

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**OKSİM TÜREVLERİ İLE İLAÇ ÖRNEKLERİNDEKİ  
BAKIRIN BELİRLENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SEÇİL GÖK**

**DENİZLİ, EYLÜL - 2019**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**



**OKSİM TÜREVLERİ İLE İLAÇ ÖRNEKLERİNDEKİ  
BAKIRIN BELİRLENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SEÇİL GÖK**

**DENİZLİ, EYLÜL - 2019**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Seçil GÖK tarafından hazırlanan “OKSİM TÜREVLERİ İLE İLAÇ ÖRNEKLERİNDEKİ BAKIRIN BELİRLENMESİ” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 05.09.2019 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman  
Doç. Dr. Nazan KARAPINAR



.....

Üye  
Doç. Dr. Meltem BİLİCİ BAŞKAN  
Pamukkale Üniversitesi



.....

Üye  
Dr. Öğretim Üyesi Hakan Can SÖYLEYİCİ  
Adnan Menderes Üniversitesi



.....

Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun  
18/12/2019 tarih ve ...50/114.... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



.....

Prof. Dr. Uğur YÜCEL

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.**

**SEÇİL GÖK**



## ÖZET

**OKSİM TÜREVLERİ İLE İLAÇ ÖRNEKLERİNDEKİ BAKIRIN  
BELİRLENMESİ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
SEÇİL GÖK  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI  
(TEZ DANIŞMANI:DOÇ. DR. NAZAN KARAPINAR)**

**DENİZLİ, EYLÜL - 2019**

Bu çalışmada 4'-kloroasetofenon kullanılarak literatüre göre "[1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksim" sentezlendi. Oksime bakır(II)nitrat ilavesi yapılarak bakır-oksım kompleksi oluşturuldu ve kompleks 340 nm'de,  $0.9 \cdot 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  molar absorpsiyon katsayısı ile maksimum absorbans değeri verdi. Literatürde anlatılan spektrofotometrik yöntem, sentezlenen oksim kullanılarak uygun pH, oksim miktarı, doğrusallık ve çeşitli yabancı iyonların etkileri açısından optimize edildi. Bakır tayini için doğrusal aralık  $0.04\text{-}1.60 \mu\text{g mL}^{-1}$  olarak bulundu. Piyasadan alınan vitamin tabletlerine literatürde belirtilen kütleme yöntemi uygulanarak sulu çözeltisi elde edildi. Metot, çözeltiliye uygulanarak 340 nm'de ölçülen maksimum absorbans değerleri sırasıyla 0.059, 0.066 ve 0.064 olarak bulundu. Absorbans eşitliğinden bakır konsantrasyonları sırasıyla 0.9, 1.1 ve  $1.0 \mu\text{g/g}$  olarak hesaplandı. Bu yolla metodun doğruluğu ilaç numunelerindeki gerçek ve bulunan bakır miktarları karşılaştırılarak test edildi. Çalışmada, uygulanan metodun ilaç numunelerine ve hatta yiyeceklere ve içeceklere de kolaylıkla uygulanabileceği gösterildi.

**ANAHTAR KELİMELER: Spektrofotometre, Bakır(II), Oksim, Kompleks, İlaç Numuneleri, Vitamin Tabletleri**

## **ABSTRACT**

### **SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF COPPER IN PHARMACEUTICAL SAMPLES WITH OXIME DERIVATIVE**

**MSC THESIS**

**SEÇİL GÖK**

**PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE**

**CHEMICAL ENGINEERING**

**(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. NAZAN KARAPINAR)**

**DENİZLİ, SEPTEMBER 2019**

In this study, “[1,2-phenylenediamine-bis(isonitroso-p-chloroacetophenone)] oxime” was synthesized by using 4'-chloroacetophenone according to literature. The copper-oxime complex was formed by adding required amount of copper (II) nitrate to the oxime and then the complex gave maximum absorbance at 340 nm with a molar absorption coefficient of  $0.9 \cdot 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . The spectrophotometric method described in the literature using the oxime was optimized in terms of appropriate pH, stability of the complex, amount of reagent required, linearity and tolerance limits of various foreign ions. The linear range for copper determination is  $0.04\text{--}1.60 \text{ mg L}^{-1}$ . Aqueous solution of vitamin tablets which had been supplied from pharmacy was formed by applying ashing procedure according to literature. The method was applied to ash solution and obtained maximum absorbance value at 340 nm as 0.059, 0.066 and 0.064, respectively. Copper concentration was calculated via absorbance equation and found as 0.9, 1.1 and  $1.0 \mu\text{g/g}$ , respectively. In this way the accuracy of the method was tested by comparing real and found values of copper amount in pharmaceutical samples. In the study, it was shown that the method could be applied easily according to pharmaceutical samples and even foods and beverages.

**KEYWORDS:** Spectrophotometry, Copper(II), Oxime, Complex, Pharmaceutical Samples, Vitamin Tablets

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>SEMBOL LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL KISIMLAR</b> .....	<b>4</b>
2.1 Oksimler .....	4
2.1.1 Oksimlerin Adlandırılması .....	5
2.1.2 Oksimlerin Özellikleri .....	6
2.1.2.1 Oksimlerin Spektroskopik Özellikleri .....	8
2.1.3 Oksimlerin Stereokimyasaları .....	10
2.1.4 Oksimlerin Sentezi .....	13
2.1.5 Oksimlerin Reaksiyonları .....	15
2.1.5.1 Isı Etkisi .....	15
2.1.5.2 Asitlerle Reaksiyon .....	15
2.1.5.3 Nükleofillerle Reaksiyonları .....	15
2.1.5.4 Sübstitüsyon Reaksiyonları .....	16
2.1.5.5 Grignard Reaktifleriyle Reaksiyonu .....	16
2.1.5.6 Karbonil Bileşikleriyle Reaksiyonu .....	16
2.1.5.7 Beckman Çevrilmesi .....	16
2.1.5.8 Diazonyum Kenetlenme Reaksiyonu .....	17
2.1.5.9 Halojenleme Reaksiyonu .....	17
2.1.5.10 Oksitleme Reaksiyonu .....	17
2.1.5.11 İndirgenme Reaksiyonu .....	17
2.1.6 Oksimlerin Kompleksleri .....	18
2.1.7 Oksimlerin Kullanım Alanları .....	18
2.2 Bakır Kimyası ve Metabolizması .....	19
2.2.1 Doğa ve Çevrede Bakır .....	19
2.2.2 Bakır Metabolizması .....	22
<b>3. LİTERATÜR TARAMASI</b> .....	<b>28</b>
<b>4. YÖNTEM</b> .....	<b>36</b>
4.1 Materyal.....	36
4.1.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Deney Örnekleri.....	36
4.1.2 Kullanılan Ekipmanlar .....	36
4.2 Metot .....	36
4.2.1 İzonitroso-p-kloroasetofenon'un Sentezi.....	37
4.2.2 Oksim Sentezi .....	39
4.2.3 Çözeltilerin Hazırlanışı .....	41
<b>5. BULGULAR</b> .....	<b>43</b>
5.1 Absorpsiyon Spektrumları.....	43
5.2 pH Etkisi .....	43
5.3 Oksim Miktarının Etkisi .....	44

5.4	Sürenin Kompleks Oluşumuna Etkisi .....	45
5.5	Çeşitli İyonların Etkisi.....	46
5.6	Beer Kanunu ve Kalibrasyon Grafiği .....	47
5.7	Vitamin Numunlerinin Analizi.....	49
<b>6.</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>62</b>



# ŞEKİL LİSTESİ

## Sayfa

Şekil 2.1: Basit monooksimlerin (a) aldoksim ve (b) vic-dioksimlerin genel formülü. ....	4
Şekil 2.2: Benzaldoksim ve Benzildioksimin izomerleri. ....	5
Şekil 2.3: Oksimlerin adlandırılması. ....	5
Şekil 2.4: 2-hidroksimino propiyonik asit bileşiği. ....	6
Şekil 2.5: Oksim ligandı donör atomların hibrit orbitalleri. ....	6
Şekil 2.6: Oksim izomerik yapısı. ....	7
Şekil 2.7: Dimetilglioksimin hidroklorür tuzu. ....	7
Şekil 2.8: syn- ve anti- ön eklerinin gösterilmesi. ....	11
Şekil 2.9: (a) Syn-benzaldoksim, (b) Anti-benzaldoksim. ....	11
Şekil 2.10: Syn- metil etil ketoksim ve anti – metil etil ketoksim. ....	11
Şekil 2.11: Vic-dioksimlerde OH'ın pozisyonuna göre izomerik yapı. ....	12
Şekil 2.12: Fenilglioksim'in -OH gruplarının birbirlerine göre izomerleri. ....	12
Şekil 2.13: (a) anti-Bezildioksim; (243-244 °C), (b) syn-Benzildioksim; (212-214 °C), (c) amphi-Benzildioksim; (164-166 °C). ....	13
Şekil 2.14: (a) anti-Fenilglioksim; (166-168 °C), (b) syn-Fenilglioksim; (170 °C), (c) ....	13
Şekil 2.15: Nitrozolama Metoduyla elde edilen reaksiyon. ....	15
Şekil 2.16: Bakır türlerinin sulu ortamda pH'a bağlı olarak dağılımı. ....	21
Şekil 3.1: BPHEO'nun sentezi için plan. ....	35
Şekil 3.2: 3,5-di-tert-bütil katekolün katekolaz enzimi ile O <sub>2</sub> varlığında 3,5-di-tert-bütilkinona oksidasyon reaksiyonu. ....	35
Şekil 4.1: Sodyum metal parçalarının mutlak etanol içinde çözdürülmesi. ....	37
Şekil 4.2: Kırmızı kristallerin süzülmesi. ....	38
Şekil 4.3: İzonitroso-p-kloroasetofenon Bileşiğinin sentez reaksiyonu. ....	38
Şekil 4.4: Oksim sentezinin genel gösterimi. ....	39
Şekil 4.5: [1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksim bileşiğinin genel gösterimi. ....	40
Şekil 4.6: [1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] Oksim bileşiğinin FT-IR spektrumları. ....	40
Şekil 5.1: Bakır(II) stok çözeltisinin UV absorpsiyon spektrumu grafiği. ....	43
Şekil 5.2: Bakır-oksım kompleksine (10 µL bakır stok çözeltisi; 1.0 mL %0.05 oksım çözeltisi; 10 dk karışım) pH değişiminin etkisi. ....	44
Şekil 5.3: Oksım miktarının bakır-oksım kompleksi (10 µL bakır stok çözeltisi; 1.5 mL %0.05 oksım çözeltisi; pH 8; 10 dk karışım) üzerine etkisi. ....	45
Şekil 5.4: Bakır-oksım kompleksine (10 µL bakır stok çözeltisi; 1.5 mL %0.05 oksım çözeltisi; 5 dk karışım) pH değişiminin etkisi. ....	46
Şekil 5.5: Kalibrasyon grafiği (0.04-1.60 µg mL <sup>-1</sup> bakır, 340 nm) ....	48
Şekil 5.6: Vitamin tabletlerinin küllendirilmesi. ....	49

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

Tablo 2.1: Çeşitli vic-dioksimlerin pK <sub>a</sub> değerleri (Chakravorty 1974).....	7
Tablo 5.1: Sürenin absorbands değerine etkisi. ....	45
Tablo 5.2: Yabancı iyonların tolere edilebilir limitleri. ....	47
Tablo 5.3: Bakır(II)'nin spektrofotometrik tayini için koşullar. ....	49
Tablo 5.4: Vitamin numunelerindeki bakır miktarlarının karşılaştırılması.	50

## SEMBOL LİSTESİ

<b>nm</b>	: Nanometre
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>dk</b>	: Dakika
<b>M</b>	: Molarite
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mL</b>	: Mililitre
<b><math>\mu</math>L</b>	: Mikrolitre
<b><math>\mu</math>g</b>	: Mikrogram
<b>g</b>	: Gram
<b>L</b>	: Litre
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>E.N.</b>	: Erime Noktası
<b>UV-vis</b>	: Ultra Viyole Görünür Bölge Spektroskopisi
<b>A</b>	: Absorbans
<b><math>\epsilon</math></b>	: Molar Absorpsiyon Katsayısı
<b>l</b>	: Işığın Çözelti İçinde Kattetiği Yol
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre
<b>FT-IR</b>	: Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrofotometre
<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit
<b>AAS</b>	: Atomik Absorpsiyon Spektrometresi
<b>AES</b>	: Atomik emisyon spektroskopisi
<b>ICP-OES</b>	: İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometresi
<b>ICP-MS</b>	: İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometre
<b>ppm</b>	: Milyonda Bir
<b>HPLC</b>	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>FAAS</b>	: Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi
<b>RSD</b>	: Bağlı Standart Sapma
<b>DMF</b>	: Dimetilformamid
<b>SPE</b>	: Katı Faz Ekstraksiyonu
<b>MWCNT</b>	: Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler
<b>LOD</b>	: Tayin Limiti Değerleri
<b>HSA</b>	: İnsan Serum Albümini

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme, yüksek lisansta geçirdiğim süre boyunca desteklerini sürekli hissettiren başta tez danışmanım Doç. Dr. Nazan Karapınar'a, tez çalışmam sırasındaki öneri ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Emin Karapınar'a, Pamukkale Üniversitesi İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi öğretim görevlisi Dr. Tufan Topal'a, destek ve motivasyonundan ötürü değerli arkadaşım Hasan Örtün'e ve Pamukkale Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

# 1. GİRİŞ

Endüstrileşme ve teknolojide yaşanan gelişmeler neticesinde eser element analizlerine duyulan ihtiyaç her geçen gün daha da artmaktadır. Yüksek saflıktaki metallerde, yarı iletkenlerde eser safsızlıkların bulunması, bu maddelerin kimyasal dayanıklılıklarında olduğu kadar, elektriksel, manyetik, mekanik, nükleer ve optiksel özelliklerinde de büyük öneme sahiptir. Bu eser elementlerden en önemlisi olan bakır, hayvanların ve bitkilerin büyümesi kadar insan sağlığı için de önemli ve gerekli bir besin maddesidir. Bakır normal metabolik prosesler için de gerekli bir element olup birçok vücut fonksiyonlarına yardımcı olmak için katalizör görevi gören enzimleri üretmek için bazı proteinlerle birleşir. Aynı zamanda biyokimyasal reaksiyonların gerektirdiği enerjiyi de sağlar. Bakır önemli bir mikro besin maddesi olmasına ve vücut tarafından alınımının çok küçük miktarlarda gerekli olmasına rağmen, fazlası insan vücudunda çeşitli rahatsızlıklara neden olmaktadır. Bu rahatsızlıkların meydana geldiği en düşük seviye henüz belirlenmemiştir.

Endüstriyel atık gazlar ve sularındaki bazı eser elementler, çevre kirliliğinin temel sebeplerinden birisidir. Özellikle son zamanlarda endüstrileşme sonucunda çevreye yayılan eser elementlerin doğal çevreye ve canlılara yaptıkları olumsuz etkiler nedeniyle kontrol edilmeleri gerekmektedir. Bu nedenle su, toprak ve havaya karışan eser elementlerin analizi için çeşitli yöntemler geliştirilmektedir. Oksim bileşiklerinin metalleri bağlama özelliğinden dolayı, metallerin ekstraksiyonu ve tayininde kullanılabilirliği, bu bileşiklerin çevresel ortamda kirlilik oluşturan metallerin uzaklaştırılmasında ve tayininde de geniş ölçüde kullanılmasını sağlamıştır. Özellikle çevre kirliliğine yol açan bakırın eser miktarlarının belirlenmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Oksimler ve metal kompleksleri geniş elektrokimyasal özellikleri, reaktivite özellikleri nedeniyle tıp ve biyoorganik sistemler, kataliz, elektrokimyasal ve elektrooptik sensörler gibi birçok alanda geniş uygulamalara sahiptir (Çelik ve diğ. 2007). Metal kompleksleri, geçiş ve stabilite bakımından doğal enzimlere göre kıyaslanabilir avantajlarıyla, tıbbi farmakoloji ve diğer bilim dallarında birçok sorunun

çözümü için kilit rol oynarlar. Ayrıca, Cu(II) kompleksleri içeren Schiff bazı ve oksim grubu, fiziksel ve kimyasal davranışlarından dolayı biyolojik sistemler için mükemmel öncüllerdir.

Ortamdaki metal iyonlarının belirlenmesinde atomik absorpsiyon spektrometresi (AAS), atomik emisyon spektrometri (AES), endüktif olarak eşleşmiş plazma emisyonu spektrometri (ICP-OES), elektrokimyasal ve spektrometrik yöntemler en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Ancak, Spektrofotometri yöntemleri, uygun kromojenik reaktifler varlığında genellikle pahalı olmayan ekipman ve yüksek hassasiyet içerdiklerinden daha çok tercih edilmektedir. Uv-vis spektrofotometrisi inorganik veya organik komplekslerinde ağır metal iyonlarının belirlenmesi için en tercih edilen bir enstrümantal yöntemdir. Ayrıca, mevcut yöntemlerin çoğu renkli komplekslerin zayıf stabilitesi ve Fe(III), Ni(II), Zn(II) veya Al(III)'den gelen etkileşimlerden etkilenmektedir.

Schiff bazı ve oksim bileşiklerinin, metal iyonlarıyla spesifik ve seçici reaksiyonlar oluşturması ve ortamdan metal iyonlarının uzaklaştırılmasında tercih edilmelerinden ötürü kapsamlı bir şekilde incelenmektedir. Oksim yapısında ligandların fazlaca klor içeren türevlerinin ve metal komplekslerinin sentezlenmesi çalışmamızın temelini oluşturmaktadır.

Bu çalışmada amacımız oksim türevi sentezleyerek elde edilen oksim ile çeşitli ilaç numunelerindeki eser miktardaki bakırı tespit etmek ve yöntemin hassas ve doğruluğunu ortaya koymaktır. Sentezlenen oksim ve metal komplekslerin yapıları analitik ve spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Çalışmada [1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksim, bakır(II) iyonları için bir ligand olarak seçilmiştir. Uv-spektrofotometrisi ile bakır(II) iz miktarlarının belirlenmesi için hassas ve basit bir yöntem tarif edilmiştir. Sulu ve reaktif miktarlarının pH'ı da dahil olmak üzere bazı analitik parametrelerin karmaşık oluşum üzerindeki etkileri incelenmiştir.

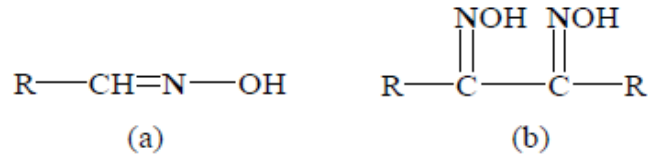
Tez kapsamında öncelikle oksim ve bakır(II) hakkında genel bir bilgi verilmiştir. Daha sonraki bölümde [1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksimin tez çalışmasında nasıl elde edildiği anlatılmıştır. Tezin

üçüncü ana başlığı altında literatürde oksim ve metal kompleksi içindeki metal miktarının spektrofotometre kullanılarak tespit edilmesine yönelik yapılan çalışmalara yer verilmiştir. Ardından materyal ve metod ile bulgular ve tartışma kısmına yer verilmiştir. Bu kısımda, bakır(II)-[1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksimin kompleksinin oluşumuna dayanarak, Uv-spektrofotometrisi ile bakır(II) iz miktarlarının belirlenmesi için hassas ve basit bir yöntem tarif edilmiştir. Sulu ve reaktif miktarlarının pH'ı da dahil olmak üzere bazı analitik parametrelerin karmaşık oluşum üzerindeki etkileri incelenmiştir.

## 2. GENEL KISIMLAR

### 2.1 Oksimler

Koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan ve C=N-OH grubu taşıyan maddeler 'oksim' olarak adlandırılır. Oksim kelimesi oksi ve imin kelimelerinin birleşmesinden oluşur. Zayıf bazik karakterdeki azot atomu ve asidik karakterdeki hidroksil gruplarından oluşur ve amfoterik özellik taşırlar. (Panzio ve ark. 1930). – OH grubunun C=N etrafındaki konumu nedeniyle oksimler geometrik izomeriye sahiptir. C=N grubu nedeniyle de bu izomerlerin birçok izolasyonu bulunmaktadır. anti- Formu en kararlı kompleksleri; amfi- formu ise en düşük kararlı kompleksleri oluşturur. Bununla birlikte kompleks oluşumunda sterik engellerden dolayı syn- formu bağlayıcı değildir. Ayrıca anti- formları amfi- formlarına kıyasla daha asidik olup C=N grubundan dolayı zayıf bazik özellik sergiler (Şekil 2.1). Fakat baz özellikleri iminlerden çok daha az olmakla birlikte derişik mineral asitlerde çözünme kapasiteleri bulunmaktadır.

