

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

**PİRİMİDİN TÜREVİ DİHİDROKSAMİK ASİT VE METAL**  
**KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**AKİF ERDOĞAN**

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

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

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

**RİZE – 2019**  
**Her Hakkı Saklıdır**

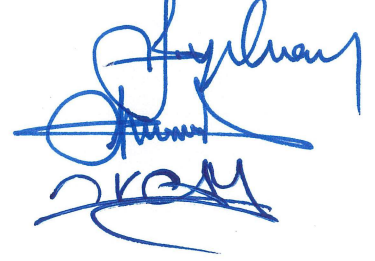
T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

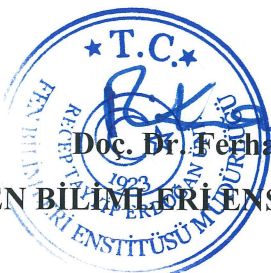
**PİRİMİDİN TÜREVİ DİHİDROKSAMİK ASİT VE METAL  
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Prof. Dr. Fatih YILMAZ danışmanlığında, Akif ERDOĞAN tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 11/07/2019 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

| Jüri üyeleri | Unvanı Adı Soyadı             |
|--------------|-------------------------------|
| Başkan       | : Prof. Dr. Fatih YILMAZ      |
| Üye          | : Prof. Dr. İrfan ACAR        |
| Üye          | : Doç. Dr. Hakkı Türker AKÇAY |

İmzası



  
Doç. Dr. Ferhat KALAYCI  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

## ÖNSÖZ

"Pirimidin Türevi Dihidroksamik Asit ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu" konulu bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır.

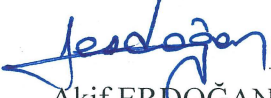
Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve iş hayatında karşılamış olduğum teknik problemlere hızlı ve pratik çözümler bulan kıymetli hocam Prof. Dr. Fatih YILMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmama katkı ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Selçuk DEMİR'e, Doç. Dr. Musa ÖZİL'e ve Kimya Bölümü'nün diğer Öğretim Üyesi ve elemanlarına, ayrıca çalışma arkadaşım Ayşe ERTÜRK'e, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen eşim ve aileme sonsuz teşekkürler.

**Akif ERDOĞAN**

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Pirimidin Türevi Dihidroksamik Asit 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.  
11/07/2019

  
Akif ERDOĞAN

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

## ÖZET

### PIRİMİDİN TÜREVİ DİHİDROKSAMİK ASİT VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Akif ERDOĞAN

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

Yapılan çalışmada, benzourasilden başlanarak benzourasilasetohidroksamik asit ve geçiş metal kompleksleri sentezlendi. Sentez bölümü iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada sırasıyla benzourasil'den dietil benzourasildiasetat ve benzourasildiasetohidroksamik asit elde edildi. İkinci aşamada ise metal asetatlar ile ligantın tepkimeleri ile metal kompleksleri hazırlandı. Elde edilen bileşiklerin yapıları, elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, Kütle spektroskopileri ve termik analiz çalışmalarıyla aydınlatıldı. Çalışmalar sonucunda, metal:ligant oranının bütün kompleksler için 1:1 olduğu ve komplekslerin farklı sayılarda su molekülü içerdikleri belirlendi. Ligant ve komplekslerin, üreaz inhibisyon kapasiteleri Weatherburn yöntemiyle belirlendi. Ligant üreaz inhibisyonuna sebep olmazken kompleksler içinde en yüksek inhibisyona Cd(II) kompleksi sebep olmuştur.

