

**T.C.  
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAC ETKEN MADDESİ İÇEREN YENİ HİDROKSAMİK ASİTLERİN VE METAL  
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BAZI BİYOLOJİK  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Tezin Sunum Tarihi: 15/08/2013**

**AYŞE ERTÜRK**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Fatih YILMAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

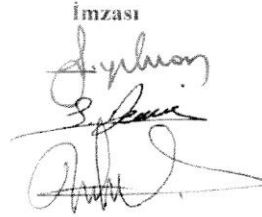
**RİZE 2013**

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İLAÇ ETKEN MADDESİ İÇEREN YENİ HİDROKSAMİK ASİTLERİN  
VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU  
VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışma, 15/08/2013 tarihinde yapılan sınav ile Kimya Anabilim Dalı'nda  
YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvanı, Adı, Soyadı
Tez Danışmanı	: Doç.Dr. Fatih YILMAZ
Jüri Üyesi	: Doç.Dr. Selçuk DEMİR
Jüri Üyesi	: Doç.Dr. Cemal SANDALLI

İmzası  


  
Doç. Dr. Fatih YILMAZ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım boyunca bilgi, tecrübe ve mesaisini benimle paylaşan gerek maddi gerekse manevi her türlü yardımı esirgemeyen hocam sayın Doç.Dr. Fatih YILMAZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmama katkı ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Selçuk DEMİR'e, Yrd. Doç. Dr. Serdar ÜLKER'e, Arş. Gör. Dr. Mustafa EMİRİK'e, Arş. Gör. Kaan KARAOĞLU'na ve diğer Öğretim Üyesi ve elemanlarına, ayrıca çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Ekrem ADIGÜZEL, Akif ERDOĞAN, Büşra KOPUZ ve H.Merve ÇEPNİ'ye teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### İLAÇ ETKEN MADDESİ İÇEREN YENİ HİDROKSAMİK ASİTLERİN VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmada, ilaç etken maddelerinden başlanarak parasetamolasetohidroksamik asit, potasyum barbitaldiasetohidroksamat ve geçiş metal kompleksleri sentezlendi. Bileşiklerin spektroskopik, manyetik ve termik özellikleri ile bazı biyolojik aktiviteleri incelendi.

Sentez bölümü 2 aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada, parasetamol ve barbitol'ün asetoetil esterleri, parasetamolasetohidroksamik asit ve Potasyum barbitaldiasetohidroksamata dönüştürüldü. İkinci aşamada ise metal tuzları ile ligantların, sulu ortamdaki tepkimeleriyle metal kompleksleri hazırlandı.

Ligantların ve komplekslerin yapıları, elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H-NMR, Kütle spektroskopileri ve X-ışını kırınımı çalışmalarıyla aydınlatıldı. Komplekslerin manyetik duyarlıkları ölçülerek spin manyetik momentleri hesaplandı. Çalışmalar sonucunda, metal:ligant oranı; parasetamolasetohidroksamat komplekslerinde 1:1, barbitaldiasetohidroksamat'ın Mn, Co, Cd, komplekslerinde 1:1, Ni, Cu, Zn komplekslerinde ise 2:1 olduğu ve komplekslerin farklı sayılarda su molekülü içerdikleri bulundu.

Sentezlenen bileşiklerin, pankreatik lipaz ve üreaz enzimine karşı inhibisyon etkileri incelendi. Parasetamolasetohidroksamik asit yüksek seviyede, Potasyum barbitaldiasetohidroksamat ise orta seviyede üreaz inhibisyonuna sebep olmaktadır. Parasetamolasetohidroksamik asit'in Co(II), Ni(II) ve Zn(II) kompleksleri ile barbitaldiasetohidroksamik asit'in Co(II), Zn(II) ve Cd(II) kompleksleri yüksek seviyede pankreatik lipaz inhibisyonuna neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hidroksamik asit, Hidroksamik asit metal kompleksleri, anti kanser, üreaz inhibisyonu, lipaz inhibisyonu

## ABSTRACT

### SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW HYDROXAMIC ACIDS AND METAL COMPLEXES CONTAINING ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT

In this work, paracetamolacetohydroxamic acid and potassium barbitalacetohydroxamate and their transition metal complexes were synthesized starting from the drug active ingredients. Spectroscopic, magnetic and thermal properties and some biological activities of the compounds were investigated.

Synthesis section consists of two stages. In the first stage, synthesized acetoethyl esters of paracetamol and barbital were converted to paracetamolacetohydroxamic acid and potassium barbitalacetohydroxamate. In the second stage, metal complexes were prepared by reaction of ligands with metal salts in the aqueous media.

The structures of ligands and complexes were characterized by elemental analysis, IR,  $^1\text{H-NMR}$ , and Mass spectroscopy and X-ray diffraction techniques. Magnetic susceptibilities of complexes were measured and spin-only magnetic moments were calculated. As a result of the studies, metal/ligand ratio were found 1:1 for the paracetamolacetohydroxamate complexes and 1:1 for Mn, Co, Cd and 2:1 for Ni, Cu, Zn complexes of the barbitalacetohydroxamate and all complexes contain different number of water molecules.

Inhibitory effect of synthesized compounds against urease and pancreatic lipase enzymes were analyzed. Paracetamolacetohydroxamic acid caused high and potassium barbitalacetohydroxamate caused intermediate urease inhibition. Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes of paracetamolacetohydroxamic acid and Co(II), Zn(II) and Cd(II) complexes of barbitalacetohydroxamate caused high lipase inhibition.

**Keywords:** Hydroxamic acid, Metal complexes of hydroxamic acids, anti cancer, urease inhibition, lipase inhibition

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
ÖNSÖZ .....	I
ÖZET .....	II
ABSTRACT.....	III
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Hidroksamik Asitler .....	1
1.1.1. Hidroksamik Asitlerin Elde Edilişleri.....	2
1.1.1.1. Aldehitlerden Hidroksamik Asit Sentezi .....	2
1.1.1.2. Karboksilli Asitlerden Hidroksamik Asit Sentezi .....	3
1.1.1.3. Esterlerden Hidroksamik Asit Sentezi .....	4
1.1.2. Hidroksamik Asitlerin Tanınma Tepkimesi.....	7
1.1.3. Hidroksamik Asitlerin Özellikleri .....	7
1.1.3.1. Hidroksamik Asitlerin Asitliği .....	7
1.1.3.2. Hidroksamik Asitlerin Ligant Davranışı.....	9
1.1.3.3. Hidroksamik Asit-Metal Kompleksleri.....	10
1.1.4. Hidroksamik Asitlerin Kullanım Alanları.....	12
1.1.4.1. Hidroksamik Asitlerin Histon Deasetilaz (HDAC) İnhibitörleri Olarak Kullanımı .....	13
a) Histon Deasetilaz ve İnhibitör Etkileşimi.....	14
b) Histon Deasetilaz İnhibitörleri ile İlgili Klinik Çalışmalar .....	15
1.1.4.2. Hidroksamik Asitlerin Lipaz İnhibitörü Olarak Kullanımı.....	19
a) Lipazlar .....	19
b) Lipaz İnhibisyonunun Önemi .....	22
1.1.4.3. Hidroksamik Asitlerin Üreaz İnhibitörü Olarak Kullanımı .....	22
1.1.4.4. Sideroforlar.....	24
1.2. Sentezde Kullanılan Başlangıç Maddeleri .....	28
1.2.1. Parasetamol (Asetaminofen) .....	28

1.2.1.1. Parasetamol'ün Fiziksel Özellikleri.....	28
1.2.1.2. Parasetamolün Kimyasal Özellikleri .....	29
1.2.1.3. Parasetamol Sentezi .....	29
1.2.1.4. Parasetamol'un Etki Mekanizması .....	30
1.2.2. Barbital.....	30
1.2.2.1. Barbitüratlar.....	30
1.2.2.2. Barbitüratların Etki Mekanizması.....	32
1.2.2.3. Bazı Barbitürat Türevleri ve Özellikleri .....	33
1.2.2.4. 5,5-dietilbarbitürik Asit (Barbital).....	35
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	36
2.1. Deneysel Teknikler.....	36
2.2. Materyal .....	38
2.3. Kullanılan cihazlar.....	38
2.4. Çalışmanın Amacı .....	39
2.5. Ligantların Sentezi.....	40
2.5.1. Parasetamolasetohidroksamik Asit Sentezi.....	40
2.5.1.1. Etil parasetamolasetat Sentezi (PASA).....	40
2.5.1.2. Parasetamolasetohidroksamik Asit Sentezi (PASAHA).....	40
2.5.2. Potasyum Barbitaldiasetohidroksamat Sentezi .....	41
2.5.2.1. Dietil barbitaldiasetat Sentezi.....	41
2.5.2.2. Potasyum barbitaldiasetohidroksamat Sentezi .....	42
2.6. Metal Komplekslerinin Hazırlanışı .....	43
2.6.1. Parasetamolasetohidroksamat Kompleksleri .....	43
2.6.2. Barbitaldiasetohidroksamat Kompleksleri .....	43
2.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları .....	44
2.7.1. Pankreatik Lipaz inhibisyonu.....	44
2.7.2. Üreaz İnhibisyonu.....	44

3. BULGULAR VE TARTIŞMA .....	46
3.1. Parasetamolasetohidroksamik Asit (PASAHA) ve Metal Kompleksleri .....	46
3.1.1. Elementel Analiz .....	46
3.1.2. İnfrared (IR) Çalışmaları.....	47
3.1.3. NMR Çalışmaları.....	53
3.1.4. Kütle Çalışmaları.....	55
3.1.5. X-ışını Çalışmaları.....	58
3.1.6. Manyetik Çalışmalar .....	61
3.1.7. Termik Analiz Çalışmaları.....	61
3.1.8. PASAHA ve Metal Komplekslerinin Lipaz İnhibisyonu .....	70
3.1.9. PASAHA'nın Üreaz İnhibisyonu .....	72
3.2. Potasyum barbitalasetodihidroksamat ve Metal Kompleksleri.....	73
3.2.1. Elementel Analiz .....	73
3.2.2. İnfrared (IR) Çalışmaları.....	75
3.2.3. Manyetik Çalışmalar .....	80
3.2.4. Termik Analiz Çalışmaları.....	81
3.2.5. K <sub>2</sub> BADAH ve Metal Komplekslerinin Lipaz İnhibisyonu .....	91
3.2.6. K <sub>2</sub> BADAH'ın Üreaz İnhibisyonu.....	93
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	94
5. KAYNAKLAR .....	96
ÖZGEÇMİŞ .....	102



## ŞEKİLLER DİZİNİ

## Sayfa No

Şekil 1.1. Hidroksamik asitlerin genel formülü .....	1
Şekil 1.2. Amit yapısı .....	1
Şekil 1.3. Hidroksamik asit ve amitlerin pK'a değerleri.....	1
Şekil 1.4. Hidroksamik asitlerin pH' a bağlı oluşumu .....	2
Şekil 1.5. Aldehitlerden hidroksamik asit sentezi.....	3
Şekil 1.6. Karboksilli asitlerden anhidrit ara ürünlü hidroksamik asit sentezi .....	3
Şekil 1.7. Karboksilli asitlerden hidroksamik asit sentezi.....	4
Şekil 1.8. Blatt yöntemiyle hidroksamik asit sentezi .....	4
Şekil 1.9. KCN katalizörlüğünde esterden hidroksamik asit sentezi .....	5
Şekil 1.10. Esterlerin o-benzilhidroksiamin ile reaksiyonundan hidroksamat oluşumu ...	5
Şekil 1.11. Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları.....	6
Şekil 1.12. Hidroksamik asitlerin tanınma tepkimeleri .....	7
Şekil 1.13. Hidroksamik asitlerin tautomerik yapıları .....	9
Şekil 1.14. M <sup>2+</sup> hidroksamik asit kompleksinin yapısı (n: metal iyonunun yükü ve ligant sayısı).....	11
Şekil 1.15. Enol formundaki hidroksamik asidin metal kompleksinin yapısı .....	11
Şekil 1.16. Hidroksamik asitlerin bazı metal kompleksleri.....	12
Şekil 1.17. HAT, HDAC ve HDAC inhibitörleri arasındaki ilişki .....	13
Şekil 1.18. Hidroksamik asitlerin (SAHA TSA) enzimin aktif bölgesiyle etkileşimi ....	14
Şekil 1.19. Tümöre karşı SAHA ile ilgili yapılan çalışma .....	16
Şekil 1.20. SAHA ile yapılan çalışmada kanserli hücrenin alanının azalış grafiği .....	17
Şekil 1.21. SAHA'nın paksitaksel isimli ilaç ile karşılaştırılması .....	18
Şekil 1.22. Antikanser etkili hidroksamik asitler .....	18
Şekil 1.23. Domuz pankreatik lipazının üç boyutlu yapısı.....	19
Şekil 1.24. Domuz pankreatik lipazının (PPL) kapalı ve açık formu .....	20
Şekil 1.25. Lipazlar için tahmin edilen katalitik mekanizma .....	21
Şekil 1.26. Hidroksamik asitin Ni kompleksinin üreaz enzim aktivitesi .....	24
Şekil 1.27. Salisilhidroksamik asitin açık yapısı.....	24
Şekil 1.28. Hidroksamik asit yapısında bulunan sideroforlardan bazıları .....	26
Şekil 1.29. Hücre zarında Fe taşıma sistemi.....	27
Şekil 1.30. Parasetamol'un kimyasal formülü.....	29
Şekil 1.31. Fenolden başlayarak p-asetaminofenol sentezi .....	30

Şekil 1.32. Barbitürik asit sentez reaksiyonu.....	31
Şekil 1.33. Barbitürat etki mekanizması.....	32
Şekil 1.34. Bazı barbital örnekleri.....	34
Şekil 1.35. Barbital sentez reaksiyonu .....	35
Şekil 2.1. Etil parasetamolasetat sentezi.....	40
Şekil 2.2. Parasetamolasetohidroksamik asitin sentezi .....	41
Şekil 2.3. Dietil barbitaldiasetat sentezi .....	42
Şekil 2.4. Potasyum barbitaldiasetohidrosamat sentezi.....	43
Şekil 3.1. Parasetamole ait IR spektrumu .....	47
Şekil 3.2. PASA' ya ait IR spektrumu.....	47
Şekil 3.3. NaPASAH'a ait IR spektrumu .....	48
Şekil 3.4. PASAHA'ya ait IR spektrumu.....	48
Şekil 3.5. [Mn(PASAH)]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait IR spektrumu .....	49
Şekil 3.6. [Co(PASAH)]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait IR spektrumu .....	50
Şekil 3.7. [Cu(PASAH)]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait IR spektrumu .....	50
Şekil 3.8. [Ni(PASAH)]·1.5H <sub>2</sub> O kompleksine ait IR spektrumu.....	51
Şekil 3.9. [Zn(PASAH)]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait IR spektrumu .....	51
Şekil 3.10. PASA'ya ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	53
Şekil 3.11. PASAHA'ya ait <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	53
Şekil 3.12. Etil parasetamolasetat (PASA) bileşiğine ait kütle spektrumu .....	55
Şekil 3.13. NaPASAH bileşiğine ait kütle spektrumu.....	56
Şekil 3.14. PASAHA bileşiğine ait kütle spektrumu .....	57
Şekil 3.15. Parasetamolasetohidroksamik asitin molekül formülü a) keto formu b) enol formu .....	59
Şekil 3.16. Parasetamolasetohidroksamik asitin moleküler yapısı .....	59
Şekil 3.17. Parasetamolasetohidroksamik asitin 3 boyutlu H-bağı örgüsü. Karbon atomları ve H-bağı yapmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir. H-bağları kesik çizgili olarak gösterilmiştir .....	60
Şekil 3.18. PASAHA ait termik analiz eğrileri.....	62
Şekil 3.19. [Mn(PASAH)]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	63
Şekil 3.20. [Co(PASAH)]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	64
Şekil 3.21. [Ni(PASAH)]·1,5H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	65
Şekil 3.22. [Cu(PASAH)]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	66

Şekil 3.23. [Zn(PASAHA)]H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri .....	67
Şekil 3.24. PASAHA'nın metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması .....	68
Şekil 3.25. PASAHA'ya ait metal komplekslerinin önerilen yapıları .....	70
Şekil 3.26. PASAH-Co ve PASAH-Zn bileşiklerinin doza bağlı pankreatik lipaz aktivitesi .....	71
Şekil 3.27. PASAHA'ya ait üreaz inhibisyon grafiği .....	72
Şekil 3.28. Barbital 'e ait IR spektrumu.....	75
Şekil 3.29. Etil parasetamolasetat bileşiğine ait IR spektrumu.....	75
Şekil 3.30. K <sub>2</sub> BADAH 'a ait IR spektrumu .....	76
Şekil 3.31. [Mn(BADAH)]·2H <sub>2</sub> O kompleksine ait IR spektrumu .....	77
Şekil 3.32. [Co(BADAH)]·2,5H <sub>2</sub> O kompleksine ait IR spektrumu .....	77
Şekil 3.33. [Ni <sub>2</sub> (BADAH)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait IR spektrumu.....	78
Şekil 3.34. [Cu <sub>2</sub> (BADAH)]·3H <sub>2</sub> O kompleksine ait IR spektrumu .....	78
Şekil 3.35. [Zn <sub>2</sub> (BADAH)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] kompleksine ait IR spektrumu.....	79
Şekil 3.36. [Cd(BADAH)]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait IR spektrumu .....	79
Şekil 3.37. [Mn(BADAH)]·3H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri .....	82
Şekil 3.38. [Co(BADAH)]·2,5 H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri .....	83
Şekil 3.39. [Ni <sub>2</sub> (BADAH)(OH) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri ...	84
Şekil 3.40. [Cu <sub>2</sub> (BADAH)]·2H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	85
Şekil 3.41. [Zn <sub>2</sub> (BADAH)(OH) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] kompleksine ait termik analiz eğrileri .....	86
Şekil 3.42. [Cd (BADAH)]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	87
Şekil 3.43.K <sub>2</sub> BADAH'ın metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması .....	88
Şekil 3.44. BADAH'ın metal komplekslerinin önerilen yapıları .....	91
Şekil 3.45. [Zn(BADAH)].2H <sub>2</sub> O ve [Cd(BADAH)].H <sub>2</sub> O bileşiklerinin doza bağlı pankreatik lipaz aktivitesi.....	92
Şekil 3.46. Sentezlenen K <sub>2</sub> BADAH bileşiği ve standart üreaz inhibitörü olan Tiyoure'nin konsantrasyona bağlı olarak değişen inhibisyon etkileri .....	93

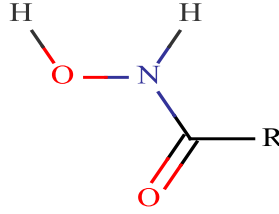
**TABLolar DİZİNİ****Sayfa No**

Tablo 1.1. Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları ve pK değerleri .....	8
Tablo 1.2. Tedavide kullanılan diğer barbitürat türevleri.....	34
Tablo 3.1. PASAHA ve metal kompleksleri için renk verim ve elementel analiz sonuçları .....	46
Tablo 3.2. PASAHA ve metal kompleksleri için önemli IR pikleri .....	52
Tablo 3.3. Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup> H NMR verileri .....	54
Tablo 3.4. Parasetamolasetohidroksamik asit molekülü için seçilmiş kristalografik veriler.....	58
Tablo 3.5. Parasetamolasetohidroksamik asitte gözlenen H bağlarıyla ilgili X-ışını verileri .....	60
Tablo 3.6. PASAHA ve metal komplekslerinin manyetik özellikleri.....	61
Tablo 3.7. PASAHA ve metal kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG)...	69
Tablo 3.8. Sentezlenen bileşiklerin pankreatik lipaza karşı inhibitör etkileri .....	71
Tablo 3.9. K <sub>2</sub> BADAH ve metal kompleksleri için renk, verim ve elementel analiz sonuçları .....	74
Tablo 3.10. K <sub>2</sub> BADAH ve metal kompleksleri için önemli IR pikleri .....	80
Tablo 3.11. BADAH'ın metal komplekslerinin manyetik özellikleri.....	81
Tablo 3.12. K <sub>2</sub> BADAH ve metal kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG) .....	89
Tablo 3.13. Sentezlenen bileşiklerin pankreatik lipaza karşı inhibitör etkileri .....	92

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Hidroksamik Asitler

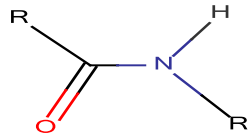
Hidroksamik asitler, genel olarak



**Şekil 1.1.** Hidroksamik asitlerin genel formülü

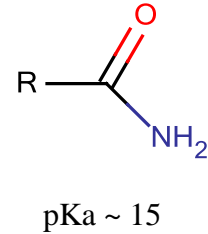
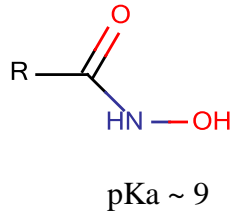
formülü ile gösterilirler. Bu formülde  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—NH—}$  bir amidi ve N-O-H bir asidi temsil ettiğinden bu bileşikler hidroksamik asit ve daha kısa olarak hidroksamik asitler olarak isimlendirilir (Malstrom,1970; Niellands,1974; Emery ve Sigel,1978; Brown vd., 1979).

Hidroksamik asitler, Şekil 1.1.'de genel formülü verilen karboksamitlerdeki amidik azota bağlı hidrojen atomunun yerini hidroksil grubunun almasıyla oluşur. Bu oluşum biyolojik sistemlerde enzimatik yollarla amitten hidroksamik asite dönüşümü temel olarak anlatmaktadır. Bunun aksine hidroksamik asitlerin tekrar amitlere dönüşmesi de mümkündür.



**Şekil 1.2.** Amit yapısı

Hidroksamik asitler, amitlere göre daha asidiktir.

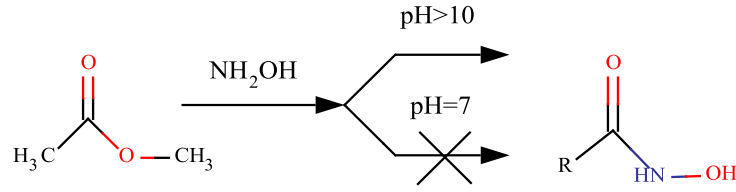


**Şekil 1.3.** Hidroksamik asit ve amitlerin pK'a değerleri

### 1.1.1. Hidroksamik Asitlerin Elde Edilişleri

Hidroksamik asitlerin sentezi ile ilgili birkaç değişik yöntem vardır. Karboksilli asitlerden, esterlerden ve aldehitlerden başlayarak hidroksamik asit sentezlenebilir

Hidroksamik asit türevlerinin hazırlanmasında en etkili ve ucuz yol hidroksilamin ile esterlerin veya asit klorürlerin reaksiyonudur. Maalesef asit klorürlerin hazırlanması oldukça zordur. Esterlerden hidroksamik asit elde etmek için pH'ın 10 veya üzerinde olması gerekmektedir (Reddy vd., 2000). Bundan dolayı halojen ve baza duyarlı grup içeren esterler bu metoda uygun değildir (Şekil1.4.).

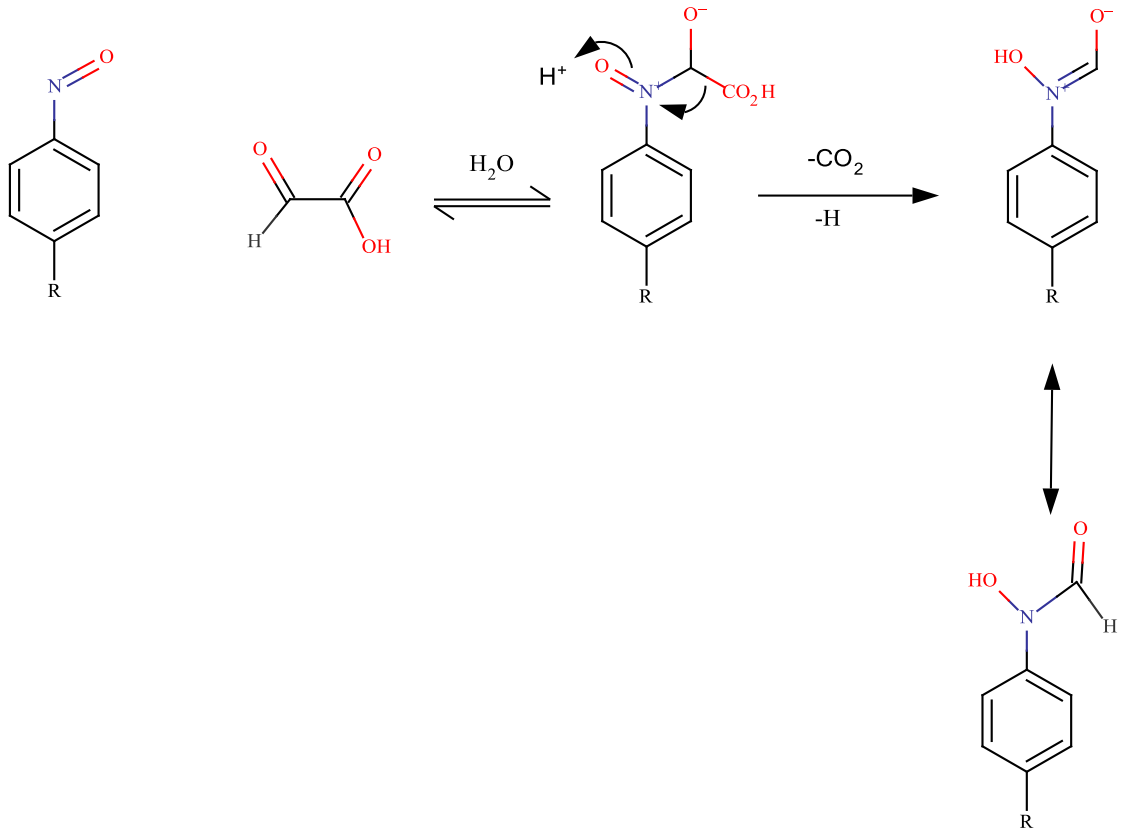


Şekil 1.4. Hidroksamik asitlerin pH' a bağlı oluşumu

#### 1.1.1.1. Aldehitlerden Hidroksamik Asit Sentezi

Aromatik veya alifatik  $\alpha$ -okso asitlerin C-Nitroso grupları ile aldehitlerin karbonil gruplarının nükleofilik reaksiyonu sonucu hidroksamik asitler oluşur. Reaksiyon komplekstir ve ilk basamakda C-N oluşurken son basamakda hidroksamik asit oluşumu gerçekleşmektedir.

Sulu çözümlerde substitüye aromatik nitroso bileşikleri gloksilik asit hızlı bir şekilde N-hidroksiformanilit (aril hidroksamik asit) oluşturmak üzere reaksiyon verir (Şekil 1.5.).

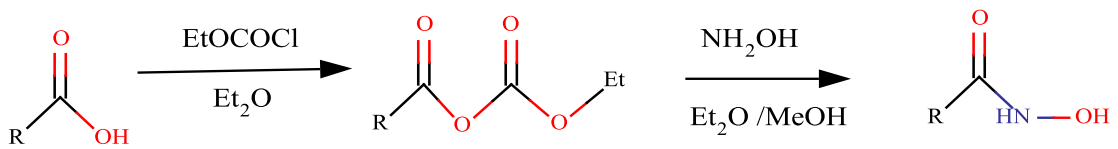


**Şekil 1.5.** Aldehitlerden hidroksamik asit sentezi

### 1.1.1.2. Karboksilli Asitlerden Hidroksamik Asit Sentezi

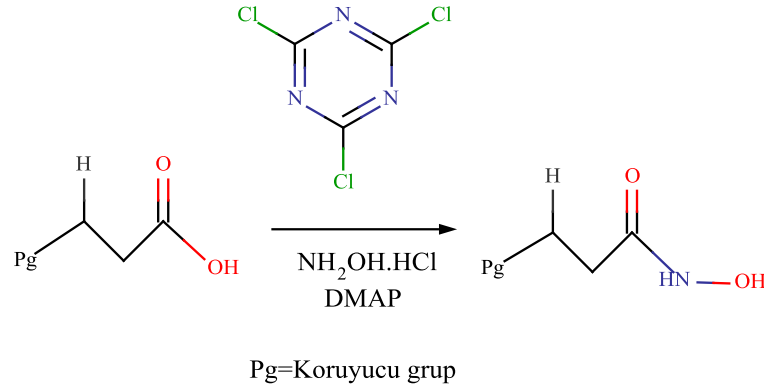
Karboksilik asitlerden hidroksamik asit elde etmek için birçok metot denenmiştir. Bu metotların bazıları oldukça etkili olmasına rağmen ana bileşik olan hidroksilamin hidroklorürün organik çözücüler içerisindeki düşük çözünürlüğü önemli bir problemdir.

Yapılan çalışmalarda nötral pH şartlarında etil kloroformat varlığında karboksilli asitlerden yola çıkılarak yani ester ya da açıl halojenür oluşturmadan tepkime ortamında karboksilli asit anhidrit oluşturarak hidroksamik asit sentezlenmiştir (Şekil 1.6).



**Şekil 1.6.** Karboksilli asitlerden anhidrit ara ürünlü hidroksamik asit sentezi

Karboksilik asitlerle çok ucuz olan 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazine kullanarak basit, yeni ve yüksek verimli hidroksamik asit elde edilmiştir. Bu reaksiyon bir balonda ve tek aşamada gerçekleşmiştir (Şekil 1.7).

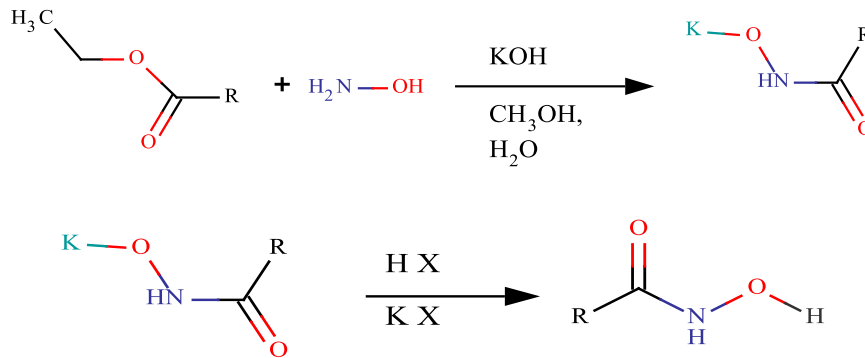


**Şekil 1.7.** Karboksilli asitlerden hidroksamik asit sentezi

Triazin grubu, su ile basit bir şekilde üründen uzaklaştırılabilir. Bu reaksiyon hızlı değildir ve 6 ile 12 saat gibi bir süre içerisinde gerçekleşir. Buna ek olarak bu metot büyük miktarlara uygulanabilir.

### 1.1.1.3. Esterlerden Hidroksamik Asit Sentezi

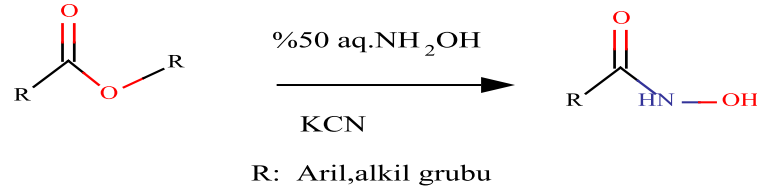
Karboksilik asit esterlerinden hidroksamik asitlerin sentezi ile ilgili birkaç değişik yöntem bilinmektedir. Genel olarak Blatt yöntemi (Blatt,1963) diye bilinen yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemde karboksilli asit esterleri hidroksilamin ve potasyum hidroksit ile kolaylıkla hidroksamik asit tuzlarına dönüşmektedir. Ele geçen hidroksamat tuzu bir asit çözeltisi ile etkileştirilirse hidroksamik asit oluşur (Şekil 1.8).



**Şekil 1.8.** Blatt yöntemiyle hidroksamik asit sentezi

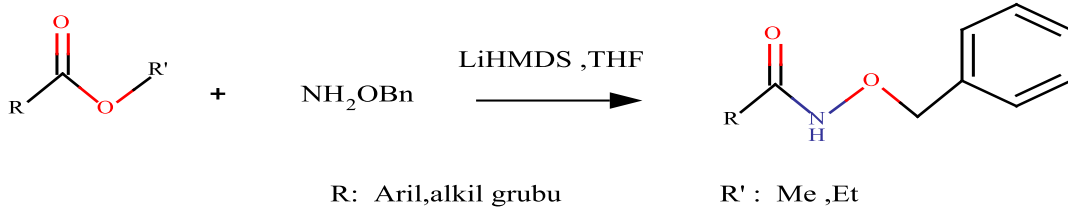


Esterlerden hidroksamik asit elde etmek için, başka metotlar geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Bunlardan birinde Ho ve arkadaşları küçük miktarda KCN yi katalizör olarak kullanarak etkili ve hızlı bir şekilde metil esterlerden hidroksamik asit elde etmeyi başarmışlardır. Ho bu çalışmasında % 50 lik sulu hidroksilamin kullanmıştır. Bu metodun avantajlarından biri reaksiyonun oda sıcaklığında gerçekleşmesidir (Şekil 1.9). Bir diğer avantajı ise hem katı hem de sulu faz uygulamasının olmasıdır (Ho vd., 1995).



**Şekil 1.9.** KCN katalizörlüğünde esterden hidroksamik asit sentezi

Esterden hidroksamit türevleri sentezlemek için alternatif tek aşamalı bir metot da hidroksilamin yerine *O*-benzilhidroksilamin kullanılarak,  $-78^{\circ}\text{C}$ ' de kısa bir süre içinde hidroksamik asit sentezlenmiştir (Zanda vd., 2005) (Şekil 1.10).

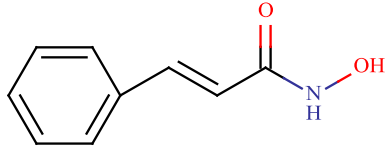


**Şekil 1.10.** Esterlerin *o*-benzilhidroksiamin ile reaksiyonundan hidroksamit oluşumu

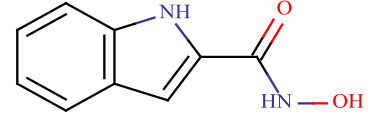
Esterlerden hidroksamik asit eldesi için gerekli olan uzun reaksiyon süresi problemini mikro dalga ışınlarını kullanarak çözülmüştür. Tersiyer bütoksikarbonil (Boc) gibi koruyucu gruplar kullanarak, amin bağlarında herhangi bir parçalanma olmadan altı dakika gibi kısa bir süre içinde hidroksamik asit türevleri sentezlenmiştir (Mordini vd., 2007).

Şekil 1.11'de bazı hidroksamik asitlerin yapıları verilmiştir.

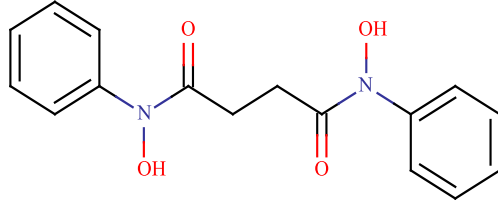




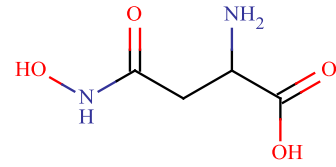
Sinamilhidroksamik asit



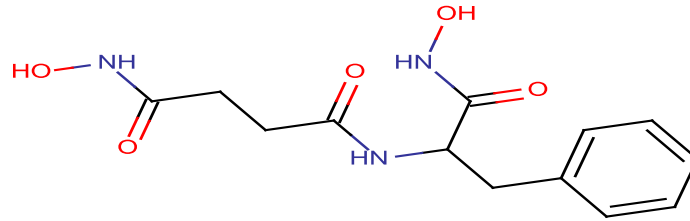
İndolhidroksamik asit



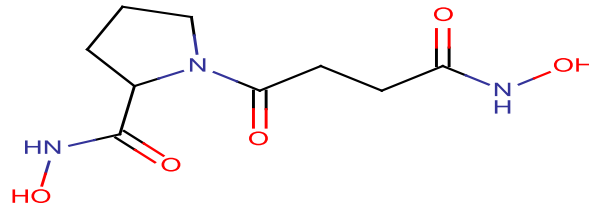
Süksinil-bis-N-fenilhidroksamik asit



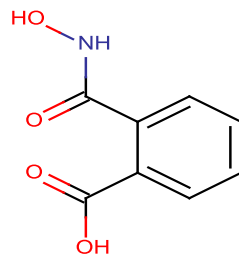
Aspartikhidroksamik asit



[(S)-N-(3-hidroksikarbamoilpropiyonil)-fenilalanin]hidroksamik asit



(S)-N-(3-hidrokskarbamoil-propiyonil)-prolinhidroksamik asit]

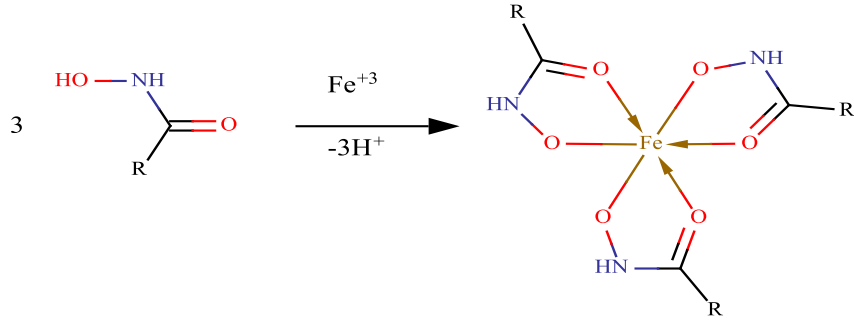


Ftalhidroksamik asit

Şekil 1.11. Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları

### 1.1.2. Hidroksamik Asitlerin Tanınma Tepkimesi

Bir molekülün hidroksamik asit molekülü olup olmadığı  $\text{FeCl}_3$  ile tepkimesine bakılarak kolayca anlaşılabilir. Bunun için az miktar hidroksamik asit çözeltisi, HCl ile asitlendirilerek çözeltilere  $\text{FeCl}_3$  çözeltisi eklenir. Hidroksamik asitler demir (III) iyonu ile şelatlaşarak renkli yapılar oluşturmaktadır. Meydana gelen kırmızı ya da menekşe rengi hidroksamik asit varlığını gösterir (Ün, 1990) (Şekil.1.12).



Şekil 1.12. Hidroksamik asitlerin tanınma tepkimeleri

### 1.1.3. Hidroksamik Asitlerin Özellikleri

#### 1.1.3.1. Hidroksamik Asitlerin Asitliği

Hidroksamik asitlerin pK değerleri potansiyometrik ve spektrofotometrik yöntemlerle belirlenir. Literatür verileri, hidroksamik asitlerin genel olarak pK değerleri 7,0-11,5 arasında değişen zayıf asitler olduklarını göstermiştir. Hidroksamik asitlerin, asitlik sabiti değerleri genel olarak üç şeye bağlı olarak değişir.

a) Halkaya bağlı grupların negatif ve pozitif indüktif etkileri:

Halkaya negatif indüktif etkili gruplar bağlıysa, pK değeri küçülür, asitlik artar. Halkaya pozitif indüktif etkili gruplar bağlıysa pK değeri büyür, asitlik azalır.

b) Hidroksamik asit azotuna bağlı aril halkasının varlığı:

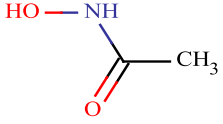
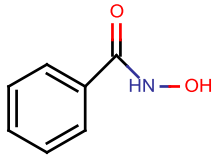
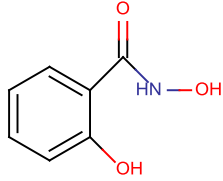
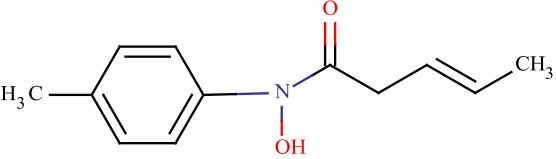
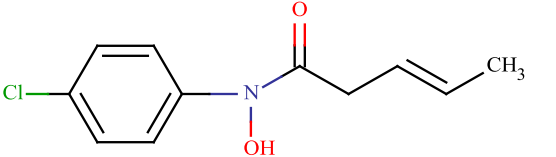
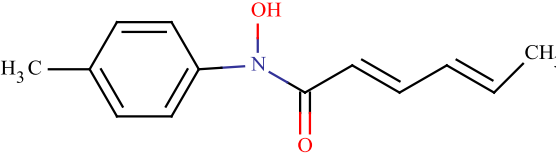
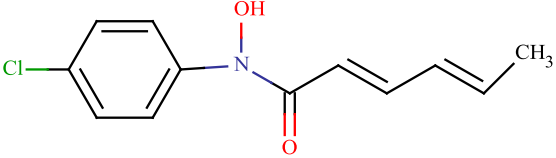
Hidroksamik asit azotuna bağlı aril halkasına elektron verici bir grup bağlı ise, pK büyür, asitlik azalır; elektron çekici bir grup bağlı ise, pK küçülür, asitlik artar.

c) Hidroksamik asit karbonilini etkileyen konjuge sistemler:

Karbonil grubuna konjuge durumda çifte bağ varsa, bu çifte bağın elektronları hidroksamik asit karbonili ile konjugasyona girer. O-H bağ elektronları karbonil grubuna doğru çekilmez ve pK değerleri büyür.

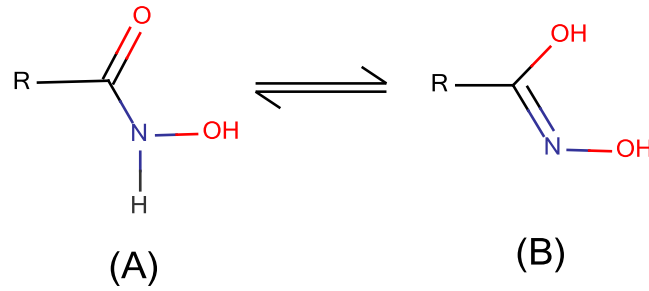
Bağılı grupların etkisiyle hidroksamik asitlerin asitlik sabitlerinin nasıl değiştiği bazı hidroksamik asitler için Tablo 1.1’de verilmiştir.

**Tablo 1.1.** Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları ve pK değerleri

Bileşikler	Formül	Pk
Asetohidroksamik asit		7,40
Benzohidroksamik asit		8,89
Salisilhidroksamik asit		7,38
N-p-tolilkrotono- hidroksamik asit		10,94
N-p-klorofenilkrotono- hidroksamikasit		10,80
N-p-tolilsorbo- hidroksamik asit		10,97
N-p-klorofenilsorbo- hidroksamik asit		10,86

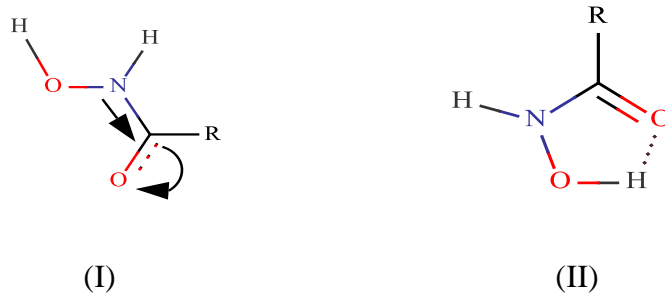
### 1.1.3.2. Hidroksamik Asitlerin Ligant Davranışı

Hidroksamik asitler, keto ve enol formu olmak üzere iki tautomerik forma sahiptirler (Şekil 1.13). Keto formu bir hidroksiamidi temsil eder, iyonlaşabilir bir hidrojene sahiptir ve asidik ortamda karardır. Enol formu bir karboksilik asidin oksimidir, iyonlaşabilir iki hidrojene sahiptir ve bazik ortamda karardır (Chatterjee,1978).



Şekil 1.13. Hidroksamik asitlerin tautomerik yapıları

Hidroksamik asitler, keto formunda bulduklarında  $1650-1600\text{ cm}^{-1}$ 'de karbonil grubuna ait bir pik gözlenir. Bu grubun frekansının bu kadar düşük olmasının iki nedeni vardır: birincisi; azot atomu üzerindeki elektronların karbonil grubunda bulunan elektronegatif oksijen atomuna yönelmesi (I), ikincisi; karbonil oksijeni ile hidroksit hidrojeni arasında meydana gelen molekül içi bir hidrojen bağının varlığı (II).



