

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

**YENİ MONO- VE DİHİDROKSAMİK ASİTLERİN VE METAL  
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**AYŞE YAVUZ YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. FATİH YILMAZ**

**TEZ JÜRİLERİ**  
**DOÇ. DR. HAKKI TÜRKER AKÇAY**  
**DOÇ. DR. İRFAN ACAR**

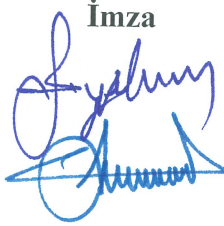


**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**RİZE 2016**  
**Her Hakkı Saklıdır**

T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ MONO- VE DİHİDROKSAMİK ASİTLERİN VE METAL  
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Prof. Dr. Fatih YILMAZ danışmanlığında, Ayşe YAVUZ YILDIZ tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 20/07/2016 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri üyeleri	Ünvanı Adı Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Fatih YILMAZ	
Üye	: Doç. Dr. İrfan ACAR	
Üye	: Doç. Dr. Hakkı Türker AKÇAY	

  
Prof. Dr. Selami SAŞMAZ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



## ÖNSÖZ

Yapılan tez çalışmam sırasında danışmanlığımı yürüten, beni yönlendiren, tüm bilgi ve deneyimlerini hoşgörüsüyle bana sunan değerli hocam Prof. Dr. Fatih YILMAZ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışması sırasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Özlem FAİZ, Yrd. Doç. Kaan KARAOĞLU, Kimyager Nuray BİLGİN, Kimyager Şafak CAM, Kimyager Sinem USTA, Kimyager Özge GÖKTEKİN'e ve tüm bölüm hocalarımıza teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca tüm öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

Ayşe YAVUZ YILDIZ

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Yeni mono- ve dihidroksamik asitlerin ve metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu” başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.  
.../.../....

AYŞE YAVUZ YILDIZ

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

## ÖZET

### YENİ MONO- VE DİHİDROKSAMİK ASİTLERİN VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

AYŞE YAVUZ YILDIZ

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Ana Bilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi  
Danışmanı: Prof. Dr. Fatih YILMAZ

Bu çalışmada parasetamol ve benzoilenüreden başlanarak parasetamolbütanohidroksamik asit, sodyum benzoilenüredibütanohidroksamat ve geçiş metal kompleksleri sentezlendi. Bileşiklerin spektroskopik, manyetik ve termik özellikleri ile bazı biyolojik aktiviteleri incelendi. Sentez bölümü iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada parasetamol ve benzoilenürenin bütanoetil esterleri, parasetamolbütanohidroksamik asit ve sodyum benzoilenüredibütanohidroksamata dönüştürüldü. İkinci aşamada ise metal tuzları ile ligantların sulu ortamdaki tepkimeleri ile metal kompleksleri hazırlandı. Ligantların ve komplekslerin yapıları, elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, Kütle spektroskopileri ve termik analiz çalışmalarıyla aydınlatıldı. Komplekslerin manyetik duyarlıkları ölçülerek spin manyetik momentleri hesaplandı. Çalışmalar sonucunda, metal:ligant oranı; parasetamolbütanohidroksamatın Ni ve Cd komplekslerinde 1:1, Cu ve Zn komplekslerinde ise 1:2, benzoilenüredibütanohidroksamatın bütün komplekslerinde 1:1 olduğu ve komplekslerin farklı sayılarda su molekülü içerdikleri bulundu.

2016, 91 sayfa

**Anahtar kelimeler:** Hidroksamik asit, Hidroksamik asit metal kompleksleri, anti kanser, HDAC inhibisyonu, lipaz inhibisyonu.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW MONO- AND DIHYDROXAMIC ACIDS AND METAL COMPLEXES

AYŞE YAVUZ YILDIZ

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

In this work, paracetamolbutanohydroxamic acid and sodium benzoylureabutanohydroxamate 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 benzoylurea were converted to paracetamolbutanohydroxamic acid and sodium benzoylureabutanohydroxamate. 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, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, and Mass spectroscopy 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 Cd and Ni, 1:2 Cu ve Zn complexes of the paracetamolbutanohydroxamate complexes and 1:1 for Cd and Ni, 1:2 Cu ve Zn complexes of the benzoylureaohydroxamate and all complexes contain different number of water molecules.

2016, 91 page

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

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ .....	II
ÖZET .....	III
ABSTRACT .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	XI
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	XII
1. GENEL BİLGİLER .....	1
1.1. Giriş .....	1
1.2. Hidroksamik Asitler .....	2
1.2.1. Hidroksamik Asitlerin Elde Edilişleri .....	2
1.2.2. Hidroksamik Asitlerin Tanınma Tepkimeleri .....	3
1.2.3. Hidroksamik Asitlerin Asitliği .....	3
1.2.4. Hidroksamik Asitlerin Ligant Davranışları ve Metal Kompleksleri .....	6
1.2.5. Hidroksamik Asitlerin Kullanım Alanları .....	8
1.2.5.1. Hidroksamik Asitlerin HDAC İnhibitörü Olarak Kullanımı .....	8
1.2.5.2. Hidroksamik Asitlerin Üreaz İnhibitörü Olarak Kullanımı .....	10
1.2.5.3. Hidroksamik Asitlerin Lipaz İnhibitörü Olarak Kullanımı .....	11
1.2.5.4. Hidroksamik Asitlerin Tirosinaz İnhibitörü Olarak Kullanımı .....	14
1.3. Literatür Özeti .....	15
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	21
2.1. Materyal .....	21
2.1.1. Kullanılan Başlangıç Maddeleri ve Özellikleri .....	21
2.1.1.1. Parasetamol ve Özellikleri .....	21
2.1.1.2. Benzoilenüre ve Özellikleri .....	22
2.1.2. Kullanılan Cihazlar .....	23
2.1.3. Deneysel Teknikler .....	24
2.1.3.1. IR Spektroskopisi .....	24
2.1.3.2. NMR Spektroskopisi .....	24
2.1.3.3. Kütle Spektroskopisi .....	24

2.1.3.4.	Termik Analiz .....	25
2.2.	Çalışmanın Amacı .....	25
2.3.	Metot.....	25
2.3.1.	Ligantların Sentezi.....	26
2.3.1.1.	4-(parasetamol)etilbütanoat Sentezi (etil 4-(4-asetamidofenoksi)bütanoat) ( <i>ParasEB</i> ) .....	26
2.3.1.2.	4-(parasetamol)bütanohidrosamik Asit Sentezi (4-(4-asetamidofenoksi)-N-hidroksibütanamit) ( <i>ParasBHA</i> ) .....	27
2.3.1.3.	(Benzoilenüre)di(etilbütanoat) Sentezi (etil 4-[1-(4-etoksi-4-oksobutil)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il]bütanoat) ( <i>BUDEB</i> ) .....	27
2.3.1.4.	Disodyum (benzoilenüre)dibütanohidroksamat Sentezi ( <i>Na<sub>2</sub>BUDBH</i> ) .....	28
2.3.2.	Komplekslerin Sentezi.....	29
2.3.2.1.	<i>ParasBHA</i> Komplekslerinin Sentezi .....	29
2.3.2.2.	<i>BUDBHA</i> Komplekslerinin Sentezi.....	29
2.3.3.	Ligant ve Komplekslerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	30
2.3.3.1.	HDAC İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi .....	30
2.3.3.2.	Üreaz İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi .....	31
2.3.3.3.	Pankreatik Lipaz İnhibisyonu .....	32
2.3.3.4.	Tirosinaz İnhibisyonu .....	33
3.	BULGULAR .....	34
3.1.	<i>ParasEB</i> Molekülüne Ait Bulgular .....	34
3.2.	<i>ParasBHA</i> molekülüne Ait Bulgular.....	38
3.3.	[Ni( <i>ParasBH</i> )(OH)]·H <sub>2</sub> O Kompleksine Ait Bulgular.....	42
3.4.	[Cu( <i>ParasBH</i> ) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O Kompleksine Ait Bulgular .....	44
3.5.	[Zn( <i>ParasBH</i> ) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O Kompleksine Ait Bulgular .....	45
3.6.	[Cd( <i>ParasBH</i> )(OH)]·H <sub>2</sub> O Kompleksine Ait Bulgular .....	46
3.7.	<i>ParasBHA</i> 'ya Ait Biyolojik Aktivite Bulguları .....	52
3.7.1.	HDAC İnhibisyonu Verileri .....	52
3.7.2.	Lipaz İnhibisyonu Verileri.....	52
3.7.3.	Tirosinaz İnhibisyonu Verileri .....	53
3.8.	<i>BUDEB</i> Molekülüne Ait Bulgular .....	54
3.9.	<i>Na<sub>2</sub>BUDBH</i> Molekülüne Ait Bulgular.....	58
3.10.	[Ni( <i>BUDBH</i> )]·3,5H <sub>2</sub> O Kompleksine Ait Bulgular .....	61



3.11.	[Cu(BUDBH)]·1,5H <sub>2</sub> O Kompleksine Ait Bulgular .....	62
3.12.	[Zn(BUDBH)]·2H <sub>2</sub> O Kompleksine Ait Bulgular.....	63
3.13.	[Cd(BUDBH)]·2H <sub>2</sub> O Kompleksine Ait Bulgular .....	64
3.14.	BUDBHA ve Komplekslerine Ait Biyolojik Aktivite Bulguları .....	70
3.14.1.	HDAC İnhibisyonu Verileri .....	70
3.14.2.	Lipaz İnhibisyonu Verileri.....	71
3.14.3.	Tirosinaz İnhibisyonu Verileri .....	71
4.	TARTIŞMA VE SONUÇLAR .....	73
4.1.	ParasBHA ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu.....	73
4.1.1.	Elementel Analiz .....	73
4.1.2.	İnfraret (IR) Spektroskopisi Çalışmaları .....	73
4.1.3.	Kütle Spektroskopisi Çalışmaları .....	74
4.1.4.	NMR Spektroskopisi Çalışmaları.....	75
4.1.5.	Termik Analiz Çalışmaları .....	76
4.1.6.	ParasBHA Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	77
4.2.	BUDBHA ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu .....	77
4.2.1.	Elementel Analiz .....	77
4.2.2.	İnfrared (IR) Çalışmaları .....	78
4.2.3.	Kütle Çalışmaları .....	79
4.2.4.	NMR Çalışmaları.....	79
4.2.5.	Termik Analiz Çalışmaları .....	80
4.2.6.	BUDBHA Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	82
5.	ÖNERİLER .....	83
	KAYNAKLAR .....	86
	ÖZGEÇMİŞ .....	91

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Hidroksamik asitlerin genel formülü.....	2
Şekil 2.	Hidroksamik asit ve amitlerin pK'a değerleri.....	2
Şekil 3.	Blatt yöntemiyle hidroksamik asit sentezi.....	3
Şekil 4.	Hidroksamik asitlerin tanınma tepkimeleri .....	3
Şekil 5.	Hidroksamik asitlerin tautomerik yapıları.....	6
Şekil 6.	M <sup>2+</sup> hidroksamik asit kompleksinin yapısı (n: metal iyonunun yükü ve ligant sayısı) .....	7
Şekil 7.	Enol formundaki hidroksamik asidin metal kompleksinin yapısı.....	7
Şekil 8.	Hidroksamik asitlerin bazı metal kompleksleri.....	8
Şekil 9.	HAT, HDAC ve HDAC inhibitörleri arasındaki ilişki.....	9
Şekil 10.	Domuz pankreatik lipazının üç boyutlu yapısı.....	11
Şekil 11.	Domuz pankreatik lipazının (PPL) kapalı ve açık formu.....	12
Şekil 12.	Lipazlar için tahmin edilen katalitik mekanizma .....	13
Şekil 13.	Hidroksamik asitlerin (TSA) enzimin aktif bölgesiyle etkileşimi.....	16
Şekil 14.	Salisilhidroksamik asitin açık yapısı .....	17
Şekil 15.	Aktif bölgesinde Ni iyonu içeren üreaz enzimi.....	17
Şekil 16.	Sıtma parazitlerine karşı % 87,5 aktiviteye sahip hidroksamik asit bileşiği. ..	18
Şekil 17.	Mycobacterium tuberculosis bakterisine karşı kullanılan hidroksamik asit molekülünün sentezi.....	18
Şekil 18.	Matriks metalloproteinazları inhibe eden bileşik örnekleri .....	19
Şekil 19.	1,3,4- tiyadiazol içeren hidroksamik bileşiği. ....	19
Şekil 20.	Trifeniltin (4) hidroksamatlar .....	19
Şekil 21.	Parasetamolün kimyasal formülü .....	22
Şekil 22.	Fenolden parasetamol sentezi.....	22
Şekil 23.	Benzoilenürenin kimyasal formülü .....	22
Şekil 24.	2-aminobenzamitten benzoilenüre sentezi .....	23
Şekil 25.	Etil parasetamolbütanoat Sentezi .....	26
Şekil 26.	Parasetamolbütanohidroksamik asit sentezi.....	27
Şekil 27.	(Benzoilenüre)di(etilbütanoat) sentezi .....	28
Şekil 28.	Sodyum benzoilenüredibütanohidroksamat sentezi .....	29
Şekil 29.	Üreaz tayininde gerçekleşen reaksiyonlar .....	31

Şekil 30. Parasetamol ve ParasEB moleküllerine ait IR spektrumları. ....	35
Şekil 31. ParasEB molekülüne ait kütle spektrumu .....	36
Şekil 32. ParasEB molekülüne ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	36
Şekil 33. ParasEB molekülünün aromatik bölgesine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 34. ParasEB molekülünün alifatik bölgesine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 35. ParasEB molekülüne ait <sup>13</sup> C-NMR –APT spektrumu .....	38
Şekil 36. ParasBHA molekülüne ait IR spektrumu .....	39
Şekil 37. ParasBHA molekülüne ait kütle spektrumu .....	39
Şekil 38. ParasBHA molekülüne ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	40
Şekil 39. ParasBHA molekülünün aromatik bölgesine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	40
Şekil 40. ParasBHA molekülünün alifatik bölgesine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	41
Şekil 41. ParasBHA molekülüne ait <sup>1</sup> H-NMR-D <sub>2</sub> O spektrumu. ....	41
Şekil 42. ParasBHA molekülüne ait <sup>13</sup> C-NMR –APT spektrumu.....	42
Şekil 43. [Ni(ParasBH)(OH)]·0,5H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu. ....	43
Şekil 44. [Ni(ParasBH)(OH)]·0,5H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	43
Şekil 45. [Cu(ParasBH) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu. ....	44
Şekil 46. [Cu(ParasBH) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri .....	44
Şekil 47. [Zn(ParasBH) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu.....	45
Şekil 48. [Zn(ParasBH) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	45
Şekil 49. [Cd(ParasBH)(OH)]·H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu. ....	46
Şekil 50. [Cd(ParasBH)(OH)]·H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri .....	46
Şekil 51. ParasBHA metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması. 51	
Şekil 52. ParasBHA için Lipaz Aktivite-Derişim grafiği IC <sub>50</sub> =44 µM .....	52
Şekil 53. ParasBHA için Tirosinaz Aktivite-Derişim grafiği IC <sub>50</sub> = 15 µM.....	53
Şekil 54. Benzoilenüre ve BUDEB moleküllerine ait IR spektrumları.....	55
Şekil 55. BUDEB molekülüne ait kütle spektrumu.....	56
Şekil 56. BUDEB molekülüne ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	56
Şekil 57. BUDEB molekülünün aromatik bölgesine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	57
Şekil 58. BUDEB molekülünün alifatik bölgesine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	57
Şekil 59. BUDEB molekülüne ait <sup>13</sup> C-NMR –APT spektrumu. ....	58
Şekil 60. Na <sub>2</sub> BUDBH molekülüne ait IR spektrumu. ....	59
Şekil 61. Na <sub>2</sub> BUDBH molekülüne ait kütle spektrumu .....	59

<b>Şekil 62.</b> Na <sub>2</sub> BUDBH molekülüne ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	60
<b>Şekil 63.</b> Na <sub>2</sub> BUDBH molekülüne ait <sup>13</sup> C-NMR –APT spektrumu .....	60
<b>Şekil 64.</b> [Na <sub>2</sub> (BUDBH)]·2H <sub>2</sub> O molekülüne ait termik analiz eğrileri .....	61
<b>Şekil 65.</b> [Ni(BUDBH)]·3,5H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu .....	62
<b>Şekil 66.</b> [Ni(BUDBH)]·3,5H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	62
<b>Şekil 67.</b> [Cu(BUDBH)]·1,5H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu. ....	63
<b>Şekil 68.</b> [Cu(BUDBH)]·1,5H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri .....	63
<b>Şekil 69.</b> [Cd(BUDBH)]·2H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu. ....	65
<b>Şekil 70.</b> [Cd(BUDBH)]·2H <sub>2</sub> O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	65
<b>Şekil 71.</b> BUDBH-metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması....	70
<b>Şekil 72.</b> Na <sub>2</sub> BUDBH için Lipaz Aktivite-Derişim grafiği IC <sub>50</sub> = 250 µM .....	71
<b>Şekil 73.</b> ParasBHA için Tirosinaz Aktivite-Derişim grafiği IC <sub>50</sub> = 55 µM.....	72
<b>Şekil 74.</b> ParasBH-Metal kompleksleri için önerilen yapılar ([M(ParasBH) <sub>2</sub> ] ve [M(ParasBH)(OH)]) .....	84
<b>Şekil 75.</b> BUDBH-Metal kompleksleri için önerilen yapılar (Monomerik ve Polimerik) .....	84

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları ve $pK_a$ değerleri .....	5
<b>Tablo 2.</b> ParasBHA ve metal kompleksleri için renk verim ve elementel analiz sonuçları.....	47
<b>Tablo 3.</b> ParasEB ve ParasBHA için Kütle Spektroskopisi verileri.....	47
<b>Tablo 4.</b> ParasBHA ve metal kompleksleri için önemli IR pikleri .....	48
<b>Tablo 5.</b> ParasEB ve ParasBHA için $^1H$ NMR verileri (ppm) .....	49
<b>Tablo 6.</b> ParasEB ve ParasBHA için $^{13}C$ -NMR–APT verileri (ppm) .....	49
<b>Tablo 7.</b> ParasBH-metal kompleksleri için termik analiz sonuçları (TG, DTG) .....	50
<b>Tablo 8.</b> ParasBHA HDAC inhibisyon verileri.....	52
<b>Tablo 9.</b> ParasBHA Lipaz inhibisyon verileri.....	52
<b>Tablo 10.</b> ParasBHA Tirosinaz inhibisyon verileri.....	53
<b>Tablo 11.</b> $[Na_2(BUDBH)] \cdot 2H_2O$ ve metal kompleksleri için renk verim ve elementel analiz sonuçları .....	66
<b>Tablo 12.</b> BUDEB ve $Na_2BUDBH$ için Kütle Spektroskopisi verileri.....	66
<b>Tablo 13.</b> $Na_2BUDBH$ ve metal kompleksleri için önemli IR pikleri .....	67
<b>Tablo 14.</b> BUDEB ve $Na_2BUDBH$ bileşiklerinin $^1H$ -NMR verileri.....	68
<b>Tablo 15.</b> BUDEB ve $Na_2BUDBH$ bileşiklerinin $^{13}C$ -NMR–APT verileri .....	68
<b>Tablo 16.</b> BUDBH-metal kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG) .....	69
<b>Tablo 17.</b> $Na_2BUDBH$ HDAC inhibisyon verileri.....	70
<b>Tablo 18.</b> $Na_2BUDBH$ Lipaz inhibisyon verileri.....	71
<b>Tablo 19.</b> $Na_2BUDBH$ Tirosinaz inhibisyon verileri.....	71

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATR	Azaltılmış Toplam Yansıma
DMF	N,N-dimetil-formamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
IR	İnfraret Spektroskopisi
LC-MS	Kütle Spektrometrisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonas
ppm	Milyonda kısım
UV-VIS	Ultraviyole ve Görünür Spektroskopisi

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. Giriş

Bir metal atomu ya da iyonunun lewis bazı olarak davranan ve ligant adı verilen iyon ya da moleküllerce belirli bir geometride sarılmasıyla oluşan bileşiklere koordinasyon bileşikleri veya kompleks bileşikler adı verilir. Merkezi atom, ligantlar veya meydana gelen koordinasyon bileşiği nötral veya iyonik olabilir.

Koordinasyon bileşikleri, özellikle biyokimyasal ve katalitik aktivitelerinin önemi nedeniyle artan bir ilgiyle araştırılmaya devam edilmektedir. Bu çalışmalarda ligant olarak kullanılabilen yeni moleküller ve kompleksleri sentezlenmekte, yapıları aydınlatılmakta ve biyolojik ve katalitik aktiviteleri araştırılmaktadır.

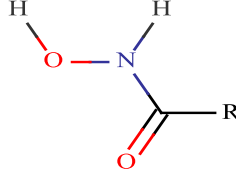
İnsan vücudunda hayati önem taşıyan pek çok yapıda, metal atomu ligant özelliği gösteren çeşitli moleküllerle kompleks halde bulunurlar. Örneğin, solunum organından dokulara oksijen taşıyan protein olan Hemoglobin, metal olarak demir içeren bir koordinasyon bileşiğidir. Molekülün depoladığı oksijen molekülü merkezdeki +2 yüklü demir iyonuna koordine olmuş durumdadır.

İnsanlığın doğal ürünlere olan ihtiyacının sürekli artması bu ürünlerin sentetik yollardan üretimini ihtiyaç haline getirmiştir. Bunun yanında teknolojinin gelişmesiyle meydana gelen yeni ihtiyaçlar da üretimle ilgili yeni yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu çerçevede üreticilerin en çok ihtiyaç duyduğu şey ham madde yanında ürünün daha kolay elde edilmesine olanak sağlayan katalizörlerdir. Endüstriyel öneme sahip pek çok sentezde metal bileşikleri ve kompleksleri oldukça verimli katalizörler olarak kullanılmaktadır.

Kompleksleşme kabiliyetleri dolayısıyla hidrosamik asitler önemli ligantlardandır ve metal içeren enzimlerin inhibitörü olarak ve metallerin spektrofotometrik tayininde kolorimetrik belirteç (indikatör) olarak kullanılmaktadırlar.

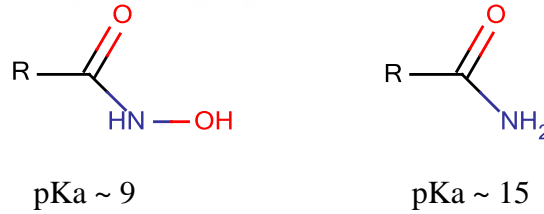
## 1.2. Hidroksamik Asitler

Hidroksamik asitler, karboksamitlerdeki amidik azota bağlı hidrojen atomlarından birinin yerini hidroksil grubunun almasıyla oluşur. Biyolojik sistemlerde bu oluşum enzimatik yollarla amitten hidroksamik asite dönüşüm şeklinde gerçekleşmektedir. Ayrıca hidroksamik asitlerin tekrar amidlere dönüşmesi de mümkündür.



Şekil 1. Hidroksamik asitlerin genel formülü.

Hidroksamik asitler, yapı olarak amidlere benzemesine rağmen onlardan daha kuvvetli asitlerdir. Deneysel ve teorik sonuçlar hidroksamik asitlerin daha kuvvetli asit olmasının başlıca nedeninin –OH oksijeninin daha fazla pozitif olmasına yol açan elektrik yükü dağılımı, dolayısıyla protonun daha gevşek tutulması olduğunu göstermektedir.



Şekil 2. Hidroksamik asit ve amitlerin pK'a değerleri.

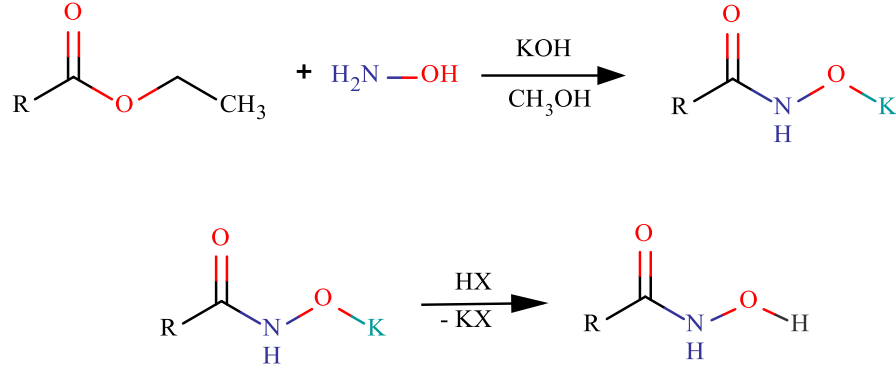
### 1.2.1. Hidroksamik Asitlerin Elde Edilişleri

Hidroksamik asitleri; karboksilik asitler, esterler veya aldehytlerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı birkaç değişik yöntemle sentezlemek mümkündür.

Hidroksamik asit türevlerinin hazırlanmasında en etkili yol Blatt yöntemidir. Bu yöntemde önce karboksilli asit esterleri, hidroksilamin ve potasyum hidroksit ile kolaylıkla hidroksamat tuzlarına dönüşmekte ve oluşan hidroksamat tuzu bir asit çözeltisi ile asitlendirilerek hidroksamik asit oluşturmaktadır. (Şekil 3).



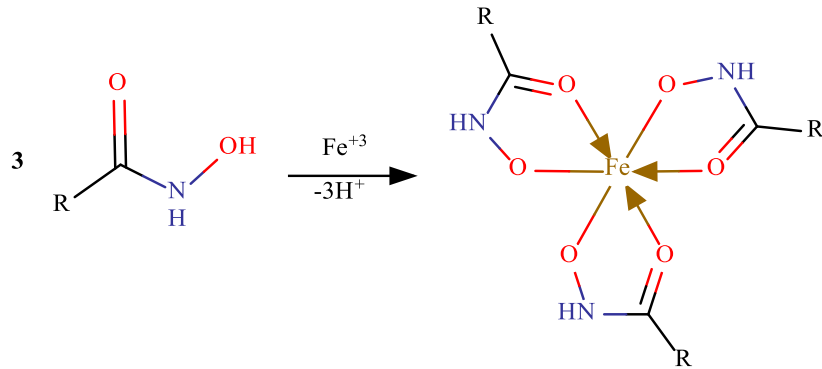
Ancak esterlerden hidroksamik asit elde etmek için reaksiyon ortamının pH değerinin 10 ve üzerinde olması gerekmektedir (Reddy vd., 2000). Bu sebeple asidik grup içeren esterler bu metoda uygun değildir.



Şekil 3. Blatt yöntemiyle hidroksamik asit sentezi.

### 1.2.2. Hidroksamik Asitlerin Tanınma Tepkimeleri

Hidroksamik asitler, demir (III) iyonu ile şelatlaşarak renkli yapılar oluşturmaktadır (Şekil 4). Bu renkli bileşik hidroksamik asitlerin tanınması için kullanılmaktadır. Bunun için, etanol içinde çözülen bir miktar madde, hidroklorik asit ile asitlendirilir % 5'lik demir (III) klorür çözeltisi ilavesi ile kırmızı ya da menekşe renk oluşumu maddenin hidroksamik asit olduğunu gösterir.



Şekil 4. Hidroksamik asitlerin tanınma tepkimeleri.

### 1.2.3. Hidroksamik Asitlerin Asitliği

Potansiyometrik ve spektrofotometrik yöntemlerle hidroksamik asitlerin  $pK_a$  değerleri belirlenebilir. Literatür verileri, hidroksamik asitlerin zayıf asitler olduklarını ve  $pK_a$  değerlerinin 7,0-12,0 arasında değiştiğini göstermiştir. Hidroksamik asitlerin,


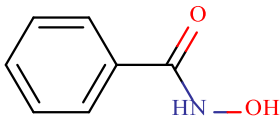
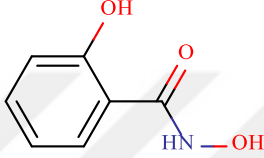
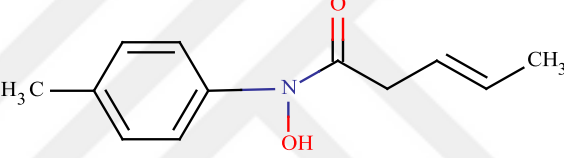
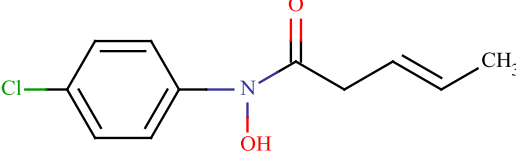
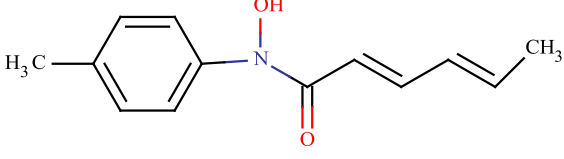
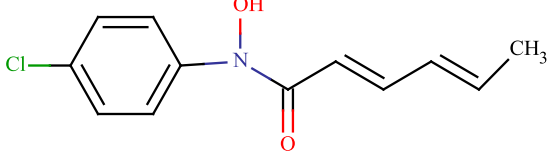
asitlik sabiti değerleri genel olarak halkaya bağlı grupların negatif ve pozitif indüktif etkilerine, hidroksamik asit azotuna bağlı aril halkasının varlığına ve hidroksamik asit karbonilini etkileyen konjuge sistemlerin varlığına bağlı olarak değişir,

Aromatik hidroksamik asitlerde halkaya negatif indüktif etkili gruplar bağlıysa,  $pK_a$  değeri küçülür, asitlik artar; halkaya pozitif indüktif etkili gruplar bağlıysa  $pK_a$  değeri büyür, asitlik azalır.

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  $pK_a$  değerleri büyür (mezomerik etki).

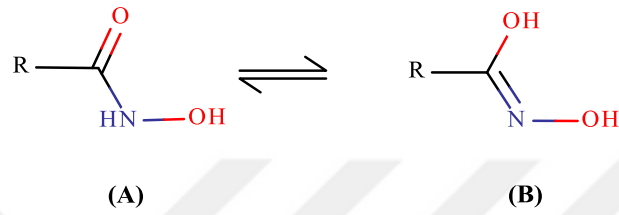
Bağlı grupların etkisiyle hidroksamik asitlerin asitlik sabitlerinin nasıl değiştiği bazı hidroksamik asitler için Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1.** Bazı hidroksamik asitlerin açık yapıları ve pK<sub>a</sub> değerleri

Bileşikler	Formül	pK <sub>a</sub>
Asetohidroksamik asit		7,40
Benzohidroksamik asit		8,89
Salisilhidroksamik asit		7,38
N-p-tolilkrotono- hidroksamik asit		10,94
N-p-klorofenilkrotono- Hidroksamik asit		10,80
N-p-tolilsorbo- hidroksamik asit		10,97
N-p-klorofenilsorbo- hidroksamik asit		10,86

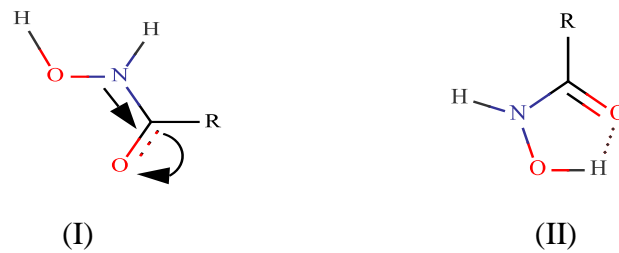
#### 1.2.4. Hidroksamik Asitlerin Ligant Davranışları ve Metal Kompleksleri

Hidroksamik asitler, keto ve enol formu olmak üzere iki tautomerik forma sahiptirler (Şekil 5). Keto formu (A) bir hidroksumidi temsil eder, iyonlaşabilir bir hidrojene sahiptir ve asidik ortamda kararlıdır. Enol formu (B) bir karboksilik asidin oksimidir, iyonlaşabilir iki hidrojene sahiptir ve bazik ortamda kararlıdır (Chatterjee,1978).

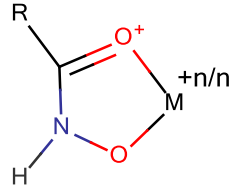


Şekil 5. Hidroksamik asitlerin tautomerik yapıları.

Hidroksamik asitler, keto formunda bulduklarında karbonil grubuna ait IR piki 1650-1600  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenir. Bu grubun düşük frekansa kaymasının 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). Hidrojen bağı oluşumu ile X-H...X yapısında bulunan X-H bağı uzunluğunun artarak bağı kuvvet sabitinin azalmasına sebep olmaktadır.

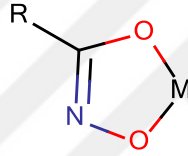


Keto formundaki hidroksamik asit molekülünün sulu çözeltisine sodyum bikarbonat gibi zayıf bir baz çözeltisi eklendiğinde, oksijen atomuna bağlı asidik hidrojen molekülden ayrılır ve oluşan hidroksumat anyonundaki negatif formal yüklü oksijen ve karbonil oksijeni metal iyonu ile koordinasyona giren iki dişli bir ligant olarak davranır. Kompleksleşme sonucunda IR spektrumunda karbonil grubunun gerilme titreşimi düşük frekans bölgesine kayar (Şekil 6).



**Şekil 6.**  $M^{2+}$  hidroksamik asit kompleksinin yapısı (n: metal iyonunun yükü ve ligant sayısı).

Enol formundaki hidroksamik asitlerde, bazik ortamda iki hidrojenin uzaklaşmasıyla meydana gelen eksi formal yüklü iki oksijenin metale bağlanmasıyla koordinasyon gerçekleşir. Bu değişik davranışın sebebi sentez ortamlarının pH'ındaki farklılıktır (Şekil 7). Bu komplekslerin IR spektrumunda serbest ligantta gözlenen karbonil grubunun gerilme titreşimi gözlenmezken, C=N grubuna ait  $1600-1550\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde yeni bir pik gözlenir. (Brown vd., 1979; Nwabueze, 1997).