2019, 64 sayfa

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

## **ABSTRACT**

### **SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PYRIMIDINE DERIVED DIHYDROXAMIC ACID AND METAL COMPLEXES**

**Akif ERDOĞAN**

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

In this work, benzouracylaceto hydroxamic acid and transition metal complexes were synthesized starting from benzouracil. The synthesis section consists of two stages. In the first step, diethyl benzouracildiacetate and benzouracildiaceto hydroxamic acid were obtained from benzouracil. In the second step, metal complexes were prepared by reaction of metal acetates and ligands. The structures of the compounds were characterized by elemental analysis, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, mass spectroscopy and thermal analysis. As a result of the studies, it was determined that the metal:ligand ratio was 1: 1 for all of the complexes and the complexes contained different numbers of water molecules. The urease inhibition capacity of ligands and complexes was determined by Weatherburn method. The Cd(II) complex caused the highest inhibition among the complexes while the ligand did not cause urease inhibition.

**2019, 64 page**

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

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ .....                                                                         | I   |
| TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....                                                           | II  |
| ÖZET .....                                                                          | III |
| ABSTRACT.....                                                                       | IV  |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                   | V   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                               | VII |
| TABLolar DİZİNİ.....                                                                | IX  |
| SEMBOL ve KISALTMALAR DİZİNİ.....                                                   | X   |
| 1. GENEL BİLGİLER.....                                                              | 1   |
| 1.1. Giriş .....                                                                    | 1   |
| 1.2. Hidroksamik Asitler .....                                                      | 2   |
| 1.2.1. Hidroksamik Asitlerin Elde Edilişleri .....                                  | 3   |
| 1.2.1.1. Karboksilik Asitlerden Hidroksamik Asit Sentezi .....                      | 3   |
| 1.2.1.2. Anhidritlerden Hidroksamik Asit Sentezi .....                              | 4   |
| 1.2.1.3. Esterlerden Hidroksamik Asit Sentezi.....                                  | 5   |
| 1.2.2. Hidroksamik Asitlerin Tanınma Tepkimesi .....                                | 6   |
| 1.2.3. Hidroksamik Asitlerin Ligant Özellikleri.....                                | 6   |
| 1.2.4. Hidroksamik Asitlerin Kullanım Alanları .....                                | 9   |
| 1.2.4.1. Hidroksamik Asitlerin Üreaz İnhibitörü Olarak Kullanımı.....               | 10  |
| 1.2.4.2. Hidroksamik Asitlerin RibonükleotitRedüktaz İnhibitörü Olarak Kullanımı .. | 11  |
| 1.2.4.3. Hidroksamik Asitlerin Histondeasetilaz İnhibitörü Olarak Kullanımı.....    | 14  |
| 1.2.5. Sideroforlar .....                                                           | 18  |
| 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....                                                          | 22  |
| 2.1. Çalışmanın Amacı .....                                                         | 22  |
| 2.2. Materyal.....                                                                  | 22  |
| 2.3. Metot.....                                                                     | 23  |
| 2.3.1. Sentezler .....                                                              | 23  |
| 2.3.1.1. Dietil Benzourasil–N,N’–diasetat Sentezi .....                             | 24  |
| 2.3.1.2. Benzourasil–N,N’–diasetohidrosamik Asit Sentezi (BUDAHA) .....             | 24  |
| 2.3.1.3. Metal Komplekslerinin Hazırlanışı.....                                     | 25  |
| 2.3.2. Deneyisel Teknikler.....                                                     | 25  |