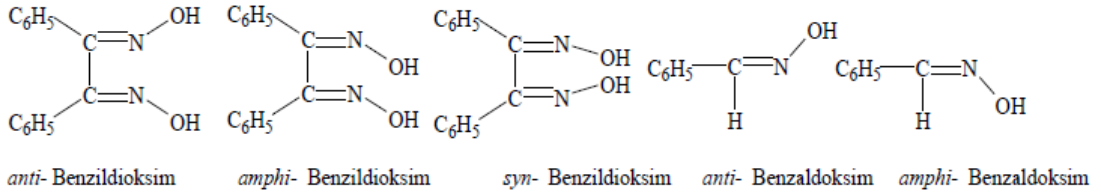


**Şekil 2.1:** Basit monooksimlerin (a) aldoksim ve (b) vic-dioksimlerin genel formülü.

L.Tshugaeft'in (1905), çalışmalarında oksimler ve metal kompleksleri üzerine yoğunlaşmış ve bis-[dimetilglioksimato]nikel(II) kompleksini sentezlemiştir. Bu çalışma ile birlikte metal kompleksleri üzerine araştırmalar devam etmiştir. Buna örnek olarak, dimetilglioksim'in kantitatif nikel tayinlerinde sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. (Nesmeyanov 1974). Dimetilglioksim'in Co(III) ile oluşturduğu kompleks, B12 koenzim komplekslerinin çalışmalarında kullanılmış ve vic-dioksim bileşikleri üzerindeki çalışmaların yoğunlaşmasına katkı sağlamıştır. vic-dioksim kompleksleri üzerine yapılan çalışmada bu kompleks türlerinin biyolojik aktivite ve yarı iletkenlik özellikleri de incelenmiştir (Serin ve Bekaroğlu 1983).



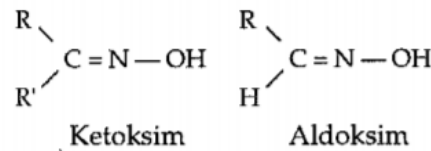
Alfred Werner (1980) yaptığı çalışmalarda C=N kısmına saldıran grupların uzayda farklı dizilişleri (stereokimyası) sonucu izomerler oluşturduğunu tespit etmiştir. Şekil 2.2’de görüldüğü üzere, benzaldoksimin iki, benzildioksimin üç izomerinin bulunduğu belirlenmiştir (Hantzsch 1908).



**Şekil 2.2:** Benzaldoksim ve Benzildioksimin izomerleri.

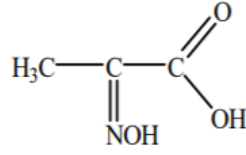
### 2.1.1 Oksimlerin Adlandırılması

Oksimler aldehit veya ketonların hidroksilaminle reaksiyonları sonunda oluşan, yapısında karbon-azot çifte bağı taşıyan bileşiklerdir. Oksim ismi, oksi-iminin (C=NOH) kısaltmasıdır. Oksimler, yapısında (-OH) grubu ihtiva eden zayıf asidik karakterde ve (C=N-) grubu ihtiva eden zayıf bazik karakterde amfoter maddelerdir (Şekil 2.3). Oksimler, eğer aldehitlerden elde edilmişlerse aldoksim, ketondan elde edilmişlerse ketoksim olarak isimlendirilir.



**Şekil 2.3:** Oksimlerin adlandırılması.

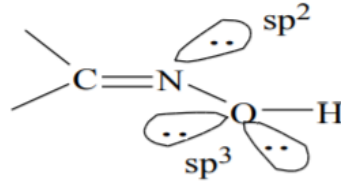
Önceki çalışmalarda aldehit ve ketonların adlarının sonuna oksim kelimesi ilave edilmekteydi. Asetaldoksim ( $\text{CH}_3\text{-CH=NOH}$ ), benzofenonoksim ( $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C=NOH}$ ) gibi (Smith 1966). Son çalışmalarda ana grup aldehit veya keton olmak şartıyla, hidroksimino eki ile oksim grubunun isimlendirilmesi yapılmaktadır. Şekil 2.4’deki bileşik 2-hidroksimino propiyonik asit olarak adlandırılmaktadır.



**Şekil 2.4:** 2-hidroksimino propiyonik asit bileşiği.

### 2.1.2 Oksimlerin Özellikleri

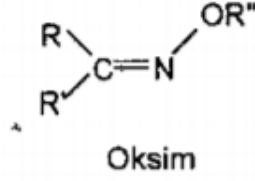
Organik ligandlardan biri olan oksimlerin yapısında yer alan donör atomların hibrit orbitalleri Şekil 2.5'deki gibidir. Şekilde görüldüğü gibi, bir adet ortaklanmamış elektron çiftine sahip olan oksim azotu  $sp^2$ , iki adet ortaklanmamış elektron çifti bulunduran oksijen atomu da  $sp^3$  hibritini oluşturur. Lewis asitleri donör karakterli bu atomlarla bağ oluştururlar.



**Şekil 2.5:** Oksim ligandı donör atomların hibrit orbitalleri.

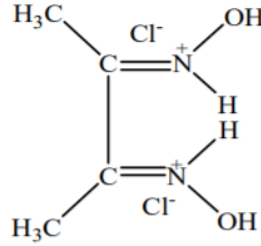
Oksimlerin genel bilinen özellikleri renksiz, suda az çözünen ve orta derecelerde eriyen organik madde olmalarıdır. Oksimlerin molekül ağırlığı düşük ise uçucu özelliğe sahiptir (Gök 1980).

Oksimler, oda sıcaklığında sıvı olan bazı alifatik türevler haricinde kristalize katı formdadır. Erime derecelerinin farklı olmasından dolayı karbonil bileşiklerinin tespitinde kullanılmaktadırlar. Amfoterik karakterde olan oksimler, taşıdıkları hidroksil protonundan dolayı asidik özelliğe sahiptir. Bununla birlikte yapısındaki azot atomu nedeniyle de zayıf bazik özellik gösterirler. Oksimler, çok kuvvetli asit ve bazlarla bir araya gelince tuz oluşumuna sebep olurlar. Şekil 2.6'da oksimlerin genel izomerik yapısı bulunmaktadır.



**Şekil 2.6:** Oksim izomerik yapısı.

Oksimlerin zayıf asidik özellikte olması nedeniyle seyreltik sulu NaOH'de çözünürler ve CO<sub>2</sub> varlığında çökerler. α-dioksimlerin mono oksimlere göre daha kuvvetli asit özelliği bulunmaktadır. Dioksimlerin sulu çözeltileri oldukça asidiktir. Oksimler genellikle derişik asit çözeltilerinde çözünürler. Fakat çoğu durumlarda su ile seyreltikleri takdirde çökerler ve böylece kristal halde hidroklorür tuzlarının izole edilmesini sağlarlar. Şekil 2.7'de DMG'nin HCl ile oluşturduğu "dimetilgliksim hidroklorür tuzu" gösterilmektedir (Serin 1980).



**Şekil 2.7:** Dimetilgliksimin hidroklorür tuzu.

Monooksimlerin yapılarındaki hidroksil protonu nedeniyle pK<sub>a</sub>'ları 10<sup>10-12</sup> arasında izlenmektedir. vic-Dioksimler ise yapılarında bulunan α-keto gruplarına bağlı olarak monooksimlerden daha kuvvetli asidik özellikte oldukları için pK<sub>a</sub>'ları 10<sup>7-10</sup> arasında değişmektedir (Chakravorty 1974).

**Tablo 2.1:** Çeşitli vic-dioksimlerin pK<sub>a</sub> değerleri (Chakravorty 1974).

OKSİM	pK <sub>a</sub>
Dihidroksigliksim	6.81 ± 0.02 - 8.66 ± 0.05
Difenilgliksim	8.5 ± 0.05
Gliksim	8.88 ± 0.05
Difurilgliksim	9.51 ± 0.02
Dimetilgliksim	10.14 ± 0.03

Oksimlerin asitlikleri ve erime dereceleri yapılarındaki hidrojen bağlarına bağlıdır. Oksimler katı fazda genellikle intermoleküler hidrojen bağı oluşturur ve bu bağı genellikle O-H--N veya N-O--H şeklinde görülür. Molekülde  $\alpha$ -karbona bağlı hidroksil veya amin grupları var ise intramoleküler hidrojen bağı gözlenir.

### 2.1.2.1 Oksimlerin Spektroskopik Özellikleri

**UV-Vis Özelliği:** Glioksimler 200-300 nm arasında alkol, su gibi çözücülerde tek geniş band oluştururlar. Oluşan band çözeltinin pH'ı ile değişim gösterir. Örneğin; eğer oksimin pH'ı 6'dan büyük ise 230 nm'deki molar absorptivite azalmakta ve 280 nm'de yeni bir maksimum pik ortaya çıkmaktadır.

UV-Vis spektrumlarında, oksimlerin en önemli karakteristik absorpsiyon bandı C=N grubunun  $n \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişinde 250-300 nm aralığında gözlenir. Oksimlerin geçiş metalleri ile oluşan komplekslerde  $n \rightarrow \pi^*$  geçişine ait bandlar bir üst değerdeki dalga boylarına kaymaktadır. Ancak aromatik halka içeren bileşiklerde geçişlere ait absorpsiyon bandları, aromatik halkaya ait bandlar ile reaksiyona girebilmektedir (Macit 1996).

Komplekslerin geometrilerinin açıklanmasında yol gösteren d-d geçişlerinin absorpsiyon şiddetlerinin düşük, organik çözücülerde ise çözünürlüklerinin az olması, UV-Vis spektrumlarında geçişlerin oluşumunu baskılamaktadır. Ayrıca d-d geçişlerine ait bandlar ile ligantlara ait bandların çakışmaları nedeniyle band ayırt edilememektedirler (Bekaroğlu ve İrez 1983).

Matlin ve diğ. 1990, levonorgestrel siklopentilkarboksilat oksimin izomerleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, her iki izomerin de 241 nm' de maksimum absorpsiyon gösterdiğini ve anti- izomerinin syn- izomerine kıyasla daha şiddetli, ancak daha dar bir absorpsiyon bandı içerdiğini saptamışlardır.

**IR Spektroskopisi Özellikleri:** Oksimlerde görülen piklerden en önemlisi O-H titreşimlerinin olduğu band olup  $3600 \text{ cm}^{-1}$ 'de eğrisel formdadır. Ketonlardan oksimlere dönüşümü gösteren en önemli spektrum verisi, ketonlarda  $1700 \text{ cm}^{-1}$ 'de görülen keskin karbonil (C=O) pikinin kaybolmasıdır. C=N bağına ait gerilim

titreşimleri 1660-1600  $\text{cm}^{-1}$ 'de, N-O bağına ait gerilim titreşimleri ise 1000-930  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir (Avram 1972).

Oksimlerin izomerlerinin IR spektrum değerlerinde farklılıklar oluşabilmektedir. Bunun en önemli nedenleri arasında izomerlerin hidrojen bağı oluşturmaları ve bazı farklı fiziksel özellikler göstermesidir (Tegyey 1968; Christensen 1975).

**<sup>1</sup>H-NMR Spektroskopisi Özellikleri:** <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında O-H protonlarına ait pikler, çoğunlukla 7-13 ppm arasında izlenmektedir. Ancak OH pikinin konsantrasyon, solvent ve sıcaklıktan bağımsız olduğu durumlar da görülebilmektedir. (Baji 1995; Pretsch 1983).

Geometrik izomerlerin tespitinde en çok tercih edilen yöntem <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisidir. E ya da Z izomerlerinin kayma değerleri için güncel bir bilgi olmamasına rağmen molekülün yapısına bakılarak hangi izomerin (E veya Z) kimyasal kayma değerinin daha fazla olacağı tespit edilebilir (Karabatsos 1963).

Aromatik oksim çeşitlerinde de oksijene bağlı protonlarda, aromatik grupla aynı tarafta olan proton, aromatik grubun elektronegativitesi (anizotropik etki) nedeniyle daha az gölgelenmekte ve daha düşük alana geçiş yapmaktadır (Baji 1995).

Literatürlerde, Z izomerlerinin J değerlerinin E izomerlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumun solvent ve konsantrasyondan kaynaklandığı rapor edilmiştir (Karabatsos 1963).

Piklerin kimyasal kayma değerlerinin farklı olduğu durumlarda E/Z izomer oranı, pik şiddetleri göz önüne alınarak bulunabilmektedir.

**<sup>13</sup>C-NMR Spektroskopisi Özellikleri:** Molekülün oksim olduğunu gösteren C=N-OH grubu karbonuna ait <sup>13</sup>C-NMR pikleri 145–165 ppm arasında izlenmektedir (Silverstein 1981).

**Kütle Spektroskopisi Özellikleri:** Kütle spektrumlarında oksimlerin moleküler iyon pikinin şiddeti, oksimin taşıdığı gruplara ve bu grupların büyüklüğüne göre değişiklik göstermektedir. Literatürlerde, moleküler iyon piklerinin çoğunlukla

düşük şiddette oluştuğu sonucuna varılsa bile hiç oluşmadığı durumlar da gözlenebilmektedir (Kallury 1977).

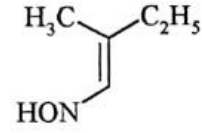
### 2.1.3 Oksimlerin Stereokimyası

Oksimlerde izomerizm ilk olarak 1890 yılında Werner tarafından açıklanmıştır. Oksimlerde geometrik izomerizmin oluşma sebebi, karbon ile azot arasındaki çifte bağ (C=N)'dan kaynaklanmaktadır. Çifte bağın uçlarındaki bağlı grupların birbirlerine göre konumlarını belirlemek için *cis-trans* ön eklerinin karşılığı olarak *sin* (syn, Yun. Sun=ile) ve *anti* (Yun. Anti=karşı, karşıt) veya *Z* (Alm. Zusammen=beraber) ve *E* (Alm entgegen=karşıt) harfleri kullanılmaktadır. En yeni isimlendirme olan ve her duruma uygulanabilen E/Z izomerisinde Cahn-Ingold-Prelog sistemi tercih edilmektedir.

Oksim izomerlerin ayrımı ve tespiti, bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerinin farklı olması nedeniyle çoğunlukla fraksiyonlu kristalizasyon, distilasyon ve çöktürme ile gerçekleşmektedir. Ancak preparatif ince tabaka kromatografisi, kolon kromatografisi ve HPLC gibi kromatografik yöntemler de tercih edilebilmektedir. İzomerlerin belirlenmesinde çoğunlukla spektroskopik ve kimyasal yöntemler kullanılır.

Organik kimyada kullanılan *cis-* ve *trans-* ön ekleri yerine oksimlerde *syn-* ve *anti-* ekleri kullanılmaktadır. Oksimlerde karbon atomuna R ve Ar (R ve Ar, aril, alkil vb) gibi farklı iki grup bağlıysa (C=N) bağının varlığında geometrik izomeri oluşmaktadır ve çoğunlukla *syn-* ve *anti-* ön ekleriyle şematize edilmektedir (Şekil 2.8).

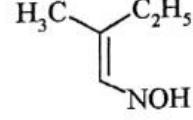
Aldoksimlerde H atomu ve OH grubu *syn-* formunda molekül düzleminin aynı tarafında *anti-* formunda ise molekül düzleminin farklı tarafında bulunmaktadır. Şekil 2.9'da *syn*-benzaldoksim ve *anti*-benzaldoksim gösterilmektedir.



*syn*-metil etil ketoksim

veya

*anti*-etil metil ketoksim

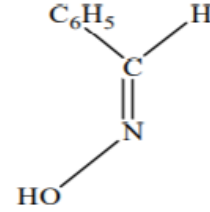
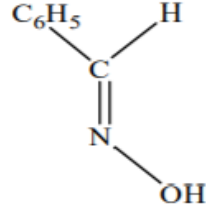


*syn*-etil metil ketoksim

veya

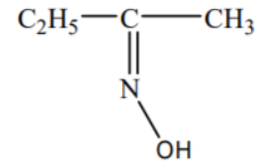
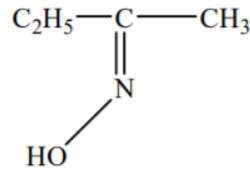
*anti*-metil etil ketoksim

**Şekil 2.8:** *syn*- ve *anti*- ön eklerinin gösterilmesi.



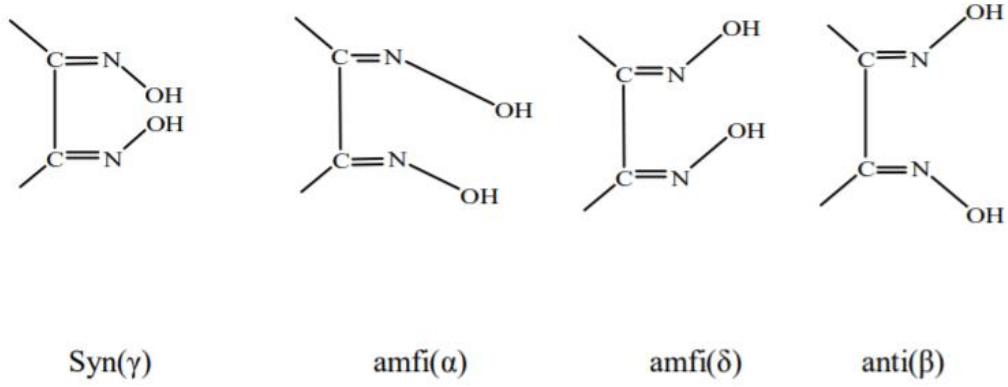
**Şekil 2.9:** (a) *Syn*-benzaldoksim, (b) *Anti*-benzaldoksim.

Keton türevleri ve ketoksim grupları bulunan maddelerde ise kullanılan sübstitüentlerin konumuna göre isimlendirme yapılmaktadır (Şekil 2.10). *Cis*-ketoksimlerde, OH grubu ile keton isminden önce söylenilen alkil grubu molekül düzleminin aynı tarafında; *trans*-ketoksimlerde ise farklı tarafında bulunurlar (Noller 1966).



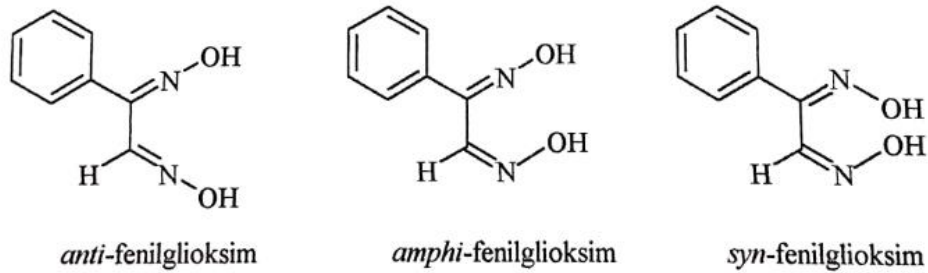
**Şekil 2.10:** *Syn*- metil etil ketoksim ve *anti* – metil etil ketoksim.

Şekil 2.11’de görüldüğü üzere, *vic*-dioksimlerde –OH gruplarının birbirlerine olan konumlarına göre dört izomerik yapı bulunmaktadır (Nesmeyanov 1976).



**Şekil 2.11:** Vic-dioksimlerde OH'ın pozisyonuna göre izomerik yapı.

Örnek olarak; fenilgliksim'in -OH gruplarının birbirlerine olan konumlarına göre izomerlerinin şematik gösterimi de Şekil 2.12'de belirtilmiştir.



**Şekil 2.12:** Fenilgliksim'in -OH gruplarının birbirlerine göre izomerleri.

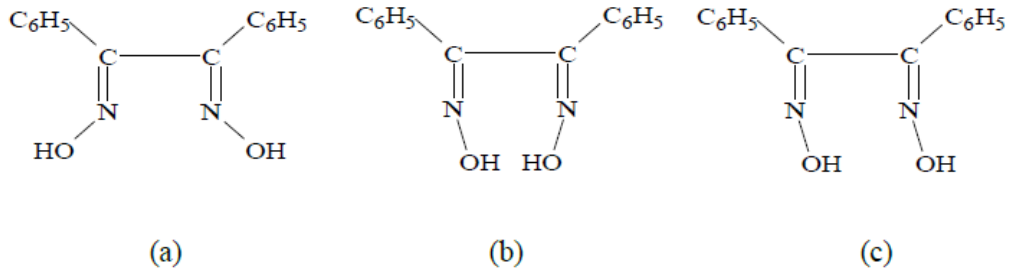
Basit monooksimlerde *syn*- ve *anti*- izomerlerinin birbirlerine dönüşüm enerjileri 0.5-5 kcal/mol arasında ölçülmekte ve molekül yapısına göre değişiklik göstermektedir (Chakravorty 1974). Dioksim izomerlerinin birbirine dönüşüm enerjileri yapıya göre değişiklik göstermekle birlikte genellikle düşük bulunmaktadır. Bu sebeple izomerleri birbirinden ayırmak güç olsa bile gelişen ayırma teknolojileri ile birçoğunu ayırmak günümüzde artık mümkündür.