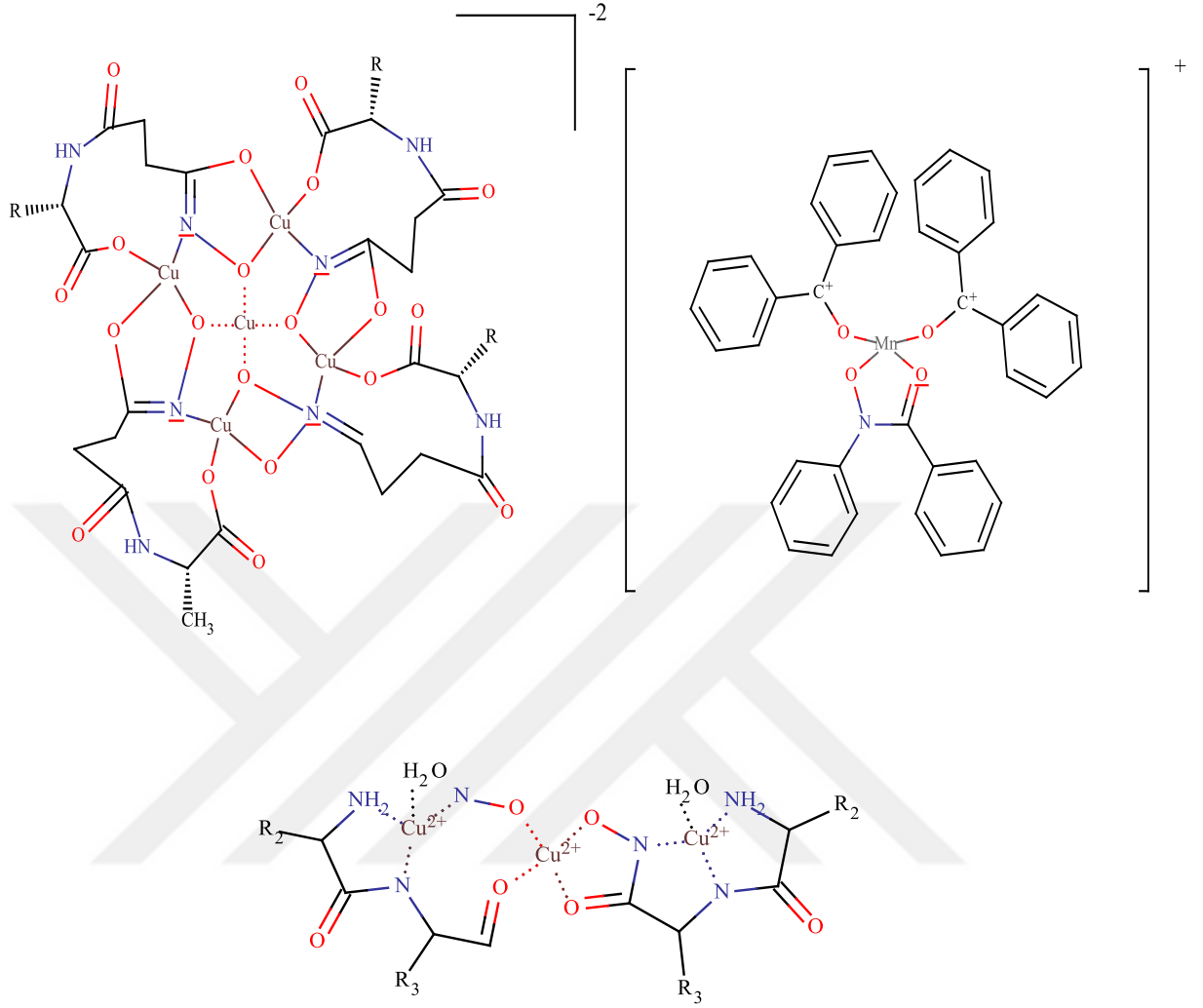


**Şekil 7.** Enol formundaki hidroksamik asidin metal kompleksinin yapısı.

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

Hidroksamik asit komplekslerinin su ve organik çözücülerdeki çözünürlükleri oldukça düşük olduğundan, literatürde sadece hidroksamik asit ligandı 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 8).



Şekil 8. Hidroksamik asitlerin bazı metal kompleksleri.

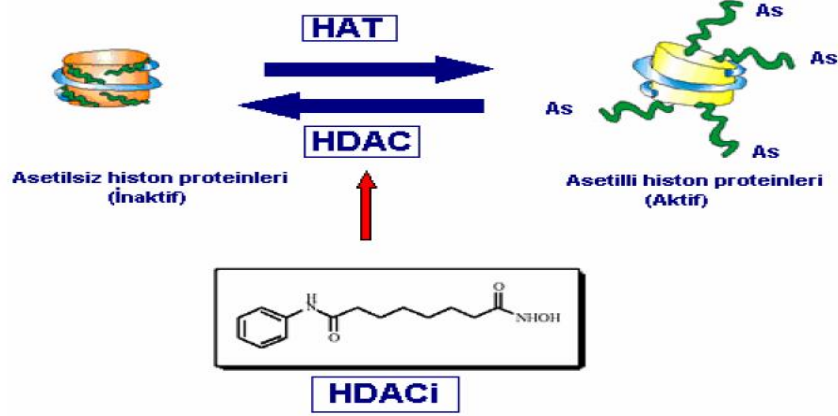
### 1.2.5. Hidroksamik Asitlerin Kullanım Alanları

Hidroksamik asitler; enzim inhibitörü olarak (HDAC (Histon deasetilaz), Üreaz, Lipaz vetirosinaz), kandaki demir ile ilgili rahatsızlıklarda, kolorimetrik belirteç (indikatör) olarak ve metallerin spektrofotometrik tayininde kullanılırlar.

#### 1.2.5.1. Hidroksamik Asitlerin HDAC İnhibitörü Olarak Kullanımı

Kromozomların yapısında bulunan bir protein olan histon, mitoz ve mayoz bölünme sırasında iğ ipliklerinin tutunmasından sorumludur. Histon işlevini yerine getirirken aktif uçlarına asetil grubu bağlanır. Yapılan çalışmalar kanserli hücre

oluşumunun deasetillenmiş histonlarla dolayısıyla HDAC'larla ilişkili olduğunu göstermiştir. Hidroksamik asitler, HDAC enziminin aktif bölgesinde bulunan çinko iyonuyla kompleksleşerek enzimin yapısını bozar. Bu sayede deasetilasyon engellenmiş olur (Şekil 9).



**Şekil 9.** HAT, HDAC ve HDAC inhibitörleri arasındaki ilişki.

HDAC inhibitörleri, kanser hücrelerinde hücre döngüsünün inaktif olan G2 kontrol noktasını aktif hale getirerek hücre bölünmesini durdurmakta ve apoptozu (programlanmış hücre ölümünün ana tipi) uyarmaktadır (Taddei vd.,2005; Bernhard vd.,1999). Kanser hücrelerinin HDAC inhibitörleri tarafından indüklenen apoptoza karşı daha çok duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (Rosato ve Grant 2005). Ayrıca, HDAC inhibitörlerinin, hücre büyümesinin inhibisyonunda görev alan genlerin asetilasyonunu arttırdığı için kanserli hücrenin büyümesini durdurucu etkisinin olduğu düşünülmektedir.

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. 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. (Finnin vd., 1999; Miller vd., 2003).

Tıbbi açıdan önemli olan HDAC'ları inhibe edebilen birçok molekül geliştirilmiştir. HDAC inhibitörleri (HDACİ) yapısal özelliklerine göre hidroksamatlar, benzamidler, siklik tetrapeptitler, elektrofilik ketonlar ve kısa zincirli yağ asitleri olmak üzere beş sınıfa ayrılmaktadır. Bu inhibitörler I. ve II. sınıf deasetilazları inhibe etmektedirler. HDAC inhibitörleri farklı konsantrasyonlarda değişik etkinlik düzeylerine sahiptir (Marks vd., 2003; Lindemann ve Johnstone, 2004; Kramer vd., 2001).

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

Üreaz (üre amidohidrolaz E.C.3.5.1.5), ürenin amonyak ve karbondioksite 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 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 bulunmaktadırlar (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. Üreaz, bakteriye mide içinde düşük pH'da yaşama olanağı sağlayarak, gastrit ve peptik ülser patojenezinde rol oynamaktadır (Moblely vd., 1995).

Fosfordiaminler, fosfortriaminler ve hidroksamik asitler üreaz enziminin en iyi inhibitörleri olarak bilinirler.

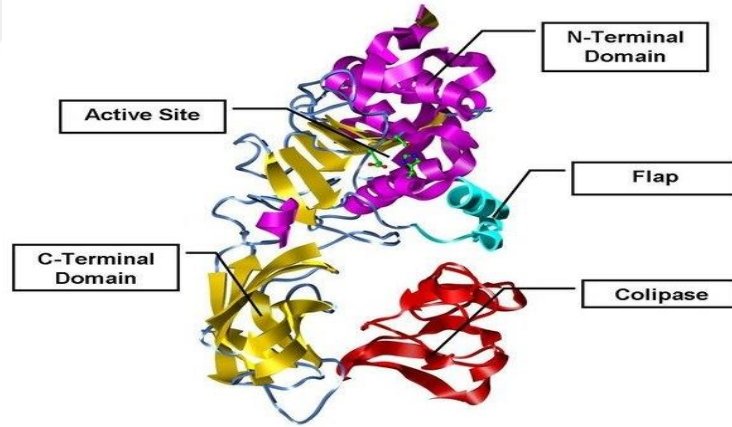


### 1.2.5.3. Hidroksamik Asitlerin Lipaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

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).

Lipazlar genel olarak C ve N olmak üzere iki kısma ayrılmış bir polipeptit zincirinden oluşmaktadır (Şekil 10). 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).

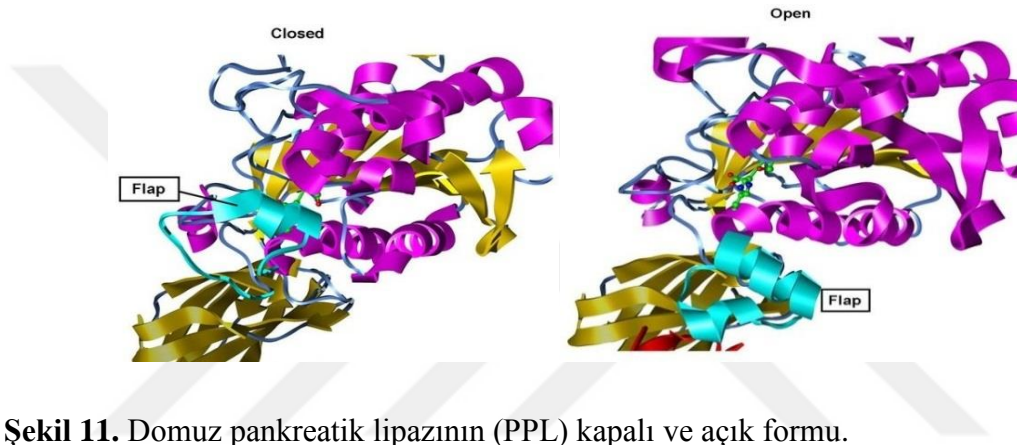
Serin aminoasidinin yapıda korunması ve bunun değişime uğraması veya yer değiştirmesi ile katalitik aktivitenin yitilmesi bu amino asidin kataliz için çok önemli ve gerekli olduğunu göstermiştir (Petersen vd., 2001).



Şekil 10. Domuz pankreatik lipazının üç boyutlu yapısı.

1990 yılında lipaz enziminin üç boyutlu yapısının (Şekil 10) 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 10'da gösterilmiştir.

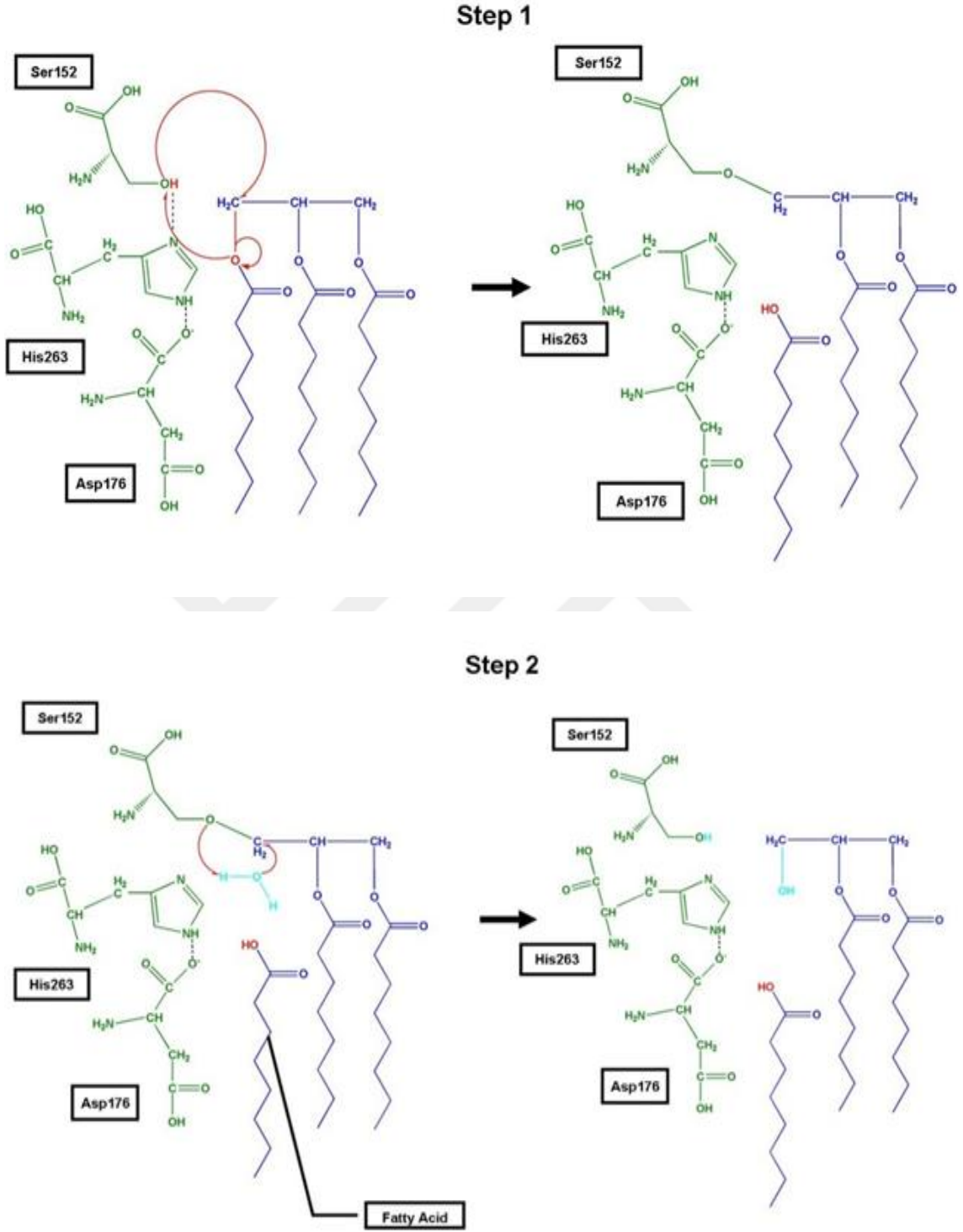
Lipazların büyük bir çoğunluğu aktif bölgelerini örten bir helikal segmente (kapak/lid) sahiptir. Lipid kümelerinin varlığında bu kapak açılır ve yüzeyler arası aktivasyon gerçekleşir. Sulu ortamda lipazlar için baskın konformasyon kapalı formdur (Şekil 11). Aktif bölge, kapak yapısını oluşturan bir ya da daha fazla “loop” tarafından çözücüden korunmuştur. Kapağın dış parçası hidrofildir. 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 11.** Domuz pankreatik lipazının (PPL) kapalı ve açık formu.

Enzimin katalitik merkezinde serin aminoasidi, ilave olarak histidin ve başka bir aminoasit (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 12). Katalitik prosesin bu aşamasında ürünün aktif merkezden ayrılması özellikle önem taşımaktadır (Petersen vd., 2001).



**Şekil 12.** Lipazlar için tahmin edilen katalitik mekanizma.

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).

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; Côtés, 2007). Konak hücre lipidlerinin gelişim için kullanılması tüberküloz etkeni *M. tuberculosis*'in hayat devrinde önemli bir rol oynar (Delorme vd., 2012).

#### **1.2.5.4. Hidroksamik Asitlerin Tirosinaz İnhibitörü Olarak Kullanımı**

Polifenoloksidazlar, oksidoredüktaz sınıfına ait bifonksiyonel enzim olup bakır içeren proteinlerin bir grubudur (Robb, 1984; van Gelder vd., 1997). Bu grubun ortak özelliği moleküler oksijen varlığında polifenollerin oksidasyonunu katalizlemesidir.

Enzimin katalizlediği reaksiyona göre kullanılan adları da vardır ve bunlardan bazıları; tirozinaz, kressolaz, monofenoloksidaz ve katekol oksidaz şeklindedir (White ve White, 1997). Polifenol oksidazların birçok inhibitörü bilinmektedir ve günümüzde esmerleşmeyi önlemek için bu inhibitörlerden bazıları kullanılmaktadır. Kullanılan inhibitörler besinlerde enzimatik esmerleşmeyi durdurabilen, yiyecek kalitesine etki etmeyen ve zehirli olmayan maddeler olmalıdır (Ferrar ve Walker, 1996). Bir inhibitör olarak üzerinde en çok çalışılan madde askorbik asittir.

Polifenol oksidaz aktivitesi, farklı monofenolik ve difenolik substratlar varlığında ve çeşitli monomerik, polarografik, kronometrik ve spektrofotometrik yöntemler yardımıyla substratın tükenme veya ürünün oluşum hızının ölçülmesiyle belirlenebilmektedir.

Aktivite lmleri esnasında polifenoloksidazın reaksiyon inaktivasyonunu geciktirmek için çeşitli yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerden birinde reaksiyon karışımı, enzim ve substratın yanı sıra oluşan kinonları hemen indirgeyen hidrokinon veya askorbik asit gibi negatif indirgenme-yükseltgenme potansiyeline sahip bir veya daha fazla bileşik içerir ve sistemin indirgenme-yükseltgenme potansiyeli polarografik olarak ölçülebilir. Bir diğer yöntemde reaksiyon karışımına kolay okside olabilen askorbik asit ilave edilir ve askorbik asidin maksimum absorbans verdiği ve 265 nm'de konsantrasyonundaki azalma ölçülür. Askorbik asidin tükenme hızı enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.

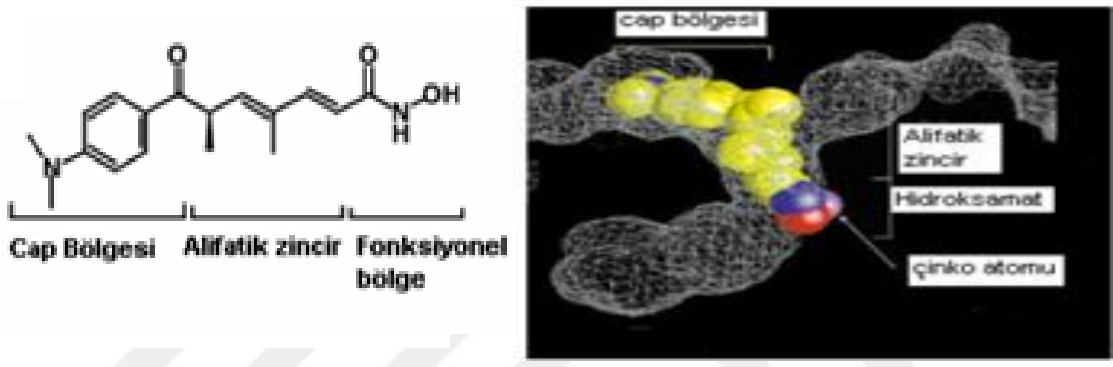
Spektrofotometrik işlemlerde ise genelde ya substratların oksidasyonu izlenir ya da esmerleşme reaksiyonunun bir ürününün oluşma hızı ölçülerek enzim aktivitesi tayin edilir ve bu yöntem daha kolay ve çabuk olduğundan, diğerlerine göre tercih edilir (Whitaker, 1995).

### **1.3. Literatür zeti**

Literatürde, hidrosamik asitlerin çoğunlukla HDAC inhibitörü ve antikanser olarak kullanımıyla ilgili çalışmalar yer almaktadır (Zhang vd., 2012; Griffith, 2011; Anzick vd., 1997; Almenara vd., 2002; Deroanne vd., 2002; Huang ve Pardee, 2000;

Richon vd., 2000; Ruefli vd., 2002; Thenaa vd., 2001). Bunun yanında verem hastalığında ve sıtma parazitlerine karşı da hidroksamik asit kullanımıyla ilgili son yıllarda yapılan çalışmalara rastlanılmaktadır.

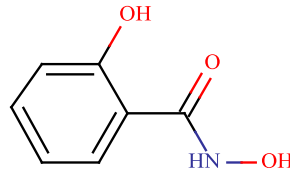
HDAC ve inhibitörler arasındaki yapısal ilişki, bir memeli HDAC homologu olan ve *Aquifex aeolicus* bakterisinden elde edilen HDLP (*Histone deacetylase-like protein*)'nin kristal yapısının, TSA inhibitörü kullanılarak açığa çıkartılmasıyla elde edilmiş ve HDLP'nin, TSA ile direkt olarak etkileştiği gösterilmiştir (Finnin vd., 1999) (Şekil 13).



Şekil 13. Hidroksamik asitlerin (TSA) enzimin aktif bölgesiyle etkileşimi.

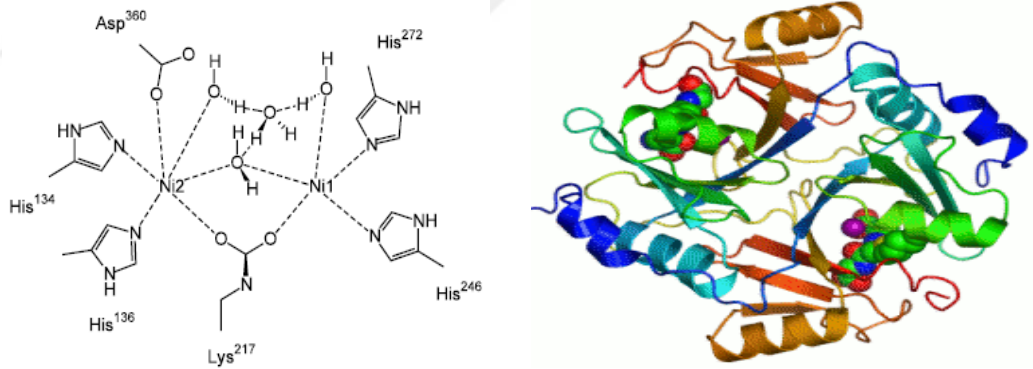
Çalışmada katalitik bölgede bulunan çinko atomu ile inhibitörün direkt etkileşiminin olduğu ve inhibisyonun gerçekleşmesi için çinko atomunun gerekliliği gösterilmiştir.

Hassan ve arkadaşları salisilhidroksamik asitin (SHAM) üreaz inhibisyon çalışmalarını, amonyak gaz sensörü kullanarak potansiyometrik olarak belirlemişlerdir (Şekil 14). 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 (Hassan vd.,1997)



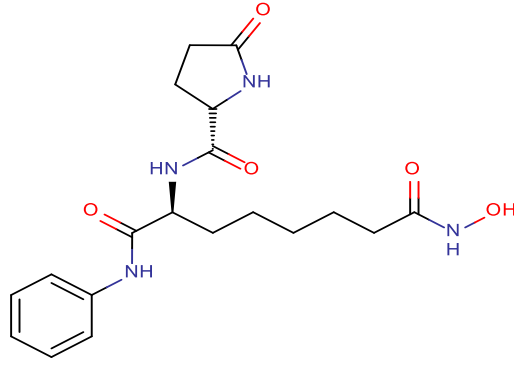
**Şekil 14.** Salisilhidroksamik asitin açık yapısı.

Krajewska ve arkadaşları kitosan membranları üzerinde asetohidroksamik asitin  $Ni^{2+}$  kompleksinin 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 15).



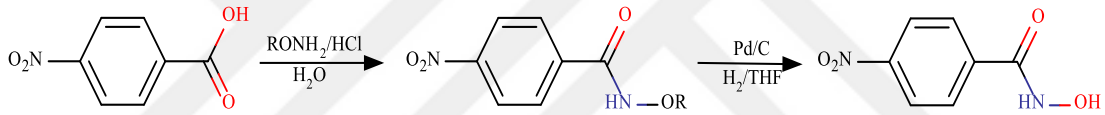
**Şekil 15.** Aktif bölgesinde Ni iyonu içeren üreaz enzimi.

Giuseppe ve arkadaşları sıtma parazitlerine karşı teyit edilen aktiviteye sahip hidroksamik asit sentezlemişlerdir. Hidroksamik asitler aynı zamanda potansiyel ilaç hedefi olmaları nedeniyle tıbbi açıdan önemli olan HDAC'ları inhibe edebilen birçok molekül içerisinde yer almaktadır (Giuseppe vd., 2015).



**Şekil 16.** Sıtma parazitlerine karşı % 87,5 aktiviteye sahip hidroksamik asit bileşiği.

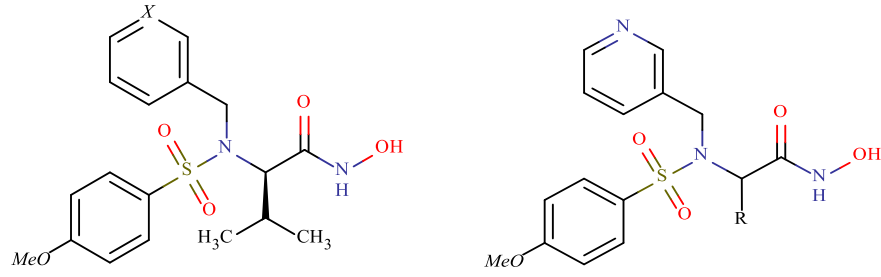
Mark ve arkadaşları aromatik hidroksamit ve hidroksamik asit sentezlemişler ve bu hidroksamit ve hidroksamik asitlerin verem(tüberküloz) hastalığına yol açan *Mycobacterium tuberculosis* bakterisine karşı etkisini incelemişlerdir (Mark vd., 2015).



**Şekil 17.** *Mycobacterium tuberculosis* bakterisine karşı kullanılan hidroksamik asit molekülünün sentezi.

Malte ve arkadaşları florlu, 1-aminokarboksilik asit ve 2-aminohidroksamik asitleri sentezleyerek ekstrasellüler matriks (ecm) ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesi olan matriks metalloproteinazları inhibe etme kapasitelerini çalışmışlar ve oldukça etkili inhibitörler olduğunu belirlemişlerdir. Bu enzimler doku yeniden yapılanması, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli bir rol oynadıkları gibi tümör hücresi invazyonu gibi patolojik süreçlerde de yer alırlar (Malte vd., 2015).

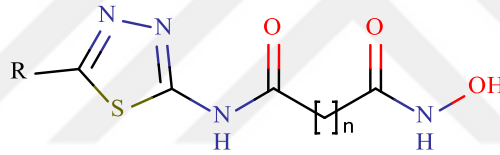




(X=N, CH; R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF=CF<sub>2</sub>)

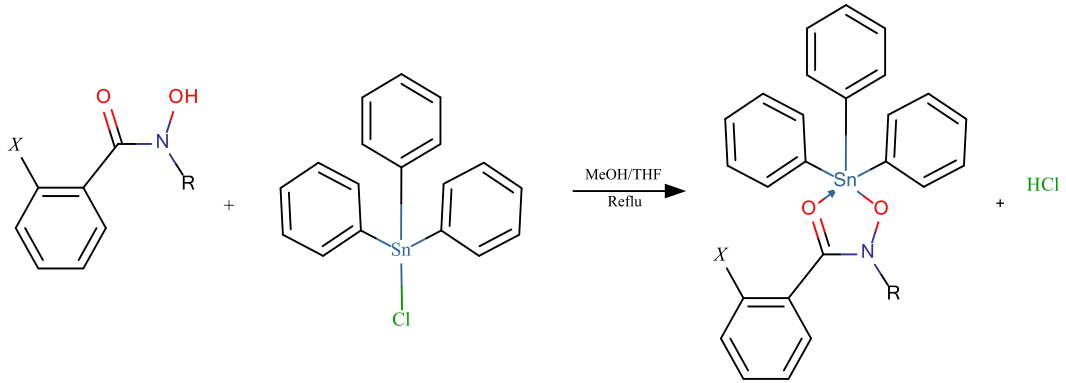
**Şekil 18.** Matriks metalloproteinazları inhibe eden bileşik örnekleri.

Peng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir yüzey tanıma motifi geliştirilerek 1,3,4-tiyadiazol taşıyan hidroksamit analogları geliştirmişlerdir. Heteroaromatik bir bileşik olan 1,3,4-tiyadiazol bağlı hidroksamik asitlerin SAHA (Suberoilanilid hidroksamik asit) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir HDAC inhibisyonu gösterdiği tespit edilmiştir (Peng vd., 2014).



**Şekil 19.** 1,3,4- tiyadiazol içeren hidroksamik bileşiği.

Naqeebullah ve arkadaşları altı yeni trifenilkalay (4) hidroksamit bileşiği sentezleyip yapılarını CHNS, IR, TGA ve X -ışını ile karakterize etmişlerdir (Naqeebullah vd., 2014).



**Şekil 20.** Trifenilkalay (4) hidroksamit oluşumu.

Literatür bilgilerine göre hidroksamik asit komplekslerinin sentezi 1920'li yıllarda başlamış ve ilk hidroksamik asit kompleksi, 1924 yılında Jones ve Hurd tarafından sentezlenmiştir (Chatterjee, 1978).

Chatterjee tarafından ilk hidroksamik asit krom(III) kompleksi yine benzohidroksamik asit ve türevleri kullanılarak sentezlenmiştir. Bu komplekslerde metal/ligant oranı 1:3 şeklindedir. Demir(III) kompleksleri ligantın içerdiği hidroksamat sayısına göre farklı bileşimli kompleksler meydana getirmektedir. 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 ortamda kobalt(II), kobalt(III)'e yükseltgenmektedir. Nikel(II) kompleksleri yeşil renkli ve metal/ligant oranı 1:2'dir. Bu kompleksleri paramanyetik olup oktahedral geometrilidir. Ancak Ni(II)'nin kırmızı ve turuncu renkli, diamanyetik karedüzlem kompleksleri de sentezlenmiştir. Cu(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 polinükleer  $H_2Cu_8(Su)_9$  kompleksini 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).

Salinas ve arkadaşları tarafından 1988 yılında sentezlenen Hg(II)-mandelohidroksamik asit kompleksi hidroksamik asitlerin enol formu içeren 1:1 komplekslerinden ilkidir (Nwabueze,1997). Salisilhidroksamik asit kompleksleri yine Salinas ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş olup komplekslerde ligant keto formundadır. Ayrıca Khairy ve arkadaşları tarafından sentezlenen salisilhidroksamik asit komplekslerinde ligantın enol formunda olduğu belirtilmiştir (Khairy vd.,1996).

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. Materyal

Parasetamolbütanohidroksamik asit ve benzoilenüredibütanohidroksamik asitin sentezi için, Sigma marka parasetamol ( $C_8H_9NO_2$ ) ve benzoilenüre ( $C_8H_6N_2O_2$ ), Merck marka etilbromobütanoat ( $BrCH_2CH_2CH_2COOC_2H_5$ ), Merck marka  $K_2CO_3$  ve Merck marka metanol kullanıldı. Bütün ligantların sentezinde Merck marka hidroksilamin hidroklorür ve yerli potasyum hidroksit (KOH) ve Sodyum hidroksit (NaOH) kullanıldı. Komplekslerin sentezi için kullanılan metal tuzları ( $NiSO_4 \cdot 6H_2O$ ,  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ,  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ,  $CdCl_2 \cdot H_2O$ ) Merck markadır.

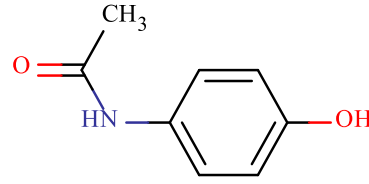
#### 2.1.1. Kullanılan Başlangıç Maddeleri ve Özellikleri

##### 2.1.1.1. Parasetamol ve Özellikleri

Parasetamol (Şekil 1.14), kapalı formülü  $C_8H_9NO_2$  (MA:151 g/mol) olan N-(4-hidroksifenil)-asetamid veya 4-hidroksiasetanilit olarak isimlendirilen beyaz, kristal, acı tatta bir maddedir.

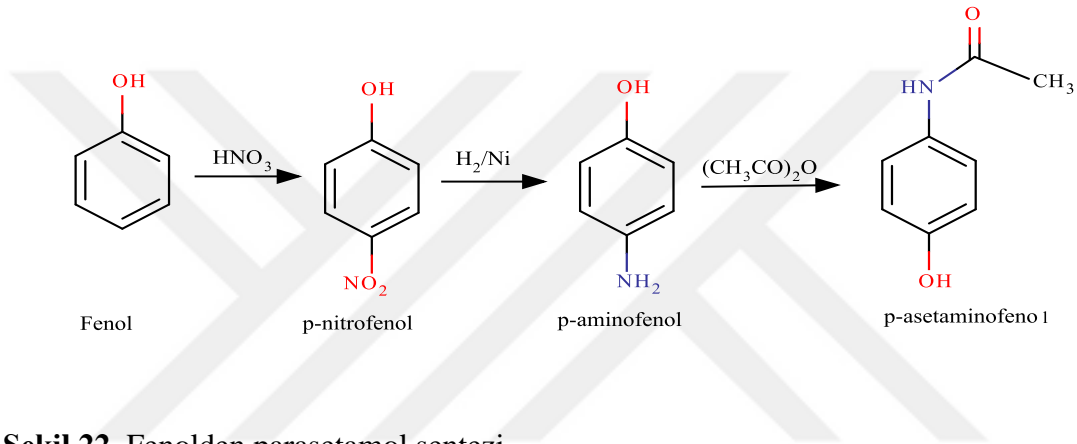
Parasetamolün yoğunluğu  $1,263 \text{ g/cm}^3$ , erime noktası  $169-170 \text{ }^\circ\text{C}$  tir (Budari, 1996). Parasetamol, doymuş sulu çözeltisinin pH'sı 5,5- 6,5 ( $25^\circ \text{C}$ ) arasında değişen zayıf bir asittir (Fairbrother, 1974). Sudaki çözünürlüğü  $1,4 \text{ g/100 ml}$  ( $20 \text{ }^\circ\text{C}$ ) dir.