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.2.1. Elementel Analiz .....                             | 25 |
| 2.3.2.2. IR Spektroskopisi .....                            | 26 |
| 2.3.2.3. NMR Spektroskopisi; .....                          | 27 |
| 2.3.2.4. Kütle Spektroskopisi.....                          | 28 |
| 2.3.2.5. Termik Analiz.....                                 | 28 |
| 2.3.3. Üreaz İnhibisyonu Çalışmaları .....                  | 29 |
| 3. BULGULAR .....                                           | 30 |
| 3.1. Elementel Analiz Bulguları .....                       | 30 |
| 3.2. IRSpektroskopisi Bulguları .....                       | 30 |
| 3.3. NMR Spektroskopisi Bulguları .....                     | 35 |
| 3.4. Kütle Spektroskopisi Bulguları .....                   | 42 |
| 3.5. Termik Analiz Bulguları.....                           | 44 |
| 3.6. Üreaz inhibisyonu bulguları .....                      | 49 |
| 4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR .....                               | 50 |
| 4.1. BUDAHA ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu ..... | 50 |
| 4.1.1. Elementel Analiz .....                               | 50 |
| 4.1.2. İnfrared (IR) Çalışmaları .....                      | 50 |
| 4.1.3. NMR Spektroskopisi Çalışmaları.....                  | 51 |
| 4.1.4. Kütle Spektroskopisi Çalışmaları .....               | 53 |
| 4.1.5. Termik Analiz Çalışmaları .....                      | 53 |
| 4.1.6. Üreaz İnhibisyonu Çalışmaları .....                  | 55 |
| 4.2. Sonuç .....                                            | 55 |
| 5. ÖNERİLER .....                                           | 57 |
| KAYNAKLAR .....                                             | 58 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                              | 64 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Hidroksamik asitlerin genel formülü.....                                     | 2  |
| Şekil 2. Hidroksamik asitlerin Keto ve Enol formu .....                               | 2  |
| Şekil 3. Hidroksamik asitlerin Keto ve Enol formu ve E-Z izomerleri .....             | 2  |
| Şekil 4. Genel hidroksamik asit sentez yöntemi .....                                  | 3  |
| Şekil 5. Siyanürik Klorür ile karboksilik asitlerin aktifleştirilmesi.....            | 4  |
| Şekil 6. Asit klorürlerinin hidroksamik asitlere dönüşümü .....                       | 4  |
| Şekil 7. Hidroksamik asitlerin simetrik olmayan anhidritlerden sentezi.....           | 5  |
| Şekil 8. Etil esterinden hidroksamik asit sentezi .....                               | 5  |
| Şekil 9. Bazı hidroksamik asitlerin yapısı .....                                      | 5  |
| Şekil 10. Hidroksamik asitlerin tanınma tepkimeleri .....                             | 6  |
| Şekil 11. Hidroksamik asitlerin tek dişli ve çift dişli kompleks oluşturması .....    | 7  |
| Şekil 12. Hidroksamat iyonunun azot atomu üzerinden tek dişli kompleks oluşturması. 7 |    |
| Şekil 13. $\alpha$ -alaninhidroksamatın Cu(II) ile oluşturduğu kompleks .....         | 7  |
| Şekil 14. $\beta$ -alaninhidroksamik asitin Cu(II) ile kompleksi.....                 | 8  |
| Şekil 15. Hidroksamik asitlerin bazı metal kompleksleri.....                          | 8  |
| Şekil 16. Pfizer tarafından sentezlemiş olan bazı hidroksamik asitler. ....           | 10 |
| Şekil 17. Üre'nin üreaz katalizli parçalanması.....                                   | 10 |
| Şekil 18. Ribonükleotitredüktaz enziminin yapısı.....                                 | 11 |
| Şekil 19. Ribonükleotitin Deoksiribonükleotide indirgenmesi .....                     | 12 |
| Şekil 20. Hidroksiüre'nin yapısı.....                                                 | 12 |
| Şekil 21. Didox'un açık yapısı .....                                                  | 13 |
| Şekil 22. DNA yapısındaki Histon proteinleri.....                                     | 14 |
| Şekil 23. HDAC ve HAT enzimlerinin şematik görünümü.....                              | 15 |
| Şekil 24. HDAC inhibitörlerinin yapısı.....                                           | 17 |
| Şekil 25. Bazı HDAC inhibitörleri .....                                               | 17 |
| Şekil 26. Hidroksamik asit yapılı bazı sideroforlar .....                             | 19 |
| Şekil 27. $Fe^{+3}$ İyonunun aktif taşıma yöntemi ile hücre içine alınması.....       | 19 |
| Şekil 28. Hücre zarında $Fe^{+3}$ taşıma sistemi .....                                | 20 |
| Şekil 29. Hidroksamik asitlerin antibiyotikler ile etkileşimi. ....                   | 21 |
| Şekil 30. Benzourasilin kimyasal formülü .....                                        | 23 |
| Şekil 31. 2-Aminobenzonitril'den benzourasil sentezi.....                             | 23 |
| Şekil 32. DEBUDA sentez reaksiyonu.....                                               | 24 |