Uzun süre aydınlatılmamış geometrik izomere sahip oksimlerin yapıları ilk kez 1921'de Meisenheimer ve Theilacker tarafından açıklığa kavuşturulmuştur. Oksimlerin konfigürasyonları ve birbirlerine dönüşüm reaksiyonları spektroskopik yöntemlerle incelenmiştir. Genellikle *anti*- yapısındaki dioksimlerin *amfi*- yapısındaki dioksimlere kıyasla daha düşük enerjili ve daha kararlı yapılarda oldukları görülmüştür. Bu sebeple dioksimlerin antiformlarının erime noktalarının *amfi*- ve *syn*-formlarına kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Örneğin; *syn*- ve antibenzaldoksimin erime noktaları farklı olduğu gibi kimyasal reaksiyonlara karşı

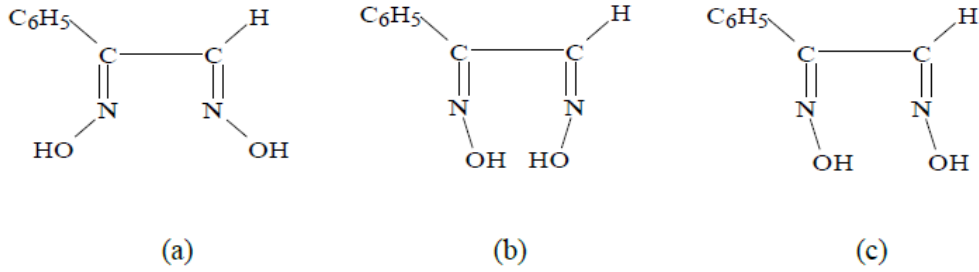


olan davranışları da farklıdır. *syn*-Benzaldoksimin açillenmesiyle elde edilen açıl türevi zayıf baz ile tekrar orijinal oksime dönüşebilirken *anti*-izomeri nitril açığa çıkarmaktadır.

Şekil 2.13 ve Şekil 2.14'te görüldüğü üzere, *vic*-Dioksimlerin izomerleri oksim grubundaki –OH gruplarının pozisyonlarına bağlı olarak *syn*-, *amphi*- ve *anti*- şeklinde olmakta ve *anti*- izomerlerin erime noktaları genellikle yüksek çıkmaktadır (Hosseinzadeh ve İrez 1991). Ancak bunun istisnaları da mevcuttur (Uçan ve Mirzaoğlu 1990).



**Şekil 2.13:** (a) *anti*-Benzaldioxime; (243-244 °C), (b) *syn*-Benzaldioxime; (212-214 °C), (c) *amphi*-Benzaldioxime; (164-166 °C).



**Şekil 2.14:** (a) *anti*-Fenilglioksim; (166-168 °C), (b) *syn*-Fenilglioksim; (170 °C), (c) *amphi*-Fenilglioksim; (180 °C).

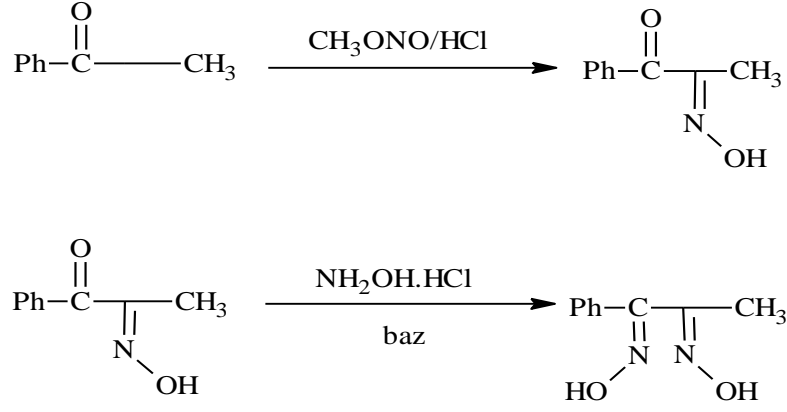
#### 2.1.4 Oksimlerin Sentezi

Oksimler birçok şekilde sentezlenebilmektedir. Bunların en önemlileri ise aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir.

1. Aldehit ve Ketonların Hidroksilamin ile Reaksiyonu ile Oksim Sentezi (Kantekin 1996; Oskay 1990; Kumar ve Sircar 1927; Fosse ve diğ. 1935; Smith 1966).
2. Ketiminlerin Hidroksilamin ile Reaksiyonu ile Oksim Sentezi (Kurtoğlu 1999).
3. Nitrosolama Yöntemi ile Oksim Sentezi (Bischoff ve Nastvogel 1980).
4. Alifatik Nitro Bileşiklerinin İndirgenmesi ile Oksim Sentezi (Smith 1966).
5. Fulminik Asit ile Friedel-Grafts Tipi Reaksiyonu ile Oksim Sentezi (Gümüş 2001).
6. Disiyan-Di-N-Oksit Katılması ile Oksim Sentezi (Grundman 1965).
7. Primer Aminlerin Sodyum Tungustat Katalizörlüğünde Hidrojen Peroksit ile Yükseltgenmesi Yolu ile Oksim Sentezi (Bamberger ve Seligman 1903).
8. Olefinlere NOCI Katılması ile Oksim Sentezi (Constantinos ve diğ. 2006).
9. Alkil Nitrit ile Ketonların Reaksiyonu ile Oksim Sentezi (Hesse ve Krehbiel 1955) (Ranise ve diğ. 1990).
10. Nitriminlerle Hidroksilamin Hidroklorürün Reaksiyonu ile Oksim Sentezi (Goldschmidt ve Koreff 1885).
11. Kloralhidrat ile Hidroksilaminin Reaksiyonu ile Oksim Sentezi (Hantzsch 1908).
12. Fotooksimasyon Reaksiyonu ile Oksim Sentezi (Müller 1968).
13. Etilenik Bağa Azotoksihalojenür Katımı ile Oksim Sentezi (March 1985).

Oksimlerin oluşturulmasında en çok nitrosolama metodu tercih edilmektedir. Bu oluşumlarda aktif metilen gruplu bileşikler kullanılır. (Thompson ve Busch 1964). Bu gruplar C=N grubunda bulunan karbon atomuna bağlanarak karbonu aktive ederler (Amarasekara 2005).

Araştırmamızda oluşturulan oksimler nitrosolama metodu kullanılarak elde edilmiştir. Nitrosoloma metodunun reaksiyonu aşağıda Şekil 2.15’de gösterilmiştir.



**Şekil 2.15:** Nitrozolama Metoduyla elde edilen reaksiyon.

## 2.1.5 Oksimlerin Reaksiyonları

### 2.1.5.1 Isı Etkisi

Oldukça kararlı madde olan oksimler, uzun süre ışık ve hava oksijenine maruz kaldıklarında bozunabilmektedir. Bu şekilde bir bozunmada genellikle ana karbonil bileşiği ile bazı azotlu maddeler açığa çıkmaktadır. Şiddetli ısınma sonucu oksimlerin bozunma reaksiyonuna uğrayarak benzofenonoksim’de olduğu gibi azot, amonyak, benzofenon ve imin’e dönüşürler.

### 2.1.5.2 Asitlerle Reaksiyon

Kuvvetli mineral asitlerle reaksiyona giren oksimlerin tuzlara dönüşürler. Bu tuzlar kolaylıkla ayrıştırılabilirler. Oksimlerin izomer dönüşümlerinde, asit etkisinden faydalanılır. Aldoksimlerin syn-izomerleri HCl ile reaksiyona girerek *anti*-izomerlerinin hidroklorürleri meydana gelir (Gök 1980).

### 2.1.5.3 Nükleofillerle Reaksiyonları

Oksimlerin çeşitli tipteki nükleofillerle reaksiyona girerler. Nükleofilik etki oksim karbonunu reaksiyonun ilk basamağında etkiler. Fenil hidrazin gibi reaktiflerle oksimlerin tamamı bir dengede sabitlenir.

#### **2.1.5.4 Sübstitüsyon Reaksiyonları**

Oksimler polar ve alkali ortamlarda alkil halojenürler, alkil sülfatlar veya tosilatlarla reaksiyona girerek oksim eterleri meydana getirirler. Oksimler, açılme reaktifleri ile de reaksiyona girerek açil türevlerini oluştururlar. Oksimlerin açillerle verdikleri bileşiklerin tümü O-açil yapısındadır. Farklı geometrik izomeriye sahip oksimler, farklı izomerik açil türevlerini verirler. Syn- izomerinin açil türevi, zayıf baz ile tekrar orijinal oksime dönüşmesine rağmen, anti- izomerinin açil türevi nitril oluşturur.

Yine asidik ortamda açilme reaktifleri ile muamele edilen sikloheksanon oksimler kademeli dehidratasyona uğrayarak aromatik aminleri verirler. Bu reaksiyon Semmler-Volf aromatzasyonu olarak bilinmektedir.

#### **2.1.5.5 Grignard Reaktifleriyle Reaksiyonu**

Benzaldoksimler, grignard reaktifleri sonucu reaksiyon oluştururlar. Reaksiyon sonucu bazı oksimlerin aziridin magnezyum türevleri oluşur.

#### **2.1.5.6 Karbonil Bileşikleriyle Reaksiyonu**

Oksimler, ortamda formaldehit varlığında farmaldoksimde dönüşerek keton oluştururlar (Kantekin 1996).

#### **2.1.5.7 Beckman Çevrilmesi**

Oksimlerin en çok bilinen reaksiyonlarından biri Beckman Çevrilmesidir. Ketoksimler asitler ile reaksiyona girerek amid veya anilin oluştururlar. Bu reaksiyonda en çok polifosforikasit, fosforpentaklorür ve sülfat asidi gibi reaktifler kullanılır.

### 2.1.5.8 Diazonyum Kenetlenme Reaksiyonu

Diazonyum bileşikleri bazik çözeltiler halinde olup; bu bileşikler, oksimlere karşı elektrofilik etkide bulunarak azota dönüşürler. Bakır içeren bileşiklerle ise serbest radikal reaksiyonu oluşturarak aldoksim hidrojeni, diazonyum bileşiğinin aril grubu ile yer değiştirir.

### 2.1.5.9 Halojenleme Reaksiyonu

Elektrofilik reaktiflerin çoğu oksimlerin oksijen veya azot atomuna etki etmelerine rağmen halojenler oksim karbonuna etki ederek ketoksimlere dönüşürler. Halonitrozo, aldoksimlerle klor nitrozo bileşiği üzerinden gelişen reaksiyon sonunda hidroksamik asit klorürlerini oluşturur.

### 2.1.5.10 Oksitleme Reaksiyonu

Mono oksimlerin kolaylıkla oksitlenmemesine rağmen  $\alpha$ -dioksimler kolayca oksitlenerek furoksanlar elde edilir.

### 2.1.5.11 İndirgenme Reaksiyonu

Bir oksim bileşiğinin indirgenmesi ile bir primer amin oluşur. Bu tepkimeler katalitik hidrojenleme ile veya  $\text{LiAlH}_4$  kullanılarak yapılabilir. Oksimler, kalay klorür ve kuru HCl, Ni, Pd ve Pt katalizörlüğünde ve  $\text{H}_2$ ,  $\text{LiAlH}_4$  gibi indirgeme reaktifleri ile indirgenme reaksiyonu meydana getirirler. İndirgenme reaksiyonu imin basamağından başlayarak aminleri oluşturur. Kullanılan indirgeme reaktifinin özelliğine bağlı olarak -NOH; =NH; -NH<sub>2</sub> gruplarını içeren bileşikler elde edilebilir.

### 2.1.6 Oksimlerin Kompleksleri

Oksimler azot ve oksijen gibi iki donör (elektron veren) grup taşıdıkları için metallere bağlanarak şelat yapabilirler ve metal iyonlarının spektrofotometrik tayininde türevlendirici madde olarak sıklıkla tercih edilirler.

Oksimler ve metal kompleksleri üzerine ilk çalışmalar, L.Tshugaft'ın (1905) bis-[dimetilglioksimato]nikel(II) kompleksini sentezleyip ayrıştırmasıyla başlamıştır. Daha sonraları dimetilglioksim, kantitatif nikel tespitinde kullanılan önemli bir madde olmuştur (Nesmeyanov 1974). Özellikle Co(III) ile oluşturduğu kompleks, B12 koenzim komplekslerinin açıklanmasında baz alınan bileşik olması sebebiyle, vic-dioksim bileşikleri üzerindeki çalışmaların artmasına neden olmuştur. Ayrıca, vic-dioksim komplekslerinin biyolojik aktivite ve yarı iletkenlik özelliklerinin de var olduğu rapor edilmektedir (Serin ve Bekaroğlu 1983).

### 2.1.7 Oksimlerin Kullanım Alanları

Oksimlerin organik, analitik, anorganik, endüstriyel ve biyokimyanın birçok alanında hem çıktı hem de girdi ürün olarak kullanımı artmaktadır. Bazı oksim bileşiklerinin fizyolojik ve biyolojik olarak aktif özellikler gösterdiği görülmüştür. Oksimler, şelat oluşturabilme, oksijen tutma ve biyolojik olarak kendiliğinden parçalanabilme gibi özelliklerinden dolayı oldukça iyi bilinmekte ve gelişen teknolojiyle birlikte yeni kullanım alanları oluşmaktadır.

Koordinasyon bileşiklerinin biyolojik yapılardaki önemi ve sanayideki kullanım alanı her geçen gün artmaktadır. Son zamanlarda kanser araştırmalarında anti-tümör etkilerinin de bulunması ile birlikte oksimler üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Amidoksimler, lastik gibi malzemelerin bazı özelliklerini iyileştirme amacı ile katkı maddesi ve motor yağlarında korozyon önlemek için korozyon önleyici madde olarak kullanılmaktadır. Ayrıca boyaların, epoksit reçinelerinin yapışma özelliğini artırmak, kemirici ve yırtıcı hayvanları öldürmek için de kullanılmaktadır. Bunların dışında hormonlarda ve UV-stabilizatörlerinde reaksiyon katalizörü, anti-oksidan ve

polimer başlatıcı reaktifler olarak da kullanımı bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda değerli metallerin geri kazanılmasında kullanılmıştır. Siklohekzanon oksimin bazı türevleri deterjan sanayinde katalizör olarak da kullanılmaktadır.

Oksim bileşiklerinin metalleri bağlama özelliklerinden dolayı birçok hidroksioksim ve dioksim bileşiği metallerin ekstraksiyonu ve tayininde tercih edilmektedir.

Oksimler,  $H_2SO_4$  katalizörlüğünde amidlere dönüşerek sentetik fiber monomerlerinin elde edilmesini sağlamaktadır. N-(1,1-Dimetil-3-oksobutil) akrilamid oksimin polimerleştirilmesiyle yüksek ısıya dayanıklı ve mekanik özellikleri geliştirilmiş polimer elde edilmesini sağlanmaktadır.

Tıpta kalp, beyin ve böbrek sintigrafisi görüntülemelerinde radyofarmasötik olarak oksim ve vic-dioksim kompleksleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte, karbonil oksimler ve oksim asetat gibi oksim ve oksim asetat türevleri tıp alanında ağrı kesici ve iyileştirici olarak kullanılmaktadır. Sentezlenen 2,3-difenilsiklopropil-2-en-oksım asetat bu türde bir oksimdir.

## **2.2 Bakır Kimyası ve Metabolizması**

### **2.2.1 Doğa ve Çevrede Bakır**

Bakır elementinin doğada  $^{65}Cu$  ve  $^{63}Cu$  gibi radyoaktif olmayan iki izotopu bulunmaktadır. Radyoaktif olan izotoplarının kütle numaraları; 58, 59, 60, 61, 62, 64, 66, 67, 68'dir. Elektron dizilişleri alkali metallere benzer, ancak davranışları alkali metallerekinden oldukça farklıdır. Bakırın elektron konfigürasyonu zengin bir koordinasyon kimyasının olduğunu göstermektedir.  $Cu^+$  and  $Cu^{2+}$ 'nin sulu çözeltide yaygın görülen iki oksidasyon basamağı bulunmaktadır. Genellikle  $Cu^{2+}$ ,  $Cu^+$ 'ya göre daha baskındır, ancak  $Cu^+$  baskın olduğu durumlar da olabilmektedir, fakat bu durum kararlı yapı oluşumunu göstermez.  $Cu^+$  bileşiklerinin tümü diamagnetiktir ve birkaçı dışında hepsi renksizdir.  $Cu^+$  yumuşak ligantların yanında güçlü bir kararlılık gösterir.  $Cu^+$  iyonlarının O-tipi, N-tipi ve sülfür ligantlarıyla oluşmuş çok sayıda kararlı

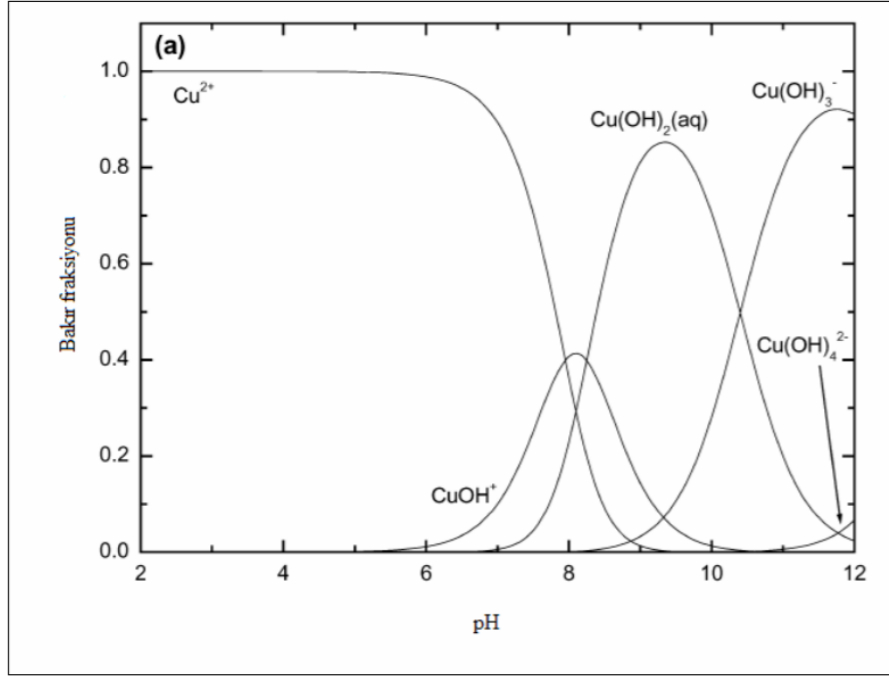
kompleksleri bulunmaktadır. Sanayi açısından en önemli +1 değerlikli bakır bileşikleri  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Cu}_2\text{S}$ 'dür.  $\text{Cu}^{2+}$ 'nın ise fosfin ve arsin gibi birkaç kompleksi vardır. Başlıca  $\text{Cu}^{2+}$  bileşikleri,  $\text{CuO}$ ,  $\text{CuCl}_2$  ve  $\text{CuSO}_4$ 'dür. Bakır sülfat sülfirik asitin, bakır(II) oksit ile reaksiyonu sonucu oluşan bir tuzdur. Bakır sülfat ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) göz taşı olarak da anılmaktadır. Daha çok tarım alanında fungusit, algisit, böcek ve mikrop öldürücü olarak meyve ve sebze dezenfektan üretiminde kullanılmaktadır. Elektrokimya sektöründe pillerde ve elektrolitik kaplama banyolarında elektrolitik olarak işleme dahil edilmektedir. Bakırın oksidasyon durumu  $\text{Cu}^{3+}$  olan  $\text{Na}_3\text{CuF}_6$  ve  $\text{Cu}_2\text{O}_3$  kompleks bileşiklerinin oksidasyon durumu sulu ortamda bu birkaç saniye boyunca devam etmektedir. Bakır kirliliği, maden kaynaklarından, sanayi atık sularının ve zirai ürünlerin atıklarından oluşmaktadır. Bakırın toprağa taşınması atmosferden, tarımsal uygulamalardan ve evsel atıkların toprak tarafından absorplanmasından ve biriktirilmesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle organik maddeler, karbonat mineralleri, bakır, mangan oksit, demir hidroksit toprak yüzeyinde en çok oluşan maddelerdir.

