-1} 'deki pik kaybolmakta ve 1741 cm^{-1} 'de ester karbonil (C=O) grubuna, 1197 cm^{-1} 'de ester (C-O) grubuna ait yeni pikler görülmektedir. Meydana gelen yeni pikler hedeflenen yapının oluşumunu göstermektedir.

şekil 31'de verilen PBlAHA molekülünde ise hidroksamik asit N-H grubuna ait pik 3257 cm^{-1} 'de gözlenmiş, 1741 cm^{-1} 'de ester karbonil (C=O) grubuna ait pik 1663 cm^{-1} 'e kaymış ve ester (C-O) grubuna ait pik kaybolmuştur. Bu da hidroksamik asit oluşumunu doğrulamaktadır.

Şekil 38’de verilen metal komplekslerin IR spektrumlarında, PBIAHA molekülüne ait pikler görülmüş ve hidroksamik asitin karbonil grubuna ait 1663 cm^{-1} ’de gözlenen pik, $1600\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ bölgesine kaymıştır. Bu da hidroksamik asitlerin, eksi yüklü hidroksamat oksijeni yanında karbonil oksijen atomu üzerinden de metaller ile koordine olduğunu göstermektedir.

PBIAHA ve metal komplekslerine ait önemli IR pikleri Tablo 4’de verilmiştir.

4.1.3. PBIAHA molekülüne Ait NMR Spektroskopisi Sonuçları

EPBIA’ya ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 39), imidazol azotuna bağlanmış $-\text{CH}_2-$ grubuna ait singlet pik $5,63\text{ ppm}$ ’de, etil $-\text{CH}_2-$ grubuna ait quartet pik $4,13\text{ ppm}$ ’de, etil $-\text{CH}_3$ grubuna ait triplet pik $1,17\text{ ppm}$ ’de gözlenmektedir. Aromatik halkaya bağlı hidrojenlerden kaynaklanan pikler de $7,3\text{-}8,6\text{ ppm}$ aralığında gözlenmiştir. Şekil 40’da alifatik bölgenin $^1\text{H-NMR}$ ’ı daha ayrıntılı şekilde verilmiştir. Bu veriler PBI’nın EPBIA’ya dönüştüğünü göstermektedir. Molekülün MestreNova programı kullanılarak elde edilen teorik $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 41’de görülmektedir. Bu spektrum elde edilen deneysel sonuçları doğrulamaktadır.

Şekil 42’de verilen EPBIA molekülüne ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, etil $-\text{CH}_3$ grubunda bulunan karbon atomuna ait pik $14,52\text{ ppm}$ ’de, imidazol azotuna bağlı $-\text{CH}_2-$ grubunda bulunan karbon atomuna ait pik $47,88\text{ ppm}$ ’de, etil $-\text{CH}_2-$ grubunda bulunan karbon atomuna ait pik $61,21\text{ ppm}$ ’de, ester karbonil grubunda bulunan karbon atomuna ait pik $169,07\text{ ppm}$ ’de gözlenmektedir. Aromatik halkada bulunan karbon atomlarına ait pikler ise $111,12\text{-}150,06\text{ ppm}$ arasında gözlenmiştir. Molekülün MestreNova programı kullanılarak elde edilen teorik $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu Şekil 43’te görülmektedir. Deneysel ve teorik spektrumların uyumlu olması hedeflenen yapının oluşumunu doğrulamaktadır.

PBIAHA molekülünün Şekil 44’de verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, hidroksamik asit OH ve NH gruplarına ait $9,20$ ve $11,08\text{ ppm}$ ’ de iki yeni pik gözlenmiştir. Hidroksamik asit grubunun konformerlerine ait iki küçük pik $9,62$ ve $10,47\text{ ppm}$ ’de görülmüştür. Ayrıca etil grubuna ait pikler kaybolmuştur.

Bu sonuç, Etil PBIA' nın PBIAHA'ya dönüştüğünü göstermektedir. Molekülün MestreNova programı kullanılarak elde edilen teorik ¹H-NMR spektrumu Şekil 45'de görülmektedir. Bu spektrum teorik ve deneysel sonuçların birbiri ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

PBIAHA molekülüne ait ¹³C-NMR-APT spektrumu Şekil 46'da verilmiştir. Bu spektrumda imidazol azotuna bağlı –CH₂– grubu karbon atomuna ait pik 46,15 ppm'de aşağı yönlü, hidroksamik asit karbonil grubunda bulunan karbon atomuna ait pik 164,85 ppm'de aşağı yönlü gözlenmektedir. Aromatik halkada bulunan karbon atomuna ait pikler ise 111,28-150,47 ppm arasında gözlenmiştir. Molekülün MestreNova programı kullanılarak elde edilen teorik ¹³C-NMR spektrumu Şekil 47'de görülmektedir. Bu spektrum elde edilen deneysel sonuçları doğrulamaktadır.

EPBIA ve PBIAHA moleküllerine ait NMR verileri Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir.

4.1.4. PBIAHA Molekülüne Ait Kütle Spektroskopisi Sonuçları

EPBIA molekülüne ait pozitif iyon modunda alınan kütle spektrumu Şekil 48'de verilmektedir. Molekül ağırlığı 281,22 g/mol olan EPBIA bileşiğinin çeşitli iyon ve çözücüler bağlamasıyla oluşan moleküler iyon pikleri; 281,69 m/z'de ([EPBIA+H⁺]⁺), 303,53 m/z'de ([EPBIA+Na⁺]⁺) görülmektedir.