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 33. BUDAHA sentezi.....                                                             | 24 |
| Şekil 34. Hidroksamik asit komplekslerinin sentezi .....                                  | 25 |
| Şekil 35. Bazı fonksiyonel grupların absorpladıkları ışınların frekans aralıkları.....    | 26 |
| Şekil 36. Bazı fonksiyonel grupların $^1\text{H}$ -NMR kimyasal kayma değerleri .....     | 27 |
| Şekil 37. Üreaz aktivitesi tayininde gerçekleşen reaksiyonlar .....                       | 29 |
| Şekil 38. Benzourasil ve DEBUDA moleküllerine ait IR spektrumları. ....                   | 31 |
| Şekil 39. BUDAHA·2H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu.....                       | 32 |
| Şekil 40. [Co(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu.....                | 32 |
| Şekil 41. [Ni(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu .....               | 33 |
| Şekil 42. [Cu(BUDAH)]·1,5H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu.....                | 33 |
| Şekil 43. [Zn(BUDAH)]·3H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu.....                  | 34 |
| Şekil 44. [Cd(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O molekülüne ait IR spektrumu.....                | 34 |
| Şekil 45. DEBUDA molekülüne ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu .....                         | 36 |
| Şekil 46. DEBUDA molekülüne ait teorik $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....                   | 37 |
| Şekil 47. DEBUDA molekülünün aromatik hidrojenlerine ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu .... | 37 |
| Şekil 48. DEBUDA molekülünün alifatik bölgesine ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu .....     | 38 |
| Şekil 49. DEBUDA molekülüne ait $^{13}\text{C}$ -NMR-APT spektrumu.....                   | 38 |
| Şekil 50. DEBUDA molekülüne ait teorik $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.....                | 39 |
| Şekil 51. BUDAHA molekülüne ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....                          | 39 |
| Şekil 53. BUDAHA Aromatik bölge $^1\text{H}$ -NMR spektrumu. ....                         | 40 |
| Şekil 54. BUDAHA molekülünün $^{13}\text{C}$ -NMR_APT spektrumu.....                      | 41 |
| Şekil 55. BUDAHA molekülünün hidroksamat kısmı için $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu. ....  | 41 |
| Şekil 56. BUDAHA molekülünün teorik $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.....                   | 42 |
| Şekil 57. DEBUDA molekülüne ait kütle spektrumu.....                                      | 43 |
| Şekil 58. BUDAHA molekülüne ait Kütle Spektrumu.....                                      | 43 |
| Şekil 59. BUDAHA·2H <sub>2</sub> O bileşiğine ait termik analiz eğrileri.....             | 44 |
| Şekil 60. [Co(BUDAH)]·2H <sub>2</sub> O bileşiğine ait termik analiz eğrileri.....        | 44 |
| Şekil 61. [Ni(BUDAH)]·2H <sub>2</sub> O bileşiğine ait termik analiz eğrileri .....       | 45 |
| Şekil 62. [Cu(BUDAH)]·2H <sub>2</sub> O bileşiğine ait termik analiz eğrileri.....        | 45 |
| Şekil 63. [Zn(BUDAH)]·2H <sub>2</sub> O bileşiğine ait termik analiz eğrileri.....        | 46 |
| Şekil 64. [Cd(BUDAH)]·2H <sub>2</sub> O bileşiğine ait termik analiz eğrileri.....        | 46 |
| Şekil 65. BUDAHA metal komplekslerinin karşılaştırmalı termik analiz eğrileri.....        | 48 |
| Şekil 66. BUDAH-Metalkompleksleri için önerilen yapılar .....                             | 56 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> BUDAHA ve metal kompleksleri için analitik sonuçlar .....       | 30 |
| <b>Tablo 2.</b> BU, DEBUDAHA, BUDAHA ve Metal kompleksleri için IR pikleri..... | 35 |
| <b>Tablo 3.</b> DEBUDA ve BUDAHA için $^1\text{H}$ NMR verileri .....           | 35 |
| <b>Tablo 4.</b> DEBUDA ve BUDAHA için $^{13}\text{C}$ –NMR–APT verileri .....   | 36 |
| <b>Tablo 5.</b> DEBUDA ve BUDAHA için Kütle Spektroskopisi verileri.....        | 42 |
| <b>Tablo 6.</b> BUDAH–metal kompleksleri için termik analiz verileri .....      | 47 |
| <b>Tablo 7.</b> BUDAHA ve Metal komplekslerinin üreaz inhibisyon verileri ..... | 49 |



## SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

|        |                                          |
|--------|------------------------------------------|
| BU     | Benzourasil                              |
| BUDAHA | Benzourasil-N,N-diasetohidroksamik Asit  |
| DBU    | Diazabisikloundeken                      |
| dk.    | Dakika                                   |
| DEBUDA | Dietil benzourasil-N,N-diasetat          |
| DTA    | Diferansiyel Termik Analiz               |
| DMSO   | Dimetilsülfoksit                         |
| g      | Gram                                     |
| HAT    | Histonasetiltransferaz                   |
| HDAC   | Histondeasetilaz                         |
| HDACi  | Histondeasetilaz İnhibitörü              |
| HU     | Hidroksiüre                              |
| IR     | İnfrared Spektroskopisi                  |
| M/L    | Metal/Ligant                             |
| m/z    | Kütle/yük                                |
| µL     | Mikrolitre                               |
| mL     | Mililitre                                |
| mmol   | Milimol                                  |
| M.A.   | Molekül Ağırlığı                         |
| MS     | Kütle Spektrometresi                     |
| NMR    | Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi |
| RR     | Ribonükleotitredüktaz                    |
| SAHA   | Süberoilanilithidroksamik Asit           |
| °C     | Santigrat Derece                         |
| TG     | Termogravimetri                          |

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

Bir merkezi atomun (M), ligant (L) adı verilen değişik sayıda atom veya atom gruplarınca koordine edilmesi ile oluşan bileşiğe koordinasyon bileşiği veya kompleks adı verilir. Merkezi atom, ligantlar ve koordinasyon bileşiği nötral veya iyonik olabilir. Merkezi atom genellikle pozitif yüklü geçiş elementidir. Ligantlar ise anyonik veya molekülerdir ve bir veya daha çok sayıda ortaklanmamış elektron çiftine sahiptirler.

Koordinasyon bileşiği oluşum reaksiyonu, ortaklaşa kullanmak üzere merkez atomunun elektron çifti alıcı, ligantların ise elektron çifti verici oldukları dikkate alınırsa, bir Lewis asit-baz reaksiyonu olarak düşünülebilir.

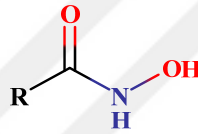
Enzimler; canlılarda gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonların aktivasyon enerjisini düşürerek reaksiyonları hızlandıran ve reaksiyonlardan değişmeden çıkan biyolojik katalizörlerdir. Bazı enzimler, enzimatik reaksiyon için gerekli olan bir protein olmayan kofaktör ile birleşirler. Sıklıkla karşılaşılan kofaktörler arasında metal iyonları ( $Zn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mn^{+2}$  ...vs) ve koenzim olarak adlandırılan bir organik molekül ( $NAD^+$ ,  $FAD$ ,  $CoA$ ..gibi) yer alır. Kofaktörü  $Fe^{2+}$  iyonu olan katalaz ve peroksidaz,  $Cu^{2+}$  iyonu olan sitokrom oksidaz ve tirosinaz,  $Mg^{2+}$  iyonu olan fosfohidrolaz ve fosfotransferaz,  $Mn^{2+}$  iyonu olan arginaz,  $Zn^{2+}$  iyonu olan alkol dehidrogenaz ve  $Mo^{2+}$  iyonu olan ksantin oksidaz enzimleri bunlara örnek olarak verilebilir. Kofaktörü metal olan bütün enzimler (metalloenzimler) aslında birer koordinasyon bileşiğidir.