Sulu çözeltideki hidroksamik asit molekülüne sodyum bikarbonat gibi zayıf bir baz çözeltisi eklendiğinde, asidik hidrojen molekülünden ayrılır ve ortamda bulunan metal iyonlarına koordinasyon, oluşan hidroksamat anyonundaki negatif formal yüklü oksijen ve karbonil oksijeni üzerinden gerçekleşir. Böylece hidroksamik asitler iki dişli ligant olarak davranırlar. Kompleksleşme sonucunda karbonil grubunun frekansı düşük frekans bölgesine kayar.

Hidroksamik asitlerin, enol formunda da kompleksleşmeye katılabilir (Brown vd., 1979; Nwabueze, 1997). Bu kompleksler bazik ortamda iki hidrojenin uzaklaşmasıyla meydana gelen eksi formal yüklü iki oksijenin metale bağlanmasıyla oluşur. Bu komplekslerin spektrumunda serbest ligantta gözlenen karbonil grubunun piki gözlenmezken, C=N grubuna ait yeni bir pik gözlenir. (Brown vd., 1979; Nwabueze, 1997).

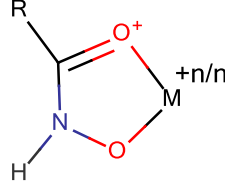
### 1.1.3.3. Hidroksamik Asit-Metal Kompleksleri

Hidroksamik asitler ve kompleksleri hakkında geniş bir derlemelerden anlaşıldığına göre hidroksamik asit komplekslerinin sentezi 1920'li yıllarda başlamış ve rapor edilen ilk hidroksamik asit kompleksi 1924 yılında Jones ve Hurd tarafından sentezlenmiştir (Chatterjee, 1978) .

İlk krom (III) kompleksi Chatterjee tarafından yine benzohidroksamik asit ve türevleri kullanılarak sentezlenmiştir. Bu komplekslerde her bir krom atomu etrafında üç mol hidroksamat ligandı bulunmaktadır. Demir (III) kompleksleri kırmızı-kahverenkli olup ligantın içerdiği hidroksamat sayısına göre farklı bileşimli kompleksler meydana gelmektedir. Örneğin hidroksamik asit ile demir (III)'ün mol oranı tek hidroksamat grubu içerenlerde 3:1, iki hidroksamat içerenlerde 3:2 olmaktadır. Kobalt(II) kompleksleri pembe renkli ve metal/ligant oranı 1:2 dir. Bu kompleksler bazik ortama konunca kobalt(II), kobalt(III)'e yükseltgenmektedir. Nikel(II) kompleksleri yeşil renkli ve metal/ligant oranı 1:2'dir. Yeşil renkli kompleksleri paramanyetik olup oktahedral geometrilidir. Ancak Ni(II)'nin kırmızı ve turuncu renkli, diamanyetik karedüzlem kompleksleri de sentezlenmiştir. Bakır(II) kompleksleri içerdikleri hidroksamat ligandı sayısına göre farklı renklere sahip olmaktadır. İki hidroksamat içerenler mavi-yeşil renkli iken bir hidroksamat ve hidroksit iyonu içerenler açık yeşil renkli olmaktadır. Ghosh ve Sarkar süksinilbishidroksamik asit ile  $H_2Cu_8(Su)_9$  bileşimine sahip polinükleer kompleksi sentezlemişlerdir. Hidroksamik asitlerin civa, kadmiyum, niobyum, tantal, molibden, platin, paladyum ve gümüş gibi geçiş metalleri ve lantan, seryum, neodimyum ve toryum gibi iç geçiş metalleriyle olan kompleksleri de sentezlenmiştir (Chatterjee,1978).

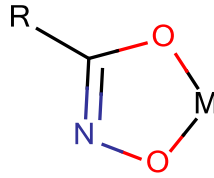
Son yıllarda çok sayıda hidroksamik asit molekülü ligant olarak kullanılarak metal kompleksleri sentezlenmektedir (Yılmaz ve Yılmaz, 1999. Wang vd., 2006; Brown vd., 2005; Tegoni vd., 2003; Tegoni vd., 2003; Nwabueze , 1997; Brownvd.,

2001; Santos vd., 2000). Sentezlenen kompleksler de hidroksamik asitler, genel olarak hidroksamat grubunda bulunan eksi yüklü ve karbonil oksijenlerini kullanarak metallere koordine olmaktadır (Şekil 1.14).



**Şekil 1.14.**  $M^{2+}$  hidroksamik asit kompleksinin yapısı (n: metal iyonunun yükü ve ligant sayısı)

Hidroksamik asitlerin enol formu içeren 1:1 komplekslerinden ilki Salinas ve arkadaşları tarafından 1988 yılında sentezlenen civa(II)-mandelohidroksamik asit kompleksidir (Nwabueze,1997). Yine Salinas ve arkadaşları tarafından sentezlenen salisilhidroksamik asit komplekslerinde ligant keto formuna sahipken, Khairy ve arkadaşları tarafından sentezlenen salisilhidroksamik asit komplekslerinde ligantın enol formunda olduğu belirtilmiştir (Khairy vd.,1996). Bu değişik davranışın sebebi sentez ortamlarının pH'ındaki farklılıktır.

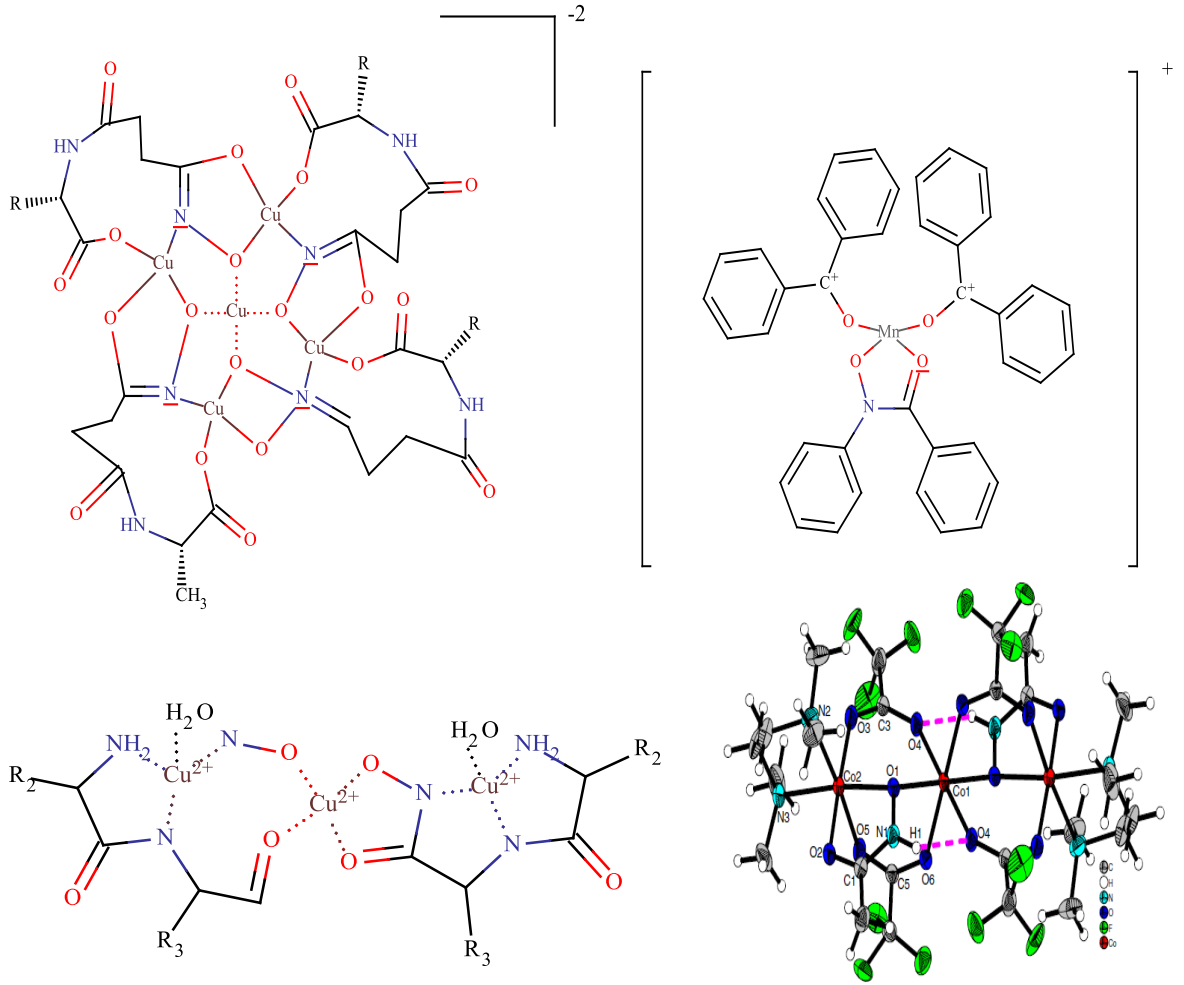


**Şekil 1.15.** Enol formundaki hidroksamik asidin metal kompleksinin yapısı

Bu literatür bilgilerine göre hidroksamik asit komplekslerinin genel olarak oktahedral ve tetrahedral geometriye sahip oldukları anlaşılmış ve yapılan manyetik moment ölçümleri ve spektroskopik çalışmalar sonucunda meydana gelen komplekslerin zayıf alan ve yüksek spin kompleksleri olduğu rapor edilmiştir.

Hidroksamik asit komplekslerinin su ve organik çözücülerdeki çözünürlükleri oldukça düşük olduğundan, literatürde sadece hidroksamik asit içeren komplekslerin kristal yapılarıyla ilgili fazla çalışma yoktur. Son zamanlarda karışık ligantlı hidroksamik asit kompleksleri sentezlenerek bunların tek kristalleri elde edilmiş ve yapıları kristalografik yöntemlerle aydınlatılmıştır (Santana vd., 2001; Gao vd., 1998).

Hidroksamik asitlerin bazı metal kompleksleri aşağıda verilmiştir (Şekil 1.16).



Şekil 1.16. Hidroksamik asitlerin bazı metal kompleksleri

#### 1.1.4. Hidroksamik Asitlerin Kullanım Alanları

Hidroksamik asitler; ilaç olarak (antibiyotik, tümör önleyici, AIDS önleyici ve kandaki demir ile ilgili rahatsızlıklarda), kolorimetrik belirteç (indikatör) olarak ve metallerin spektrofotometrik tayininde kullanılırlar.

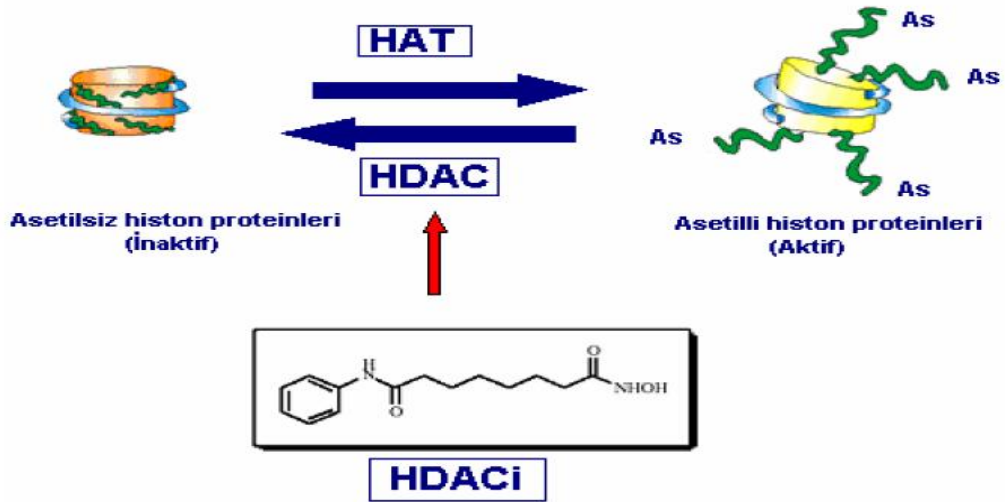
Literatürde, hidroksamik asitlerin çoğunlukla ilaç olarak özellikle de antikanser olarak kullanımıyla ilgili çalışmalar yer almaktadır (Yang vd., 2012; Zhang vd., 2012; Griffith, 2011; Anzick v.d., 1997;Almenara vd., 2002; Deroanne v.d., 2002; Loudni vd., 2007; Chen vd., 2008; Reiter vd., 2002;Emery ve Sigel, 1978; Huang ve Pardee, 2000; Richon v.d., 2000; Ruefli vd., 2002; Thenaa vd., 2001; Tang v.d., 2002;). Bu çalışmalar genellikle histon deasetilaz inhibisyonu ile ilgili görünse de üreaz ve lipaz inhibisyonu üzerine çalışmalarda vardır.



#### 1.1.4.1. Hidroksamik Asitlerin Histon Deasetilaz (HDAC) İnhibitörleri Olarak Kullanımı

Potansiyel ilaç hedefi olmaları nedeniyle, tıbbi açıdan önemli olan HDAC'ları inhibe edebilen birçok molekül geliştirilmiştir. HDAC inhibitörleri (HDACi) yapısal özelliklerine göre hidroksamatlar, siklik tetrapeptidler, benzamidler, elektrofilik ketonlar ve kısa zincirli yağ asitleri olmak üzere beş sınıfa ayrılmaktadır ve I. ve II. sınıf deasetilazları inhibe etmektedirler. HDAC inhibitörleri nanomolardan milimolar konsantrasyona kadar değişik etkinlik düzeylerine sahiptir (Marks vd., 2003; Lindemann ve Johnstone, 2004; Kramer vd., 2001).

Histon, kromozomların yapısıyla ilgili protein olup mitoz ve mayoz bölünme sırasında iğ ipliklerinin tutunmasından sorumludur. Bu protein işlevini yerine getirirken aktif uçlarına asetil grubu bağlanır. Histon deasetilaz enzimi asetillenme işleminin oluşumunu engeller. Bu yüzden kromozomlarda dolayısıyla genlerde bozulmalar ve kanserli hücreler meydana gelir. Hidroksamik asitler, HDAC enziminin aktif bölgesinde bulunan çinko iyonuyla kompleksleşerek enzimin yapısını bozar. Bu sayede deasetilasyon ve genlerde bozulma engellenmiş olur (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. HAT, HDAC ve HDAC inhibitörleri arasındaki ilişki

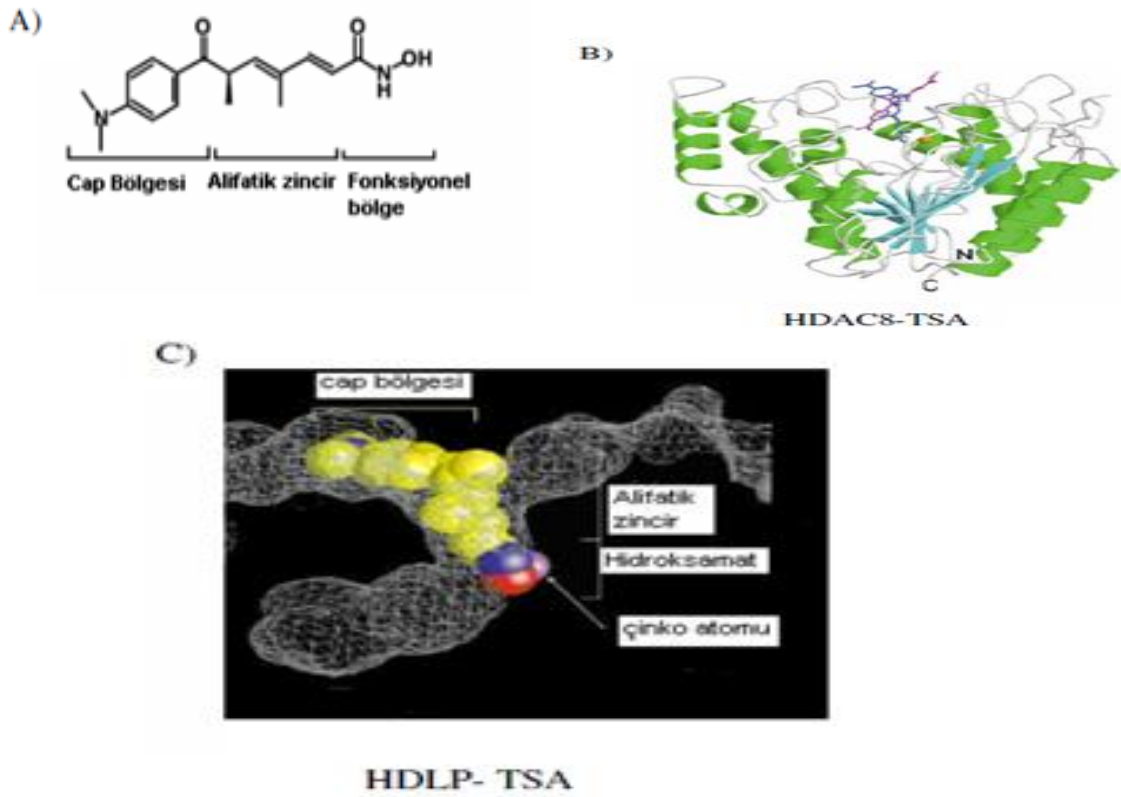
HDAC inhibitörleri, transkripsiyonel etkilerinin yanı sıra, kanser hücrelerinde hücre döngüsünün inaktif olan G2 kontrol noktasını aktif hale getirerek hücre bölünmesini durdurmakta ve apoptozu uyarmaktadır (Taddei vd.,2005; Bernhard vd.,1999). Kanser hücrelerinin HDAC inhibitörleri tarafından indüklenen apoptozu karşı daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (Rosato ve Grant, 2005; Nebbioso vd., 2005).

Ayrıca, HDAC inhibitörlerinin, hücre büyümesinin inhibisyonunda görev alan genlerin asetilasyonunu arttırdığı ve bu sayede kanserli hücrenin büyümesini durdurucu etkisinin olduğu düşünülmektedir.

### a) Histon Deasetilaz ve İnhibitör Etkileşimi

HDAC ve inhibitörler arasındaki yapısal ilişki, bir memeli HDAC homoloğu olan ve *Aquifex aeolicus* bakterisinden elde edilen HDLP (*Histone deacetylase-like protein*)'nin kristal yapısının, TSA (Şekil 1.18A) ve suberoilanilid hidroksamik asit (SAHA) inhibitörleri kullanılarak açığa çıkartılmasıyla elde edilmiş ve HDLP'nin, TSA ve SAHA ile direkt olarak etkileştiği gösterilmiştir (Finnin vd., 1999) (Şekil 1.18C).

HDLP ile yapılan çalışmanın ardından insan HDAC 8'i hidroksamat grubu inhibitörleri ile çalışılmış, böylece kristal yapısı ortaya çıkartılarak katalitik bölgenin üç boyutlu yapısı gösterilmiştir (Şekil 1.18B). Her iki çalışmada da katalitik bölgede bulunan çinko atomu ile inhibitörün direkt etkileşiminin olduğu ve inhibisyonun gerçekleşmesi için çinko atomunun gerekliliği gösterilmiştir.



Şekil 1.18. Hidroksamik asitlerin (SAHA TSA) enzimin aktif bölgesiyle etkileşimi

Kristal yapısı ilk aydınlatılan enzim olan HDLP, 16 tane  $\alpha$ -heliks ve 8 tane paralel dizilmiş  $\beta$  tabakadan oluşan bir proteindir.  $\alpha$ - heliks ve  $\beta$  tabakaların katlanmaları sonucunda bir ucu kapalı, dar ve tüp şeklinde bir yapı oluşmaktadır. Tüpün uç kısmı en dar bölgesidir ve çinko atomunun bulunduğu kısımdır.

HDAC inhibitörleri yapısal olarak üç bölge içermektedir (Şekil.1.18A). Fonksiyonel bölge metal bağlayıcı kısım olup enzimin aktif bölgesine yani tüpün uç kısmına bağlanmakta, alifatik zincir enzim yapısındaki tüp boyunca uzanmakta, *cap* bölgesi ise yüzey tanımadan sorumlu olup tüpün giriş kısmı ile etkileşmektedir. HDLP ile TSA'nın etkileşimi incelenerek, TSA alifatik zincirinin tüp yapısı içerisine doğru uzandığı, hidroksamat grubunun ise aktif bölgedeki çinko ile etkileştiği gösterilmiştir. (Grozinger ve Schreiber, 2002; Finnin vd., 1999; Miller vd., 2003).

#### **b) Histon Deasetilaz İnhibitörleri ile İlgili Klinik Çalışmalar**

Çeşitli kalıtsal hastalıklar, kanser, parazitler enfeksiyonlar ve diyabette HDAC inhibitörü kullanılmasına yönelik araştırmalar yürütülmektedir.

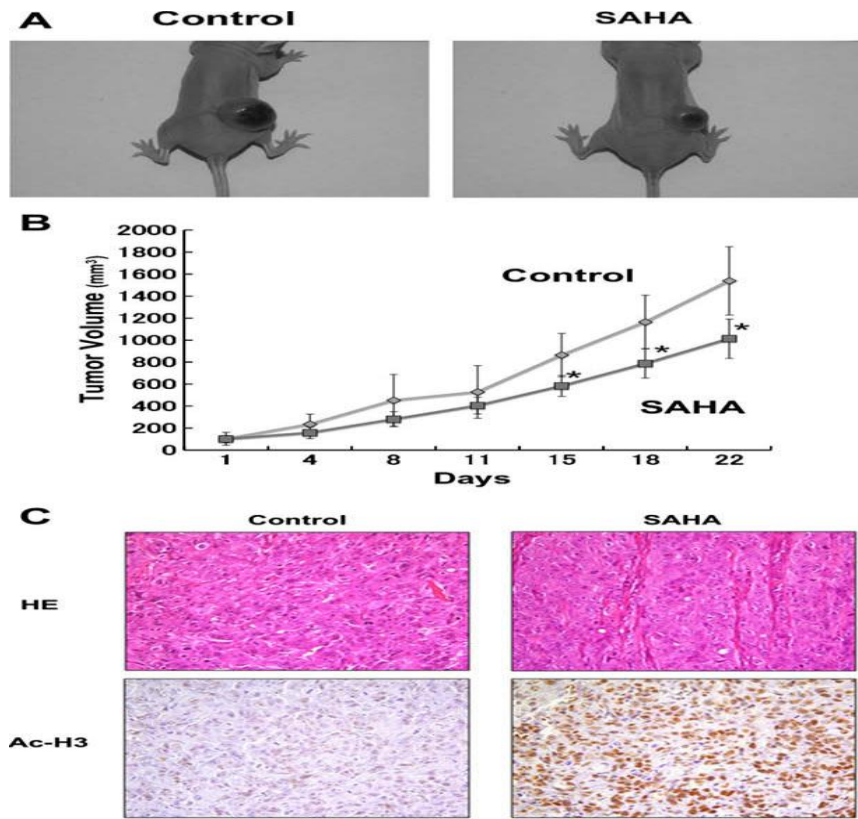
Kalıtsal bir poliglutamin tekrar hastalığı olan Huntington Hastalığı moleküler düşünülerek yapılan fare çalışmalarında SAHA'nın kan beyin bariyerini geçerek beyinde histon asetilasyonunu arttırdığı ve fare beyinde görülen motor bozukluklarını düzelttiği gösterilmiştir (Hockly vd., 2003).

Diyabet araştırmalarında, hidroksamat grubu inhibitörlerinden olan skriptid 'in kas hücrelerine özgül olarak glukoz alımını arttırdığı, ayrıca, TSA ve NaBA uygulanmasını takiben, H4 asetilasyonunu ve insulin geni transkripsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Imamura-Takigawa vd. 2003;Amber ve Özcan, 2003).

HDAC inhibitörleri ile yapılan *in vivo* çalışmalar tümör büyümesini ve metastazı önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Örneğin, kısa zincirli yağ asitlerinden BA'lar kolon, prostat, endometriyal ve servikal karsinomlarda, VPA meme karsinomlarında, hidroksamat grubu üyesi olan SAHA prostat, sinnamil asit bihidroksamik asit (CBHA) ise nöroblastoma tipi kanserlerde çalışılmıştır (Lindemann ve Johnstone, 2004). NaBA ve FBA, kanserli hastalarda hücre siklusunu etkileyerek bölünmeyi durdurmuş, farklılaşma ve apoptozu uyarmıştır. Kanser araştırmalarında kullanılan, hidroksamat grubu üyesi olan LAQ824'ün *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda anti-tümör etkisinin bulunduğu, p21 geninin promotörünü aktive ederek tümör hücre büyümesini inhibe ettiği, hücre döngüsünün G2/M evresinde bölünmeyi durdurduğu ve kaspazları aktive

ederek apoptozu indüklediği bildirilmiştir (Moradei vd., 2005). Ayrıca, HDAC inhibitörlerinin tüm organ sistemlerini etkilemediği, toksik etkilerinin sadece tümör hücreleri üzerine olduğu da gösterilmiştir (Kramer vd., 2001).

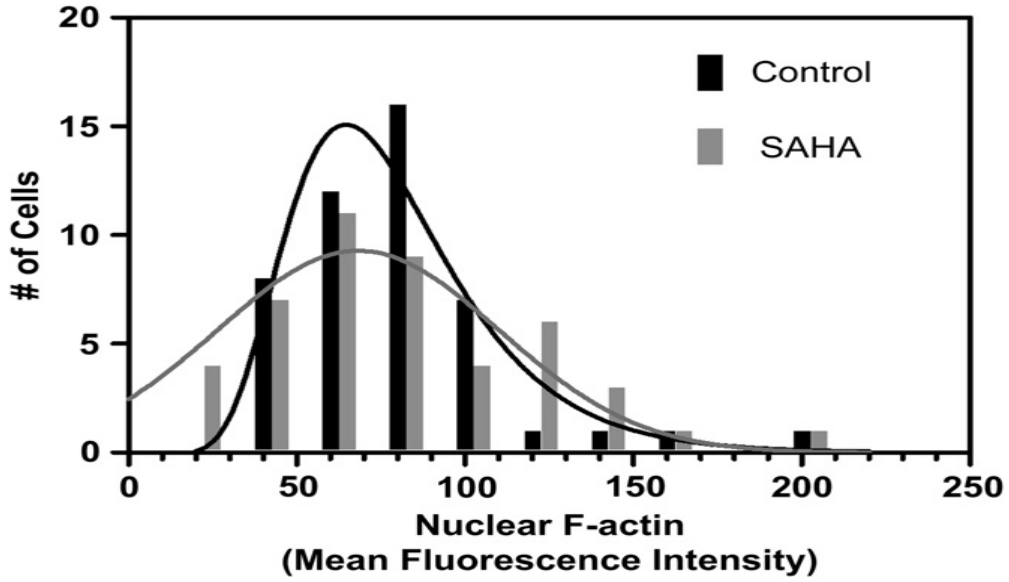
2009 yılında Nagumo ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada SAHA kullanarak zararlı tümör hücrelerini yok etmişlerdir. Bu çalışmada SAHA'nın ağız içindeki kanserli hücreler üzerindeki etkisi çalışılmıştır. Yapılan laboratuvar çalışmalarında bir doz SAHA'nın etkisiyle DNA hasar kontrol noktasında (G1) ağız içindeki kanserli hücreler dönüşüme uğramış ve sayıları azalmıştır. Detaylı araştırmalar sonucunda bu etkinin, SAHA tedavisi ile hücre döngüsünü düzenleyen genin (p53) indüklenmesi sonucu p21 geni aktive olmuş ve kanserli hücreler yok edilmiştir. Bir diğer çalışmada ise fare üzerinde SAS tümörüne SAHA ile tedavi uygulanmış ve tedavi uygulanan ve uygulanmayan fareler arasında karşılaştırma yapılarak, SAHA'nın bu konudaki etkinliği görsel olarak kanıtlanmıştır (Nagumo vd.,2009) (Şekil 1.19).



**Şekil 1.19.** Tümöre karşı SAHA ile ilgili yapılan çalışma

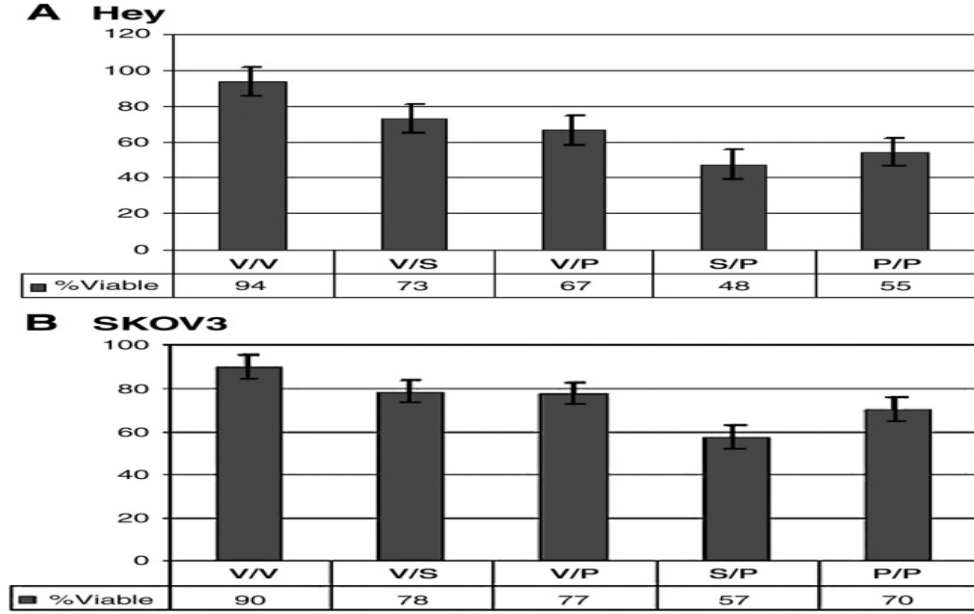
Strobl ve arkadaşları antikanserojen madde olan SAHA ile MDA-MB-231 olarak adlandırılan kanserli göğüs hücreleri üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Bu

çalışmaları düz silikon yüzeyler ve üç boyutlu küçük silikon yapılar üzerinde yürütmüşlerdir. Bu çalışmada SAHA ile etkileşen ve kontrol amaçlı kullanılan kanserli hücrelerin uzunluğu ve alanı ölçülmüş ve SAHA ile yapılan tedavi sonrası kanserli hücrelerin uzunluğunda ve alanındaki azalış kaydedilmiştir (Strobl vd., 2005) (Şekil 1.20).



**Şekil 1.20.** SAHA ile yapılan çalışmada kanserli hücrenin alanının azalış grafiği

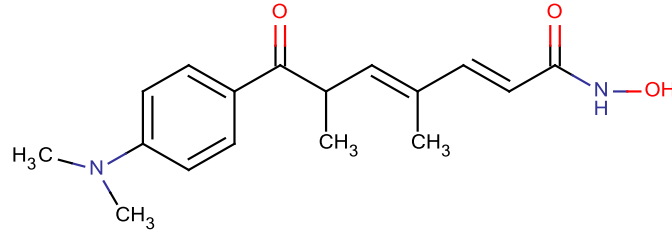
Wei-Sheng Liu ve arkadaşları ftalhidroksamik (HPPA) asit ve bunların dinükleer bakır ve çinko komplekslerini sentezlemiş ve bunların sitotoksik aktivitelerini karaciğer ve yumurtalık kanseri için araştırmışlardır. Elde ettikleri bulgulara göre ligand halindeki hidroksamik asitin dinükleer komplekslere göre aktivitesinin daha düşük olduğu bulunmuştur (Cu(II)>Zn(II)> HPPA) (Wang vd.,2007). Yumurtalık kanseri ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada 2009 yılında Dietrich ve arkadaşları günümüzde yumurtalık kanseri tedavisinde de sıkça kullanılan Paklitaksel isimli ilaç ve SAHA ile ilgili yapmış oldukları çalışmada, kanserli yumurtalık hücresi ve SKOV3 hücreleri kullanmışlardır. Bu çalışmalarda her iki hücre üzerinde sadece paksitaksel, sadece SAHA ve paksitaksel SAHA karışımları denenmiş ve elde edilen bulgularda SAHA nın paksitaksel isimli ilaca ilavesiyle çok daha fazla kanserli hücrenin yok edildiği görülmüştür. Aşağıda verilen şekilde de SAHA'nın kanserli hücreler üzerindeki etkisi açıkça ortaya konulmuştur (Strobl vd., 2010) (Şekil 1.21).



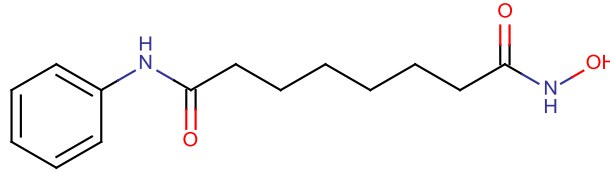
(A) Hey kanserli yumurtalık hücresi. (B) SKOV3 kanserli yumurtalık hücresi. V/V - kontrol V/S –yalnızca SAHA; V/P -yalnızca paksitaksel (24 s); S/P – paksitaksel +SAHA; P/P – sürekli paksitaksel

**Şekil 1.21.** SAHA'nın paksitaksel isimli ilaç ile karşılaştırılması

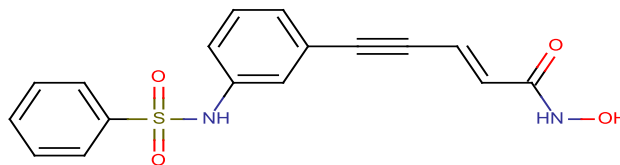
Anti kanser etkili hidrosamik asitlerin bazılarının açık yapıları aşağıda verilmiştir (Şekil 1.22).



Trichostatin



SAHA



Oksamflatin

**Şekil 1.22.** Antikanser etkili hidrosamik asitler

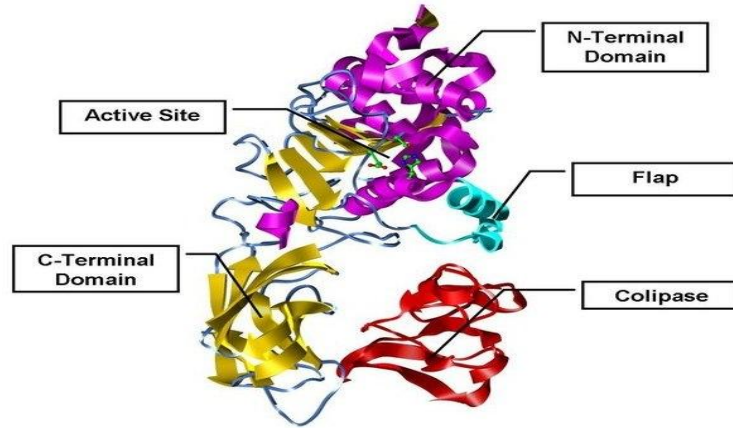
### 1.1.4.2. Hidroksamik Asitlerin Lipaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

#### a) Lipazlar

Lipazlar (EC. 3.1.1.3, triaçilgliserol açıl hidrolaz) hayvansal ve bitkisel yağların normal koşullar altında tersinir hidrolizini katalizleyen enzimlerdir. Bunun dışında esterifikasyon, transesterifikasyon gibi reaksiyonları da katalizlemektedirler (Paiva vd., 2000; Balcao ve Malcata, 1998).

Lipazlar genel olarak C ve N olmak üzere iki kısma ayrılmış bir polipeptit zincirinden oluşmaktadır (Şekil 1.23). Bunlardan N- kısmı, katalitik serinden yüzeye kadar uzanan ve uzun bir yağ asidi zinciri taşıyan hidrofobik bir tünel ile aktif merkezi kapsamaktadır (Akoh ve Min, 1998).

Serin amino asidinin yapıda korunması ve bunun değişime uğraması veya yer değiştirmesi ile katalitik aktivitenin yitilmesi bu amino asidin kataliz için çok önemli ve gerekli olduğunu göstermiştir (Petersen vd., 2001).

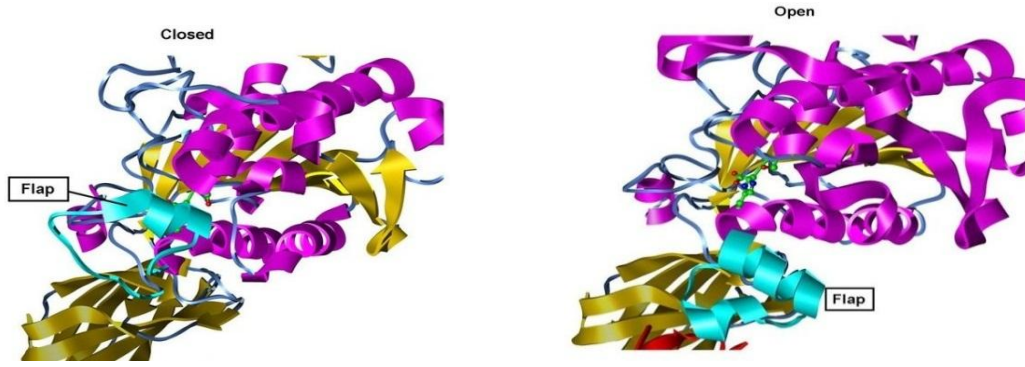


**Şekil 1.23.** Domuz pankreatik lipazının üç boyutlu yapısı

1990 yılında lipaz enziminin üç boyutlu yapısının (Şekil 1.24) ilk kez tanımlanmasından sonra ara yüzey aktivasyonu olayının, çözelti içindeki enzimin aktif merkezini çevreleyen ampifilik peptidik yapıdaki kapak benzeri bir yapıdan kaynaklandığı düşünülmektedir (Verger, 1997). Kapağın üç boyutlu yapısı Şekil 1.24’te gösterilmiştir.

Lipazların büyük bir çoğunluğu aktif bölgelerini örten bir helikal segmente (kapak/lid) sahiptir. Lipid kümelerinin varlığında bu kapak açılır ve yüzeyler arası aktivasyon gerçekleşir. Sulu ortamda lipazlar için baskın konformasyon kapalı formdur (Şekil 1.24). Aktif bölge, kapak yapısını oluşturan bir ya da daha fazla “loop” tarafından

çözücüden korunmuştur. Kapağın dış parçası hidrofiliktir. Bu konformasyon elektrostatik etkileşimler aracılığıyla kararlı kılınmıştır. Bir su-yağ emülsiyonunda kapağın açılması, substratların aktif bölgeye girişine izin verir (açık konformasyon). Kapağın açılmasıyla, nükleofilik serin artığı büyük hidrofobik yüzeyler ile etkileşir ve lipaz enziminin aktif forma geçmesi sağlanır (Jaeger ve Reetz, 1999).

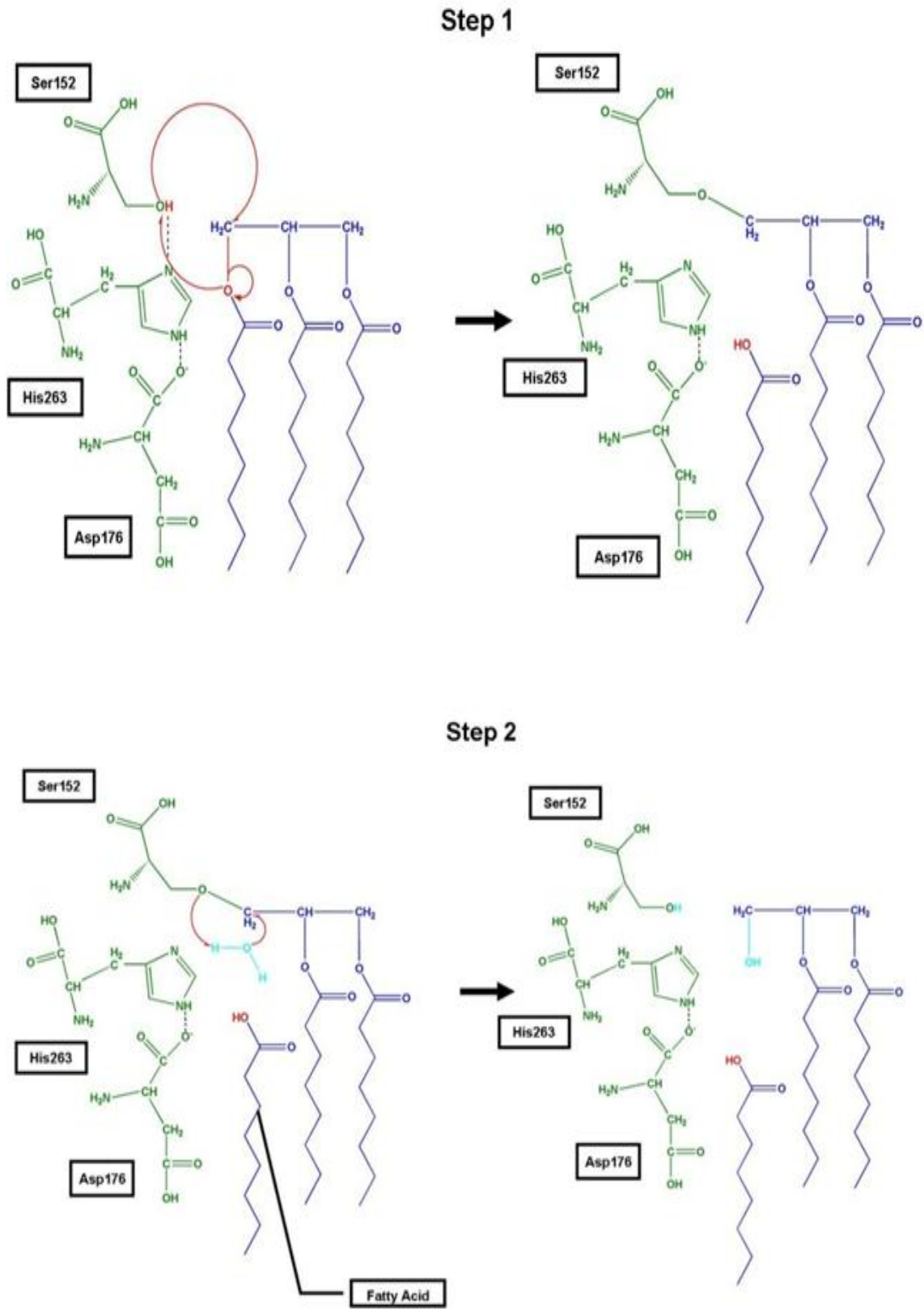


**Şekil 1.24.** Domuz pankreatik lipazının (PPL) kapalı ve açık formu

Enzimin katalitik merkezinde serin amino asidi, ilave olarak histidin ve başka bir amino asit (Asp veya Glu) bulunur (Petersen vd., 2001).

Lipazlar için tahmin edilen katalitik mekanizma aktif merkezde bulunan serin aminoasidi üzerinde yoğunlaşmıştır. Aktif merkezdeki serin açıl esterinin bir su molekülü ile tepkimeye girdiği, daha sonra açıl enzimin bölündüğü ve yağ asidinin ayrıldığı tahmin edilmektedir (Şekil 1.25). Katalitik prosesin bu aşamasında ürünün aktif merkezden ayrılması özellikle önem taşımaktadır (Petersen vd., 2001).





Şekil 1.25. Lipazlar için tahmin edilen katalitik mekanizma

## **b) Lipaz İnhibisyonunun Önemi**

Lipazlar, lipid metabolizmasında önemli fizyolojik görevler üstlenmektedir. Yağlı bir diyetle 50-120 g lipid bulunur ve bunun %95'inden fazlası uzun zincirli yağ asitlerinden oluşmaktadır. Uzun zincirli yağ asitlerinin sindiriminde lipazlar rol alır. Bağırsak lümeninde trigliserid molekülleri gastrik ve pankreatik lipazlar tarafından hidrolize edilerek, iki molekül yağ asidi ve bir molekül monogliserid açığa çıkarılır (Tanakol, 2003).

Obezite alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengesizliğin sonucu olarak vücutta aşırı yağ oluşumudur. Obezite kalp-damar hastalıkları, Tip 2 diyabet, hipertansiyon, felç, ruh sağlığı bozuklukları ve bazı kanser formları gibi kronik hastalıklar için bir risk faktörü olarak dünya çapında büyüyen bir sağlık sorunudur. Genetik yatkınlık yanında yüksek kalorili ve bol yağlı yiyecek tüketimi ile yetersiz fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler obezitenin ana nedeni olarak kabul edilir (Colagiuri, 2010; Robinson ve Niswender, 2009).