PBIAHA molekülüne ait pozitif iyon modunda alınan kütle spektrumu Şekil 49'da verilmektedir. Molekül ağırlığı 268,28 g/mol olan PBIAHA bileşiğinin çeşitli iyon ve çözücüler bağlamasıyla oluşan moleküler iyon pikleri; 268,53, 290,57 ve 306,68 m/z'de (sırasıyla [PBIAHA+H⁺]⁺, [PBIAHA+Na⁺]⁺, [PBIAHA+K⁺]⁺) görülmüştür.

4.1.5. PBIAHA Molekülünün Metal Komplekslerine Ait Manyetik Sonuçları

PBIAHA molekülünün metal komplekslerine ait manyetik momentler Bohr Magnetonu (B.M) cinsinden Tablo 7'de verilmektedir. Manyetik moment ölçümleriyle Co(II), Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinin beklendiği gibi paramanyetik olduğu belirlendi.

Zn(II) ve Cd(II) komplekslerinin ise d^{10} yapısında olmalarından dolayı diyamanyetik özellik de olduğu görüldü. Hesaplanan değerler ile deneysel değerler uyum içerisindedir. Değerlerdeki küçük farklılık hesaplanan manyetik momentlerin orbital katkısının ihmal edilerek sadece spin manyetik momenti dikkate alınarak hesaplanmış olmasındandır. Ayrıca kobalt kompleksinde manyetik moment beklenenden düşük çıkmasının sebebi, metallerin hidroksit köprüleri üzerinden bağlanması sonucunda kobalt iyonlarının elektron değiş-tokuşuyla az da olsa elektronlarını eşleştirme ihtimalidir.

4.1.6. PBlAHA Molekülün Metal Komplekslerine Ait Termik Analiz Sonuçları

Yapılarında 1 mol ligant, 1 mol hidroksit ve farklı sayılarda su içeren bütün komplekslerde benzer bozunma eğrileri vermiştir (Şekil 50-54). Bu kompleksler ilk basamakta sahip oldukları suları kaybetmekte, ikinci basamakta da metal oksitleri (MO) oluşturmak üzere 1 mol PBlAHA molekülünü kaybetmektedirler. Tablo 8’de de görüldüğü gibi bulunan sonuçlar hesaplanan değerler ile uyum içerisindediler.

PBlAH-metal komplekslerine ait termik analiz eğrileri Şekil 55’de karşılaştırılarak, diğer yöntemler kullanılarak belirlenen M/L oranları ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Bu karşılaştırmaya göre M/L oranları bütün komplekslerde 1:1 olduğu görülmüştür.

4.1.7. PBlAHA Molekülüne Ait Metal Tayin Sonuçları

Çalışmada ICP-OES analizleri için ticari olarak satılan ve 1000 ppm derişimde olan sertifikalı Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} ve Pb^{2+} referansları kullanılmıştır.

Şekil 56’da görüldüğü gibi PBlAHA bileşigi su:etanol karışımında Fe^{3+} iyonu ile kompleksleşme sonucunda ~500 nm bölgesinde hidroksamik asit bileşigi için karakteristik olan yayvan bir bant vermektedir. Bu yayvan bantların merkezleri PBlAHA bileşigi için 458 nm olarak belirlenmiştir ve bu dalga boyunda diğer metal iyonlarının herhangi bir optik karşılıkları bulunmamaktadır.

Dolayısıyla PBlAHA bileşiminin Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Cr³⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Al³⁺, Cd²⁺, Hg²⁺ ve Pb²⁺ iyonlarının varlığında Fe³⁺ iyonunun sulu çözeltilerinin derişimlerinin belirlenmesinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında hazırlanan çözeltilerin optik sinyalleri PBlAHA için 458 nm dalga boyunda okunmuştur. Bileşimin Fe³⁺ iyonuna seçiciliği absorbsının yarışmacı iyon olmaksızın kaydedilen absorbs değerinin yarışmacı iyon varlığındaki bağıl oranı ile yüzde olarak hesaplanmıştır. Şekil 57’de PBlAHA bileşimi diğer yarışmacı iyonlar varlığında Fe³⁺ iyonuna % 90’ın üzerinde seçicilik göstermektedir. Çalışmanın üçüncü basamağında bileşiklerin Fe³⁺ iyonu ile titrasyon çalışmaları yapılarak Şekil 58’deki titrasyon eğrileri türetilmiştir. Daha sonra bileşiklerin Fe³⁺ iyonuna verdikleri optik karşılıkların doğrusal olduğu alanlar belirlenerek tespit (LOD) ve tayin limitleri (LOQ) belirlenmiştir. Bileşiklerin LOD ve LOQ değerleri Formül 5’e göre belirlenmiştir.

$$Limit = K \times \frac{Ss}{S} \quad (5)$$

Verilen formülde K sabit olup LOD için 3,3 ve LOQ için 10 değerindedir. Formülde Ss eğrinin eksenini kestiği noktanın standart sapmasını, S ise doğrusal çalışma grafiğinin eğimini ifade etmektedir. Yapılan hesaplamalar sonucunda PBlAHA bileşimi için LOD değeri 6,09×10⁻⁶ M ve LOQ değerini 2,03×10⁻⁵ M olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda metodun doğruluğu % geri dönüşüm (% Recovery) ile ifade edilmiş ve PBlAHA için metodun doğruluğu % 86,26±6,05 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda PBlAHA için en yüksek % RSD değerini % 2,25 olarak belirlenmiştir.