Parasetamol, eter, petrol eteri, hekzan ve benzende çözünmezken sıcak su, sodyum hidroksit çözeltisi, dimetilformamid, metanol, etanol, aseton ve etil asetatda çözünür; (El-Obeid, 1985). Parasetamol, asetik asit ve p-aminofenol içinde yavaşça çöker.



Şekil 21. Parasetamolün kimyasal formülü.

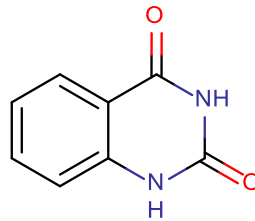
Fenolün nitrolanması sonucu oluşan p-nitrofenol izomerinin indirgenmesiyle p-aminofenol ve bu bileşiğin asetillenmesiyle de parasetamol elde edilmektedir. (Şekil 22) (Korolkovas, 1988).



Şekil 22. Fenolden parasetamol sentezi.

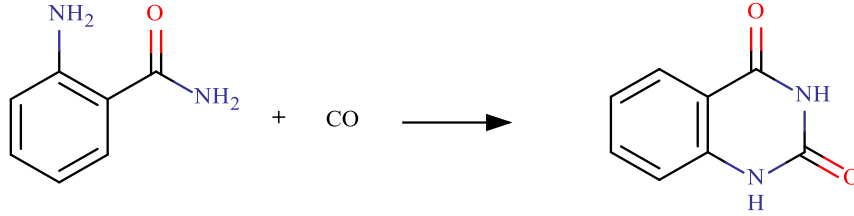
### 2.1.1.2. Benzoilenüre ve Özellikleri

Bir kinazolin türevi olan benzoilenüre kapalı bir reaktör içerisinde  $ZnCl_2$  varlığında DMF veya N,N-Dietilformamit ile aromatik o-aminonitrillerden kolayca hazırlanmaktadır.  $C_8H_6N_2O_2$  molekül formülüne sahip erime noktası  $354\text{ }^\circ\text{C}$ , yoğunluğu  $1,3\text{ g/cm}^3$  olan benzoilenüre gözleri, cildi tahriş edebilir solunum yoluyla alınması durumunda ciddi sorunlar oluşturabilir.



Şekil 23. Benzoilenürenin kimyasal formülü.

Benzoilenüre, 2-aminobenzamidin bazik ortamda karbonmonoksit ile kükürt yardımcı karbonilasyonu ile yüksek verimde elde edilebilir. Bunun için, 2-aminobenzamid ( $2\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$ ), kükürt ve DBU ortamında  $80^\circ\text{C}$ 'de ve  $30\text{ kg/cm}^2$  CO atmosferinde ısıtılarak karıştırılır. % 98 verimle benzoilenüre elde edilir.



**Şekil 24.** 2-aminobenzamitten benzoilenüre sentezi.

Benzoilenüre, asidik iki hidrojene sahip olduğundan pek çok kimyasal ürün için başlangıç maddesi olarak kullanılabilir.

### 2.1.2. Kullanılan Cihazlar

1. Ligant ve komplekslerin elementel analizleri, (C, H ve N analizi) LECO TruSpec Micro CHNS cihazı kullanılarak yapıldı.
2. Ligant ve komplekslerin IR spektrumları, ATR ile Perkin Elmer Spectrum 100 markalı cihazla alındı.
3. Ligantların  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları, Varian 400 spektrometresinde DMSO'da alındı.
4. Kütle spektrumları, Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max cihazında metanol çözücüsü kullanılarak alındı.
5. Termik analiz çalışmalarında, SII marka TG/DTA termik analizörlü A6 6300 model termik analiz cihazı kullanıldı. TG, DTG ve DTA eğrileri, dinamik hava atmosferinde, ısıtma hızı  $10^\circ\text{C/dak.}$  olacak şekilde ve  $20\text{-}1000^\circ\text{C}$  aralığında eşzamanlı olarak kaydedildi.

### 2.1.3. Deneysel Teknikler

Sentezi gerçekleştirilen ligantların ve oluşturdukları koordinasyon bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında Elementel analiz, IR ve NMR spektroskopileri, manyetik duyarlılık, kütle spektrumu ve termik analiz gibi teknikler kullanılmıştır.

#### 2.1.3.1. IR Spektroskopisi

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

#### 2.1.3.2. 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  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ 'tür, 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, diğeri 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.

#### 2.1.3.3. Kütle Spektroskopisi

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

sıralanmasıyla elde edilir. Kütle spektrumu kimyasal yapı hakkında önemli bilgiler verir. Spektral veriler, bazı bakımlardan, infraret 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.

#### **2.1.3.4. 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.

## **2.2. Çalışmanın Amacı**

Hidroksamik asitler, Fe(III) iyonuna karşı aşırı ilgisinden dolayısıyla demir bağlayıcı sideroforların aktif bölgelerinde bulunmaktadır. Daha önemli olarak kanserli hücre oluşumuna sebep olan HDAC enzimlerinin aktif bölgesinde bulunan Zn(II) iyonunu kompleksleştirerek enzim yapısını bozduklarından kanser önleyici ilaç olarak kullanılma potansiyelleri vardır. Ayrıca Üreaz, Lipaz ve Tirozinaz gibi insan hayat kalitesini etkileyen önemli enzimlerin inhibisyonunu sağlamaktadırlar. 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 çalışmamızda uzun zincire sahip biyoligantları (mono- ve dihidroksamik asit) ve metal komplekslerini sentezlemek, karakterize etmek ve bazı enzimlere karşı inhibisyon kapasitelerini kıyaslamak amaçlanmıştır.

## **2.3. Metot**

Hidroksamik asit moleküllerinin sentezinde, en çok kullanılan sentezleme yöntemi olan Blatt yöntemi kullanıldı. Hidroksamik asit eldesi için ilk olarak başlangıç maddeleri (parasetamol ve benzoilenüre) etil bromobütanoat ile etkileştirilerek bütanoat

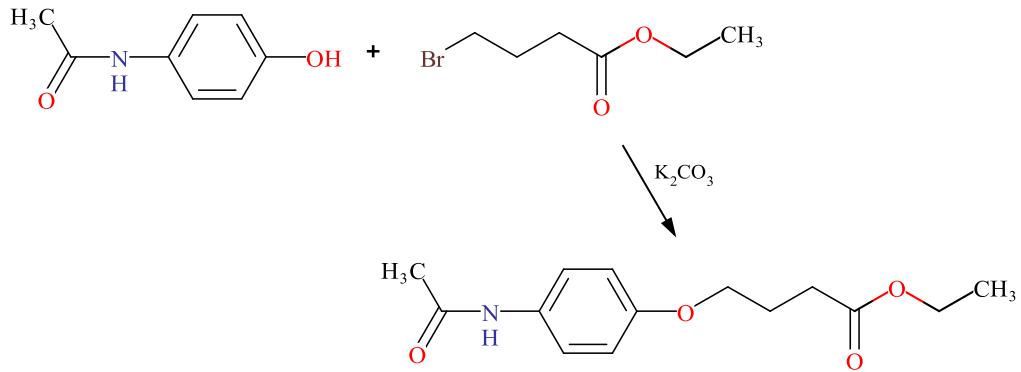
esterleri sentezlendi ve elde edilen ester bileşikleri, bazik ortamda  $\text{NH}_2\text{OH}$  ile etkileştirilerek karşılık gelen hidroksamik asit bileşikleri elde edildi.

Hidroksamik asit komplekslerinin sentezi için alkolde çözülen hidroksamik asit bileşikleri suda çözünmüş metal tuzlarıyla karıştırılarak  $\text{pH}=5,5-6,0$  aralığına ayarlandı ve karşılık gelen metal kompleksleri elde edildi.

### 2.3.1. Ligantların Sentezi

#### 2.3.1.1. 4-(parasetamol)etilbütanoat Sentezi (etil 4-(4-asetamidofenoksi)bütanoat) (*ParasEB*)

Parasetamol (3,02 g, 0,02 mol) ve  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,28 g 0,06 mol) alınarak 15 mL DMF içerisinde 1 gece geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım üzerine etil bromobütanoat (3,30 mL 0,02 mol) ilave edilerek 1 gece daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra karışım yaklaşık 100 g buza dökülerek karıştırıcıda 15 dakika karıştırıldı ve oluşan çökelek süzülerek kurumaya bırakıldı. Elde edilen *ParasEB* etanolden tekrar kristallendirildi.

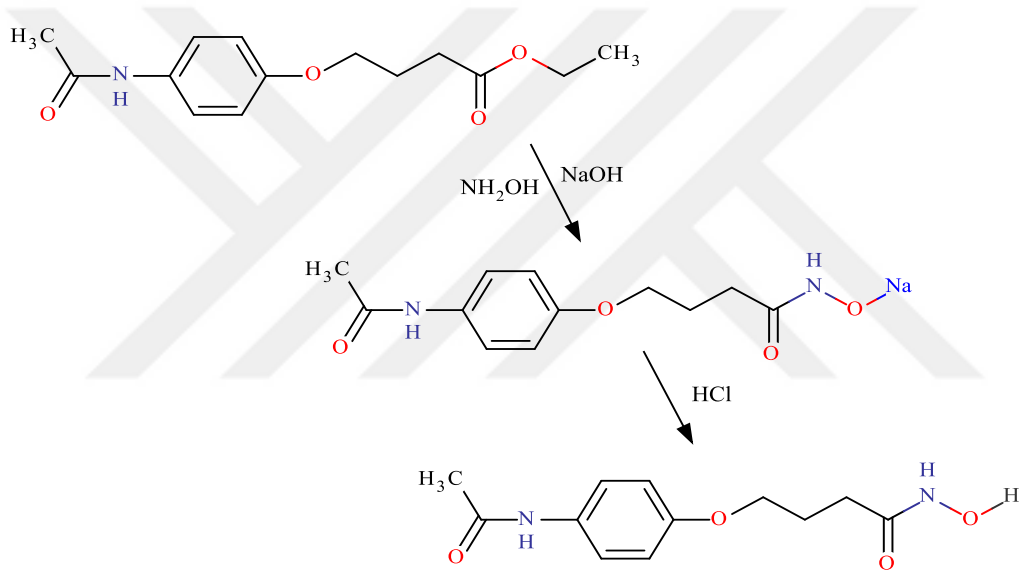


Şekil 25. Etil parasetamolbütanoat sentezi.



### 2.3.1.2. 4-(parasetamol)bütanohidrosamik Asit Sentezi (4-(4-asetamidofenoksi)-N-hidroksibütanamit) (*ParasBHA*)

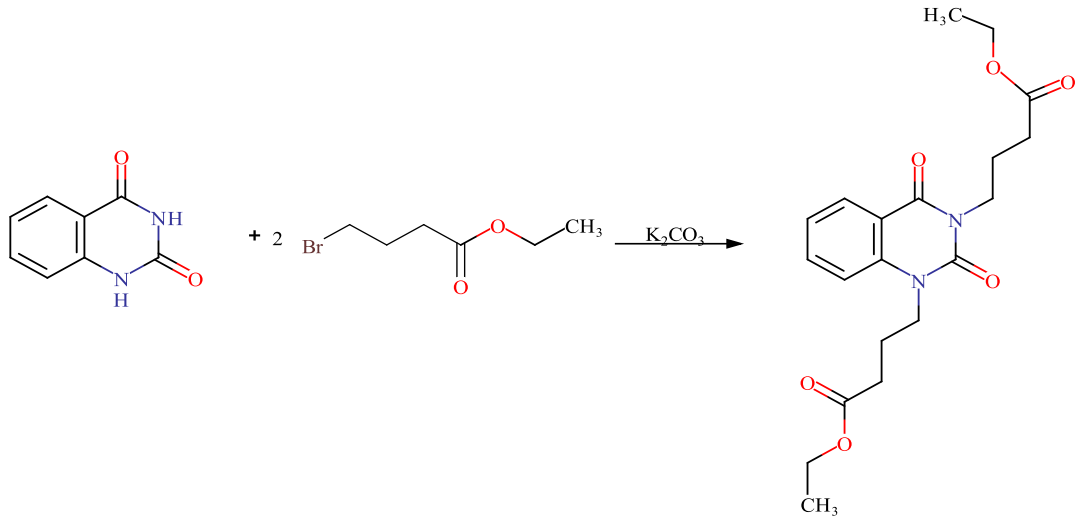
$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (2,08 g, 0,03 mol) ve  $\text{KOH}$  (1,68 g, 0,03 mol) 20'şer mL metanolde çözüldü. Çözeltiler birleştirilerek meydana gelen  $\text{KCl}$  süzüldü. Süzüntü 20 mL metanolde çözülmüş *ParasEB* (2,65 g 0,01 mol) üzerine ilave edildi. Çözelti üzerine 0,41 g (0,01 mol)  $\text{NaOH}$ 'in 5 mL suda çözülmesiyle oluşan çözelti yavaş yavaş eklenerek 1 gece karıştırıldı. Oluşan krem-sarı renkli çözeltinin çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalan katı su ile çözülüp % 5'lik  $\text{HCl}$  çözeltisi ile asitlendirildi. ( $\text{pH}=6,0$ ) ve oluşan *ParasBHA* kurumaya bırakıldı.



Şekil 26. Parasetamolbütanohidrosamik asit sentezi.

### 2.3.1.3. (Benzoilenüre)di(etilbütanoat) Sentezi (etil 4-[1-(4-etoksi-4-oksobutil)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il]bütanoat) (*BUDEB*)

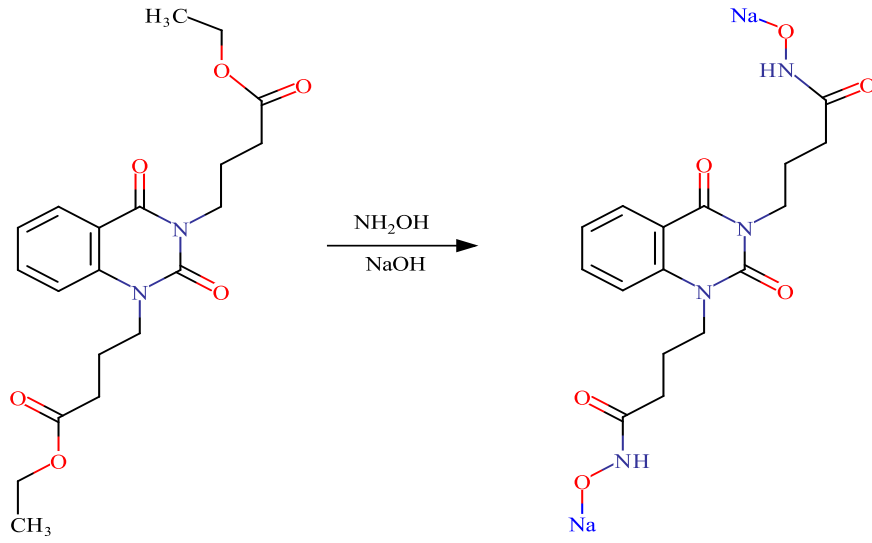
Benzoilenüre (1,62 g, 0,01 mol) ve  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,28 g 0,06 mol) alınarak 15 mL DMF içerisinde 1 gece geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımın üzerine etil bromobütanoat (3,30 mL 0,02 mol) ilave edilerek 1 gece daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra karışım yaklaşık 100 g buza dökülerek 30 dakika karıştırıldı ve oluşan katı süzülerek ayrıldı ve kurumaya bırakıldı. Elde edilen *BUDEB* etanoldan tekrar kristallendirildi.



**Şekil 27.** (Benzoilenüre)di(etilbütanoat) sentezi.

#### 2.3.1.4. Disodyum (benzoilenüre)dibütanohidroksamat Sentezi ( $Na_2BUDBH$ )

$NH_2OH.HCl$  (2,95 g, 0,04mol ) ve  $KOH$  (2,35 g, 0,04 mol) 20'şer mL metanolde çözüldü. Çözeltiler birleştirilerek meydana gelen  $KCl$  süzüldü. Süzüntü metanolde çözülmüş  $BUDEB$  (2,76 g 0,007 mol) üzerine ilave edildi. Çözelti üzerine 0,41 g  $NaOH$ 'in 5 mL suda çözülmesiyle oluşan çözelti yavaş yavaş eklenerek 1 gece karıştırıcıda bekletildi. Oluşan çökelek süzülerek kurumaya bırakıldı.  $BUDBH$ 'ın asidik formu bütün denemelere rağmen elde edilemedi.



Şekil 28. Sodyum benzoilenüredibütanohidroksamat sentezi.

## 2.3.2. Komplekslerin Sentezi

### 2.3.2.1. *ParasBHA* Komplekslerinin Sentezi

1'er mmol  $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,26 g),  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,29 g),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,25 g),  $\text{CdCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,13 g) 15'er mL saf suda çözüldü. Çözeltilerin her birinin üzerine 2 mmol *ParasBHA*'nın (0,51 g) 15 ml etanoldeki çözeltisi eklendi. Çözeltiler karıştırılarak pH 5,5-7,0 aralığına getirildiğinde karşılık gelen metal kompleksleri meydana geldi. Çökelekler süzülerek ayrıldı, su ve alkol ile yıkanarak kurutuldu.

### 2.3.2.2. *BUDBHA* Komplekslerinin Sentezi

1'er mmol  $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,26 g),  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,29 g),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,25 g),  $\text{CdCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,13 g) 15 mL saf suda çözüldü. Çözeltilerin her birinin üzerine 1 mmol  $\text{Na}_2\text{BUDBH}$  (0,41 g) 15 mL sudaki çözeltisi eklendi. Çözeltiler karıştırıldığında karşılık gelen metal kompleksler meydana geldi. Çökelekler süzülerek ayrıldı, su ve alkol ile yıkanarak kurutuldu.

### 2.3.3. Ligant ve Komplekslerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları

#### 2.3.3.1. HDAC İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Hidroksamik asit moleküllerinin HDAC aktivitesi, BioVision marka HDAC Aktivitesi Kolorimetrik Deney Kiti kullanılarak Biyoloji Bölümü Biyoteknoloji Araştırma Laboratuvarında belirlenmiştir. Sonuçlar, 3 kez tekrarlanmış ve aynı konsantrasyondaki Trikostatin A ile kıyaslanarak verilmiştir.

Histon deasetilaz (HDAC) inhibisyonunun kanser hücrelerinde transkripsiyonu yeniden düzenleyerek, apoptosis ya da farklılaşmaya yol olduğu gösterilmiştir. Yeni Kolorimetrik HDAC Aktivitesi Deney Kiti, geleneksel deneylerde kullanıldığı haliyle, radyoaktivite, ekstraksiyon ya da kromatografiyi ortadan kaldıran hızlı ve kolay bir kolorimetrik yöntem sağlar. Yeni yöntem, aynı mikrotiter plaka üzerinde sadece iki kolay adımda uygulanabilir. İlk olarak, bir asetillenmiş lizin yan zincir ihtiva eden HDAC kolorimetrik alt-tabaka, numune içeren HDAC aktif madde (örneğin, HeLa çekirdek ekstraktı ya da kendi numune) ile inkübe edilir. İkinci aşamada, alt-tabakanın duyarlı hale gelerek deasetilasyonu sonucunda Lisin Geliştirici ile kromofor (renk verici) oluşur. Oluşan kromofor spektrofotometre kullanılarak analiz edilebilir. Aynı ortama HDAC inhibitörü eklenerek kromofor maddenin absorbansındaki değişim incelenir. Absorbans düşüşü deasetilasyonun oluşmadığını ve kromofor madde miktarının azaldığını dolayısıyla HDAC inhibisyonunun gerçekleştiğini gösterir.

➤ Kit İçeriği:

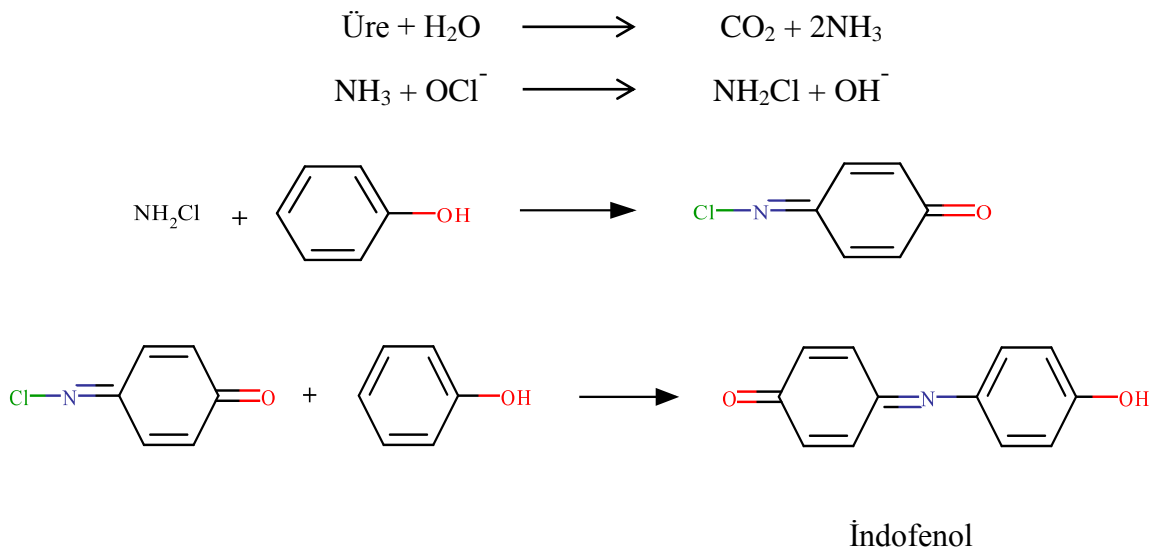
Bileşen		Kap rengi
HDAC Substrat	500 µL	Amber
10X HDAC deney tampon	1.0 ml	Yeşil
Lisin geliştirici	1.0 ml	Turuncu
HDAC İnhibitörü (Trikostatin A, 1 mM)	10 µL	Mavi
HeLa çekirdek ekstraktı (5 mg/ml)	50 µL	Kırmızı
Deasetillenmiş Standart (10 mM)	20 µL	Sarı

➤ HDAC Deney Protokolü:

- > Nükleer özü veya hücre lizati içeren test numunelerinden 50-200 µg alınarak ddH<sub>2</sub>O (iki kez destillenmiş su) ile 85 µL'ye (son hacim) seyreltilir. Pozitif kontrol için, 10 HeLa nükleer özü 75 µL ddH<sub>2</sub>O ile karıştırılır. Negatif kontrol için, aktivitesi belirlenecek numune 83 µL suda çözülür ve çözelti üzerine 2 µL trikostatin veya hiçbir HDAC aktivitesi olmayan bir numune eklenir.
- > Her kuyu için 10 µL 10X HDAC deney tamponu eklenir.
- > Her kuyu için 5 µL HDAC kolorimetrik substrat eklenir iyice karıştırılır.
- > Levhalar 1 saat boyunca 37 ° C 'de inkübe edilir (veya daha fazla).
- > 10 µL Lizin Geliştirici ilave edilerek reaksiyon durdurulur ve iyice karıştırılır. Levhalar 37 °C'de 30 dakika inkübe edilir.
- > Örneğin absorpsiyonu ELISA plaka okuyucusu içinde 400 ya da 405 nm'de ölçülür. Sinyal, oda sıcaklığında birkaç saat boyunca stabildir.

### 2.3.3.2. Üreaz İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Üreaz aktivitesi, Weatherburn tarafından tanımlanan üreaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan amonyumun, indofenol kullanılarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Weatherburn, 1967).



Şekil 29. Üreaz tayininde gerçekleşen reaksiyonlar.

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 edilir. İnkübasyon sonunda 45 µL fenol reaktifi (% 1, w/v fenol ve %, 0,005w/v sodyum nitroprussit (Na<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>5</sub>(NO)]), 70 µL alkali hipoklorit reaktifi (% , 0,5 w/v NaOH ve % 0,1 NaOCl) eklenip 20 dakika oda sıcaklığında inkübe edilir. İnkübasyon sonrası oluşan renk şiddeti 625 nm’de ölçülür. Yüzde inhibisyon, inhibitör içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplanır. Standart inhibitör olarak Tiyoüre kullanıldı.

Ligantlar, alkolde çözünürken kompleksler DMSO’da çok az çözünmekte diğer çözücülerde ise çözünmemektedir. Komplekslerin çözünürlüğünü arttırmak için Kompleks:etilendiamin(en) oranı 1:1 olacak şekilde  $1 \times 10^{-3}$  M sulu çözeltiler hazırlandı.

### **2.3.3.3. Pankreatik Lipaz İnhibisyonu**

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. İnkübasyondan sonra, reaksiyonu durdurmak için reaksiyon karışımına 0,1 mL 0,1 M sitrat tamponu eklendi. Lipaz tarafından üretilen 4-metilumbelliferon (7-Hidroksi-4-metilkumarin) miktarı, uyarılma dalgaboyu 355 nm ve emisyon dalgaboyu 460 nm’de spektroflorete (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+).

#### 2.3.3.4. Tirosinaz İnhibisyonu

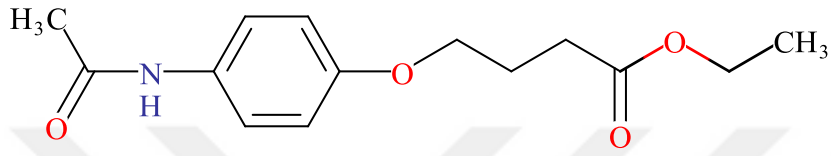
Polifenol oksidaz aktivitesine inhibitör etkisi substrat olarak 4-metilkatekol inhibitör olarak polifenol oksidazın bilinen inhibitörlerinden askorbik asit (0,03-0,25mM) ve sentezlenen hidroksamik asitler kullanılarak belirlenmiştir. Optimum pH'da ve optimum substrat konsantrasyonunda 4-metilkatekolün oksidasyonunun inhibisyon sonrasında kalan yüzde aktivitesine karşılık inhibitör konsantrasyonundan, çizilen grafikten, % 50 aktivitenin korunduğu değere karşılık gelen inhibitör konsantrasyonu  $IC_{50}$  değeri olarak belirlendi (Colak vd., 2015).



### 3. BULGULAR

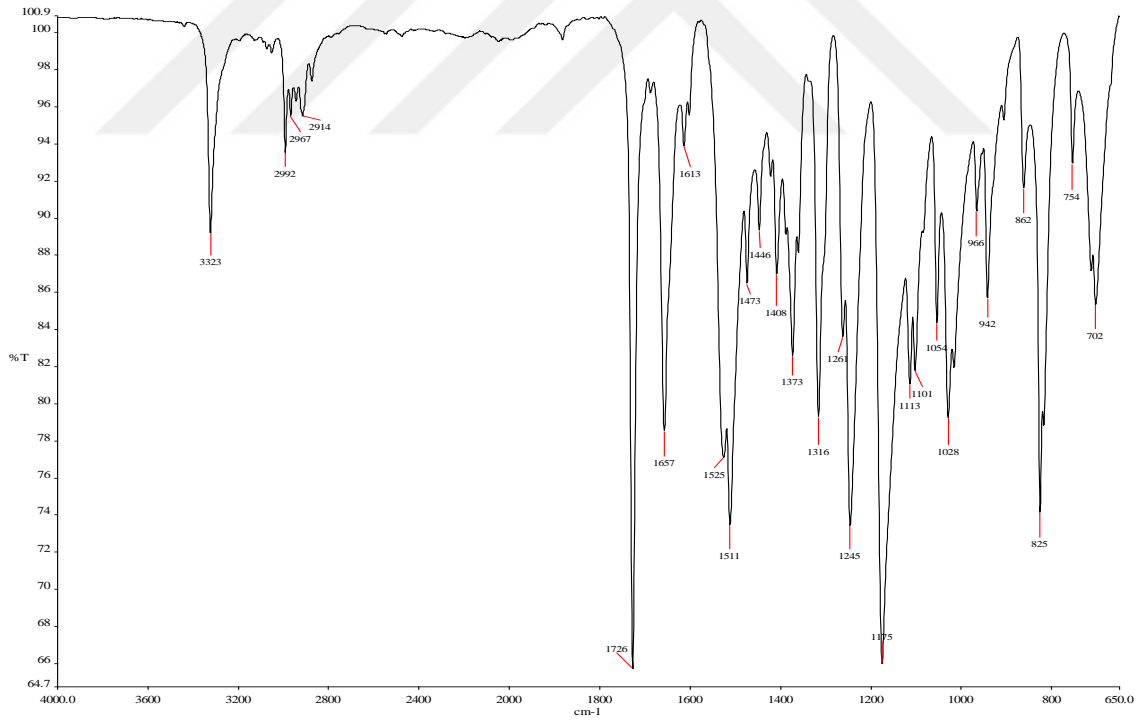
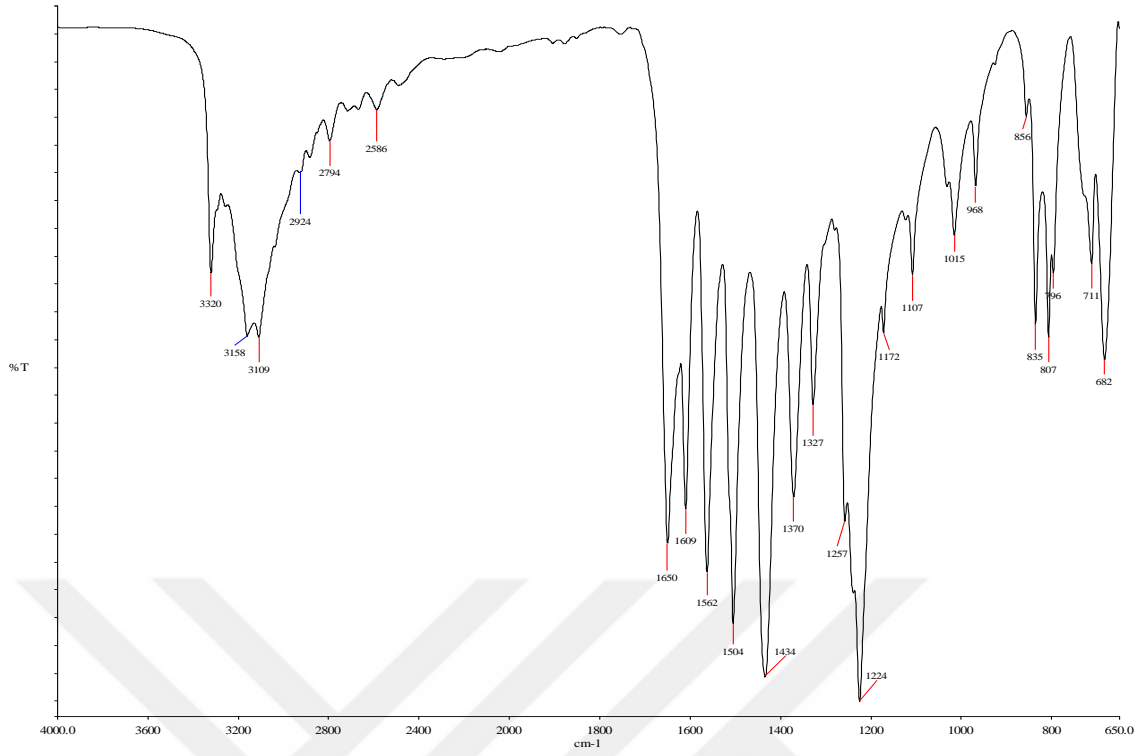
#### 3.1. *ParasEB* Molekülüne Ait Bulgular

*ParasEB* (1) molekülüne ait bulgular Tablo 2-6'da verilmiştir. Ayrıca moleküle ait IR spektrumu şekil 30'da, kütle spektrumu şekil 31'de ve NMR spektrumları şekil 32-35'de verilmektedir.