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

Bunun yanında mikrobiyal lipazlara yönelik inhibisyonda büyük öneme sahiptir çünkü *Mycobacterium tuberculosis* gibi bakterilerin enfeksiyonu sırasında, bakterinin gelişimini sağlayan lipidlerin karbon kaynağı olarak kullanılmalarında bu lipazların görev aldığı sanılmaktadır. *M. tuberculosis* lipid inklüzyon cisimcikleri içinde triaçilgliserollerini depolamaktadır (Daniel, 2004) ve reaktivasyon safhasında onları hidroliz edebilmektedir (Deb, 2006; Côtes, 2007). Konak hücre lipidlerinin gelişim için kullanılması tüberküloz etkeni *M. tuberculosis*'in hayat devrinde önemli bir rol oynar (Delorme vd., 2012).

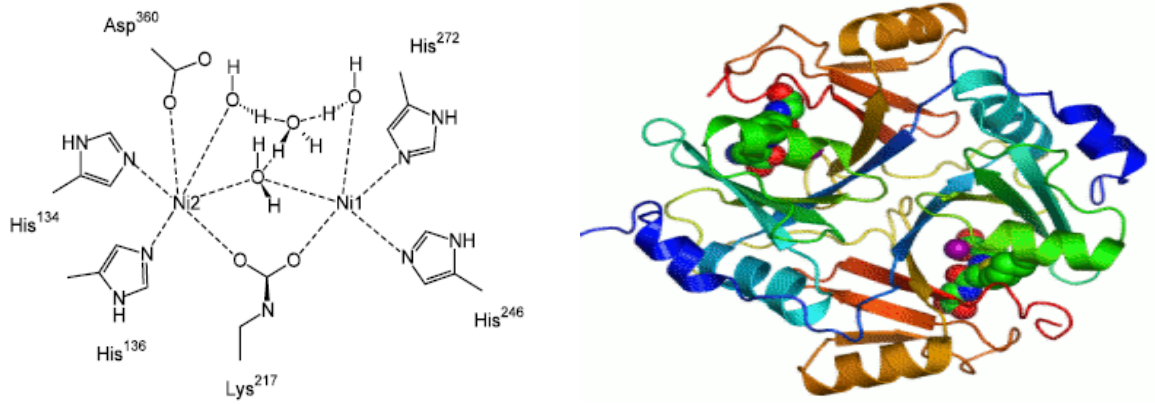
### **1.1.4.3. Hidroksamik Asitlerin Üreaz İnhibitörü Olarak Kullanımı**

Üreaz (üre amidohidrolaz E.C.3.5.1.5), ürenin amonyak ve karbondioksit hidrolizini katalizleyen bir metalloenzimdir. İlk kez Sumner tarafından fasülye bitkisinden (*Canavalia ensiformis*)'den kristalize edilmiştir. Aynı zamanda sülfütril

grubu içerdiği gösterilen ilk enzim olması açısından da tarihi bir öneme sahiptir. İşlevsel olarak üreazlar, amidohidrolazların ve fosfotriesterazların bulunduğu gruba dâhildirler. Bu enzimlerin en önemli özellikleri, substratı aktive etmek ve reaksiyona su sağlamak için aktif bölgelerinde metal bulundurmalarıdır. Bu grup içindeki diğer dinükleer metalloenzimler arasında üreazlar, aktif bölgelerinde nikel bulundurmaları açısından tektirler (Kara, 2006).

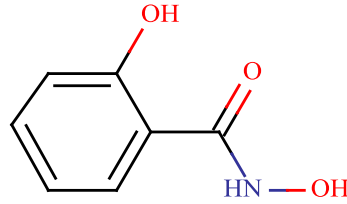
Üreazlar, doğada yaygın halde bulunan enzimlerdir. Bitkileri, bakterileri, algleri, mantarları ve omurgasızları içeren birçok canlı grubu tarafından sentezlenmektedirler ve ayrıca toprakta da toprak enzimi olarak bulunmaktadır (Wang vd., 2008). Birçok bakteri, maya ve küf türünün üreaz sentezlediği belirtilmektedir. *Helicobacter pylori*, peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkili olduğundan beri son zamanlarda en çok çalışılan bakteriyel üreazdır (Covanci vd., 1999). Üreaz, bakteriye mide içinde düşük pH'da yaşama olanağı sağlayarak kanserle sonuçlanabilecek gastrit ve peptik ülser patojenezinde rol oynamaktadır (Moblely vd., 1995).

Fosforodiaminler, fosfortriaminler ve hidroksamik asitler üreaz enziminin en iyi inhibitörleri olarak bilinirler. Üreaz enziminin inhibisyonu ile alakalı yapılan bazı çalışmalar şu şekildedir. 2000 yılında Krajewska ve arkadaşları kitosan membranları üzerinde  $Ni^{2+}$ ,  $F^{-}$  ve asetohidroksamik asitin inhibisyon etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada Krajewska ve arkadaşları farklı ortam koşullarında, (pH, sıcaklık) inhibisyon çalışmalarını yürütmüş ve her üç madde içinde inhibisyon sabitlerini belirlemişlerdir. Elde edilen sonuçlar doğal enzim olan üreaz enziminin sonuçları ile karşılaştırılmıştır (Krajewska vd., 2001). 2002 yılında ise Bernt Krebs ve arkadaşları  $[Ni_4(dpkOH)_4(CH_3CO_2)_4]_4CH_3CH_2OH$ ,  $[Ni_4(dpkOH)_2(dpkOCH_2CH_3)_2(CH_3CONHO)_2]Cl_2$ ,  $[Ni_2(bipy)_2(CH_3CO_2)_3(CH_3CONHO)]CH_3CH_2OH$  kapalı formüllerine sahip üç Ni kompleksi sentezlemiş ve bunların üreaz enzim aktivitelerini incelemişlerdir (Jedner vd.; 2002) (Şekil 1.26).



**Şekil 1.26.** Hidroksamik asitin Ni kompleksinin üreaz enzim aktivitesi

1997 yılında ise Hassan ve arkadaşları salisilhidroksamik asitin (SHAM) üreaz inhibisyon çalışmalarını, amonyak gaz sensörü kullanarak potansiyometrik olarak belirlemişlerdir (Şekil 1.27). Bu çalışmada, üre konsantrasyonu, sıcaklık, pH gibi parametrelerin üreaz enzim aktivitesi üzerine olan etkileri incelenmiştir. 10 µg/µl SHAM ile yaklaşık olarak % 65 oranında inhibisyon gerçekleşmiştir (Hassana vd.,1997)



**Şekil 1.27.** Salisilhidroksamik asitin açık yapısı

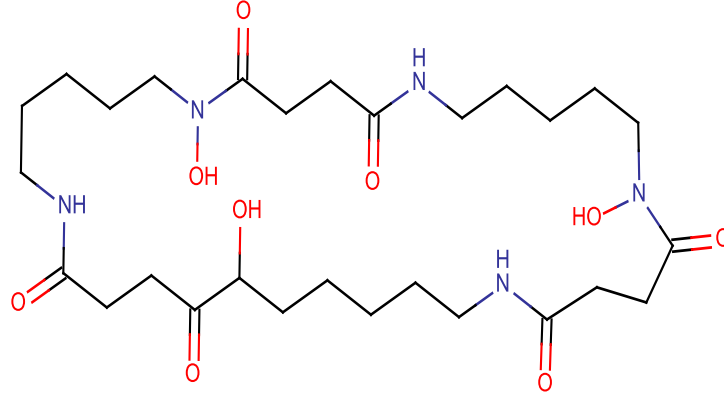
#### 1.1.4.4. Sideroforlar

Hidroksamik asitlerin ilaç etkisinin yanı sıra yapılan diğer çalışmalar demir bağlayıcı siderofor olarak kullanılmasyla ilgilidir (Hiroshi vd., 2001; Leong, 1974).

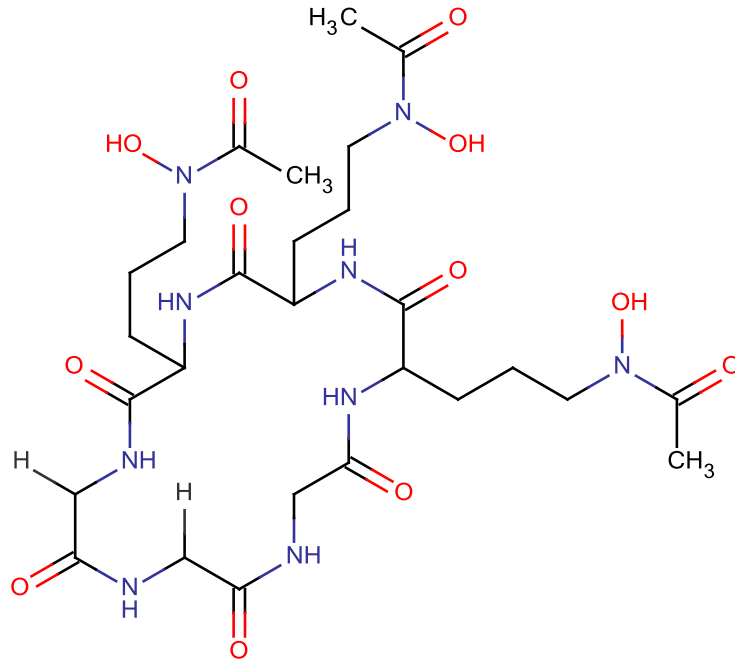
Sideroforlar, (Yunanca demir taşıyıcı) mikroorganizmalar, pek çok bitki ve bazı yüksek organizmalar tarafından salgılanan, demir şelatlaması yapan moleküllerdir. Demir Fe<sup>+3</sup> iyonlarının nötr pH' da çözünürlükleri çok düşüktür ve dolayısıyla organizmalar tarafından kullanılamazlar. Sideroforlar şelatlama yoluyla bu iyonların çözünmesini sağlarlar ve bu çözülmüş kompleksler aktif taşıma ile hücre içine alınırlar. Çoğu siderofor, nonribozomal peptittir. Yapılan bilimsel araştırmalar neticesinde 500 kadar farklı siderofor çeşidi tespit edilmiştir.

Çeşitli bakteri ve funguslar tarafından üretilen sideroforlara örnek olarak ferrikrom enterobaktin (veya enterokelin), mikobaktin, enterobactin ve basillibaktin, ferriksamin B, fusarinine C, yersiniabaktin, vibriobaktin, azotobaktin, psödobaktin, eritrobaktin ve ornibaktin sayılabilir.

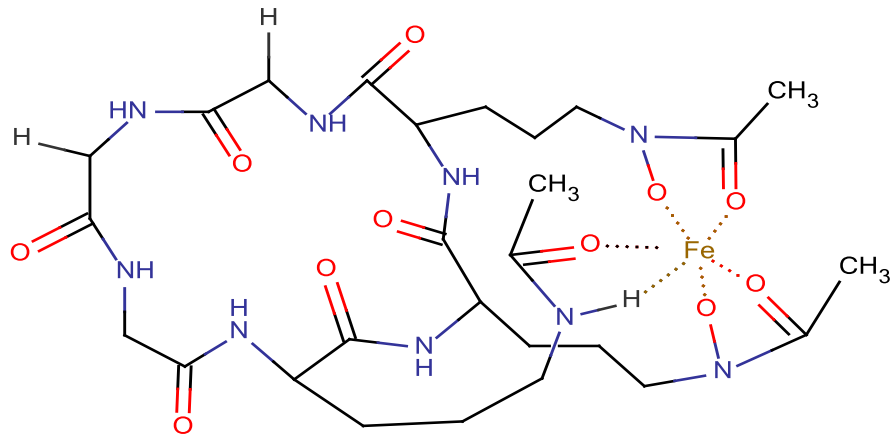
Bu sideroforlardan bazılarının serbest haldeki ve demir bağlamış yapıları gösterilmiştir (Şekil 1.28).



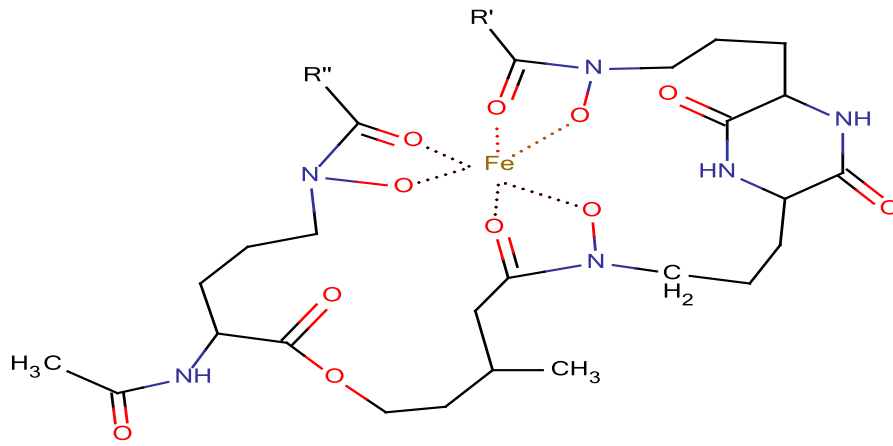
Desferriksim E



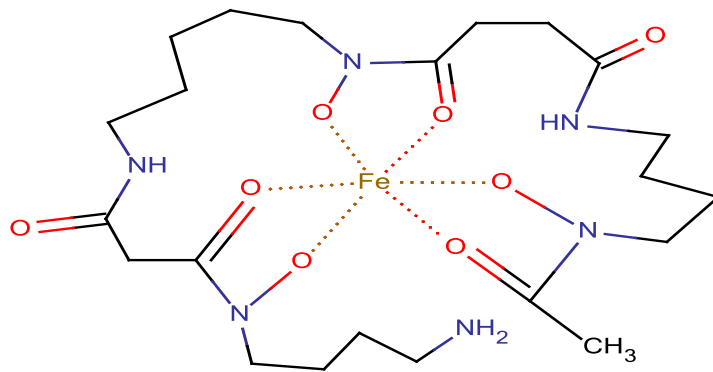
Ferrikrom



Ferririkrom



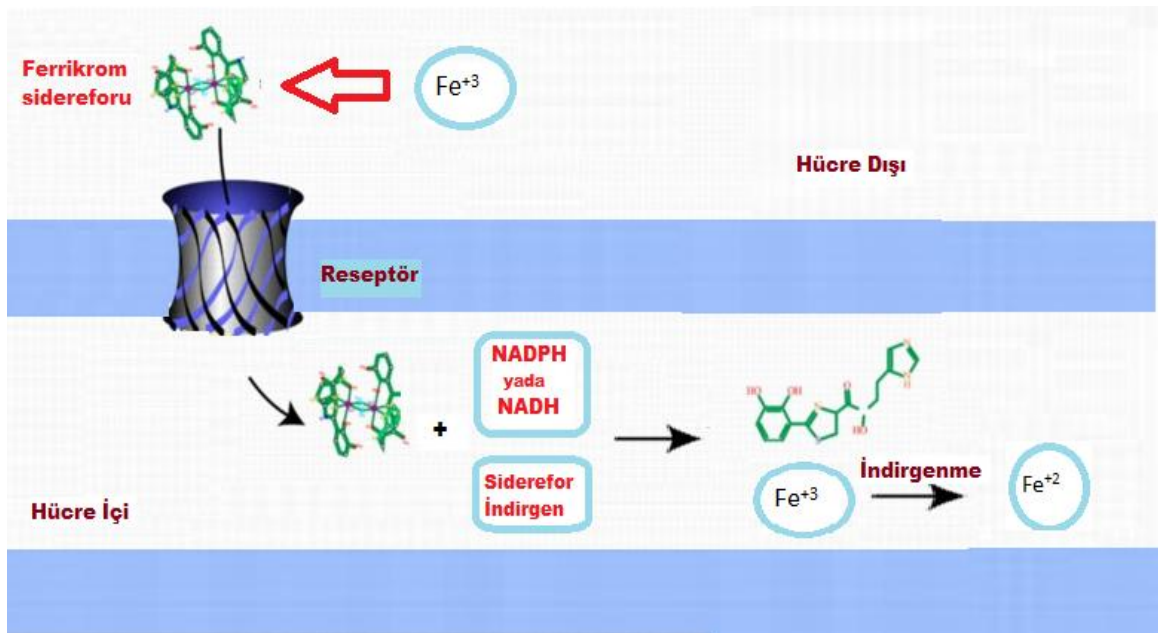
Koprojen



Ferriksamin

Şekil 1.28. Hidroksamik asit yapısında bulunan sideroforlardan bazıları

Anoksik şartlarda demir genelde +2 yükseltgenme halindedir ve suda çözünür. Ancak, oksik şartlarda, demir genelde +3 yükseltgenme halinde olur ve suda çözünmeyerek çeşitli mineraller oluşturur. Bu tür minerallerden de demir elde edebilmek için hücreler demire bağlanan ve onu hücre içine taşıyan sideroforlar üretirler. Sideroforların başlıca gruplarından biri hidrokсамik asit türevleridir, bunlar demir iyonlarını kuvvetle şelatlarlar (Miller, 2008). Sideroforlar tarafından şelatlanan diğer metaller şunlardır: Galyum, Krom, Bakır, Çinko, Kurşun, Manganez, Kadmiyum, Vanadyum, İndiyum, Plutonyum, Uranyum'dur. Ortamda demir sınırlandırılmasına tepki olarak patojenlerde siderofor üretimi üzerindeki baskılama kalkar ve funguslar sideroforları hücrenin dışına salgılar. Bu moleküller, ajan gibi davranarak organik moleküllerden ve minerallerden demirin çözünmesini sağlarlar (Kraemer vd., 2005, Kraemer ve ark., 2006). Bir siderofor demir ile oktahedral demir kompleksi oluşturarak ona kuvvetli bir şekilde bağlanır ve kendi bünyelerine katar. Ancak bu noktada bir problem vardır. Sideroforlar artık hücrenin dışındadırlar ve geri kazanılmaları da ayrı bir mekanizmadır. Hücrenin yüzeyinde, bu iş için yaratılmış özel alıcılar bulunur. Demir eklentili sideroforlar bu alıcılar tarafından tanınır ve bu alıcılara bağlanarak hücre zarının içinden çeşitli taşıma mekanizmaları ile hücre içine taşınırlar (Neilands,1995). Demir (III)'ün hücre içindeki ferrik redüktazlar ile indirgenmesinin ardından oluşan Fe (II)'nin sideroforla zayıf kompleksleşmesi ile demirin hücre içine salınmasını kolaylaştırır (Şekil 1.29).



Şekil 1.29. Hücre zarında Fe taşıma sistemi

## 1.2. Sentezde Kullanılan Başlangıç Maddeleri

### 1.2.1. Parasetamol (Asetaminofen)

Asetanilidin analjezik etkisinin 1886 yılında tesadüfen bulunması dikkatleri p-amino fenol türevleri üzerine çekmiştir. Takip eden yıllarda asetanilidin toksisite göstermesi ve organizmada etkiden sorumlu N-asetil-p-amino fenole dönüşmesiyle bu grup üzerinde çok sayıda çalışmalar yapıldığı ve bu çalışmalar sonucu toksik olmayan p-asetamidofenol yapısında bileşik geliştirilmiştir.

Eski ve orta çağlarda bilinen antipiretik ilaçlar, beyaz söğüt ağacı ve sinkona ağacının kabuklarını içeren bileşiklerdi. 1880'lerde sinkona ağaçları seyrekleşmeye başladığı zaman, insanlar bunun yerine başka alternatifler aramaya başladı. Bu yıllarda antipiretik madde olarak iki alternatif bulundu. Bunlar 1886 yılında bulunan asetanilit ve 1887 yılında bulunan fenasetindir. 1878 yılında parasetamolü buzlu asetik asit içinde kalayla p-nitrofenolün indirgenmesi yoluyla ilk kez Harmon Northrop Morse sentezlemesine rağmen tedavi amaçlı olarak 15 yıl boyunca kullanılmamıştır.

1948 yılında Bernard Brodie ve Julius Axelrod parasetamolün, fenasetin ve asetanilitin esas ara ürünü olduğunu onaylamışlardır. Asetanilitin analjezik etkisinin aktif ara ürünü olan parasetamol sayesinde olduğunu ortaya koyan Brodie ve Axelrod, parasetamolün direk kullanımının sakıncalı olmadığını savunmuşlardır. Çünkü asetanilitin sahip olduğu zehir etkisi parasetamolde bulunmamaktadır. Asetanilit vücut içerisinde parasetamol ve aniline dönüşmektedir. Parasetamol vücutta ağrı kesici etkiyi gösterirken, anilin ise zehir etkisi göstermektedir.

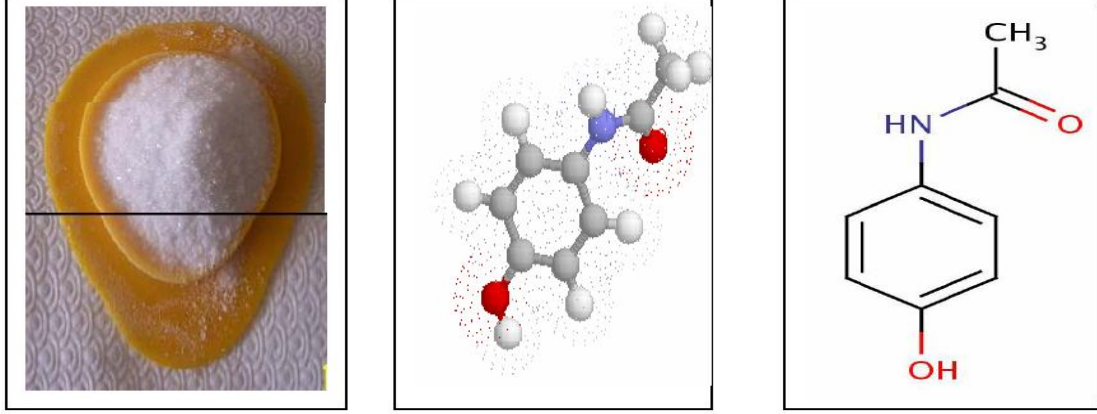
Mcneil Laboratuvarları tarafından 1955 yılında, çocuklar için ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak ilk kez "Tylenol Children's Elixir" adı altında satışı yapılmıştır. 1963 yılında İngiliz ilaçlar kitabına adı eklenmiş ve sonrasında az yan etkiye sahip ve diğer ilaçlarla etkileşimi en az olan bir analjezik olarak popüleritesini hızlı bir şekilde arttırmıştır. Parasetamol ülkemizde 30.11.2005 tarihinde 'intravenöz yolun gerekli görüldüğü veya diğer uygulama yollarının mümkün olmadığı (özellikle cerrahi girişimden sonra) orta şiddette ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisi amacıyla kullanılır' endikasyonu ile ruhsat almıştır.

#### 1.2.1.1. Parasetamol'ün Fiziksel Özellikleri

Parasetamol (Şekil 1.30), kapalı formülü  $C_8H_9NO_2$  (MA:151 g/mol) olan N-(4-hidroksifenil)-asetamit veya 4-hidroksiasetanilit olarak isimlendirilen beyaz, kristal, acı



tatta bir maddedir. Parasetamolün erime noktası 169-170°C yoğunluğu 1,263 g/cm<sup>3</sup> tür (Budari, 1996). Parasetamol, zayıf bir asittir. Doymuş sulu çözeltisinin pH'sı 5,5- 6,5 (25° C) arasında değişir (Fairbrother, 1974).



**Şekil 1.30.** Parasetamol'un kimyasal formülü

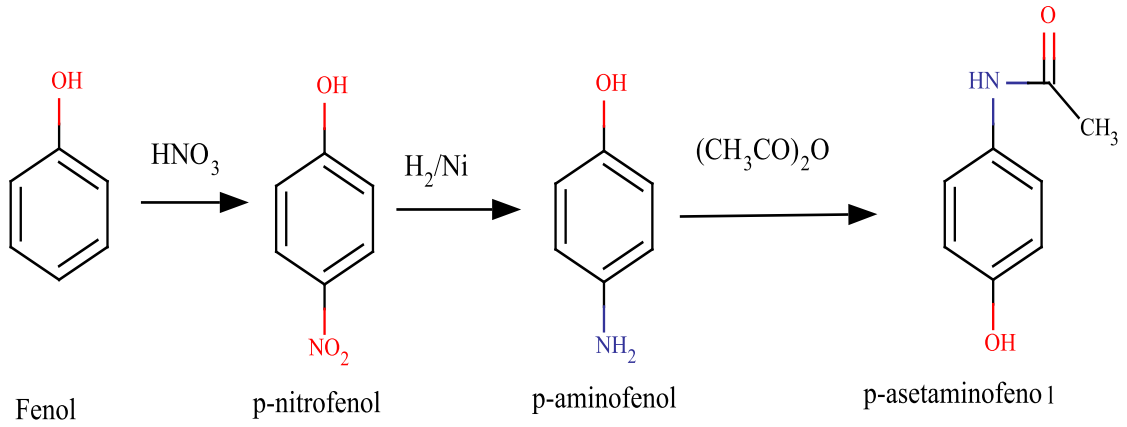
Parasetamol, sıcak su, sodyum hidroksit çözeltisi, metanol, etanol, dimetilformamit, etilen diklorür, aseton ve etil asetatta çözünür; eter, petrol eteri, pentan ve benzende ise çözünmez (El-Obeid ve Al-Badr, 1985).

### 1.2.1.2. Parasetamolün Kimyasal Özellikleri

Kuru ve saf parasetamol, 45°C'ye kadar kararlıdır. Sudaki çözünürlüğü 1,4 g/100 ml (20 °C) dir. Suda sınırlı ölçüde çözünür. Eter ve metilen klorürdeki çözünürlüğü çok azdır. Benzende çözünmez. Doymuş sulu çözeltisi kararlı yapıdadır ama kararlılığı asidik şartlarında azalır. Parasetamol, asetik asit ve p-aminofenol içinde yavaşça çöker. Parasetamol nemin olmadığı koşullarda kararlı yapıdadır.

### 1.2.1.3. Parasetamol Sentezi

Parasetamol yaygın bir kullanıma sahip olması sebebiyle büyük miktarda üretilmekte ve sentezinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Parasetamolün ticari üretimi için sıklıkla fenolden hareket edilmektedir. Fenolün nitrolanması sonucu oluşan o-nitrofenol ve p-nitrofenol karışımı, distilasyonla izomerlerine ayrılır. Kazanılan p-nitrofenol izomeri indirgenerek p-aminofenol oluşur ve bu bileşiğin asetillenmesiyle parasetamole ulaşılmaktadır (Şekil 1.31) (Korolkovas, 1988).



**Şekil 1.31.** Fenolden başlayarak p-asetaminofenol sentezi

#### 1.2.1.4. Parasetamol'un Etki Mekanizması

Vücudumuzdaki yüksek ateş dediğimiz biyolojik olay, hastalığa karşı vücudun tepkilerinden biri olan prostaglandin üretimidir. Aspirin ve iboprufen gibi NSAIDs olarak adlandırılan diğer ateş düşürücülerin, prostaglandinlerin üretiminden sorumlu COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu ilaçların midesel yan etkilerinin, COX-1 enzimine olan etkilerinden dolayı olduğu da bilinmektedir. Parasetamolün ise bu enzimlere belirgin bir etkisi olmaması, parasetamolün prostaglandin üretimini inhibe ederek ateş düşürme etkisi göstermediği kanısını ortaya atmasına rağmen, birkaç yıl önce yapılan son araştırmalara göre, tam olarak bilinmeyen, beyinde ve omurilikte bulunan yeni bir grup enzim olan COX-3 enzim grubunu seçici olarak inhibe ettiği ve bu nedenle yan etkiler göstermediği düşünülmektedir.

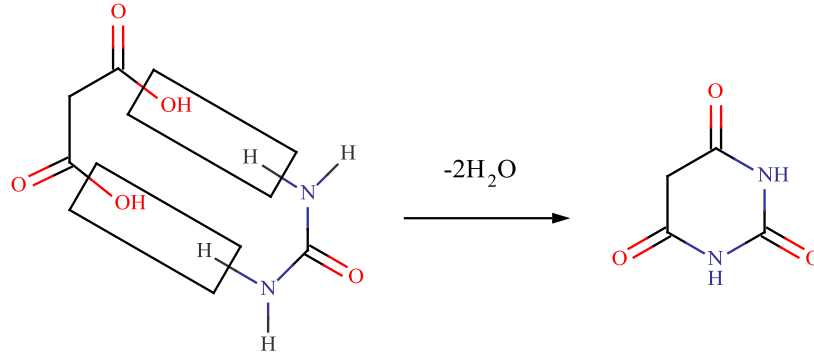
#### 1.2.2. Barbital

Bir barbitürik asit türevi olan barbital ilaç aktif maddesi olup, barbitürik asitin 5 konumuna dietil grubunun bağlanmasıyla oluşmaktadır.

##### 1.2.2.1. Barbitüratlar

Karbonil bileşiklerinin hidrosipirimidin türevleri ile kondenzasyon reaksiyonları organik kimyanın son yıllarda önemli bir alanını oluşturmuştur. Hidrosipirimidin yapısında olan barbitürik asit ilk kez 1864 yılında, Alman kimyacı Adolf von Baeyer tarafından üre (hayvan dışkı ürünü) ile malonik asidin (elma

asidinden türeyen) reaksiyonu sonucu sentezlenmişse de, ilk kez 1879 yılında Fransız kimyacı Edouard Grimaux tarafından yayınlanmıştır (Şekil 1.32).



**Şekil 1.32.** Barbitürik asit sentez reaksiyonu

#### Barbitüratların Kullanılış Yerleri:

Barbitüratlar; esas olarak, sedatif, hipnotik, antikonvülsan ve genel anestezi olarak kullanılırlar [Delgado, 1991]. Ayrıca, aşağıdaki indikasyonlarda da kullanılırlar:

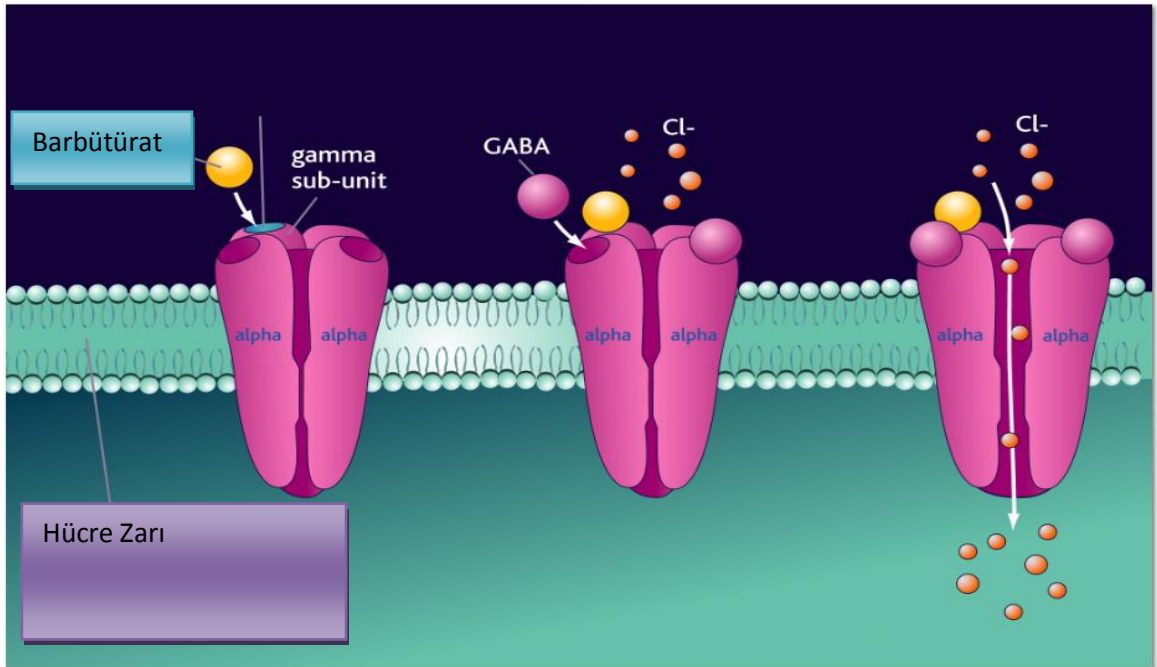
- Kafa travması, beyin ödemi ve intrakraniyal basınç yükselmesinin tedavisi,
- Yeni doğanlarda hiperbilirubinemi ve kernikterusun tedavisi,
- Hemolitik sarılık ve kolestaz tedavisi.

Tıpta barbitüratlar üç değişik amaçla kullanılır:

- Kısa etkili: anestezi amaçlıdır.
- Orta etkili: Ameliyat öncesi sakinleştirici, uyku verici veya çırpınma nöbetlerinde verilir.
- Uzun etkili: Sürekli ve günlük sakinleştirme amacıyla verilir. Uzun süre kullanma, bağımlılığın yerleşmesi demektir. Nevrozlu hastalarda olduğu gibi ilaç çoğunlukla ağızdan tablet halinde, nadiren de damardan verilir. Genellikle uyuşturucu bağımlısı gençler, kullandıkları maddeyi kullanmadıkları zaman barbitürat almaya başlar ve bağımlı hale gelirler. Alkolle veya afyonla alınmasında etki iki misline çıkar. Barbitüratlara, gerginlikten, kuruntudan ve yetersizlikten kurtulmak düşüncesiyle başlanır. Uykusuzluk şikâyetleriyle verilen ilaçlar uzun süre ve aşırı dozda alındığında, hem fiziksel hem de psikolojik bağımlılık meydana getirir.

### 1.2.2.2. Barbitüratların Etki Mekanizması

Barbitüratların etkilerinin GABAA reseptörleri üzerinden olduğu düşünülmektedir. Barbitüratların santral sinir sistemi üzerine olan etkileri inhibitör nörontransmitterlerin sinaptik etkilerinin artması ve eksitatör nörontransmitterlerin etkilerinin blokajı ile ortaya çıkar. Santral sinir sisteminde GABA ana inhibitör nörontransmitterdir ve barbital ile yapılan anestezide GABA reseptörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir. GABA reseptörü bir klor iyon kanalıdır ve beş alt birimden oluşur. Bu reseptörler barbitüratlar için spesifik kısımlar içerir. Barbitüratların reseptöre bağlanması klorit iletimini artırır ve hücre membranlarında hiperpolarizasyona yol açar. Düşük konsantrasyonda barbitüratlar GABA'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak klorit iyon kanalının açık kalma süresini artırır. Bu etki barbitüratların sedatif – hipnotik etkisini açıklar. Yüksek konsantrasyonlar da ise barbitüratlar GABA reseptörüne bağlanmadan direk olarak klorit kanallarını aktive edebilir. Bu etkide barbitürat anestezinden sorumludur (Şekil 1.33). Barbitüratlar ayrıca glutamat reseptörü ve nöronal nikotinik asetilkolin reseptörü gibi eksitatuar nörontransmitterlerin sinaptik iletimini de inhibe eder. Barbitüratların glisin ve NMDA reseptörleri üzerine etkisi yoktur.



Şekil 1.33. Barbitürat etki mekanizması

### 1.2.2.3. Bazı Barbitürat Türevleri ve Özellikleri

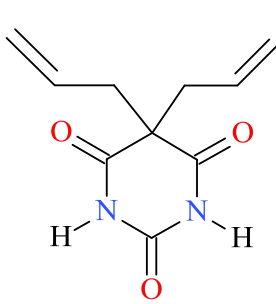
**Fenobarbital (5-etil-5-fenilbarbitürat)( Luminal);** En çok bilinen barbitürat türevidir. IUPAC adlandırılması, *5-etil-5-fenilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion*'dur. İlk olarak Bayer tarafından Luminal ticari ismiyle isimlendirilmiştir. Sedatif ve hipnotik özelliklerinin yanında hala kullanılan en eski anticonvulsanlardan birisidir (Kwan, 2004; Sneader, 2005).

**Allobarbital (5,5-diallilbarbitürat);** 1912 yılında Ernst Preiswerk ve Ernst Grether tarafından sentezlenmiştir. İlk olarak antikonvulsan olarak kullanılmıştır (Chocholova, 1971). Allobarbital ayrıca aneljezik ilaçların etkinliğini artırmak için ve uykusuzluk ve anksiyete (endişe, sıkıntı) tedavisinde kullanılır.

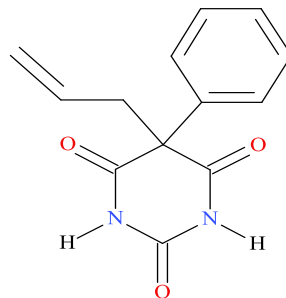
**Alfenal (5-allil-5-fenil-barbitürat);** 1960'larda sentezlenmiştir. IUPAC adlandırması, *5-fenil-5-prop-2-enil-1,3-diazinan-2,4,6-trion*'dur. Öncelikle antikonvulsan özelliğe sahiptir. Bazen epilepsi tedavisi için kullanılmıştır (Carissimi, 1962)

**Amobarbital (5-etil-5-izopentil-barbitürat);** Amilobarbiton olarak da bilinen bu barbitürat türevi bir uyuşturucudur. IUPAC adlandırması *5-etil-5-(3-metilbutil)-1,3-diazinan-2,4,6-trion*'dur. Hipnotize edici ve analjezik özellikleri vardır. Hafıza kaybı yada bozukluğu, uyku bozukluğu, epilepsi ve Wada testinde kullanılmaktadır. Biraz acı tadı olan ve hiçbir kokusu olmayan beyaz kristal formundadır (Kim, 2004; Maynert, 1965; Tang, 1978; Soine, 1987; Bleckwenn, 1930).

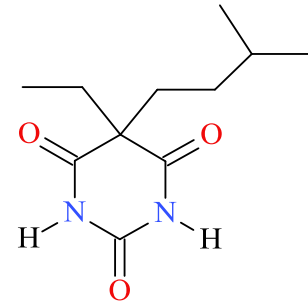
**Aprobarbital(5-allil-5 izopropil barbitürat)(Oramon);** Bu barbitürat türevi 1920'lerde Ernst Preiswerk tarafından sentezlenmiştir. IUPAC adlandırılması, *5-propan-2-il-5-prop-2-enil-1,3-diazinan-2,4,6-trion*'dur. Yaygın olarak kullanılan bu barbitürat türevinin yatıştırıcı, hipnotize ve antikonvulsan özellikleri vardır ve uykusuzluk tedavisinde kullanılmıştır (Reddemann, 1966).



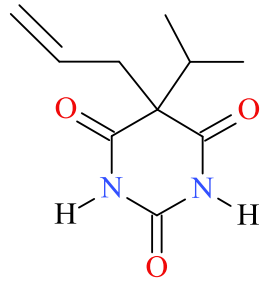
Allobarbital



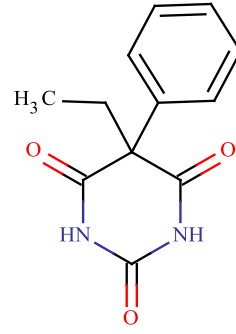
Alfenal



Amobarbital



Aprobarbital

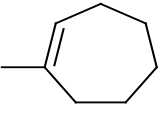
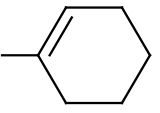
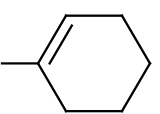
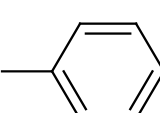


Fenobarbital

**Şekil 1.34.** Bazı barbital örnekleri

Tedavide kullanılan diğer barbitürik asit türevleri Tablo 1.2’de verilmiştir.

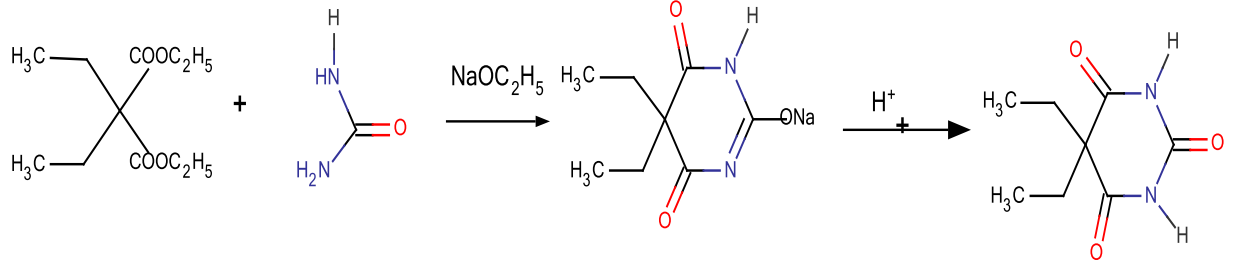
**Tablo 1.2.** Tedavide kullanılan diğer barbitürat türevleri

BİLEŞİK	R <sup>5'</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	ETKİ SÜRESİ
Probarbital (5-Etil-5-izopropilbarbitürik asit)	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	4-12
Butetal (5-Butil-5-etilbarbitürik asit)	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9(n)</sub>	-H	4-12
Heptabarbitral (5-Etil-5-sikloheptenilbarbitürik asit)	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-H	2-4
Siklobarbitral (5-Etil-5-siklohekzenilbarbitürik asit)	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-H	2-8
Hekzobarbitral (1,5-Dimetil-5-siklohekzenil barbitürik asit)	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	1-4
Metilfenobarbitral (5-Etil-5-fenil-1-metilbarbitürik asit)	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-CH <sub>3</sub>	

Bir barbitürat olan “sodyum pentotal” iradeyi kırarak, doğruyu söyleten ilaç diye bilinir ama bu yanlıştır. Marilyn Monroe’nun 1962’de ve gitarist JimiHendrix’in de 1970’te ölümüne aşırı dozda aldıkları barbitürat sınıfı uyku ilaçları neden olmuştu.

#### 1.2.2.4. 5,5-dietilbarbitürik Asit (Barbital)

Barbitürik asitin sentezlenmesinden 40 sene sonra, 1903 yılında Baeyer’in öğrencilerinden Emil Fischer ve Joseph von Mering, barbitürik asitin 1882’den beri bilinen dietil analogunu klinik araştırmalar için kullanmışlar ve böylece uyutucu etkisini keşfetmişlerdir. Von Mering sentezledikleri bu yeni maddeye, dünyadaki en huzurlu yer olarak kabul ettiği İtalya’nın şehri Verona’dan esinlenerek “Veronal” ismini vermiştir. Böylece dietilbarbitürik asid tıp dünyasında “Veronal” ticari ismiyle tanınmıştır. Uykusuzluk tedavisinde kullanılmaktadır. Terapatik dozu 0,6-1,0 gram, ölümcül dozu 3,5-4,4 gramdır. Hâlâ günümüzde kullanılan en iyi ağrı kesici ilaçlardandır ve çoğunlukla sodyum tuzu halinde kullanılır. Bu tarihten sonra tıbbi açıdan aktif birçok barbitürik asit türevi sentezlenmiştir (Şekil 1.35)(URL-1,URL-2).



Şekil 1.35. Barbital sentez reaksiyonu

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. Deneysel Teknikler

Sentezi gerçekleştirilen ligantların ve oluşturdukları koordinasyon bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında Elementel analiz, IR ve NMR spektroskopileri, manyetik duyarlılık, termik analiz ve X-ışını kırınımı gibi teknikler kullanılmaktadır.

#### **IR Spektroskopisi:**

Moleküllerin IR ışığını (0,78 – 1000  $\mu\text{m}$  dalga boylu veya 12800 – 10  $\text{cm}^{-1}$  dalga sayısı) absorpsiyonuyla titreşim ve dönme enerji seviyelerine uyarılmalarının ölçümüne dayanır. Yapı aydınlatmada en çok 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi kullanılmaktadır. Kızıl ötesi ışığa iki molekülün aynı olup olmadığı ve moleküldeki fonksiyonel gruplar hakkında bilgi verir.