4.2. PBIBHA ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu

PBI molekülünün etilbromobütirat ile yerdeğiştirmesi sonucu EPBIB molekülü elde edilmiştir. Elde edilen EPBIB molekülü, hidroksilamin ve potasyum hidroksit yardımıyla PBlAHA’ya dönüştürülmüştür. PBIBHA’nın etanoldeki çözeltilsinin, metal tuzlarının sudaki çözeltilsiyle karışımı sonucu kompleksler elde edilmiştir.

4.2.1. PBIBHA ve Metal Komplekslerine Ait Elementel Analiz Sonuçları

Sentezlenen PBIEBB, PBIBHA ve metal komplekslerinin renk, verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 9'da verilmektedir. Sonuçlara bakıldığında, deneysel ve teorik değerlerin uyumu hedeflenen yapıların oluştuğunu göstermektedir.

4.2.2. PBIBHA ve Metal Komplekslerine Ait IR Spektrumları

Şekil 61'de verilen EPBIB molekülüne ait IR spektrumunda, PBI molekülünün N-H grubuna ait 3056 cm^{-1} 'deki pik kaybolmakta ve 1722 cm^{-1} 'de ester karbonil (C=O) grubuna, 1179 cm^{-1} 'de ester (C-O) grubuna ait yeni pikler görülmektedir. Meydana gelen yeni pikler hedeflenen yapının oluşumunu doğrulamaktadır.

Şekil 62'de verilen PBIBHA molekülüne ait IR spektrumunda ise hidroksamik asit N-H grubuna ait pik 3229 cm^{-1} 'de gözlenmiş, 1722 cm^{-1} 'deki ester karbonil (C=O) grubuna ait pik, 1643 cm^{-1} 'e kaymış ve ester (C-O) grubuna ait pik kaybolmuştur. Bu da hidroksamik asit oluşumunu göstermektedir.

Şekil 69'da verilen metal komplekslerin IR spektrumlarında, PBIBHA molekülüne ait pikler görülmekle birlikte hidroksamik asitte 1643 cm^{-1} 'de gözlenen karbonil grubuna ait pik, $1600\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ bölgesine kaymıştır. Bu değişim de hidroksamik asitlerin, eksi yüklü hidroksamat oksijeni yanında karbonil oksijen atomu üzerinden de metallere koordine olduğunu göstermektedir.

PBIBHA ve metal komplekslerine ait önemli IR pikleri Tablo 10'da verilmiştir.

4.2.3. PBIBHA Molekülüne Ait NMR Spektroskopisi Sonuçları

EPBIB ve PBIBHA moleküllerine ait NMR çalışmaları Şekil 70-78'de verilmiştir.

EPBIB molekülüne ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 70), etil $-\text{CH}_3$ grubuna ait triplet pik $1,12\text{ ppm}$ 'de, propil ikinci $-\text{CH}_2-$ grubuna ait pentet pik $2,08\text{ ppm}$ 'de, ester karboniline bağlı $-\text{CH}_2-$ grubuna ait triplet pik $2,33\text{ ppm}$ 'de, etil $-\text{CH}_2-$ grubuna ait

quartet pik 3,98 ppm'de, , imidazol azotuna bağlanmış $-\text{CH}_2-$ grubuna ait triplet pik ppm'de 4,88 ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkaya bağlı hidrojenlerden kaynaklanan pikler de 7,3-8,7 ppm aralığında gözlenmiştir. Şekil 71'de alifatik bölgenin $^1\text{H-NMR}$ 'ı daha ayrıntılı şekilde verilmiştir. Molekülün MestreNova programı kullanılarak elde edilen teorik $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 72'de görülmektedir. Bu spektrum elde edilen deneysel sonuçları doğrulamaktadır.

EPBIB molekülüne ait $^{13}\text{C-NMR-APT}$ spektrumu Şekil 75'de verilmiştir. Elde edilen spektrumda, etil $-\text{CH}_3$ grubunda bulunan karbon atomuna ait pik 14,43 ppm'de yukarı yönlü, propil ikinci $-\text{CH}_2-$ grubunda bulunan karbon atomuna ait pik 25,45 ppm'de aşağı yönlü, ester karboniline bağlı olan $-\text{CH}_2-$ grubunda bulunan karbon atomuna ait pik 30,93 ppm'de aşağı yönlü, imidazol azotuna bağlı karbon atomuna ait pik 44,43 ppm'de aşağı yönlü, etil $-\text{CH}_2-$ grubunda bulunan karbon atomuna ait pik 60,30 ppm'de aşağı yönlü, ester karbonil grubunda bulunan karbon atomuna ait pik 172,63 ppm'de aşağı yönlü olarak gözlenmektedir. Aromatik halkada bulunan karbon atomlarına ait pikler ise 111,29-150,42 ppm arasında gözlenmiştir. Molekülün MestreNova programı kullanılarak elde edilen teorik $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu Şekil 74'de görülmektedir. Elde edilen spektrum teorik ve deneysel sonuçların uyumlu olduğunu göstermektedir.