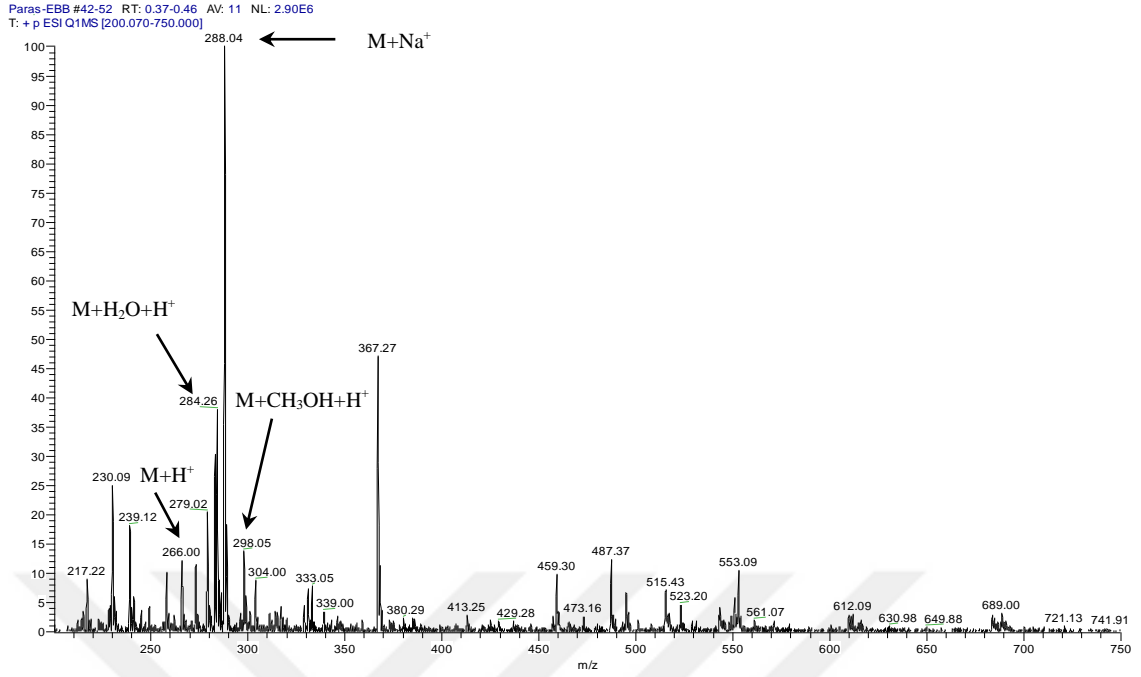


(1)

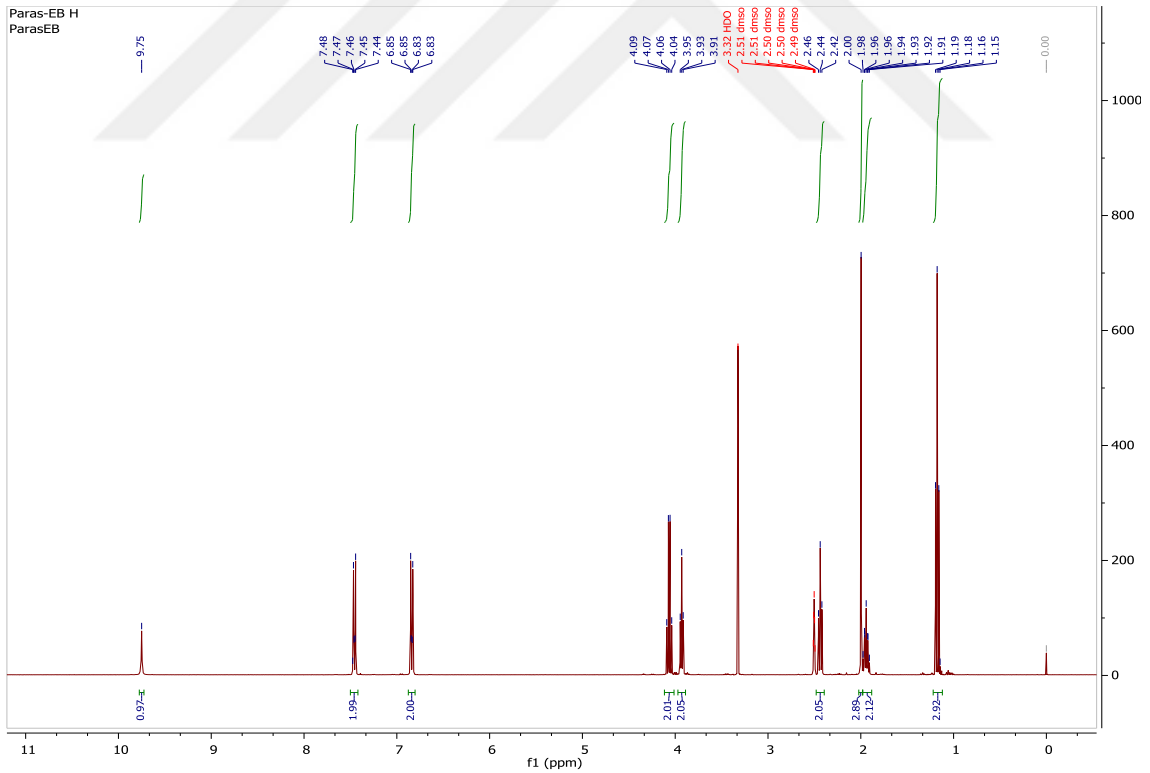




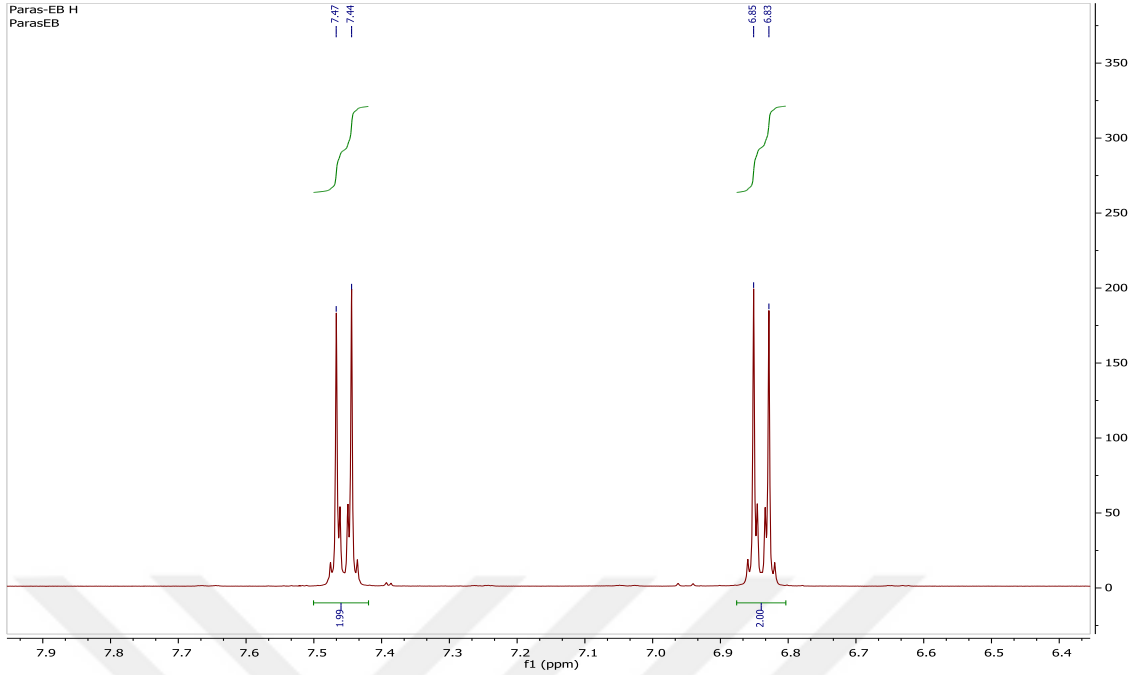
Şekil 30. Parasetamol ve ParasEB moleküllerine ait IR spektrumları.



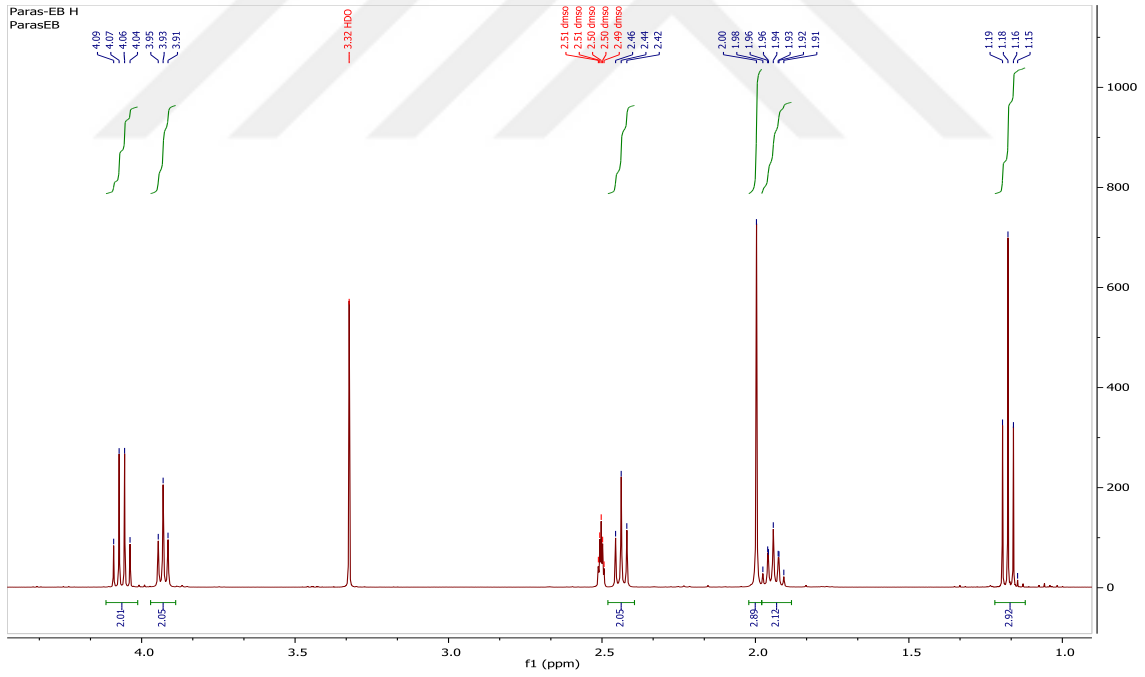
Şekil 31. ParasEB molekülüne ait kütle spektrumu.



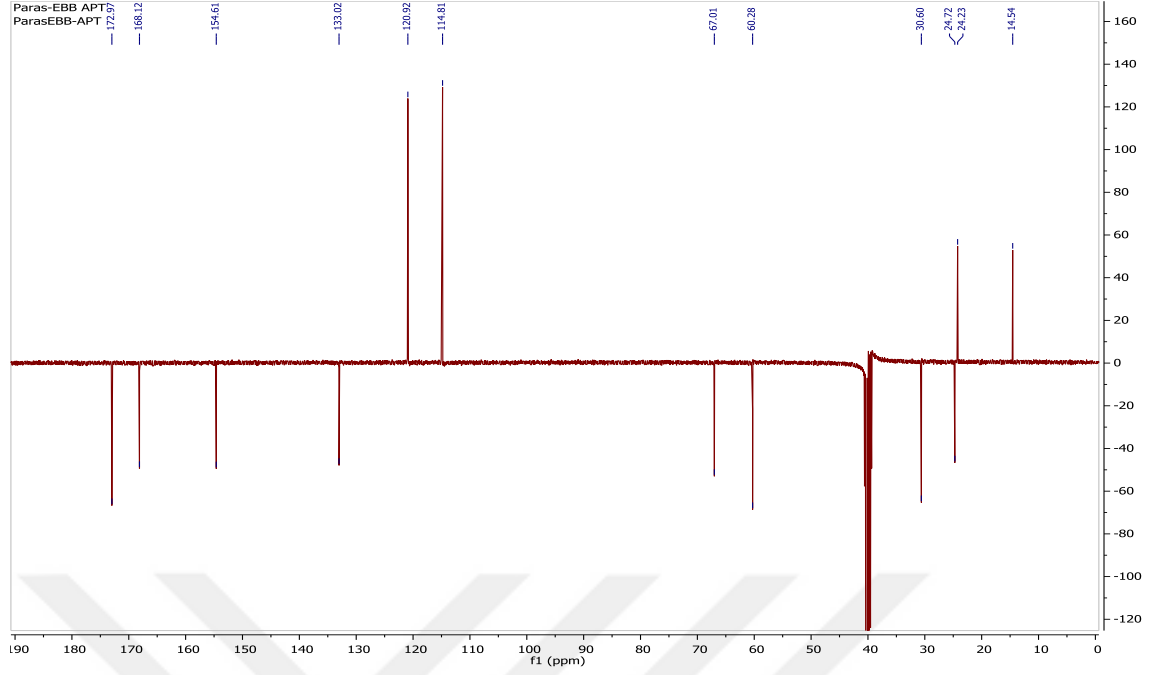
Şekil 32. ParasEB molekülüne ait  $^1H$ -NMR spektrumu.



Şekil 33. ParasEB molekülünün aromatik bölgesine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



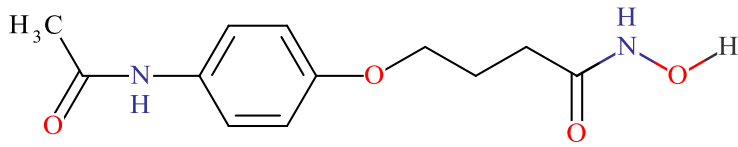
Şekil 34. ParasEB molekülünün alifatik bölgesine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



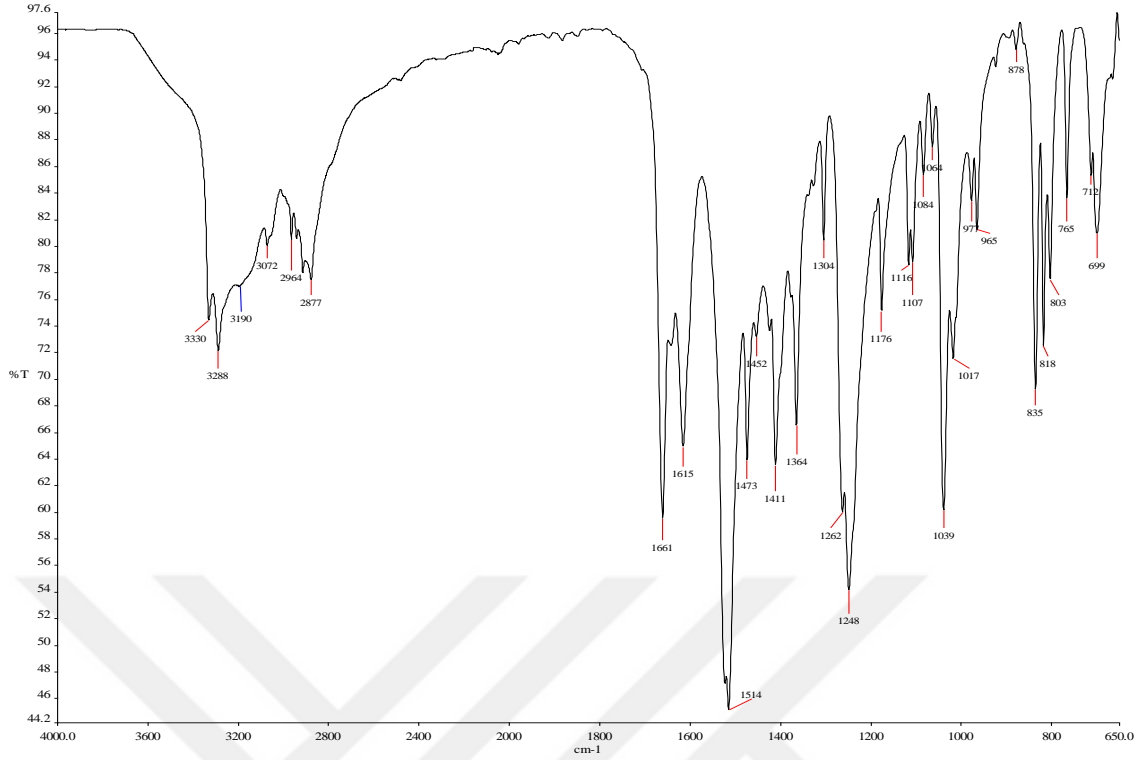
Şekil 35. ParasEB molekülüne ait  $^{13}\text{C}$ -NMR –APT spektrumu.

### 3.2. *ParasBHA* molekülüne Ait Bulgular

*ParasBHA* (2) molekülüne ait bulgular Tablo 2-6’da verilmiştir. Ayrıca moleküle ait IR spektrumu şekil 36’da, kütle spektrumu şekil 37’de ve NMR spektrumları şekil 38-42’de verilmektedir.

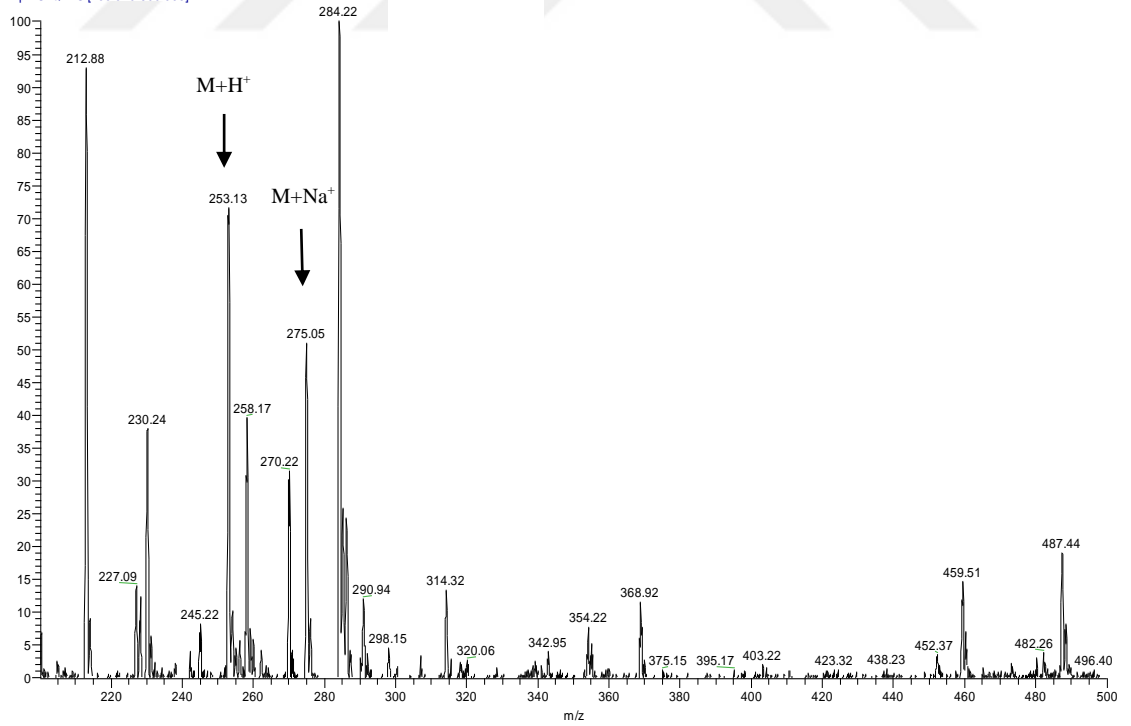


(2)

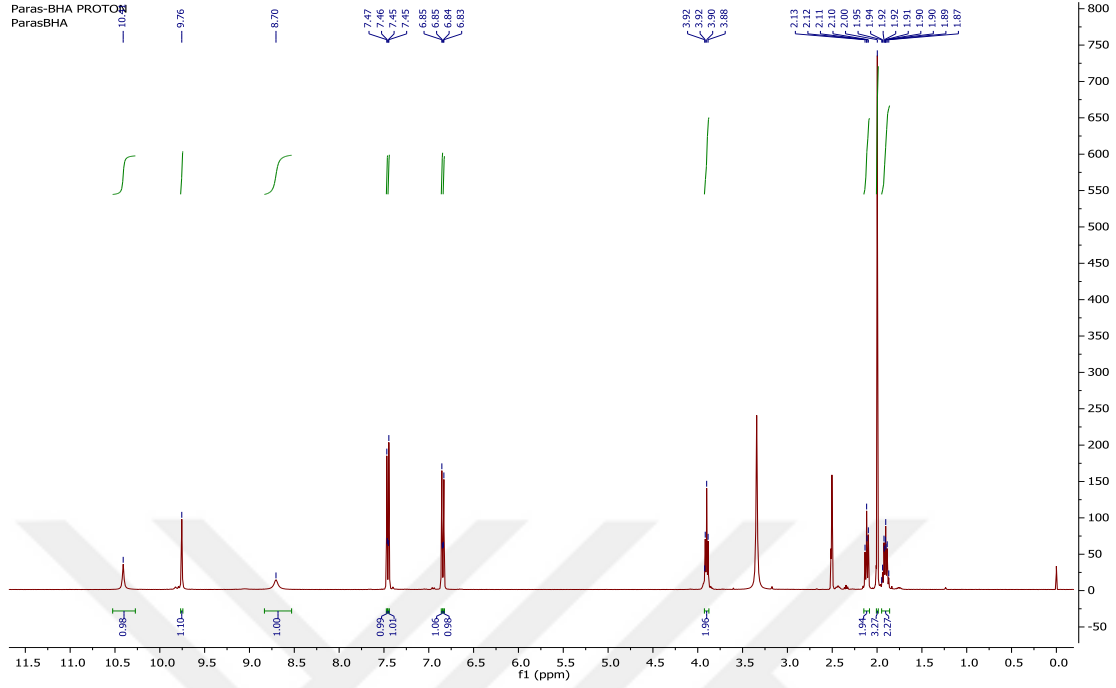


Şekil 36. ParasBHA molekülüne ait IR spektrumu.

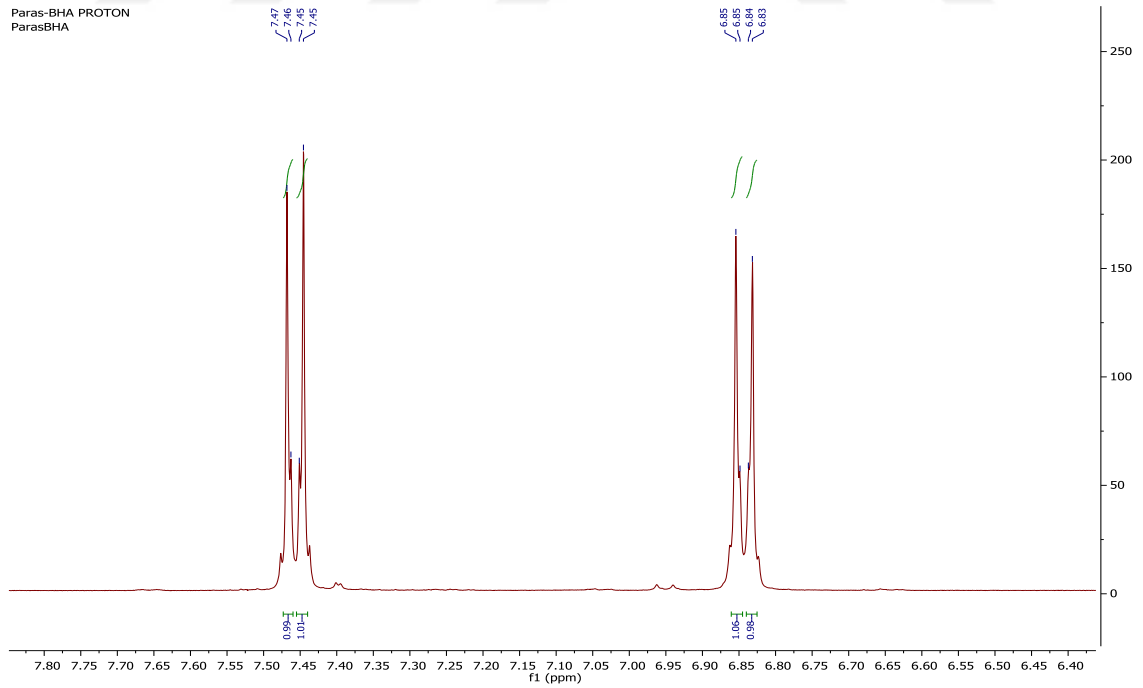
PARAS-BHA\_TKRAR #112-119 RT: 0.97-1.03 AV: 8 SB: 47 0.77-0.95 1.07-1.29 NI: 1.83F6  
T: +p ESI Q1MS [200.070-500.000]



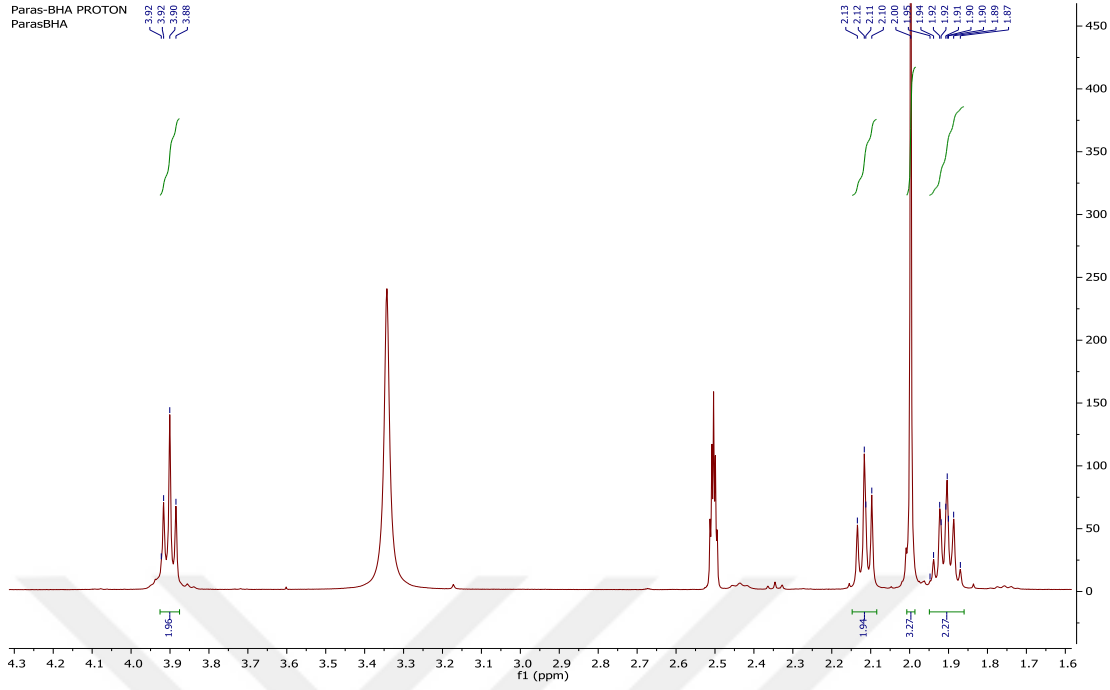
Şekil 37. ParasBHA molekülüne ait kütle spektrumu.



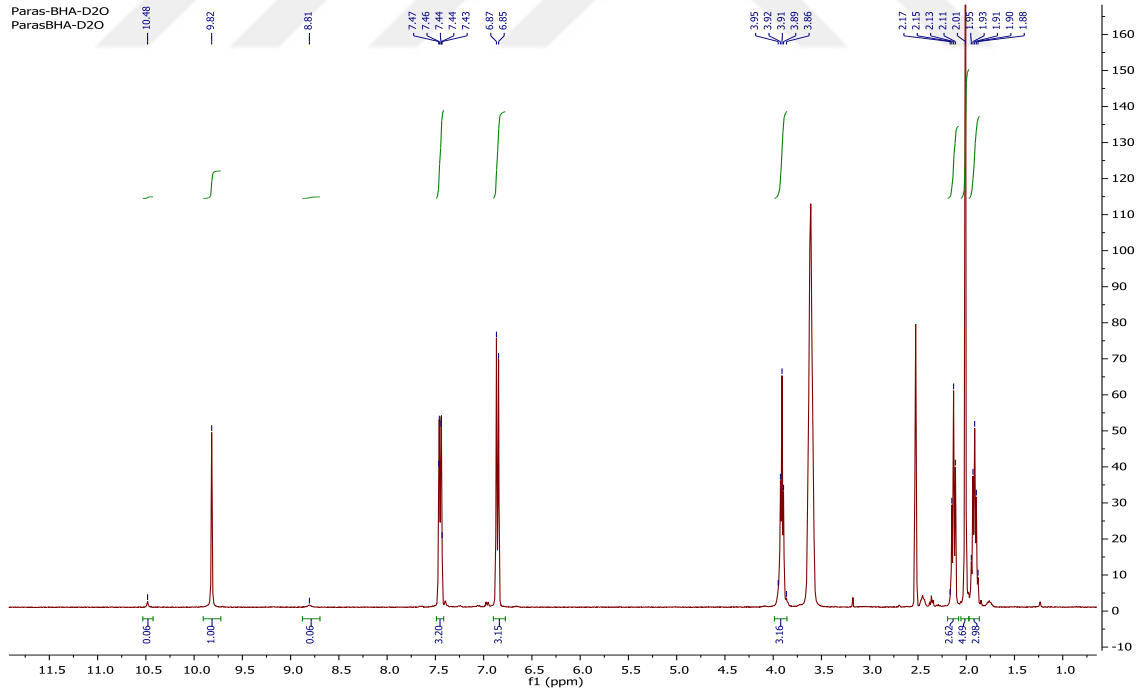
Şekil 38. ParasBHA molekülüne ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



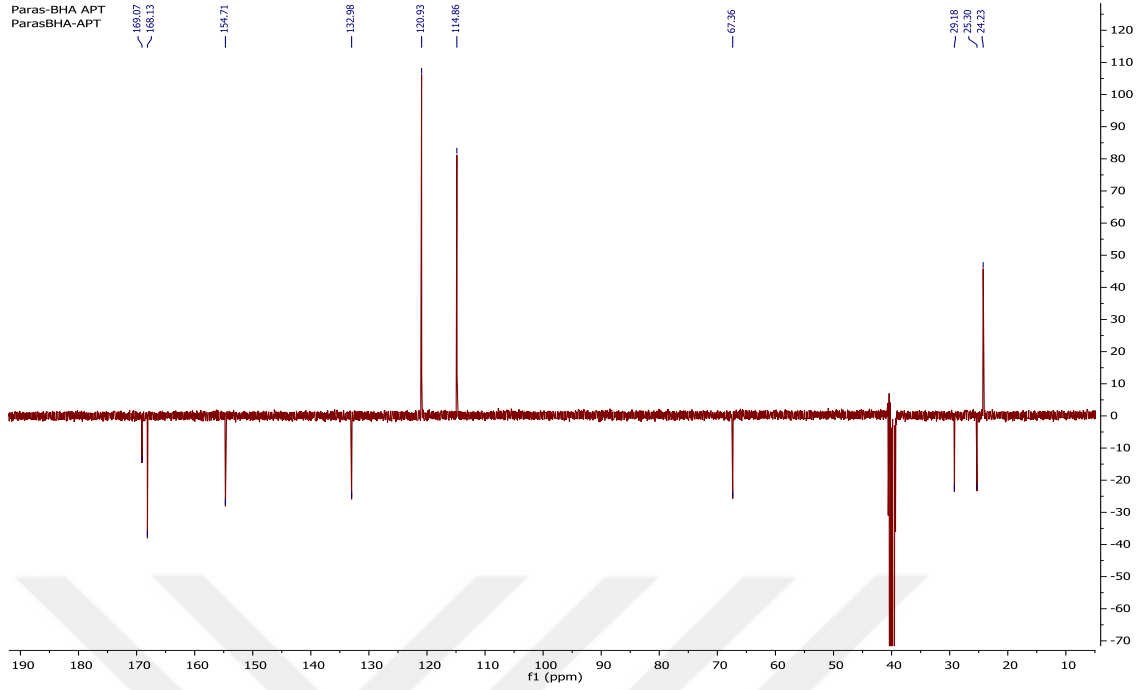
Şekil 39. ParasBHA molekülünün aromatik bölgesine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



Şekil 40. ParasBHA molekülünün alifatik bölgesine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



Şekil 41. ParasBHA molekülüne ait  $^1\text{H-NMR-D}_2\text{O}$  spektrumu.

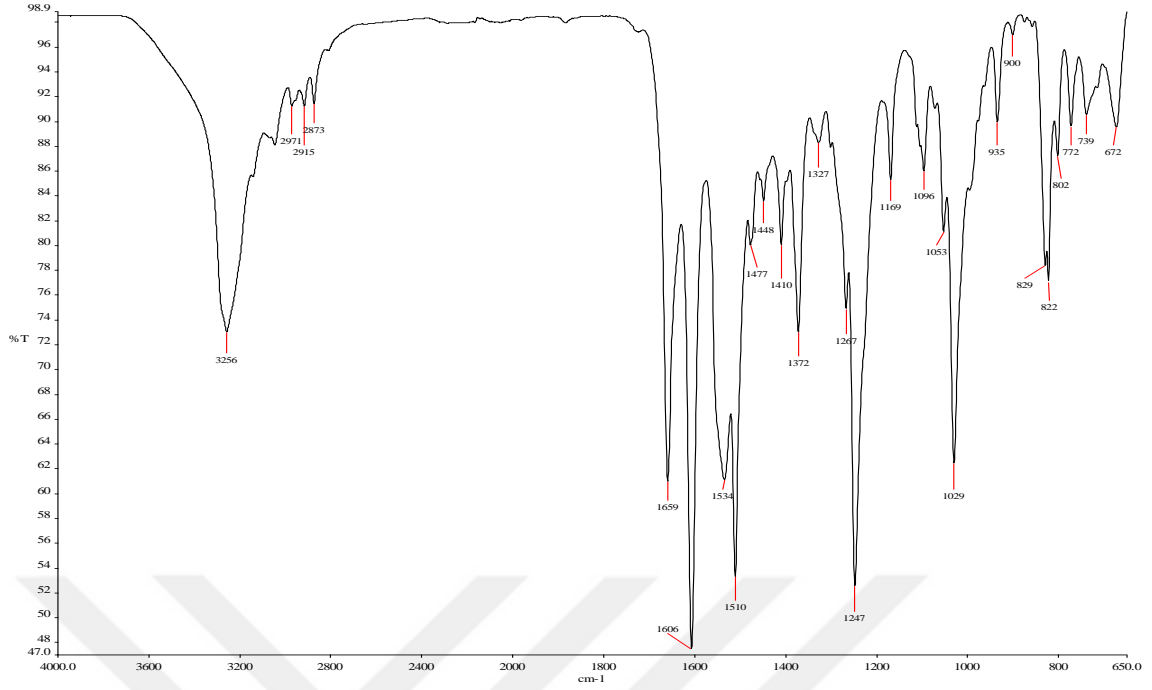


Şekil 42. ParasBHA molekülüne ait  $^{13}\text{C}$ -NMR –APT spektrumu.

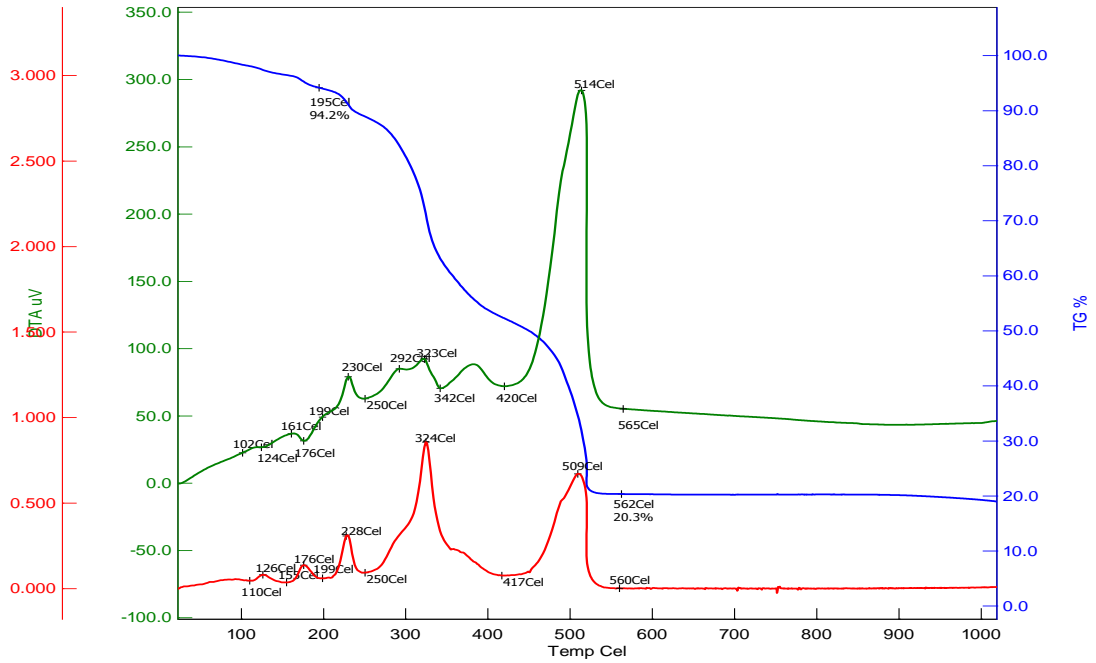
### 3.3. $[\text{Ni}(\text{ParasBH})(\text{OH})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ Kompleksine Ait Bulgular

$[\text{Ni}(\text{ParasBH})(\text{OH})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  kompleksine ait bulgular Tablo 2, 4 ve 7’de verilmiştir. Moleküle ait IR spektrumu şekil 43’te ve termik analiz eğrileri şekil 44’te verilmektedir.