#### **NMR Spektroskopisi:**

Atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerine bağlı bir fiziksel olgudur. Tek sayılı nükleon içeren tüm çekirdekler ve çift sayılı olan bazı diğer çekirdeklerin bir manyetik momenti vardır. En yaygın kullanılan çekirdekler hidrojen-1 ve karbon-13'dür, ancak başka elementlerin de bazı izotopları da gözlemlenebilir. Manyetik alan tarafından yönlendirilmiş olan çekirdeğin momentinin yer alabileceği iki enerji seviyesi vardır, biri manyetik alanla aynı yönde olan düşük enerjili bir seviye, öbürü manyetik alana ters yönde olan, yüksek enerjili bir seviye. Bu iki seviye arasındaki enerji farkına karşılık gelen frekansta bir foton soğurulursa moment bir an için yön değiştirir, dolayısıyla o frekansta bir rezonans gözlemlenir. Bu rezonans, nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılır. NMR spektroskopisi bir molekül hakkında fiziksel, kimyasal ve yapısal bilgi edinmek için kullanılan başlıca tekniklerden biridir.

#### **Manyetik Duyarlılık:**

Manyetik duyarlılık; bir mıknatısın iki kutbu arasına yerleştirilen numunenin manyetik alandaki çekilmesine ve itilmesine bağlı olarak kütledeki değişim ölçülerek belirlenir. Manyetik alandaki çekilme numunedeki eşleşmemiş elektronlardan kaynaklanır ve böyle maddeler paramanyetik madde olarak isimlendirilir. İtilme ise elektronların tamamının eşleşmesi durumunda gerçekleşir ve manyetik alan tarafından itilen maddeler diamanyetik madde olarak isimlendirilir. Koordinasyon bileşiklerinde manyetik duyarlılık çalışmaları ile merkez atomunun sahip olduğu eşleşmemiş elektron



sayısı tespit edilerek komplekslerin manyetikliği (paramanyetik-diyamanyetik), spin halleri (düşük spin-yüksek spin) ve metal iyonu etrafındaki ligantların oluşturduğu geometri belirlenebilir. Aşağıda verilen ifadelerden yararlanarak manyetik moment ( $\mu$ ) ve tek elektron sayısı (n) bulunabilir:

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

$X_g$  : gram duyarlık (C.G.S.)

$l$  : numunenin yüksekliği (cm)

$m$  : numunenin ağırlığı (g)

$R_o$  : boş tüp için okunan değer

$R$  : numune doldurulduktan sonra okunan değer

$C_{ter}$  : terazinin kalibrasyon sabiti (C=0,924)

$$X_M = X_g M_A$$

$M_A$  : numunenin molekül ağırlığı

$X_M$  : molar duyarlık

$$\mu = 2,828 \sqrt{X_m T}$$

$\mu$  : manyetik moment (Bohr Magnetonu)

$T$  : mutlak sıcaklık (K)

Yukarıda deneysel olarak bulunan sonuçların karşılaştırılacağı teorik değerler aşağıda verilen formülle hesaplanır.

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

### **Kütle Spektroskopisi;**

Kütle spektrumu, örnekteki bileşiklerin kolaylıkla hareket edebilen iyonlara (çoğunlukla pozitif) dönüştürülmesi ve bu iyonların kütle/yük oranına göre sıralanmasıyla

elde edilir. İyonizasyon işleminde, çoğunlukla kütle dağılımı ana maddeye göre özel olan, bir pozitif tanecikler serisi meydana gelir. Kütle spektrometresi de bu gerçek üzerine kurulmuştur. Bir kütle spektrumu kimyasal yapı hakkında önemli bilgiler verir. Spektral veriler, bazı bakımlardan, infrared ve NMR spektrumlarından daha kolay tanımlanır; çünkü bilgiler, bir örneğin, yapısal bileşiminin moleküler kütlesi cinsinden ifade edilir. Ayrıca verilerden analitin molekül ağırlığı da doğru olarak saptanabilir.

### **Termik Analiz:**

Herhangi bir numuneye ait bir fiziksel özelliğin sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçüldüğü veya bir tepkimede absorplanan veya açığa çıkan ısının izlendiği yöntemlere termal analiz yöntemleri denir. Numunenin termodinamik özellikleri, malzeme özellikleri, kimyasal bileşimi ya da yapısı hakkında bilgi edinilebilir.

### **X-Işını Kırınımı**

X-Işını kırınım yöntemi (XRD), her bir kristalin fazın kendine özgü atomik dizilimlerine bağlı olarak X-ışınları karakteristik bir düzen içerisinde kırması esasına dayanır. Her bir kristalin faz için bu kırınım profilleri bir nevi parmak izi gibi o kristali tanımlar. X-Işını Kırınım analiz metodu, analiz sırasında numuneyi tahrip etmez ve çok az miktardaki numunelerin dahi (sıvı, toz, kristal ve ince film halindeki) analizlerinin yapılmasını sağlar. X-Işını Kırınım cihazıyla kayaçların, kristalin malzemelerin, ince filmlerin ve polimerlerin nitel ve nicel incelemeleri yapılabilir. Bilinmeyen bir malzemeyi tanımlamak için veya bilinen malzemenin atomik boyutlardaki yapısını tayin etmek için kullanılır.

## **2.2. Materyal**

Parasetamol hidrokamat ve Barbitasetohidrokamatın sentezi için, Sigma marka parasetamol ve barbital, Merck marka etilbromoasetat, Merck marka  $K_2CO_3$  ve Merck marka metanol kullanıldı. Bütün ligantların sentezinde Merck marka hidroksil amin hidroklorür ve yerli potasyum hidroksit ve NaOH kullanıldı. Komplekslerin sentezi için kullanılan metal asetat tuzları Merck markadır.

## **2.3. Kullanılan cihazlar**

1. Ligant ve komplekslerin elementel analizleri (C, H ve N analizi) ODTÜ merkez laboratuvarın'da yaptırıldı.

2. Ligant ve komplekslerin IR spektrumları ATR ve KBr ile disk yapılarak Perkin Elmer Spectrum 100 markalı cihazla alındı.

3. Ligantların <sup>1</sup>H-NMR spektrumları Varian 400 spektrometresinde DMSO çözücüsü içerisinde alındı.

4. Parasetamolasetohidroksamik asitin X-ışını kırınım verileri Almanya'da STOE IPDSII difraktometre kullanılarak toplatıldı. Kristal yapısı, SHELXS içinde direk metot kullanılarak çözüldü ve SHELXL yazılımıyla rafine edildi.

5. Manyetik ölçümler MXI Model SHERWOOD SCIENTIFIC manyetik duyarlık terazisiyle, Gouy Metodunun daha geliştirilmiş bir şekli olan Evans Metodu'na göre yapıldı.

6. Termik analiz çalışmalarında, SII marka TG/DTA termik analizörlü A6 6300 model termik analiz cihazı kullanıldı. TG, DTG ve DTA eğrileri aşağıda belirtilen şartlarda eşzamanlı olarak kaydedildi.

Referans : Sinterleşmiş  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Isıtma hızı : 10 °C/dak.

Kroze : Platin kroze

Atmosfer : Hava atmosferi

Gaz akış hızı : 80 ml/dak

Numune miktarı : 5-10 mg

Sıcaklık aralığı : 20-1000 °C

#### 2.4. Çalışmanın Amacı

Hidroksamik asitler, demir (III) iyonuna karşı aşırı duyarlı olmasından dolayı insan vücudunda demir bağlayıcı siderofor olarak ve kanserli hücrelerdeki çinko (II) iyonunu kompleksleştirerek o hücreden ayrılmasını sağladığından kanser önleyici ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Bu şekilde kimya ve tıp alanlarındaki kullanımları gün geçtikçe artan hidroksamik asitler ve kompleksleri, ilgiyle çalışılan bir konu haline gelmiş, yeni hidroksamik asitlerin sentezi ve literatürde rapor edilen hidroksamik asitlerin türevlendirilmesi önem kazanmıştır.

Bu nedenle çalışmada mono- ve dihidroksamik asit ve metal komplekslerini sentezlemek, karakterize etmek ve bazı enzimlere karşı inhibisyon kapasitelerini kıyaslamak amaçlanmıştır.

## 2.5. Ligantların Sentezi

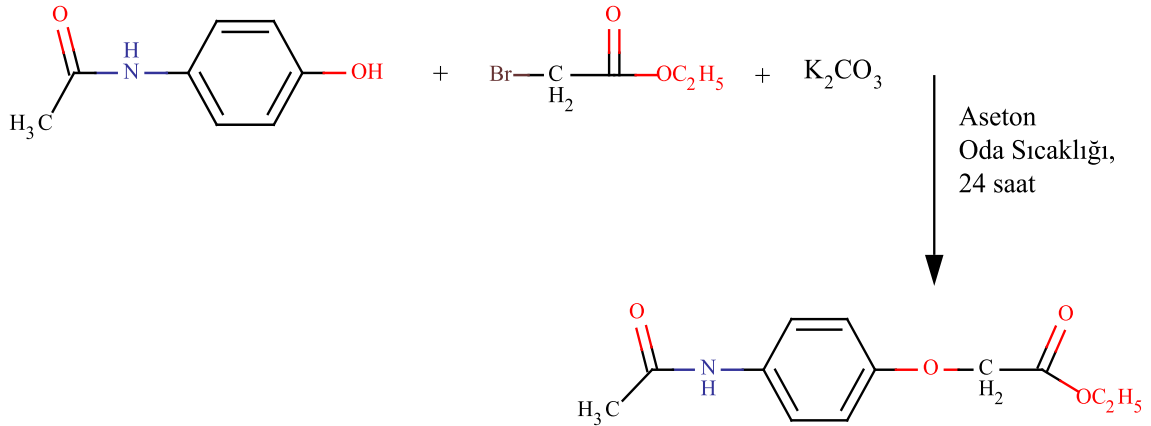
Mono hidroksamik asit olan parasetamolasetohidroksamik asit ve dihidroksamik asit olan barbitalasetohidroksamik asit sentezinde en çok kullanılan hidroksamik asit sentezleme yöntemlerinden biri olan Blatt yöntemi kullanıldı.

### 2.5.1. Parasetamolasetohidroksamik Asit Sentezi

Parasetamolasetohidroksamik asit eldesi için ilk olarak etil parasetamolasetat sentezlenmiş daha sonra bu ester parasetamolasetohidroksamik asite dönüştürülmüştür.

#### 2.5.1.1. Etil parasetamolasetat Sentezi (PASA)

Parasetamol (6,00 g, 39 mmol) alınarak aseton da çözüldü. Üzerine (16,20 g 117 mmol)  $K_2CO_3$  ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Karışımın üzerine (5,26ml 46,8 mmol) etil bromoasetat ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Daha sonra çözücü ortamdan evaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı ve su eklenerek PASA çöktürüldü. Şekil 2.1’de sentez reaksiyonu verilmiştir (Havaldar vd., 2007).

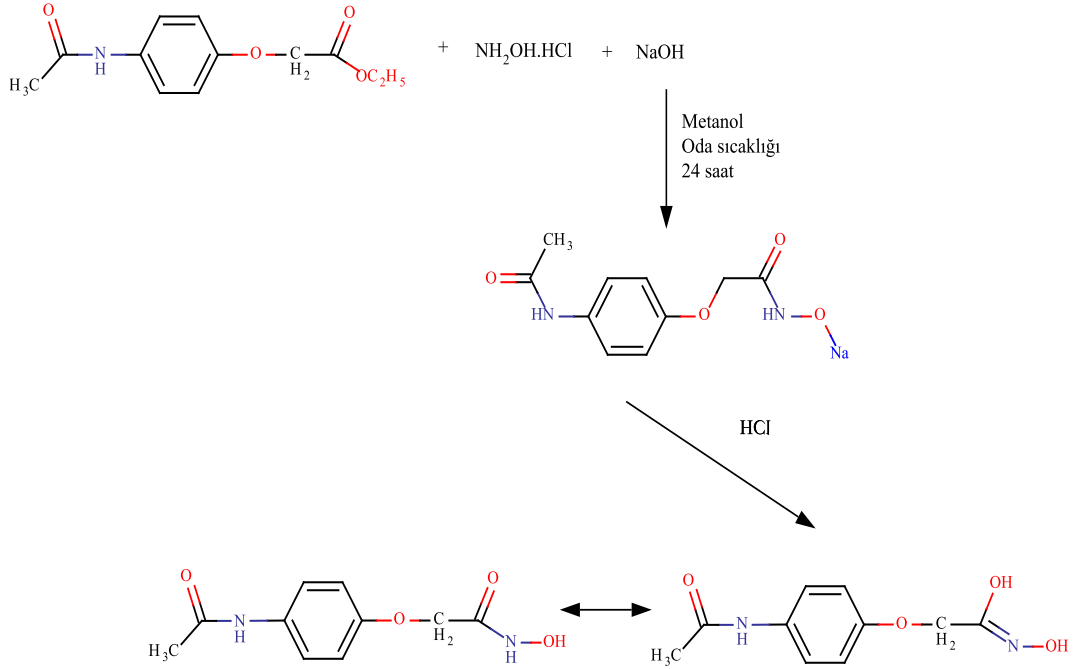


Şekil 2.1. Etil parasetamolasetat sentezi

#### 2.5.1.2. Parasetamolasetohidroksamik Asit Sentezi (PASAHA)

3,58 g (50 mmol, % 98)  $NH_2OH.HCl$  ve 3,32 g (50 mmol, % 85)  $KOH$  20’şer ml metanolde çözüldü. Çözeltiler birleştirilerek meydana gelen  $KCl$  süzüldü. Süzüntü metanolde çözülmüş 6,00 g (25 mmol) Etil parasetamolasetat üzerine ilave edildi. Çözelti üzerine 2,36 g  $NaOH$ ’in 5 ml suda çözülmesiyle oluşan çözelti yavaş yavaş eklendi. Bir süre karışmadan sonra krem-sarı renkli çözelti oluştu. Çözücünün bir miktar buharlaştırılması ile alkolü oluşan çökelek süzüldü ve asetonla yıkanarak  $50\text{ }^\circ\text{C}$

de kurutuldu. Oluşan sodyum parasetamolasetohidroksamit suda çözülerek HCl ile asitlendirildi ve X-ışını tek kristal analizine uygun kristaller elde edildi (Şekil 2.2).



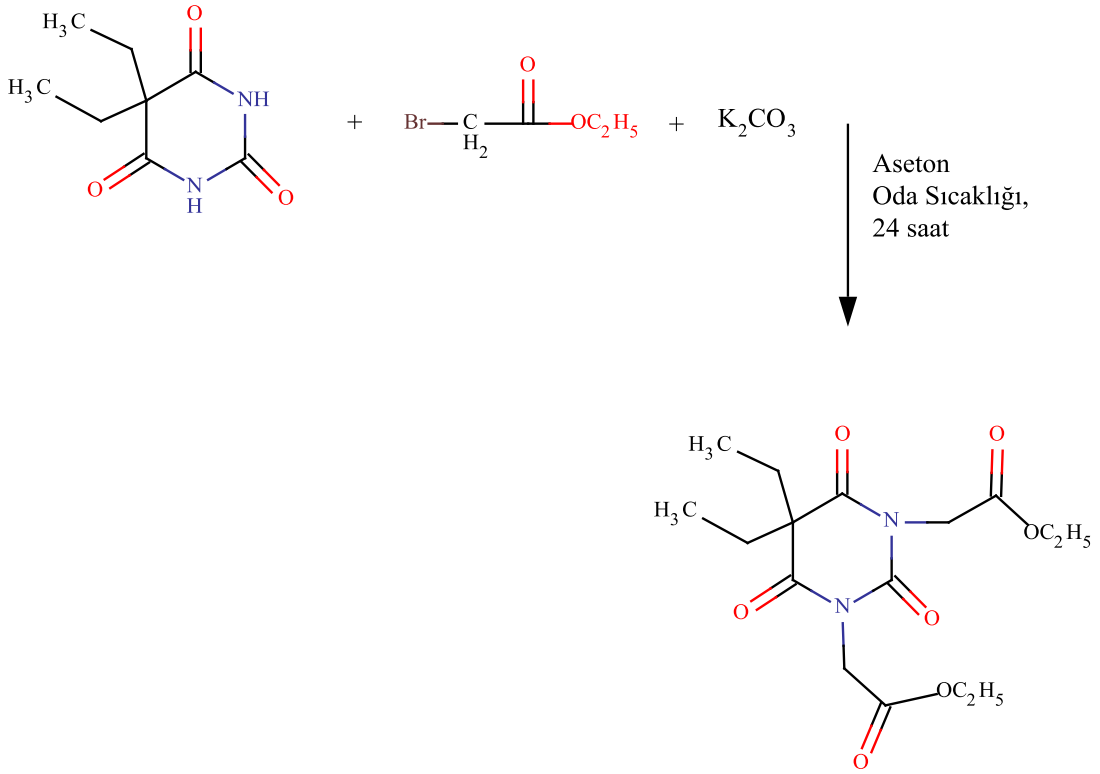
**Şekil 2.2.** Parasetamolasetohidroksamik asitin sentezi

### 2.5.2. Potasyum Barbitaldiasetohidroksamit Sentezi

Potasyum barbitaldiasetohidroksamit eldesi için ilk basamakta dietil barbitaldiasetat sentezlendi. İkinci basamakta bu ester potasyum barbitaldiasetohidroksamata dönüştürüldü.

#### 2.5.2.1. Dietil barbitaldiasetat Sentezi

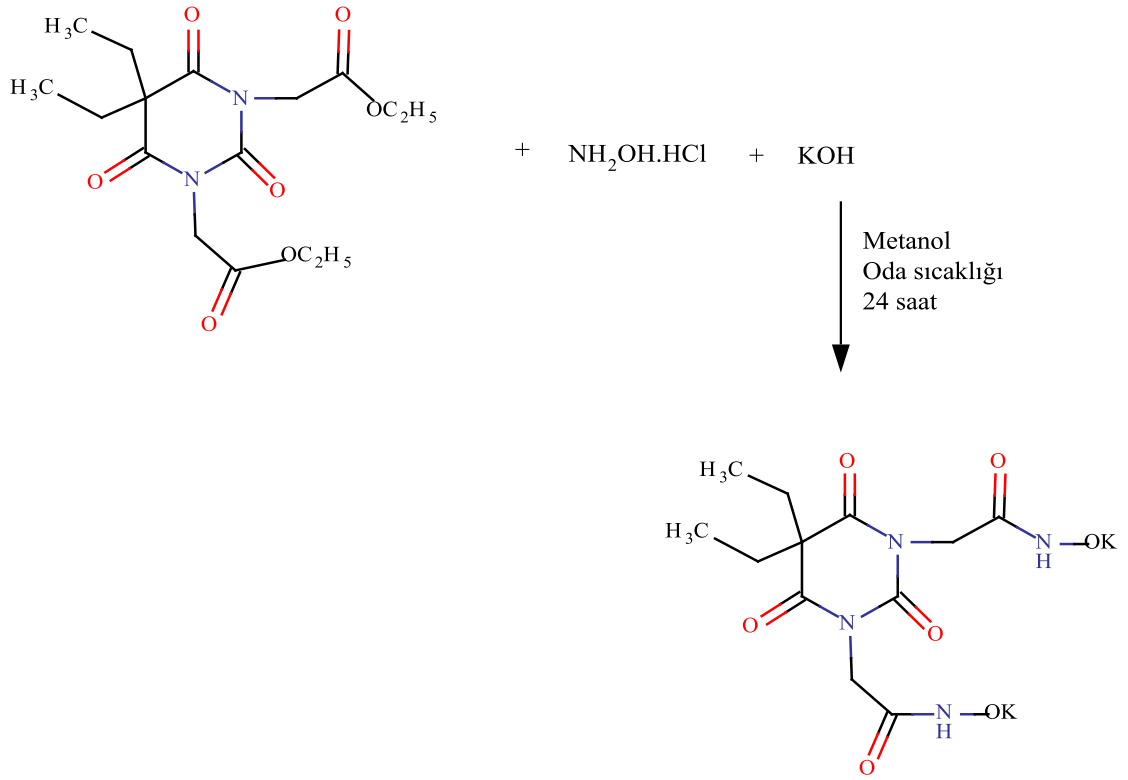
Barbital 5,00 g (27 mmol) alınarak asetonda çözüldü. Üzerine 22,60 g (163 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Karışımın üzerine 7,24 ml (65 mmol) etil bromoasetat ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Daha sonra bir miktar çözücü ortamdaki çekildi ve ortama su eklenerek madde çöktürüldü. Şekil 2.3’de sentez reaksiyonu verilmiştir.



**Şekil 2.3.** Dietil barbitaldiasetat sentezi

### 2.5.2.2. Potasyum barbitaldiasetohidroksamat Sentezi

3,18 g (45 mmol, % 98)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  ve 5,92 g (180 mmol, % 85)  $\text{KOH}$  20'şer ml metanolde çözüldü. Çözeltiler birleştirilerek meydana gelen  $\text{KCl}$  süzüldü. Süzüntü metanolde çözülmüş 4,00 gr (11 mmol) Dietil barbitalasetat üzerine ilave edildi. Bir süre karıştıktan sonra beyaz renkli çökelek oluşmaya başladı (Şekil 2.4). Oluşan çökelek asetonla yıkanarak süzüldü ve  $50\text{ }^\circ\text{C}$ ' de kurutularak barbitalasetodihidroksamatın potasyum tuzu oluşturuldu. Barbitaldiasetohidroksamata seyreltik  $\text{HCl}$  ilave edilerek elde edilmeye çalışılan hidrojenli form tüm uğraşlara rağmen elde edilememiştir.



**Şekil 2.4.** Potasyum barbitaldiasetohidroksamat sentezi

## 2.6. Metal Komplekslerinin Hazırlanışı

### 2.6.1. Parasetamolasetohidroksamat Kompleksleri

1'er mmol  $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  (0,25 g),  $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  (0,26 g),  $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  (0,25 g),  $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$  (0,20 g),  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  (0,22g) ve  $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  (0,27 g ) 15 ml saf suda çözüldü. Çözeltilerin her birinin üzerine 2 mmol sodyum parasetamolasetohidroksamat'ın (NaPASA) (0,49 g) 15 ml sudaki çözeltisi eklendi. Çözeltiler karıştırıldığında karşılık gelen metal kompleksler meydana geldi. Çökelekler süzülerek ayrıldı, su ve alkol ile yıkanarak kurutuldu.

### 2.6.2. Barbitaldiasetohidroksamat Kompleksleri

1'er mmol  $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  (0,25g),  $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  (0,26g),  $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  (0,25g),  $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$  (0,20g),  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  (0,22 g) ve  $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  (0,27 g ) 15 ml saf suda çözüldü. Çözeltilerin her birinin üzerine 1 mmol potasyum barbitaldiasetohidroksamat'ın ( $K_2BADA$ ) (0,41 g) 15 ml

sudaki çözeltisi eklendi. Çözeltiler karıştırıldığında karşılık gelen metal kompleksler meydana geldi. Çökelekler süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

## **2.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları**

### **2.7.1. Pankreatik Lipaz inhibisyonu**

Sentezlenen bileşiklerin inhibitör etkisi Domuz Pankreatik Lipazına (DPL) karşı incelenmiştir. Lipaz aktive testi Kurihara vd., göre yapılmıştır (Kurihara vd.,2003). Lipaz aktivitesi, substrat olarak florojenik 4-metilumbelliferil oleat (4-MU Oleat, Sigma) kullanılarak ölçülmüştür. DPL 3,2 mg/mL olacak şekilde tamponda (13 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, ve 1,3 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 8,0) hazırlandı. Bileşikler DPL ile hacimce 1:3 oranında karıştırıldı ve 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Deneyler 96 kuyucuklu mikropalakada yapıldı. Her bir kuyucuk 50 µL 0,1 mM 4-MU oleat, 25 µL seyreltik (20 kat) bileşik-lipaz çözeltisi, 25 µL dH<sub>2</sub>O'dan oluşmaktadır. Mikropalaka 37 °C de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyondan sonra, reaksiyonu durdurmak için reaksiyon karışımına 0,1 mL 0,1 M sitrat tamponu eklendi. Lipaz tarafından üretilen 4-methylumbelliferone miktarı, uyarılma dalgaboyu 355 nm ve emisyon dalgaboyu 460 nm'de spektrofloreometre (SpectraMax M5, Molecular Devices) kullanılarak belirlenmiştir. Bu bileşiklerin inhibitör etkisi ve pozitif kontrol olarak Orlistat (Xenical, Hoffman, La Roche, Segrate, Italy) değişik konsantrasyonlarda pankreatik lipaza karşı denenmiştir. Kalan aktivite, inhibitor içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplanmıştır (T+). Analizler üç tekrarlı olarak yapılmıştır. İnhibisyon sabiti ( $K_i$  değeri) Cheng-Prusoff eşitliği ile hesaplanmıştır (Cheng ve Pursoff, 1973)

$$K_i = IC_{50}/[1 + ([S]/K_m)]$$

Bu eşitlikte  $K_i$  inhibisyon sabiti,  $K_m$  Michaelis-Menten sabiti ve  $[S]$  substrat konsantrasyonunu göstermektedir.  $K_m$  değeri Michaelis-Menten eşitliğinden türetilen Hanes-Woolf grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

### **2.7.2. Üreaz İnhibisyonu**

Üreaz aktivitesi, Weatherburn tarafından tanımlanan üreaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan amonyumun, indofenol kullanılarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Weatherburn, 1967). Reaksiyon karışımı, 55 µL üre çözeltisi (10 mM üre, 10 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 mM EDTA and 10 mM LiCl, pH 8,22), 25 µL Jack Bean üreazı ve 5 µL örnek (250 µM son konsantrasyon) içermektedir. Bu karışım, 15 dakika 30 °C'de inkübe edildi. İnkübyasyon sonunda 45 µL fenol reaktifi (% 1, w/v fenol and %,



0.005w/v sodyum nitroprussid), 70 µL alkali hipoklorid reaktifi (% 0,5 w/v NaOH ve % 0,1 NaOCl) eklenip 20 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrası oluşan renk şiddeti 625 nm'de ölçüldü. Yüzde inhibisyon, inhibitör içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplandı. Standart inhibitör olarak Tiyoüre kullanıldı. Önemli inhibisyon belirlenen bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerlerinin hesaplanması için farklı konsantrasyonlarda (1-250 µM) hazırlanarak üreaz inhibisyonları belirlendi.

### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1. Parasetamolasetohidroksamik Asit (PASAHA) ve Metal Kompleksleri

##### 3.1.1. Elementel Analiz

Sentezlenen PASAHA'nın ve komplekslerinin renk, verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 3.1'de verilmektedir. Tablodan da görülebileceği gibi teorik elementel analiz değerleri deneysel değerler ile uyum içerisindedir. Bu sonuçlara göre kompleksler birer mol ligant ve farklı sayıda su içermektedir. PASAHA ve komplekslerinin içerdikleri su miktarları termik analiz çalışmaları ile doğrulandı ve ligantların bağlanma şekilleri de infrared çalışmalarıyla belirlendi. Kompleksler oldukça yüksek verimle elde edildi.

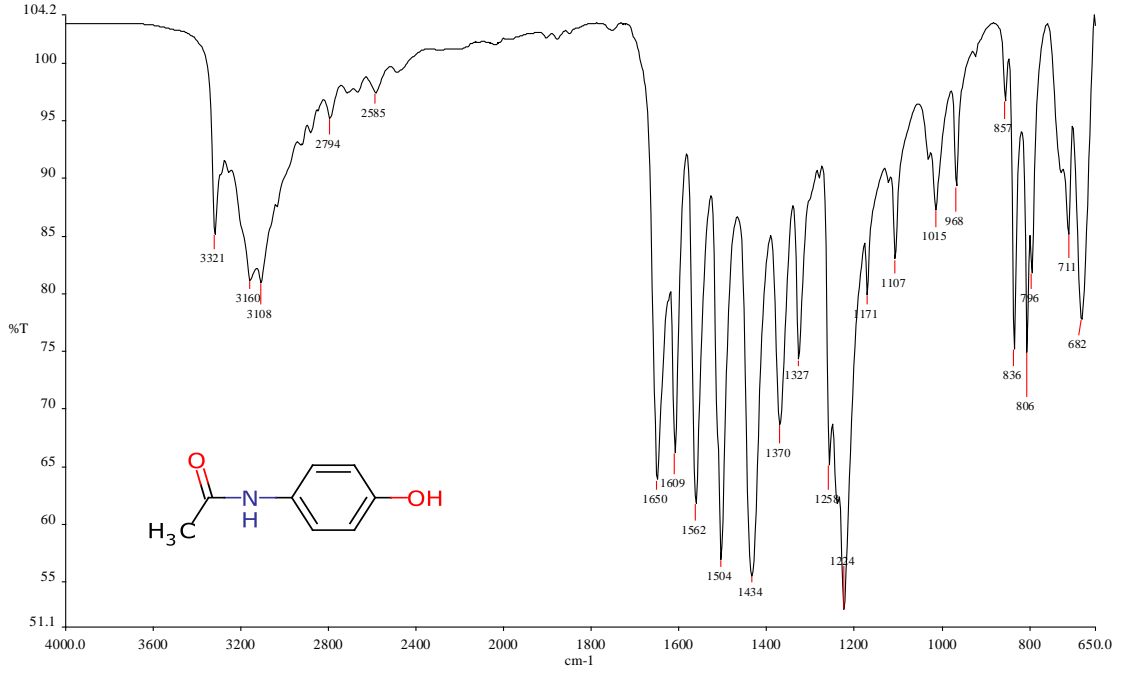
**Tablo 3.1.** PASAHA ve metal kompleksleri için renk verim ve elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Renk	M.A	Verim	%		
				C	H	N
PASA C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	Beyaz	237,3	78	60,4 (60,7)	6,5 (6,4)	5,8 (5,9)
PASAHA·H <sub>2</sub> O C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Kahverengi	242,2	82	49,4 (49,6)	5,7 (5,8)	11,4 (11,6)
[Mn(PASAH)]·H <sub>2</sub> O C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> MnN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Kahverengi	295,2	72	40,8 (40,7)	4,5 (4,1)	9,4 (9,5)
[Co(PASAH)]·H <sub>2</sub> O C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> CoN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Kahverengi Pembe	299,1	68	40,9 (40,2)	4,4 (4,4)	9,6 (9,4)
[Ni(PASAH)]·1,5H <sub>2</sub> O C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> NiO <sub>5,5</sub>	Yeşilimsi Kahverengi	307,9	85	39,4 (39,1)	4,7 (4,3)	9,2 (9,1)
[Cu(PASAH)]·H <sub>2</sub> O C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> CuN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Koyu Yeşil	303,6	75	40,2 (40,0)	4,2 (4,0)	9,4 (9,2)
[Zn(PASAH)]·H <sub>2</sub> O C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Zn	Açık Kahverengi	383,3	65	39,2 (39,2)	4,2 (4,3)	9,2 (9,1)
[Cd(PASAH)]·2H <sub>2</sub> O C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> CdN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Açık Kahverengi	370,6	62	32,3 (32,4)	3,9 (3,8)	7,0 (7,5)

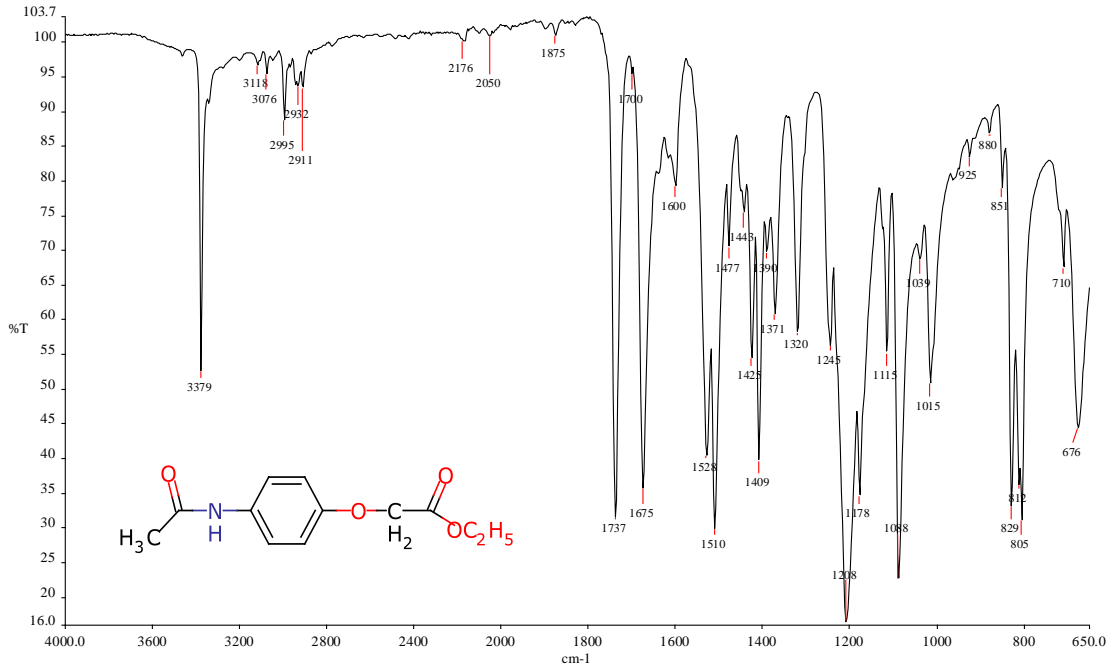
\*Parantez içinde verilen değerler hesaplanan değerlerdir.

### 3.1.2. İnfared (IR) Çalışmaları

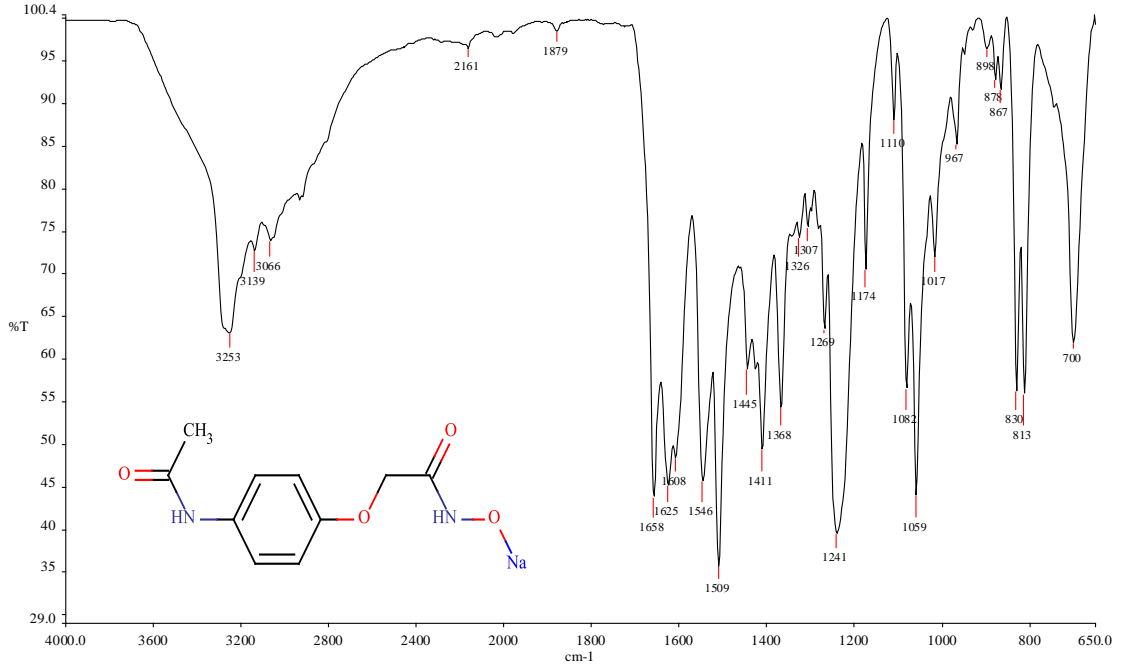
Parasetamol, PASA, NaPASA ve PASAHA moleküllerine ait IR spektrumları Şekil 3.1-4'de verilmektedir.



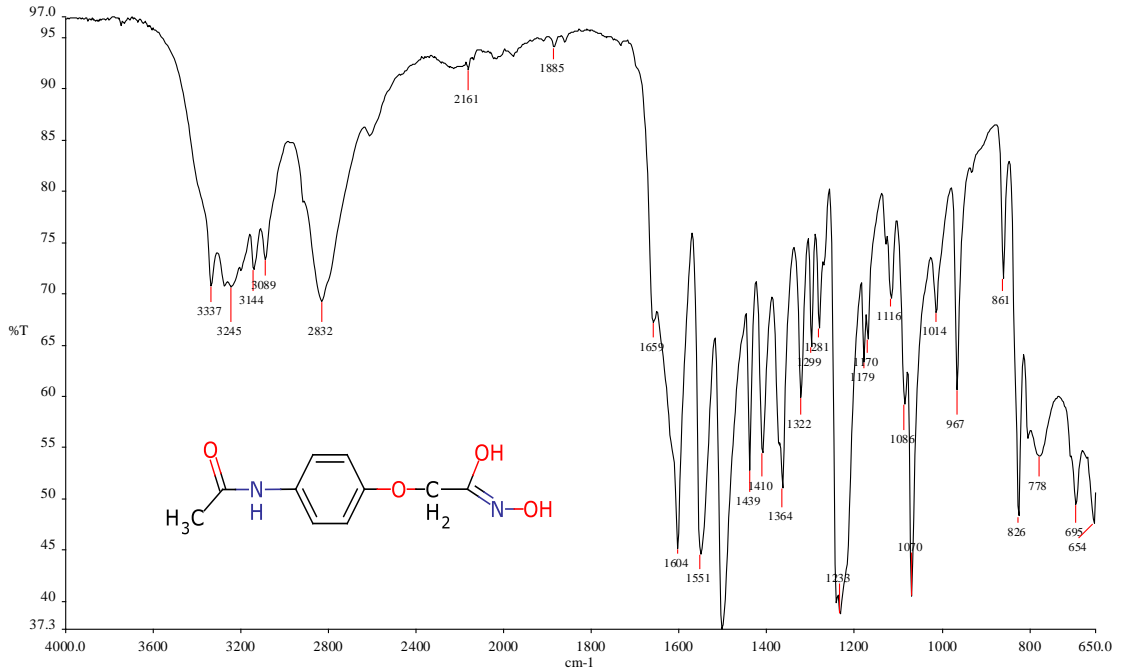
Şekil 3.1. Parasetamole ait IR spektrumu



Şekil 3.2. PASA'ya ait IR spektrumu



Şekil 3.3. NaPASAH'a ait IR spektrumu

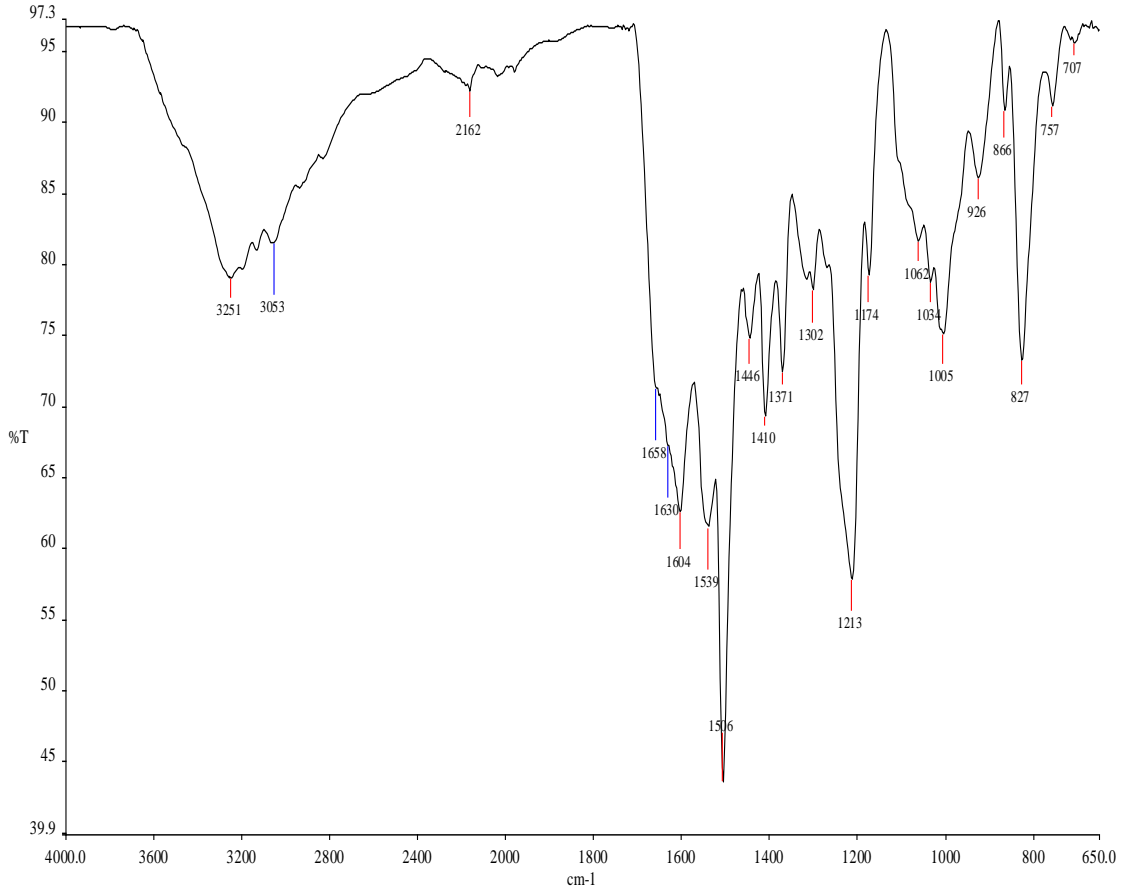


Şekil 3.4. PASAHA'ya ait IR spektrumu

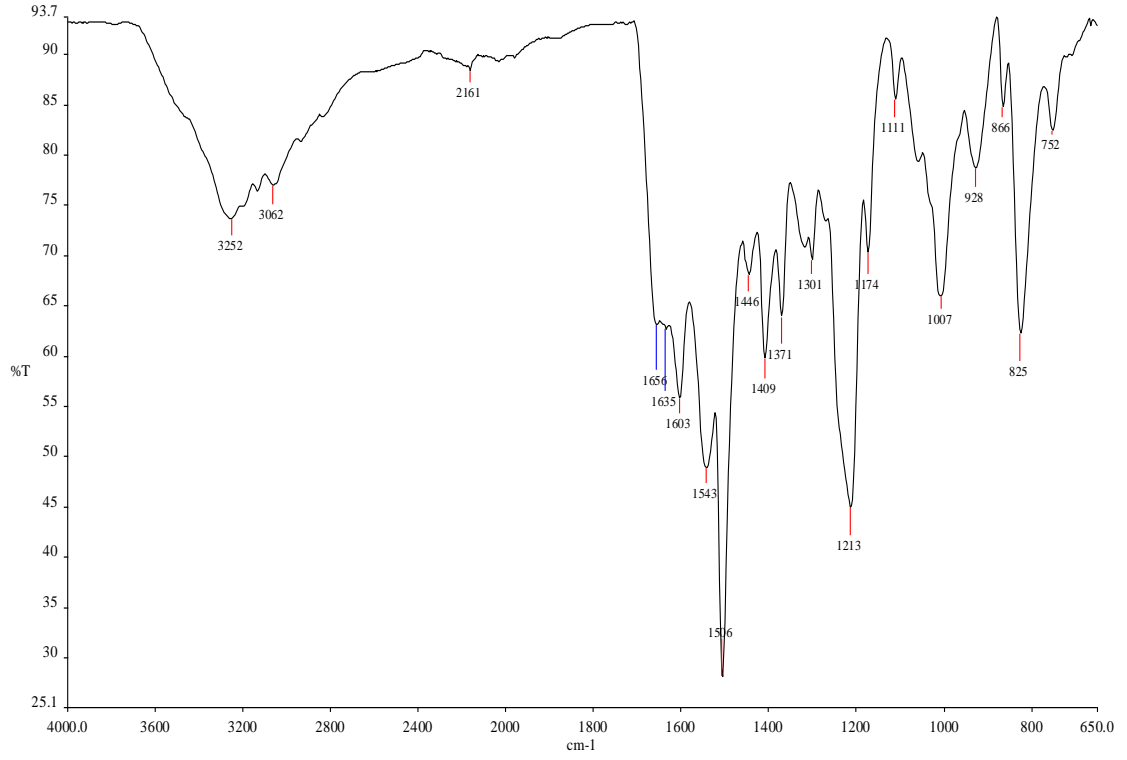
Başlangıç maddesi Parasetamol'un IR spektrumunda, N-H grubuna ait pik 3321 cm<sup>-1</sup>'de, O-H grubuna ait pik 3160 cm<sup>-1</sup>'de, amidik karbonil grubuna ait pik (C=O) 1650 cm<sup>-1</sup>'de görülmektedir. Etil parasetamolasetat sentezi sırasında 3160 cm<sup>-1</sup>'deki

O-H grubuna ait pik kaybolmakta ve  $3379\text{ cm}^{-1}$ 'deki N-H grubuna ait pik,  $1675\text{ cm}^{-1}$ 'deki amidik karbonil (C=O) grubuna ait pik ve bunlara ilaveten  $1737\text{ cm}^{-1}$ 'de ester karbonil grubuna ait pik görülmektedir. Sodyum parasetamolasetohidroksamat (NaPASA) spektrumunda, amidik karbonil grubuna ait pik  $1658\text{ cm}^{-1}$ 'de ve hidroksamat karbonil grubuna ait pik ise  $1625\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Parasetamolasetohidroksamik asite (PASAHA) dönüşüm sırasında amidik karbonil grubuna ait pik kaybolmuş gözükse de X-ışını kırınımı sonuçları, bu grubun yapıda bulunduğunu göstermektedir. Buna ek olarak  $1604\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde enol formunun C=N grubuna ait piki gözlenmektedir.