Obezite, mide rahatsızlıkları ve kanser gibi pekçok rahatsızlıkların oluşmasında etkili olan enzimler genellikle metalloenzimlerdir ve bu rahatsızlıkların önlenmesi için enzimlerin inhibe edilerek aktivitesinin düşürülmesi gerekir. Bu enzimlerin aktif bölgelerinde bulunan metal iyonları uygun ligantlar kullanılarak yapıdan uzaklaştırılır ve enzim inhibe edilir. Bu işlemde, seçilecek inhibitörün metali bağlı bulunduğu enzimden daha kuvvetle bağlaması önemlidir. Hidroksamik asitler de bu amaçla sentezlenen en önemli moleküllerdendir.

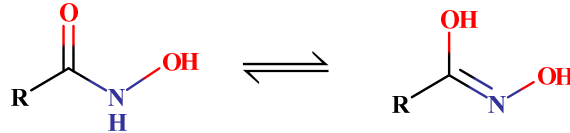
## 1.2. Hidroksamik Asitler

Hidroksamik asitler,  $RC(O)N(OH)R'$  genel formülü ile gösterilen, antikanser, hipotansif, antitüberkuloz, antimalaryal ve antifungal gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip moleküllerdir. Hidroksamik asitler, üreaz, histondeasetilaz, lipaz ve peroksidaz gibi metaloproteinazlar için potansiyel inhibitörlerdir. Hidroksamik asitlerin inhibisyon mekanizmaları, yüksek metal şelatlama etkileri sayesinde enzim aktif bölgesinde bulunan metal iyonu ile kuvvetli bir etkileşime girerek enzimleri inhibe etmesine dayanmaktadır. (Kakkar ve Satya, 2013; Muri vd., 2002)

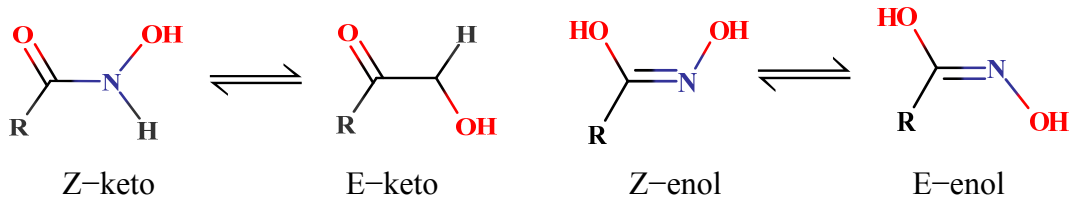
Genel yapıları Şekil 1’de gösterilen hidroksamik asitler, keto-enol tautomerisi gösterebilen hidrofilik moleküllerdir. Keto ve enol formlarının her ikisinde geometrik izomeri(E-Z) de göstermektedir. (Şekil 2-3)



Şekil 1. Hidroksamik asitlerin genel formülü.



Şekil 2. Hidroksamik asitlerin Keto ve Enol formu.



Şekil 3. Hidroksamik asitlerin Keto ve Enol formu ve E-Z izomerleri.