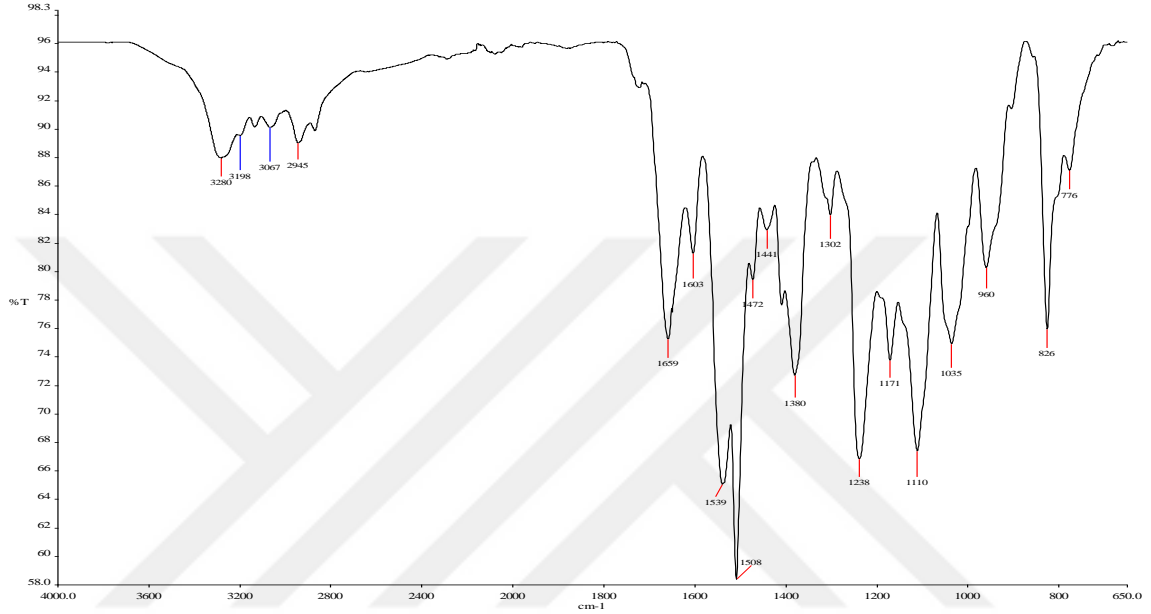
Şekil 43. [Ni(ParasBH)(OH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu.



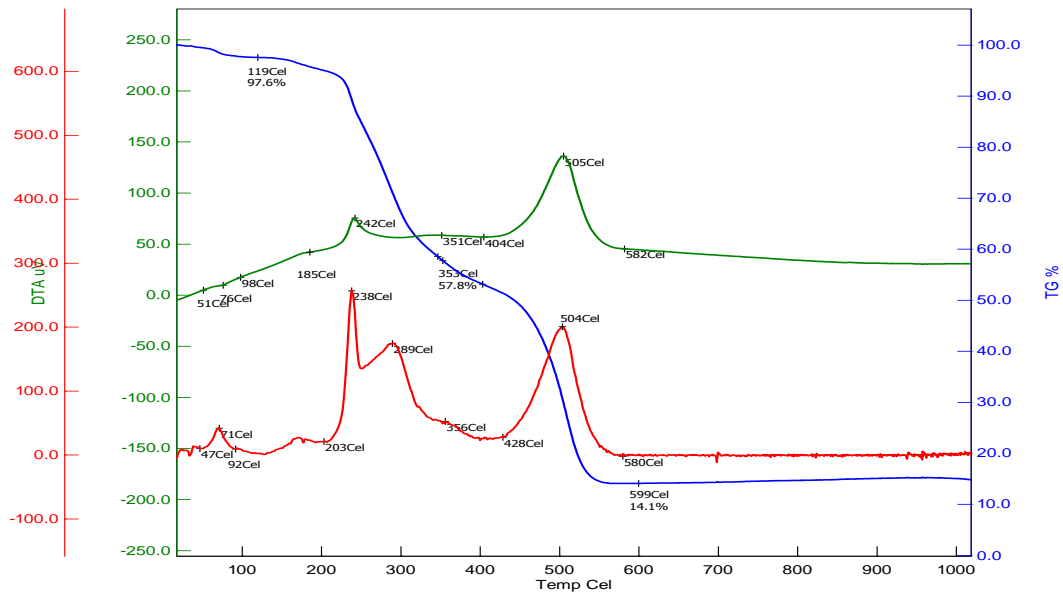
Şekil 44. [Ni(ParasBH)(OH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri.

### 3.4. [Cu(ParasBH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O Kompleksine Ait Bulgular

[Cu(ParasBH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O kompleksine ait bulgular Tablo 2, 4 ve 7'de verilmiştir. Moleküle ait IR spektrumu şekil 45'te ve termik analiz eğrileri şekil 46'da verilmektedir.



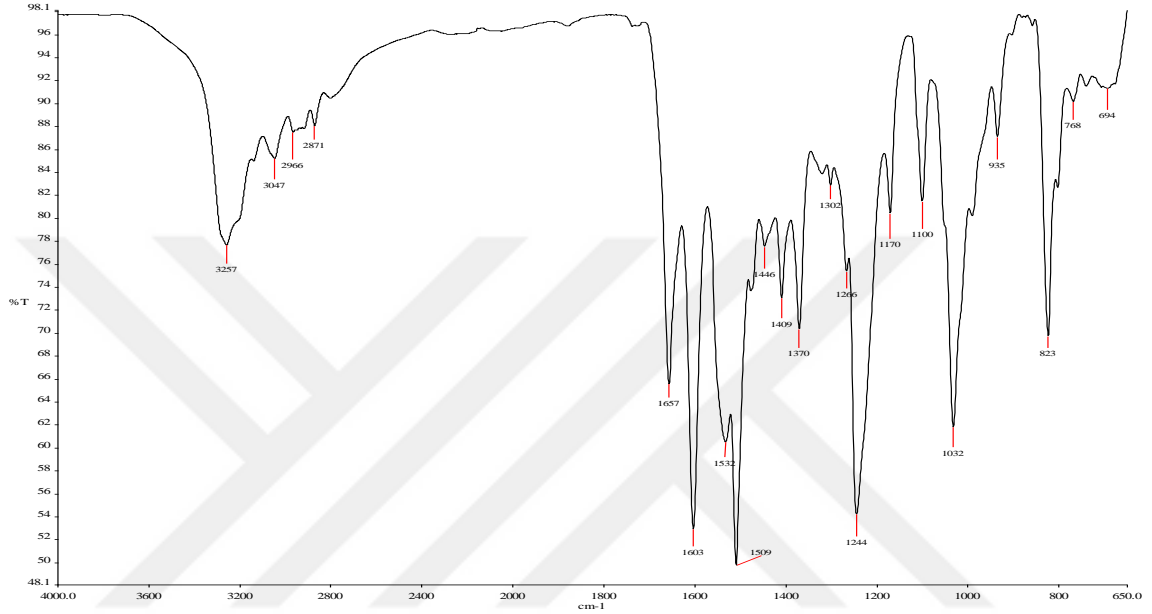
Şekil 45. [Cu(ParasBH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu.



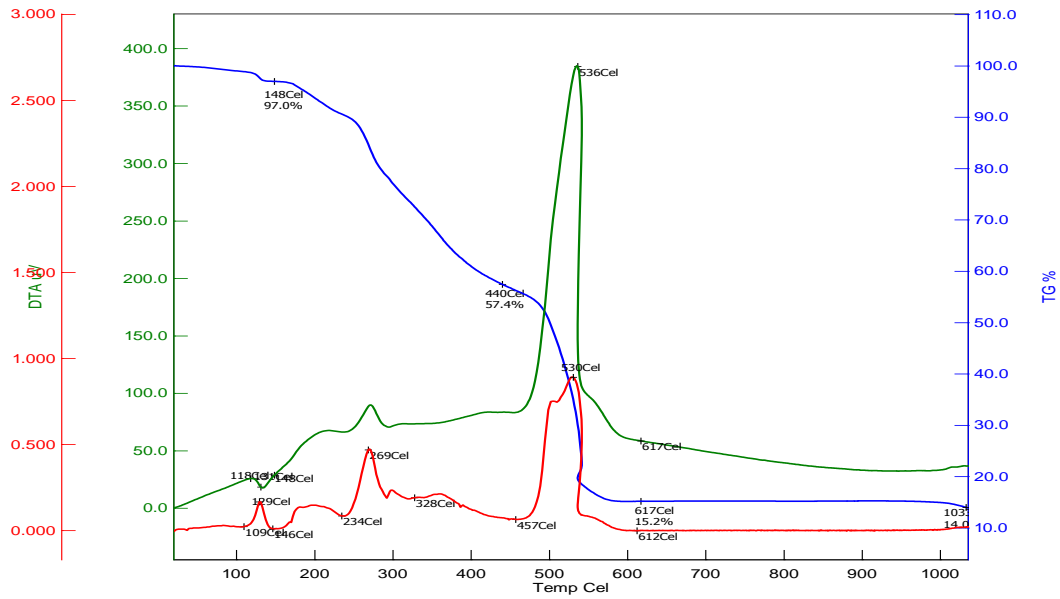
Şekil 46. [Cu(ParasBH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri.

### 3.5. [Zn(ParasBH)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O Kompleksine Ait Bulgular

[Zn(ParasBH)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O kompleksine ait bulgular Tablo 2, 4 ve 7'de verilmiştir. Moleküle ait IR spektrumu şekil 47'de ve termik analiz eğrileri şekil 48'de verilmektedir.



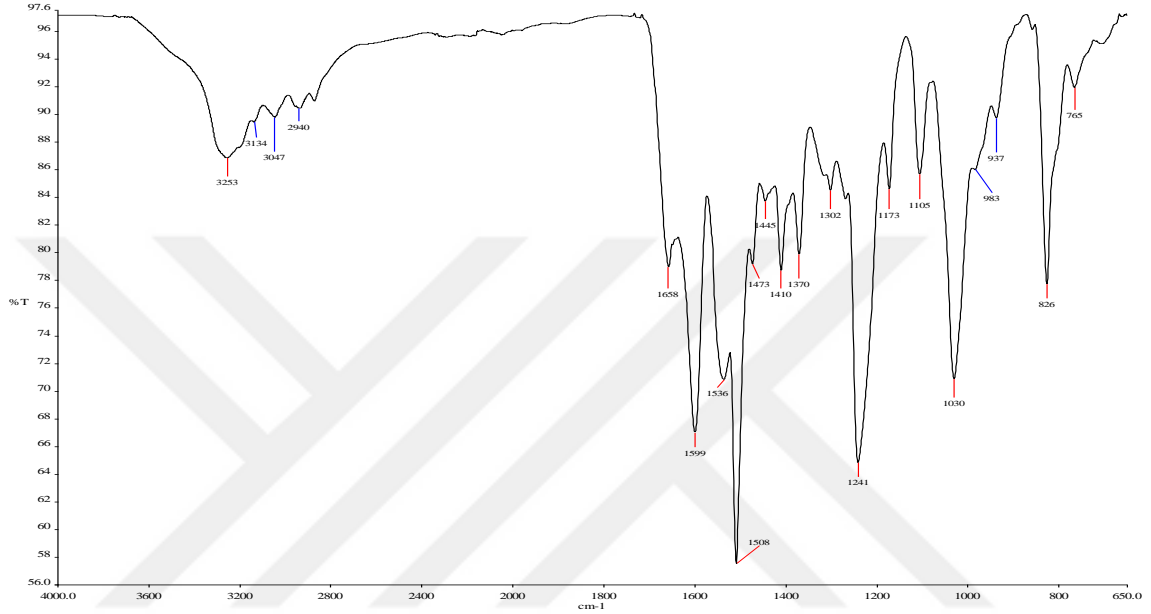
Şekil 47. [Zn(ParasBH)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu.



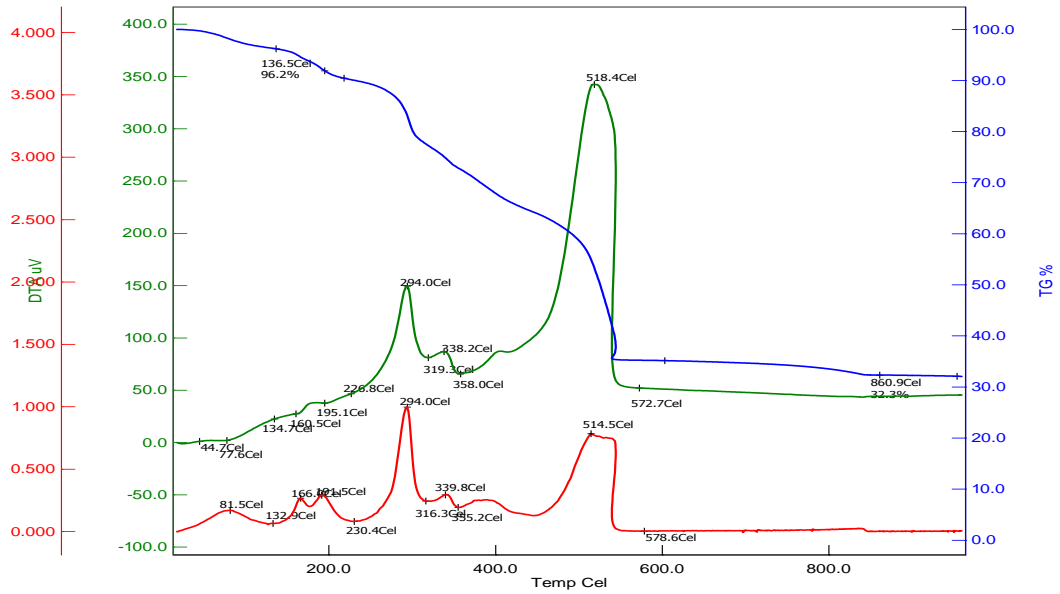
Şekil 48. [Zn(ParasBH)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri.

### 3.6. [Cd(ParasBH)(OH)]·H<sub>2</sub>O Kompleksine Ait Bulgular

[Cd(ParasBH)(OH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait bulgular Tablo 2, 4 ve 7’de verilmiştir. Moleküle ait IR spektrumu şekil 49’da ve termik analiz eğrileri şekil 50’de verilmektedir.



Şekil 49. [Cd(ParasBH)(OH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu.



Şekil 50. [Cd(ParasBH)(OH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri.

**Tablo 2.** ParasBHA ve metal kompleksleri için renk verim ve elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Renk	M.A	Verim	%		
				C	H	N
ParasEB C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	Krem	265,3	68	63,98 (63,38)	7,28 (7,21)	5,30 (5,28)
[ParasBHA]·0,5H <sub>2</sub> O C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4,5</sub>	Açık kahve	259,5	65	57,01 (57,13)	6,18 (6,39)	10,78 (11,10)
[Ni(ParasBH)(OH)]·H <sub>2</sub> O C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5,5</sub> Ni	Açık yeşil	345,0	71	42,23 (41,78)	4,94 (5,25)	8,54 (8,12)
[Cu(ParasBH) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> Cu	Koyu yeşil	584,1	78	49,20 (49,35)	5,39 (5,52)	9,35 (9,59)
[Zn(ParasBH) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> Zn	Sarı	585,9	68	48,96 (49,20)	5,54 (5,50)	9,32 (9,56)
[Cd(ParasBH)(OH)]·H <sub>2</sub> O C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cd	Kahve	398,7	60	35,85 (36,15)	4,26 (4,55)	6,83 (7,03)

\*Parantez içinde verilen değerler hesaplanan değerlerdir.

**Tablo 3.** ParasEB ve ParasBHA için Kütle Spektroskopisi verileri

Moleküller	Molekül ağırlığı	MS (m/z, metanol)
ParasEB C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	265,3 g/mol	<b>266</b> [M+H] <sup>+</sup> , <b>284</b> [M+H <sub>2</sub> O+H] <sup>+</sup> , <b>288</b> [M+Na] <sup>+</sup> , <b>298</b> [M+CH <sub>3</sub> OH+H] <sup>+</sup> ,
ParasBHA C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	252,3 g/mol	<b>253</b> [M+H] <sup>+</sup> , <b>275</b> [M+Na] <sup>+</sup> ,

**Tablo 4.** ParasBHA ve metal kompleksleri için önemli IR pikleri

Bileşikler	$\nu$ (NH)	$\nu$ (OH)	$\nu$ (C=O) (amit)	$\nu$ (C=O) (ester)	$\nu$ (C=O) (hidroksamat)	$\delta$ (CH) (alifatik)	$\nu$ (CC) (aromatik)	$\nu$ (NO)
Parasetemol	3321	3160	1650	-	-	1505	1370	-
ParasEB	3323	-	1657	1726	-	1511	1373	-
ParasBHA	3330-3288	-	1661	-	1615	1473	1364	965
[Ni(ParasBH)(OH)]·H <sub>2</sub> O	3256	-	1659	-	1605	1477	1372	935
[Cu(ParasBH) <sub>2</sub> ]·0H <sub>2</sub> O	3272	-	1645	-	1605	1472	1380	960
[Zn(ParasBH) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O	3257	-	1657	-	1603	1509	1370	935
[Cd(ParasBH)(OH)]·H <sub>2</sub> O	3253	-	1658	-	1599	1508	1370	937

**Tablo 5.** ParasEB ve ParasBHA için <sup>1</sup>H NMR verileri (ppm)

Bileşikler	O-H	N-H	C-H <sub>(aromatik)</sub>	C-H <sub>(alifatik)</sub>
ParasEB	-	9,75 (s), 1H	7,45 (d), 1H 6,84 (d), 1H	4,01 (q), 2H 4,11 (t), 2H 2,20 (p), 2H 2,32 (t), 2H 2,06 (s), 3H 1,07 (t), 3H
ParasBHA	10,40 (d)1H	9,75 (s), 1H 8,70 (d), 1H	7,45 (d), 1H 6,84 (d), 1H	4,11 (t), 2H 2,09 (p), 2H 2,34 (t), 2H 2,06 (s), 3H

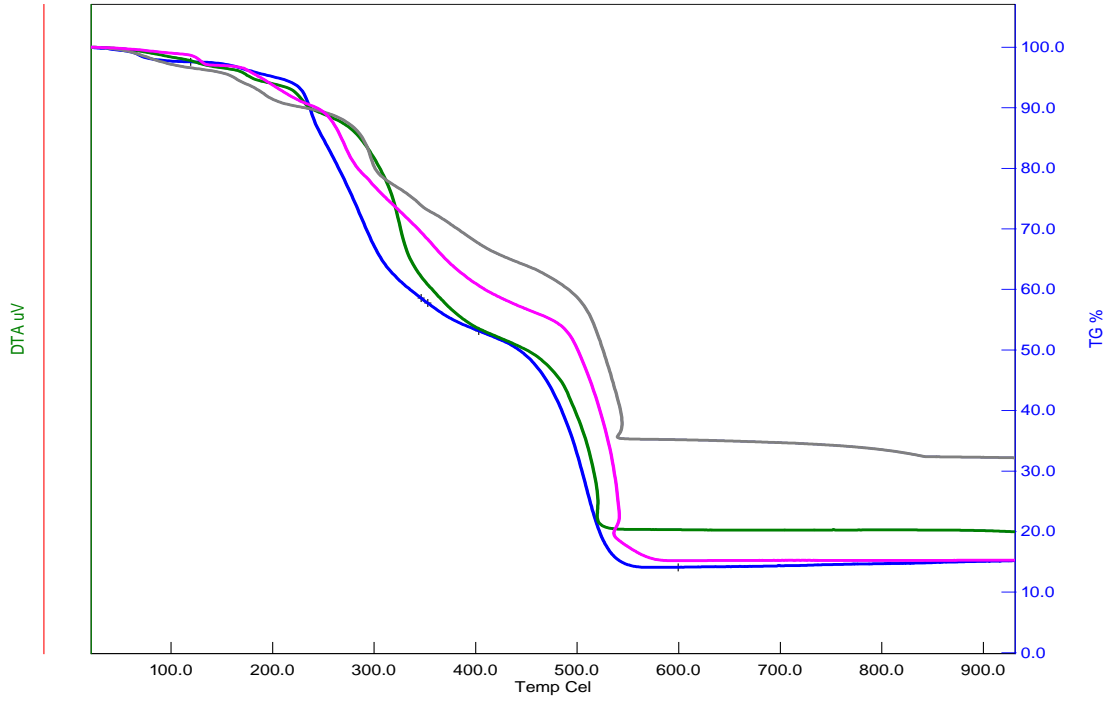
**Tablo 6.** ParasEB ve ParasBHA için <sup>13</sup>C-NMR–APT verileri (ppm)

Bileşikler	-C	-CH	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
ParasEB	133 155 168 173	114 122	25 31 60 67	14 24
ParasBHA	133 155 168 173	114 122	25 31 67	24

**Tablo 7.** ParasBH-metal kompleksleri için termik analiz sonuçları (TG, DTG)

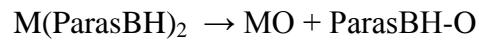
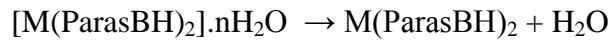
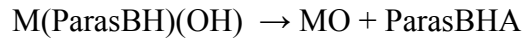
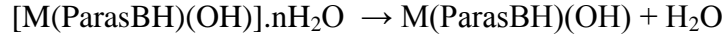
Bileşikler	Bozunma basamağı	Sıcaklık aralığı (°C)	DTG <sub>max</sub> (°C)	Ayrılan grup	Ağırl. kaybı % Bulun. Hesapl.		Topl. kayıp % Bulun. Hesapl.		Bozunma ürünü
[Ni(ParasBH)(OH)]·H <sub>2</sub> O	1	102-176	124(+)	H <sub>2</sub> O	5,8	5,2	79,7	80,3	Ni(ParasBH)(OH)
	2	199-565	230(-),514(-),	ParasBHA	73,9	75,1			NiO
[Cu(ParasBH) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O	1	47-119	76(+)	H <sub>2</sub> O	2,4	3,1	85,9	86,4	Cu(ParasBH) <sub>2</sub>
	2	185-582	242(-),505(-)	ParasBH-O	83,5	83,3			CuO
[Zn(ParasBH) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O	1	118-148	129(+)	H <sub>2</sub> O	3,0	3,1	84,8	86,1	Zn(ParasBH) <sub>2</sub>
	2	234-617	269(-),536(-)	ParasBH-O	81,8	83,0			ZnO
[Cd(ParasBH)(OH)]·H <sub>2</sub> O	1	44-136	78(+)	H <sub>2</sub> O	3,8	4,5	67,7	67,8	Cd(ParasBH)(OH)
	2	195-572	294(-),518(-)	ParasBHA	63,9	63,3			CdO





**Şekil 51.** ParasBHA metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması.

Bu çalışmalar ışığında ParasBHA metal komplekslerinin termik olarak aşağıdaki mekanizmalar üzerinden bozunduğu sonucuna varıldı.



### 3.7. ParasBHA'ya Ait Biyolojik Aktivite Bulguları

#### 3.7.1. HDAC İnhibisyonu Verileri

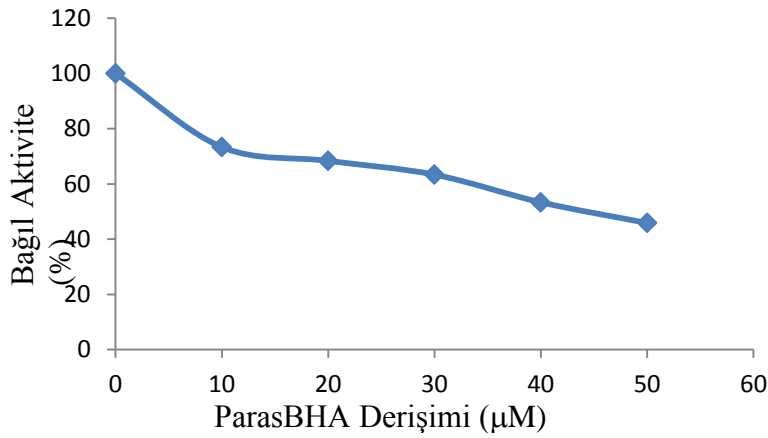
**Tablo 8.** ParasBHA HDAC inhibisyon verileri

Deney No	Abs. <sub>(ParasBHA)</sub>	Abs. <sub>(Trikostatin A)</sub>	Abs. <sub>(DMSO)</sub>	% Bağlı inhibisyon (Trikostatin A'ya göre)
1	0,078	0,085	0,178	+ % 9,4
2	0,060	0,056	0,138	- % 7,2
3	0,065	0,058	0,147	- % 12,1

#### 3.7.2. Lipaz İnhibisyonu Verileri

**Tablo 9.** ParasBHA Lipaz inhibisyon verileri

ParasBHA Derişimi ( $\mu\text{M}$ )	Absorbans	Kalan bağlı aktivite
0	0,600	100
10	0,440	73,33
20	0,410	68,33
30	0,380	63,33
40	0,320	53,33
50	0,275	45,83

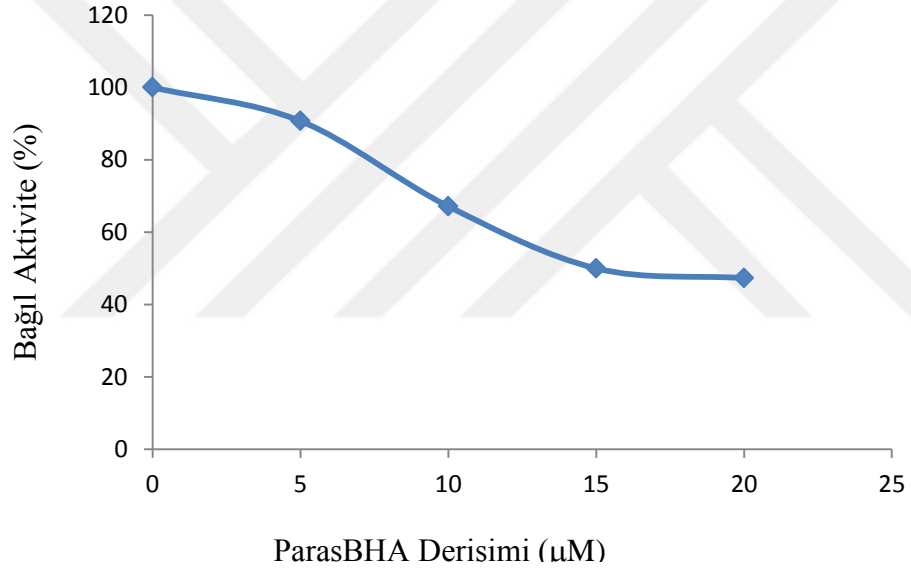


**Şekil 52.** ParasBHA için Lipaz Aktivite-Derişim grafiği ( $\text{IC}_{50}=44 \mu\text{M}$ ).

### 3.7.3. Tirosinaz İnhibisyonu Verileri

**Tablo 10.** ParasBHA Tirosinaz inhibisyon verileri

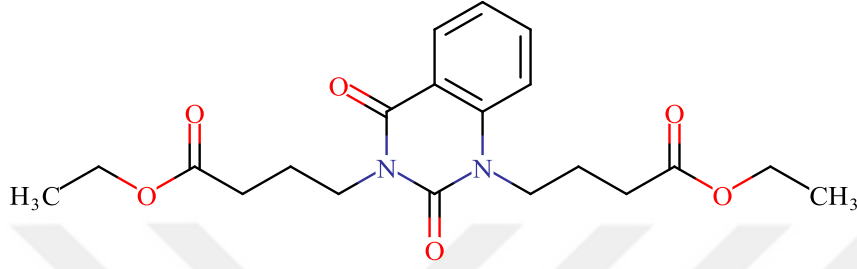
ParasBHA Derişimi ( $\mu\text{M}$ )	Kalan bağıl aktivite
0	100
5	90,71
10	67,14
15	50
20	47,32



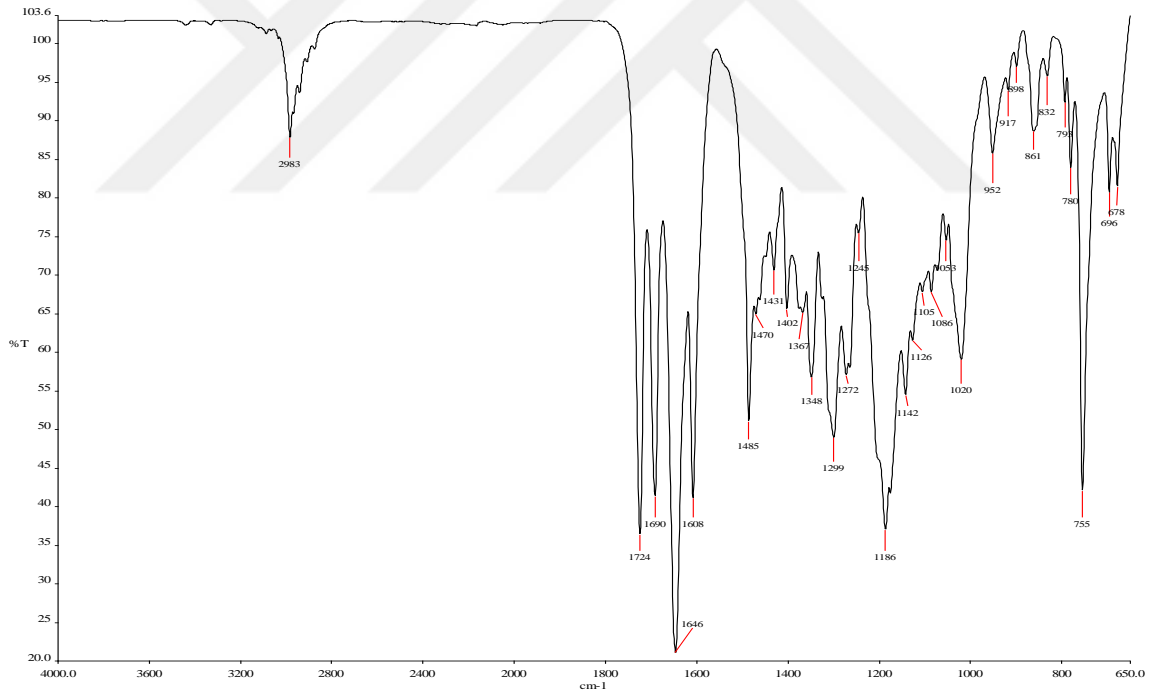
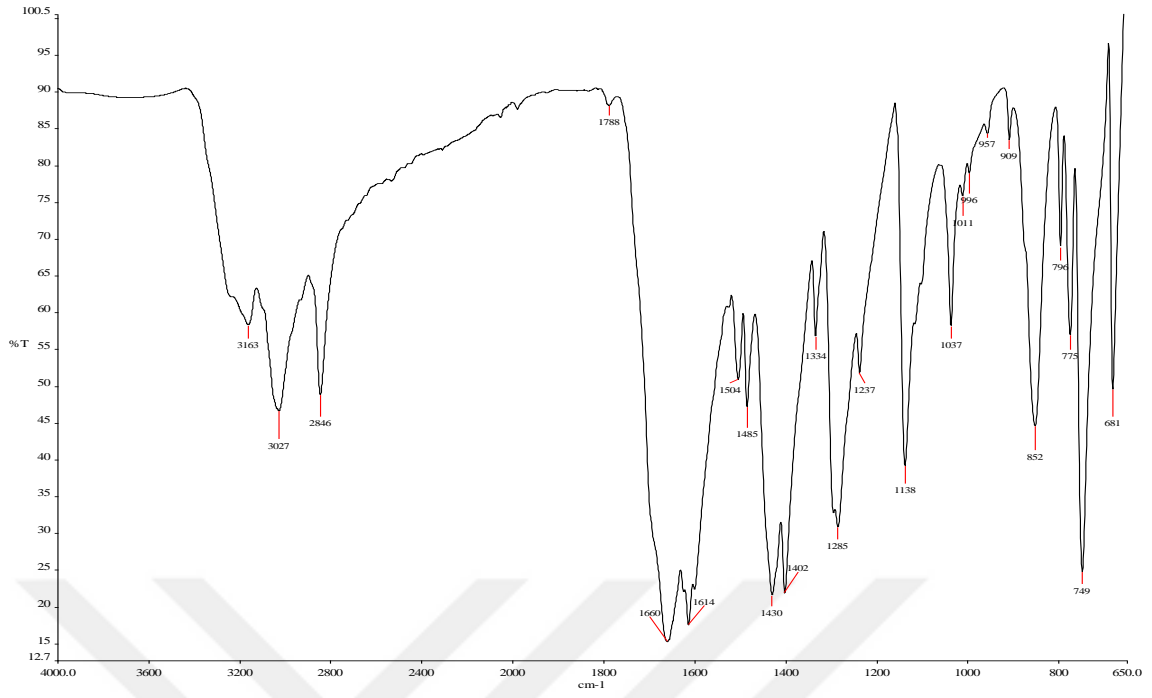
**Şekil 53.** ParasBHA için Tirosinaz Aktivite-Derişim grafiğı ( $\text{IC}_{50} = 15 \mu\text{M}$ ).