Şekil 75'de verilen PBIBHA molekülünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, 8,72 ve 10,35 ppm'de iki yeni pik gözlenmiştir. Hidroksamik asit grubunun konformerlerine ait iki küçük pik 8,96 ve 9,81 ppm'de görülmüştür. Moleküle ait aromatik halka pikleri 7,20-8,70 ppm aralığında, propil ikinci $-\text{CH}_2-$ grubuna ve karbonile bağlı $-\text{CH}_2-$ grubuna ait multipler pik 2,01 ppm'de, imidazol azotuna bağlı $-\text{CH}_2-$ grubuna ait triplet pik ise 4,81 ppm'de gözlenmiştir. Ayrıca etil grubuna ait pikler kaybolmuştur. Bu sonuç, Etil PBIB'nin PBIBHA'ya dönüştüğünü göstermektedir. Bu veriler IR spektroskopisi sonuçlarıyla yapılan yorumları doğrulamaktadır. Molekülün MestreNova programı kullanılarak elde edilen teorik $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 76'da görülmektedir. Bu spektrum elde edilen deneysel sonuçları doğrulamaktadır.

PBIBHA molekülüne ait Şekil 77’de verilen ^{13}C -NMR-APT spektrumunda, propil ikinci $-\text{CH}_2-$ grubunda bulunan karbon atomuna ait pik 26,39 ppm’de aşağı yönlü, hidroksamik asit karboniline bağlı $-\text{CH}_2-$ grubunda bulunan karbon atomuna ait pik 29,79 ppm’de aşağı yönlü, imidazol azotuna bağlı karbon atomuna ait pik 44,88 ppm’de aşağı yönlü, hidroksamik asit karbonil grubunda bulunan karbon atomuna ait pik 168,82 ppm’de aşağı yönlü olarak gözlenmektedir. Aromatik halkada bulunan karbon atomlarına ait pikler ise 111,31-150,41 ppm arasında gözlenmiştir. Molekülün MestreNova programı kullanılarak elde edilen teorik ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 78’de görülmektedir. Teorik ve deneysel sonuçların uyumluluğu hedeflenen yapının oluşumunu doğrulamaktadır.

EPBIB ve PBIBHA moleküllerine ait NMR verileri Tablo 11 ve Tablo 12’de verilmiştir.

4.2.4. PBIBHA Molekülüne Ait Kütle Spektroskopisi Sonuçları

EPBIB molekülüne ait pozitif iyon modunda kütle spektrumu Şekil 79’da verilmektedir. Molekül ağırlığı 309,22 g/mol olan EPBIB bileşiğinin çeşitli iyon ve çözücüler bağlamasıyla oluşan moleküler iyon pikleri; 310,02 ve 332,07 m/z’de ($[\text{EPBIB}+\text{H}^+]^+$, $[\text{EPBIB}+\text{Na}^+]^+$) görülmüştür.

PBIBHA molekülüne ait pozitif iyon modunda kütle spektrumu Şekil 80’de verilmektedir. Molekül ağırlığı 296,22 g/mol olan PBIBHA bileşiğinin çeşitli iyon ve çözücüler bağlamasıyla oluşan moleküler iyon pikleri; 296,16 ve 319,23 m/z’de ($[\text{PBIBHA}+\text{H}^+]^+$, $[\text{PBIBHA}+\text{Na}^+]^+$) görülmüştür.

4.2.5. PBIBHA Molekülünün Metal Komplekslerine Ait Manyetik Sonuçları

PBIBHA molekülünün metal komplekslerine ait manyetik momentler Bohr Magnetonu (B.M) cinsinden Tablo 13’de verilmektedir. Manyetik moment ölçümlerinden Co(II), Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinin paramanyetik olduğu belirlendi.

Zn(II) ve Cd(II) komplekslerinin ise d^{10} yapısında olmalarından dolayı beklenildiği gibi diyamanyetik özellikli oldukları görüldü. Hesaplanan değerler ile deneysel değerler uyum içerisinde. Değerlerdeki küçük farklılıklar hesaplanan manyetik momentlerin spin manyetik momentini dikkate alınarak hesaplanmış olmasından ve orbital katkısının ihmal edilmiş olmasındandır. Ayrıca nikel ve bakır komplekslerinde manyetik moment değerlerinin beklenenden düşük çıkmasının sebebinin, metalin hidroksit köprüleri oluşturması sonucunda nikel ve bakır atomlarının elektron değiş-tokuşuyla az da olsa elektronlarını eşleme ihtimali olmasıdır.

4.2.6. PBIBHA Molekülün Metal Komplekslerine Ait Termik Analiz Sonuçları

Yapılarında 1 mol ligant, 1 mol hidroksit ve farklı sayılarda su içeren Co, Ni, Cu ve Zn komplekslerinde benzer bozunma eğrileri vermiştir (Şekil 81-85). Bu kompleksler ilk basamakta sahip oldukları suları kaybetmekte, ikinci basamakta da metal oksitleri (MO) oluşturmak üzere 1 mol PBIAHA molekülünü kaybetmektedirler. Tablo 14’de de görüldüğü gibi bulunan sonuçlar hesaplanan değerler ile uyum içerisinde.

İçerdiği 2 mol ligant molekülü sebebi ile $[Cd(PBIBH)_2] \cdot 1,5H_2O$ kompleksi diğerlerinden farklı termik analiz eğrileri vermiştir (Şekil 3.57). Bileşik, sahip olduğu 1,5 mol suyu ilk basamakta (bulunan % 5,9, hesaplanan % 6,0), 2 mol PBIBHA molekülünü de ikinci basamakta kaybetmekte (bulunan % 78,4, hesaplanan % 79,1) ve son ürün olarak CdO meydana gelmektedir (hesaplanan % 15,0, bulunan % 15,5).