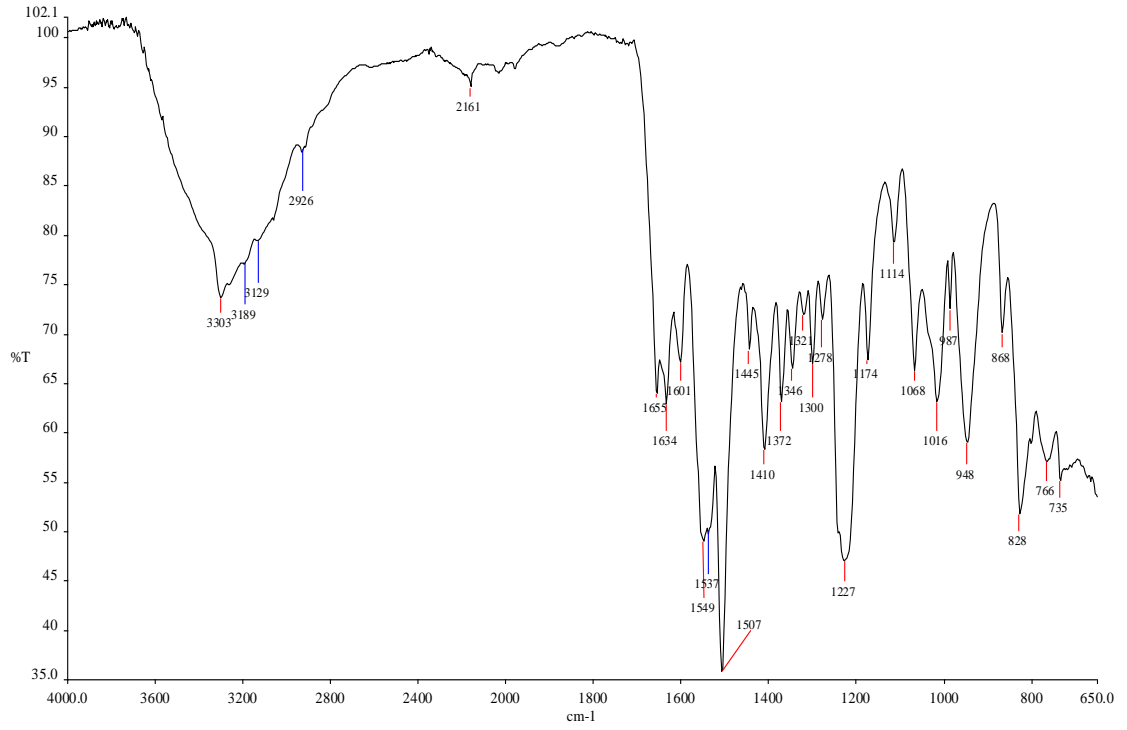
PASAHA'nın metal komplekslerine ait IR spektrumları Şekil 3.5-10'da verilmektedir.



Şekil 3.5. [Mn(PASAH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu



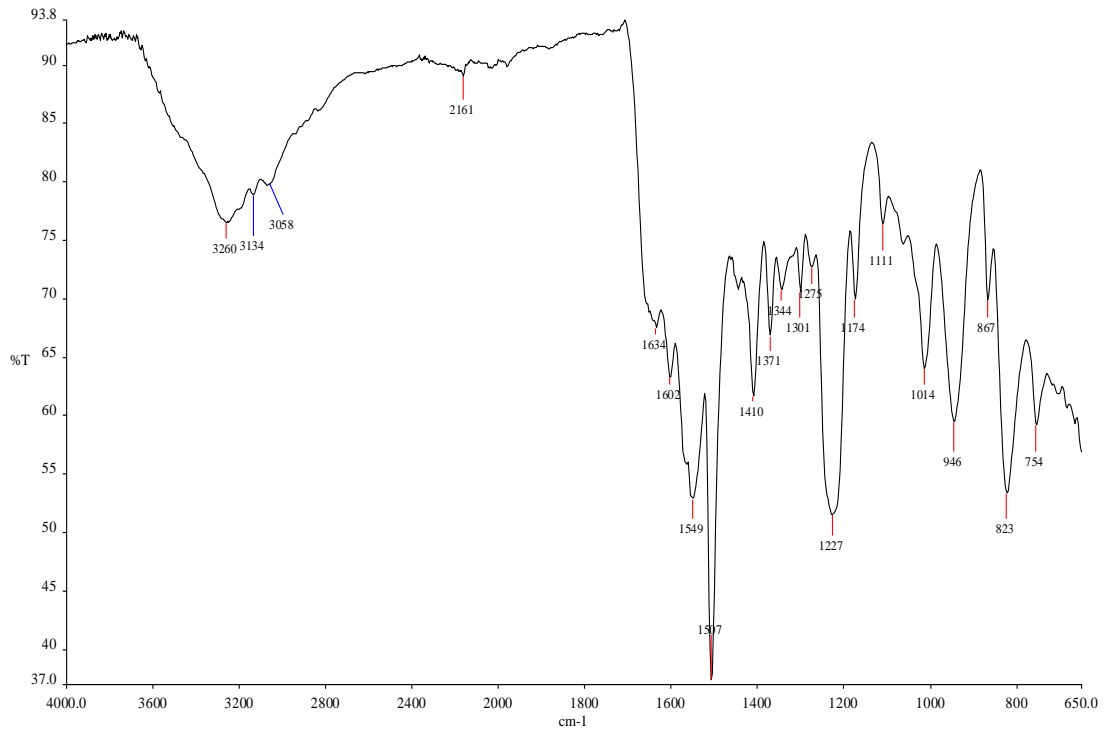
Şekil 3.6. [Co(PASAH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 3.7. [Cu(PASAH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 3.8. [Ni(PASAH)]·1.5H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 3.9. [Zn(PASAH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu

Komplekslerin içerdikleri sular IR spekturumunda 3200-3600  $\text{cm}^{-1}$ 'de yayvan olarak görülmektedir. Kompleksleşme sırasında yapıda bulunan amidik karbonil gurubuna ait pikin siddetinin azalması metalle koordinasyona girmiş olabileceğini ve 1600  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde C=N grubuna ait piklerin olması parasetamolasetohidroksamik asitin metallerle enol formunda kompleks oluşturduğunu göstermektedir.

Parasetamolasetohidroksamik asit ve metal kompleksleri için önemli pikler Tablo3.2'de toplu halde verilmektedir.

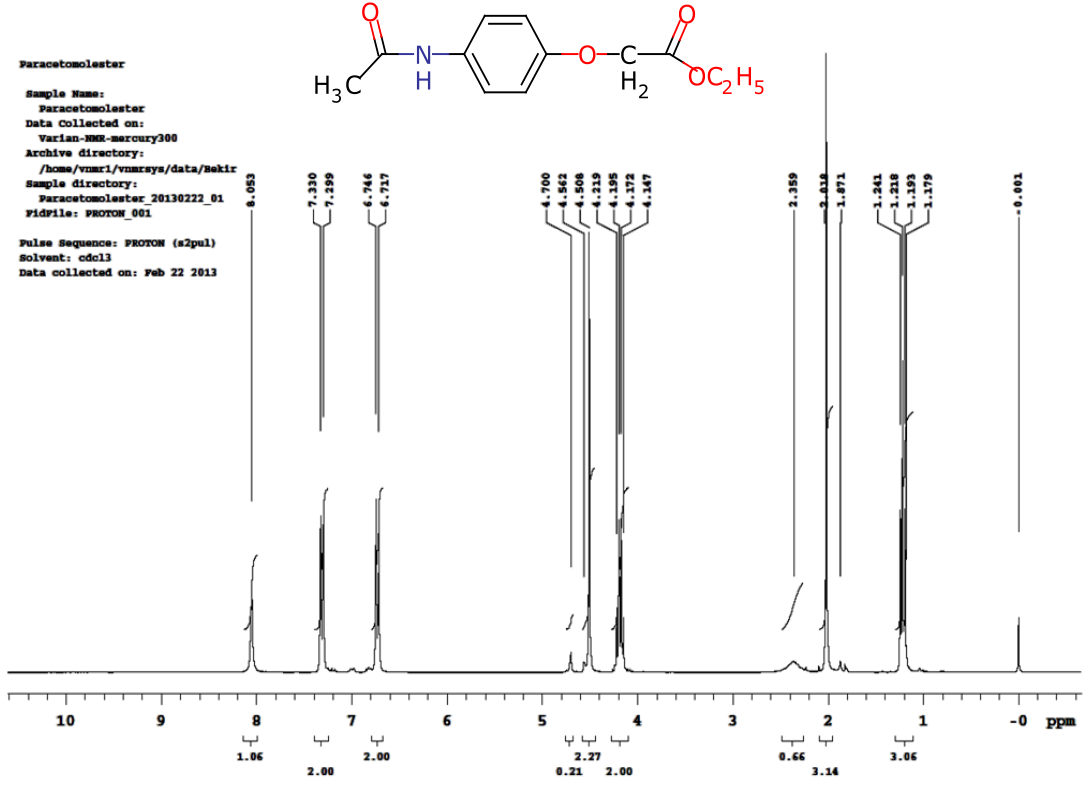
**Tablo 3.2.** PASAHA ve metal kompleksleri için önemli IR pikleri

Bileşikler	$\nu$ (NH)	$\nu$ (OH)	$\nu$ (C=O) (Amit)	$\nu$ (C=O) (Ester)	$\nu$ (C=N) (hidroksamat)
Parasetamol	3321	3160	1650	-	-
PASA	3379	-	1675	1737	-
NaPASAH	3253	-	1658	1625	-
PASAHA	3337	3248	1659	-	1604
[Mn(PASAH)]·H <sub>2</sub> O	3251	-	1658	-	1604
[Co(PASAH)]·H <sub>2</sub> O	3251	-	1656	-	1604
[Ni(PASAH)]·1,5H <sub>2</sub> O	3251	-	1655	-	1604
[Cu(PASAH)]·H <sub>2</sub> O	3302	-	1656	-	1601
[Zn(PASAH)].H <sub>2</sub> O	3260	-	1655	-	1602

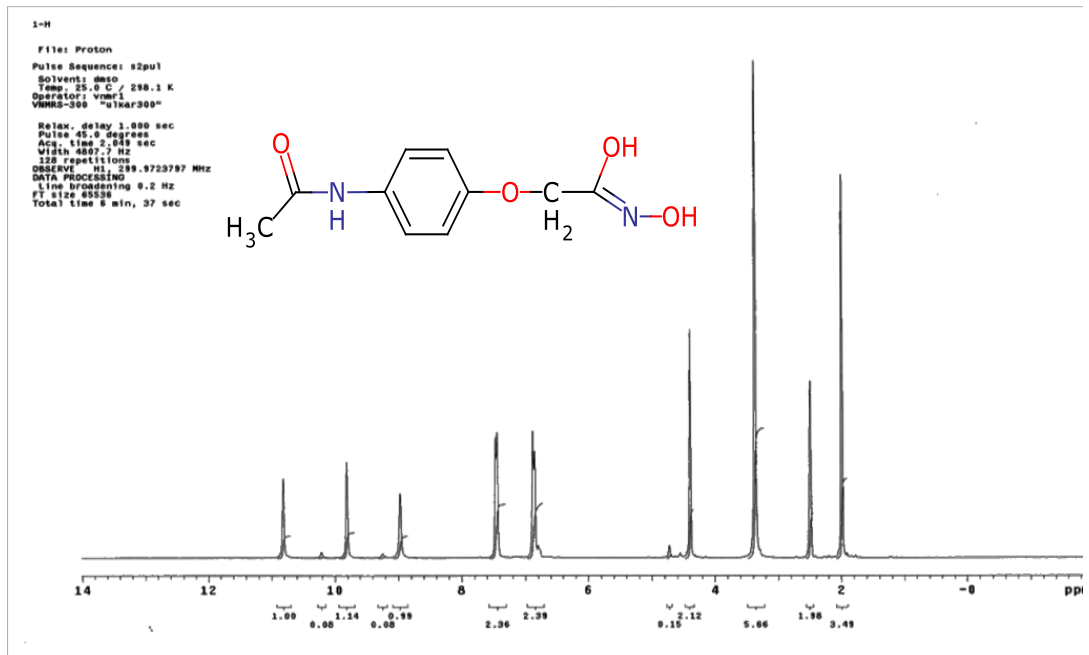


### 3.1.3. NMR Çalışmaları

PASA ve PASAHA'ya ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumları Şekil 3.10-11'de verilmiştir.



Şekil 3.10. PASA'ya ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 3.11. PASAHA'ya ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

PASA'ya ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda yaklaşık 8,05 ppm'de amit N-H'ına ait pik görülmektedir. Bunun yanında 6,7-7,3 ppm aralığında aromatik halkaya bağlı hidrojenlerden kaynaklanan pikler ve 4,51 ppm'de aseto  $-\text{CH}_2-$  grubuna ait singlet pik 4,22-4,14 ppm aralığında etil- $\text{CH}_2-$  grubuna ait quartet pikler, 1,24-1,18 ppm aralığında etil- $\text{CH}_3$  grubuna ait triplet pikler, 2,02 ppm'de asetamit- $\text{CH}_3$  grubuna ait singlet pik görülmektedir.

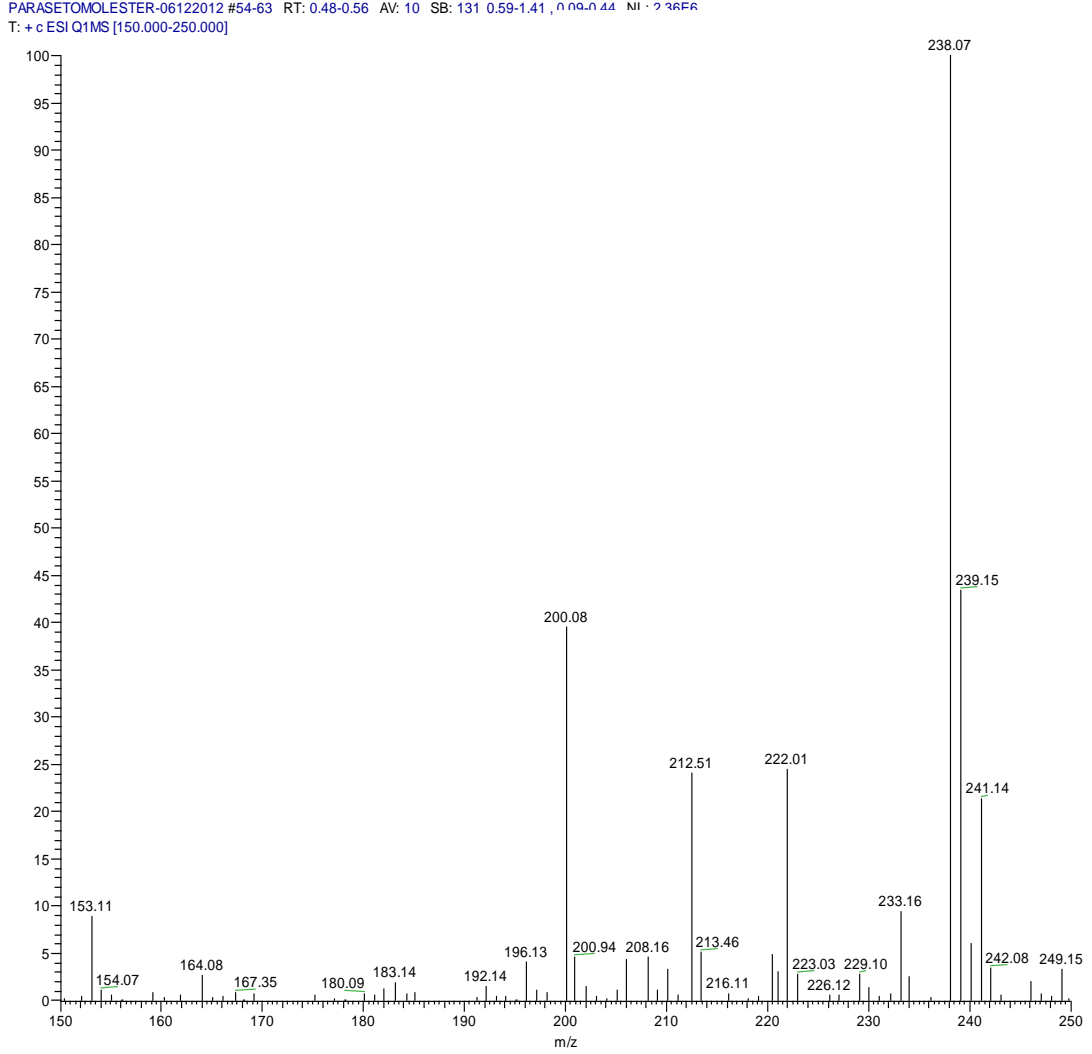
Hidroksamik asit oluşumuyla (PASAHA) 9,81 ve 10,82 ppm'de iki yeni pik gözlenmiştir. Bu da PASAHA'nın enol formunda iki OH grubuna ait pikleri göstermektedir. Bu veriler IR spektroskopisi ve X-ışını kırınımı sonuçlarıyla yapılan yorumları doğrulamaktadır.

**Tablo 3.3.** Sentezlenen bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR verileri

Bileşikler	O-H	N-H	C-H <sub>(aromatik)</sub>	C-H <sub>(alifatik)</sub>
PASA	-	8,053 (s), 1H	7,330 (d), 2H 6,746 (d), 2H	4,508 (s), 2H 4,219 (q), 2H 2,018 (s), 3H 1,241 (t), 3H
PASAHA	10,817 (s)1H 9,808 (s), 1H	8,970 (s), 1H -	7,466 (d), 2H 6,880 (d), 2H	4,390 (s), 2H 1,986 (s), 3H

### 3.1.4. Kütle Çalışmaları

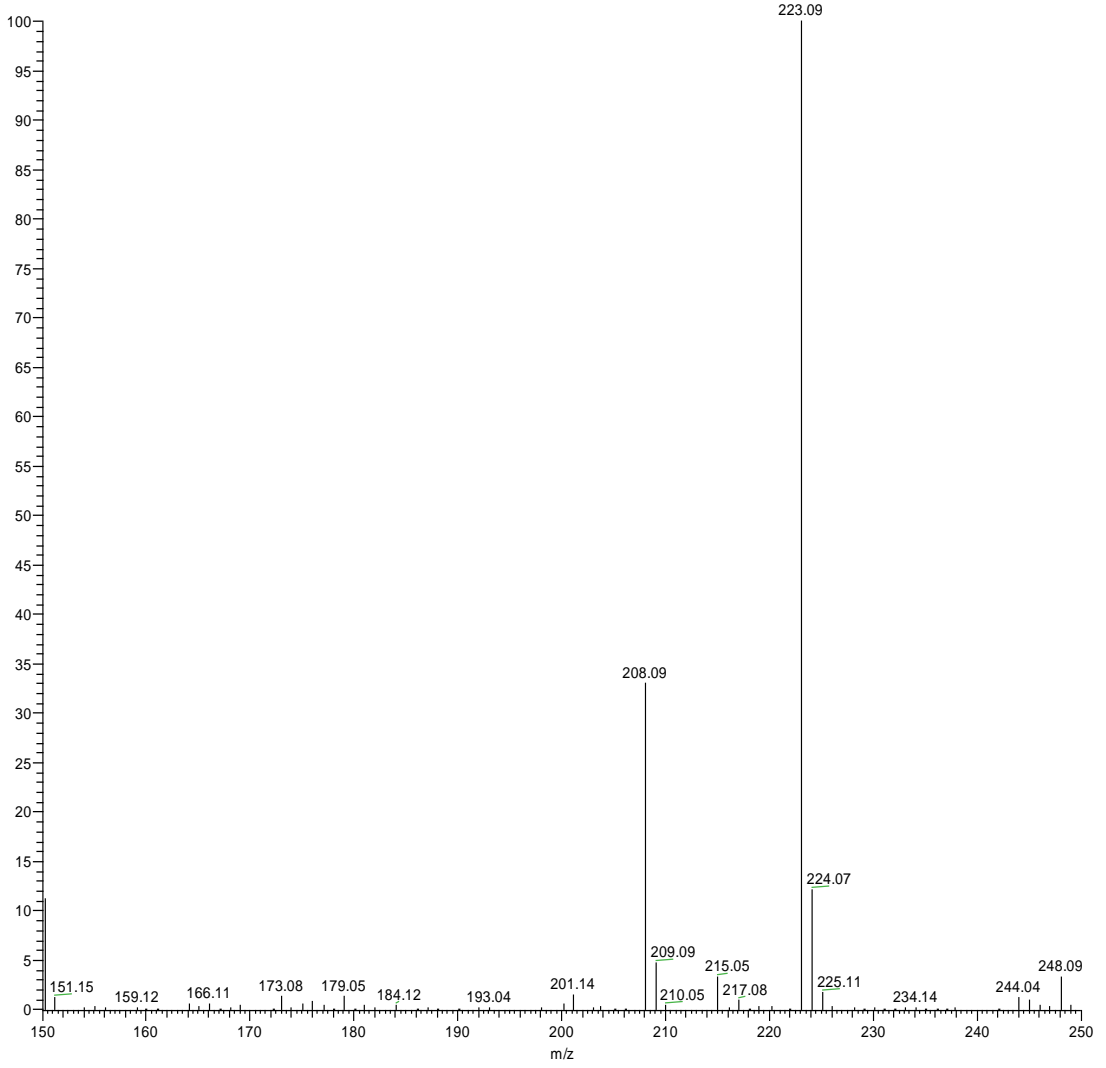
Etilparasetamolasetat(PASA) ve NaPASAH'a ait kütle spektrumları Şekil 3.12-14'de verilmektedir.



Şekil 3.12. Etil parasetamolasetat (PASA) bileşiğine ait kütle spektrumu

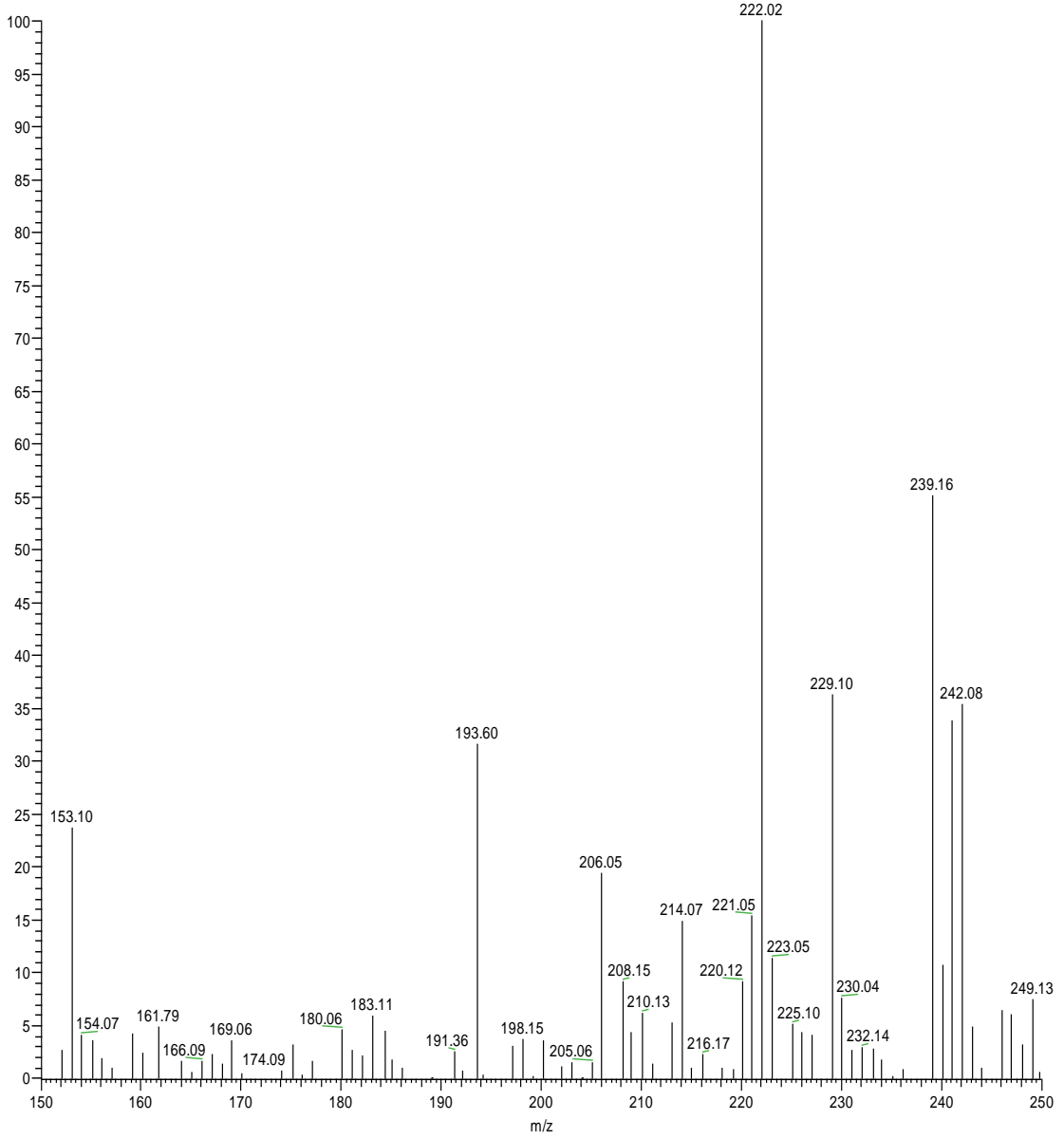
Etil parasetamolasetat bileşiğinin moleküler iyon piki,  $[M+H]^+$ , 238,07 m/z değerinde bulunmuş ve izotop dağılımlarının yapıyla uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

17012013-PARASETEMOL-SODYUM #49-58 RT: 0.44-0.52 AV: 10 SB: 151 0.58-1.58 0.07-0.41 NI: 1.84E5  
T: -c ESI Q1MS [150.000-250.000]



**Şekil 3.13.** NaPASAH bileşiğine ait kütle spektrumu

Sodyum parasetamolasetohidroksamat bileşiğinin moleküler iyon piki,  $[M-Na]^-$ , 223,09 m/z değerinde bulunmuş ve izotop dağılımlarının yapıyla uyum içerisinde olduğu görülmüştür.



**Şekil 3.14.** PASAHA bileşiğine ait kütle spektrumu

Parasetamolasetohidroksamikasit bileşiğinin moleküler iyon piki, 222,02 m/z değerinde bulunmuş ve izotop dağılımlarının yapıyla uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

### 3.1.5. X-ışını Çalışmaları

Yapı çözümü sonucunda, bileşiğe ait kristal veriler Tablo3.4’de verilmiştir.

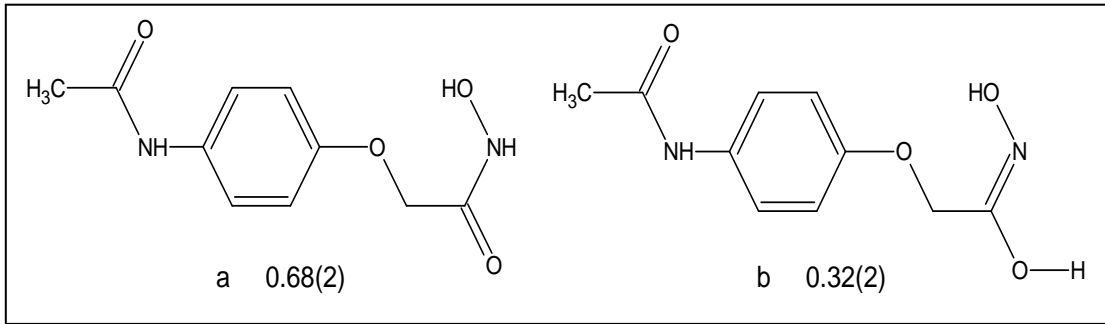
**Tablo 3.4.** Parasetamolasetohidroksamik asit molekülü için seçilmiş kristallografik veriler

Bileşik	PASAHA
Basit Formül	$C_{10}H_{10}N_2O_4 \cdot (H_2O)$
Molekül Ağırlığı	242,23
Sıcaklık (K)	100(2)
Radyasyon/Dalga Boyu	Mo $K_{\alpha}$ / 0,71073 Å
Kristal Sistemi	Ortorombik
Kristal Boyutları (mm)	0,50 × 0,14 × 0,13
Uzay Grubu	$Pna2_1$
Birim Hücre Boyutları	
$a$ (Å)	17,933 (4)
$b$ (Å)	13,817 (3)
$c$ (Å)	4,545 (3)
$\alpha$ (°)	90,00
$\beta$ (°)	90,00
$\gamma$ (°)	90,00
Birim Hücre Hacmi, $V$ (Å <sup>3</sup> )	1126,2 (8)
Birim Hücredeki Molekül Sayısı, $Z$	4
Yoğunluk, $D_{hesap}$ (Mg m <sup>-3</sup> )	1,429
$\theta$ aralığı (°)	1,86-25,00
Toplanan Yansıma	22423
Bağımsız Yansıma	1990
Uyum Detecesi GOOF (S)	1,01
$R_1$ [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0,029
$wR_2$ (tüm veriler)	0,070

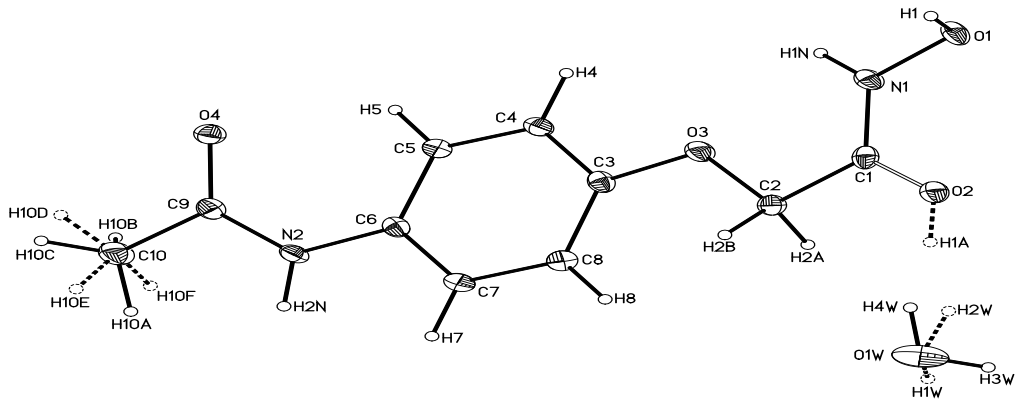
Parasetamolasetohidroksamik asitteki bir H atomunun farklı atomlara bağlanması sonucu iki tautomerik forma sahip olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.14). Bu formlar hidroksamik asitlerde her zaman gözlenen keto-enol tautomerleridir. Ancak bu iki formun aynı molekülde ve aynı anda görülmesi oldukça ilginçtir. Keto/enol tautomer oranlarının 0,68/0,32 olduğu yine kristal yapı çözümü sonuçlarından belirlenmiştir.

Kristal hidroksamik asit molekülü yanında 1 mol de su molekülü içermektedir. Keto formundan enol formuna geçişte su molekülü üzerindeki H atomunun yeri de

değişmektedir. Keto formunda Şekil 3.15’de verilen H3W/H4W pozisyonları mümkünken enol formunda H1W/H2W pozisyonları olasıdır. Hidroksamik asit’in N-O bağ uzunluğu her iki taotomer için benzerdir ve 1,395 Å’dür ki bu sonuç, hidroksamik asitler için gözlenen bir değerdir (Griffith, 2008; Larsen, 1988). Hidroksamat grubu, her iki tautomerde de O1-N1-C1-O2 torsiyon açısının  $1,4^\circ$  olması sebebiyle *syn*periplanar konformasyona sahiptir. Hidroksamik asitler hem *syn*periplanar and *antiperiplanar* konformasyonda bulunabilirler (Larsen, 1988). Molekülün geri kalanın bağ uzunluğu ve bağ açıları beklendiği gibidir. Metilamit grubu, fenil halkasına göre  $16,3^\circ$ ’lik açıyla konumlanmıştır. Hidroksamat grubunun fenil halkasıyla oluşturduğu açı  $7,4^\circ$ ’dir.



**Şekil 3.15.** Parasetamolasetohidroksamik asitin molekül formülü a) keto formu b) enol formu



**Şekil 3.16.** Parasetamolasetohidroksamik asitin moleküler yapısı

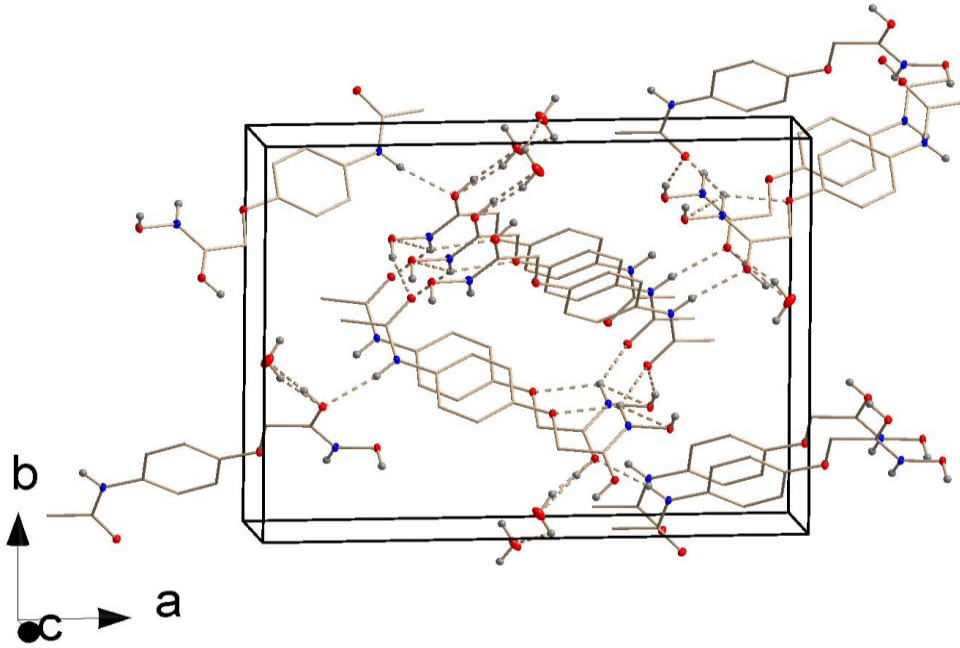
Molekül kristalinin üç boyutlu yapısı, O-H...O ve N-H...O arasında oluşan hidrojen bağlarıyla kararlı hale gelmektedir (Şekil 3.16, Tablo 3.5). N-H...O hidrojen bağı, hidroksamat karbonil oksijeniyle amit N-H grubu ve amit karbonil oksijeniyle

hidroksamat N-H grubu arasında, O-H...O hidrojen bağıysa su molekülleri ile hidroksamat O-H grubu ve hidroksamat O-H grubu ile amit N-H grubu arasında oluşmaktadır. Fenil halkaları arasındaki 4,54 Å'lük mesafe fenil-fenil etkileşiminin de paketlenmeye zayıfta olsa katkı yaptığını göstermektedir.

**Tablo 3.5.** Parasetamolasetohidroksamik asitte gözlenen H bağlarıyla ilgili X-ışını verileri

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$N1-H1N\cdots O4^i$	0,99(3)	2,07(3)	2,884(2)	138(2)
$O1W-H3W\cdots O1W^{ii}$	0,82	2,45	2,716(2)	100
$O1W-H4W\cdots O2$	0,82	1,96	2,751(2)	164
$O2-H1A\cdots O1W$	0,84	1,95	2,751(2)	160
$N2-H2N\cdots O2^{iii}$	0,88	2,06	2,9265(2)	170
$O1-H1\cdots O4^{iv}$	0,84	1,83	2,639(2)	161

Simetri kodları: (i)  $-x+1, -y+1, z+1/2$ ; (ii)  $-x+1, -y+2, z-1/2$ ; (iii)  $x+1/2, -y+3/2, z-1$ ; (iv)  $-x+1, -y+1, z+3/2$ .



**Şekil 3.17.** Parasetamolasetohidroksamik asitin 3 boyutlu H-bağı örgüsü. Karbon atomları ve H-bağı yapmayan hidrojen atomları gösterilmemiştir. H-bağları kesik çizgili olarak gösterilmiştir



### 3.1.6. Manyetik Çalışmalar

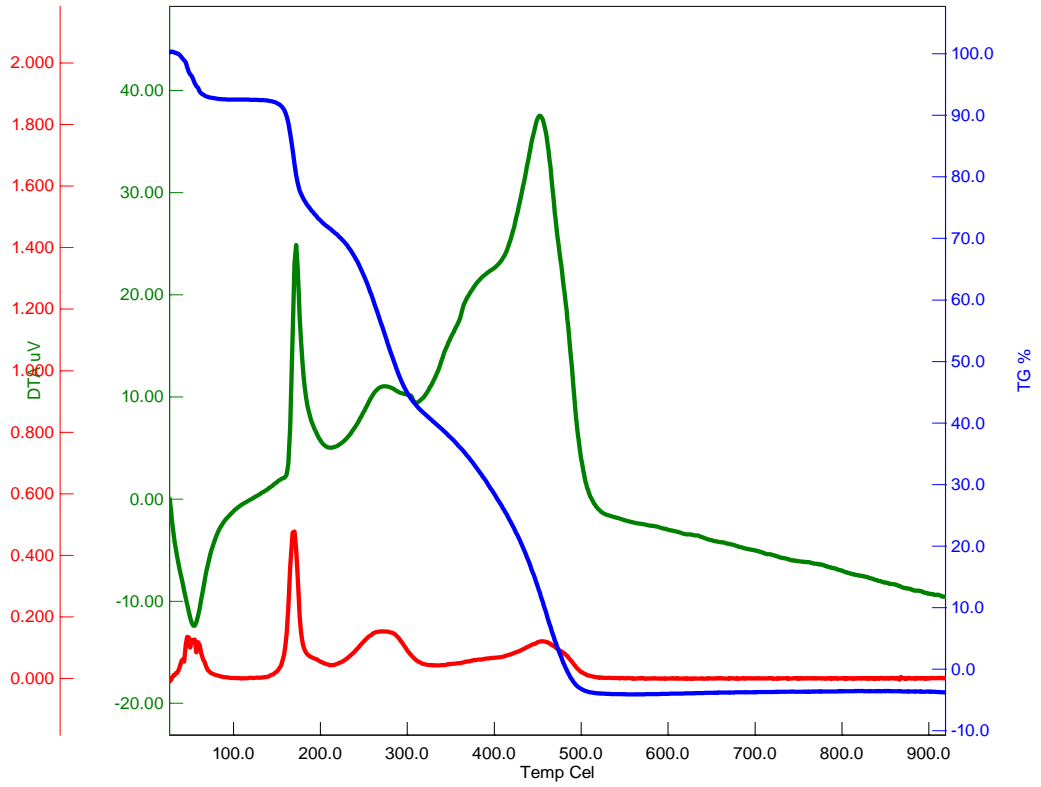
Manyetik moment ölçümlerinde, Mn(II), Co(II), Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinin beklendiği gibi paramanyetik olduğu anlaşıldı. Zn(II) ve Cd(II) komplekslerinin ise  $d^{10}$  yapısında olmalarından dolayı diyamanyetik özellikte olduğu görüldü. Hesaplanan değerler ile deneysel değerler uyum içerisindedir. Değerlerdeki küçük farklılık hesaplanan manyetik momentlerin sadece spin manyetik momentini dikkate alınarak hesaplanmış olması ve orbital katkısının ihmal edilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca bakır kompleksinde manyetik moment beklenenden düşük çıkmaktadır. Bunun sebebi de metalin oksijen köprüleri oluşturması sonucunda bakır atomlarının elektron değiş-tokuşuyla az da olsa elektronlarını eşleme ihtimalidir (Tablo 3.6).

**Tablo 3.6.** PASAHA ve metal komplekslerinin manyetik özellikleri

Bileşikler	Değerlik tabakası	n	$\mu_s$ (hesaplanan) (B.M.)	$\mu_s$ (bulunan) (B.M.)
[Mn(PASAH)] H <sub>2</sub> O	$d^5$	5	5,92	5,90
[Co(PASAH)] .0,5H <sub>2</sub> O	$d^7$	3	3,87	3,93
[Ni(PASAH)] .1,5H <sub>2</sub> O	$d^8$	2	2,83	2,90
[Cu(PASAH)].1H <sub>2</sub> O	$d^9$	1	1,73	1,43
[Zn(PASAH)].H <sub>2</sub> O	$d^{10}$	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik
[Cd(PASAH)].2H <sub>2</sub> O	$d^{10}$	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik

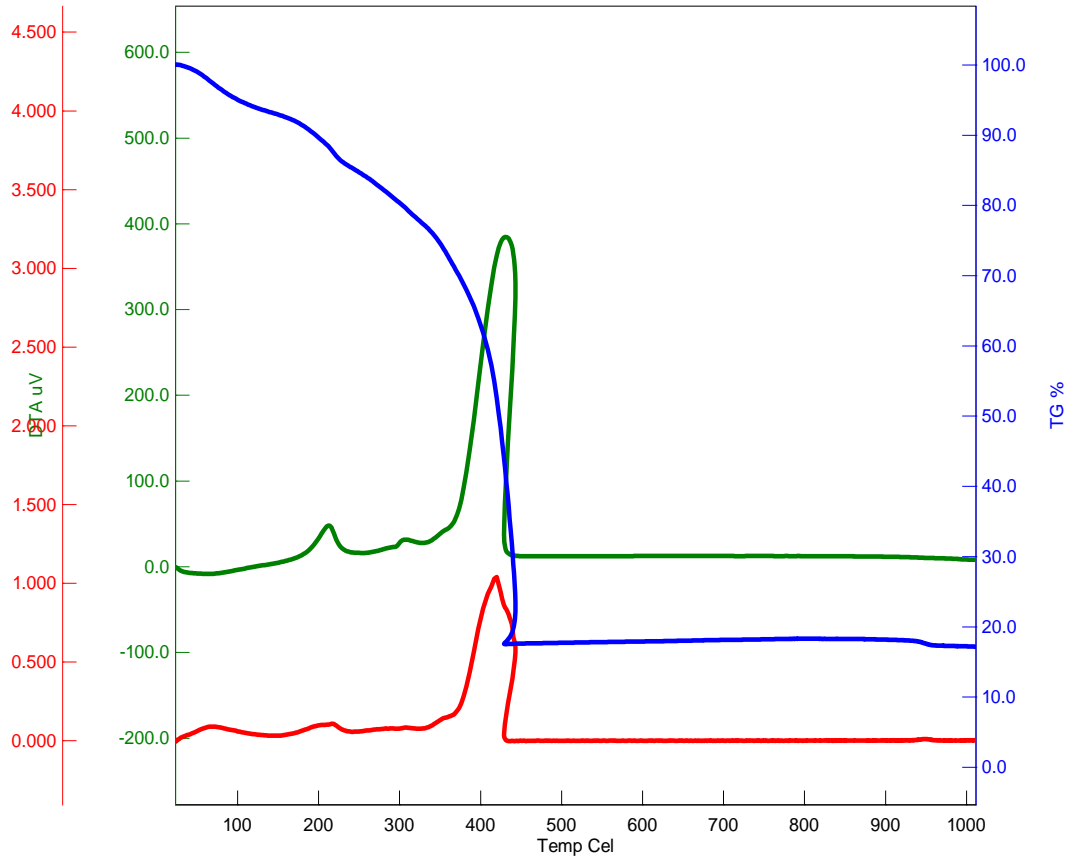
### 3.1.7. Termik Analiz Çalışmaları

PASAHA'ya ait termik analiz eğrisinden anlaşılacağı üzere madde iki basamak da bozunmuştur (Şekil 3.18). İlk basamakda 30-93 °C aralığında sahip olduğu 1,5 mol suyu kaybederek 54 °C'de endotermik bir pik vermiştir. Bir mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %7,4 hesaplanan kütle kaybı ise %7,4 olarak bulunmuştur. Organik kısım ikinci basamakta, 172 °C, 274 °C ve 451 °C de üç ekzotermik pik vererek tamamen uzaklaşmaktadır.