Bakır(I) bileşiklerinden  $\text{Cu}_2\text{O}$ , çürümeyi önleyici boyalara, camlara, porselen sırlarına, seramiklere kırmızı renk vermek için ve ayrıca tarım zararlısı mantarları yok etmek için kullanılır. Bakır(I) klorür, birçok organik reaksiyonda katalizör; petrol ürünlerinde renk ve kükürt giderici madde; sabun, katı yağ ve sıvı yağlarda yoğunlaştırıcı madde olarak kullanılır. Bakır(I) sülfür ( $\text{Cu}_2\text{S}$ ), güneş pilleri, fosforlu boyalar, elektrotlar ve katı yağlayıcıların üretiminde kullanımı gerçekleştirilmektedir. Bakır(II) bileşiklerinden bakır(II) oksit ( $\text{CuO}$ ); camların, porselen sırlarının ve yapay mücevherlerin yapımında mavi-yeşil tonlarında renk verici olarak tercih edilir. Bakır(II) klorür ( $\text{CuCl}_2$ ) ise, gazlarda kükürt giderici ve yükseltgenme katalizörü; hidrokarbonların klorlanma reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılırken; ahşap ürünleri korumada, kumaş boyanmalarında, mikrop öldürmede, cam ve seramiklere renk vermede ve yem katkılarında da kullanılmaktadır.

Sulu ortamda  $\text{Cu}^{2+}$  için en çok  $\text{Cu}_2(\text{OH})_2^{2+}$ , daha az oranlarda  $\text{Cu}_2(\text{OH})_3^{3+}$  and  $\text{Cu}_3(\text{OH})_4^{2+}$  görülmektedir. Düşük pH ortamında polinükleer türlerin oluşması  $\text{Cu}^{2+}$  hidrolizini oluşturmaktadır. Alkali ortamlarda ise  $\text{Cu}^{2+}$  hidroksit olduğu için  $\text{Cu}(\text{OH})_3^-$  ve  $\text{Cu}(\text{OH})_4^{2-}$  türleri ortamda yoğunluklu olarak görülebilmektedir.



Genellikle düşük sıcaklıklarda bakırın,  $\text{Cu}^{2+}$  değerliğine daha yüksek oranlarda rastlanılır.  $\text{Cu}^0$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  gibi oksidasyon basamaklarının kararlılığı kimyasal ortama karşı duyarlı yapıya sahiptir.  $\text{Cu}^{2+}$ , sulu ortamda elektron dizilimi nedeniyle  $\text{Cu}^+$  moleküllerine göre daha kararlı kompleksler oluştururlar.



**Şekil 2.16:** Bakır türlerinin sulu ortamda pH'a bağlı olarak dağılımı.

Toprakta yaklaşık 50  $\mu\text{g/g}$ , içme suyunda 13  $\text{mg/mL}$  ve havada 200  $\text{mg/m}^3$  kadar bakır bulunur. Bakırın büyük bir oranı vücuda çeşitli gıda ve besinlerle alınır. Gıda maddelerindeki bakır yoğunlukları farklılık gösterir. Cu içeriği zengin yiyecekler olarak baklagil ve taneli yiyecekler, balık, meyveler, çay, kahve ve sebzeler bulunmaktadır. Miktarları açısından, kabuklularda 12-37  $\mu\text{g/g}$ , karaciğerde 4.5-6  $\mu\text{g/g}$ , ette 1  $\mu\text{g/g}$ , tahıllarda 3-8  $\mu\text{g/g}$ , sebzelerde 0.3-3  $\mu\text{g/g}$ , meyvelerde 0.4- 1.5  $\mu\text{g/g}$  ve hayvan yemi ve otlarda 8-10  $\mu\text{g/g}$  bakır bulunur (Kaya ve diğ. 2002). Bakır'ın absorpsiyonu kimyasal yapısına ve günlük diğer alınan besin miktarlarına bağlıdır. Bakır besinlerde gereğinden fazla bulunur ve bu yüzden 1/3'ü absorplanır. Sindirilen bakırın %30-50'i çoğunlukla  $\text{Cu}^{2+}$ 'dir. Günlük ortalama bir beslenmeyle 0.6-1.6  $\text{mg}$  arasında bakır alınmaktadır. Alınan bakırın bir kısmı midede ve az bir kısmı da bağırsaklarda absorbe edilir. Bakır'ın önemli bir kısmı da sindirim suyunda yeniden absorplanır. Aminoasitlerden, özellikle histidin, methionin ve sistein aminoasitleri bakırı bağlayarak dolaşım sisteminde absorplanmasını sağlar.

Bakırın önemi, kritik noktalardaki enzim aktivitörü görevi sağlamasından dolayı vücut için oldukça önemlidir. Bu görevi yapabilmesi için elementin eser miktarları yeterli olurken, gerektiğinden fazla alınması toksik olabilmektedir. Tüketilen gıdaların üretildiği ortama göre içerdiği bakır miktarı farklılık gösterebilir. İçme suyu normalde bakır alımına önemli bir katkı sağlamamakla birlikte tesisatta kullanılan korozyona uğramış bakır borular sudaki bakır miktarını önemli ölçüde artırmaktadır (Tapiero ve diğ. 2003). Ayrıca alınan gıdalarda bulunan farklı mineral ve bileşikler de bakır emilimini arttırmaktadır (Kaya ve diğ. 2002; Tapiero ve diğ. 2003).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) günlük minimum Cu ihtiyacını kadınlar için ortalama 0.6 mg/gün; erkekler için ise 0.7 mg/gün olduğunu duyurmuştur. Ayrıca, dünya Sağlık Örgütü (WHO) gıdalarda bulunabilecek maksimum bakır derişimini 0.1-5.0 mg/kg olarak yayınlamıştır. Vücuttaki bakır miktarı 100-150 mg civarındadır. Doğal sularda ise çoğu organik maddeye bağlı olarak 4-10 µg/L miktarında Cu bulunur. İçilebilir sularda bakırın miktarının 0.05 mg/kg dan düşük olması tercih edilir.

Bakır evrimleşme sürecinden beri metal proteinlerinin oluşunda var olmuştur. İlk kez 1816 yılında Bucholz, bakırın bitki ve hayvan türlerinde bulunduğunu açıklamıştır. Suda bulunan bakır (CuSO<sub>4</sub>), balıkların bünyesine geçerek çeşitli organlarda birikebilmektedir. Bakırın balıklara olan toksisitesini etkileyen en önemli parametreler, suyun fiziksel ve kimyasal özellikleridir. Bakır denizdeki omurgasızlar için temel element olup, metal enzim ve metal protein şeklinde bulunur.

### **2.2.2 Bakır Metabolizması**

Bakır, bazı mineral aminoasitler ve vitaminler ile birlikte metabolik işlemlerin gerçekleşmesini sağladığı için sağlıklı bir varlık için büyük önem taşımaktadır. Vücut tarafından üretilemez ve bu nedenle harici gıda kaynaklarından eklenmesi gerekir. Vücuttaki en yaygın üçüncü mineraldir ve çoğunlukla seruloplazmin kan plazması proteini tarafından taşınır. Bu sebeple diyetlerde ek gıda takviyeleriyle birlikte alınmaktadır.

Bakır, iskelet ve kan damarlarını oluşturan ve sinir sisteminde bulunan proteinler gibi önemli bileşenlerin sentezinde kullanılmaktadır. Bu yüzden, bakır düzeyi dokularda miktarı 1 µg/g (kuru ağırlık)'dan az iken karaciğer ve beyinde 10 µg/g'dan daha fazla bulunmaktadır. Bakır kanda özellikle alyuvarlar ile plazmada bulunmaktadır. Ölçümler plazmadaki bakır konstrasyonunun 0.64-1.5 µg/mL; plazma serumunda 0.18-0.4 µg/mL, idrarda 32-64 µg/gün ve saçta 10-20 µg/g olması gerektiğini gösterir. Alyuvarlardaki bakırın %60'ı bakır-çinko aneteloenziminde oluşur. Kalan %40 ise protein ve aminoasitlere bağlanır. Normal bir insanda alyuvarlardaki toplam bakır 0.9-1.0 µg/mL civarındadır. Plazmadaki bakırın %93'ü demirin taşınmasında rol oynar. Kalan %7'si ise bakır albumin ve aminoasitler için bağlanır ve reseptör proteinleri ile reaksiyona girebilir veya muhtemel hücre zarları boyunca yüklü kompleksler biçiminde dağılır.

Bakır; hücre solunumu ve enerji kullanımı gibi birçok metabolik reaksiyona öncülük etmektedir. Bakırın sağlığa olan faydaları arasında vücudun doğru büyümesi ve demirin etkin bir şekilde kullanılmasının yanı sıra uygun enzimatik reaksiyonların ve bağ dokularının güçlü; saçların ve gözlerin sağlıklı olması da bulunmaktadır. Ayrıca erken yaşlanmayı önleme ve enerji üretimini arttırmada vazgeçilmez bir elementtir. Bunlara ilave olarak; düzenlenmiş kalp ritmi, dengeli tiroid bezleri, artrit semptomlarında azalma, hızlı yara iyileşmesi, artmış alyuvar oluşumu ve azalmış kolesterol bakırın diğer sağlık yararları arasında bulunmaktadır.

Bakır eksikliği; anemiye, düşük vücut ısısına, düzensiz kalp atışlarına, yüksek kolesterol seviyesine, vücutta krom eksikliğine, enfeksiyonlara karşı düşük dirence, lökosit azalmasına, doğum kusurlarına, tiroid hastalıklarına, saç ve ciltte pigment azalmasına, kemiklerin kırılma riskine ve osteoporoz riskinin artmasına, damar anormalliklerine, saçlarda düzleşme ve sertliğe sebep olmaktadır. Bakır eksikliğinin tek ve spesifik bir göstergesi bulunmamaktadır. Diğer belirtiler ise; uyusukluk, solukluk, yaralar, ödem, büyüme geriliği, saç dökülmesi, iştahsızlık, diyare, cilt altındaki kanamalar ve dermatit sayılabilir. Bebeklerde bakırın doğal absorpsiyonunun oluşmaması durumunda nadir görülen ve kalıtsal bakır eksikliği olan Menkes sendromu görülür. Bu gibi durumlarda erken tıbbi müdahale şarttır.

Bakır, sağlıklı bir vücudu korumada birçok önemli rol oynar:

- Artriti Tedavi Eder: Bakırın sağlığa olan faydaları, artrit semptomlarını azaltmaya yardımcı olan anti-inflamatuar etkileriyle ilgilidir.
- Doğru Büyüme Sağlar: Bakır minerali, normal büyüme ve sağlık için gereklidir. Bu mineralin normal diyetlerde dengeli seviyelerde alınması çok önemlidir. İskelet, sinir ve kardiyovasküler sistemlerin korunması için yararlıdır. Eksikliği organların ve dokuların normal ve sağlıklı büyümesini engellediği gibi, bol miktarda kırmızı kan hücresi konsantrasyonundan kaynaklanan oksijenizasyonu da imkânsız kılar. Birçok üçüncü dünya ülkesinde bakır eksiklikleri görülmekte ve bu ulusların çocuklarında birtakım doğum ve büyüme kusurlarına da yer verilmektedir.
- Melanin Üretimini Düzenler: Bakır doğal karanlık pigmentin, cildi, saçları ve gözleri renklendiren melanin'in yaşamsal bir bileşenidir. Melanin, melanositlerin sadece türozinaz adı verilen, türetilen cuproenzim varlığında üretilebilir. Takviyesinin alınması saç dökülmesine karşı koruma sağlar, bu nedenle hücrelerin bütünlüğünü korur ve genç görünmesini sağlar. Aynı zamanda gözlerin rengini korumada önemli bir elementtir.
- Cilt Bakımı: Bakır, hemoglobin, miyelin, vücut pigmenti melanin ve kollajenin sentezinde önemli bir rol oynayan önemli bir elementtir. Sinirleri saran miyelin kılıfını korumaya yardımcı olur ve aynı zamanda deriyi esnek tutan bağ dokusunun bir parçası olan elastinin üretimine aktif olarak katılmaktadır. Bu aynı zamanda cildin yıpranmış görünümünden uzaklaşmasına ve sarkma ve kırışıklıklara daha az maruz kalınmasını sağlar.
- Beyin Uyarıcı: Bakır yaygın olarak beyin uyarıcı olarak bilinir, bu nedenle bu elementten zengin gıdalar genellikle "Beyin Gıdaları" olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte, diyetteki bakır içeriği, yeterli

oranlarda olmalıdır çünkü çok fazlası beyin için sağlıklı değildir. Beyinde kontrol fonksiyonu nedeniyle bakır desteğinin miktarı dengeli alınmalıdır. Direkt olarak yüksek düşünce süreçleriyle, özellikle taşıyıcı protein ATP7a'nın etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar beyindeki içeriği ile yaratıcı ya da kutu düşüncesinin arasında doğrudan bir bağ olduğunu ve sinir yollarının gelişmesine olanak tanıdığını göstermiştir.

- Ko-Enzimatik Reaksiyonlar: Bakır, vücuttaki çeşitli biyolojik reaksiyonlarda yer alan 50 farklı enzimde geçerli bir element veya bir kofaktördür. Bu enzimler, ancak bakırın varlığında düzgün şekilde işlev görebilirler.
- Demir ve Şeker Emilimi: Bakır, demirin bağırsak yolundan emilimine ve karaciğer gibi birincil depolama alanlarından salınmasına yardımcı olur. Aynı zamanda şekerin vücutta kullanımını da desteklemektedir. Bakır demirin yiyeceklerden ve diğer yardımcı kaynaklardan emilimine yardımcı olarak, sağlıklı bir kırmızı kan hücresi sayısı ve farklı organ sistemlerinin uygun oksijenlenmesini sağlamakta ve kontrol etmektedir.
- Prematüre Yaşlanmayı Önler: Bakır, antioksidan enzim süperoksit dismutaz varlığında çalışan hücre zarlarını serbest radikallerden korumayı sağlayan güçlü bir antioksidandır. Süperoksit dismutaz, farklı organ sistemlerine saldırarak yaşlanmaya, kırışıklıkların ve çeşitli kanser türlerinin oluşmasına, maküler dejenerasyona ve böbrek bozukluklarına neden olan serbest radikallerle mücadelede vücutta çalışan en güçlü antioksidanlardan biridir.
- Enerji Üretimini Artırır: Bakır, insan vücudunun bir enerji depoları olan adenosin trifosfatın sentezi için gereklidir. Cuproenzyme, sitokrom c oksidaz, hücre içi enerji üretimini etkiler. Bu moleküler oksijenin suya indirgenmesinde bir katalizör görevi görür ve bu esnada enzim, mitokondrinin, hayati enerji depolama molekülü ATP'yi sentezlemek için kullandığı elektriksel bir degrade üretir.

- Coli'nin Büyümesini Engeller: Bakır, E Coli gibi bakteri soylarının büyümesini inhibe eder. Aynı zamanda bağışıklık sistemini güçlendirir ve aşırı enerjinin enfeksiyondan korunmak için harcanmasını önler.
- Tiroid Sağlığını İyileştirir: Bakır, tiroid bezinin düzgün işleyişinde önemli rol oynamaktadır. Ancak, fazla miktarının bulunması tiroid işlev bozukluğuna neden olmaktadır.
- RBC oluşumunu teşvik eder: Bakır, kırmızı kan hücrelerinin (RBC), hemoglobin ve kemik maddelerinin üretiminde gereklidir.
- Bağışıklığı Arttırır: Bakır, iyileşme sürecinin yaşamsal bir parçasıdır ve yaraların daha hızlı bir şekilde iyileşmesi sağlar. Son derece iyi bir bağışıklık güçlendirici olarak görev yapar ve aynı zamanda vücudun enfeksiyona karşı kendisini savunmasına ve daha hızlı iyileşmesine izin verir ve anemi için bir çare olarak çalışır. Endotel büyümesine veya dokunun iyileşme sürecine neden olan çeşitli enzimatik süreçlerde bir yardımcı faktördür.
- Kolesterol Seviyelerini Azaltır: Bakır, LDL (kötü) kolesterol düzeylerini düşürmede ve yararlı HDL (iyi) kolestrolü artırmada yardımcı bir mineraldir. Yeterli miktarda vücuda alınımı, ateroskleroz, kalp krizi ve inme gibi kardiyovasküler hastalıkların olasılığını düşürür.

Tüm faydalarına rağmen fazla alınan bakır, vücut için toksiktir ve vücuttaki bazı enzimlerin çalışmasını engellemektedir. İnsanlarda akut bakır zehirlenmeleri çok nadir olsa da genelde kazara ya da bakır tuzlarının yiyecek ve içeceklere karışması sonucu meydana gelmektedir. Akut bakır zehirlenmelerinin semptomları fazla tükürük salgılama, mide ağrısı, bulantı, kusma, ishal şeklinde gelişmektedir. Ek olarak sarılık, kangren, idrarda protein, tansiyon düşmesi, kalp çarpıntısı, damar tıkanıklığı ve hatta ölüm dahi görülebilmektedir. Cu fazlalığı kanser riskini arttırır, depresyon, şizofreni, bunaklık, hipertansiyon gibi ciddi zihinsel ve bedensel rahatsızlıklara yol açar. Vücutta bakır birikmesi sonucu Wilson hastalığı meydana gelir. Kronik olarak bakıra maruz kalmada ise akciğer kanseri tespit edilmiştir. Bakırın fazlası suçlu yaşam içinde önemli bir tehlikedir. Sulu ortamdaki yüksek bakır konsantrasyonu, balık ve diğer canlıların karaciğer, böbrek gibi organlarını etkiler ve sinir sisteminde hasara yol açar.



### 3. LİTERATÜR TARAMASI

Metal iyonlarının tespiti ve ayrılması analitik kimyanın en önemli başlığıdır. Yüksek fonksiyonlu atom bağlayıcı ajanların gelişimi, birçok analitik kimyacının ilgi odağıdır. Yeni tip bağlayıcı ajanların geliştirilmesi üzerine yapılan araştırmalar yüksek seçicilik ve hassasiyete sahip birçok fonksiyonel sonuç oluşturmuştur. Literatürde oksimin metal iyonlarının tespitinde ve ilaç endüstrisinde kullanımına yönelik birçok çalışma yayınlanmıştır. Aşağıda Cu(II)'nin tespiti, Cu(II)'nin oksimlerle oluşturduğu komplekslerin spektrofotometrik özelliklerinden yola çıkılarak ilaç numuneleri başta olmak üzere çeşitli numunelerdeki Cu(II)'nin tayinine yönelik son yıllarda yapılan çalışmalardan örnekler sunulmuştur.

Benzer çalışmada Türkoğlu ve Soylak (2005) eser miktardaki bakırın spektrofotometrik tespiti için kloro-(fenil) gloksim sentezlemiş ve oluşturduğu bakır-kloro-(fenil) gloksim kompleksi ile ayıraç miktarı ve pH değerleri gibi optimum koşulları belirlemiştir. Çalışmalarında, pH 4.1 ve 290.5 nm'de komplekslerin molar emiciliği  $0.8 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  olarak hesaplanmış ve bakırın tespitinde yabancı iyonların etkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgular ışığında doğal su ve ilaç numunelerindeki bakır miktarı tespit edilmiş ve gerçek değerler ile karşılaştırma yapılarak metodun doğruluğu ve geçerliliği ortaya konulmuştur.

Benzer başka bir çalışmada ise Dalman ve diğ. (2002) 3-{2-[2-(2-hidroksiimino-1-metil-propilidenamino)-etilamino]-etil-imino}-bütan-2-on oksim, (H<sub>2</sub>m<sub>2</sub>do) sentezlemişler ve sentezledikleri oksimin, oda sıcaklığında alkali özeltide bakır(II) ile 1:1 oranında kompleksini oluşturmuşlardır. Kompleksin 570 nm'de maksimum absorpsiyon değeri verdiğini ve molar absorpsiyon katsayısının  $0.16 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  olduğunu hesaplamışlardır. Bu ligandın kullanıldığı spektrofotometrik yöntemi, çeşitli yabancı iyonların tolerans limitleri, pH'ı, kompleksin stabilitesi, gerekli reaktif miktarı, duyarlılık ve doğrusallık açısından geliştirmişler ve optimize etmişlerdir. Yöntemi, farmasötik ve biyolojik numunelerdeki (findık, domates ve çay yaprağı gibi) bakırın tayini kullanmışlardır.