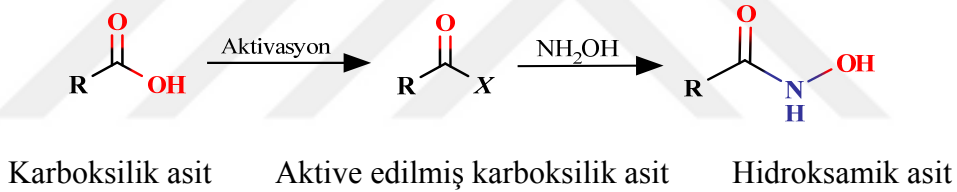
Karboksilik asitlerden daha zayıf asidik özellik gösteren hidroksamik asitler, azot atomu üzerinden veya oksijen atomu üzerinden proton vererek oluşturdukları hidroksamat anyonu ile metal iyonlarına karşı çift dişli ligant olarak davranmaktadırlar. Hidroksamik asitlerin oluşturduğu kompleksler yoğun renkli olmaları sebebi ile metal

iyonlarının spektrofotometrik ve gravimetrik tayinlerinde kullanılabilir. (Agrawal ve Patel, 1980; Agrawal ve Roshania, 1980)

Hidroksamik asitler, 1869 yılında Lossen tarafından okzalohidroksamik asitin sentezlenmesi ile literatüre girmiş ancak sentez ve biyolojik aktivite çalışmaları 1980'li yıllardan sonra önem kazanmıştır.

### 1.2.1. Hidroksamik Asitlerin Elde Edilişleri

Hidroksamik asitler genel olarak karboksilik asit türevleri ve hidroksilamin veya N-alkil/aril hidroksilaminlerin reaksiyonu sonucu sentezlenebilmektedir (Şekil 4). Nükleofilik katılma olarak gerçekleşen hidroksilamin ile karboksilik asitlerin reaksiyonu, reaksiyon başlamadan önce karbonil karbon atomuna bir radikal bağlanması suretiyle aktive edilerek karşılık gelen ester, asit klorür veya asit anhidritlere dönüşürler. (Lou ve Yang, 2003)



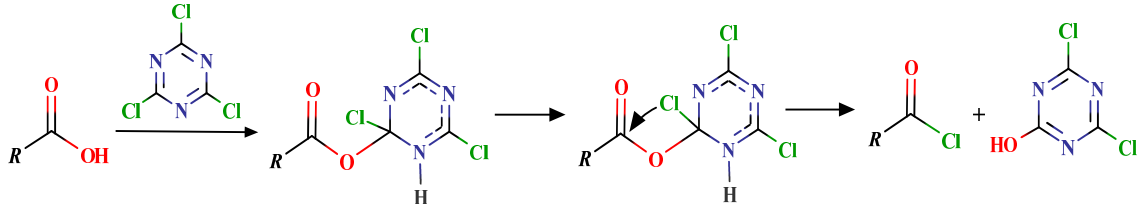
Şekil 4. Genel hidroksamik asit sentez yöntemi.

#### 1.2.1.1. Karboksilik Asitlerden Hidroksamik Asit Sentezi

Karboksilik asitler, asit klorürlerine çevrilerek hidroksilamin ile reaksiyon sonucu hidroksamik asitlerin elde edilmesi en çok tercih edilen sentez yöntemidir. Bu reaksiyon genel olarak iki basamakta gerçekleşmektedir. Birinci basamakta karboksilik asit, asit halojenüre dönüşür, ikinci basamakta ise hidroksilamin ile birleşerek hidroksamik asitleri oluştururlar (Şekil 5-6).