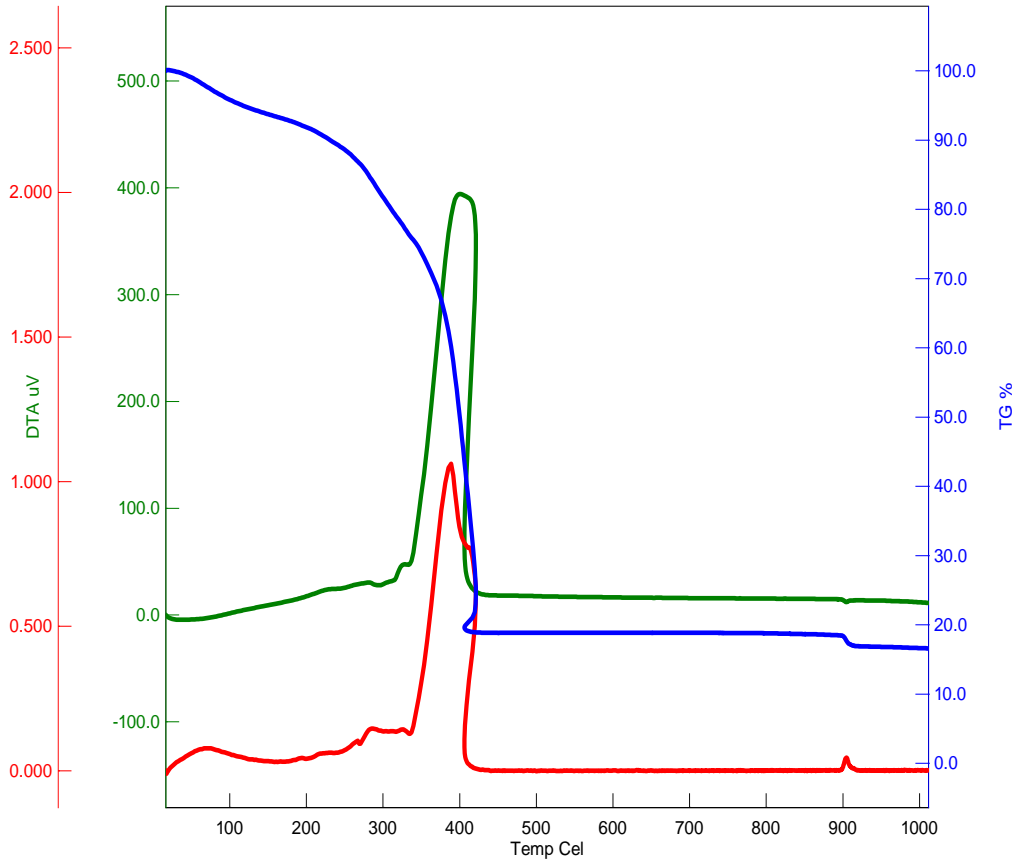
**Şekil 3.18.** PASAHA ait termik analiz eğrileri

İki basamakta bozulan mangan kompleksine ait termik analiz eğrileri Şekil 3.19’ da verilmektedir. Bu kompleks ilk olarak 30-135 °C aralığında sahip olduğu 1 mol suyu kaybeder. Bir mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %6,5 hesaplanan kütle kaybı ise %6,1’dir. Susuz kompleks ikinci basamakta 158-452 °C sıcaklık aralığında 212 °C, 312 °C ve 430 °C de üç ekzotermik pik vermekte ve MnO oluşturmak üzere bozunmaktadır (bulunan %75,2 hesaplanan % 75,3). Gözlenen toplam ağırlık azalması bulunan %81,7 hesaplanan %81,4 şeklindedir. Teorik ve deneysel sonuçlar uyum içerisindedir.



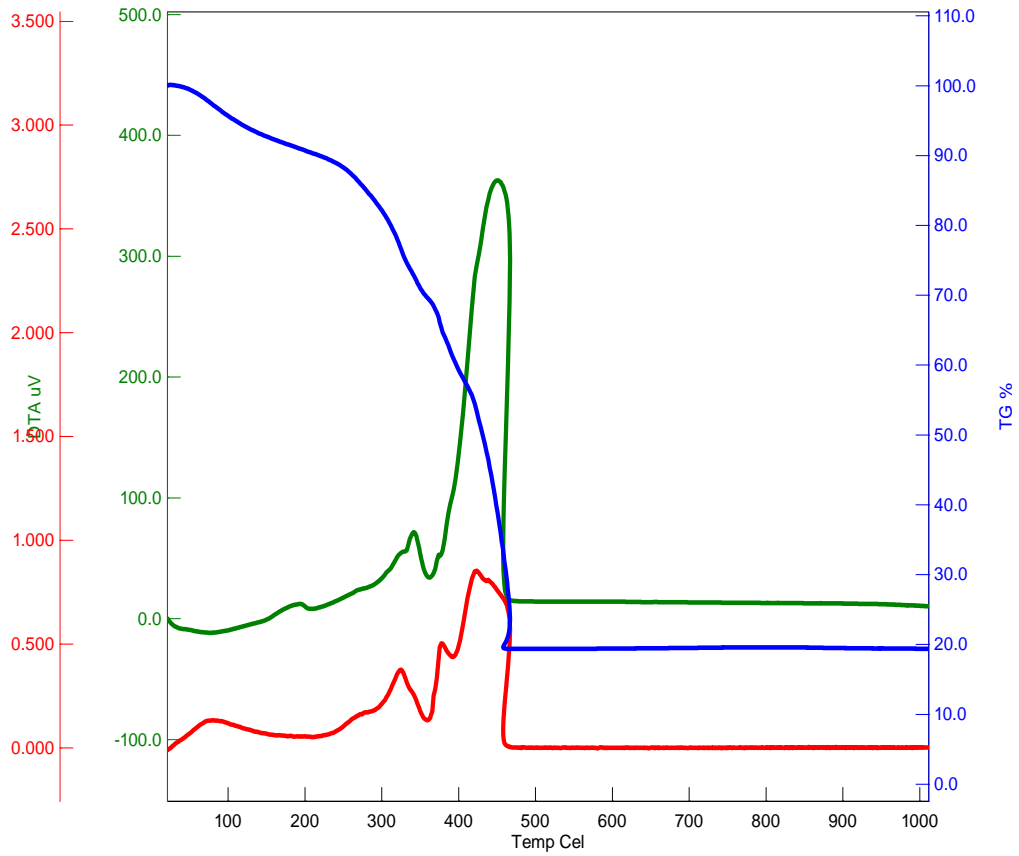
**Şekil 3.19.** [Mn(PASAH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri

İki basamakta bozunan [Co(PASAH)].H<sub>2</sub>O kompleksin bozunmasının ilk basamağında 28-142 °C aralığında sahip olduğu 1 mol su uçmakta ve 67 °C'de endotermik pik vermektedir. Bir mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %5,9 hesaplanan kütle kaybı ise %6,0 dir. İkinci basamakta susuz kompleks 142-479 °C sıcaklık aralığında 281 °C ve 402 °C de iki ekzotermik pik vermekte ve CoO oluşturarak bozunmaktadır (bulunan 75,6 hesaplanan % 74,3). Gözlenen toplam ağırlık azalması %81,5'tir ve hesaplanan %80,3 olmak üzere değerler uyum içerisindedir.



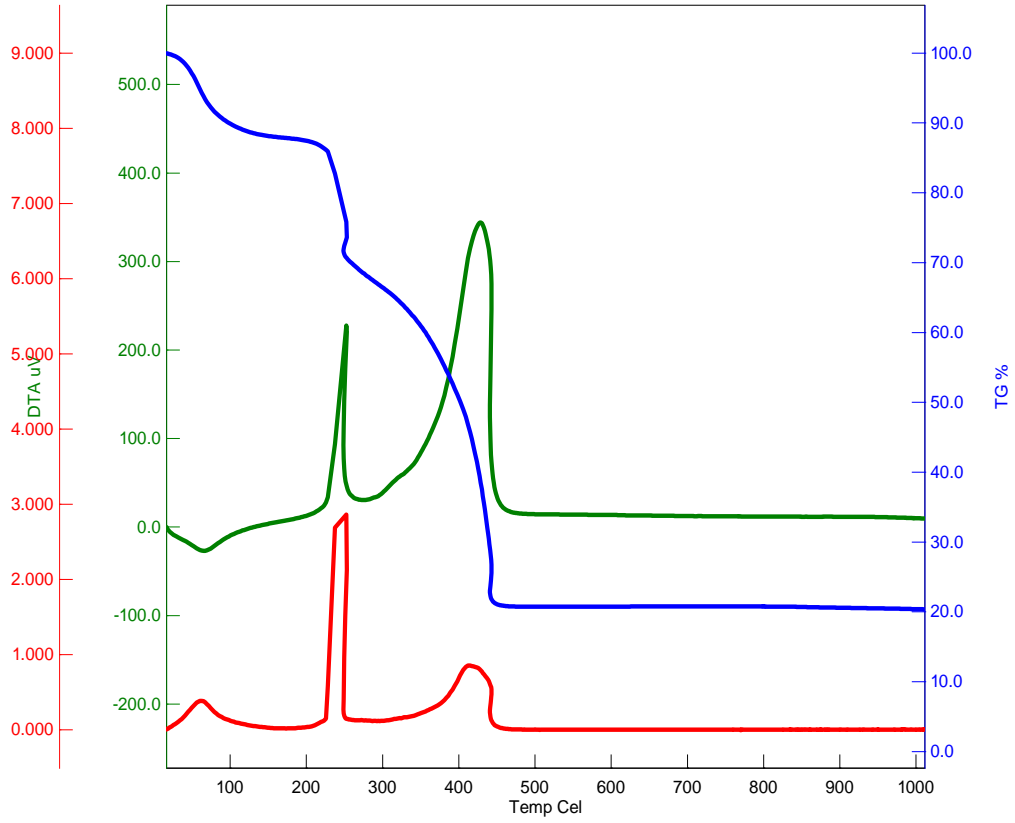
**Şekil 3.20.** [Co(PASAH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri

Ni(PASAH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 3.21’de görülmektedir. Bu kompleksin ilk basamağında, 33-187 °C aralığında kompleksin sahip olduğu 1,5 mol su kaybolmaktadır. 1,5 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 8,6 hesaplanan kütle kaybı ise % 8,7 ’dir. Susuz kompleks 181-479 °C sıcaklık aralığında bozunurken 342 °C ve 451 °C de iki ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da NiO oluşturmaktadır (bulunan %72,1 hesaplanan %72,1). Gözlenen toplam ağırlık azalması %80,7’dir ve hesaplanan %80 olmak üzere değerler uyum içerisinde.



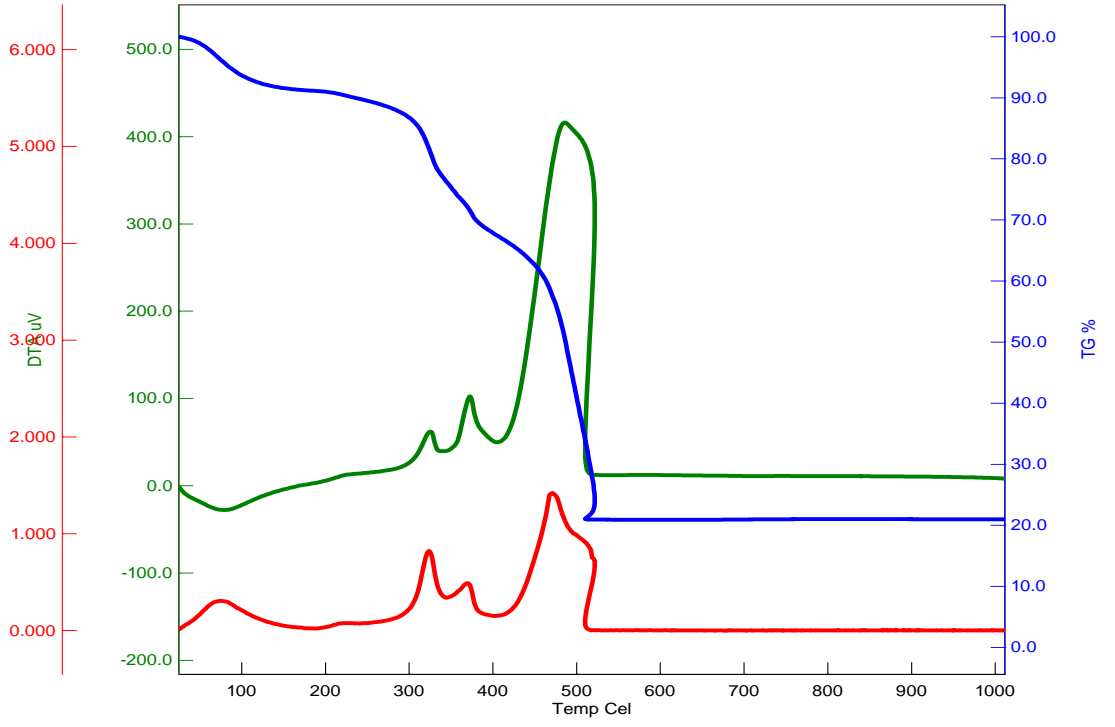
**Şekil 3.21.** [Ni(PASAH)]·1,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri

Şekil 3.22’de görülen termik analiz eğrisinden anlaşılacağı üzere kompleks iki basamakta bozunmaktadır. Birinci basamakta 24-96 °C aralığında 1 mol suyu kaybederek 65 °C de endotermik pik vermektedir. Bu su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %9,6 hesaplanan kütle kaybı ise %5,9 dur. İkinci basamakta susuz kompleks 184-486 °C sıcaklık aralığında bozunurken 253 °C ve 429 °C de iki ekzotermik pik vermekte ve CuO oluşturarak bozunmaktadır (bulunan %69,4 hesaplanan %68,2). Gözlenen toplam ağırlık azalması %77,0’dır ve hesaplanan %74,1 olmak üzere değerler uyum içerisindedir.



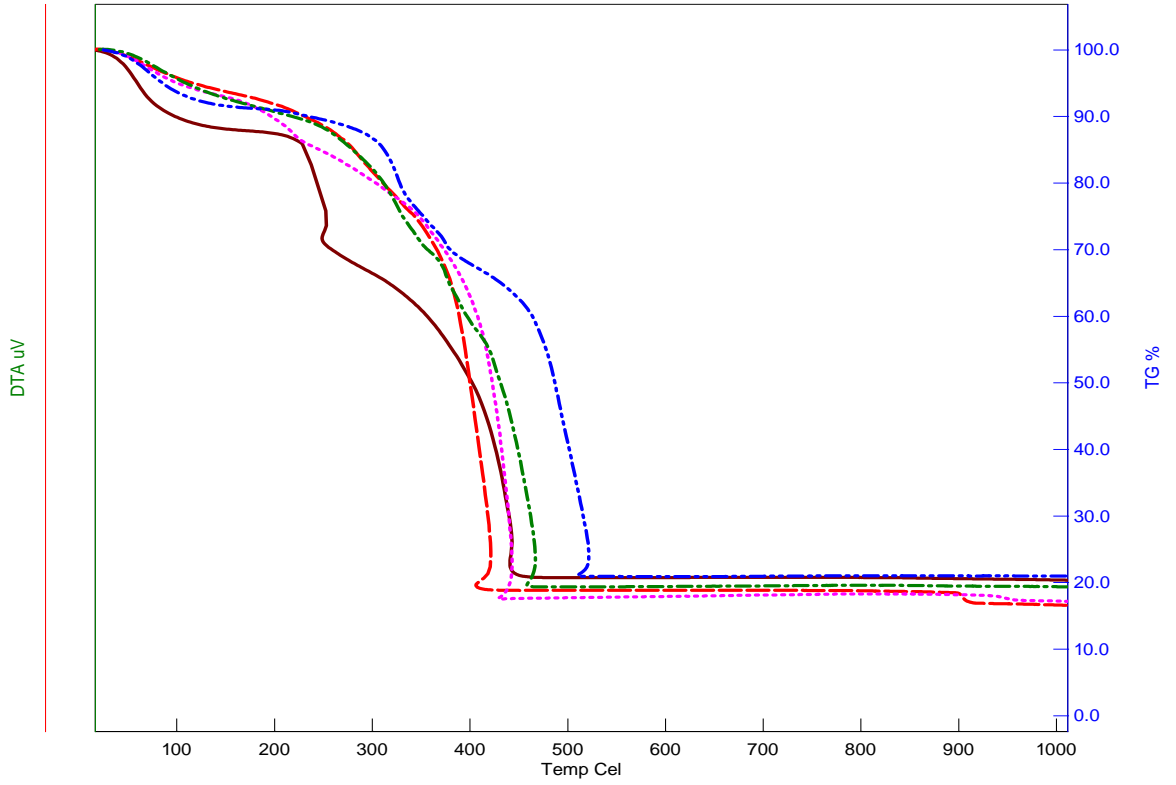
**Şekil 3.22.** [Cu(PASAH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri

Bu kompleks de diğer kompleksler gibi iki basamakta bozunmaktadır (Şekil 3.23). İlk basamakta 41-112 °C aralığında sahip olduğu 1 mol suyu kaybederek 79 °C de endotermik pik vermektedir. 1 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %6,5 hesaplanan kütle kaybı ise %5,9 dur. İkinci basamakta susuz kompleks 254-547 °C sıcaklık aralığında bozunurken 326 °C, 373 °C ve 486 °C de üç ekzotermik pik vermekte ve kalan madde olarak da ZnO<sub>2</sub> oluşturarak bozunmaktadır (bulunan %72 hesaplanan %72,5). Gözlenen toplam ağırlık azalması %78,5'tir ve hesaplanan % 78,4 olmak üzere değerler uyum içerisindedir.



**Şekil 3.23.** [Zn(PASAH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri

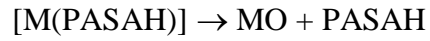
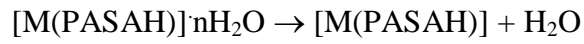
Bütün kompleksler için termogravimetrik eğri Şekil 3.24'te verilmiştir. Bu eğrilerden, kalan madde miktarları dikkate alındığında diğer yöntemler kullanılarak belirlenen M/L oranının (1/1) doğruluğu kolaylıkla görülmektedir.



- [Cu(PASAH)]·H<sub>2</sub>O    ■ [Co(PASAH)]·H<sub>2</sub>O    ■ [Mn(PASAH)]·H<sub>2</sub>O  
■ [Ni(PASAH)]·1,5H<sub>2</sub>O    ■ [Zn(BADAH)]·H<sub>2</sub>O

**Şekil 3.24.** PASAHA'nın metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması

Bu çalışmalar ışığında komplekslerin termik olarak aşağıdaki gibi bozulduğu sonucuna varıldı.

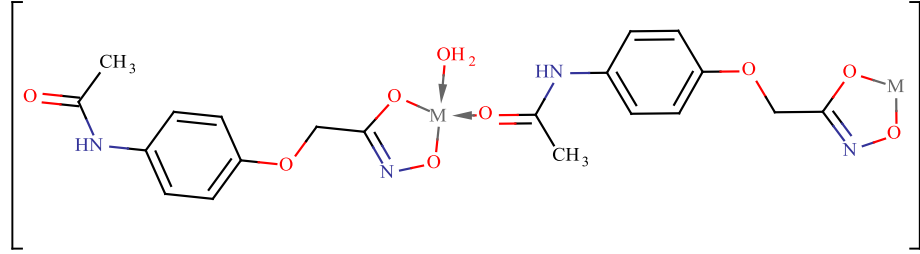




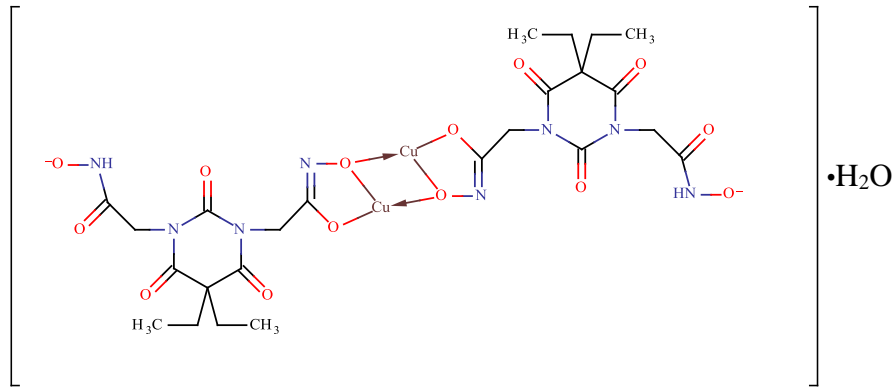
**Tablo 3.7.** PASAHA ve metal kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG)

Bileşikler	Bozunma basamağı	Sıcaklık aralığı (°C)	DTG <sub>max</sub> (°C)	Ayrılan grup	Ağırl. kaybı % Bulun. Hesapl.	Topl. kayıp % Bulun. Hesapl.	Bozunma ürünü		
[PASAHA]·H <sub>2</sub> O	1	30-93	54(+)	1,5.H <sub>2</sub> O	7,4	7,4			
	2	121-530	172(-),274(-),451(-)						
[Mn(PASAH)]·H <sub>2</sub> O	1	30-135	70(+)	H <sub>2</sub> O	6,5	6,1	81,7	81,	[Mn(PASAH)]
	2	158-451	212(-),312(-),430(-)	PASAH	75,2	75,3			MnO
[Co(PASAH)]·H <sub>2</sub> O	1	28-142	70(+)	H <sub>2</sub> O	5,9	6,0	81,5	80,3	[Co(PASAH)]
	2	142-434	281(-),402(-),	PASAH	75,6	74,3			CoO
[Ni(PASAH)]·1,5H <sub>2</sub> O	1	33-187	81(+)	H <sub>2</sub> O	8,6	8,7	80,7	80,8	[Ni(PASAH)]
	2	181-479	342(-)451(-)	PASAH	72,1	72,1			NiO
[Cu(PASAH)]·H <sub>2</sub> O	1	24-96	65(+)	H <sub>2</sub> O	9,6	5,9	79	74,1	[Cu(PASAH)]
	2	184-486	253(-),429(-)	PASAH-O	69,4	68,2			CuO
[Zn(PASAH)]·H <sub>2</sub> O	1	41-112	79(+)	H <sub>2</sub> O	6,5	5,9	78,5	78,4	[Zn(PASAH)]
	2	254-547	326(-),373(-),486(-)	PASAH	72,0	72,5			ZnO

Elde edilen veriler ışığında metal komplekslerin tahmini yapıları Şekil 3.25’de verilmektedir.



M: Mn, Co, Ni, Cu, Zn



Şekil 3.25. PASAHA'ya ait metal komplekslerinin önerilen yapıları

Ayrıca bakır kompleksi için yukarıdaki yapı önerilebilir. Çünkü bakır kompleksinde manyetik moment beklenenden düşük çıkmaktadır. Bunun sebebi de metalin oksijen köprüleri oluşturması sonucunda bakır atomlarının elektron değiş-tokuşuyla az da olsa elektronlarını eşleme ihtimalidir.

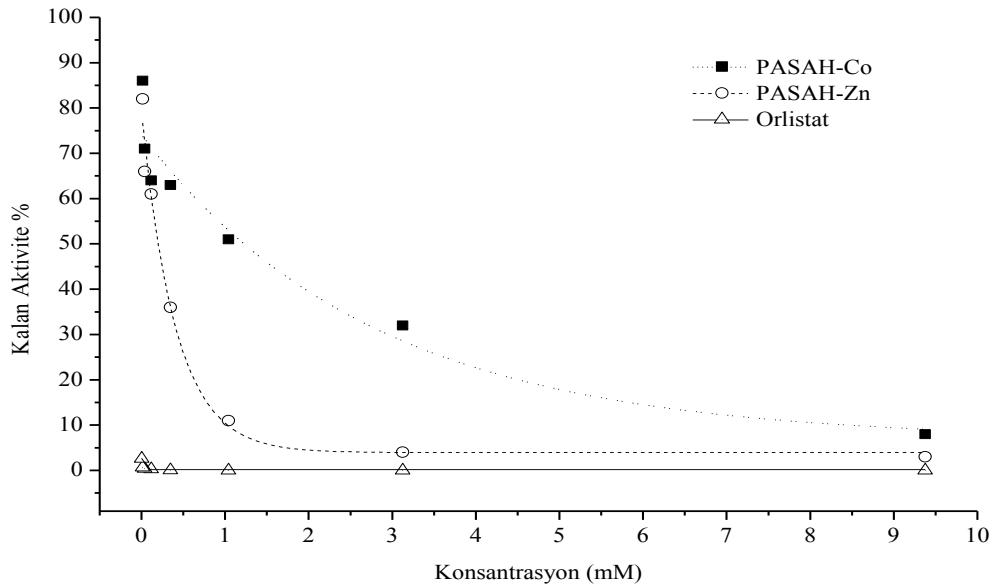
### 3.1.8. PASAHA ve Metal Komplekslerinin Lipaz İnhibisyonu

Bütün bileşiklerin pankreatik lipaz aktivitesi incelendi ve [Co(PASAH)].H<sub>2</sub>O ile [Zn(PASAH)].H<sub>2</sub>O komplekslerinin değişik konsantrasyonlarda kayda değer anti-lipaz aktivitesi gösterdiği görülmüştür. Diğer bileşikler için önemli bir inhibisyon aktivitesi görülmemiştir. Doza bağlı pankreatik lipaz aktivitesi Şekil.3.26’da gösterilmiştir. Aktivitesi bakılan bileşikler içerisinde [Zn(PASAH)].H<sub>2</sub>O en iyi anti-lipaz etkisi gösteren bileşiktir. Bileşik pankreatik lipazı 1,08 mM, 3,26 mM, 9,78 mM konsantrasyonlarında sırasıyla %89, %96, %97 inhibe etmiştir. Anti-obezite ilacı olarak kullanılan ve yaygın olarak pankreatik lipaz inhibitörü olarak bilinen Orlistat aynı konsantrasyonlar da %99 inhibitör etki göstermiştir. Orlistat ve sentezlenen bileşiklerin IC<sub>50</sub> ve K<sub>i</sub> değerleri Tablo.3.8’de verilmiştir. Orlistat sadece anti-obezite tedavisi için

onaylanmıştır ancak bazı yan etkileri bulunmaktadır. Sentezlenen  $[\text{Zn}(\text{PASAH})]\text{H}_2\text{O}$  bileşiği yüksek konsantrasyonlarda Orlistat'a alternatif olabilecek derecede etkin aktivite göstermiştir.

**Tablo 3.8.** Sentezlenen bileşiklerin pankreatik lipaza karşı inhibitör etkileri

Bileşikler	% Kalan aktivite	$\text{IC}_{50}$ (mM)	$\text{K}_i$ (mM)
Kontrol	% $100 \pm 9$		
Orlistat		$5,4 \times 10^{-4}$	$5,4 \times 10^{-5}$
$[\text{Co}(\text{PASAH})]\text{H}_2\text{O}$	% $13 \pm 0,4$	1,76	0,174
$[\text{Cu}(\text{PASAH})]\text{H}_2\text{O}$	% $63 \pm 5,9$		
$[\text{Ni}(\text{PASAH})].1,5\text{H}_2\text{O}$	% $16 \pm 8,0$	3,16	0,313
$[\text{Mn}(\text{PASAH})]\text{H}_2\text{O}$	% $38 \pm 1,3$		
$[\text{Zn}(\text{PASAH})]\text{H}_2\text{O}$	% $2 \pm 1,1$	0,20	0,020
PASAHA	% $72 \pm 5,3$		

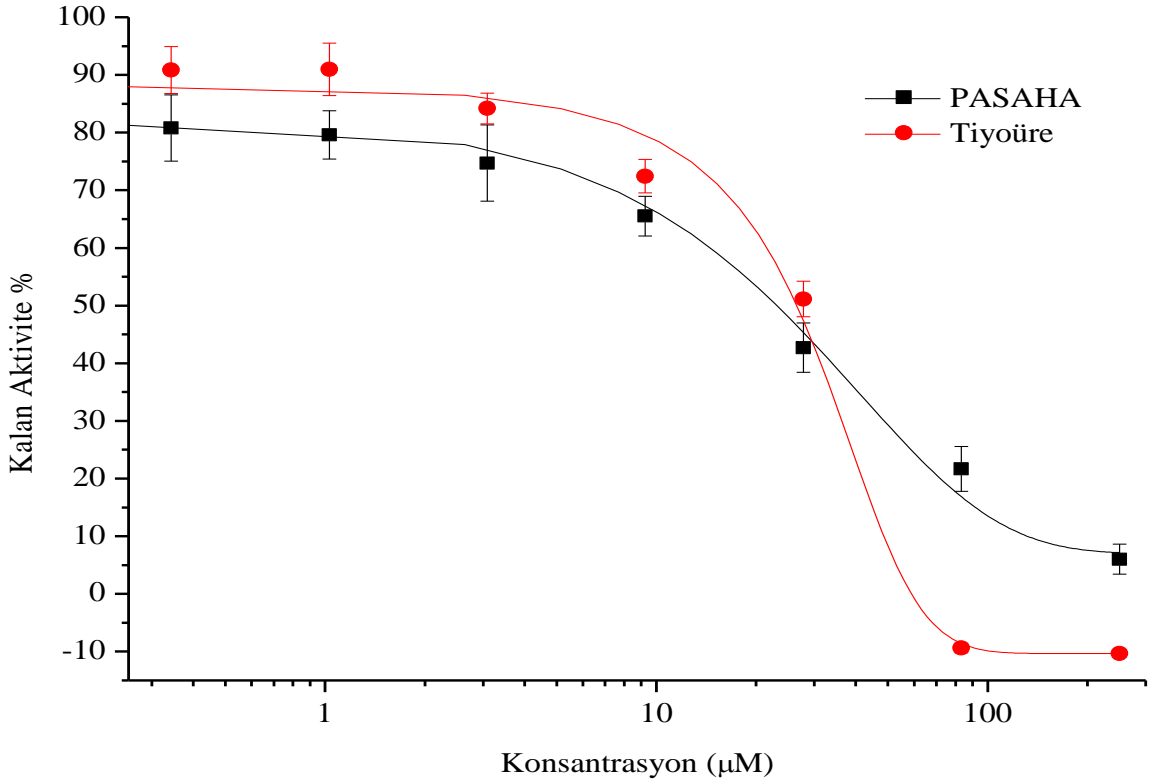


**Şekil 3.26.** PASAH-Co ve PASAH-Zn bileşiklerinin doza bağlı pankreatik lipaz aktivitesi

Tablo 3.8'e bakıldığında 3 bileşik inhibisyona neden olduğu halde grafikte 2 bileşik gösterilmiştir. Bunun sebebi düşük konsantrasyonlarda  $[\text{Ni}(\text{PASAH})].1,5\text{H}_2\text{O}$  bileşiğinin diğerleri ile aynı oranda inhibisyon göstermemiş olmasıdır.

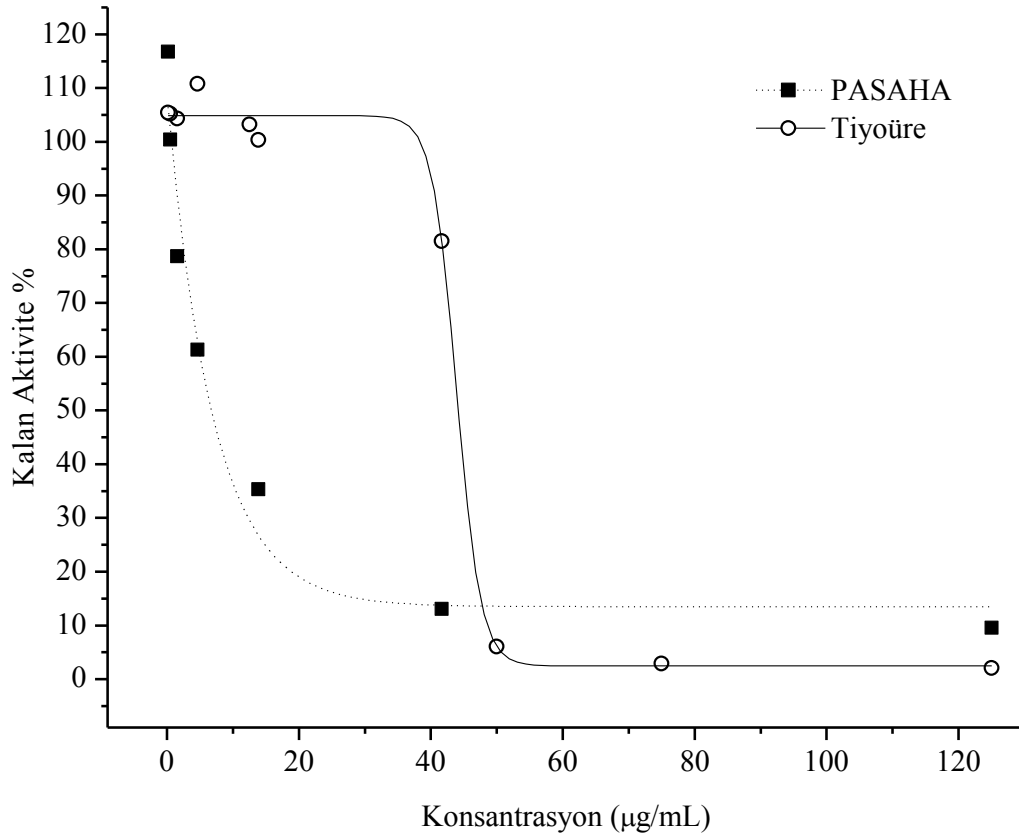
### 3.1.9. PASAHA'nın Üreaz İnhibisyonu

Sentezlenen bileşikler arasında metanolde çözülebilen PASAHA bileşiğinin fasülye bitkisinden alınan üreaza karşı inhibisyon etkisi test edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda sentezlenen PASAHA bileşiğinin yüksek seviyede inhibisyona neden olduğu belirlenmiştir. PASAHA ile aynı konsantrasyonda (250  $\mu\text{M}$ ) kullanılan standart inhibitör Tiyöüre %99,9 inhibisyona neden olurken PASAHA bileşiği %94 inhibisyona neden olmuştur (Şekil 3.27). PASAHA bileşiğinin standart inhibitör olan Tiyöüreye göre daha düşük konsantrasyonlar da etkili olduğu görülmüştür. Bunun da bir sonucu olarak PASAHA bileşiğinin  $\text{IC}_{50}$  değeri 28,88  $\mu\text{M}$  iken standart inhibitör olan Tiyöüre'nin  $\text{IC}_{50}$  değeri 27,72  $\mu\text{M}$  olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.27. PASAHA'ya ait üreaz inhibisyon grafiği

PASAHA'nın düşük konsantrasyonlar da Tiyöüre'ye göre daha iyi inhibisyon yaptığı aşağıdaki grafikte daha iyi anlaşılmaktadır.



### 3.2. Potasyum barbitalasetodihidroksamat ve Metal Kompleksleri

#### 3.2.1. Elementel Analiz

Sentezlenen  $K_2BADAH$ 'ın ve komplekslerinin renk, verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 3.9'da verilmektedir. Tablodan da görülebileceği gibi elementel analiz değerleri deneysel değerler ile uyum içerisindedir. Bu sonuçlara göre komplekslerden bir kısmı birer mol ligant ve farklı sayıda su içermektedir. Diğer bir kısmı da iki mol metal ve farklı sayıda su içermektedir.  $K_2BADAH$  ve metal komplekslerinin içerdikleri su miktarları termik analiz çalışmaları ile doğrulandı ve ligantların bağlanma şekilleri de infrared çalışmalarıyla belirlendi. Kompleksler oldukça yüksek verimle elde edildi.

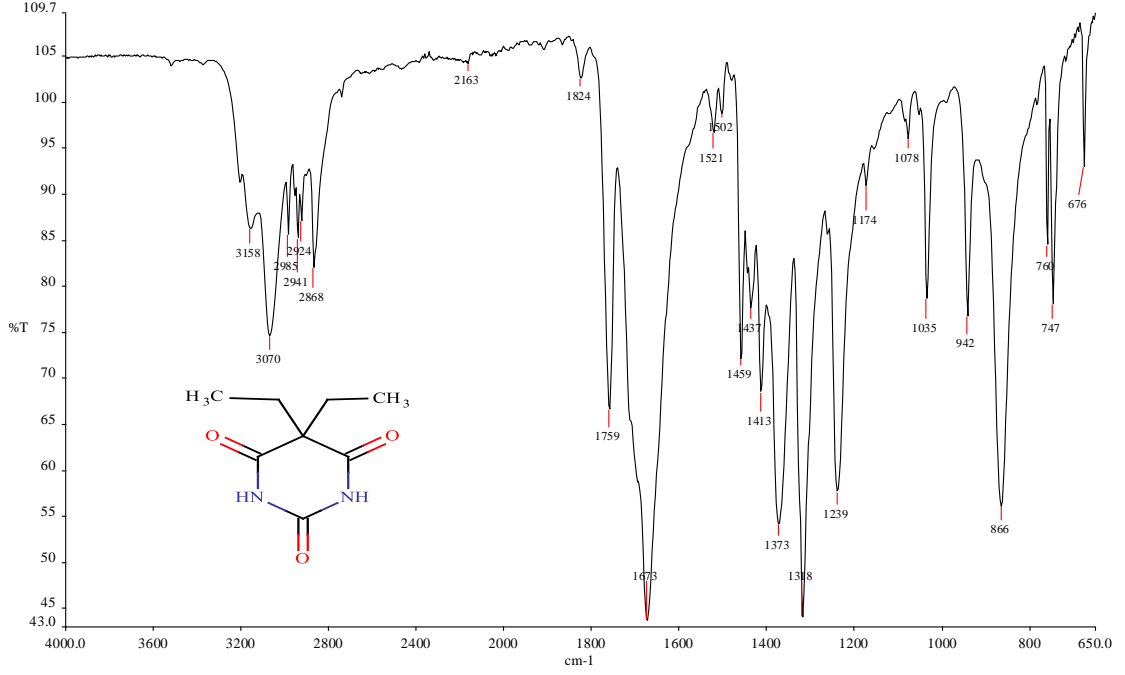
**Tablo 3.9.** K<sub>2</sub>BADAH ve metal kompleksleri için renk, verim ve elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Renk	M.A (g/mol)	Verim (%)	(%a)		
				C	H	N
K <sub>2</sub> BADAH·2H <sub>2</sub> O	Beyaz	442,0	78	32,4 (32,6)	4,7 (4,5)	12,4 (12,7)
[Mn(BADAH)]·3H <sub>2</sub> O	Krem	418,9	64	33,6 (34,3)	4,7 (4,8)	13,0 (13,1)
[Co(BADAH)]·2,5H <sub>2</sub> O	Pembe	431,9	76	32,9 (33,3)	4,5 (4,8)	13,2 (13,0)
[Ni <sub>2</sub> (BADAH)(OH) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O	Açık	499,0	68	28,4 (28,8)	4,6 (4,4)	13,0 (12,2)
[Cu <sub>2</sub> (BADAH)]·1,5H <sub>2</sub> O	Koyu	480,9	83	29,6 (30,0)	3,9 (3,9)	11,5 (11,7)
[Zn <sub>2</sub> (BADAH)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	Krem	490,6	85	29,1 (29,3)	4,2 (4,1)	11,6 (11,4)
[Cd(BADAH)]·H <sub>2</sub> O	Beyaz	458,0	72	30,7 (31,4)	4,0 (3,9)	12,5 (12,2)

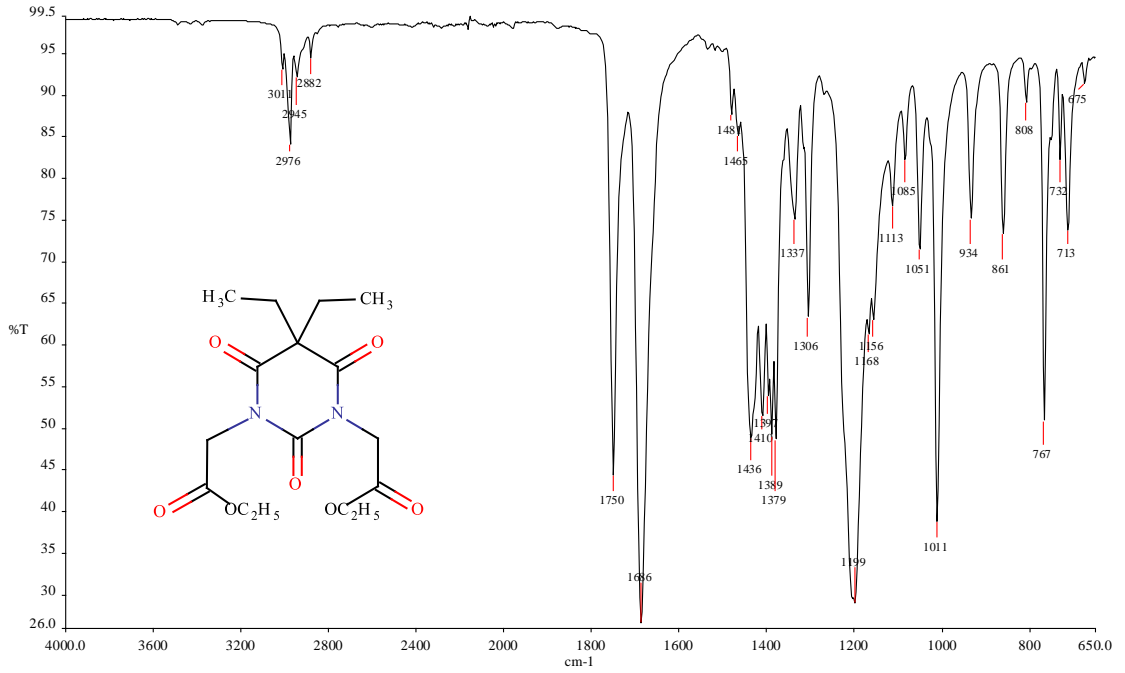
\* Parantez içindeki değerler hesaplanan değerlerdir.