Chamjangali ve diğ. (2011) Cu(II)'nin ön konsantrasyonunun ve tespitinin alev atomik absorpsiyon spektrometresi (FAAS) ile belirlenmesi için basit ve hassas bir katı faz ekstraksiyon sistemi oluşturmuşlardır. Çalışmaları, yeni katı faz ekstraksiyonu



sorbent maddesi olarak oluşturulan 1-fenil-1, 2-propandion-2-oksim tiyosemikarbazon (PPDOT) ile modifiye edilmiş klorometillenmiş polistiren ile kaplanmış mini sütun üstündeki bakırın pH 5’de tutundurulmasına dayanmaktadır. Tutulan Cu(II) iyonları, 1.0 M HNO<sub>3</sub> ile ayrıştırılmış ve FAAS'ta analiz edilmiştir. Birçok kimyasal ve akış değişkeni üzerinde çalışılmış ve 10.0 mL numune çözeltisinin ön konsantrasyonu için, 3.00-120.0 g L<sup>-1</sup> konsantrasyon aralığındaki bakır(II) ile doğrusal bir kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Çalışmalarının sonucunda tayin limitini (3σ), nicelendirme sınırını (10σ) ve zenginleştirme faktörünü sırasıyla 0.56 g L<sup>-1</sup>, 2.0 g L<sup>-1</sup> ve 41 g L<sup>-1</sup> olarak bulmuşlardır. Cu(II)'nin 20 µg L<sup>-1</sup> 'deki bağıl standart sapması (n = 6) %2.0 olarak hesaplamışlardır. Bu yöntemi su, toprak ve yiyecek örneklerindeki eser miktarda Cu(II)'nin tayini için kullanmışlardır.

Ngeontae ve diğ. (2011) araştırmalarında kimyasal olarak modifiye edilmiş silika içeren amidoamidoksimi, katı faz ekstraksiyonunda ve Cu(II) 'nin alev atomik absorpsiyon spektrometresi (FAAS) ile tayininden önce ön konsantrasyon işleminde sorbent olarak kullanmışlardır. Sorbent pH 4-6 aralığında Cu(II) 'ye karşı çok yüksek bir seçicilik gösterirken, Pb(II), Cd(II), Ni(II) ve Co(II)' nin ekstraksiyonunda düşük seçicilik göstermiştir. Araştırmaları sonucunda, adsorpsiyon izoterminin Langmuir modeline uyduğunu ve maksimum emme kapasitesinin 0.0163 mmol Cu(II) g<sup>-1</sup> olduğu görülmüştür. Akış sisteminde Cu(II), 4.0 mL min<sup>-1</sup> akış hızında 40 mg modifiye silika içeren bir kolon üzerinde tamamen tutulmuş ve kantitatif olarak 5 mL % 1 (v/v) HNO<sub>3</sub> ile yıkanmıştır. 10, 100 ve 1000 mg L<sup>-1</sup>'de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup> ve SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>'den girişim gözlenmemiştir. Metod, musluk suyu, havuz suyu ve deniz suyundaki Cu(II)'nin ön konsantrasyonu ve tayini için uygulandığında geri kazanımların yüksek hassasiyetle (% bağıl standart sapma (RSD)<4) ve düşük yöntem tayin limiti (9 µg L<sup>-1</sup>) ile sırasıyla %96, %101 ve %95 olduğu görülmüştür.

Fu ve Yuan (2006) çalışmalarında, su örneklerindeki eser miktardaki bakırın tayini için basit ve hassas bir spektrofotometrik yöntem kullanmışlardır. pH 4.6'da HAc-NaAc tampon çözeltisi ve yüzey aktif maddesi polietilen oktil fenil eter (OP) ortamı varlığında, bakır ve tiomichlersketone (TMK) 1:4 oranında reaksiyona sokularak kompleks elde edilmiştir. Cu(II)-TMK-OP kompleksi, 500 nm'de maksimum absorpsiyon değeri vermiş ve molar absorpsiyon değeri 5.7 x 10<sup>4</sup> L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur. 0-15 µg/25 mL aralığındaki bakır konsantrasyonları için Beer

Kanunu uygulanmış ve bakırın geri kazanım oranları ortalama %95.8 ve %106 arasında bulunmuştur. Bu metodu farklı su örneklerindeki eser miktardaki bakır miktarının tespiti için uygulamışlardır.

Reddy ve diğ. (2002) 1-fenil-1, 2-propandion-2-oksime tiosemi-karbazonun (PPDOT)'u ilk kez sentezlemişler ve analitik özelliklerini açıklamışlardır. Reaktifin, sodyum asetat-asetik asit tamponu ortamında bakır(II) ve nikel(II) ile renk reaksiyonları verdiği görülmüştür. Çalışmalarında, bakır kompleksi 465 nm'de, Nikel kompleksi ise 395 nm'de maksimum absorban değerini vermiştir. Bu renk reaksiyonları, yenilenebilir yağ ve tohumlarda da dahil olmak üzere tüm sentetik karışımlardaki bakır(II) ve nikel(II)'nin spektrofotometrik tayini için avantajlı olduğu rapor edilmiştir.

Bougherra ve diğ. (2018) araştırmalarında dimetilgliksim ve amino asitler triptofan, glutamat, prolin, arginin ve valine ile oluşturulmuş altı yeni bakır(II) kompleksi hazırlamışlar ve bunları element analiz, molar iletkenlik, erime noktaları, UV-Vis ve IR spektroskopisi kullanılarak karakterize etmişlerdir. Hazırlanan bileşikler suda, etanolde ve metanolde çözünmeyen, ancak dimetilsülfoksit (DMSO) ve dimetilformamid (DMF) içinde çözünür olan katı maddelerdir. IR çalışması, primer ligand olarak dimetilgliksimin, oksime fonksiyonunun NN donör bölgeleri ile iki iyonlu bir şekilde metal iyonuna koordine olduğunu göstermiştir. Sekonder ligandın ise, amin fonksiyonunun N atomu boyunca koordine edilen glutamat hariç, karboksilat oksijen ve amin fonksiyonunun N atomu tarafından koordine edildiği görülmüştür. Spektroskopik çalışmalar, sentezlenen tüm bakır(II) komplekslerinin oktahedral bir geometriye sahip olduğunu göstermiştir. Bu bileşiklerin elektrokimyasal davranışlarını, Cu(I) → Cu(II)'ye tekabül eden geri dönüşü olmayan bir oksidasyon gösteren döngüsel voltammetri ile tespit etmişlerdir. Ligandların ve komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesi, DMSO kullanılarak farklı patojenik bakteri türleri (*Escherichia coli* ve *Bacillus cereus*) ve mantarlarda (*Candida albicans* ve *Aspergillus niger*) çözücü olarak agar difüzyon tekniği ile incelenmiştir. Komplekslerin bazılarının antimikrobiyal olarak aktif olduğu ve serbest ligandan daha yüksek aktivite gösterdiği bulunmuştur. Metal şelasyonunun ligandların antimikrobiyal davranışını önemli ölçüde etkilediği görülmüştür. Aynı zamanda çalışmalarda bu bileşikler cam tüp içerisinde 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal temizleyici

kullanılarak antioksidan özellikleri açısından incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre antioksidan aktivitenin, triptofan ve glutamat içeren kompleksler için makul olduğunu ancak arginin içeren kompleksin, askorbik asit ile karşılaştırıldığında çok iyi bir antioksidan aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

Di ve diğ. (2004) araştırmalarında bakırın spektrofotometrik tayini için renkli kompleksin yeni bir türü olan yük transfer kompleksini kullanmışlardır. Metot, sulu çözeltide polivinil alkol (PVA) ilavesiyle hassaslaştırılan 3,3',5,5' tetrametilbenzidin (TMB) ile tungstofosfatın yerine geçen bakırın yük aktarma kompleksi, yani renklendirilmiş bir ürünün oluşumuna dayanmaktadır. Bakır ikameli tungstofosfatın yapısının IR spektrumlarının sonuçlarına göre Keggin tipinde olduğu görülmüştür. Çalışmada optimum reaksiyon koşulları ve diğer önemli analitik parametreler araştırılmış ve Beer kanunu ile uyumlu olarak bakır(II) konsantrasyonunun 0.003-0.1 µg mL<sup>-1</sup> aralığında olduğu; 660 nm'de molar absorpsiyonunun ise 2.54 x 10<sup>5</sup> L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> olduğu hesaplanılmıştır.

Nalawade ve diğ. (2015) yeni sentezledikleri kromojenik reaktif olan N'', N'''-bis[(E)-(4-florofenil)metiliden] tiokarbonhidrazit [bis(4-floroPM)TCH] kullanarak bakır(II) tayini için hızlı ve basit bir spektrofotometrik yöntem geliştirilmişlerdir. Reaktif oldukça hassas olup asidik pH aralığında bakır(II) ve piridin ilavesiyle 1:1:2 (M:L:Py) kompozisyonunda oluşmuş kompleks sarı renge dönüşmüştür. Renkli kompleksin amil asetat içindeki reaktif absorpsiyonu λ<sub>maks</sub> 375 nm ölçülmüştür. Beer kanununa, bakır(II) - [bis (4-floroPM) TCH]-Py kompleksi için 2.0-14 µg mL<sup>-1</sup> konsantrasyon aralığında uyulmuştur. Molar absortivitesi ve Sandell'in hassasiyet değeri Cu(II)-bis(4-floroPM) TCH]-Py kompleksi için sırasıyla 0.42545×10<sup>5</sup> ve 0.0014 µg cm<sup>-2</sup> bulunmuştur. Geliştirilen yöntem n=10 için % 0.13'lük nispi standart sapma (RSD) göstermiştir. Cu(II)-[bis(4-floroPM) TCH]-Py kompleksinin bileşimi, Job'un sürekli varyasyon yöntemi, mol oranı yöntemi ve eğim oranı yöntemi gibi bilinen yöntemlerle belirlenmiştir. Üçlü kompleksin 24 saatten fazla stabil kaldığı görülmüş ve pH, reaktif konsantrasyonu, sinerjik konsantrasyon, solvent vb. gibi kompleksleşme derecesini etkileyen çeşitli faktörler incelenmiştir. Yöntemin doğruluğu ve güvenilirliği AAS ile doğrulanmış ve raporlanmıştır.

Çelik ve diğ. (2019) çalışmalarında, vic-dioksim ligand, (1E, 2E)-2-(hidroksiimino)-N'-[(1E)-2-okso-2-feniletilden] etanehidroksihidrazid (LH<sub>2</sub>) ve

Cu(II) ve Ni(II) geçiş metali komplekslerini, analitik ve spektroskopik teknikler kullanarak sentezlemişlerdir. Ayrıca, bu vic dioksim ligandının ve Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinin Caco-2 heterojen insan epitel kolorektal adenokarsinom hücreleri üzerine vitro sitotoksik ve apoptotik etkilerini değerlendirmişlerdir. vic-dioksim Ligandının ve Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin Campto ile birlikte hücelere olan etkilerini araştırmışlardır. Araştırmalarında Campto'yu standart anti-kanser ilacı olarak; dimetilsülfoksit ile işlem gören Caco-2 kanser hücrelerini çözücü kontrolü ve insan periferel lenfositleri ise kontrol olarak kullanmışlardır. Araştırmalar sonucunda, ligandın hem Caco-2 kanser hücrelerinde hem de lenfositlerde en zayıf sitotoksik ve apoptotik etkileri indüklediği görölmüştür. Ligandın Ni(II) kompleksinin, hem Caco-2 kanser hücreleri hem de lenfositleri üzerinde yüksek sitotoksik ve apoptotik etkiler yarattığı; Cu(II) kompleksinin ise, Caco-2 üzerinde yüksek sitotoksik ve apoptotik etkiler oluşturmasına rağmen lenfositler üzerinde zayıf sitotoksik ve apoptotik etkiler gösterdiği bulunmuştur. Ligandın ve Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin sitotoksik ve apoptotik etkilerinin konsantrasyona bağlı olduğu, konsantrasyon ne kadar yüksek olursa sitotoksik etkinin de o kadar yüksek olacağı saptanılmıştır. Mevcut bulgular, Cu(II) kompleksinin, Caco-2 kolon kanseri hücrelerine karşı umut verici bir anti-kanser bileşiği olarak etki etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.

Yılmaz ve Soylak (2014) alevli atomik absorpsiyon spektrometrisi ile eser miktarlardaki kadmiyum, kurşun, nikel, bakır ve çinko tayini için çok duvarlı karbon nanotüpler (MWCNT'ler) üzerinde basit ve hassas bir katı faz ekstraksiyonu (SPE) yöntemi geliştirmişler. pH, numune hacmi, numune ve çözücü debileri, çözücü konsantrasyonu, çözücü hacmi ve çözücü tipi gibi parametrelerin eser elementlerin geri kazanımı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. pH 6.5'te  $\alpha$ -benzoin oksim kompleksleri olarak nantube üzerinde tutulan metalleri, aseton içindeki 10 mL 2M HNO<sub>3</sub> ile ayrıştırmışlar ve matris iyonlarının geliştirilen yöntem üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Araştırmalar sonucunda yöntemin ön konsantrasyon faktörünü; Cd(II), Pb(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) için tayin limiti değerlerini (LOD) sırasıyla 1.7, 5.5, 6.0, 2.3 ve 2.4  $\mu\text{g L}^{-1}$  olarak bulmuşlardır. Yöntemi, TMDA-70 takviyeli göl suyu ve Spinach 1570A standart referans materyallerine, musluk suyuna ve kırık buğday örneklarine uygulayarak yöntemin doğruluğunu test etmişler ve bazı gıdalardaki analit elementlerini belirlemişlerdir.

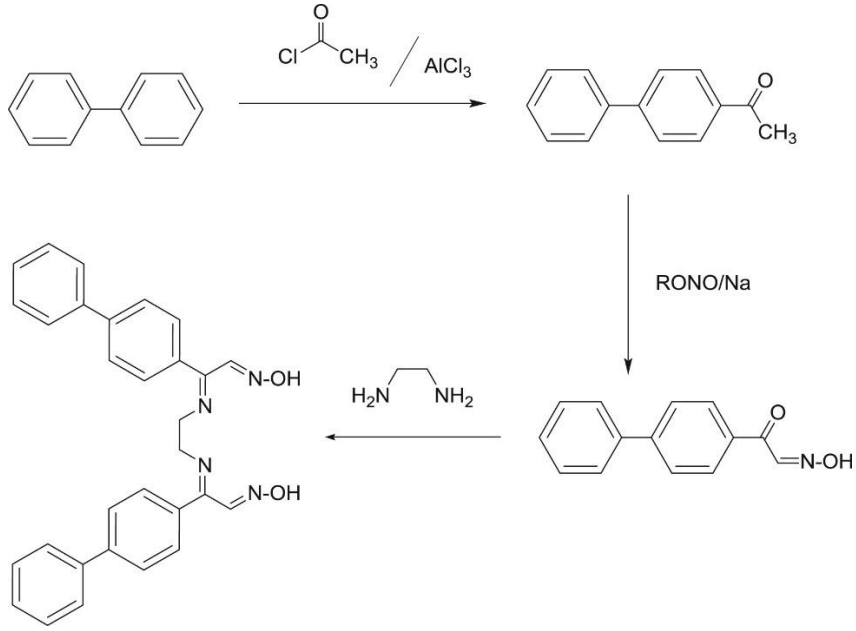
Gouda ve Amin (2013) araştırmalarında gıda, su ve biyolojik numunelerdeki bakır(II) iyonunun ön konsantrasyonu ve tayini için yeni, basit ve hassas bir bulut noktası ekstraksiyon prosedürü geliştirmişlerdir. Yeni sentezledikleri 2-amino-4-(m-tolilazo) piridin-3-ol (ATAP) ve yüzey aktif madde olarak Triton X-114 kompleksleştirilmiştir. Santrifüjlemenin ardından, yüzey aktif madde bakımından zengin faz, 1.0 M HNO<sub>3</sub> ile asitlendirilmiş 0.4 mL etanol ile seyreltilmiş ve bakır miktarı  $\lambda_{maks}$  608 nm'de spektrofotometri ile tayin edilmiştir. Kompleksin konsantrasyonu, Triton X-114, pH, dengeleme sıcaklığı ve süresi, santrifüj hızı ve süresi gibi analitik parametrelerin etkisi optimize edilmiştir. Yöntemin analitik özellikleri (örneğin doğrusal aralık, molar emicilik, Sandell duyarlılığı, optimum Ringbom konsantrasyon bölge limitleri, ön konsantrasyon faktörü ve iyileştirme faktörleri) incelenmiş ve doğrusallık 4.0-115 mg mL<sup>-1</sup> Cu(II) iyon aralığında bulunmuştur. Bazı anyonların ve katyonların girişim etkisi de test edilmiş ve yöntem, gıda, su ve biyolojik numunelerde bakır tayini için uygulanmıştır.

Rao ve diğ. (1992) çalışmalarında sulu ortamdaki manganez tayini için hassas bir spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. pH 10.5'de oluşturulmuş amonyum klorür içindeki resasetofenon oksim (RPO) ile amonyum hidroksit tamponu içeren metal iyonu kompleksi sarımsı kahverenk oluşturmuştur. 1:1 oranında oluşturulmuş kompleks, 0.09-1.7 ppm aralığında Beer'in kanununa uyarak 380 nm'de maksimum absorbansı göstermiştir. Kompleksin molar emilimi ve Sandell duyarlılığı sırasıyla 2.5 x 10<sup>4</sup> L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> ve 0.002 µg cm<sup>-2</sup> olarak bulunmuştur. Çeşitli katyonların ve anyonların engelleyici etkileri incelenmiş ve mevcut yöntem bazı çelik ve alaşımlı numunelerde manganez tayini için uygulanmıştır.

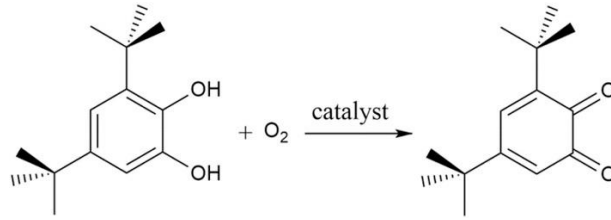
Guhathakurtaa ve diğ. (2017) çalışmalarında iki osazon bazlı ligand olan bütan-2,3-dion bis(2'-piridilhidrazon) (BDBPH) ve heksan-3,4-dion bis(2'-piridihidrazon) (HDBPH)'u, 2-hidrazino piridininin 2,3-butanedion ve 3,4-heksandion ile 2:1 M Schiff baz kondansasyonu ile sentezlemişlerdir. Her iki ligandın X ışını kristal yapıları belirlenmiş ve HDBPH'nin bakır(II) kompleksi sentezlenmiştir. HDBPH ve bakır(II) kompleksi, çeşitli spektroskopik ve analitik tekniklerle incelenmiş HDBPH bakır kompleksinin X ışını kristal yapısı, 'N4O2' koordinasyon kromoforuna sahip monomerik bir Cu(II) kompleksi olduğu açıklanmıştır. İnsan serum albümininin (HSA) bu ligandlarla ve bunların monomerik bakır(II) kompleksleriyle etkileşimi

çeşitli spektroskopik yollarla incelenmiştir. Deneysel bulgular, ligandların yanı sıra bakır komplekslerinin de iyi HSA bağlayıcıları olduğunu göstermiştir. Türlerin HSA ile bağlanma modunu çözmek için moleküler yerleştirme araştırmaları da yapılmıştır.

Dede ve diğ. (2018) çalışmalarında yeni bir ligand olan [2-(bifenil-4-il)-2-(2-(1-(bifenil-4-il)-2-(hidroksiimino) etilidenamino) etilimino) asetaldehit oksim] (BPHEO) ve homodinükleer Cu(II) kompleksini  $[Cu_2(L)(H_2O)(phen)](C_1O_4)_2$  bifenilden başlayarak hazırlamışlar ve farklı fiziksel tekniklerle karakterize etmişlerdir. Komplekslerin karakterizasyonunda element analizi, ICP-OES, FT-IR, UV-vis, molar iletkenlik, magnetik moment ölçümleri ve termal analiz çalışmaları kullanılmış ve bu serbest ligand  $^1H$  ve  $^{13}C$ -NMR spektrumları ile tanımlanmıştır. Metal kompleksinin element analizlerinin, stokiyometrik ve spektroskopik verilerinin, homodinükleer Cu(II) kompleksinin metal:ligand oranının 2:1 olduğunu göstermiştir. BPHEO ve homodinükleer Cu(II) kompleksinin yapısal ve titreşimsel spektroskopik verileri, DFT yöntemiyle; ligandın kimyasal kaymaları ( $^1H$  ve  $^{13}C$ -NMR) ise göstergeden bağımsız atomik orbital (GIAO) yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Ayrıca sentezlenen kompleksi katalizör olarak, aerobik ortamda (katekolaz benzeri aktivite) 3,5-di-tert-butilkatekolün 3,5-di-tert-butilkinona katalitik oksidasyonu ve hidrojen peroksitin, 1-metilimidazol (katalaz benzeri aktivite) varlığında su ve moleküler oksijene kimyasal tepkimesi için test etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda, kompleksin orta derecede katalitik aktivite gösterdiği ve seçilen enzimatik reaksiyonlar için katalizör olarak kullanılabilceği raporlanmıştır.