### 3.8. BUDEB Molekülüne Ait Bulgular

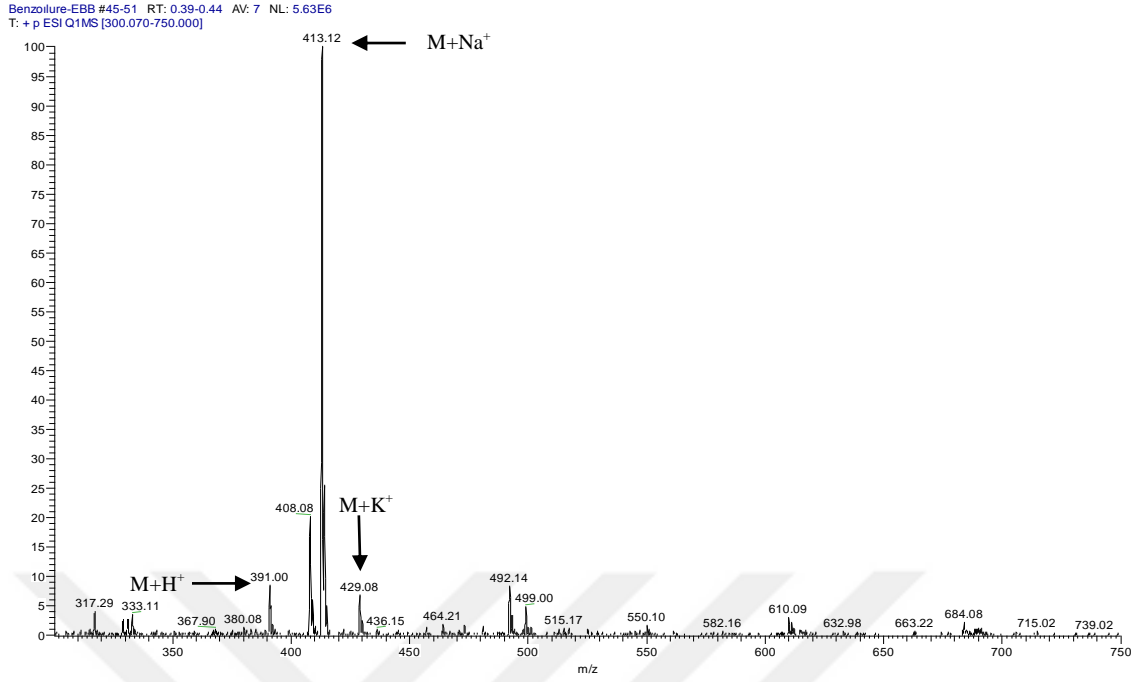
*BUDEB* (3) molekülüne ait bulgular Tablo 11-15'te verilmiştir. *BUDEB* molekülüne ait IR spektrumu şekil 54'te kütle spektrumu şekil 55'de ve NMR spektrumları şekil 56-59'da verilmektedir.



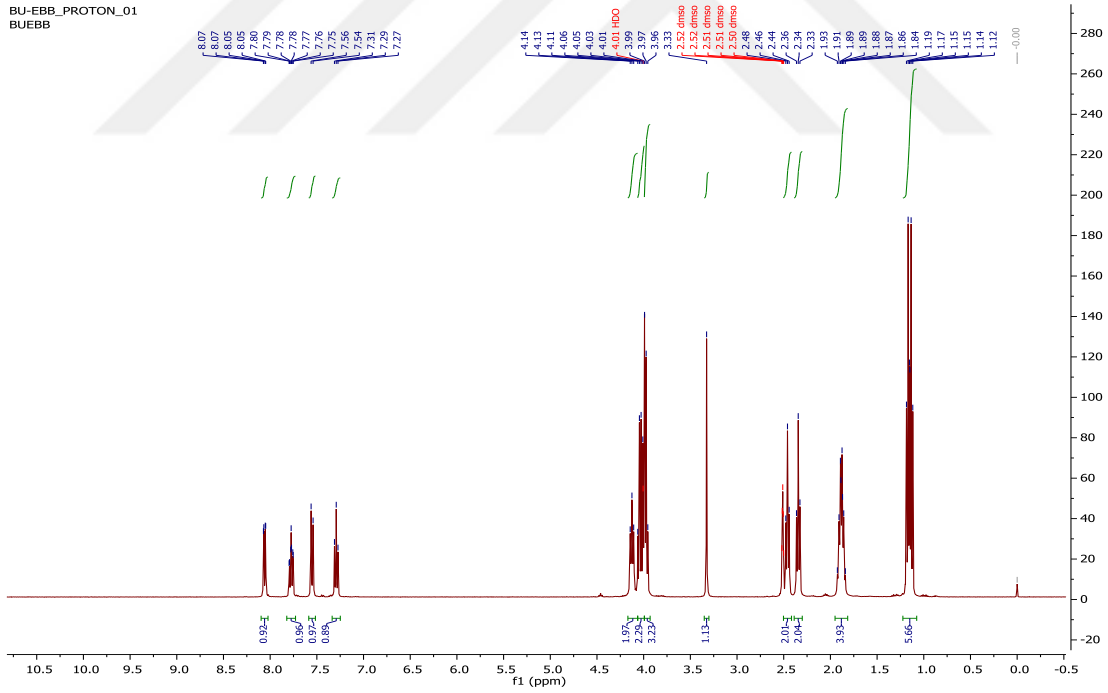
(3)



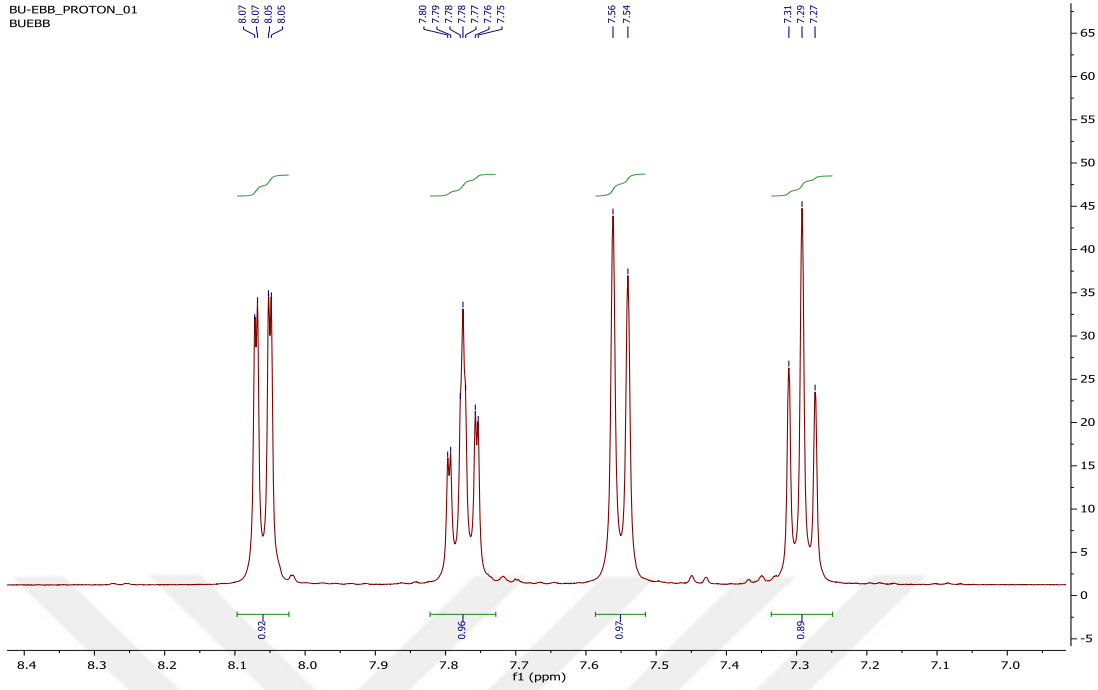
Şekil 54. Benzoilenüre ve BUDEB moleküllerine ait IR spektrumları.



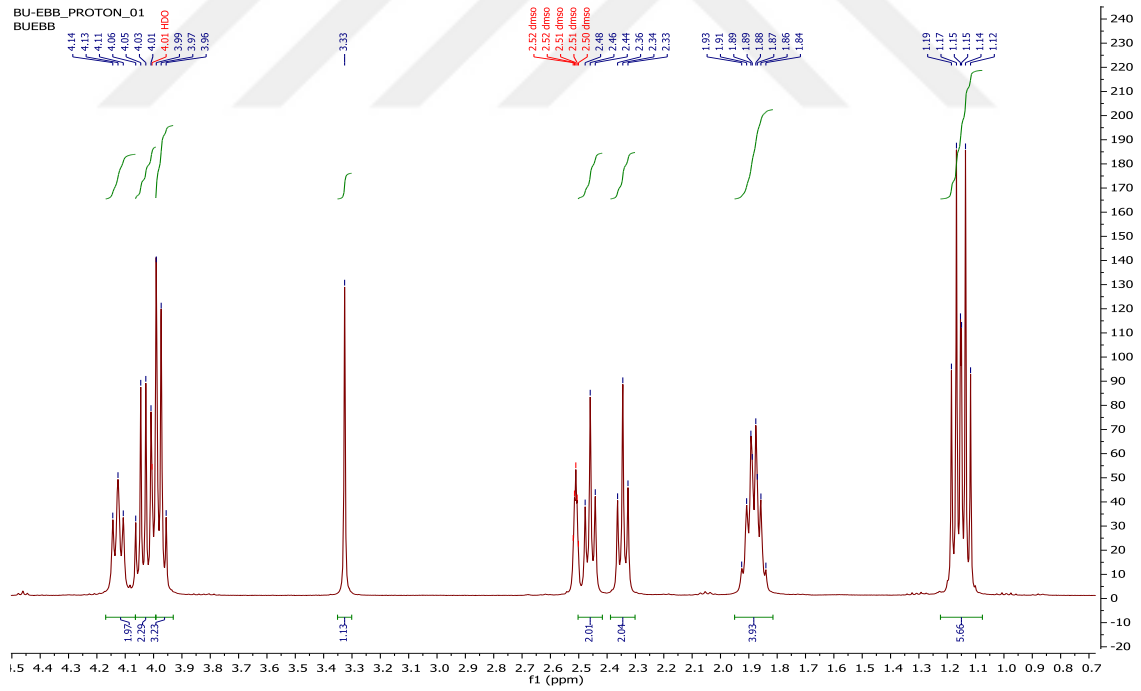
Şekil 55. BUDEB molekülüne ait kütle spektrumu.



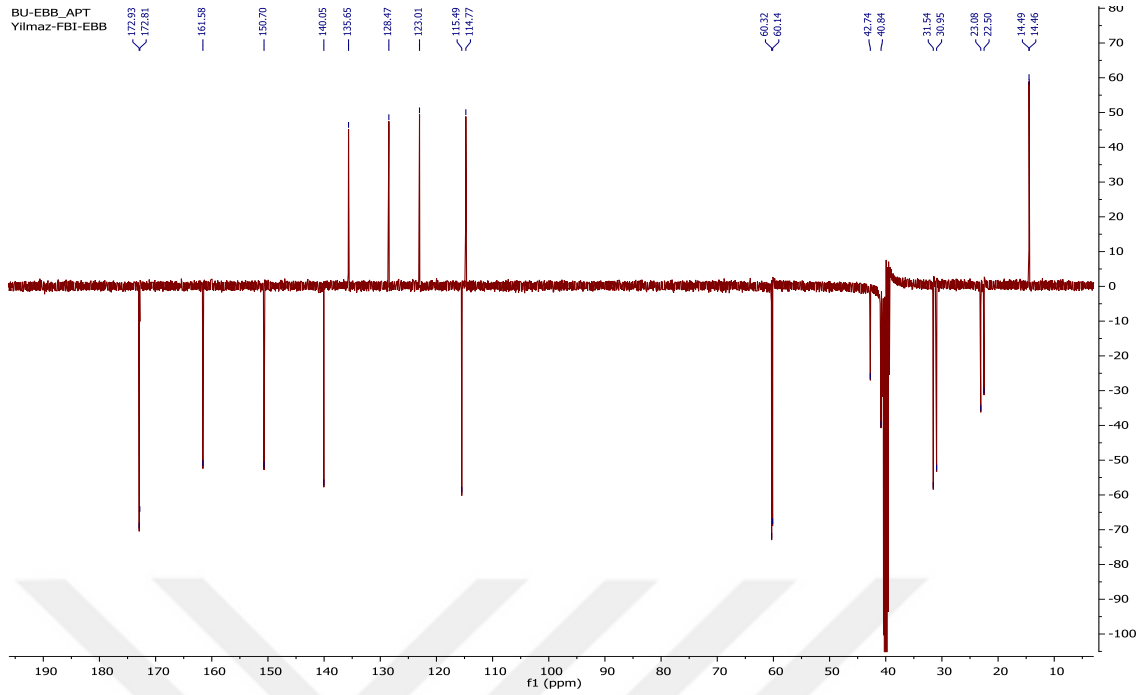
Şekil 56. BUDEB molekülüne ait  $^1H$ -NMR spektrumu.



Şekil 57. BUDEB molekülünün aromatik bölgesine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



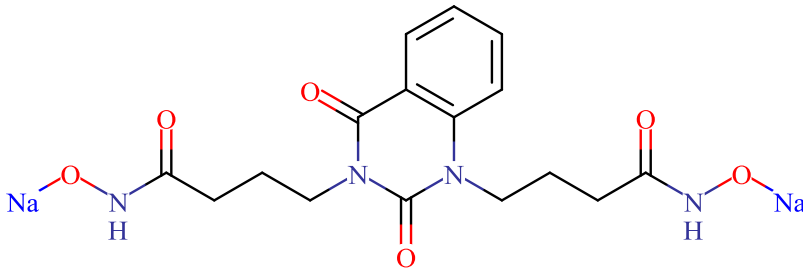
Şekil 58. BUDEB molekülünün alifatik bölgesine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



Şekil 59. BUDEB molekülüne ait  $^{13}\text{C}$ -NMR –APT spektrumu.

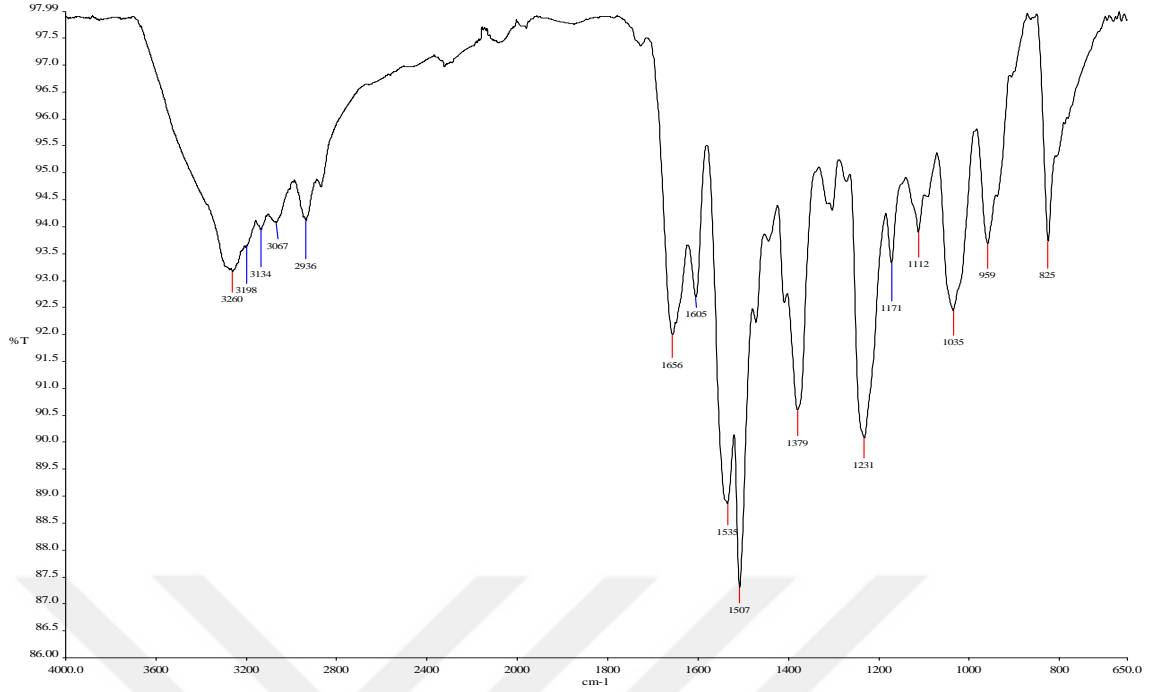
### 3.9. $\text{Na}_2\text{BUDBH}$ Molekülüne Ait Bulgular

$\text{Na}_2\text{BUDBH}$  (4) molekülüne ait bulgular Tablo 11-15'te verilmiştir.  $\text{Na}_2\text{BUDBH}$  molekülüne ait IR spektrumu şekil 60'ta, kütle spektrumu şekil 61'de, NMR spektrumları şekil 62 ve 63'te ve termik analiz eğrileri şekil 64'te verilmektedir.

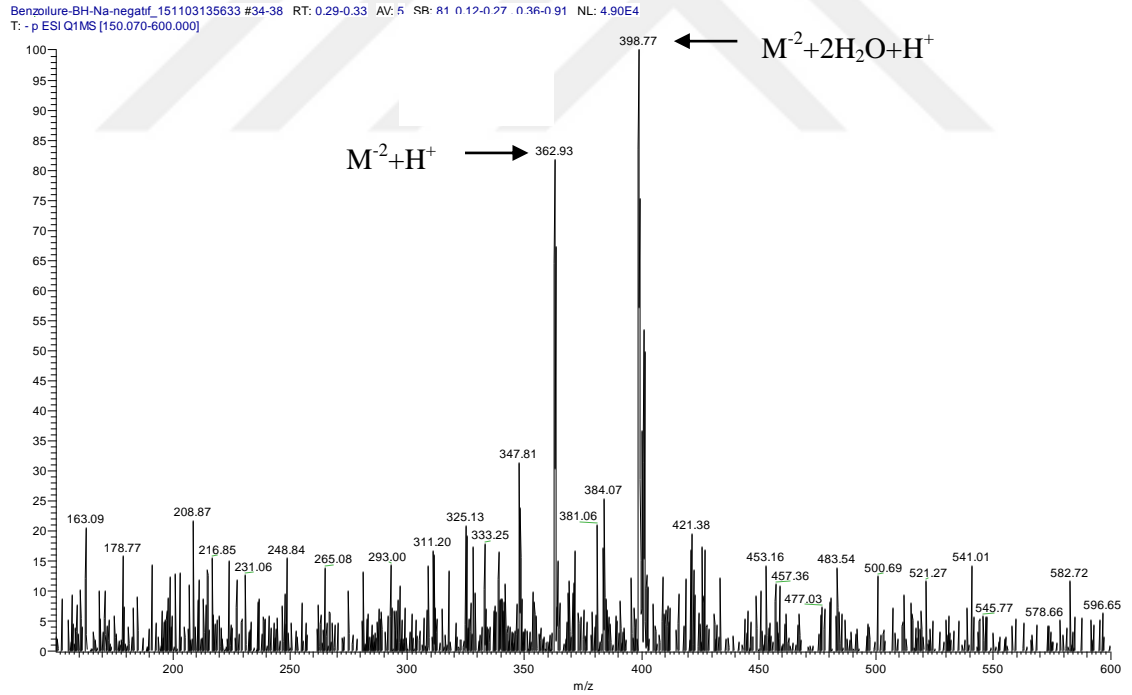


(4)

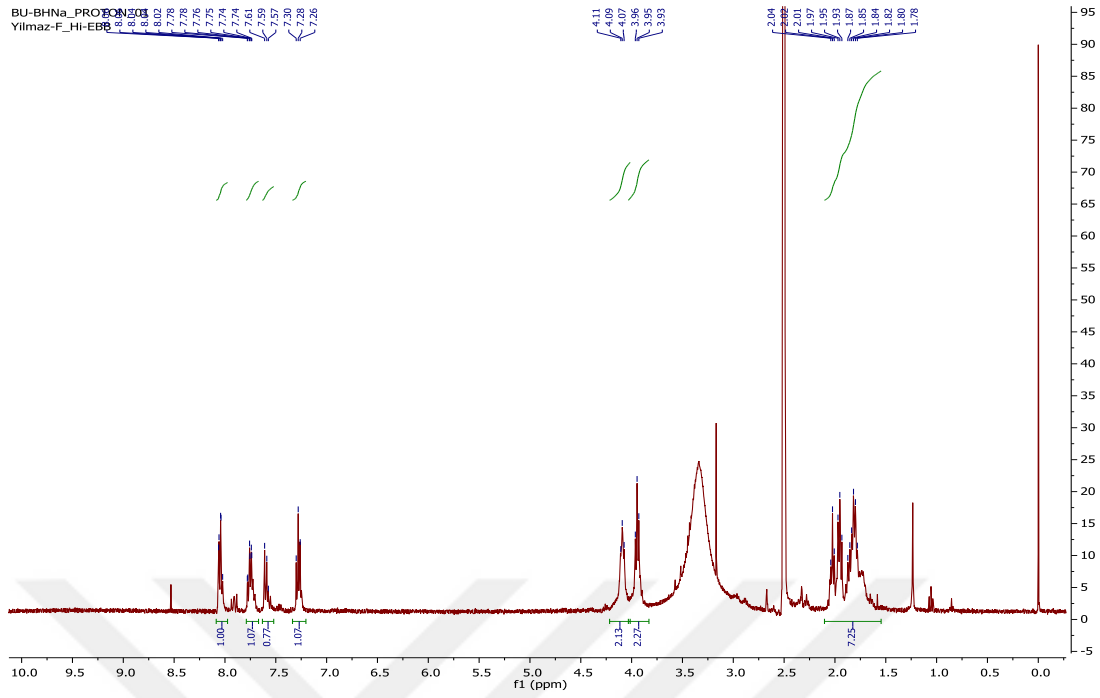




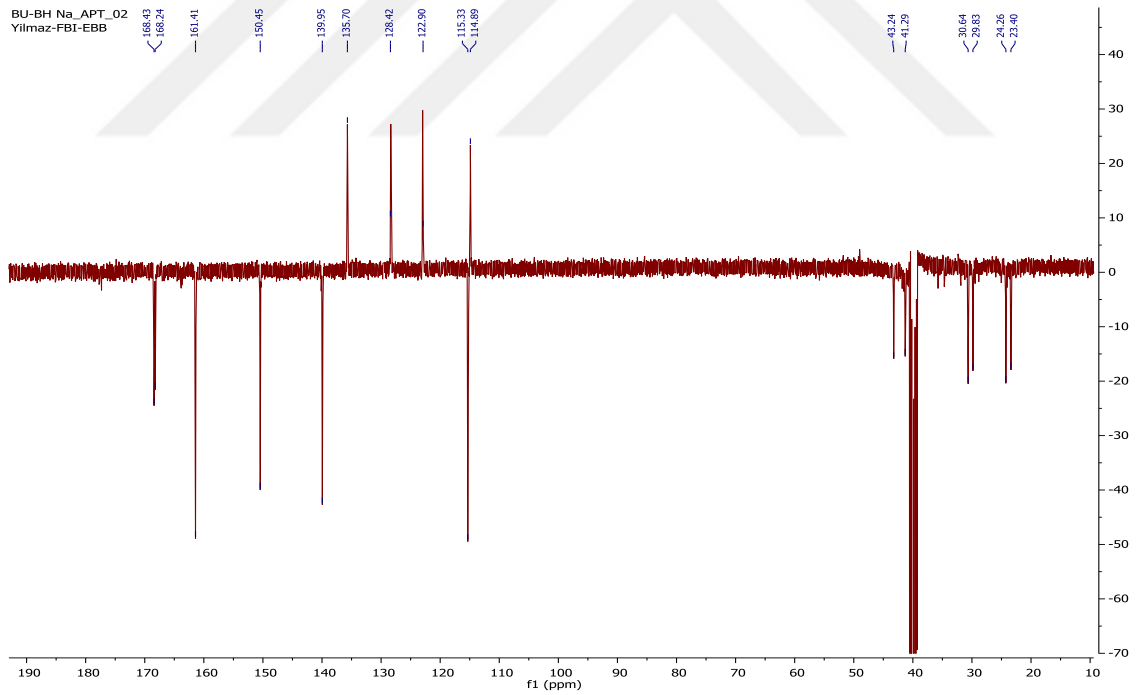
Şekil 60. Na<sub>2</sub>BUDBH molekülüne ait IR spektrumu.



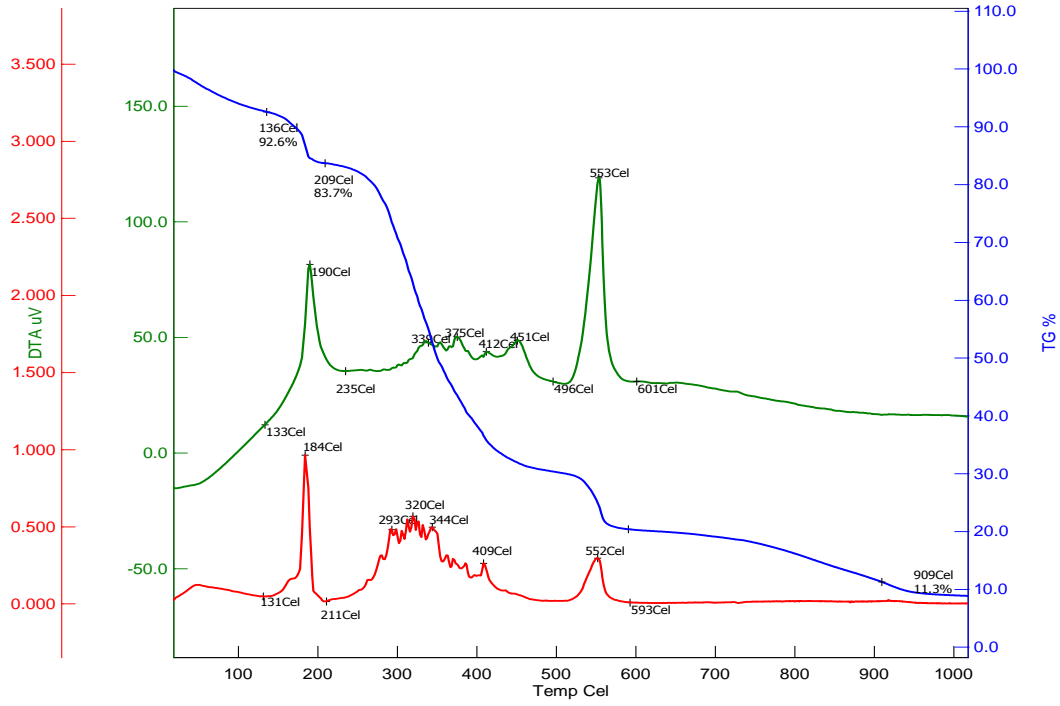
Şekil 61. Na<sub>2</sub>BUDBH molekülüne ait kütle spektrumu.



Şekil 62. Na<sub>2</sub>BUDBH molekülüne ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



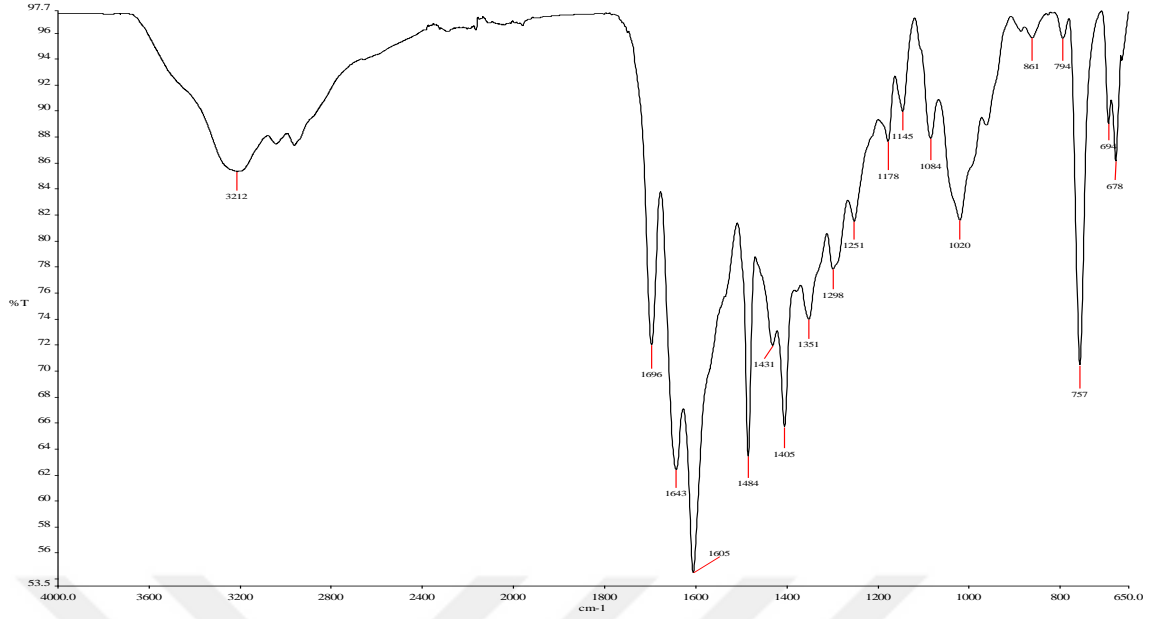
Şekil 63. Na<sub>2</sub>BUDBH molekülüne ait <sup>13</sup>C-NMR -APT spektrumu.



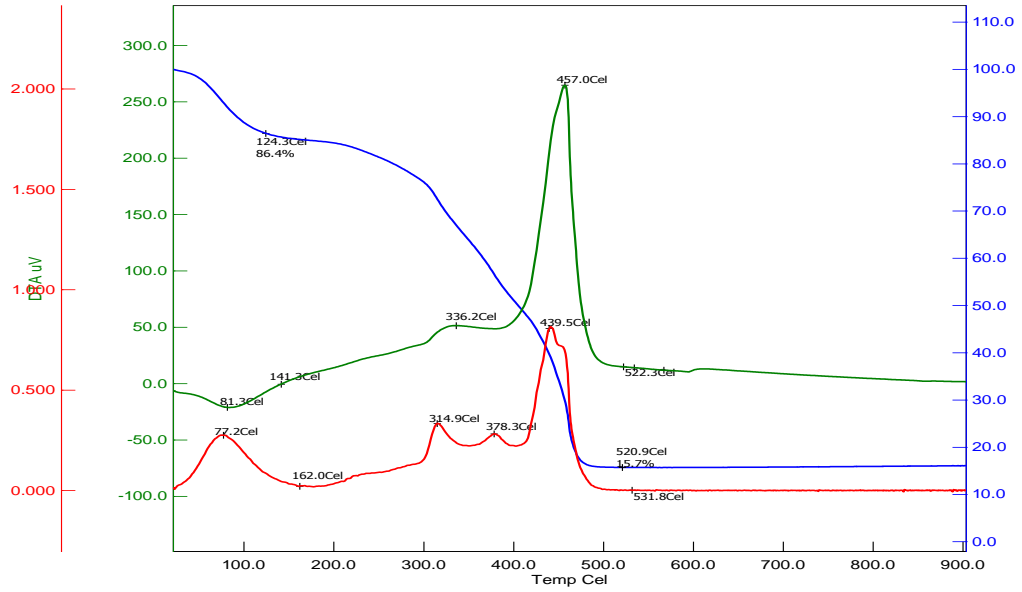
**Şekil 64.**  $[\text{Na}_2(\text{BUDBH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  molekülüne ait termik analiz eğrileri.

### 3.10. $[\text{Ni}(\text{BUDBH})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ Kompleksine Ait Bulgular

$[\text{Ni}(\text{BUDBH})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$  kompleksine ait bulgular Tablo 11, 13 ve 16'da verilmiştir. Moleküle ait IR spektrumu şekil 65'te ve termik analiz eğrileri şekil 66'da verilmektedir.



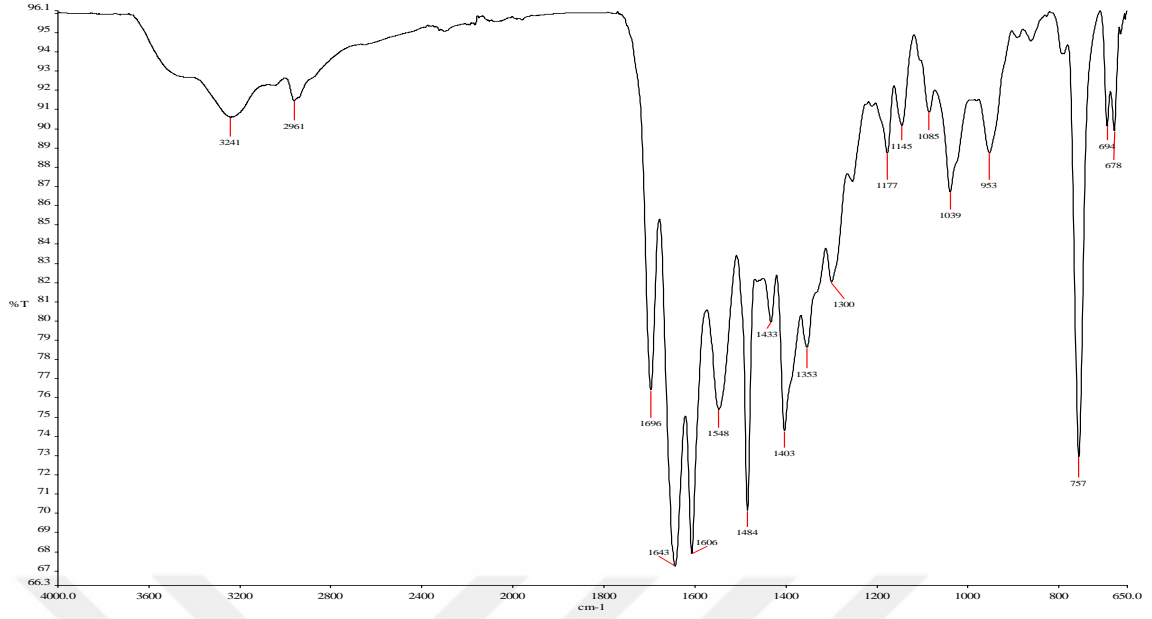
Şekil 65. [Ni(BUDBH)]·3,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu.