### 3.2.2. İnfared (IR) Çalışmaları

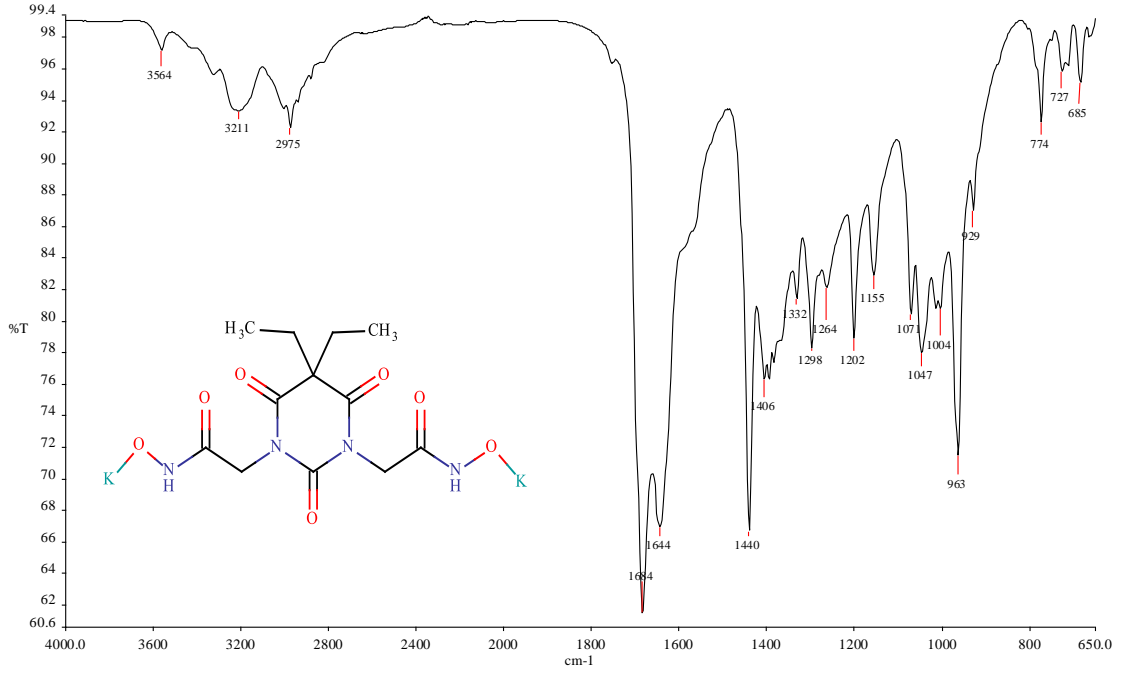
K<sub>2</sub>BADAH ligantının yapısı hakkında bilgi verecek olan spektrumlar Şekil3.28-30 arasında verilmektedir.



Şekil 3.28. Barbital'e ait IR spektrumu



Şekil 3.29. Etil parasetamolasetat bileşiğine ait IR spektrumu

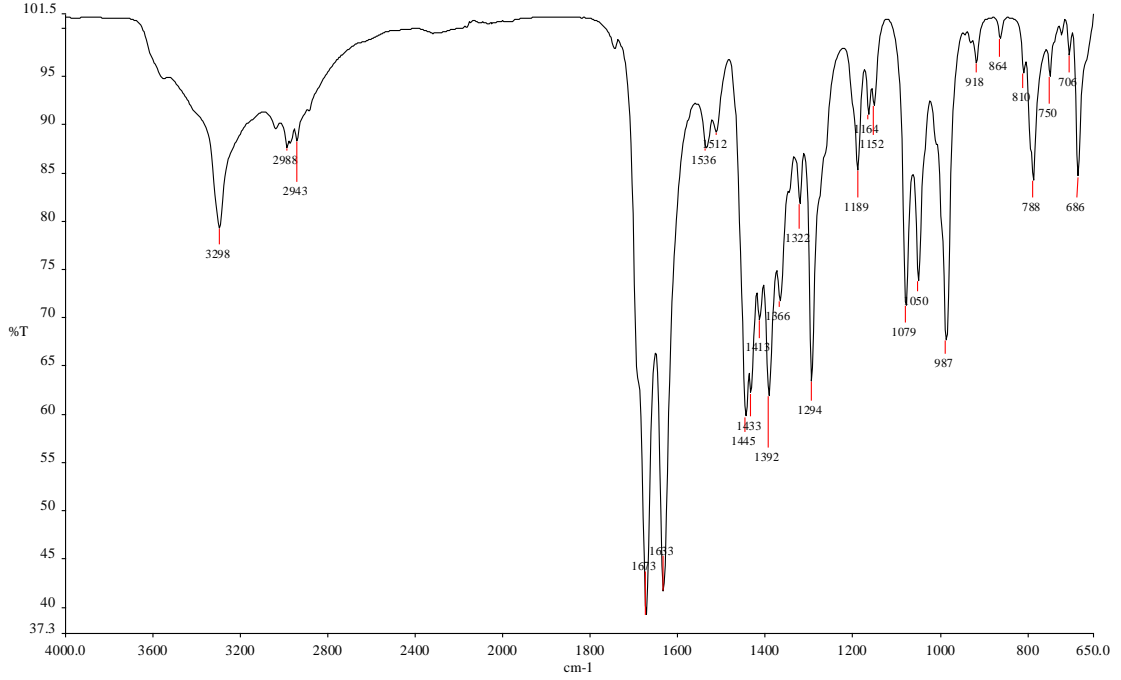


**Şekil 3.30.** K<sub>2</sub>BADAH 'a ait IR spektrumu

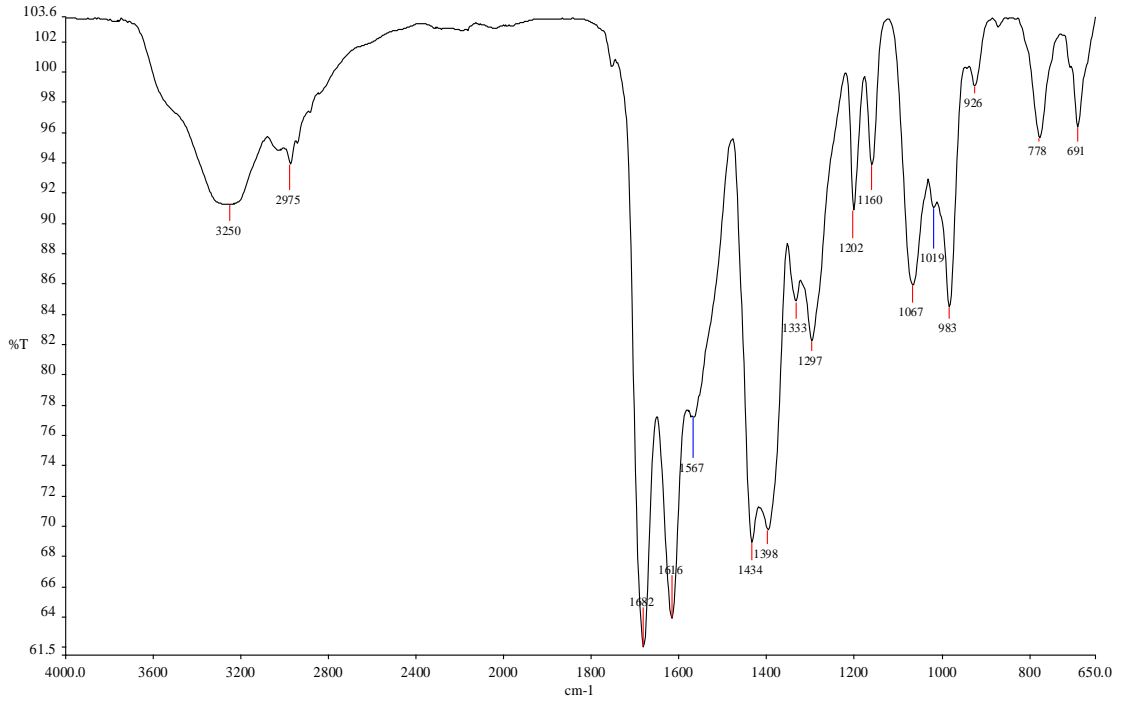
Başlangıç maddesi olan barbitalin IR spektrumunda 3158 cm<sup>-1</sup> de N-H grubuna ait ve 1673 cm<sup>-1</sup> de halkaya bağlı karbonil (C=O) grubuna ait pikler bulunmaktadır. Esterleşme sırasında 3158 cm<sup>-1</sup> deki N-H grubuna ait pik kaybolarak 2900-3000 cm<sup>-1</sup> aralığın da alifatik C-H grubuna ait pikler ve 1750 cm<sup>-1</sup> de ester karbonil grubuna ait pik gözlenmektedir. 1673 cm<sup>-1</sup> de ki halkaya bağlı karbonil grubunda 1686 cm<sup>-1</sup> ya kaydığı görülmektedir. Esterden barbitaldihidroksamik asit oluşumunda 3208 cm<sup>-1</sup> de hidroksamata ait N-H grubunun ve 1644 cm<sup>-1</sup> de hidroksamik asit karbonil grubunun oluştuğu görülmektedir.



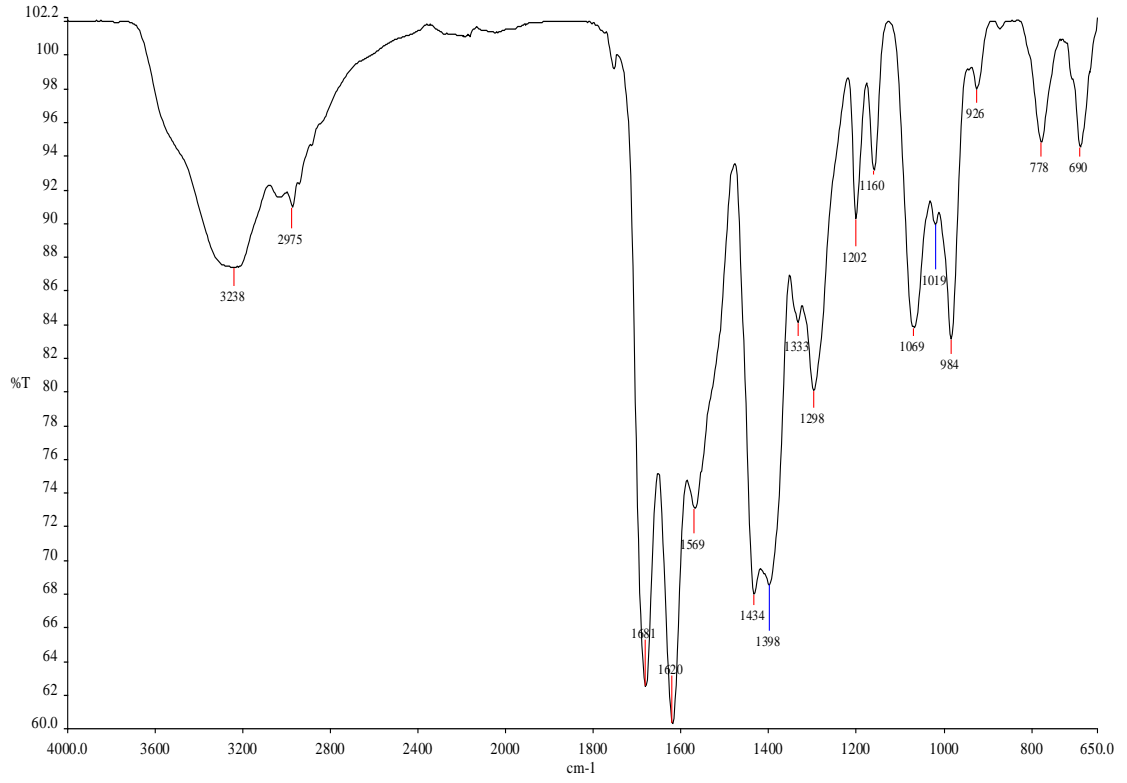
K<sub>2</sub>BADAH Kompleklerine ait IR spektrumu Şekil 3.31-36 arasında verilmektedir.



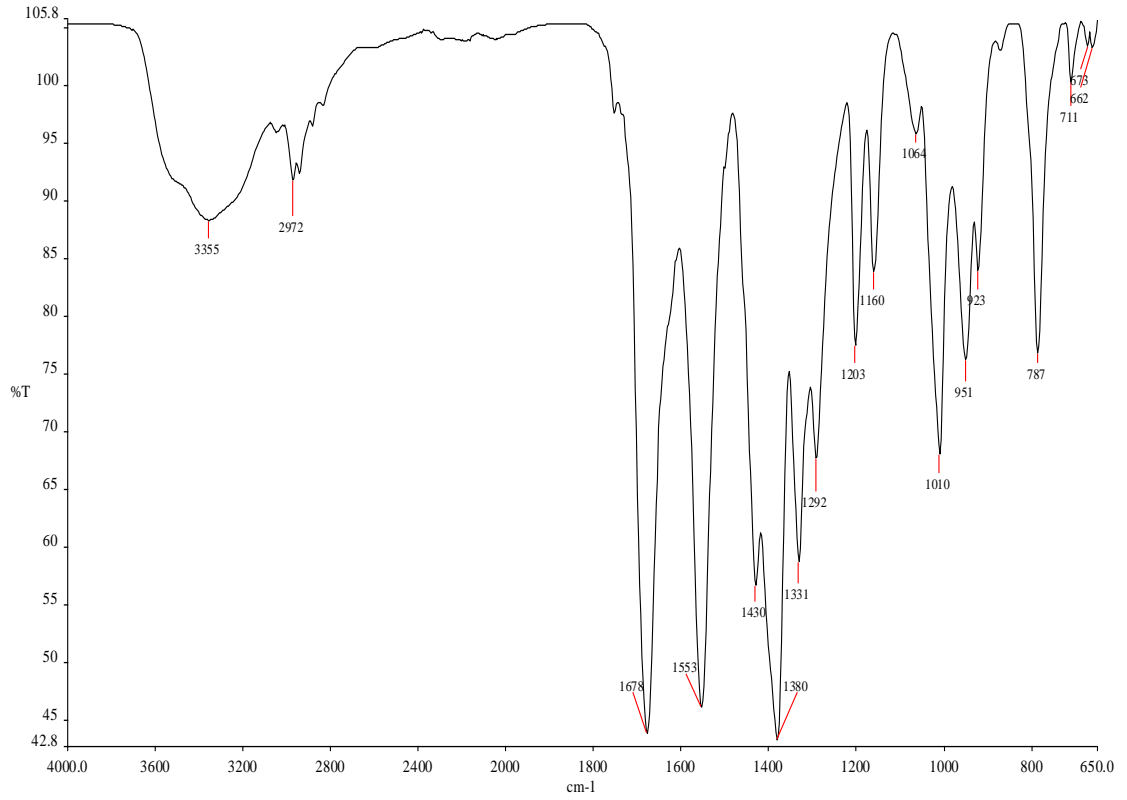
Şekil 3.31. [Mn(BADAH)]·2H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu



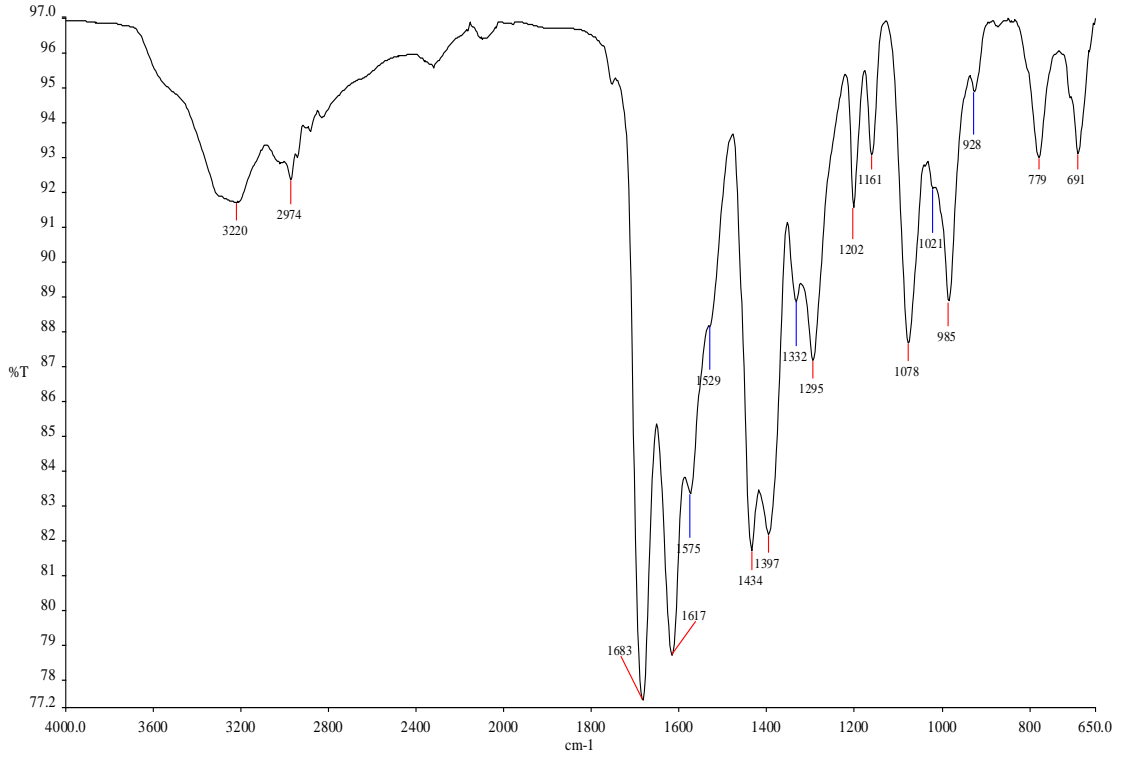
Şekil 3.32. [Co(BADAH)]·2,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu



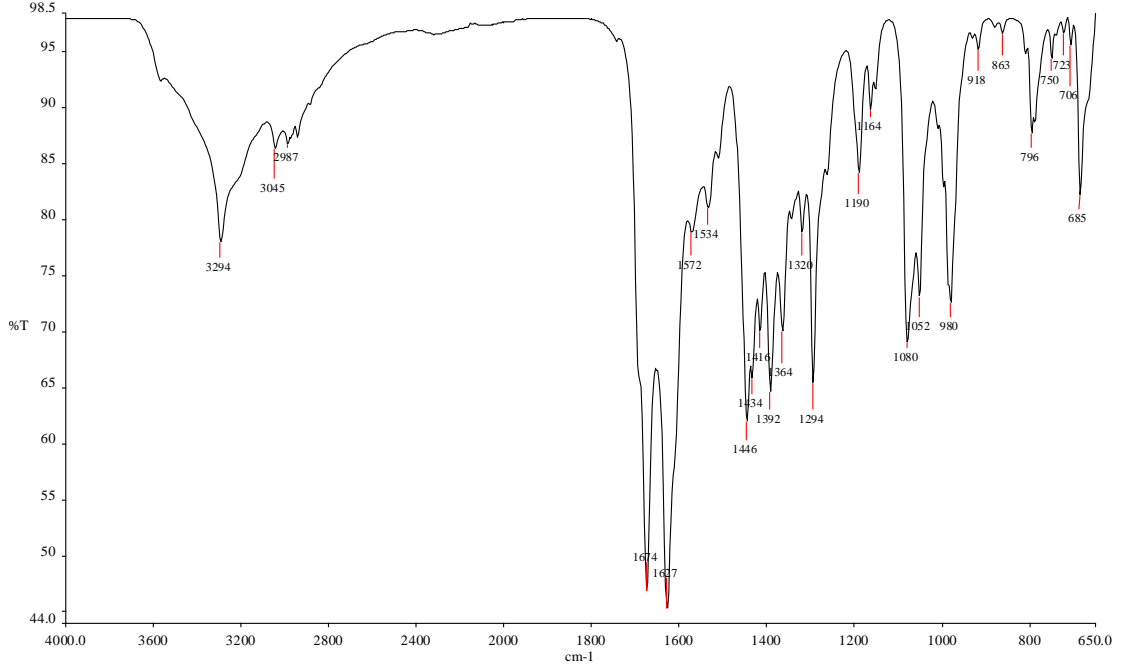
**Şekil 3.33.**  $[\text{Ni}_2(\text{BADAH})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksine ait IR spektrumu



**Şekil 3.34.**  $[\text{Cu}_2(\text{BADAH})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  kompleksine ait IR spektrumu



**Şekil 3.35.**  $[Zn_2(BADAH)(H_2O)_2]$  kompleksine ait IR spektrumu



**Şekil 3.36.**  $[Cd(BADAH)] \cdot H_2O$  kompleksine ait IR spektrumu

Komplekslerin IR spektrumlarında  $3370-3220 \text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlenen pikler, barbitaldihidroksamik asitte bulunan N-H grubuna ait eğilme titreşimlerine karşılık gelen piklerdir.  $1644 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen hidroksamik asit karboniline (C=O) grubuna ait

pikin kompleksleşme sırasında 1610-1630  $\text{cm}^{-1}$ 're kayması, karbonil (C=O) grubunun kompleksleşmeye katılarak metale koordine olduğunu göstermektedir. Bunun bir istisnası olarak ligantda 1644  $\text{cm}^{-1}$ 'deki hidrokamat karboniline ait pik  $[\text{Cu}_2(\text{BADAH})] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$  kompleksinde 1559  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=N grubuna ait pik gelmekte ve bu  $[\text{Cu}_2(\text{BADAH})] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin ligantın enol formuyla kompleks oluşturduğunu göstermektedir. Elementel analiz sonuçları da önerilen kompleks yapılarıyla uyum içerisinde. Komplekslerin içerdikleri su miktarları termik analiz yöntemiyle belirlenmiştir.

Potasyumbarbitalasetodihidroksamat ve metal kompleksleri için önemli pikler Tablo 3.10'da toplu halde verilmektedir

**Tablo 3.10.**  $\text{K}_2\text{BADAH}$  ve metal kompleksleri için önemli IR pikleri

Bileşikler	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$ (Barbital)	$\nu(\text{C}=\text{O})$ (Ester)	$\nu(\text{C}=\text{O})$ (Hidroksamat)	$\Delta\nu(\text{C}=\text{O})$
Barbital	3158	1673	-	-	-
Barbital esteri	-	1686	1750	-	-
$\text{K}_2\text{BADAH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3208	1684	-	1644	-
$[\text{Mn}(\text{BADAH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3298	1673	-	1633	11
$[\text{Co}(\text{BADAH})] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	3250	1682	-	1616	28
$[\text{Ni}_2(\text{BADAH})(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	3238	1681	-	1620	24
$[\text{Cu}_2(\text{BADAH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3369	1678	-	1559	85
$[\text{Zn}_2(\text{BADAH})(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	3220	1683	-	1617	27
$[\text{Cd}(\text{BADAH})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	3294	1674	-	1627	17

### 3.2.3. Manyetik Çalışmalar

Sentezlenen komplekslere ait hesaplanan ve deneysel manyetik momentler Bohr Magnetonu (B.M) cinsinden Tablo 3.11'de verilmektedir. Manyetik moment ölçümleriyle Mn(II), Co(II), Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinin paramanyetik olduğu belirlendi. Zn(II) ve Cd(II) komplekslerinin ise  $d^{10}$  yapısında olmalarından dolayı diyamanyetik özellik de olduğu görüldü. Hesaplanan değerler ile deneysel değerler uyum içerisinde. Ancak değerlerdeki küçük farklılık hesaplanan manyetik momentlerin spin manyetik momenti dikkate alınarak hesaplanmış olması ve orbital katkısının ihmal edilmiş olmasıdır. Ayrıca bakır kompleksinde manyetik moment

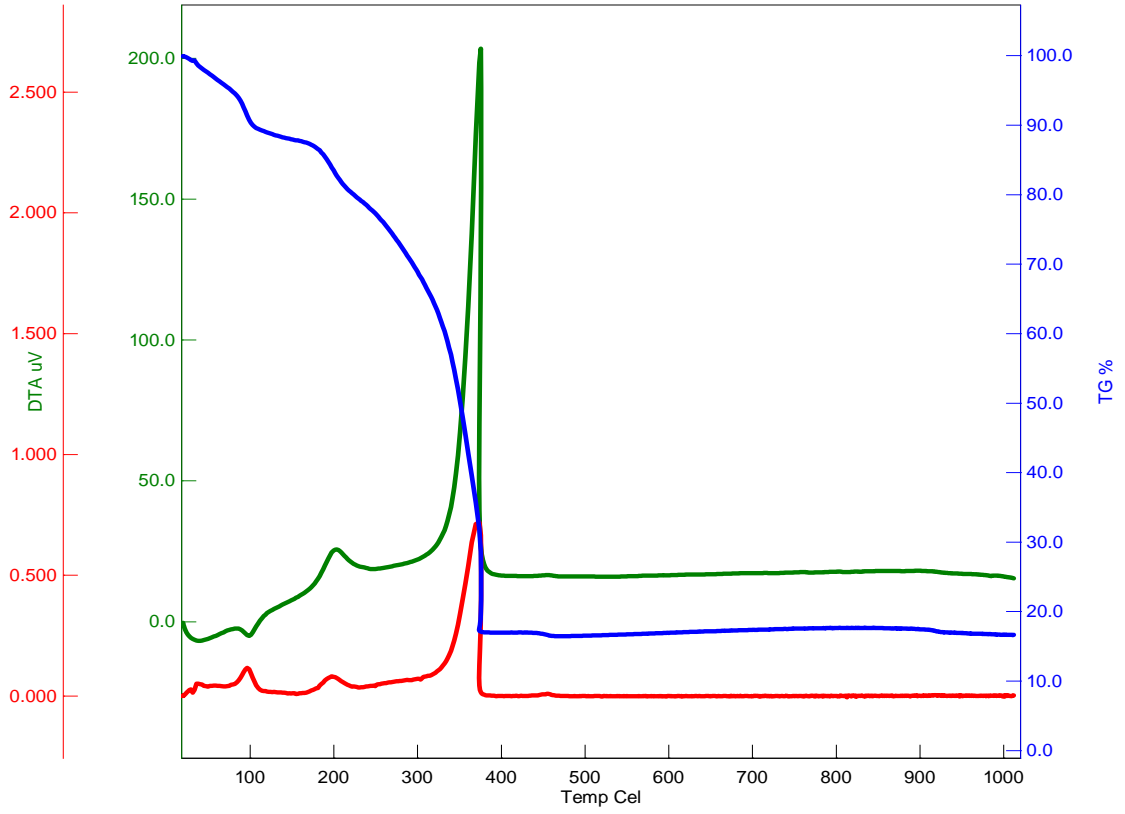
beklenenden düşük çıkmaktadır. Bunun sebebi de metalin oksijen köprüleri oluşturması sonucunda bakır atomlarının elektron değiş-tokuşuyla az da olsa elektronlarını eşleme ihtimalidir (Tablo 3.11).

**Tablo 3.11.** BADAH'ın metal komplekslerinin manyetik özellikleri

Bileşikler	Değerlik tabakası	Tek elektron say. (n)	$\mu_s$ (hesap.) (B.M.)	$\mu_s$ (bul.) (B.M.)
[Mn(BADAH)] $\cdot$ 3H <sub>2</sub> O	d <sup>5</sup>	5	5,92	5,9
[Co(BADAH)] $\cdot$ 2,5H <sub>2</sub> O	d <sup>7</sup>	3	3,87	4,56
[Ni <sub>2</sub> (BADAH)(OH) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] $\cdot$ H <sub>2</sub> O	d <sup>8</sup>	2	2,83	3,10
[Cu <sub>2</sub> (BADAH)] $\cdot$ 2H <sub>2</sub> O	d <sup>9</sup>	1	1,73	1,58
[Zn <sub>2</sub> (BADAH)(OH) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	d <sup>10</sup>	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik
[Cd(BADAH)] $\cdot$ H <sub>2</sub> O	d <sup>10</sup>	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik

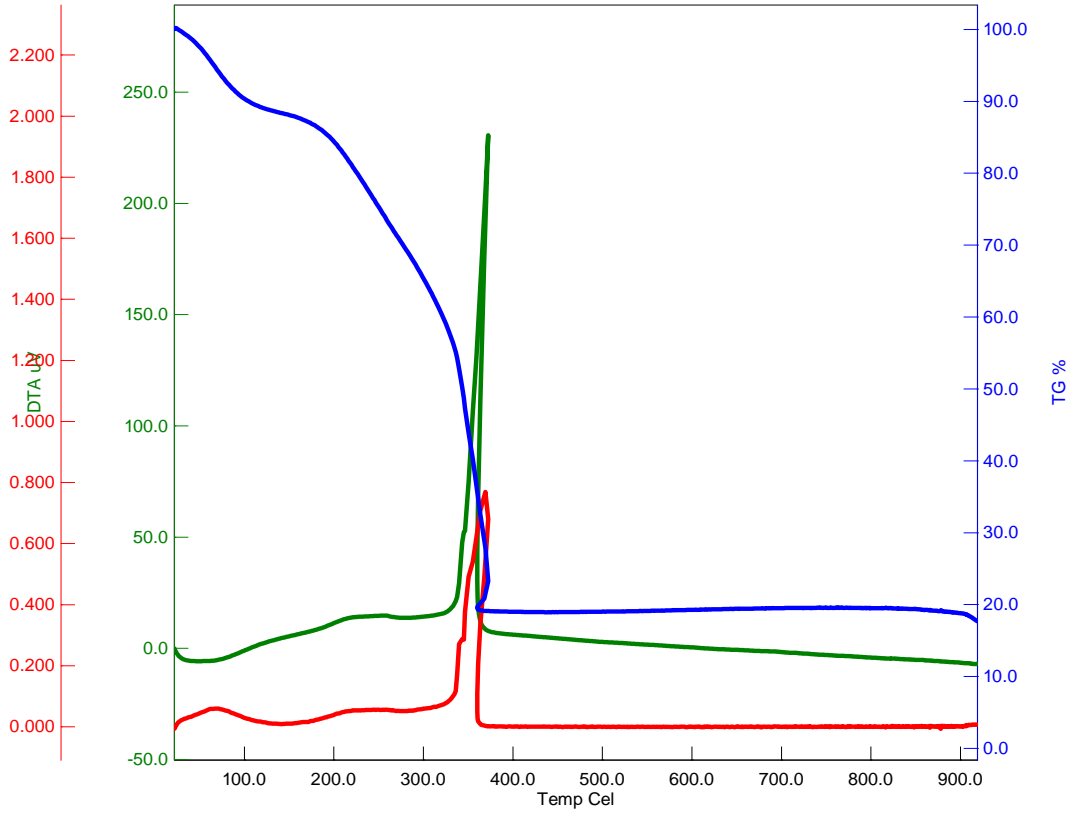
#### 3.2.4. Termik Analiz Çalışmaları

Kompleks iki basamakta bozunmaktadır (Şekil 3.37). Kompleks 38-116 °C aralığında sahip olduğu üç mol suyu kaybeder. 3 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %12,0 hesaplanan kütle kaybı ise 12,3'tür. Susuz kompleks 165-393 °C sıcaklık aralığında bozunurken 204 °C ve 376 °C'de iki ekzotermik pik vermekte ve MnO oluşturarak bozunmaktadır(bulunan %71,4 hesaplanan %71,5). Gözlenen toplam ağırlık azalması %83,4 bulunan %83,8 hesaplanan olmak üzere değerler birbirine oldukça yakındır.



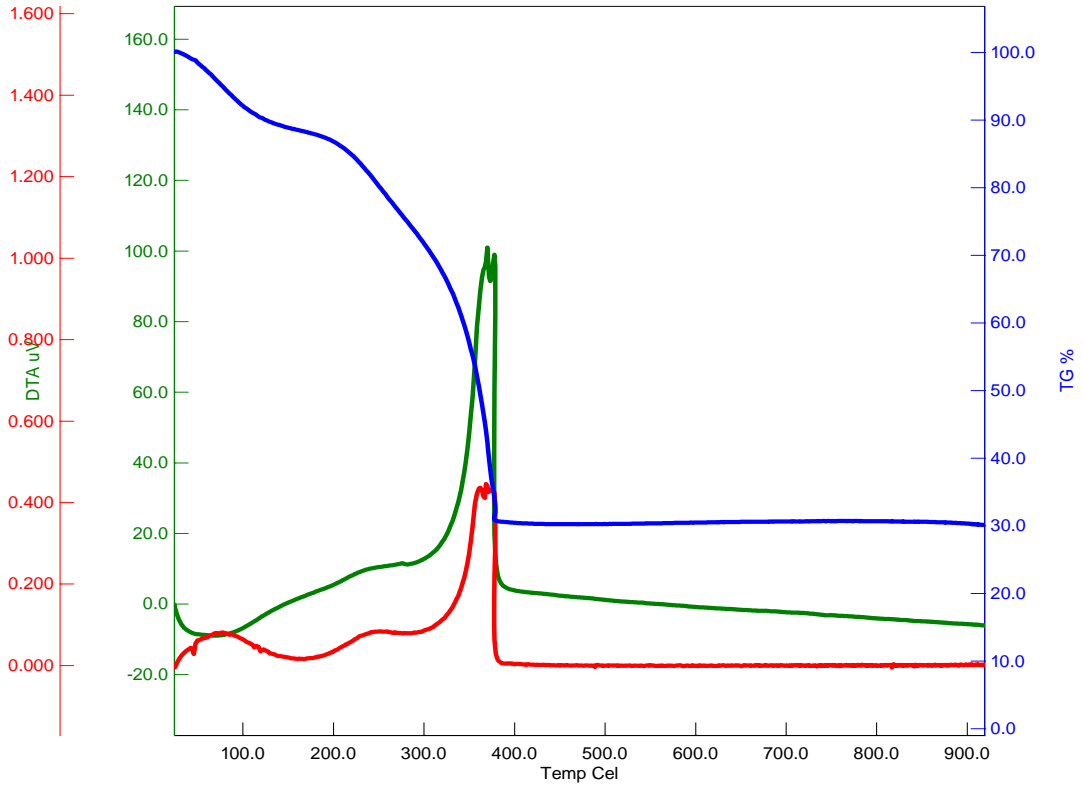
**Şekil 3.37.** [Mn(BADAH)]·3H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri

İki basamakta bozunan [Co(BADAH)]·2,5H<sub>2</sub>O kompleksinin termik analiz eğrileri Şekil 3.38’de verilmektedir. İlk basamakta 37-129 °C aralığında kompleks sahip olduğu 2,5 mol suyu kaybeder. Bu su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %10,6 hesaplanan kütle kaybı ise %10,4 ’tür. Susuz kompleks 153-382 °C sıcaklık aralığında bozunurken 237 °C ve 372 °C de iki ekzotermik pik vermekte ve CoO oluşturarak bozunmaktadır (bulunan % 70,8 hesaplanan % 72,2). Gözlenen toplam ağırlık azalması %81,4 bulunan %82,6 hesaplanan olmak üzere değerler uyum içerisinde.



**Şekil 3.38.** [Co(BADAH)]·2,5 H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri

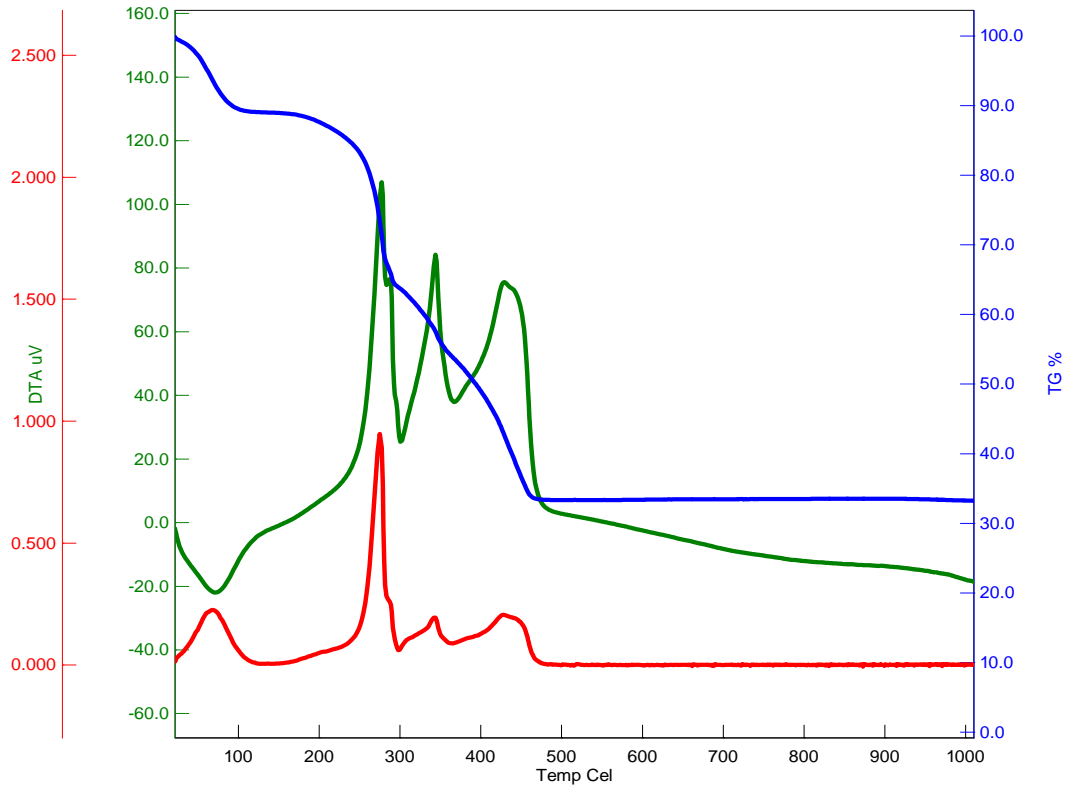
İki basamakta bozunan nikel kompleksinin termik analiz eğrisi Şekil 3.39'da verilmektedir. Bu bozunmanın birinci basamağında 44-123 °C aralığında sahip olduğu üç mol suyu kaybederek 67 °C'de endotermik pik vermektedir. 3 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %9,6 hesaplanan kütle kaybı ise %10,1 dir. İkinci basamakta suyu uzaklaşmış kompleks 166-393 °C sıcaklık aralığında bozunurken 248 °C, 370 °C ve 378 °C de üç ekzotermik pik vermekte ve NiO oluşturarak bozunmaktadır (bulunan %60,2 hesaplanan %61,5). Gözlenen toplam ağırlık azalması %70 bulunan %71,6 hesaplanan olmak üzere değerler uyum içerisinde.



**Şekil 3.39.**  $[\text{Ni}_2(\text{BADAH})(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksine ait termik analiz eğrileri

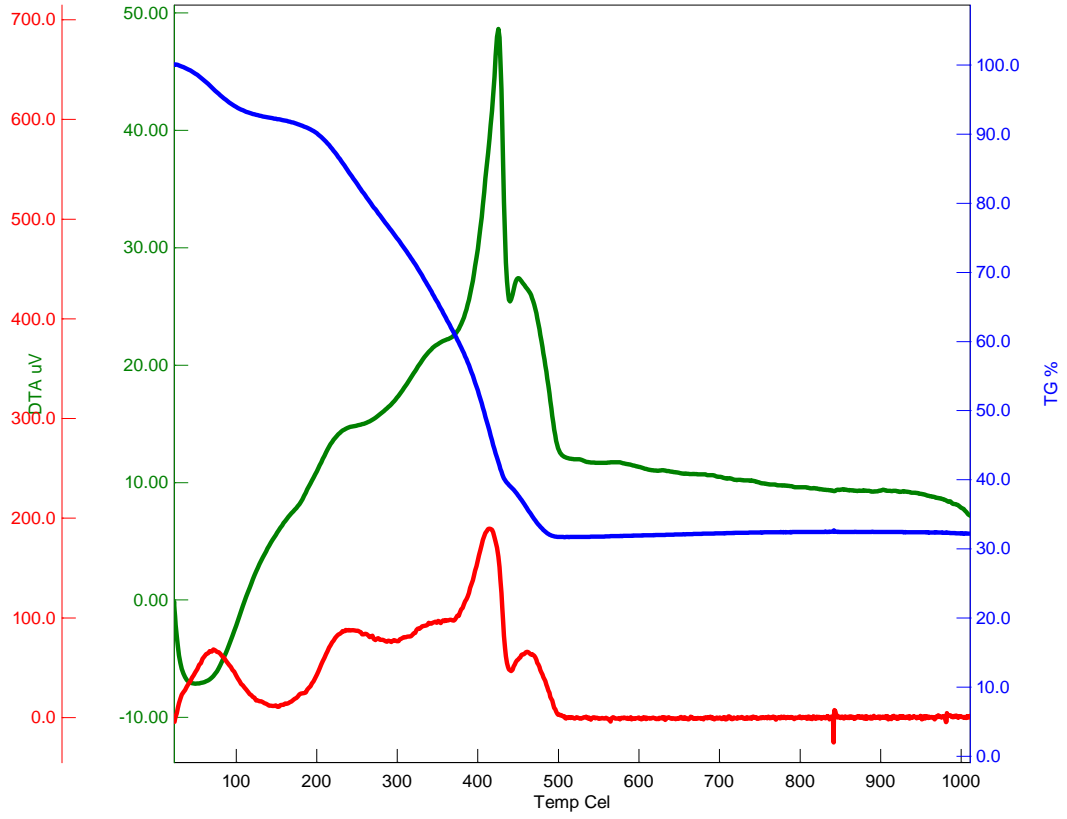
$[\text{Cu}_2(\text{BADAH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  kompleksin bozunması iki basamakta olmaktadır (Şekil 3.40). Bozunmanın ilk basamağında 35-124 °C aralığında kompleks sahip olduğu 1,5 mol suyu kaybetmektedir. Bir buçuk mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %8,3 hesaplanan kütle kaybı ise %7,3'dür. Susuz kompleks 164-474 °C sıcaklık aralığında bozunurken 277 °C, 344 °C ve 428°C de üç ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da CuO oluşturmaktadır (bulunan %58,4 hesaplanan % 60,5). Gözlenen toplam ağırlık azalması %66,7 bulunan %67,8 hesaplanan olmak üzere değerler oldukça birbirine yakındır.





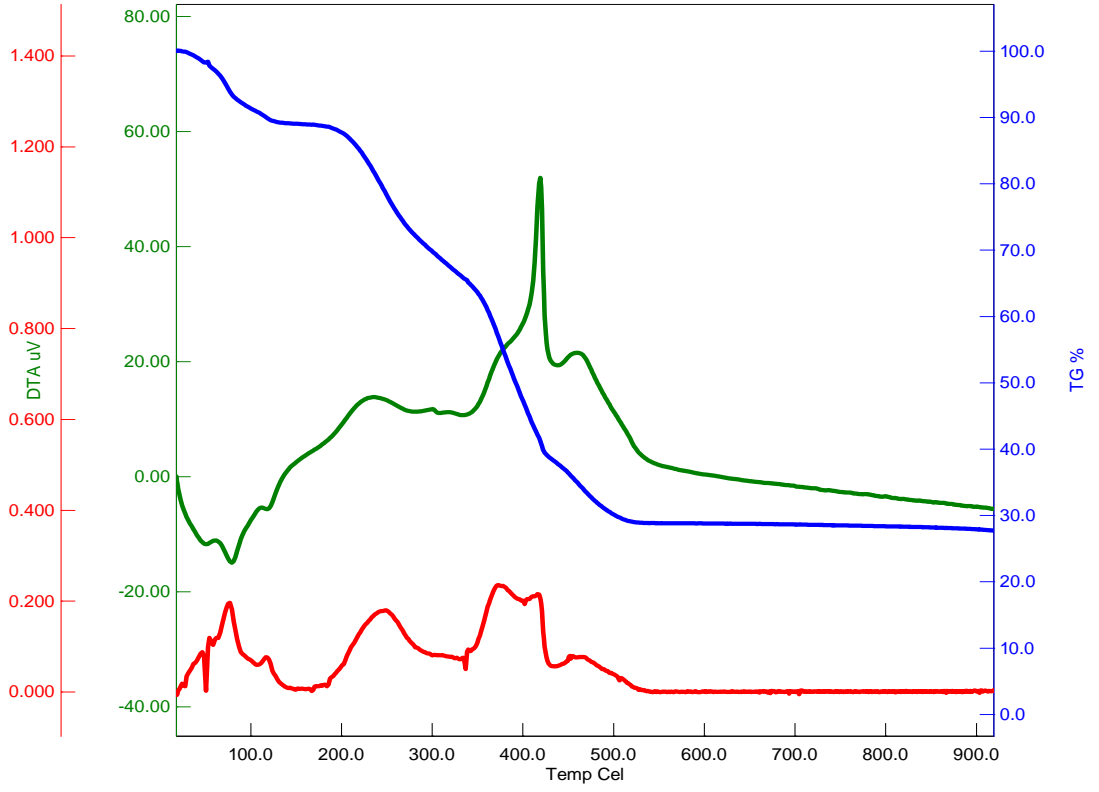
**Şekil 3.40.**  $[\text{Cu}_2(\text{BADAH})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  kompleksine ait termik analiz eğrileri

Şekil 3.41’de görülen termik analiz eğrisinden anlaşılacağı üzere kompleks iki basamakta bozunmaktadır. İlk basamakta 31-139 °C aralığında sahip olduğu 2 mol suyu kaybederek 70 °C de endotermik pik vermektedir. İki mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %6,8 hesaplanan kütle kaybı ise %7,3’dür. Sonraki basamakta ise susuz kompleks 167-509 °C sıcaklık aralığında bozunurken 236 °C, 426 °C ve 450 °C’de üç ekzotermik pik vermekte ve ZnO oluşturarak bozunmaktadır (bulunan %60,0 hesaplanan %62,0). Gözlenen toplam ağırlık azalması %67,3 bulunan %68,8 hesaplanan olmak üzere değerler uyum içerisindedir.