**Şekil 3.1:** BPHEO'nun sentezi için plan.



**Şekil 3.2:** 3,5-di-tert-bütül katekolün katekolaz enzimi ile  $\text{O}_2$  varlığında 3,5-di-tert-bütülkinona oksidasyon reaksiyonu.

## 4. YÖNTEM

### 4.1 Materyal

#### 4.1.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Deney Örnekleri

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Sigma Aldrich gibi firmalardan temin edilmiştir. Deneylede sodyum metali, bütil nitrit, dietileter, sodyum asetat, hidroklorik asit, borik asit, nitrik asit, sodyum hidroksit, etanol, metanol, kloroform, asetik asit, 4'-kloroasetofenon, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, FeCl<sub>3</sub>, Al(NO<sub>3</sub>), MgSO<sub>4</sub>, Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, CrCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O, NiSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O, CaCl<sub>2</sub>, NaNO<sub>3</sub>, NaCl, NaAc ve bakır(II) nitrat kullanılmıştır.

Kristallendirme işlemlerinde etil alkol diğer deney basamaklarında mutlak etil alkol kullanılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan üç farklı ticari markaya ait ve bileşiminde bakır içeren vitamin numuneleri eczaneden temin edilmiştir.

#### 4.1.2 Kullanılan Ekipmanlar

- UV-1800 Shimadzu Spektrofotometre
- Memmert Etüv
- Manyetik karıştırıcı
- Hanna pH metre
- Nüve Model Kül Fırını
- Sartorius Stedim Arium GIIUV DI Su Cihazı
- Stuart SMP10 Model Erime Noktası Tayini
- Perkin Elmer Marka Infrared Spektrofotometresi

### 4.2 Metot



#### 4.2.1 İzonitroso-p-kloroasetofenon'un Sentezi

1) İki adet alınan 1.5 gr'lık (0.065 mol) sodyum metal parçaları dietil eter ve C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa ile temizlenerek her biri 30 mL mutlak etanol içeren beher kaplarda hazırlanmış oldu (Şekil 4.1).

2) İkişer adet 10 mL'lik (~0.1 mol) 4'-kloroasetofenon (%98 saflık; d: 1.19 g/mL) ölçüldü.



**Şekil 4.1:** Sodyum metal parçalarının mutlak etanol içinde çözündürülmesi.

3) Soğutucunun her bir damlatma hunisine 6 mL (0.05 mol) butil nitrit alındı. Mutlak alkol içerisinde çözünen sodyum metali soğutucunun haznelerine konuldu ve soğutucu -20°C'ye geldiğinde bütül nitrit yavaş yavaş 2 saat içinde damlatıldı. Bütül nitrit 30 dk kadar daha iyice karıştıktan sonra damlatma hunisine 4'-kloroasetofenon konuldu ve yavaş yavaş 2 saat içinde damlatıldı. Damlatma işlemi tamamen bittikten sonra karışım ortam sıcaklığına getirildi ve bir gün dinlenmeye bırakıldı.

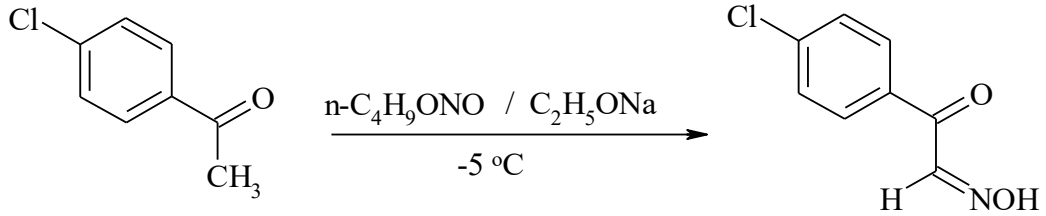
4) Soğutucu reaktör içinde oluşan kırmızı kristaller süzüldü, 50 mL dietil eter ile iki defa yıkandı ve eterin tamamı uzaklaştıktan sonra, asgari miktarda su ile çözüldü (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2:** Kırmızı kristallerin süzülmesi.

Çözelti, Şekil 4.4’de gösterildiği gibi asetik asit ile asitlendirildiğinde (pH: 4.5-5.0) oluşan çökelti Şekil 4.5’de süzülüp su ile birkaç defa yıkanarak etanol-su (1/2) karışımında kristallendirildi. Kristaller 60°C etüvde kurutuldu.

Şekil 4.3’de gösterildiği gibi literatürdeki bilgilerin ışığında, 4’-kloroasetofenondan çıkılarak izonitroso-p-kloroasetofenon sentezlendi (Pekacar 1994; Topal 2016).



**Şekil 4.3:** İzonitroso-p-kloroasetofenon Bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Verim : 13.77 g (%75), e.n.:158-160 °C (bozunma)

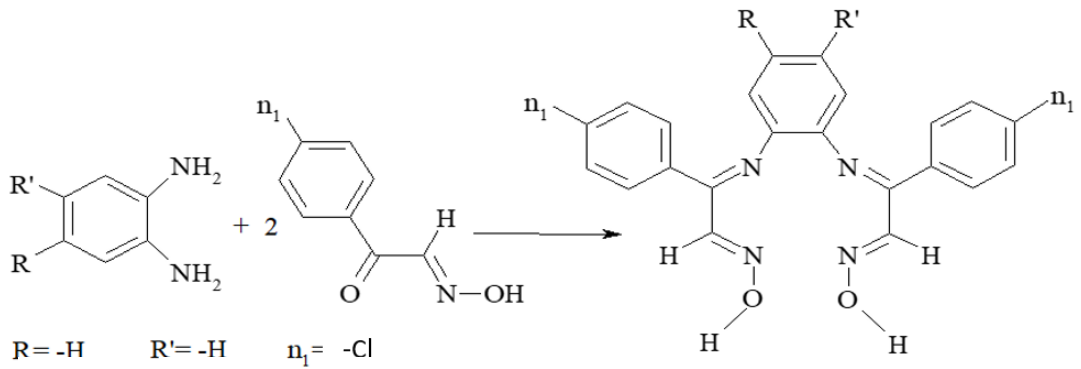
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) :3232 (-OH), 1606 (C=N), 2918 (-C-H), 966 (=N-O-), 751 (-C-H), 1671 (-C=O), 680 (C-Cl)

İzonitroso-p-kloroasetofenon; Etanol, DMSO ve DMF de çözünür, CHCl<sub>3</sub> ve CCl<sub>4</sub> de az çözünür, suda çözünmez.

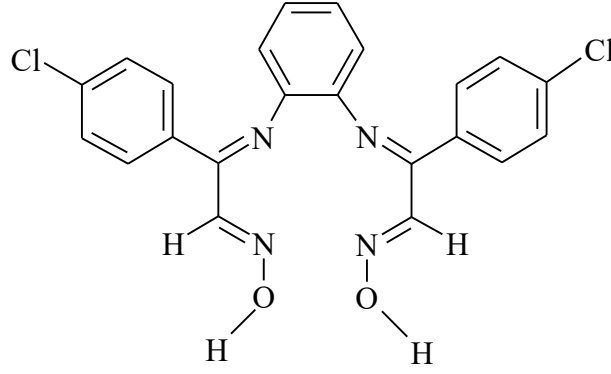
#### 4.2.2 Oksim Sentezi

Elde edilen 25 mmol İzonitroso-p-Kloroasetofenon maddesi 30 mL mutlak alkolde çözüldü. Ayrı bir kaba 15 mmol (1.6221 g) 1-2 fenilendiamin alındı ve 15 mL mutlak alkol içinde çözdürüldü. Bu çözelti, magnetik karıştırıcı ile karıştırılan 100 mL'lik balondaki İzonitroso-p-Kloroasetofenon çözeltisine damla damla ilave edildi (Topal 2016).

Akabinde, karışım 3 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Meydana gelen ürün süzüldü ve saf su ile yıkandıktan sonra etil alkol-su (1/1) karışımında kristallendirildi. Elde edilen ürün dietiler ile yıkanıp P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutuldu. Bu şekilde iminooksimli oksim sentezlendi (Topal 2016). Şekil 4.4'de oksim sentezinin genel gösterimi, Şekil 4.5'de [1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksim bileşiğinin genel gösterimi, Şekil 4.6'da ise 1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon) oksim bileşiğinin FT-IR spektrum grafiği gösterilmiştir (Topal 2016).



Şekil 4.4: Oksim sentezinin genel gösterimi.



**Şekil 4.5:** [1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksim bileşiminin genel gösterimi.

**Verim** : %57

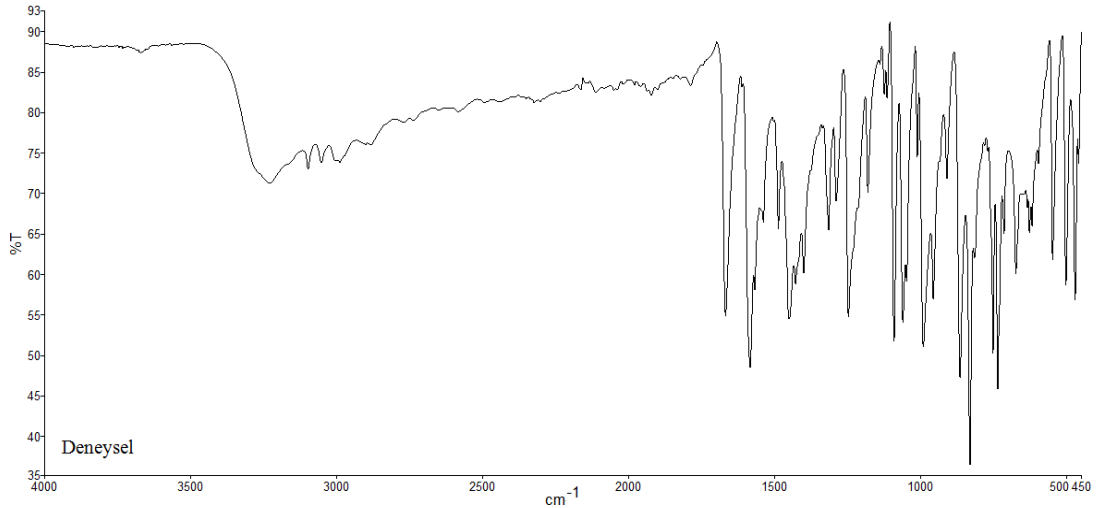
**E.N.** :144 °C

**IR** : 3232 (-OH), 1668 (C=N)<sub>imin</sub>, 1584 (C=N)<sub>oksim</sub>, 2989 (C-H<sub>Ar</sub>), 1012 (=N-O-), 714 (-C-H), 674 (C<sub>Ar</sub>-Cl),1568 (C=C<sub>Ar</sub>).

**Kütle** : C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için,

Hesaplanan (ESI) m/z: 435.2

Bulunan (ESI) m/z: 435.0



**Şekil 4.6:** [1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] Oksim bileşiminin FT-IR spektrumları.

### 4.2.3 Çözeltilerin Hazırlanışı

#### Bakır Stok Çözeltisinin Hazırlanışı:

Bu çalışmada kullanılan bütün kimyasallar analitik ayırıcı düzeyindedir. Bütün çözeltiler distile su ile hazırlandı. Bakır stok çözeltisi, 1000 mg/L  $10^{-3}$  M HNO<sub>3</sub> içindeki bakır(II)nitratın çözünmesi ve 1000 mL'ye seyreltilmesi ile hazırlandı. Bu çözelti titrimetrik yöntemle standartlaştırıldı.

Türkiye'de üretilen birçok vitamin numunelerinin bileşim oranındaki bakır miktarı baz alınarak deneylerde 0.4 mg L<sup>-1</sup> mikrogram bakır içeren bakır stok çözeltisi kullanıldı. Bunun için 1.52 mg bakır(II)nitrat'tan yola çıkılarak çözelti hazırlandı.

$10^{-3}$  M HNO<sub>3</sub> çözeltisi için 0.07 mL nitrik asit alınarak 1000 mL'ye seyreltildi. 0.1520 g bakır(II)nitrat üzerine ilave edildi. Karıştırıcıda 10 dk karıştırıldı ve 100 kat derişik bakır stok çözeltisi elde edildi. Bu çözeltiden 10 mL alınarak 1000 mL'ye seyreltildi ve 0.4 mg L<sup>-1</sup> bakır içeren çözelti elde edilmiş oldu.

#### Tampon Çözeltisinin Hazırlanışı:

pH değerini arttırmak için; Borat tampon çözeltisi 12.37 g borik asit tozunun 100 mL 1 M NaOH içerisinde çözündürülmesi ile hazırlandı ve sonra çözelti 1000 mL'ye su ile seyreltildi. Çözeltinin pH değeri 11 olarak ölçüldü.

pH değerini düşürmek için; 83.2 mL HCL alındı ve 1000 mL'ye su ile seyreltildi. pH değeri 2 olarak ölçüldü.

#### Oksim Çözeltisinin Hazırlanışı:

0.05 g ligand tartıldı. Üzerine 75 mL etanol ve 25 mL ultra saf su ilave edildi. 20 dk uygun ısıda çözdürüldü.

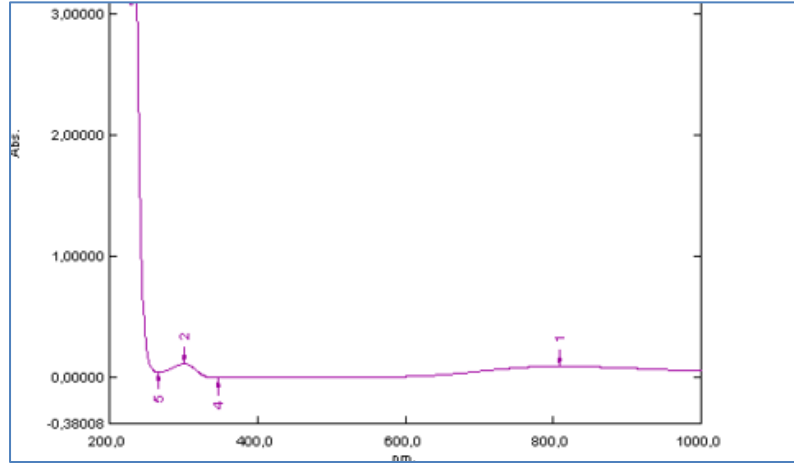
#### Vitamin Çözeltilerinin Hazırlanışı:

Bileşiminde bakır yer alan üç farklı ticari markaya ait vitaminler eczaneden temin edildi. Vitamin kutularının her birinden beşer tablet alınarak havanda dövüldü ve çok ince taneciklere gelene kadar tozlaştırıldı. Toz haline dönüşen vitaminler krozelere aktarılarak kül fırınında her biri ayrı ayrı 400 °C sıcaklıkta 2 saat boyunca küllendirildi. Küller 5 mL derişik HCl ile çözdürüldü ve elde edilen çözeltiler süzülerek ultra saf su ile 25 mL'ye seyreltildi.

## 5. BULGULAR

### 5.1 Absorpsiyon Spektrumları

10 mikrogram bakır 25 mL'lik kalibrasyonlu cam şişe içerisine alındı ve 1000  $\mu\text{L}$  %0.05 ligand çözeltisi eklendi. Daha sonra bütün çözelti karıştırıldı ve işaretli seviyeye kadar saf su ile seyreltildi. 10 dakika sonra bu solüsyonun absorbans değeri 340 nm'de maksimum pik verdiği spektrofotometre ile ölçüldü (Şekil 5.1).



Şekil 5.1: Bakır(II) stok çözeltisinin UV absorpsiyon spektrumu grafiği.

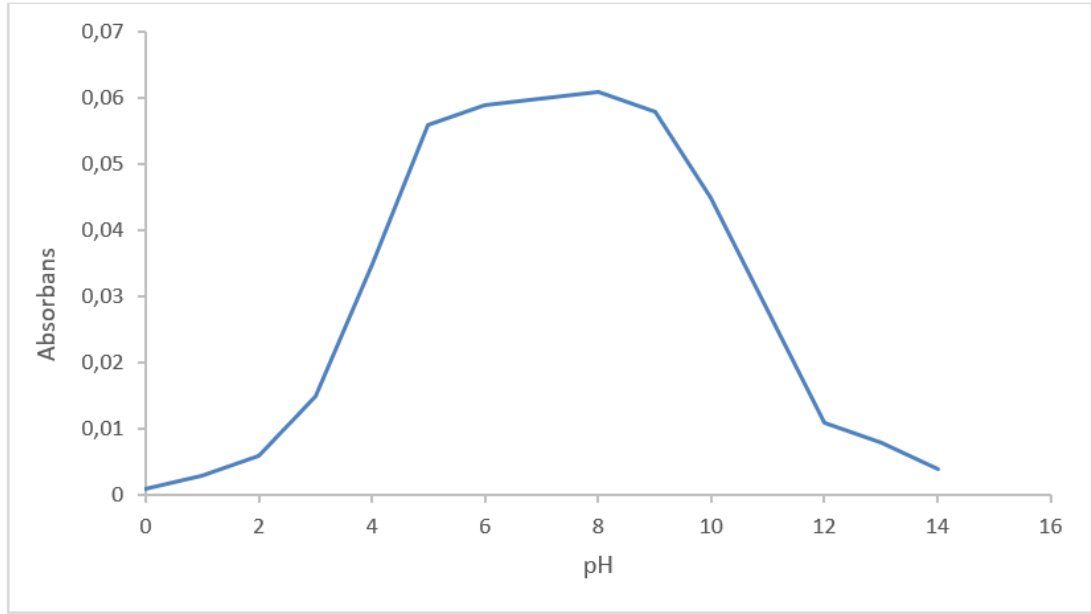
Buradan yola çıkılarak, 340 nm'de bakır stok çözeltisinin absorbans değeri spektrofotometre ile 0.057 olarak ölçüldü.

### 5.2 pH Etkisi

Şelat bileşimleri için sıvı çözeltinin pH'ı oldukça önemlidir, bu sebeple bakır-[1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksim kompleksine pH değişiminin etkisi spektrofotometrik yöntemlerle analiz edildi. Sıvı fazın pH'ının bakır-oksım kompleksi oluşumuna etkisi, çeşitli tampon çözeltilerinin farklı pH değerleri kullanılarak 340 nm'de incelendi. Bu amaç için, 0.4 mg L<sup>-1</sup> Cu(II) içeren

bakır-oksım kompleksinin çözeltisi 10 dk karışım süresi sonrası 340 nm’de 0-14 pH aralığında ölçüldü.

Şekil 5.2’de açıkça görüldüğü üzere bakır miktarı pH 5 ile pH 9 aralığında nicel olarak tespit edilebildi, pH 8’de ise maksimum absorbands değerine ulaşıldı. Bu bulgular ışığında, sonraki bütün çalışmalar pH 8.0’de borat tamponu kullanılarak gerçekleşti.

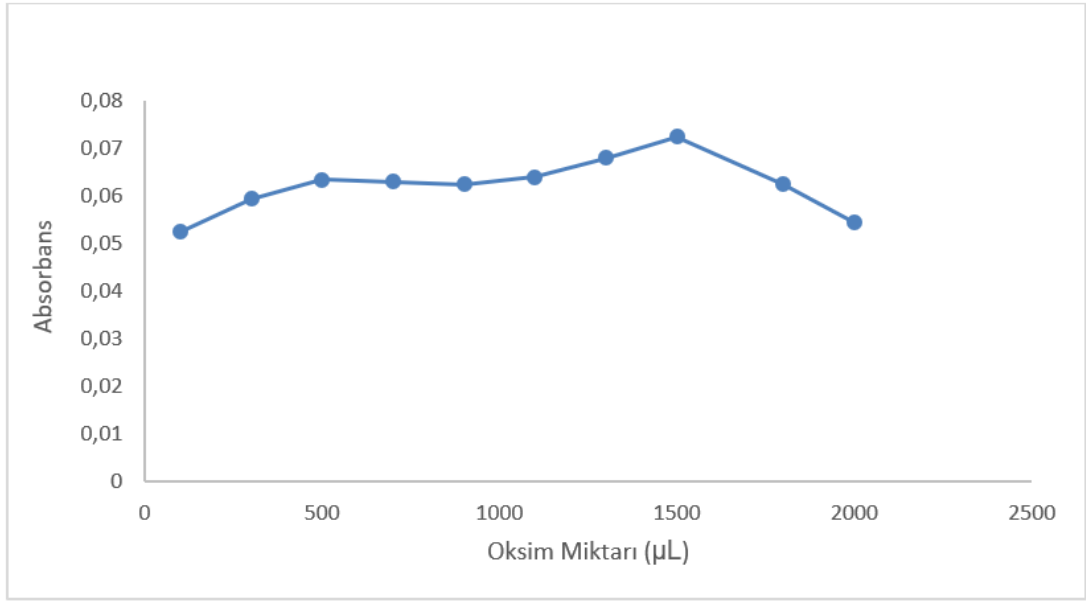


**Şekil 5.2:** Bakır-oksım kompleksine (10 µL bakır stok çözeltisi; 1.0 mL %0.05 oksım çözeltisi; 10 dk karışım) pH değişiminin etkisi.