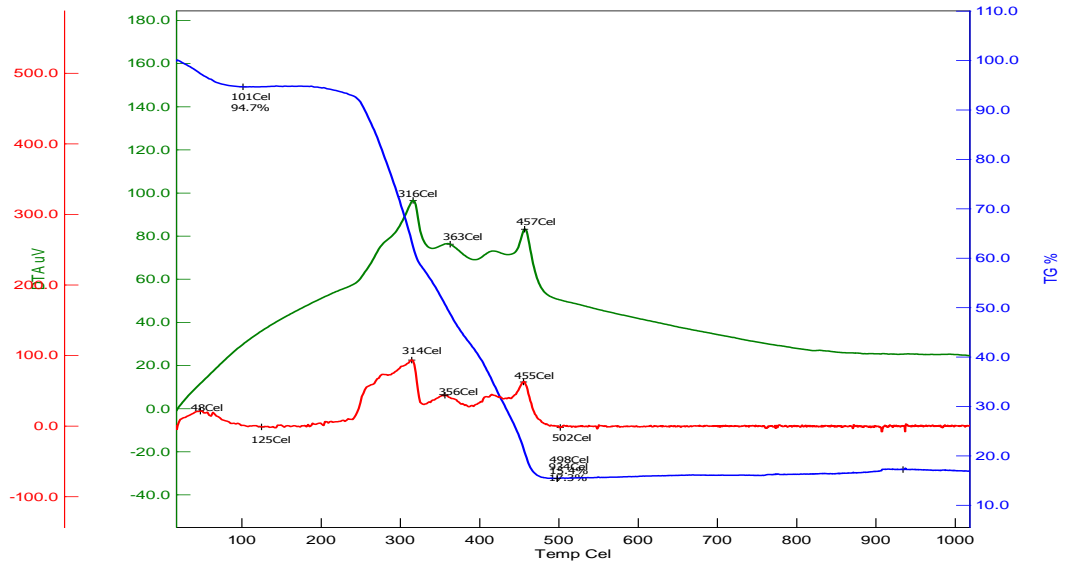
Şekil 66. [Ni(BUDBH)]·3,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri.

### 3.11. [Cu(BUDBH)]·1,5H<sub>2</sub>O Kompleksine Ait Bulgular

[Cu(BUDBH)]·1,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait bulgular Tablo 11, 13 ve 16'da verilmiştir. Moleküle ait IR spektrumu şekil 67'de ve termik analiz eğrileri şekil 68'de verilmektedir.



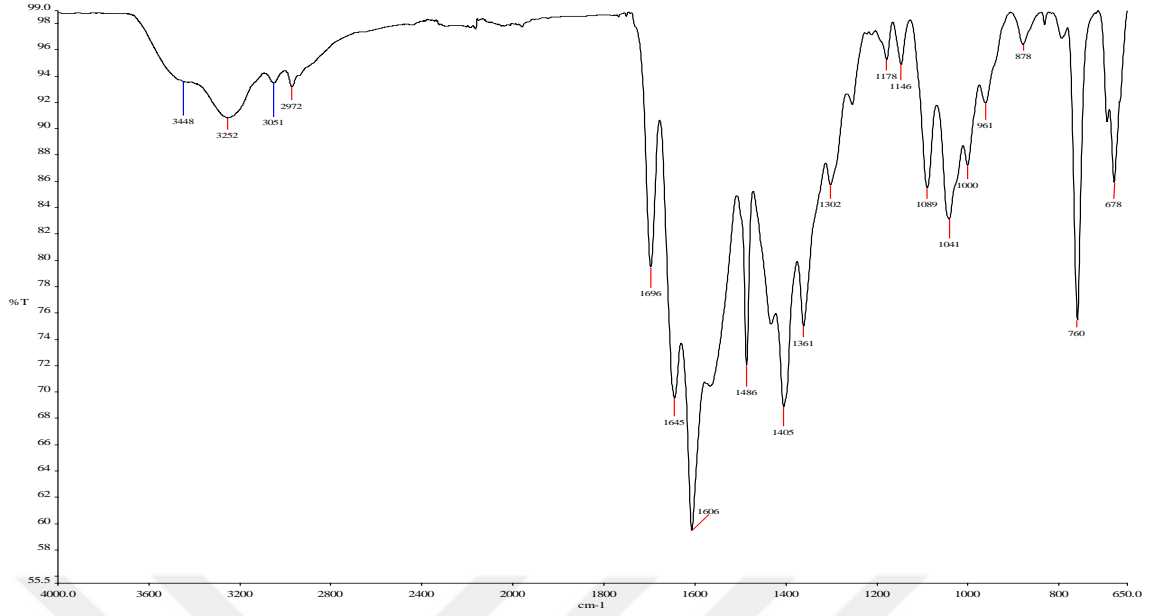
Şekil 67. [Cu(BUDBH)]·1,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu.



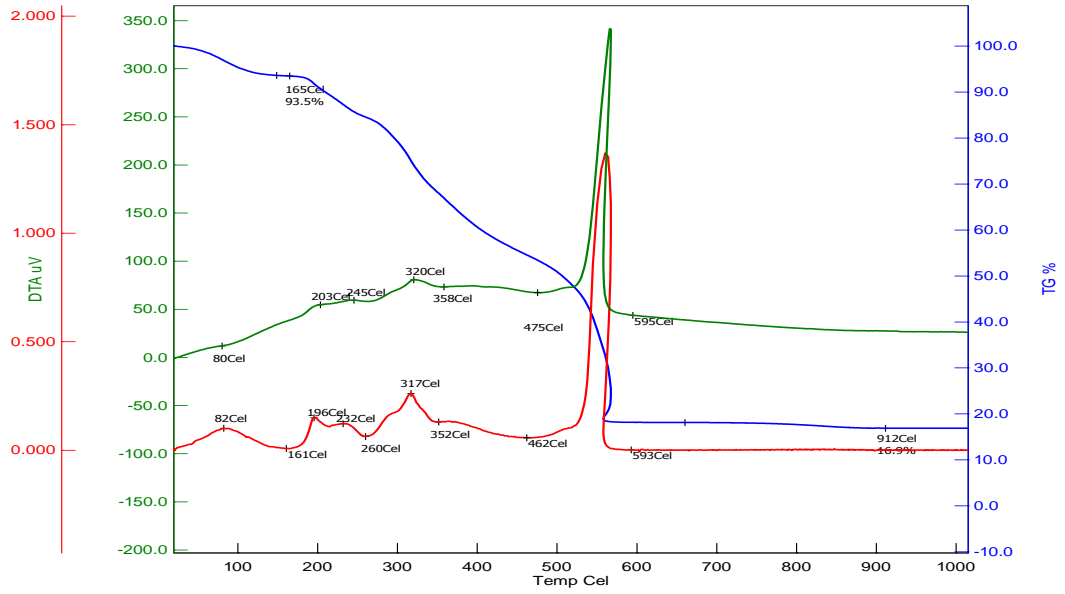
Şekil 68. [Cu(BUDBH)]·1,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri.

### 3.12. [Zn(BUDBH)]·2H<sub>2</sub>O Kompleksine Ait Bulgular

[Zn(BUDBH)]·2H<sub>2</sub>O kompleksine ait bulgular Tablo 11, 13 ve 16'da verilmiştir. Moleküle ait IR spektrumu şekil 69'da ve termik analiz eğrileri şekil 70'de verilmektedir.



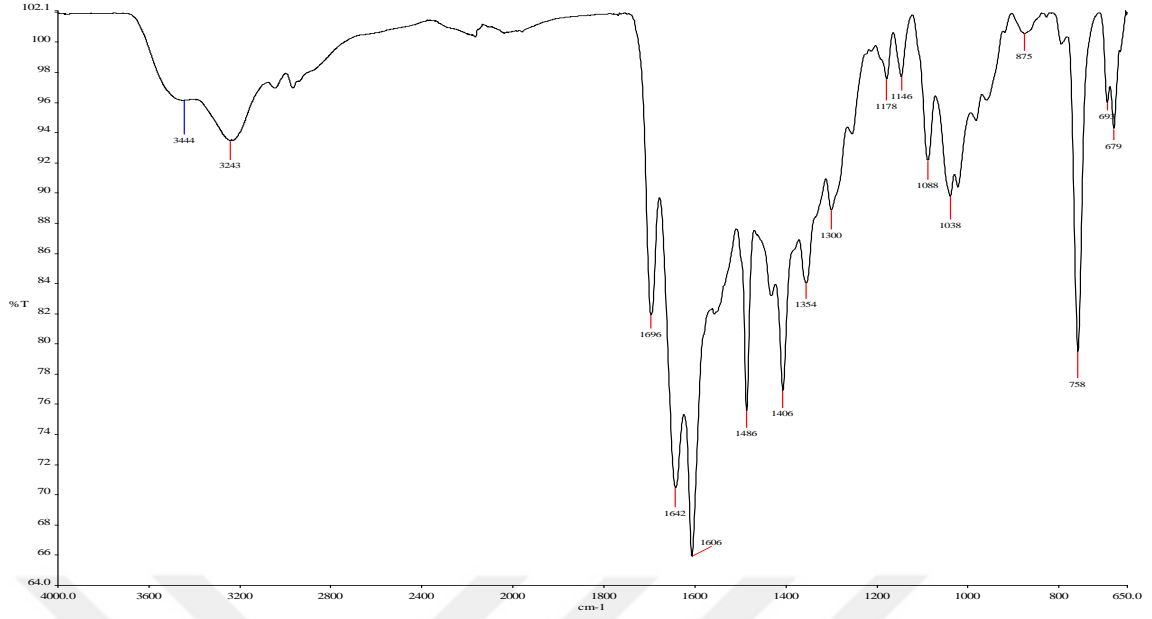
Şekil 69. [Zn(BUDBH)]·2H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu.



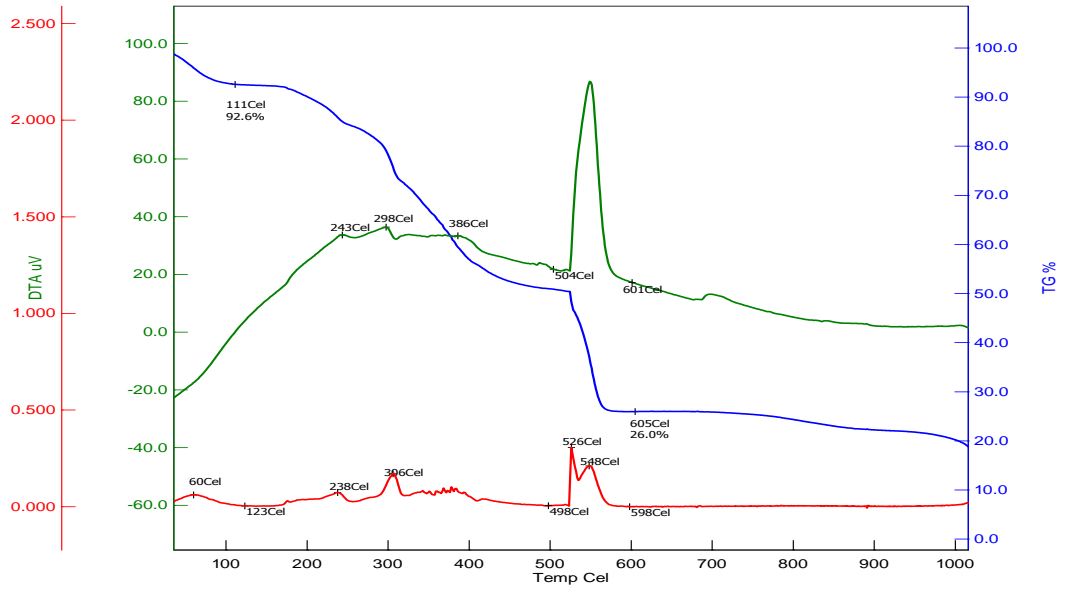
Şekil 70. [Zn(BUDBH)]·2H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri.

### 3.13. [Cd(BUDBH)]·2H<sub>2</sub>O Kompleksine Ait Bulgular

[Cd(BUDBH)]·2H<sub>2</sub>O kompleksine ait bulgular Tablo 11, 13 ve 16'da verilmiştir. Moleküle ait IR spektrumu şekil 71'de ve termik analiz eğrileri şekil 72'de verilmektedir.



Şekil 71. [Cd(BUDBH)]·2H<sub>2</sub>O kompleksine ait IR spektrumu.



Şekil 72. [Cd(BUDBH)]·2H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri.

**Tablo 11.**  $[\text{Na}_2(\text{BUDBH})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ve metal kompleksleri için renk verim ve elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Renk	M.A	Verim	%		
				C	H	N
BUDEB $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$	Krem	394,9	90	61,42 (61,53)	6,64 (6,71)	7,12 (7,18)
$[\text{Na}_2(\text{BUDBH})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}_2$	Açık sarı	444,4	72	42,86 (43,25)	4,73 (4,99)	12,44 (12,61)
$[\text{Ni}(\text{BUDBH})]\cdot 7/2\text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_{9,5}\text{Ni}$	Açık yeşil	484,1	70	39,90 (39,70)	4,91 (5,20)	11,33 (11,57)
$[\text{Cu}(\text{BUDBH})]\cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_{7,5}\text{Cu}$	Yeşil	452,9	79	42,04 (42,43)	4,48 (4,67)	12,03 (12,37)
$[\text{Zn}(\text{BUDBH})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8\text{Zn}$	Açık kahve	463,7	65	41,12 (41,44)	4,47 (4,78)	12,96 (12,08)
$[\text{Cd}(\text{BUDBH})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8\text{Cd}$	Koyu krem	510,8	61	38,11 (37,62)	4,20 (4,34)	11,06 (10,97)

\*Parantez içinde verilen değerler hesaplanan değerlerdir.

**Tablo 12.** BUDEB ve  $\text{Na}_2\text{BUDBH}$  için Kütle Spektroskopisi verileri

Moleküller	Molekül ağırlığı	MS (m/z, metanol)
BUDEB $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$	390 g/mol	<b>391</b> $[\text{M}+\text{H}]^+$ , <b>413</b> $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , <b>429</b> $[\text{M}+\text{K}]^+$
$\text{Na}_2\text{BUDBH}$ $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}_2$	408,4 g/mol	<b>363</b> $[\text{M}^{-2}+\text{H}^+]^-$ , <b>399</b> $[\text{M}^{-2}+2\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+]^-$



**Tablo 13.** Na<sub>2</sub>BUDBH ve metal kompleksleri için önemli IR pikleri

Bileşikler	$\nu$ (N-H)	$\nu$ (C=O) (Amit)	$\nu$ (C=O) (Ester)	$\nu$ (C=O) (hidroksamat)	$\delta$ (C-H)	$\nu$ (C=C) aromatik	$\nu$ (N-O)
Benzoilenüre	3163	1692	-	-	1485	1402	-
BUDEB	-	1690	1724	-	1485	1402	-
Na <sub>2</sub> BUDBH	3260	1656	-	1603	1507	1379	959
[Ni(BUDBH)]·3,5H <sub>2</sub> O	3231	1644	-	1603	1484	1405	960
[Cu(BUDBH)]·2H <sub>2</sub> O	3241	1641	-	1606	1484	1403	953
[Zn(BUDBH)]·H <sub>2</sub> O	3252	1645	-	1605	1486	1405	961
[Cd(BUDBH)]·3H <sub>2</sub> O	3243	1642	-	1605	1486	1406	975

**Tablo 14.** BUDEB ve Na<sub>2</sub>BUDBH bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR verileri

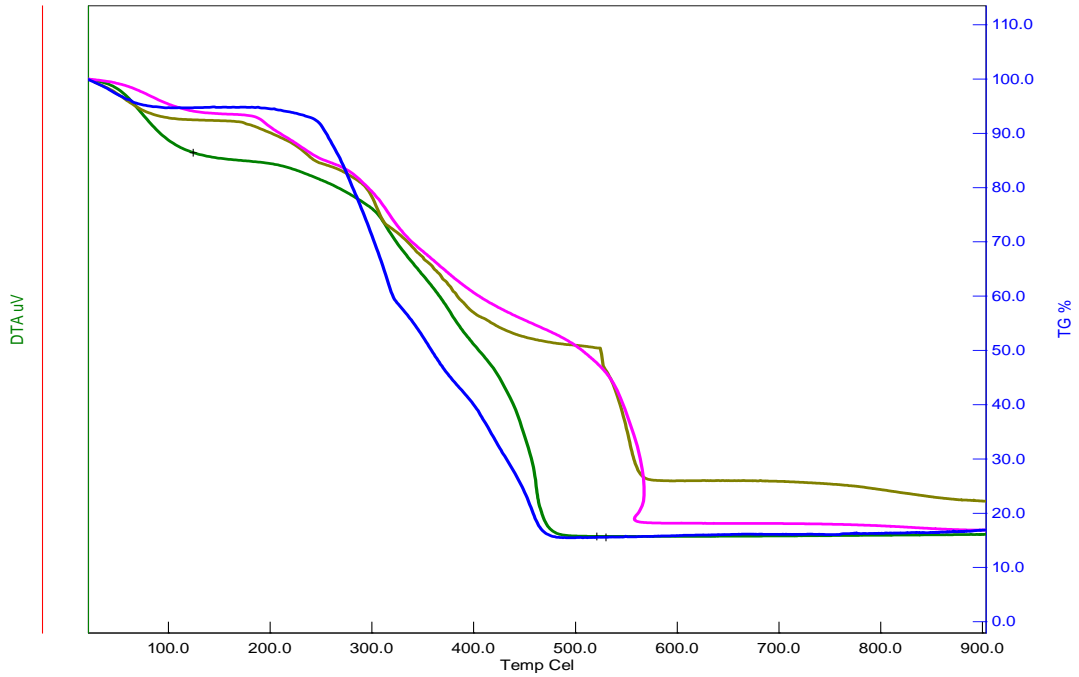
Bileşikler	O-H	N-H	C-H <sub>(aromatik)</sub>	C-H <sub>(alifatik)</sub>
BUDEB	-	-	8,15 (d), 1H	4,05 (q), 2H
			7,75 (d), 1H	4,16 (q), 2H
			7,60 (t), 1H	2,35 (t), 2H
			7,30 (t), 1H	2,45 (t), 2H
				3,97 (t), 2H
				3,98 (t), 2H
				1,87 (m), 2H
				1,17 (t), 3H
				1,13 (t), 3H
Na <sub>2</sub> BUDBH	-	-	8,04 (d), 1H	4,09 (t), 2H
			7,75 (t), 1H	3,95 (t), 2H
			7,60 (d), 1H	1,87-1,78 (m), 6H
			7,28 (t), 1H	

**Tablo 15.** BUDEB ve Na<sub>2</sub>BUDBH bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR-APT verileri

Bileşikler	-C	-CH	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	
BUDEB	173	136	60	14	
	172	128	59	15	
	162	123	43		
	151	115	41		
	140		32		
	116		31		
			23		
			22		
		169	136	43	-
		168	128	41	
Na <sub>2</sub> BUDBH	161	123	31		
	150	115	30		
	140		24		
	116		23		

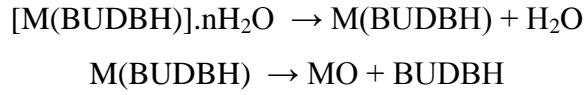
**Tablo 16.** BUDBH-metal kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG)

Bileşikler	Bozunma basamağı	Sıcaklık aralığı (°C)	DTG <sub>max</sub> (°C)	Ayrılan grup	Ağırl. kaybı % Bulun. Hesapl.	Topl. kayıp % Bulun. Hesapl.	Bozunma ürünü
[Na <sub>2</sub> BUDBH]·2H <sub>2</sub> O	1	40-136	131(+)	2H <sub>2</sub> O	7,4	8,1	Na <sub>2</sub> (BUDBH) Na <sub>2</sub> O
	2	140-601	190(-),375(-),553(-)	BUDBH-O	81,3	77,9	
[Ni(BUDBH)]·3,5H <sub>2</sub> O	1	77-124	81(+)	3,5H <sub>2</sub> O	13,6	13,0	Ni(BUDBH) NiO
	2	141-522	336(-),457(-)	BUDBH-O	70,7	71,6	
[Cu(BUDBH)]·1,5H <sub>2</sub> O	1	48-101	62(+)	1,5H <sub>2</sub> O	5,3	6,0	Cu(BUDBH) CuO
	2	125-498	316(-),363(-),457(-)	BUDBH-O	77,4	76,5	
[Zn(BUDBH)]·2H <sub>2</sub> O	1	80-165	161(+)	2H <sub>2</sub> O	6,5	7,8	Zn(BUDBH) ZnO
	2	161-595	203(-),320(-),545(-)	BUDBH-O	76,6	74,7	
[Cd(BUDBH)]·2H <sub>2</sub> O	1	60-111	71(+)	2H <sub>2</sub> O	7,4	7,0	Cd(BUDBH) CdO
	2	123-457	243(-),386(-),426(-)	BUDBH-O	66,6	67,8	



**Şekil 73.** BUDBH-metal komplekslerinin termik analiz eğrilerinin karşılaştırılması.

Bu çalışmalar ışığında  $\text{Na}_2\text{BUDBH}$  metal komplekslerinin termik olarak aşağıdaki gibi bozulduğu sonucuna varıldı.



### 3.14. BUDBHA ve Komplekslerine Ait Biyolojik Aktivite Bulguları

#### 3.14.1. HDAC İnhibisyonu Verileri

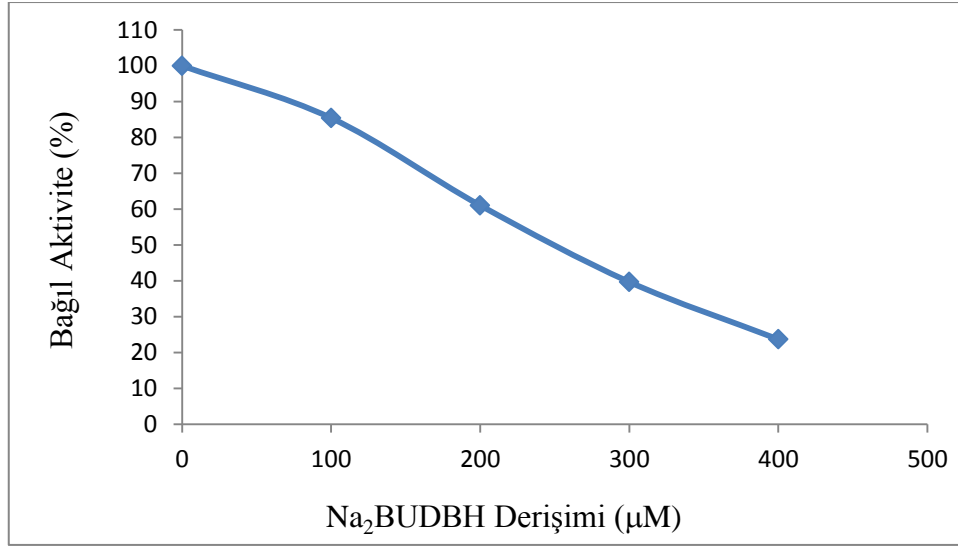
**Tablo 17.**  $\text{Na}_2\text{BUDBH}$  HDAC inhibisyon verileri

Deney No	Abs. <sub>(<math>\text{Na}_2\text{BUDBH}</math>)</sub>	Abs. <sub>(Trikostatin A)</sub>	Abs. <sub>(DMSO)</sub>	% Bağıl inhibisyon (Trikostatin A'ya göre)
1	0,089	0,085	0,178	- % 4,7
2	0,051	0,056	0,138	+ % 8,9
3	0,055	0,059	0,147	+ % 6,8

### 3.14.2. Lipaz İnhibisyonu Verileri

**Tablo 18.** Na<sub>2</sub>BUDBH Lipaz inhibisyon verileri

Na <sub>2</sub> BUDBH Derişimi (µM)	Absorbans	Kalan bağıl aktivite
0	562	100
100	480	85,41
200	343	61,03
300	223	39,68
400	133	23,66

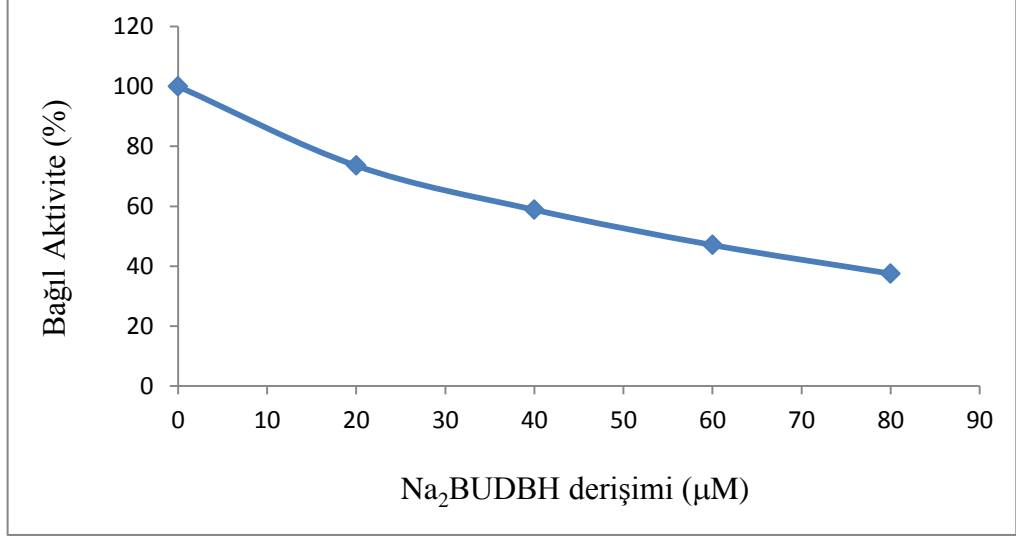


**Şekil 74.** Na<sub>2</sub>BUDBH için Lipaz Aktivite-Derişim grafiğı (IC<sub>50</sub>= 250 µM).

### 3.14.3. Tirosinaz İnhibisyonu Verileri

**Tablo 19.** Na<sub>2</sub>BUDBH Tirosinaz inhibisyon verileri

Na <sub>2</sub> BUDBH Derişimi (µM)	Absorbans	Kalan bağıl aktivite
0	680	100
20	500	73,53
40	400	58,82
60	320	47,06
80	255	37,50



**Şekil 75.** BUDBHA için Tirosinaz Aktivite-Derişim grafiği (IC<sub>50</sub>= 55 µM).

## 4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Tez çalışması kapsamında literatürde bulunmayan bütanohidroksamat bileşikleri sentezlenip açık yapıları, Elementel analiz, FTIR, MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve TG gibi analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

### 4.1. ParasBHA ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu

ParasEB parasetamol molekülünün etilbromobütanoat ile yerdeğiştirme tepkimesi sonucu elde edilmiştir.

ParasBHA molekülü, ParasEB molekülünün hidroksilamin ve sodyum hidroksit ile önce hidroksamata sonra hidroksamik aside dönüşümüyle elde edilmiştir.

ParasBHA ligantının kompleksleri, ParasBHA'nın etanoldeki çözeltisinin Metal tuzlarının sudaki çözeltisinin karışmasıyla elde edilmiştir.

#### 4.1.1. Elementel Analiz

Sentezlenen ParasEB, ParasBHA ve ParasBH-Metal komplekslerinin renk, verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 2'de verilmektedir. Bu sonuçlara göre Ni (II) ve Cd (II) komplekslerinde M:L oranı 1:1, Cu (II) ve Zn (II) komplekslerinde M:L oranı 1:2'dir. Ni (II) ve Cd (II) komplekslerinde ParasBH<sup>-</sup> iyonu yanında yük denkliliğini sağlamak üzere ve ortamın pH'ından kaynaklanan OH<sup>-</sup> iyonu da koordinasyona katılmaktadır. Tablodan da görülebileceği gibi teorik elementel analiz değerleri deneysel değerler ile uyum içerisindedir.

#### 4.1.2. İnfraret (IR) Spektroskopisi Çalışmaları

Parasetamol ve ParasEB moleküllerine ait IR spektrumları şekil 30'da verilmiştir. 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 (C=O) ait pik 1650 cm<sup>-1</sup>'de görülmektedir. ParasEB'de ise 3160 cm<sup>-1</sup>'deki O-H grubuna ait pik

kaybolmakta ve  $3323\text{ cm}^{-1}$ 'deki N-H grubuna ait pik,  $1657\text{ cm}^{-1}$ 'deki amidik karbonil grubuna (C=O) ait pik ve bunlara ilaveten  $1726\text{ cm}^{-1}$ 'de ester karbonil grubuna ait pik gözlenmektedir. Başlangıç maddesi parasetamolde gözlenen O-H pikinin kaybolması ve amidik karbonil pikine ilaveten ester karboniline ait karakteristik piklerin ( $1726\text{ cm}^{-1}$  ve  $1175\text{ cm}^{-1}$ ) gözlenmesi estere dönüşümün gerçekleştiğini göstermektedir.

ParasBHA molekülüne ait IR spektrumu şekil 36'da verilmiştir. ParasBHA molekülünün IR spektrumunda,  $3330\text{ cm}^{-1}$ 'de amidik N-H grubuna ait pik,  $3288\text{ cm}^{-1}$ 'de hidroksamat N-H grubuna ait pik görülmektedir. Amidik karbonil grubuna (C=O) ait pik  $1661\text{ cm}^{-1}$ 'de ve hidroksamik karbonil grubuna (C=O)  $1615\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. ParasEB'de gözlenen N-H pikine ilaveten yeni bir N-H pikinin ( $3288\text{ cm}^{-1}$ ) oluşması ve ester karbonil pikinin kaybolarak hidroksamik asitlerin karakteristik piklerinin ( $1615\text{ cm}^{-1}$ ) gözlenmesi hidroksamik asitin oluştuğuna delalet eder.

ParasBH-Metal komplekslerine ait IR spektrumları şekil 43, 45, 47 ve 49'da verilmiştir. Kompleksleşme sonucunda yapıda bulunan hidroksamat karbonil grubuna ait pikin  $1600\text{-}1605\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde gözlenmesi ligantın keto formunda metallerle koordinasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

Komplekslere ait önemli IR pikleri toplu halde Tablo 4'te verilmektedir.

#### 4.1.3. Kütle Spektroskopisi Çalışmaları

ParasEB molekülüne ait pozitif iyon modunda kütle spektrumu şekil 31'de verilmektedir. Molekül ağırlığı  $265,3\text{ g/mol}$  olan ParasEB bileşiğinin çeşitli iyon ve çözücüler bağlamasıyla oluşan moleküler iyon pikleri;  $284\text{ m/z}$ 'de ( $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ ),  $288\text{ m/z}$ 'de ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ),  $298\text{ m/z}$ 'de ( $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}]^+$ ),  $266\text{ m/z}$ 'de ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) görülmektedir.

ParasBHA molekülüne ait pozitif iyon modunda kütle spektrumu şekil 37'de verilmektedir. Molekül ağırlığı  $252,3\text{ g/mol}$  olan ParasBHA bileşiğinin çeşitli iyon ve çözücüler bağlamasıyla oluşan moleküler iyon pikleri;  $253\text{ m/z}$ 'de ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) ve  $275\text{ m/z}$ 'de ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) görülmektedir.



#### 4.1.4. NMR Spektroskopisi Çalışmaları

ParasEB molekülüne ait NMR spektrumları şekil 32-35'de verilmektedir. ParasEB'ye ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda yaklaşık 9,75 ppm'de amidik N-H grubuna ait pik görülmektedir. Parasetamol fenolik O-H grubuna ait pik kaybolmakta ve 6,84 ppm'de aromatik halkaya bağlı oksijene yakın iki hidrojen kaynaklı ikili pik ve yine 7,45 ppm'de aromatik halkaya bağlı azota yakın iki hidrojen kaynaklı ikili pik görülmektedir. Ayrıca 4,11 ppm'de bütano  $-\text{CH}_2-$  grubuna ait üçlü pik, 2,20 ppm'de bütano  $-\text{CH}_2-$  grubuna ait beşli pik, 2,32 ppm'de yine  $-\text{CH}_2-$  grubuna ait üçlü pik, 4,01 ppm'de etil- $\text{CH}_2-$  grubuna ait dördümlü pik, 1,07 ppm'de etil- $\text{CH}_3$  grubuna ait üçlü pik ve 2,06 ppm'de asetamit- $\text{CH}_3$  grubuna ait tekli pik görülmektedir.

ParasEB'ye ait  $^{13}\text{C}$ -NMR-APT spektrumunda yaklaşık 14 ppm'de etil  $-\text{CH}_3$  grubunun C'una ait yukarı yönlü pik, 24 ppm'de asetamit  $-\text{CH}_3$  grubunun C'una ait yukarı yönlü pik, 114 ppm'de aromatik halkanın oksijene yakın C'larına ait yukarı yönlü pik, yine 122 ppm'de aromatik halkanın azota yakın C'larına ait yukarı yönlü pik görülmektedir. 133 ppm'de aromatik halkanın azota bağlı C'una ait aşağı yönlü pik, yine 155 ppm'de aromatik halkanın oksijene bağlı C'una ait aşağı yönlü pik, 168 ppm'de asetamit karbonil grubunun C'una ait aşağı yönlü pik, 173 ppm'de ester karbonil grubunun C'una ait aşağı yönlü pik, 30, 25, 67 ppm'de sırasıyla bütano  $-\text{CH}_2$  gruplarının C'larına ait aşağı yönlü pik 60 ppm'de ise etil  $-\text{CH}_2$  grubunun C'una ait aşağı yönlü pik görülmektedir.

ParasBHA molekülüne ait NMR spektrumları şekil 38-42'de verilmektedir. Hidroksamik asit oluşumuyla (ParasBHA)  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 10,40 ve 8,70 ppm'de iki yeni pik gözlenmiştir. Bunlar hidroksamik NH ve buna bağlı OH grubuna ait pikleri göstermektedir. Bu veriler IR spektroskopisi sonuçlarıyla yapılan yorumları doğrulamaktadır.  $^{13}\text{C}$ -NMR -APT spektrumunda ise 60 ppm'deki etil  $-\text{CH}_2$  grubunun C'una ait aşağıya doğru piki ve 25 ppm'deki etil- $\text{CH}_3$  grubunun C'una ait aşağıya doğru piki kaybolmuştur.

ParasBHA  $^1\text{H}$ -NMR- $\text{D}_2\text{O}$  spektrumunda asidik olan  $-\text{NH}$  ve  $-\text{OH}$  hidrojenlerinin döteryum ile yer değiştirdikleri görülmektedir.

Bu bulgular ve diğer spektroskopik sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde ParasEB ve ParasBHA bileşiklerinin oluştuğu anlaşılmaktadır.