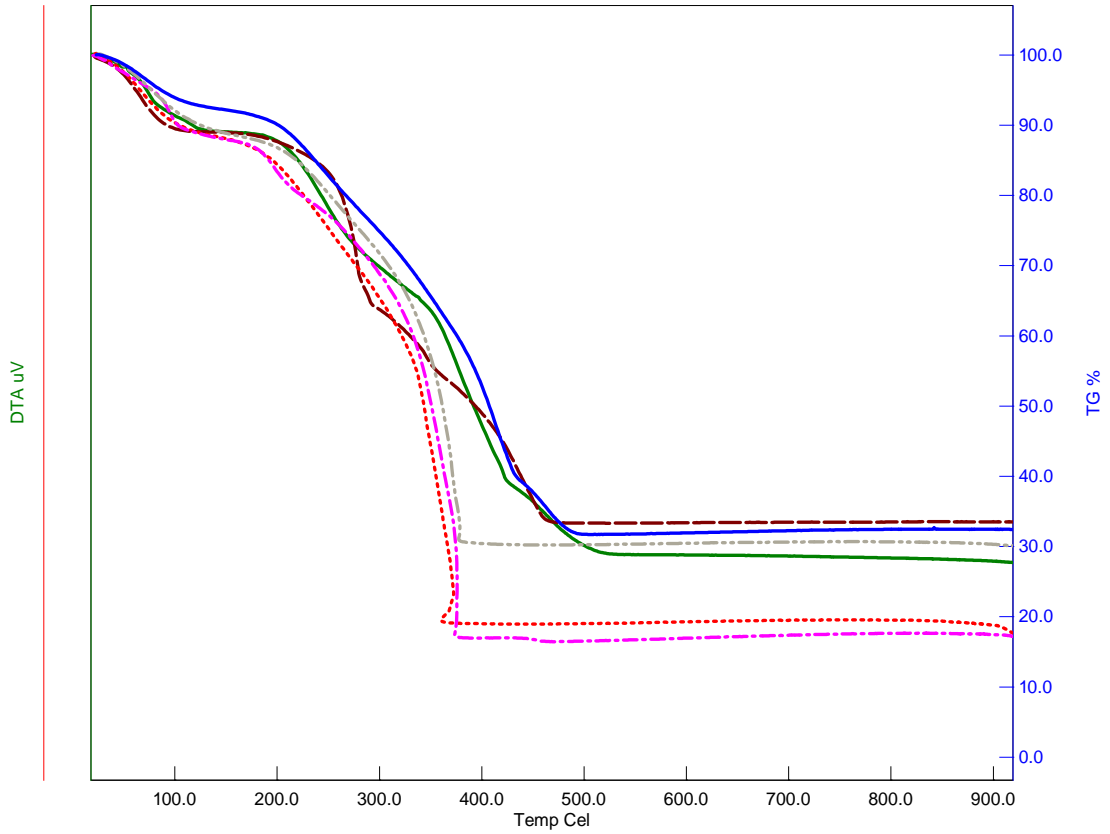
**Şekil 3.41.**  $[Zn_2(BADAH)(OH)_2(H_2O)_2]$  kompleksine ait termik analiz eğrileri

Bu kompleks de diğer komplekslerde olduğu gibi iki basamakta bozunmaktadır. (Şekil 3.42) Birinci basamakta 81-140 °C aralığında sahip olduğu 1 mol suyu kaybederek 117 °C de endotermik pik vermektedir. Bir mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı %4,0 hesaplanan kütle kaybı ise % 3,9'dur. İkinci basamakta susuz kompleks 140-550 °C sıcaklık aralığında bozunurken 235 °C, 419 °C ve 459 °C de üç ekzotermik pik vermektedir. Kalan madde olarak da CdO oluşturarak bozunmaktadır (bulunan %60,3 hesaplanan %64,5). Gözlenen toplam ağırlık azalması %64,3 bulunan %68,4 hesaplanan. Sonuçlar verilerden de anlaşılacağı üzere uyum içerisindedir.



**Şekil 3.42.** [Cd (BADAH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri

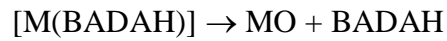
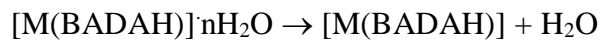
Bütün kompleksler için termogravimetrik eğri Şekil 3.43’de verilmiştir. Bu eğrilerden, kalan madde miktarları dikkate alındığında diğer yöntemler kullanılarak belirlenen M/L oranının Mn, Co ve Cd metallerinde (1/1) olduğu Ni, Cu ve Zn metallerinde ise (1/2) olduğu kolaylıkla görülmektedir.



- [Cd(BADAH)]·H<sub>2</sub>O    ■ [Cu<sub>2</sub>(BADAH)]·2H<sub>2</sub>O    ■ [Co(BADAH)]·2,5H<sub>2</sub>O  
■ [Mn(BADAH)]·3H<sub>2</sub>O    ■ [Ni<sub>2</sub>(BADAH)(OH)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O  
■ [Zn<sub>2</sub>(BADAH)(OH)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)]

**Şekil 3.43.** K2BADAH'ın metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması

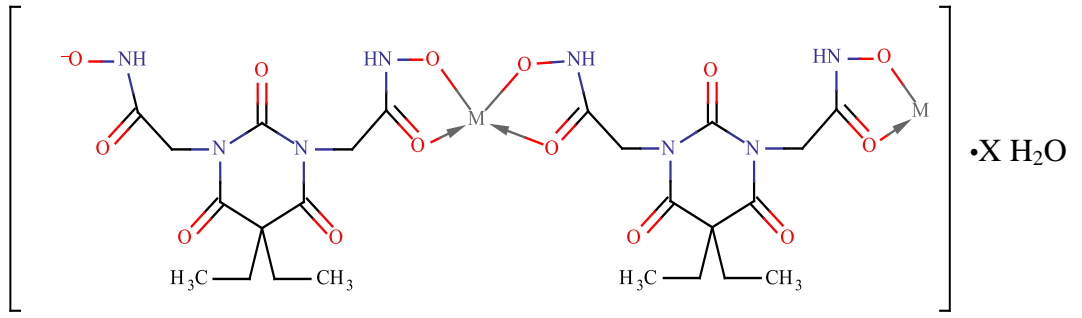
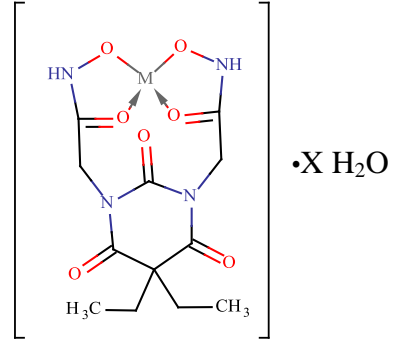
Bu çalışmalar ışığında komplekslerin termik olarak aşağıdaki gibi bozulduğu sonucuna varıldı:



**Tablo 3.12.** K<sub>2</sub>BADAH ve metal kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG)

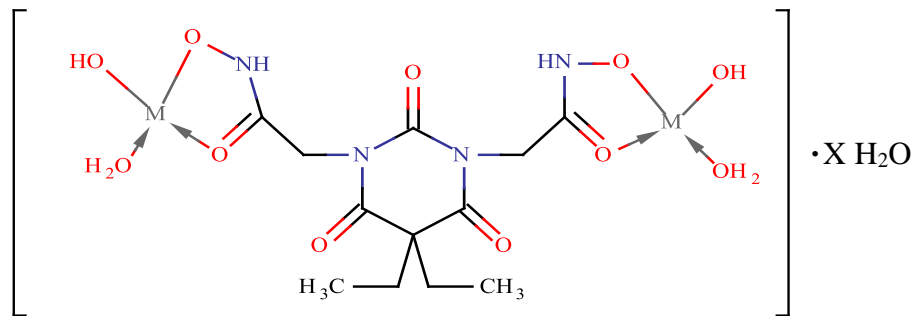
Bileşikler	Bozunma basamağı	Sıcaklık aralığı (°C)	DTG <sub>max</sub> (°C)	Ayrılan grup	Ağırl. kaybı % Bulun. Hesapl.	Topl. kayıp % Bulun. Hesapl.	Bozunma ürünü		
[Mn(BADAH)]·3H <sub>2</sub> O	1	38-116	96(+)	3H <sub>2</sub> O	12	12,3	[Mn(BADAH)]		
	2	165-393	204(-),376(-)	BADAH-O	71,4	71,5	83,4	83,8	MnO
[Co(BADAH)]·2,5H <sub>2</sub> O	1	35-129	67(+)	2,5H <sub>2</sub> O	10,6	10,4			[Co(BADAH)]
	2	153-382	237(-),372(-),	BADAH-O	70,8	72,2	81,4	82,6	CoO
[Ni <sub>2</sub> (BADAH)(OH) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O	1	44-123	74(+)	3H <sub>2</sub> O	9,8	10,1			[Ni <sub>2</sub> (BADAH)]
	2	164-474	248(-),370(-),378(-)	BADAH	60,2	61,5	70,0	71,6	2NiO
[Cu <sub>2</sub> (BADAH)]·2H <sub>2</sub> O	1	35-124	71(+)	2H <sub>2</sub> O	8,3	7,3			[Cu <sub>2</sub> (BADAH)]
	2	164-474	277(-),344(-),428(-)	BADAH-O <sub>2</sub>	58,4	60,5	66,7	67,8	2CuO
[Zn <sub>2</sub> (BADAH)(OH) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	1	31-139	70(+)	2H <sub>2</sub> O	7,3	6,8			[Zn <sub>2</sub> (BADAH)]
	2	167-509	236(-),426(-),450(-)	BADAH	60	62,0	67,3	68,8	2ZnO
[Cd(BADAH)]·H <sub>2</sub> O	1	81-140	117(+)	H <sub>2</sub> O	4,0	3,9			[Cd(BADAH)]
	2	140-550	235(-),419(-),459(-)	BADAH-O	60,3	64,5	64,3	68,4	CdO

Bu bulgular ve tartışmalar sonucunda; Mn, Co ve Cd kompleksleri için monomerik (a) ve polimerik (b) yapıları, Ni ve Zn kompleksleri için de verilen monomerik (c) yapı önerildi (Şekil 3.44).



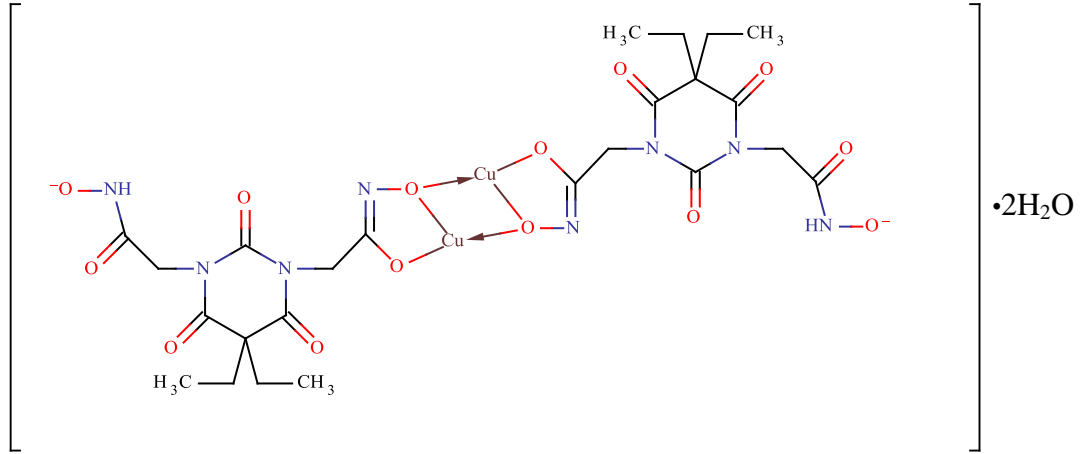
M: Mn, Co, Cd

X: 3; 2,5; 1



M: Ni, Zn

X: 1, 0



**Şekil 3.44.** BADAH'ın metal komplekslerinin önerilen yapıları

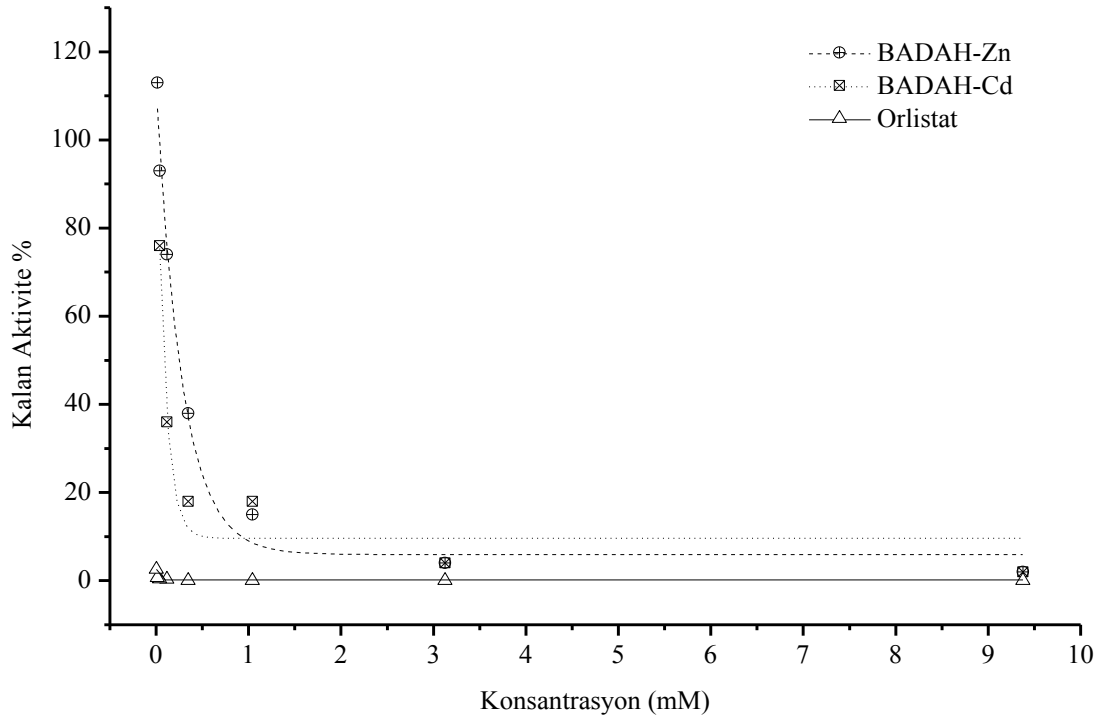
Bunlara ek olarak bakır kompleksinin manyetik momentinin düşük çıkması ve IR'de  $1559\text{ cm}^{-1}$ 'de enolik hidroksamik asitin C=N grubuna ait pikin görülmesi nedeniyle bakır kompleksi için yukarıdaki yapı önerilmiştir. Burada manyetik momentin düşük çıkma sebebi, metalin oksijen köprüleri oluşturması sonucunda bakır atomlarının elektron değiş-tokuşuyla az da olsa elektronlarını eşleme ihtimalidir.

### 3.2.5. $\text{K}_2\text{BADAH}$ ve Metal Komplekslerinin Lipaz İnhibisyonu

Bütün bileşiklerin pankreatik lipaz aktivitesi incelendi ve  $[\text{Zn}(\text{BADAH})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ile  $[\text{Cd}(\text{BADAH})]\cdot \text{H}_2\text{O}$  nin değişik konsantrasyonlarda anti-lipaz aktivitesi gösterdiği görülmüştür. Diğer bileşikler için önemli bir inhibisyon aktivitesi görülmemiştir. Doza bağlı pankreatik lipaz aktivitesi Şekil 3.45'de gösterilmiştir. Aktivitesi bakılan bileşikler içerisinde  $[\text{Cd}(\text{BADAH})]\cdot \text{H}_2\text{O}$  en iyi anti-lipaz etkisi gösteren bileşiktir. Bileşik pankreatik lipaz aktivitesini 0,72 mM, 2,18 mM, 6,54 mM konsantrasyonlarında sırasıyla %82, %96, %98 inhibe etmiştir. Anti-obezite ilacı olarak kullanılan ve yaygın olarak pankreatik lipaz inhibitörü olarak bilinen Orlistat aynı konsantrasyonlarda % 99 inhibitör etki göstermiştir. Orlistat ve sentezlenen bileşiklerin  $\text{IC}_{50}$  ve  $\text{K}_i$  değerleri Tablo 3.13'de verilmiştir. Orlistat sadece anti-obezite tedavisi için onaylanmıştır ancak bazı yan etkileri bulunmaktadır. Sentezlenen  $[\text{Cd}(\text{BADAH})]\cdot \text{H}_2\text{O}$  bileşiği yüksek konsantrasyonlarda Orlistat'a alternatif olabilecek derecede etkin aktivite göstermiştir.

**Tablo 3.13.** Sentezlenen bileşiklerin pankreatik lipaza karşı inhibitör etkileri

Bileşikler	% Kalan aktivite	IC <sub>50</sub> (mM)	K <sub>i</sub> (mM)
Kontrol	% 100±% 9		
Orlistat		5,4x10 <sup>-4</sup>	5,4x10 <sup>-5</sup>
[Mn(BADAH)].3H <sub>2</sub> O	% 39 ± % 19,8		
[Co(BADAH)].2,5H <sub>2</sub> O	% 5 ± % 1,2	0,14	0,014
[Ni(BADAH)].3H <sub>2</sub> O	% 53 ± % 13,0		
[Cu(BADAH)].H <sub>2</sub> O	% 79 ± % 15,0		
[Zn(BADAH)].2H <sub>2</sub> O	% 3 ± % 1,1	0,16	0,016
[Cd(BADAH)].H <sub>2</sub> O	% 10 ± % 2,8	0,056	0,006
K <sub>2</sub> BADAH	% 63 ± % 8,9		



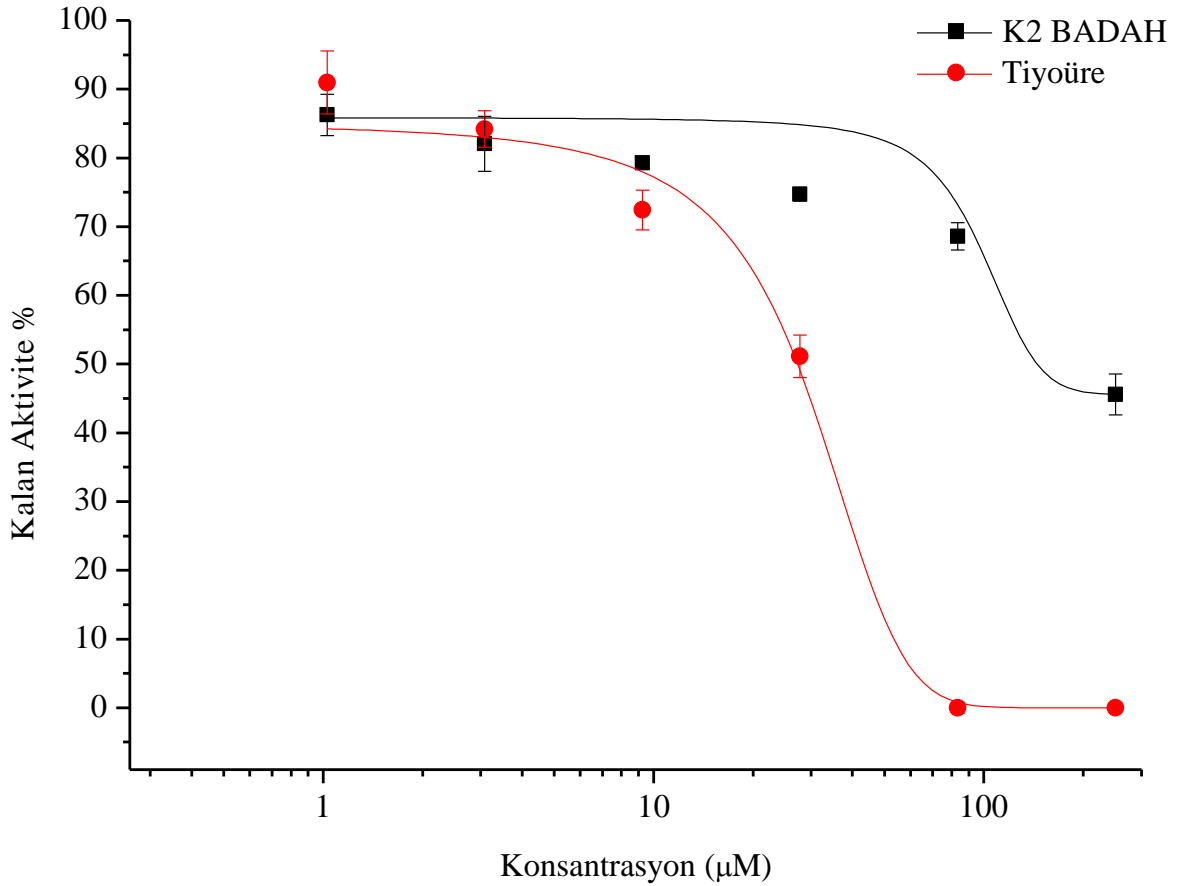
**Şekil 3.45.** [Zn(BADAH)].2H<sub>2</sub>O ve [Cd(BADAH)].H<sub>2</sub>O bileşiklerinin doza bağlı pankreatik lipaz aktivitesi



Tablo 3.13'e bakıldığında 3 bileşik inhibisyona neden olduğu halde grafikte 2 bileşik gösterilmiştir. Bunun sebebi düşük konsantrasyonlarda  $[\text{Co}(\text{BADAH})].2,5\text{H}_2\text{O}$  bileşiğinin diğerleri ile aynı oranda inhibisyon göstermemiş olmasıdır.

### 3.2.6. $\text{K}_2\text{BADAH}$ 'ın Üreaz İnhibisyonu

Sentezlenen bileşikler arasında suda çözülebilen  $\text{K}_2\text{BADAH}$  bileşiğinin fasulye bitkisinden alınan üreaza karşı inhibisyon etkisi test edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda sentezlenen  $\text{K}_2\text{BADAH}$  bileşiğinin orta seviyede inhibisyona neden olduğu belirlenmiştir.  $\text{K}_2\text{BADAH}$  ile aynı konsantrasyonda ( $250 \mu\text{M}$ ) kullanılan standart inhibitör Tiyüre %99,9 inhibisyona neden olurken  $\text{K}_2\text{BADAH}$  bileşiği %55 inhibisyona neden olmuştur (Şekil 3.46).  $\text{K}_2\text{ADAH}$  bileşiğinin  $\text{IC}_{50}$  değeri  $99,52 \mu\text{M}$  iken standart inhibitör olan Tiyüre'nin  $\text{IC}_{50}$  değeri  $27,72 \mu\text{M}$  olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.46. Sentezlenen  $\text{K}_2\text{BADAH}$  bileşiği ve standart üreaz inhibitörü olan Tiyüre'nin konsantrasyona bağlı olarak değişen inhibisyon etkileri

#### 4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Başlangıç maddesi olarak ilaç etken maddeleri olan parasetamol ve barbital'den yola çıkarak ilk basamakta etilparasetamolasetat ve dietilbarbitalasetat, ikinci basamakta ise bunların hidroksumik asitleri olan parasetamolasetohidroksumikasit (PASAHA) ve potasyum barbitaldiasetohidroksamat ( $K_2BADAH$ ) sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları elementel analiz, manyetik moment, IR,  $^1H$ -NMR ve kütle spektroskopileri ve X-ışınları teknikleriyle aydınlatıldı. Bu yöntemlerle beklendiği gibi parasetamolun monohidroksumikasit, barbitalin ise dihidroksumat yapısında olduğu anlaşıldı. Parasetamolasetohidroksumik asit ve potasyum barbitaldiasetohidroksamatın pankreatik lipaz ve üreaz enzimine karşı inhibitör etkileri incelendi. Pankreatik lipaza karşı çok iyi etki göstermemelerine rağmen üreaz enzimine karşı monohidroksumikasit olan parasetamolasetohidroksumik asitin yüksek seviyede inhibisyona neden olduğu belirlendi. Parasetamolasetohidroksumik asit ile aynı konsantrasyonda (250  $\mu M$ ) kullanılan standart inhibitör Tiyüre %99,9 inhibisyona neden olurken parasetamolasetohidroksumik asit bileşiğinin %94 inhibisyona neden olduğu görüldü. Bunun yanında parasetamolasetohidroksumik asit bileşiğinin standart inhibitör olan Tiyüreye göre düşük konsantrasyonlarda daha etkili olduğu belirlendi. Sentezlenen diğer bileşiğin, potasyum barbitaldiasetohidroksamat, ise orta seviyede (%55) inhibisyona neden olduğu belirlendi.

Bu yeni bileşikler ligant olarak kullanılarak çeşitli metal kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerin de yapıları elementel analiz, IR spektroskopisi, termik analiz ve manyetik moment teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Parasetamolasetohidroksamat'ın metal komplekslerinde M/L oranı 1:1 iken potasyum barbitaldiasetohidroksamat'da M/L oranı Mn, Co, Cd, metallerinde 1:1; Ni, Cu, Zn metallerin de ise 1:2 olduğu anlaşıldı. Komplekslerin IR spektrumlarında, ligantlara ait pikler gözlemlendi. Bu piklerdeki değişimlere bakılarak kompleksleşmelerin hidroksumat oksijenleri ve hidroksumat karbonili (eksi yüklü ve karbonil oksijenleri) üzerinden olduğu anlaşıldı. Komplekslerin manyetik duyarlık çalışmaları yapılarak spin manyetik momentleri hesaplandı. Termik bozunmaları TG, DTG ve DTA teknikleriyle incelendi. Komplekslerin bozunma mekanizmaları belirlendi. Sıcaklık artışı ile birlikte komplekslerde öncelikle hidrat sularının uzaklaştığı ve ardından ligantın ayrıldığı ve metal oksitlerin oluştuğu anlaşıldı. Ayrıca komplekslerin pankreatik lipaza karşı inhibitör aktivitesi incelendi ve  $[Co(PASAH)].H_2O$ ,  $[Zn(PASAH)].H_2O$ ,

[Ni(PASAH)].H<sub>2</sub>O, [Zn<sub>2</sub>(BADAH)].2H<sub>2</sub>O, [Cd(BADAH)].H<sub>2</sub>O, [Co(BADAH)].2,5H<sub>2</sub>O, komplekslerinin yüksek seviyede inhibisyon gösterdiği görüldü.

Elde edilen sonuçlara göre mümkün olan monomerik, dimerik ve polimerik yapılar önerildi.

Tez çalışması kapsamında, literatüre iki adet hidroksamik asit ve bunların altışar adet metal kompleksi olmak üzere toplam ondört adet yeni bileşikler eklenmiştir. Sentezlenen bileşikler literatürde var olmayan orjinal bileşiklerdir. Bunların birkaç biyolojik aktivitesi incelenmiş olmasına rağmen anti-mikrobiyal, anti-bakteriyal, anti oksidan ve histondeasetilaz enzimi inhibisyon çalışmaları yapılabilir, bu çalışmaların tıbbi ve biyolojik sahalardaki kullanımı araştırılabilir.

## 5. KAYNAKLAR

- Akoh, C.C. and Mi, D.B., 1998.** Microbial Lipases and Enzymatic Interesterification, Food Lipids Chemistry, Nutrition and Biotechnology, Marcel Deccer, Inc, New York p. 641-698,
- Almenara, J., Rosato, R. and Grant S., 2002.** Synergistic Induction of Mitochondrial Damage and Apoptosis in Human Leukemia Cells by Flavopiridol and the Histone Deacetylase Inhibitor Suberoylanilidehydroxamic Acid, *Leukemia*, 16, 1331-1343.
- Amber, L.M. and Özcan, S., 2003.** Glucose regulates insulin gene transcription by hyperacetylation of histone H4, *J. Biol. Chem.*, 278, 22, 19660-19666.
- Anzick, S.L. v.d., 1997.** A Steroid Receptor Coactivator Amplified in Breast and Ovarian Cancer, *Science*, 277, 965-968.
- Bernhard, D., Ausserlechner, M.J., Tonko, M., Löffler, M., Hartmann, B.L., Csordas, A. and Kofler, R., 1999.** Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitors sodium butyrate in human leukemic lymphoblasts, *FASEB J.*, 13.
- Brown, D.A., McKeith, D. and Glass, W.K., 1979.** Transition Metal Complexes of Monohydroxamic Acids, *Inorganica Chimica Acta*, 35, 5-10.
- Budari, S., (1996).** Acetaminophen, *The Merck Index- encyclopedia of chemicals, Drugs and Biologicals*, s. 9.
- Carissimi, M., 1962** Barbiturici Alogenati. *Farmaco. Edizione scientifica*. 17(6): 390-413.
- Chakrabarti, R., 2009.** Pharmacotherapy of obesity: Emerging Drugs and Targets, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 13, 195–207.
- Chatterjee, B., 1978** Donor Properties of Hydroxamic Acids, *Coordination Chemistry Reviews*, 26, 281-303.
- Cheng, Y.C. and Prusoff, W.H. 1973** Relationship between the inhibition constant (K<sub>i</sub>) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I<sub>50</sub>) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol*;22:3099–108.
- Colagiuri, S., 2010.** Diabetes: Therapeutic options *Diabetes Obesity and Metabolism*, 12, 463–473, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01182.x.
- Cotes, K. and Dhouib, R., 2007.** Characterization of an exported monoglyceride lipase from *Mycobacterium tuberculosis* possibly involved in the metabolism of host cell membrane lipids, *Biochemical Journal*, 408, 3, 417–427.
- Covanci, A., Telford J., Giudice L., Del G., Parsonnet J. and Rappuoli R., 1999.** *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*, 284, 1328-1333.

- Craven, R. and Zimmer, S.G.,2010.** *Gynecologic Oncology*, 116 ,126–130.
- Daniel, J., Deb, C. and Dubey, V.S., 2004.** Induction of a novel class of diacylglycerol acyltransferases and triacylglycerol accumulation in *Mycobacterium tuberculosis* as it goes into a dormancy-like state in culture. *Journal of Bacteriology*, 186, 15, 5017-5030.
- Deb, C., Daniel, J., Sirakova, TD, Abomoelak, B, Dubey, VS and Kolattukudy, PE.,2006.** A novel lipase belonging to the hormone-sensitive lipase family induced under starvation to utilize stored triacylglycerol in *Mycobacterium tuberculosis*, *The Journal of Biological Chemistry*, 281, 7, 3866–3875.
- Delorme, V., Diomandé, SV., Dedieu, L., Cavalier, J-F. and Carrière, F., 2012.** MmPPOX Inhibits *Mycobacterium tuberculosis* Lipolytic Enzymes Belonging to the Hormone-Sensitive Lipase Family and Alters Mycobacterial Growth. *PLoS ONE* 7(9), e46493, DOI:10.1371/journal.pone.0046493.
- Deroanne, C.F. v.d., 2002.** Histone Deacetylases Inhibitors as Anti-Angiogenic Agents Altering Vascular Endothelial Growth Factor Signaling. *Oncogene*, Vol. 21, 427-436.
- Dietrich, C.S., Greenberg, V.L., DeSimone, C.P., Van Nagell, J.R. and Sigel, H., 1978.** *Metal Ions in Biological Systems*, vol.7, Dekkar, New York.
- El-Obeid, H.A. and Al-Badr, A.A., 1985.** Acetaminophen. *Analytical profiles of drug substances*, Volume 14, s. 552-553.
- Fairbrother, J.E., (1974).** *Analytical profiles of drug substances*, Vol. 3, s. 1-109.
- Finnin, S. M., Donigian, R. J., Cohen, A., Rifkind, A. R., Marks, A. P., Breslow, R. and Pavletich, P. N., 1999.** Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors, *Nature*, 401, 188-193.
- Gao, S., Weng, Z.Q. and Liu, S.X. 1998.** Synthesis and Characterization of four novel Monooxovanadium(V) Hidrazone Complexes with Hydroxamate or Alkoxide Ligand, *Polyhedron*, 17, 3595-3606.
- Griffith, D M., Szócs, B., Keogh,T., Suponitsky, K.Y.,Farkas,E., 2011.** Suberoylanilide hydroxamic acid, a potent histone deacetylase inhibitor; its X-ray crystal structure and solid state and solution studies of its Zn(II), Ni(II), Cu(II) and Fe(III) complexes
- Ho, C.Y., Strobel, E., Ralbovsky, J.and Galemno, R. A., 1995.** *J. Org. Chem.*, 70, 4873.
- Hockly, E., Richon, M. V., Sathasivam, Steffan, S. J.,Marsh, L. J., Lewis, M. C., Marks, A. P. and Bates, P. G.,2003.**Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, ameliorates motor deficits in a mouse model of Huntington's disease, *PNAS*, 100, 4, 2041-2046.

- Huang, L. and Pardee, A. B., 2000.** Suberoylanilidehydroxamic Acid as a Potential Therapeutic Agent for Human Breast Cancer Treatment, *Mol. Med.*, 6, 849-866.
- Imamura-Takigawa, H., Sekine, T., Murata, M., Takayama, K., Nakazawa, K. and Nakagawa, J., 2003.** Stimulation of glucose uptake in muscle cells by prolonged treatment with scriptide, a histone deacetylase inhibitor, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67, 7, 1499-1509.
- Jedner, S.B., Schwöppe, H., Nimir H., Rompel, A., Brown, D.A. and Krebs, B., 2002.** *Inorganica Chimica Acta*, 340, 181-186.
- Kara, F. 2006.** Üreazın alginat-kitosan polielektrolit ve poli(akrilat-ko-akrilik asit)/k-karrogenan interpolimer komplekslerine immobilizasyonu. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, pp. 10-28, Ankara.
- Khairy, E.M., Shoukry, M.M., Khalil, M.M. and Mohamed, M.M.A., 1996.** Metal Complexes of Salicylhydroxamic Acid, *Transition Metal Chemistry*, 21, 176
- Kurihara, H., Asami, S., Shibata, H., Fukami, H. and Tanaka, T 2003** Hypolipemic effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinskaja in lipid-loaded mice. *Biological & pharmaceutical bulletin* 26, 383-385
- Korolkovas, A., 1988.** *Essentials of medicinal chemistry*, John Wiley Sons, Newyork, Cilt 1, s. 257.
- Krajewska, B., Zaborska, W. And Leszko, M., 2001.** *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 14, 101-110.
- Kramer, H. O., Göttlicher, M. and Heinzl, T., 2001.** Histone deacetylase as a therapeutic target, *Trends Endocrinol. Metab.*, 12, 7, 294-3
- Kraemer, S.M. 2005.** Iron oxide dissolution and solubility in the presence of siderophores. *Aquatic Science* 66: 3-18.
- Kraemer, Stephan M., Crowley, D. and Kretzschmar, R., 2006.** Siderophores in Plant Iron Acquisition: Geochemical Aspects. *Advances in Agronomy* 91: 1-46
- Lindemann, K. R. and Johnstone, W. R., 2004.** Histone deacetylase inhibitors: promising candidates for chemotherapeutic drugs, *Gene Ther. Mol. Biol.*, 8, 61-74.
- Malstrom, B.G., 1970.** *Biochemical Functions of Iron Deficiency*, Academic Press, NewYork.
- Marks, A. P., Miller, T. and Richon, V., 2003.** Histone deacetylases, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 3, 344-351.

- Marks, P.A., Rifkind, R.A., Richon, V.M., Breslow, R., Miller, T. and Kelly, W.K., 2001.** Histone Deacetylases and Cancer: Causes and Therapies. *Nature Reviews Cancer*, 1, 194-202, Doi:10.1038/35106079.
- Miller, A. T., Witter, J. D. and Belvedere, S.,2003.** Histone deacetylase inhibitors, *J. Med.Chem.*, 46, 24, 5097-5116.
- Miller, M.J. 2008.** Siderophores (microbial ironchelators) and siderophore-drug conjugates (new methods for microbially selective drug delivery).
- Mobley, H.L., Island, M.D. and Hausinger, R.P., 1995.** Molecular biology of microbial ureases. *Microbiol. Rev.*, 59. 451-480.
- Munster, P.N., Rosen, N., Rifkind, R.A., Marks, P.A. and Richon, V.M. 2001.** The Histone Deacetylase Inhibitor Suberoylanilidehydroxamic Acid Induces Differentiation of Human Breast Cancer Cells, *Cancer Res.*, 61, 8492-8497.
- Nagumo, T., Takaoka S., Yoshiba S, Ohashi M., Shirota T., Hatori M., Isobe T., Nebbioso, A., Clarke, N., Voltz, E., Germain, E., Ambrosino, C., Bontempo, P., Alvarez, R., Schiavone, M. E., Ferrara, F., Bresciani, F., Weisz, A., Lera, R. A., Gronemeyer, H. and Altuccini, L., 2005.** Tumor-selective action of HDAC inhibitors involves TRAIL induction in acute myeloid leukemia cells.
- Nielands,, J.B., 1974,** *Microbial Iron Metabolism*, Academic Press,New York.
- Neilands, J. B., 1995.** Siderophores: Structure and Function of Microbial Iron Transport
- Nwabueze, J.N.,1996.** Complexes of Iron(III) with Cyclopropanecarbo- and Cyclohexyl-acetohydroxamic Acids, *Transition Metal Chemistry*, 21,258-261.
- Nwabueze, J.N., 1997.** Complexes of Cyclocarbohydroxamic Acids with Cobalt(II), Nickel(II) and copper(II) *Transition Metal Chemistry*, 22, 123-125.
- Paiva, A.L., Balcao, V.M. and Malcata, F.X., 2000.** Kinetics and mechanisms of reactions catalyzed by immobilized lipases, *Enzyme and Microbial Technology*, 27, 187-204.
- Petersen, M., Fojan P. and Petersen, S.B., 2001.** How Do Lipases And Esterases Work: The Electrostatic Contribution *Journal of Biotechnology*, 85, 2, 119-131.
- Reddy, A.S., Kumar, M.S. and Reddy, G.R., 2000.** *Tetrahedron Lettters* , 41,6285-6288.
- Richon, V.M. and O'Brien, J.P., 2002.** Histone Deacetylase Inhibitors: A New Class of Potential Therapeutic Agents for Cancer Treatment, *Clinical Cancer Res.*, 8, 622-664.

- Richon, V.M. v.d., 2000.** Suberoylanilidehydroxamic Acid, An Inhibitor of Histone Deacetylase, Suppresses the Growth of Prostate Cancer Cells in Vitro and in Vivo, *Cancer Res.*, 60, 5165-5170.
- Rosato, R. R. and Grant, S., 2005.** Histone deacetylase inhibitors: insights into mechanisms of lethality, *Expert Opin. Ther. Targets*, 9, 4, 809-824.
- Ruefli, A.A., Bernhard, D., Tainton, K.M., Smyth, M.J. and Johnstone, R.W., 2002.** Suberoylanilidehydroxamic Acid Overcomes Multidrug Resistance and Induces Cell Death in P-Glycoprotein-Expressing Cells, *Int. J. Cancer*, 99, 292-298.
- Santana, M.D., Garcia, G., Perez, J., Molins, E. and Lopez, G., 2001.** Mononuclear Hydroxamate Five-coordinate Nickel(II) Complexes: Structural and Spectroscopic Characterization, *Inorg. Chem.*, 40, 5701-5703.
- Sneader, W., 2005.** *Drug Discovery*. John Wiley and Sons. pp. 369.
- Chocholova, L., Radil-Weiss T., 1971.** Effect of allobarbitol on focal epilepsy in rats. *Physiologia Bohemoslovaca.*;20(4):325-34.
- Sergent, T., Vanderstraeten, J., Winand, J., Beguin, P., Schneider, Y., 2012.** Phenolic Compounds and Plant Extracts as Potential Natural Anti-obesity Substances, *Food Chemistry*, 1, 68–73.
- Somoza, R. J., Skene, J. R., Katz, A. B., Mol, C., Ho, D. J., Jenninhs, J. A., Luong, C., Arvai, A., Buggy, J. J., Chi, E., Tang, J., Sang, CB., Verner, E., Wynands, R., Leahy, M. E., Dougan, R. D., Snell, G., Navre, M., Knuth, W. M., Swanson, V. R., McRee, E. D. and Tari, W. L., 2004.** Structural snapshots of human HDAC 8 provide insights into the class I histone deacetylases, *Structure*, 12, 1325-1334.
- Strobl, J. S., Nikkhah, M. and Agah, M., 2010.** *Biomaterials* ,31, 7043-7050.
- Tachikawa, T. and Shintani, S., 2009.** *Oral Oncology*, 45 ,766–770.
- Tanakol, R., 2003.** Obezite Tedavisinde Orlistat, *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, (Suppl. 2) : 87-97.
- Tang, S. v.d., 2002.** Evidence that Arachidonate 15-lipoxygenase 2 is a Negative Cell-cycle Regulator in Normal Prostate Epithelial Cells, *J. Biol. Chem.*, 18, 16189-16201.
- Taddei, A., Roche, D., Bickmore, W.A. and Almouzni, G., 2005.** The effects of histone deacetylase inhibitors on heterochromatin: implications for anti-cancer therapy? *EMBO Reports*, 6, 6, 520–524.



- Thenaa Said, K., Ricardo, C.B., Raghu, S. and Daniel, M., 2001.** Mechanisms of Suberoylanilidehydroxamic Acid Inhibition of Mammary Cell Growth, *Breast Cancer Res.*, 3, 122-133.
- Tüzün C., (1975).** Aromatik bileşikler, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi yayınları Sayı 117, s. 161.
- Ün R., 1990.** Organik Kimya, İstanbul Üniversitesi yayını, s. 273.
- Vannini, A., Volpari, C., Filocamo, G., Casavola, C. E., Brunetti, M., Renzoni, D., Chakravarty, P., Paolini, C., Francesco, D. R., Gallinari, P. and Steinkühler, C., 2004.** Crystal structure of a eukaryotic zinc-dependent histone deacetylase, human HDAC 8, complexed with hydroxamic acid inhibitors, *PNAS*, 101, 42, 15064-15069.
- Verger, R., 1997.** Interfacial Activation of Lipases: Facts and Artifacts”, *TIBTECH Reviews*, 15, 32-38.
- Wang, W. H., Köhler B., Cao F. Q. and Liu, L. H., 2008.** Molecular and physiological aspects of urea transport in higher plants. *Plant Sci.* 175, 467-477.
- Wang, W., Liu W., Wang Y., Li Y., Zhwng L. and Wang D., 2007.** *J. Inorg. Biochem.* 101, 297-304.
- Yılmaz, F. and Yılmaz, V T., 1999.** Thermal studies of transition metal complexes of acetylsalicylhydroxamic acid, *Thermochimica Acta*, 348, 139-146.
- Zhang, J., Ouyang, W., Li, J., Zhang, D. Yu., 2012** Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) inhibits EGF-induced cell transformation via reduction of cyclin D1 mRNA stability, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 263, 218-224.
- Zhou, X., Yang X.Y., and Popescu N.C., 2012.** Preclinical evaluation of combined antineoplastic effect of DLC1 tumor suppressor protein and suberoylanilide hydroxamic acid on prostate cancer cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 420, 325-330
- URL-1, 2013** ([http://www.unodc.org/images/bulletin\\_1957-01\\_1\\_pages004](http://www.unodc.org/images/bulletin_1957-01_1_pages004))
- URL-2, 2013** ([http://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/min/drugs/html/barbiturate\\_text.htm](http://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/min/drugs/html/barbiturate_text.htm))

## **ÖZGEÇMİŞ**

29.04.1987 tarihinde Trabzon'un Araklı ilçesinde doğdu. İlköğrenimini İstanbul Gaziahmetmuhtarpaşa ilköğretim okulunda, Liseyi Sağmalcılar Lisesi'nde okudu. 2006 yılında kazandığı Rize Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2010 yılında mezun oldu. 2011 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimine başladı.