PBIBH-metal komplekslerine ait termik analiz eğrileri Şekil 86’da karşılaştırılarak, diğer yöntemler kullanılarak belirlenen M/L oranları ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Bu karşılaştırmaya göre M/L oranları bütün komplekslerde 1:1, Cd kompleksinde 1:2 olduğu görülmüştür.

4.2.7. PBIBHA Molekülüne Ait Metal Tayin Sonuçları

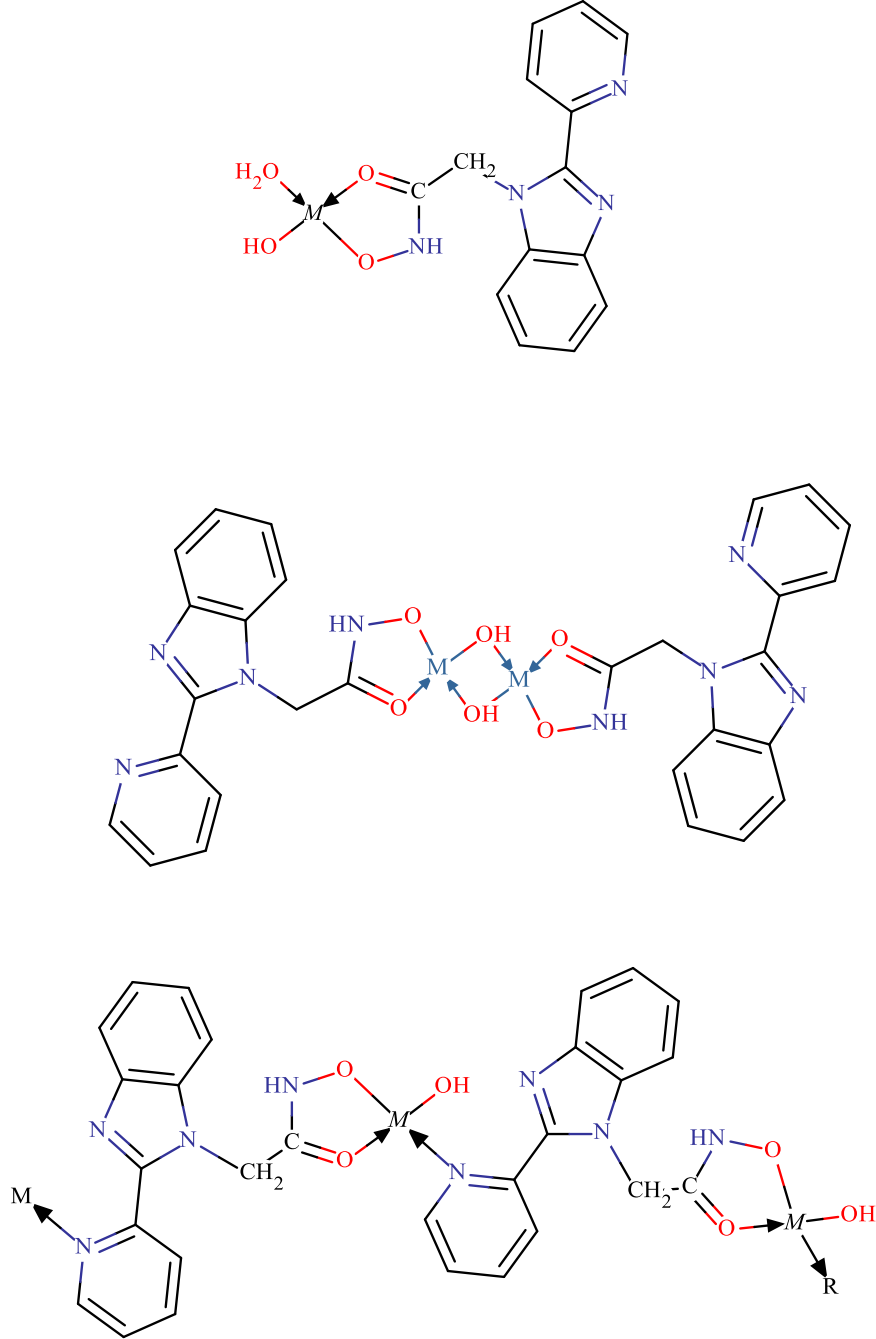
Çalışmada ICP-OES analizleri için ticari olarak satılan ve 1000 ppm derişimde olan sertifikalı Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} ve Pb^{2+} referansları kullanılmıştır.