#### 4.1.5. Termik Analiz Çalışmaları

[Ni(ParasBH)(OH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 44'te görülmektedir. Bu kompleksin bozunmasına ait termik analiz eğrisinin ilk basamağında, 102-176 °C aralığında kompleksin sahip olduğu mol su kaybolmaktadır ve 1 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 5,8 hesaplanan kütle kaybı ise % 5,2 'dir. Susuz kompleks 199-565 °C sıcaklık aralığında bozunurken 230 °C, 323 °C, ve 514 °C de üç ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da NiO oluşmaktadır (bulunan % 73,9 hesaplanan % 75,1). Gözlenen toplam ağırlık azalması (% 79,7) ile hesaplanan ağırlık azalması (% 80,3) değerleri uyum içerisinde.

[Cu(ParasBH)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 46'da görülmektedir. Eğrideki ilk basamak, 47-119 °C aralığında kompleksin sahip olduğu 1 mol suyun kaybolmasına aittir ve gözlenen kütle kaybı % 2,4, hesaplanan kütle kaybı ise % 3,1 'dir. Susuz kompleks 185-582 °C sıcaklık aralığında iki ligant uzaklaşarak bozunurken 242 °C ve 505 °C de iki ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da CuO oluşmaktadır (bulunan % 83,5 hesaplanan % 83,3).

[Zn(ParasBH)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 48'de görülmektedir. Termik analiz eğrisinde ilk olarak 118-148 °C aralığında kompleksin sahip olduğu 1 mol suyun kaybolduğu görülmektedir. 1 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 3 hesaplanan kütle kaybı ise % 3,1'dir. Susuz kompleks 234-617 °C sıcaklık aralığında bozunurken 269°C, ve 536 °C de iki ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da ZnO oluşmaktadır (bulunan % 81,8 hesaplanan % 83,0).

[Cd(ParasBH)(OH)]·H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 50'de görülmektedir. Bu kompleksin ilk basamağında, 44-136 °C aralığında kompleksin sahip olduğu 1 mol su kaybolmaktadır. 1 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 3,8 hesaplanan kütle kaybı ise % 4,5 'dir. Susuz kompleks 195-572 °C sıcaklık aralığında bozunurken 294 °C, ve 518 °C de iki ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da CdO

oluşmaktadır (bulunan % 63,9 hesaplanan % 63,3). Gözlenen toplam ağırlık azalması % 67,7'dir ve hesaplanan değer (% 67,8) ile uyum içerisinde.

Elde edilen sonuçlar, Tablo 7'de toplu olarak verilmiştir. Ayrıca komplekslere ait TG eğrileri karşılaştırmalı olarak Şekil 51'de verilmiştir. Termik analiz sonuçları diğer yöntemlerle elde edilen sonuçları desteklemektedir.

#### **4.1.6. ParasBHA Biyolojik Aktivite Çalışmaları**

ParasBHA ve ParasBH-Metal komplekslerinin HDAC, Üreaz, Lipaz ve Tirosinaz enzimlerini inhibisyon kapasiteleri çalışılmıştır. Bulgular Tablo 8-10'da ve Şekil 52 ve 53'te verilmiştir. Çözünürlüklerinin düşük olması nedeniyle komplekslerle ilgili biyolojik aktiviteler belirlenememiştir. Ligantın Trikostatin A ile yarışacak kadar iyi HDAC aktivitesi olduğu, Trosinaz ve Lipaz inhibisyonuna sebep olduğu ancak üreaz inhibisyon kapasitesinin olmadığı belirlenmiştir.

#### **4.2. BUDBHA ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu**

BUDEB benzoilenüre molekülünün etilbromobütanoat ile yer değiştirme tepkimesi sonucu elde edilmiştir.

Na<sub>2</sub>BUDBH molekülü BUDEB molekülünün hidroksilamin ve sodyum hidroksit ile hidroksamata dönüşümüyle elde edilmiştir.

BUDBH-Metal kompleksleri, Na<sub>2</sub>BUDBH ligandının sudaki çözeltisinin metal tuzlarının sudaki çözeltisiyle karışmasıyla elde edilmiştir.

##### **4.2.1. Elementel Analiz**

Sentezlenen BUDEB, Na<sub>2</sub>BUDBH ve BUDBH-Metal komplekslerinin renk, verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 11'de verilmektedir. Bu sonuçlara göre kompleksler için M:L oranı 1:1'dir ve kompleksler farklı sayıda su molekülü

içermektedir. Tablodan da görülebileceği gibi teorik elementel analiz değerleri deneysel değerler ile uyum içerisindedir.

#### 4.2.2. İnfrared (IR) Çalışmaları

Benzoilenüre ve BUDEB moleküllerine ait IR spektrumları şekil 54'te verilmiştir. Başlangıç maddesi Benzoilenüre'nin IR spektrumunda N-H grubuna ait pik  $3163 \text{ cm}^{-1}$ 'de; amidik karbonil (C=O) grubuna ait pik  $1692 \text{ cm}^{-1}$ 'de; aromatik C-H grubuna ait pik  $2846 \text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir. Etil benzoilenürebütanoat sentezi sırasında  $3163 \text{ cm}^{-1}$ 'deki N-H grubuna ait pik kaybolmakta ve  $2983 \text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik C-H grubuna ait pik;  $1690 \text{ cm}^{-1}$ 'de amidik karbonil (C=O) grubuna ait pik (daha şiddetli) ve bunlara ilaveten  $1724 \text{ cm}^{-1}$ 'de ester karbonil grubuna ait pik;  $1186 \text{ cm}^{-1}$ 'de C-O grubuna ait pik görülmektedir.

$\text{Na}_2\text{BUDBH}$  molekülüne ait IR spektrumu şekil 60'ta verilmiştir. Etil benzoilenüredibütanoat molekülünün IR spektrumunda  $2983 \text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik C-H grubuna ait pik;  $1690 \text{ cm}^{-1}$ 'de amidik karbonil (C=O) grubuna ait pik ve bunlara ilaveten  $1724 \text{ cm}^{-1}$ 'de ester karbonil grubuna ait pik;  $1186 \text{ cm}^{-1}$ 'de C-O grubuna ait pik görülmektedir. Sodyum benzoilenüredibütanohidroksammat (BUDBHNa) spektrumunda  $1724 \text{ cm}^{-1}$ 'deki ester karbonil (C=O) grubuna ait pik kaybolmakta ve amidik karbonil (C=O) grubuna ait pik  $1656 \text{ cm}^{-1}$ 'de ve hidroksammat karbonil (C=O) grubuna ait pik  $1603 \text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.

BUDBH-Metal komplekslerine ait IR spektrumları şekil 65, 67, 69 ve 71'de verilmiştir. Kompleksleşme sonucunda hidroksammat karbonil gurubuna ait pikin  $1600 \text{ cm}^{-1}$  bölgesinde gözlenmesi ligantın keto formunda kompleksleştiğini ve karbonil oksijeninin de koordinasyona katıldığını göstermektedir.

BUDBH ve komplekslerine ait IR pikleri toplu olarak Tablo 13'te verilmiştir.

### 4.2.3. Kütle Çalışmaları

BUDEB molekülüne ait pozitif iyon modunda kütle spektrumu şekil 55'te verilmektedir. Dietil benzoilenüredibütanoat bileşiğinin moleküler iyon piki  $[M+H]^+$ , 391 m/z değerinde bulunmuş ve moleküle bir mol  $H_2O$  eklenmesi sonucu  $[M+H_2O]^+$ , 408 m/z 'de, sodyum eklenmesiyle  $[M+Na]^+$ , 413 m/z'de, potasyum eklenmesiyle  $[M+K]^+$ , 429 m/z'de pikler görülmektedir.

$Na_2BUDBH$  molekülüne ait negatif iyon modunda kütle spektrumları Şekil 61'de verilmektedir. Sodyum benzoilenüredibütanohidroksamat bileşiğinden iki sodyum iyonunun ayrılması ve bir  $H^+$  iyonunun bağlanması ile oluşan moleküler iyon piki  $[M^{2-}+H^+]$ , 363 m/z değerinde bulunmuş ve moleküle iki mol  $H_2O$  eklenmesi sonucu  $[M^{2-}+2H_2O+H^+]$ , 399 m/z'de başka bir pik görülmektedir.

BUDEB ve  $Na_2BUDBH$  moleküllerinin kütle spektroskopisi verileri toplu olarak Tablo 12'de verilmiştir. Bu sonuçlar BUDEB ve  $Na_2BUDBH$  bileşiklerinin oluştuğunu göstermektedir.

### 4.2.4. NMR Çalışmaları

BUDEB molekülüne ait NMR spektrumları şekil 56-59'da verilmiştir. BUDEB molekülüne ait  $^1H$  NMR spektrumunda yaklaşık 8,15 ve 7,75 ppm'deki pikler aromatik halkaya bağlı hidrojenlerden kaynaklanan dublet piklere 7,60 ve 7,30 ppm'deki pikler ise aromatik halkaya bağlı hidrojenlerden kaynaklanan triplet piklere karşılık gelmektedir. Bunun yanında 1,13 ppm'de etil  $-CH_3$  grubuna ait triplet pik, 1,17 ppm'de diğer etil  $-CH_3$  grubuna ait triplet pik 4,05 ppm'de etil  $-CH_2$  grubuna ait quartet pik 4,16 ppm'de diğer etil  $-CH_2$  grubuna ait quartet pik ve 3,98 ve 2,45 ppm'de bütano  $-CH_2$  gruplarına ait triplet pikler ve diğer bütano  $-CH_2$  gruplarına ait triplet pikler ise 3,97 ve 2,35 ppm'de görülmektedir. 1,87 ppm'de bütano  $-CH_2$  gruplarına ait multiplet pikler görülmektedir.

BUDEB molekülüne ait  $^{13}C$ -NMR-APT spektrumunda yaklaşık 23, 24, 31, 32, 39 ve 40 ppm'de bütano  $-CH_2$  gruplarının C'una ait aşağıya doğru pik, 59 ve 60 ppm'de

etil –CH<sub>2</sub> gruplarının C'larına ait aşağıya doğru iki pik görülmektedir. 151, 162, 172 ve 173 ppm'de karbonil gruplarının C'larına ait pik 140 ve 116 ppm'de ise halkadaki –C gruplarının C'larına ait aşağıya doğru pik görülmektedir. Bunun yanında 115, 124, 128 ve 136 ppm'de halkadaki –CH gruplarının C'larına ait yukarı doğru pik görülmektedir. 14 ve 15 ppm'de ise etil –CH<sub>3</sub> gruplarının C'larına ait yukarı yönlü pik görülmektedir.

Na<sub>2</sub>BUDBH molekülüne ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu şekil 62'de verilmiştir. Aromatik halkaya bağlı hidrojenlerden kaynaklanan dublet ve triplet pikler 8,05 ve 7,25 ppm aralığında gözlenmiştir. Benzoilenüre azotuna bağlı –CH<sub>2</sub>– grublarının triplet pikleri 4,09 ve 3,95 ppm'de, karbonil grubuna bağlı –CH<sub>2</sub>– grublarının triplet pikleri 2,02 ve 1,95 ppm'de ve diğer –CH<sub>2</sub>– gruplarının multipler pikleri 1,87-1,78 ppm aralığında görülmektedir.

Na<sub>2</sub>BUDBH molekülüne ait <sup>13</sup>C-NMR-APT spektrumu şekil 63'te verilmiştir. Sodyum hidroksamat oluşumuyla (Na<sub>2</sub>BUDBH) <sup>13</sup>C-NMR –APT spektrumunda 59 ve 60 ppm'deki etil –CH<sub>2</sub> gruplarının C'larına ait aşağıya doğru iki pik ve 14 ve 15 ppm'deki etil–CH<sub>3</sub> gruplarının C'larına ait yukarı yönlü iki pik kaybolmuştur. Diğer C atomlarına ait toplam 16 adet pik gözlenmiştir.

BUDEB ve Na<sub>2</sub>BUDBH moleküllerinin NMR verileri toplu olarak Tablo 14-15'te verilmiştir. Bu bulgular hedeflenen yapıların oluştuğunu doğrulamaktadır.

#### 4.2.5. Termik Analiz Çalışmaları

[Na<sub>2</sub>BUDBH]·2H<sub>2</sub>O molekülüne ait termik analiz eğrisi Şekil 64'te görülmektedir. Bu molekülün ilk basamağında, 40-136 °C aralığında molekülün sahip olduğu 2 mol su kaybolmaktadır. 2 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 7,4 hesaplanan kütle kaybı ise % 8,1 'dir. Susuz kompleks 140-601 °C sıcaklık aralığında bozunurken 190 °C, 339 °C, 375 °C, 412 °C 451 °C ve 553 °C de altı ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da Na<sub>2</sub>O oluşturmaktadır (bulunan % 81,3 hesaplanan % 80,0). Gözlenen toplam ağırlık azalması % 88,7'dir ve hesaplanan % 86,0 olmak üzere değerler uyum içerisindedir.

[Ni(BUDBH)]·3,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 66'da görülmektedir. Bu kompleksin bozunmasına ait termik analiz eğrisinin ilk basamağında, 77-124 °C aralığında kompleksin sahip olduğu 3,5 mol su kaybolmaktadır. 3,5 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 13,6 hesaplanan kütle kaybı ise % 13,0'dır. Susuz kompleks 141-522 °C sıcaklık aralığında bozunurken 336 °C, ve 457 °C de iki ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da NiO oluşturmaktadır (bulunan % 70,7 hesaplanan % 71,6). Gözlenen toplam ağırlık azalması % 84,3'tür ve hesaplanan (% 84,6) değer ile uyum içerisindedir.

[Cu(BUDBH)]·1,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 68'de görülmektedir. Eğrideki ilk basamak, 48-101 °C aralığında kompleksin sahip olduğu 1,5 mol suyun kaybolduğu basamaktır. 1,5 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 5,3 hesaplanan kütle kaybı ise % 6,0'dır. Susuz kompleks 125-498 °C sıcaklık aralığında bozunurken 316°C, 363°C ve 457 °C de üç ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da CuO oluşturmaktadır (bulunan % 77,4 hesaplanan % 76,5). Gözlenen ve hesaplanan toplam ağırlık azalması değerleri (% 82,7 ve % 82,4) uyum içerisindedir.

[Zn(BUDBH)]·2H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 70'de görülmektedir. Termik analiz eğrisinde ilk olarak 80-165 °C aralığında kompleksin sahip olduğu 2 mol su kaybolmaktadır. 2 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 6,5 hesaplanan kütle kaybı ise % 7,8'dir. Susuz kompleks 161-595 °C sıcaklık aralığında bozunurken 203 °C, 245 °C, 320 °C ve 545 °C de dört ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da ZnO oluşturmaktadır (bulunan % 76,6 hesaplanan % 74,7).

[Cd(BUDBH)]·2H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 72'de görülmektedir. Bu kompleksin ilk basamağında, 60-111 °C aralığında kompleksin sahip olduğu 2 mol su kaybolmaktadır. 2 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 7,4 hesaplanan kütle kaybı ise % 7,0'dır. Susuz kompleks 123-457 °C sıcaklık aralığında bozunurken 243 °C, 298 °C, 386 °C ve 426 °C de dört ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da CdO oluşturmaktadır (bulunan % 66,6 hesaplanan % 67,8). Gözlenen toplam ağırlık azalması % 74,0'dır ve hesaplanan % 74,9 değeri ile uyum içerisindedir.

Komplekslerin termik analiz sonuçları toplu olarak Tablo 16'da ve karşılaştırmalı TG eğrileri Şekil 73'te verilmiştir. Bu sonuçlar Na<sub>2</sub>BUDBH ve kompleksleri için önerilen yapıları doğrulamaktadır.

#### **4.2.6. BUDBHA Biyolojik Aktivite Çalışmaları**

Na<sub>2</sub>BUDBH ve BUDBH-Metal komplekslerinin HDAC, Üreaz, Lipaz ve Tirozinaz enzimlerini inhibisyon kapasiteleri çalışılmıştır. Sonuçlar, Tablo 17-19'da ve Şekil 74-75'de verilmiştir. Çözünürlüklerinin düşük olması nedeniyle komplekslerle ilgili biyolojik aktiviteler belirlenmemiştir. Ligantın Trikostatin A ile yarışacak kadar iyi HDAC aktivitesi olduğu, önemli derecede Tirozinaz ve Lipaz inhibisyonuna sebep olduğu ancak üreaz inhibisyon kapasitesinin olmadığı belirlenmiştir.



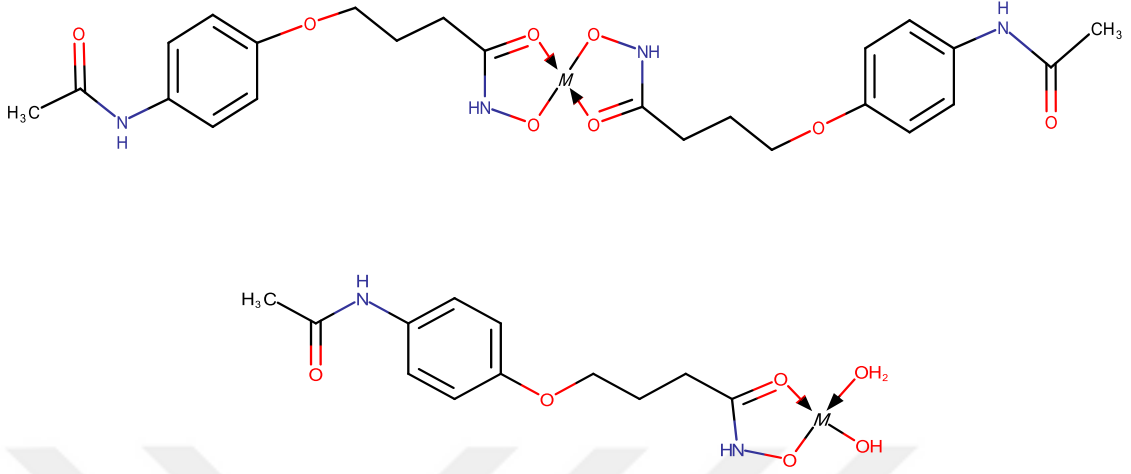
## 5. ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında literatürde bulunmayan bütanohidroksamat bileşikleri sentazlenip açık yapıları, Elementel, FTIR, MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve TG gibi analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

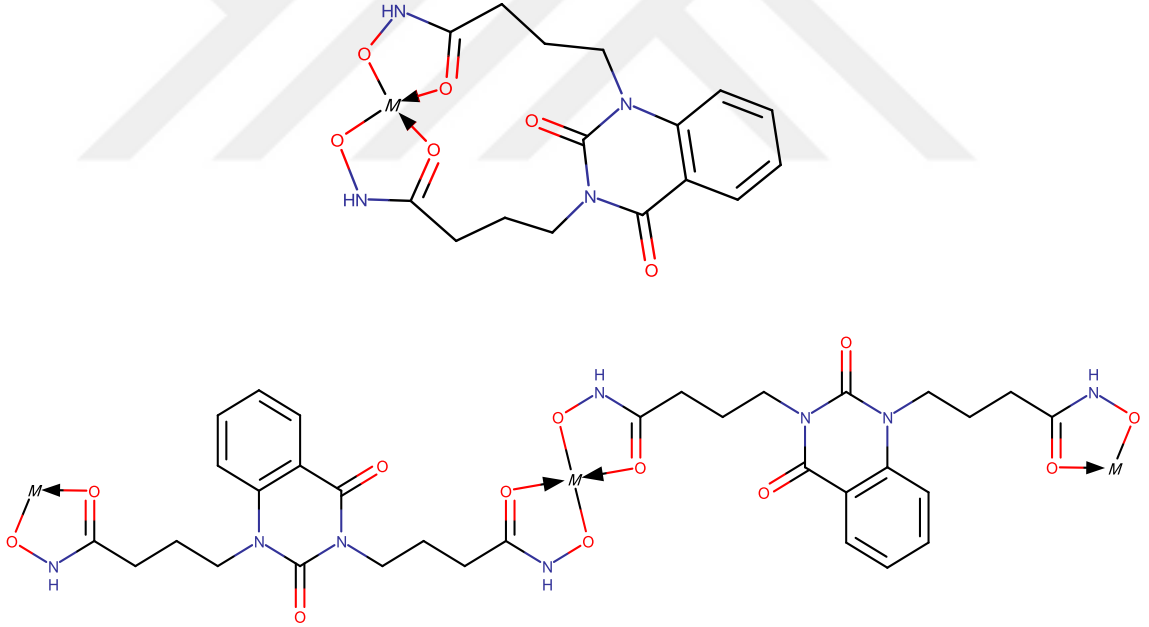
Başlangıç maddesi olarak parasetamol ve benzoilenüreden yola çıkarak ilk basamakta etilparasetamobütanoat ve dietilbenzoilenürebütanoat, ikinci basamakta ise bunların hidroksamik asitleri olan parasetamolbütanohidroksamik asit (ParasBHA) ve sodyum benzoilenüredibütanoohidroksamat (Na<sub>2</sub>BUDBH) sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları elementel analiz, manyetik moment, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve kütle spektroskopileri ile aydınlatıldı. Bu yöntemlerle beklendiği gibi parasetamolun monohidroksamik asit, benzoilenürenin ise dihidroksamat yapısında olduğu anlaşıldı.

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. Parasetamolbütanohidroksamatin metal komplekslerinde M/L oranı Cd ve Ni metalllerinde 1:1 Zn ve Cu metalllerinde ise 1:2 iken sodyum benzoilenüredibütanohidroksamat komplekslerinde M:L oranı 1:1 olduğu anlaşıldı. Komplekslerin IR spektrumlarında, ligantlara ait pikler gözlemlendi. Bu piklerdeki değişimlere bakılarak kompleksleşmelerin hidroksamat oksijenleri ve hidroksamat karbonili (eksi yüklü ve karbonil oksijenleri) üzerinden olduğu anlaşıldı. 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.

Elde edilen sonuçlara göre aşağıdaki yapılar önerildi.



**Şekil 76.** ParasBH-Metal kompleksleri için önerilen yapılar ( $[M(\text{ParasBH})_2]$  ve  $[M(\text{ParasBH})(\text{OH})]$ ).



**Şekil 77.** BUDBH-Metal kompleksleri için önerilen yapılar (Monomerik ve Polimerik).

Tez çalışması kapsamında, literatüre iki adet hidrosamik asit ve bunların dörder adet metal kompleksi olmak üzere toplam on adet yeni bileşikler eklenmiştir. Sentezlenen bileşikler literatürde var olmayan orjinal bileşiklerdir. Bunların birkaç biyolojik aktivitesi incelenmiş olmasına rağmen anti-mikrobiyal, anti-bakteriyel, anti

oksidan ve antikanser çalışmaları yapılabilir, bu çalışmaların tıbbi ve biyolojik sahalardaki kullanımı araştırılabilir.



## KAYNAKLAR

- Akoh, C.C. and Min, D.B., 1998.** Food Lipids: Chemistry, Nutrition and Biotechnology, CRC Press, 928 s., 641-698. ISBN: 9781420046632 - CAT 46632.
- 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 Suberoylanilide Hydroxamic Acid. *Leukemia*, 16(7), 1331-1343. DOI:10.1038/sj.leu.2402535.
- Anzick, S.L. vd., 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 inhibitorsodium butyrate in human leukemic lymphoblasts. *The FASEB Journal*, 13(14), 1991-2001.
- Brown, D.A., McKeith, D. and Glass, W.K., 1979.** Transition Metal Complexes of Monohtdroxamic Acids. *Inorgica Chimica Acta*, 35, 5-10.
- Budari, S., 1996.** The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs and Biological. Whitehouse Sstation, 2708 s., 69.
- Chakrabarti, R., 2009.** Pharmacotherapy of obesity: Emerging Drugs and Targets. *Expert Opinion on Therapeuyic Targets*, 13, 195–207. DOI:10.1517/14728220802637063.
- Chatterjee, B., 1978.** Donör Properties of Hydroxamic Acids. *Coordination Chemistry Reviews*, 26, 281-303.
- Cheng, Y.C. and Prusof, W.H., 1973.** Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitör which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol*, 22, 3099-108.
- Colagiuri, S., 2010.** Diabetesity: Therapeutic options. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 12(6), 463–473, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01182.x.
- Colak, A., Özen, A., Dincer, B., Güner, S. ve Ayaz, A.F., 2015.** Diphenolases from two cultivars of cherry laurel (*Laurocerasus officinalis* Roem.) fruits at early stage of maturation. *Food Chemistry*, 90, 801-807.
- 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. DOI: 10.1042/BJ20070745.

- 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. DOI: 10.1128/jb.186.15.5017-5030.2004.
- Deb, C., Daniel, J., Sirakova, T.D., Abomoelak, B., Dubey, V.S. and Kolattukudy, P.E., 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. DOI: 10.1074/jbc.M505556200.
- Delorme, V., Diomandé, S.V., 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. vd., 2002.** Histone Deacetylases Inhibitors as Anti-Angiogenic Agents Altering Vascular Endothelial Growth Factor Signaling. *Oncogene*, 21(3), 427-436. DOI: 10.1038/sj.onc.1205108.
- El-Obeid, H.A. and Al-Badr, A.A., 1985.** Acetaminophen. Analytical profiles of drug substances, 14, 552-553.
- Fairbrother, J.E., 1974.** Analytical profiles of drug substances. *The Merck Index*, 3, 1-109.
- Ferrar, P.H. and Walker, J.R.L., 1996.** Inhibition of diphenol oxidases: A comparative study. *Journal of Food Biochemistry*, 20, 15-30. DOI: 10.1111/j.1745-4514.1996.tb00582.x.
- 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) Hydrazone Complexes with Hydroxamate or Alkoxide Ligand. *Polyhedron*, 17, 3595-3606.
- Giusepp, G., Gianfranco, B. and Davide, V., 2015** Hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors with confirmed activity against the malaria parasite. *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25, 459-461. DOI: org/10.1016/j.bmcl.2014.12.051.
- 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. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105(6), 763-769. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.03.003.

- Hassan, S.M., El-Bahnasawy, R.M., Rizk, N.M., 1997.** Potentiometric determination of salicylhydroxamic acid (urinary struvite stone inhibitor) based on the inhibition of urease activity. *Analytica Chimica Acta*, 351, 91-96.
- Huang, L. and Pardee, A.B., 2000.** Suberoylanilidehydroxamic Acid as a Potential Therapeutic Agent for Human Breast Cancer Treatment. *Journal of Molecular Medicine*, 6, 849-866.
- Jaeger, K.E, Dijkstra, B.W., Reetz, M.T., 1999.** Bacterial biocatalysts: Molecular biology, 3-dimensional structures and biotechnological applications of lipases. *Annu Rev Microbial*, 53, 315-351. DOI: 10.1146/annurev.micro.53.1.315.
- Jedner, S.B., Schwöppe, H., Nimir, H., Rompel, A., Brown, D.A. and Krebs, B., 2002.** Ni(II) complexes as models for inhibited urease. *Inorganica Chimica Acta*, 340, 181-186.
- Kara, F., 2006.** Üreazın aljinat-kitosan polielektrolit ve poli(akrilamid-ko-akrilik asit)/k-karragenan interpolimer komplekslerine immobilizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye, 74 s., 10-28.
- Khairy, E.M., Shoukry, M.M., Khalil, M.M. and Mohamed, M.M.A., 1996.** Metal Complexes of Salicylhydroxamic Acid. *Transition Metal Chemistry*, 21, 176-180.
- Kurihara, H., Asami, S., Shibato, 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, 1216 s., 236-257.
- Krajewska, B., Zaborska, W. and Leszko, M., 2001.** Inhibition of chitosan-immobilized urease by slow-binding inhibitors: Ni<sup>2+</sup>, F<sup>-</sup> and acetohydroxamic acid. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 14, 101-109.
- Kramer, H.O., Göttlicher, M. and Heinzl, T., 2001.** Histone deacetylase as a therapeutic target. *Trends in Endocrinology and Metabism*, 12(7), 294-300.
- Lindemann, K.R. and Johnstone, W.R., 2004.** Histone deacetylase inhibitors: promising candidates for chemotherapeutic drugs. *Gene Therap Molecular Biolog*, 8, 61-74.
- Malte, B., Stefan, W., Klaus, K., Otmar, S., Michael, S., Sadhana, K., Mark, W. and Gunter, H., 2015.** New matrix metalloproteinase inhibitors based on  $\gamma$ -fluorinated  $\alpha$ -aminocarboxylic and  $\alpha$ -aminohydroxamic acids. *Biorganic and Medicinal Chemistry*, 23, 3809-3818. DOI: org/10.1016/j.bmc.2015.03.078.
- Marks, A.P., Miller, T. and Richon, V., 2003.** Histone deacetylases. *Curr Opin Pharmacol*, 3, 344-351.

- Mark, W.M., Sanghyun, C., Patricia, A.M., Scott, G.F. and Marvin, J.M., 2015.** Syntheses and evaluation of substituted aromatic hydroxamates and hydroxamic acids that target *Mycobacterium tuberculosis*. *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, in press. DOI: [org/10.1016/j.bmcl.2015.04099](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.04099).
- Miller, A.T., Witter, J.D. and Belvedere, S., 2003.** Histone deacetylase inhibitors. *Journal Medicinal Chemistry*, 46(24), 5097-5116.
- Mobley, H.L., Island, M.D. and Hausinger, R.P., 1995.** Molecular biology of microbial ureases. *Microbiology Reviews*, 59(3), 451-480.
- Naqueebullah, K., Yang, F., Lo, K.M., Nor, F.R. and Normah, A., 2014.** Triorganotin (4) complexes with o-substituted arylhydroxamates: Synthesis spectroscopic characterization, X-ray structures and in vitro cytotoxic activities. *Journal of Organometallic Chemistry*, 763-764, 26-33. DOI: [org/10.1016/j.jorganchem.2014.04.015](https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.04.015).
- Nwabueze, J.N., 1997.** Complexes of Cyclo-carbohydroxamic Acids with Cobalt(II), Nickel(II) and copper(II). *Transition Metal Chemistry*, 22, 123-125. DOI: [10.1023/A:1018454811322](https://doi.org/10.1023/A:1018454811322).
- Parva, 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.
- Peng, G., Lei, W., Xuben, H., Yichao, W., Wenfang, X., Weiping, T. and Hao, F., 2014,** Improved antiproliferative activity of 1,3,4-thiadiazole-containing histone deacetylase (HDAC) inhibitors by introduction of the heteroaromatic surface recognition motif. *Biorganic and Medicinal Chemistry*, 22, 5766-5775. DOI: [org/10.1016/j.bmc.2014.09.039](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.09.039).
- 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.** A convenient method for the preparation of hydroxamic acids. *Tetrahedron Letters*, 41, 6285- 6288.
- Richon, V.M. vd., 2000.** Suberoylanilidehydroxamic Acid, An Inhibitor of Histone Deacetylase, Suppresses the Growth of Prostate Cancer Cells in Vitro and in Vivo. *Cancer Research*, 60(18), 5165-5170.
- Robb, D.A., 1984.** Tyrosinase: Copper proteins and copper enzymes. *CRC Press*, 2, 207-240.
- Rosato, R.R. and Grant, S., 2005.** Histone deacetylase inhibitors: insights into mechanisms of lethality. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 9(4), 809-824. DOI: [10.1517/14728222.9.4.809](https://doi.org/10.1517/14728222.9.4.809).

- Ruefli, A.A., Bernhard, D., Tainton, K.M., Smyth, M.J. and Johnstone, R.W., 2002.** Suberoylanilide hydroxamic acid overcomes multidrug resistance and induces cell Death in P-glycoprotein-expressing cells. *International Journal of Cancer*, 99(2), 292-298. DOI: 10.1002/ijc.10327.
- Santana, M.D., Garcia, G., Perez, J., Molins, E. and Lopez, G., 2001.** Mononuclear Hydroxamate Five-coordinate Nickel(II) Complexes: Structural and Spectroscopic Characterization. *Inorganic Chemistry*, 40(22), 5701-5703. DOI: 10.1021/ic010298+.
- Sergent, T., Vanderstraeten, J., Winand, J., Beguin, P. and Schneider, Y., 2012.** Phenolic Compounds and Plant Extracts as Potential Natural Anti-obesity Substances. *Food Chemistry*, 1, 68–73.
- Tanakol, R., 2003.** Obezite Tedavisinde Orlistat. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2, 87-97.
- 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. DOI: 10.1038/sj.embor.7400441.
- Thenaa Said, K., Ricardo, C.B., Raghu, S. and Daniel, M., 2001.** Mechanisms of Suberoylanilidehydroxamic Acid Inhibition of Mammary Cell Growth. *Breast Cancer Research*, 3(2), 122-133. DOI: 10.1186/bcr284.
- Verger, R., 1997.** Interfacial Activation of Lipases: Facts and Artifacts. *TIBTECH Reviews*, 15, 32-38. DOI: 10.1016/S0167-7799(96)10064-0.
- van Gelder, C.W.G., Flurkey, W.H. and Wichers, H.J., 1997.** Sequence and structural features of plant and fungal tyrosinase. *Phytochemistry*, 45(7), 1309-1323.
- Wang, W.H., Köhler, B., Cao, F.Q. and Liu, L.H., 2008.** Molecular and physiological aspects of urea transport in higher plants. *Plant Science*, 175, 467-477.
- Weatherburn, M.W., 1967.** Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia. *Analytical Chemistry*, 39(8), 971–974. DOI: 10.1021/ac60252a045.
- Whitaker, J.R. 1995.** Food enzymes: Structure and Mechanism. Dominic W.S. Wong, Chapman and Hall, New York, 390 s., 271-307.
- White, J.S. and White, D.C., 1997.** Source Book of Enzymes. CRC Press, 1328 s., 334-341.
- Zhang, J., Ouyang, W., Li, J., Zhang, D. and Yu, Y., 2012.** Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) inhibits EGF-induced cell transformation via reduction of cyclin D1 mRNA stability. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 263(2), 218-224. DOI: 10.1016/j.taap.2012.06.012.



## ÖZGEÇMİŞ

01.01.1985 tarihinde Trabzon'un Hayrat ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Hasan Umur İlkokulu'nda, lise öğrenimini ise Şehit Ahmet Türkkkan Çok Programlı Lisesi'nde tamamladı. 2010 yılında kazandığı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2014 yılında mezun oldu. 2014 yılında Recep Tayyip Erdoğan üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimine başladı.