### 5.3 Oksım Miktarının Etkisi

[1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksım miktarının bakır-oksım karışımı oluşumuna etkileri 10 dk karışım süresi ile 10 µg bakır içeren çözeltide (25 mL bakır stok çözeltisi) incelendi. Maksimum absorbands değeri, 1500 µL’de %0.05 [1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] çözeltisi için elde edilmiş olduğu bulundu. Gelecek bütün çalışmalarda 1500 µL %0.05 oksım çözeltisi kullanıldı.





**Şekil 5.3:** Oksim miktarının bakır-oksım kompleksi (10 µL bakır stok çözeltisi; 1.5 mL %0.05 oksim çözeltisi; pH 8; 10 dk karışım) üzerine etkisi.

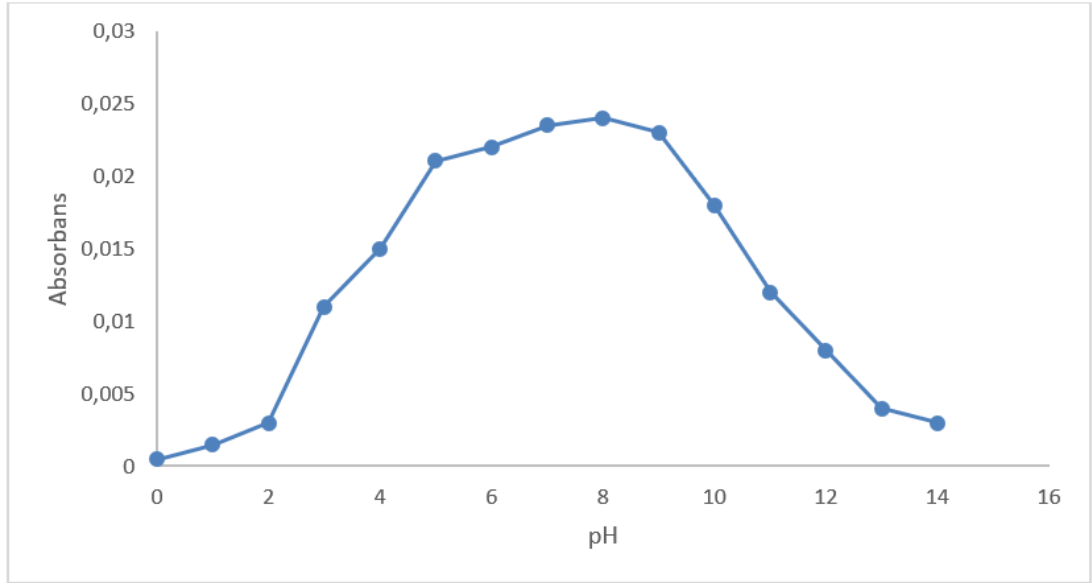
#### 5.4 Sürenin Kompleks Oluşumuna Etkisi

Sürenin bakır-oksım karışımı oluşumuna etkileri, optimum çalışma koşullarında araştırıldı. Sürenin bakır-oksım kompleksine etkisi araştırılırken 1.5 mL oksim ve 10 µL bakır stok çözeltileri kullanılarak pH 8’de ve 340 nm’de değişen sürelerdeki absorbans değerleri kaydedildi. Bakır-oksım kompleksinin oluşumunun 10 dakikada gerçekleştiği ve en az 24 saat içinde renginin sabit kaldığı görüldü.

**Tablo 5.1:** Sürenin absorbans değerine etkisi.

Süre (dk)	Absorbans Değeri
5	0.024
10	0.073
15	0.009
20	0.001

Ayrıca, Şekil 5.4’de, kompleks oluşumunun 5 dk karışım süresi ile pH değişimi üzerine etkisi grafikte gösterildi. Buradan, 10µL bakır stok çözeltisi ve 1.5 mL oksim miktarı içeren bakır-oksım kompleksinin 5 dk karışım süresinde de pH 8’de maksimum absorbans değeri verdiği ve bu sürede kompleks oluşumunun tam gerçekleşmemesinden kaynaklı oksimin daha az bakır miktarını tuttuğu doğrulandı.



**Şekil 5.4:** Bakır-oksım kompleksine (10 µL bakır stok çözeltisi; 1.5 mL %0.05 oksim çözeltisi; 5 dk karışım) pH değişiminin etkisi.

## 5.5 Çeşitli İyonların Etkisi

Bakır-oksım kompleksi oluşumunda çeşitli iyonların (katyon ve de anyon) etkileri absorbans ölçümleri yapılarak araştırıldı. Araştırmada 23.5 mL distile su içerisinde  $0.4 \text{ mg L}^{-1}$  bakır(II) içeren 10 µL bakır stok çözeltisinin 1.5 mL oksimle kompleks oluşumu esnasındaki absorbans değerleri farklı iyon ilaveleri ile incelendi. İyonların tolere edilebilir limitleri, bakır tespitinde %5 sapmayı aşmayan en yüksek miktarlar olarak belirlendi. Sonuçlar Tablo 5.2’de özetlenmiştir.

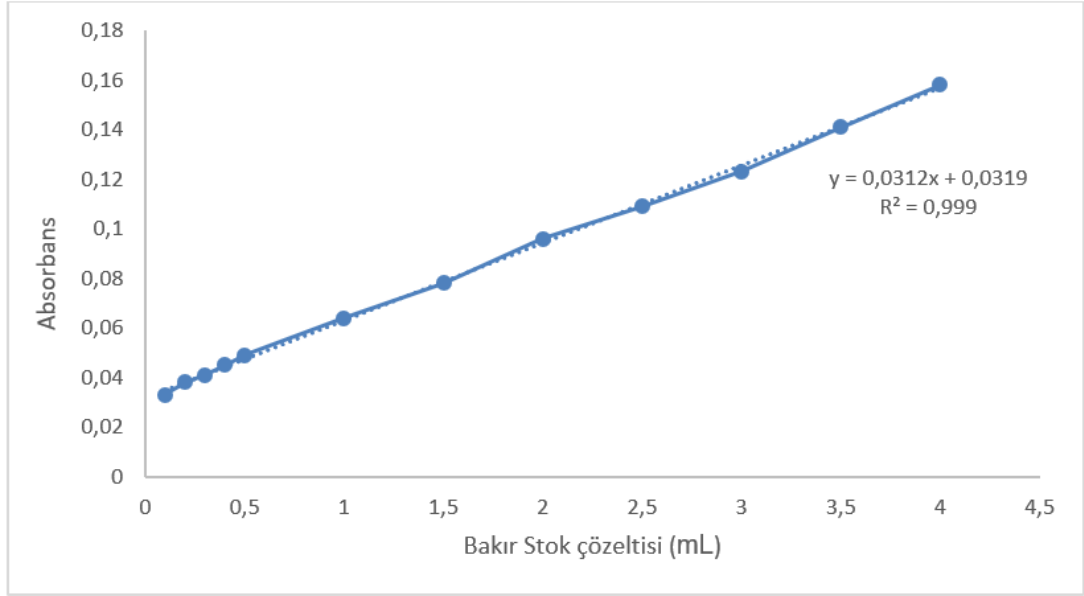
**Tablo 5.2:** Yabancı iyonların tolere edilebilir limitleri.

İyon	İlave edilen	İyonun Tolerans Limiti (karışan iyon mg <sup>-1</sup> )	Cu(II)/(ilave edilen 0.4 mg L <sup>-1</sup> )	Kazanım (%)
Fe <sup>+3</sup>	FeCl <sub>3</sub>	0.05	0,42	105
Al <sup>+3</sup>	Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,15	0,40	100
Mg <sup>+2</sup>	MgSO <sub>4</sub>	2	0,40	100
Co <sup>+2</sup>	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	0.05	0,408	102
Cr <sup>+3</sup>	CrCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	0,1	0,392	98
Ni <sup>+2</sup>	NiSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	0,01	0,42	105
Ca <sup>+2</sup>	CaCl <sub>2</sub>	2	0,40	100
Nitrat	NaNO <sub>3</sub>	4	0,40	100
Klorür	NaCl	4	0,396	99
Asetat	NaAc	4	0,40	100

Bakır-oksim kompleks oluşumu alkalilerden, toprak alkali iyonlardan, bazı geçiş iyonlarından, ya da diğer iyonlardan etkilenmediği görüldü.

## 5.6 Beer Kanunu ve Kalibrasyon Grafiği

Beer kanununa göre 340 nm'deki 0.04-1.60 µg mL<sup>-1</sup> aralığındaki bakır için kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Kalibrasyon grafiği, lineer regrasyon eşitliği ile aşağıdaki şekilde açıklandı:



**Şekil 5.5:** Kalibrasyon grafiği (0.04-1.60 µg mL<sup>-1</sup> bakır, 340 nm)

$$y = 0.0312x + 0.0319 \quad (r^2 = 0.999) \quad (5.1)$$

Burada; y absorbans değerini, x ise bakır(II) konsantrasyonunu (µg mL<sup>-1</sup>) ifade etmektedir. Molar absorpsiyon katsayı ise; eşitlik 5.2'ye göre bakır absorbans değerinden hesaplanarak 340 nm'de  $0.9 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  bulunmuştur.

$$\text{Absorbans (A)} = \epsilon \cdot c \cdot l \quad (5.2)$$

Burada;

c: çözelti konsantrasyonu (mol L<sup>-1</sup>)

l: ışığın çözelti içinde kattığı yol (cm)

ε: molar absorpsiyon katsayısı (L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)

**Tablo 5.3:** Bakır(II)'nin spektrofotometrik tayini için koşullar.

Maksimum Absorbans Dalgaboyu (nm)	340
Doğrusallık Bölgesi ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	0.04-1.60
Molar Absortivite ( $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )	$0.9 \times 10^4$
Optimum pH	8
Korelasyon Katsayısı	0.999
Optimum Süre (dk)	10

### 5.7 Vitamin Numunelerinin Analizi

Bu metot, Türkiye’de üretilen üç farklı markaya ait vitamin numunelerinin bakır içeriğinin tespiti için uygulandı. Bu amaç için öncelikle külleme prosedürü üç farklı ticari markalara ait vitamin numunelerine uygulandı. Her birinden 5 vitamin tabledi tozlaştırıldı ve kül fırını ile  $400^\circ\text{C}$ 'de 2 saat boyunca Şekil 5.6'daki gibi küllendirildi (Dalman 2002).



**Şekil 5.6:** Vitamin tabletlerinin küllendirilmesi.

Her bir vitamin markası için oluşan küller, 5 mL konsantre HCl içerisinde çözdürüldü ve son çözeltiler süzülerek 25 mL'ye distile su ile seyreltildi. 10  $\mu\text{L}$  vitamin çözeltileri bakır(II)'nin tespiti için kullanıldı. Bu çözeltilerde bakır konsantrasyonu için metot kısmında anlatılan yöntem uygulandı. 10  $\mu\text{L}$  vitamin çözeltileri, 1.5 mL oksim ile ultra saf su ve gerekli miktarda tampon çözeltisi kullanılarak 25 ml'ye tamamlandı. Bu şekilde her bir vitamin-oksim karışım çözeltilerinden üçer adet hazırlandı. Çözeltiler, 10 dk karıştırıldıktan sonra oluşan komplekslerin UV spektrofotometre ile maksimum absorbans değerlerine bakıldı. Her birinden elde edilen üç ölçüm neticesinde ortalama absorbans değerleri Tablo 5.4'te gösterildi.

Eşitlik 5.1 kullanılarak absorbans değerlerinden bakır(II) konsantrasyonlarına ( $\mu\text{g/mL}$ ) ulaşıldı.

Tablo 5.4'te, çalışmalarda kullanılan vitamin numunelerine ait gerçek değerler ile eşitlik 5.1'den yola çıkılarak hesaplanan araştırma değerleri görülmektedir. Sapmalar, her birinden elde edilen üç farklı ölçüm sonuçlarının hesaplanması sonucu bulunmuştur.

**Tablo 5.4:** Vitamin numunelerindeki bakır miktarlarının karşılaştırılması.

Numune	Absorbans [y] (nm)	Gerçek Değer ( $\mu\text{g/g}$ )	Bulunan Değer ( $\mu\text{g/g}$ )
Multivitamin - Multimineral Tablet <sup>a</sup>	0.059	0.9	$0.87 \pm 0.005$
Multivitamin - Multimineral Tablet <sup>b</sup>	0.066	1.1	$1.09 \pm 0.003$
Multivitamin - Multimineral Tablet <sup>c</sup>	0.064	1.0	$1.03 \pm 0.008$

<sup>a</sup> Multivitamin–multimineral tablet formülü: Betakaroten, 0.72 mg; B1 Vitamini, 1.4 mg; B2 Vitamini, 1.6 mg; B6 Vitamini, 2 mg; B12 Vitamini, 1  $\mu\text{g}$ ; Pantotenik asit, 6 mg; Folik asit, 200  $\mu\text{g}$ ; Niasin, 18 mg; C Vitamini, 60 mg; K Vitamini, 25  $\mu\text{g}$ ; A Vitamini, 680  $\mu\text{g}$ ; Biotin, 30  $\mu\text{g}$ ; E Vitamini, 10 mg; D Vitamini, 4  $\mu\text{g}$ ; Demir, 14 mg; Magnezyum, 80 mg; Kalsiyum, 120 mg; Çinko, 8 mg; **Bakır, 0.9 mg**; İyot, 75  $\mu\text{g}$ ; Selenyum, 50  $\mu\text{g}$ ; Krom, 25  $\mu\text{g}$ ; Molibden, 45  $\mu\text{g}$ ; Potasyum, 23.2  $\mu\text{g}$ ; Klorür, 21.5 mg; Mangan, 1.80 mg; Koenzim Q10, 3 mg;

<sup>b</sup> Multivitamin–multimineral tablet formülü: Betakaroten, 3.0 mg; B1 Vitamini, 2.1 mg; B2 Vitamini, 2.4 mg; B6 Vitamini, 4 mg; B12 Vitamini, 2  $\mu\text{g}$ ; Pantotenik asit, 12 mg; Folik asit, 400  $\mu\text{g}$ ; Niasinamid asit, 27 mg; C Vitamini, 120 mg; Biotin, 100  $\mu\text{g}$ ; E Vitamini, 15 mg; D3 Vitamini, 10  $\mu\text{g}$ ; Demir, 28 mg; Magnezyum, 75 mg; Manganez, 1.8 mg; Çinko, 7.5 mg; **Bakır, 1.1 mg**; İyot, 150  $\mu\text{g}$ ; Selenyum, 70  $\mu\text{g}$ ; Krom, 25  $\mu\text{g}$ ; Molibden, 75  $\mu\text{g}$ ; Zingiber officinale, 30 mg; 5 milyar adet bakteri

<sup>c</sup> Multivitamin–multimineral tablet formülü: : A Vitamini, 4000 IU (1201.2  $\mu\text{g}$ ); B1 Vitamini, 1.6 mg; B2 Vitamini, 1.8 mg; B6 Vitamini, 2.6 mg; B12 Vitamini, 4  $\mu\text{g}$ ; Folik asit, 0.8 mg; Nikotinamid, 19 mg; C Vitamini, 100 mg; Biotin, 200  $\mu\text{g}$ ; E Vitamini, 15 mg; D3 Vitamini, 12.5  $\mu\text{g}$ ; Kalsiyum pantotenat, 10 mg; Demir, 60 mg; Magnezyum, 100 mg; Mangan, 1 mg; Çinko, 7.5 mg; **Bakır, 1 mg**; Fosfor, 125 mg; Kalsiyum, 125 mg;

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan literatür araştırmaları ve tez bulguları değerlendirildiğinde oksimlerin ortamdaki metal iyonlarının tespitinde ve uzaklaştırılmasında kullanımının uygun olduğu ve bu alanda yapılan çalışmaların da giderek arttığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada çeşitli ticari markalara ait vitamin tabletlerinin içeriğindeki bakır miktarları literatürde belirtilen yöntemlere göre belirlenmiş ve gerçek değerler ile deney sonuçlarının karşılaştırılarak uygulanan metodun geçerliliği ve doğruluğu ortaya konulmuştur.

Çalışmada, literatürdeki yönteme uyularak [1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksim sentezlenmiş ve elde edilen oksime (1.0 mL), 10µg bakır ilavesi yapılarak bakır-oksım kompleksi oluşturulmuştur. 10 dk karışım sonrası oluşan kompleksin UV-vis spektrofotometrede absorbands ölçümü yapılmış ve elde edilen grafikten 340 nm'de maksimum absorbands değeri verdiği görülmüştür.

Sıvı fazın pH'ının bakır-oksım kompleksi oluşumuna etkisi, çeşitli tampon çözeltilerinin farklı pH değerleri kullanılarak 340 nm'de ve 10 dk karışım süresi ile incelenmiş ve optimum pH'ın 8 olduğu ve bu değerde maksimum absorbands değeri elde edildiği görülmüştür.

[1,2-fenilendiamin-bis(İzonitroso-p-Kloroasetofenon)] oksım miktarının bakır-oksım karışımı oluşumuna etkisinin pH 8.0'de ve 340 nm'de incelemesi yapılmış ve 1500 µL oksım miktarında maksimum absorbands değeri elde edildiği görülmüştür. Sürenin bakır-oksım karışımı oluşumuna etkileri, optimum çalışma koşullarında araştırılmış ve bakır-oksım kompleksinin oluşumunun 10 dakikada gerçekleştiği ve bu sürede maksimum absorbands değeri elde edildiği gözlenmiştir.

Bakır-oksım kompleksi oluşumunda çeşitli iyonların (katyon ve de anyon) etkileri  $Fe^{+3}$ ,  $Al^{+3}$ ,  $Mg^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Cr^{+3}$ ,  $Ni^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ , nitrat, klorür ve asetat içeren kimyasal malzemelerin komplekse dahil edilmesi ve absorbands değerlerinin tekrar ölçülmesiyle incelenmiştir. Bakır(II)-oksım kompleks oluşumunun alkali, toprak alkali iyonları, bazı geçiş metali iyonları veya diğer anyonlardan etkilenmediği sonucuna varılmış ve gerçek örneklerde de konsantrasyonların tolere edilebilir sınırlar içinde olacağı ortaya konulmuştur.

Tüm incelemelerin akabinde belirlenen optimum koşullar altında, bakır(II)-oksim kompleksinin içindeki bakır konsantrasyonu değiştirilerek 340 nm'deki 0.04-1.60  $\mu\text{g mL}^{-1}$  bakır için Beer Kanunu'na göre kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Oluşturulan grafikten molar absorpsiyon katsayısı, 340 nm'de  $0,9 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır.

Gerçek numunelerdeki bakır miktarını tespit etmek üzere eczaneden temin edilen her bir vitamin örneklerinden alınan beşer tablet literatürde belirtildiği şekilde küllendirilmiş ve sulu fazda çözeltisi hazırlanmıştır (Dalman 2002). Metot, bu çözeltiye de uygulanarak oksim-vitamin kompleks çözeltisinin maksimum absorbans değerleri her bir vitamin numunesi için sırasıyla 0.059, 0.066 ve 0.064 olarak ölçülmüş ve absorbans denkleminde yola çıkılarak konsantrasyonları sırasıyla 0.9, 1.1 ve 1.0 olarak hesaplanmıştır. Tablo 5.4'te gösterildiği gibi yapılan analizlerde gerçek değerlere çok yakın veriler elde edilmiştir. Buradan yola çıkarak uygulanan metodun doğru ve birçok yabancı iyon karşılı tolere edilebilir olduğunu söylemek mümkündür.

Araştırma ve deney kısımları değerlendirildiğinde uygulanan metodun yüksek absorpsiyon değerleri verme ve gerçek numunelere kolaylıkla uygulanabilme özelliklerinden dolayı diğer yöntemlere göre avantajlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ICP-MS ve ICP-OES gibi pahalı ve karmaşık cihazların her araştırma ortamında bulunamaması nedenleriyle UV-vis spektrofotometre analizlerinin çeşitli örneklerdeki metal oranının tespitinde kolaylıkla ve düşük maliyetle gerçekleştirilebileceği ortaya konmuştur.



## 7. KAYNAKLAR

Abiraj, K., Gowda, D. C., “Magnesium-Catalyzed Proficient Reduction of Oximes to Amines Using Ammonium Formats”, *Synthetic Communications*, 34 (4), 599–605, (2004).

Akiba, K., Freisher, H., “The Role of the Solvent in Equilibrium and Kinetic Aspect of Metal Chelate Extractions”, *Analytica Chimica Acta*, 136, 329, (1982).