Şekil 87’de görüldüğü gibi PBIBHA bileşiği su:etanol karışımında Fe^{3+} iyonu ile kompleksleşme sonucunda ~ 500 nm bölgesinde hidroksamik asit bileşiği için karakteristik olan yayvan bir bant vermektedir. Bu yayvan bantların merkezleri PBIBHA bileşiği için 454 nm olarak belirlenmiştir ve bu dalga boyunda diğer metal iyonlarının herhangi bir optik karşılıkları bulunmamaktadır. Dolayısıyla PBIBHA bileşiklerinin Fe^{3+} iyonunun Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} ve Pb^{2+} iyonlarının varlığında Fe^{3+} iyonunun sulu çözeltilerinin derişimlerinin belirlenmesinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

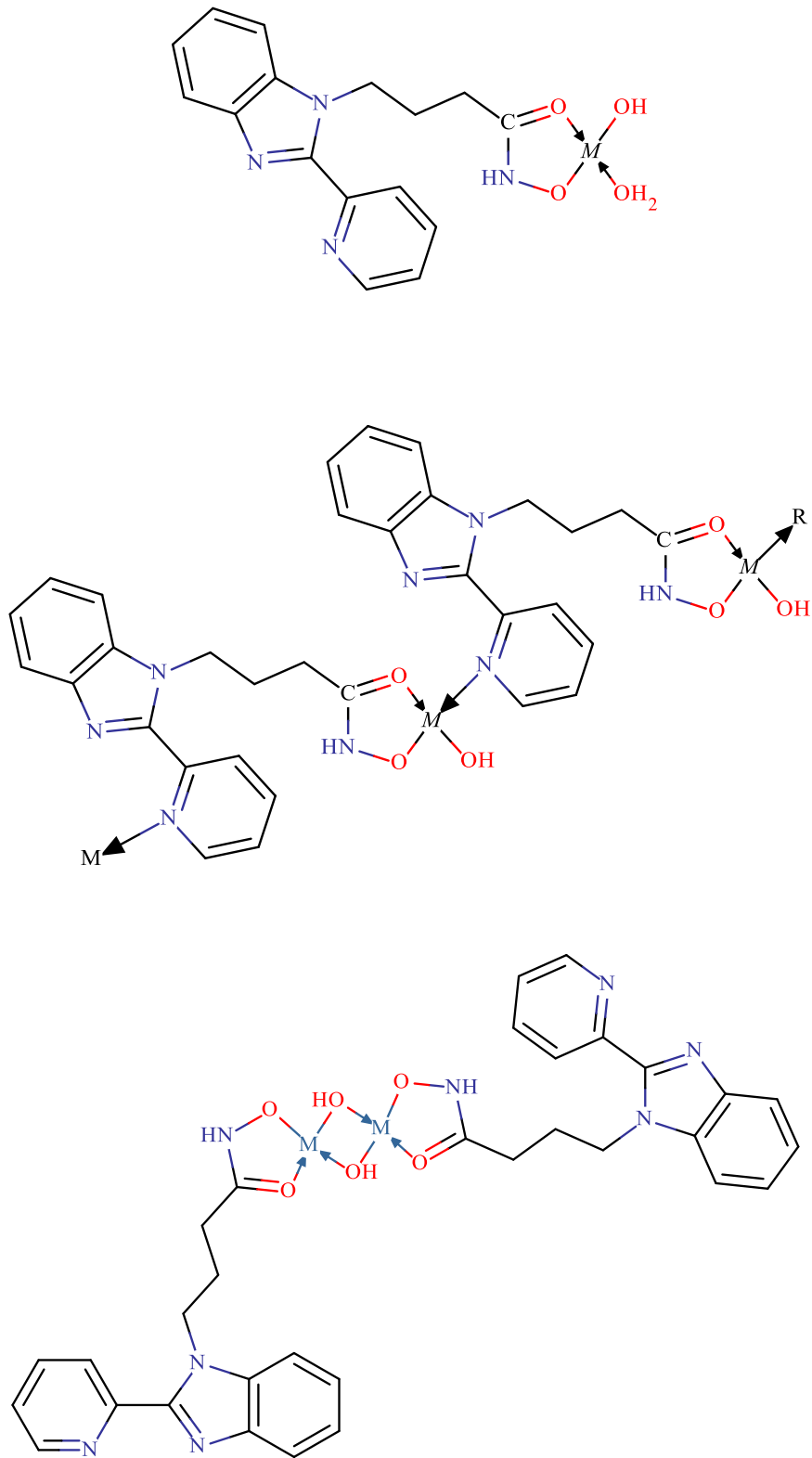
Çalışmada daha sonra bileşiğin Fe^{3+} iyonuna seçiciliği yarışmalı bağlanma deneyleri ile belirlenmeye çalışılmıştır. Bunun için bir seri deney tüpüne son derişimleri $1,8 \times 10^{-4}$ M olacak şekilde Fe^{3+} ve incelenecek olan yarışmacı iyon koyulmuştur. Ardından deney tüplerine $8,3 \times 10^{-3}$ M Tris-HCl tamponu (pH 4,01) koyulduktan sonra $6,7 \times 10^{-5}$ M ligant bileşiği eklenerek 3 mL hacimde bir seri çözelti hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin optik sinyali PBIBHA için 454 nm dalga boyunda okunmuştur. Bileşiğin Fe^{3+} iyonuna seçiciliği absorbansının yarışmacı iyon olmaksızın kaydedilen absorbans değerinin yarışmacı iyon varlığındaki bağıl oranı ile yüzde olarak hesaplanmıştır. Şekil 88’de görüldüğü gibi PBIBHA bileşiğinde Cu^{2+} iyonunun yüksek girişimde bulunduğu açıkça görülmektedir.

Çalışmanın üçüncü basamağında bileşiklerin Fe^{3+} iyonu ile titrasyon çalışmaları yapılarak Şekil 89’deki titrasyon eğrileri türetilmiştir. Daha sonra bileşiklerin Fe^{3+} iyonuna verdikleri optik karşılıkların doğrusal olduğu alanlar belirlenerek tespit (LOD) ve tayin limitleri (LOQ) belirlenmiştir. Bileşiklerin LOD ve LOQ değerleri Formül 5’e göre belirlenmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda PBIBHA bileşiği için LOD değeri $2,74 \times 10^{-6}$ M ve LOQ değeri ise $9,13 \times 10^{-6}$ M olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda metodun doğruluğu % geri dönüşüm (% Recovery) ile ifade edilmiş ve PBIBHA için % $91,64 \pm 9,78$ olarak belirlenmiştir. Çalışmada ayrıca ölçümlerin kesinliği bağıl standart sapma (%RSD) ile ifade edilmiş ve bunun için LOD değerinden yüksek derişimdeki numunenin beş tekrarlı ölçümü yapılmıştır. Elde edilen beş değer ortalaması ve standart sapması ile %RSD değerleri hesaplanmıştır. PBIBHA için bu değer %2,08 olarak belirlenmiştir.

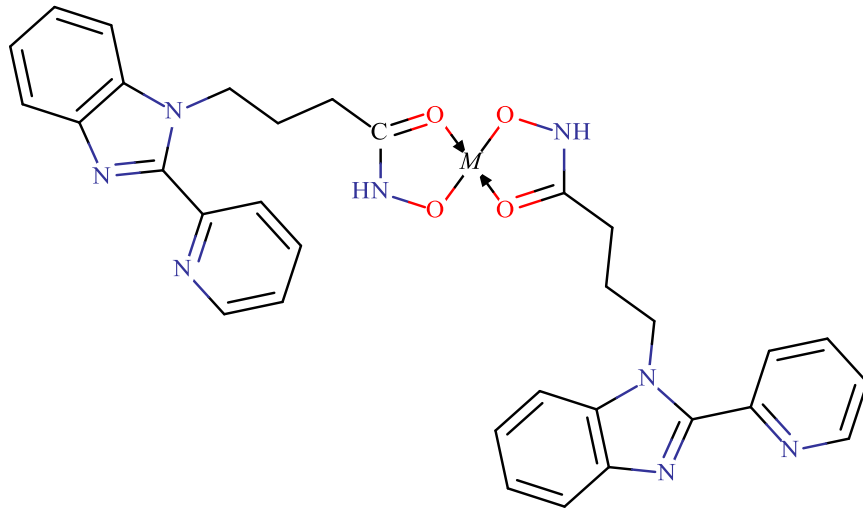
Bulunan sonuçlar değerlendirilerek metal kompleksleri için Şekil 91-93'de belirtilen yapılar önerilmiştir.



Şekil 91. PBIAH-Metal komplekslerinin önerilen yapısı (M=Co, Ni, Cu, Zn, Cd)



Şekil 92. PBIBH-Metal komplekslerinin önerilen yapısı (M = Co, Ni, Cu ve Zn)



Şekil 93. PBIBH-Cd kompleksinin önerilen yapısı

5. ÖNERİLER

Yapılan çalışmalar sonucunda, literatüre iki adet yeni hidroksamik asit ve bu bileşiklere ait beşer adet kompleksler eklenmiştir. Elde edilen bütün bileşikler orijinaldir. Bunların antimikrobiyal, antibakteriyel, antioksidan, lipaz, üreaz ve histondeasetilaz enzim inhibisyon etkileri üzerine çalışmalar yapılarak, tıbbi ve biyolojik alanlarda kullanılabilmesi amacıyla araştırmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Argawal, Y. and Patel, S., 1980.** Hydroxamic acids: reagents for the solvent extraction and spectrophotometric determination of metals. *Rev anal Chem*, 4, 237-238.
- Ası, T., 1999.** Tablolarla biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri, 2, 234 s., 3-32.
- Bora-Tatar, G., Dayangac-Erden, D., Demir, A., Dalkara, S., Yelekci, K. and Erdem-Yurter, H., 2009.** Molecular modifications on carboxylic acid derivatives as potent histone deacetylase inhibitors: Activity and docking studies. *Bioorg Med Chem*, 5219-5228. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.05.042
- Brown, D., McKeith, D. and Glass, W., 1979.** Transition Metal Complexes of Monohtdroxamic Acids. *Inorgica Chimica Acta*, 35, 5-10.
- Carew, J., Giles, F. and Nawrocki, S., 2008.** Histone deacetylase inhibitors: mechanisms of cell death and promise in combination cancer therapy. *Cancer Lett*, 269, 7-17. DOI:10.1016/j.canlet.2008.03.037
- Chakrabarti, R., 2009.** Pharmacotherapy of obesity: Emerging Drugs and Target. *Expert Opinion on Therapeuyc Targets*, 13, 195-207. DOI:10.1517/14728220802637063
- Chatterjee, B., 1978.** Donor Properties of Hydroxamic Acids Coordination. *Chemistry Reviews*, 26, 281-303. DOI:10.1016/S0010-8545(00)80350-1
- Codd, R., 2008.** Traversing the coordination chemistry and chemical biology of hydroxamic acids. *Coordination Chemistry Reviews*, 252, 1387-1408. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.08.001
- Colagiuri, S., 2010.** Diabetesity. *Therapeutic options Diabetes Obesity and Metabolism*, 12, 463-473. DOI:10.1111/j.1463-1326.200.01182.x.
- Colletti, L., Myers, W. and Darkin-Rattary, J., 2001.** Broad spectrum antiprotozoal agents that inhibit histone deacetylase structure-activity relationships of apicidine. *Bioorg Med Chem Lett*, 11, 11-107.
- Dokmanovic, M., Clarke, C. and Marks, P., 2007.** Histone deacetylase inhibitors: overview and perspectives. *Mol Cancer Res*, 5, 981-989. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-07-0324
- Hahnen, E., Hauke, J., Trankle, C., Eypoglu, Y., Wirth, B. and Blümcke, I., 2008.** Histone deacetylase inhibitors: possible implications for neurodegenaretive disorders. *Expert Opin Investig Drugs*, 17, 84-169. DOI:10.1517/13543784.17.2.169