Allison, G., Laurenson, J.B., Pistone, G., Stagnitti, F. and Jones, P., “Effects of Dietary Copper on The Australian Freshwater Crayfish *Cherax Destructor*”, *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 46, 117-123, (2000).

Amarasekara, A. S., “Nitrosation of  $-\beta'$ -hydroxylamino- $\alpha,\beta$ -unsaturated Oximes: Synthesis of 1,7-dioxa-2,6-diaza-spiro[4,4]nona-2,8-Diene ring System”, *Tetrahedron Letters*, 46, 2635–2638, (2005).

Attaelmannan, M. A., “<sup>1</sup>H NMR and Potentiometric Studies of Copper(II) Speciation in Ruminants”, Ph.D Thesis, *Saskatchewan University, USA*, (1998).

Avram, M., Mees, C.U., “Infrared Spectroscopy”, *Willey Interscience*, New York, (1972).

Baji, H., Flammang, M., Kimny, T., Gasquez, F., Compagnon, P.L., Delcourt, A., “Synthesis and Antifungal Activity of Novel (1-aryl-2heterocyclyl) ethylideneaminomethyl- Substituted Dioxalones”, *Eur. J. Med Chem*, 30, 617-626, (1995).

Bamberger, E., Seligman, R., *Ber.Dtsch.Chem.Ges.*, 36, 3831, (1903).

Basılı, T., “Yapısında Schiff Bazı Bulunduran Oksim Ligand ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Spektroskopik Karakterizasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Samsun, (2014).

Bekaroğlu Ö., “Koordinasyon Kimyası”, *İstanbul Yayın Evleri*, 1st ed., 59-256, (1972).

Bekaroğlu, Ö., İrez, G., “The Synthesis and Complex Formation of Some New Substituted Amino and Diaminoglyoximes”, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 13(6), 781-797, (1983).

- Bischoff, A. C., Nastvogel, O., "Diphenyl  $\alpha$ ,  $\chi$  ve  $\alpha$ ,  $\beta$  diacipiperazine", *Ber. Dtsch. Chem Ges.*, 23, 2027-2037, (1980).
- Bischoff, A.C and Nastvogel, O., "Diphenyl  $\alpha$ ,  $\chi$  ve  $\alpha$ ,  $\beta$ - diacipiperazine", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 23, 2027-2037, (1980).
- Bougherra, H., Berradj, O., Adkhis, A., Amrouche, T., "Synthesis, characterization, electrochemical and biological activities of mixed ligand copper(II) complexes with dimethylglyoxime and aminoacids", *Journal of Molecular Structure*, 1173, 280-290, (2018).
- Britzinger, H. and Titzmann, R., "Notiz Über Einige Halogenierte Aliphatische Oxime", *Chemische Berichte*, 85 (4), 344-345, (1952).
- Britzinger, H., and Titzman, R., *Notiz ub*, (1952).
- Carlos, D.D. and David, A., "Oximes as Accelators for the Amine Curing of Chemistry and Engineering News, "Metal Complexes May Be Better Anticancer Drugs", *Chem. Ber, English News*, April 19, 36, (1982).
- Çelik T. A., Sarıkavaklı N., Aslantürk Ö. S., "In vitro cytotoxic and apoptotic effect of vic-dioxime ligand and its metal complexes", *Appl Organometal Chem.*, 33, 4818, (2019).
- Çelik, C., Ulukanlı Z., Tümer, M., Serin S., "Spectroscopic Characterization of Oxime Ligands and Their Complexes", *Spectroscopy Letters*, DOI, 10.1081/SL-120021173, (2007).
- Chakravorty, A., "Structure Chemistry of Transition Metals Complexes of Oximes", *Coord. Chem. Rev.*, 13, 1-46, (1974).
- Chamjangali, MA., Bagherian, G., Mokhlesian, A., Bahramian, B., "Synthesis and application of chloromethylated polystyrene modified with 1-phenyl-1,2-propanedione-2-oxime thiosemicarbazone (PPDOT) as a new sorbent for the on-line preconcentration and determination of copper in water, soil, and food samples by FAAS", *Journal of Hazardous Materials*, 192, 1641– 1649, (2011).
- Christensen, S.B., Larsen, P.K., "Organic Hydroxylamine Derivatives. XIII: The Configuration of a Series of Stereoisomeric 3-Methoxy-5-acyl-isoxazole Ketoximes", *Acta Chem. Scand.*, 29, 65-69, (1975).
- Constantinos, J. M., Stamatatos, T. C. ve Perlepes, S. P., "The Coordination Chemistry of Pyridyl Oximes", *Polyhedron*, 25, 134–194, (2006).

Dalman, Ö., Tüfekci, M., Nohut, S., Güner, S., Karaböcek, S., “Spectrophotometric Determination of Copper in Pharmaceutical and Biological Samples with 3-{2-[2-(2-hydroxyimino-1-methyl-propylideneamino)-ethylamino]-ethyl-imino}-butan-2-one oxime” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 27, 183–189, (2002).

Dede B., Özen N., Görgülü G., “Synthesis, Characterization, Theoretical Calculations and Enzymatic Activities of Novel Diimine-Dioxime Ligand and its Homodinuclear Cu(II) Complex”, *Journal of Molecular Structure*, 1163, 357-367, (2018).

Di, J., Wu, Y. and Ma, Y., “A Novel Spectrophotometric Determination of Trace Copper Based on Charge Transfer Complex”, *Spectrochimica Acta Part A*, 61, 937–941, (2005).

Esen, R.E., “Bazı Vic-Dioksimlerin Sentezi ve Bunların Mangan(II) Metal Komplekslerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Muğla Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Muğla, (2002).

Fosse, R., Thomas, E., Grave, P., *Compt. Rend.*, 200, 126-264, (1935).

Fu D., Yuan D., “Spectrophotometric Determination of Trace Copper in Water Samples with Thiomichlersketone”, *Spectrochimica Acta Part A*, 66, 434–437, (2006).

Gaetke, L. M., Chow, C. K., “Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients”, *Toxicology*, 189, 147-163, (2003).

GÖK, Y., “Yeni  $\alpha$ -dioksim sentezleri, geometrik izomerleri ve bazı metallerle kompleks formasyonlarının incelenmesi”, Doktora Tezi, K.T.Ü. Fen Bil. Enst., Trabzon, (1980).

Goldschmidt, H. and Koreff, R., “Zur Kenntniss Des Camphers”, *Chem. Ber.*, 18, 1632-35 p, (1885).

Gouda, A. A. and Amin, A. S., “Cloud-point extraction, preconcentration and spectrophotometric determination of trace quantities of copper in food, water and biological samples”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 120, 88–96, (2014).

Grundman, C., Mini, V., Dean, J. M., Frommeld, H. D., “Über Nitriloxylde, IV. Dicyan-Di-N-Oxyd”, *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 687 (1), 191-214, (1965).

Guhathakurtaa, B., Pradhana, A. B., Dasa, S., Bandyopadhyaya, N., Lub, L., Zhub, M., Naskara, J. P., "Spectroscopic And Molecular Docking Studies on The Interaction of Humanserum Albumin with Copper(II) Complexes", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 173, 740–748, (2017).

Gümüş, G., "Synthesis and characterization of di-n-hexylamino-substituted phthalocyanines", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 6(7), 489-493, (2001).

Gümüş, G., Ahsen, V., "Synthesis And Complexation of A New Soluble Multidentate Diaminoglyoxime and Its Ni(II) Ve Pd(II) Complexes", *Inorg. Met.-Org. Chem.*, 7(32), 1281-1288, (2001).

Guo S., Du Z., Zhang S., Li D. and Deng Y., "Clean Beckmann Rearrangement of Cyclohexanone Oxime in Caprolactam-Based Bronsted Acidic Ionic Liquids", *Green Chemistry*, 8,296-300, (2006).

Gutteridge, J. M., Winyard, P. G., Blake, D. and Lunec J., "The Behaviour Of Caeruloplasmin in Stored Human Extracellular Fluids in Relation To Ferroxidase II Activity", *The Biochemical Journal*, 230, 517-523, (1985).

Hantzsch, A., "Über stereoisomerie bei glyoximen der fettreihe", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 105, 705 p, (1908).

Hesse, G., Krehbiel, G., "Die Nitrosierung Einiger Chlorketone, Ein Neuer Weg Zu Hydroxamsäurechloriden", *Chem. Ber.*, 88, 130-133, (1955).

Hosseinzadeh, A., İrez, G., "Synthesis of Five New Substituted Aryldiaminoglyoximes and Their Complexes With Copper(II), Nickel(II) and Co(II)", *Synth.Recat.Inorg.Met.-Org.Chem.*, (21), 301, (1991).

Kallury, R.K.M.R., Rao, M.P.L.K., "Electron Impact Studies on Some Aryl Heteryl Ketoximes", *Org. Mass Spectrom.*, 12 (6), 411-415, (1977).

Kantekin, H., "Yeni (E,E)-Dioksimlerin Mono ve Hetero-Trinükleer Komplekslerin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, *K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yayınları*, Trabzon, (1996).

Kara, A., "Çesitli Oksimlerin Sentezi ve Özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Bursa, (1995).

Karabatsos, G.J., Taller, R.A., Vane, F.M., "Structural Studies by Nuclear Magnetic Resonance: Syn-Anti Assignments from Solvent Effects", *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (15), 2326-2328, (1963).

Karagöz, P., “Değişik Yapıdaki Oksimlerin Sentezi ve Stereokimyası”, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, (2016).

Kaya, M., Yenikaya, C., Çolak, A. T., “Yeni Bir İminoksim Ligandı ile Bazı Geçiş Metallerinin Sentezi ve Karakterizasyonu”, *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6, 153-162, (2004).

Keeney, M.E. and Asare, K.O., “Transition Metal Hydroxyoxime Complexes, *Coordination Chemistry Reviews*”, 59, 141-201, (1984).

Kumar, P., Sircar, A. C., “Quart”, *J. Indian Chem. Soc.*, 4, 531-534, (1927).

Kurtoğlu M. and Serin S., “Oksimler; Sentezi, Reaksiyonları ve Metal Kompleksleri”, *KSU Fen ve Mühendislik Dergisi*, 9(2), 25-32, (2006).

Kurtoğlu, M., “Noniyonik Grup İçeren Yeni Oksim Bileşiklerinin Bu Bileşiklerin Metal Komplekslerinin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu”, Doktora Tezi, *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Adana, (1999).

Kuse, S., Motomizu, S. and Töe, K., “O-Diketonedioxime Compounds as Analytical Reagents for the Spectrophotometric Determination of Nickel”, *Analytica Chimica Acta*, 70, 65, (1974).

Lam, M., Tjia, A., Chan, C. C., Chan, W. P., Lee, W. S., “Speciation Study of Chromium, Copper and Nickel in Coastal Estuarine Sediments Polluted by Domestic and Industrial Effluents”, *Mar. Poll. Bull.*, 34, 949-959, (1997).

Li, H., Rao, P.N.P., Habeeb, A.G. ve Knaus, E.E., “Design, Syntheses, and Evaluation of 2,3-Diphenylcycloprop-2-En-1-Ones and Oxime Derivatives as Potential Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors with Analgesic-Anti-inflammatory Activity”, *Drug Development Research*, 57, 6-17, (2002).

Lijser, H. J. P., Fardoun, F. H., Sawyer, J. R. and Quant, M., “Photosensitized Regeneration of Carbonyl Compounds from Oximes”, *Organic Letters*, 4 (14), 2325-2328, (2002).

Macit, M., “Bazı Yeni Süstitüe Glioksim Bileşikleri ve Bunların Ni(II), Cu(II), Co(II) ve Pd(II) Tuzları ile Verdikleri Komplekslerin İncelenmesi”, Doktora Tezi, *Selçuk Üni. Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Ana Bilim Dalı, Konya, (1996).

March, J., “Advanced Organic Chemistry”, 2. Baskı, New York: Mc Graw-Hill Book Company (1985).

Matlin, S.A., Jiang, L.X., Roshdy, S., Zhou, R.H., “Resolution and Identification of Steroid Oxime Syn- and Anti Isomers by HPLC”, *J. Liquid Chromatography*, 13 (17), 3455-3463, (1990).

May, P. M., Williams, D. R., “Role of Low Molecular Weight Copper Complexes in The Control of Rheumatoid Arthritis, Metal Ions in Biological Systems”, *Marcel Dekker*, New York, (1981).

Meisenheimer, J., Theilacker, W., “Stereochemie”, F. Deuticke, *Leipzig*, 1019 p, (1933).

Michaud, P. and Camberlin, Y., “Polymerization and Copolymerization of an Isocyanate Blocking Agent N-(1,1-dimethyl-3-oxobutyl) Acrylamide Oxime”, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 7, 25 1717-1728, (1987).

Mixich, G. V., Thiele K. and Fischer, J., “Verfahren zur herstellung von thidazolyl methyl carbonyl-oximthern”, *Swiss. Pat.*, 75/16, 768, (1975).

Mixich, G.V., Thiele, K., “Ein Beitrag zur Stereospezifischen Synthese von Antimykotisch Wirksamen Imidazoloximthern”, *Drug Res.*, 29 (10), 1510-1513, (1979).

Müller, E., “Mechanism of the tūbingen photooxidation reaction”, *Pure Appl. Chem.*, 16(1), 153–67 p, (1968).

Nakamura, A., Konishi, A. ve Otsuka, S., “Cobalt(II) and Some Other Transition-Metal Complexes of Chiral vic-Dioximate Ligands Derived from D-Camphor and L-β-Pinene”, *J. Chem Soc. Dalton*, 488-495, (1979).

Nalawade, R.A., Nalawade, A.M., Kamble, G.S., Anuse, M.A., “Rapid, synergistic extractive spectrophotometric determination of copper(II) by using sensitive chromogenic reagent N”,N”-bis[(E)-(4-fluorophenyl) methylidene] thiocarbonohydrazide”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 146, 297–306, (2015).

Nesmeyanov, A. N., Grandberg, K. I., Dyadchenko, V. P., Lemenovskii, D. A. and Perevalova, É. G., “Izv. Akad. Nauk SSSR”, *Ser. Khim.*, 740, (1974).

Ngeontae, W., Aeungmaitrepirom, W., Tuntulani, T., Imyim, A., “Highly selective preconcentration of Cu(II) from seawater and water samples using amidoamidoxime silica”, *Talanta*, 78, 1004–1010, (2009).

Noller, C.R., *Chemistry of Organic Compounds*, 3rd Edition, W.B. Saunders Company Philadelphia and London Reprinted, (1966).

Nor, Y. M., "Chemical Attributes of Copper-Organic Complexes and Assessment of Their Biological Availability" PhD Thesis, USA, *Washington State University*, (1985).

Öskay, E., "Organik Kimya", *Hacettepe Üniv. Yay.*, A-62, 478 s., (1990).

Özkabaş, Ç.Ö., "Farklı Yapıda Keto Ester Oksimlerin Sentezi ve Reaksiyonları", Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, (2016).

Panzio, G. and Baldrocca F., *Gazz. Chim. Ital.*, 60, 415, (1930).

Phipps, D. A., "Metals and Metabolism", *Oxford University Press*, London, (1976).

Pretsch, E., Clerk, T., Seibl, J., Simon, W., "Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds Springer", Verlag, Berlin, (1983).

Radi, R.S. and Qamhieh, A., "5,5-Dimethyl-1,2,3-Cyclohexanetrion-1,2-Dioxime-3-Thiosemicarbazone as a Reagent for the Spectrophotometric Determination of Nickel and Copper", *Spectroscopy Letters*, 21, 7, 541, (1988).

Ranise, A., Bondavalli, F., Bruno, O., Schenone, P., Fallace, G., Coluccino, A., Filippelli, W., Sarno, A. and Marmo E., "-Dialkylaminoalkyl Ethers of 3 Exodialkylamino-(Z)-Camphoroximes with Antiarrhythmic And Local Anesthetic Activities", *II Farmaco*, 45 (2), 187-202 p, (1990).

Rao, C. K., Babaiah, O., Reddy, K. V., Reddy, T. S., "Rapid and selective spectrophotometric determination of manganese in steels and alloys using resacetophenone oxime", *Talanta*, 39, 10, 1383-1385, (1992).

Reddy, H., Prasad, N.B.L. and Sreenivasulu, R. T., "Analytical Properties of 1-phenyl-1,2-propanedione-2-oximethiosemicarbazone:simultaneous Spectrophotometric Determination of Copper(II) and Nickel(II) in Edible Oils and Seeds", *Talanta*, 59, 425/433, (2003).

Saha, B.G., "Fundamentals of Nuclear Pharmacy", *Springer Verlag*, 4, (1992).

Sauve, S. F., "Chemical Speciation, Solubility and Bioavailability of Lead, Copper and Cadmium in Contaminated Soils" PhD Thesis, *Cornell University*, USA, (1999).

Serin, S., "1,3-difenil-2-thioksa-4,5-bis(hidroksimino) 1,2,4,5-tetrahidroimidazol eldesi, Geometrik izomerleri ve Bazı Transizyon Metalleri

ile Kompleks Formasyonları”, Doktora Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon, (1980).

Serin, S., Bekaroğlu, Ö., “Synthesis and Complex Formation of Stereoisomers of 1,3-diphenyl-2-thioxo-4,5-bis(hydroxyimino)imidazoline”, *Z. Andrg. Allg. Chem.*, 496, 197, (1983).

Serin, S., Oksal, S., Serindağ, O., “Synthesis of N-(substituted)arlyaminoglyoximato Nickel(II) Complexes”, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 22(283), 195-200 p, (1990).

Silverstein, R.M., Bassaier, G.C., Morril, T.C., “Spectrometric Identification of Champhorquinone Dioxime Ligands”, *Inorg. Chem.*, 19, 363, (1981).

Şimşekyılmaz, P., “Florlu Rodoksim Sentezleri ve Yapılarının Aydınlatılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Adana, (2007).

Smith, P., A. S., *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds*, Vol. III, New York, Benjamin, (1966).

Tapiero, H., Townsend D. M., Tew, K.D., “Trace elements in human physiology and pathology, Copper, *Biomed Pharmacother*, 57, 386-398, (2003).

Tegyey, Z., Matkovics, B., “Separation of Isomeric Aminoaryl Alkyl Ketoximes”, *Magy. Kem. Foly.*, 74 (3), 116-119, (1968).

Theophanides, T., Anastassopoulou, J., “Copper and Carcinogenesis, Critical Reviews in Oncology Hematology”, 42, 57-64, (2002).

Thipyapong, K. and Suksai, C., “Spectrophotometric Determination of Copper(II) Using Diamine-Dioxime Derivative”, *Bull. Korean Chem. Soc.*, Vol. 24, No. 12 1767-1770, (2003).

Thompson, M. C. and Busch, D. H., “Reactions of Coordination Ligands. VI. Metal Ion Control in the Synthesis of Planar Nickel(II) Complexes of  $\alpha$ -Diketo-bis-mercaptoimines”, *J. Am.Chem. Soc.*, 86 (2), 213-217, (1964).

Topal, T., “Oksim Grubu İçeren Çok Dişli Yeni Ligantlar ve Metal Komplekslerinin Sentezi”, Doktora Tezi, *Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Denizli, (2016).

Toyoda, T., Nohara, I., Miyasaka, M. and Dezuki, H., C.A., *Jpn. Tokyo. Koho.*, 118, 05, 09, 493, (1993).



Tschugaeff, L., “Ueber ein neues, empfindliches Reagens auf Nickel”, *Ber.*, 38, 2520, (1905).

Türkoğlu, O., Soylak, M., “Spectrophotometric Determination of Copper in Natural Waters and Pharmaceutical Samples with Chloro(phenyl) glyoxime”, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 52, 575-579, (2005).

Uçan, H.I., Mirzaoğlu, R., “Synthesis and Complex Formation of Six New Unsymmetrical vic-dioximes”, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, (20), 437-449, (1990).

Van Dijk, J., and Davies, J. E., “Treatment of Depression”, 3, 937, *US Pat.*, 841 p, (1974).

Yılmaz E., Soylak M., “Solid phase extraction of Cd, Pb, Ni, Cu, and Zn in environmental samples on multiwalled carbon nanotubes”, *Environ Monit Assess*, 186, 5461–5468, (2014).

Zhang, X., Wang, Y. ve Xin, F., “Coke Deposition and Characterization on Titanium Silicalite- Catalyst in Cyclohexanone Ammoximation”, *Applied Catalysis A: General*, 307, 222-230, (2006).

## 8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : SEÇİL GÖK

Doğum Yeri ve Tarihi : AMASYA 17.04.1985

Lisans Üniversite : HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

Elektronik posta : goksecil@gmail.com

İletişim Adresi : Sırapapılar Mah. 493 Sok No:2 Mesutbey  
İşhanı Kat:2/19 20020 Merkezefendi / DENİZLİ

**Yayın Listesi** : –

**Konferans listesi** : –