- Imamura-Takigawa, H., Sekine, T., Murata, M., Takayama, K., Nakazawa, K. and Nakagawa, J., 2003.** Stimulation of glucose uptake in muscle cells by prolonged treatment with scriptide, a histone deacetylase inhibitor. *Biosci Biotechnol Biochem*, 67, 509-1499.
- Kakkar, R., 2013.** *Hydroxamic Acids*. Springer Publishing, ISBN: 978-3-642-38111-9, 307 s., 21-23.
- Kehl, H., 1982.** *Chemistry and Biology of hydroxamic acids*. Karger Publishing, ISBN: 978-3-8055-3453-6, 218 s., 82-96.
- Kraemer, S. M., 2005.** *Aquatic Science*. Springer Publishing, 66, 262 s., 3-18.
- Kraemer, S. M., Crowley, D. and Kretzschmar, R., 2006.** Siderophores in Plant Iron Acquisition: Geochemical Aspects. *Advances in Agronomy*, 91, 1-46. DOI: 10.1016/S0065-2113(06)91001-3
- Lindemann, K. and Johnstone, W., 2004.** Histone deacetylase inhibitors: promising candidates for chemotherapeutic drugs. *Gene Ther Mol Biol*, 8, 61-74.
- Marsoni, S., Damia, G. and Camboni, G., 2008.** A work in progress: the clinical development of histone deacetylase inhibitors. *Epigenetics*, 3, 164-171.
- Matthews, C. J., 2003.** Molecular Bricklaying: The Protonated Benzimidazole Moiety as a Synthron for Crystal Engineering. *New Journal Chemistry*, 27, 354-358.
- Mawji, E., Gledhill, M., Milton, J., Tarran, G., Ussher, S., Thompson, A. and Achterberg, E., 2008.** Hydroxamate siderophores: occurrence and importance in the Atlantic Ocean. *Environ Sci Technol.*, 8675-80.
- Miller, M., 1989.** Synthesis and therapeutic potential of hydroxamic base siderophores and analogues. *Chem Rev*, 89, 1563-1579. DOI: 10.1021/cr00097a011
- Miller, M., 2008.** Studies and Syntheses of Siderophores, Microbial Iron Chelators and Analogs as Potential Drug Delivery Agents. *Current Medicinal Chemistry*, 159-197. DOI: 10.2174/0929867003375353
- Neilands, J., 1995.** Siderophores: Structure and Function of Microbial Iron Transport. *The Journal of Biological Chemistry*, 262-270. DOI: 10.1074/jbc.270.45.26723
- Parva, A., Balcao, V. and Malcata, F., 2000.** Kinetics and mechanisms of reactions catalyzed by immobilized lipases. *Enzyme and Microbial Technology*, 27, 187-204.
- Raymond, K. M., 1984.** Complexation of iron by siderophores a review of their solution and structural chemistry and biological function. *Structural Chemistry*, 50-97.

- Rosato, R. and Grant, S., 2005.** Histone deacetylase inhibitors: insights into mechanisms of lethality. *Expert Opin Ther Targets*, 9, 24-809.
- Sergent, T., Vanderstraeten, T., Winand, J., Beguin, P. and Schneider, Y., 2012.** Phenolic Compounds and Plant Extract as Potential Natural Anti-obesity Sustances. *Food Chemistry*, 1, 68-73.
- Shahani, K. and Reed, G., 1975.** *Enzymes in Food Processing*. Academic Press, 319 s., 181-217.
- Stimson, L. and La Thangue, N., 2009.** Biomarkers for predicting clinical responses to HDAC inhibitors. *Cancer Lett*, 177-193.
- Tayfun, Ç., 2006.** Demir Cevherinin Zenginleştirilmesi. *Demir Cevheri ve Zenginleştirme Yöntemleri*, 20-32. DOI:10.13140/2.1.5033.5524
- URL-1, 2017.** <http://www.kimyaevi.org/>. (29 Kasım 2017).
- Weinberg, E., 1989.** *Quart Rev Biol. The Quarterly Rewiev of Biology*, 458 s., 261-290.
- Yılmaz, Y., 2004.** Helicobacter pylori:mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35, 182-186.

ÖZGEÇMİŞ

Kübra TÜFEKÇİ, 27.11.1992 tarihinde Bursa'nın Osmangazi İlçesi'nde doğdu. İlköğrenimini Bursa Türkiye Kömür İşletmeleri İlköğretim Okulu'nda, liseyi Tophane Anadolu Teknik ve Endüstri Meslek Lisesi'nde tamamladı. 2011 yılında Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nü kazandı. 2015 yılında lisans eğitimini tamamladı. 2016 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda başladığı yüksek lisans öğrenimine halen devam etmektedir.