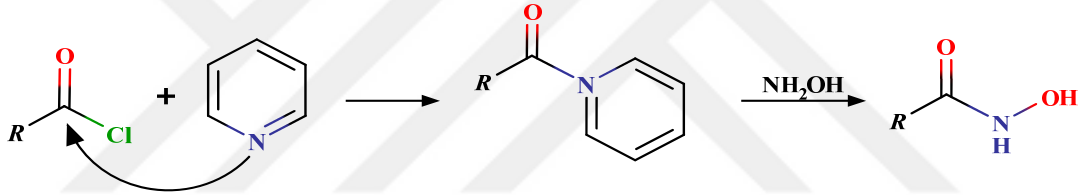
Siyanürik klorür (2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin) asite duyarlı maddeler için asidik ortam oluşturmayan bir başka aktifleştirici ajan olarak kullanılmaktadır. Siyanürik klorür trietilamin varlığında açıl klorür oluşturmak için kullanılır. Reaksiyon, aktifleştirilmiş bir ester (3) oluşturmak üzere nükleofilik bir ara ürün (2) oluşturma ve

oluşan klorür iyonunun aktifleştirilmiş estere nükleofilik katılması sonucu açıl klorür oluşması üzerinden ilerlemektedir.



**Şekil 5.** Siyanürik Klorür ile karboksilik asitlerin aktifleştirilmesi.

Hidroksamik asitlerin amit bağları açıl klorür ile istenilen hidroksamik asitin reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. Aşağıda verilen örnekte oluşan HCl'i yakalamak ve hidroksamik asitleri reaktif olmayan HCl tuzlarına dönüştürmemek için ilave bir baz eklenmiştir. Bu reaksiyon neme hassas olduğu için kuru solvent içerisinde ve nükleofil olmayan bir tersiyer amin varlığında gerçekleştirilmiştir.

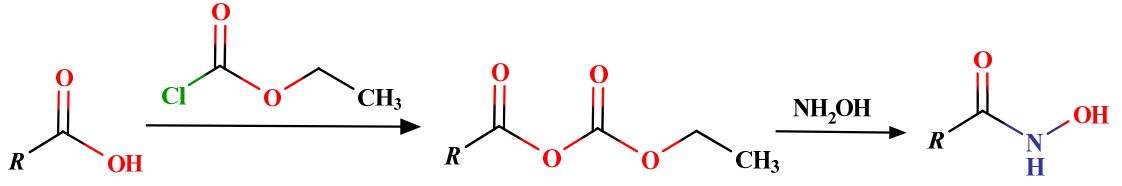


**Şekil 6.** Asit klorürlerinin hidroksamik asitlere dönüşümü.

#### 1.2.1.2. Anhidritlerden Hidroksamik Asit Sentezi

Asit anhidritleri, reaksiyona en yakın karboksilik asit türevleridir. Alkol, amit tiyoller gibi çeşitli nükleofiller ile kuvvetli etkileşime girebilmektedirler. Anhidritler, hidroksilaminler ile reaksiyona girerek hidroksamik asit oluştururlar. Reaksiyona giren asitin yalnızca yarısı reaksiyona girebilmesi (diğer yarısının atık olması) ve sterik engelli karboksilik asitlerin reaksiyona girememesi bu yöntemin dezavantajlarını oluşturmaktadır.

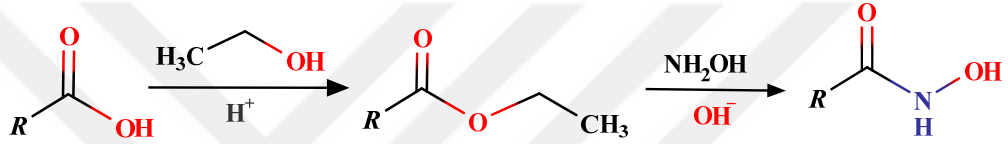
Simetrik engeli olmayan anhidritlerde reaksiyon verimi daha yüksek oranlarda gerçekleşmektedir. Simetrik olmayan anhidrit sentezlerinde kullanılan Etil kloroformat, karboksilik asitler ile kolaylıkla reaksiyona girerek gerekli olan etoksikarbonil anhidritleri oluşturmaktadır (Şekil 7). Etoksikarbonil anhidritler hidroksilaminler ile reaksiyona girerek hidroksamik asitleri oluştururlar. (Reddy vd., 2000)



Şekil 7. Hidroksamik asitlerin simetrik olmayan anhidritlerden sentezi.

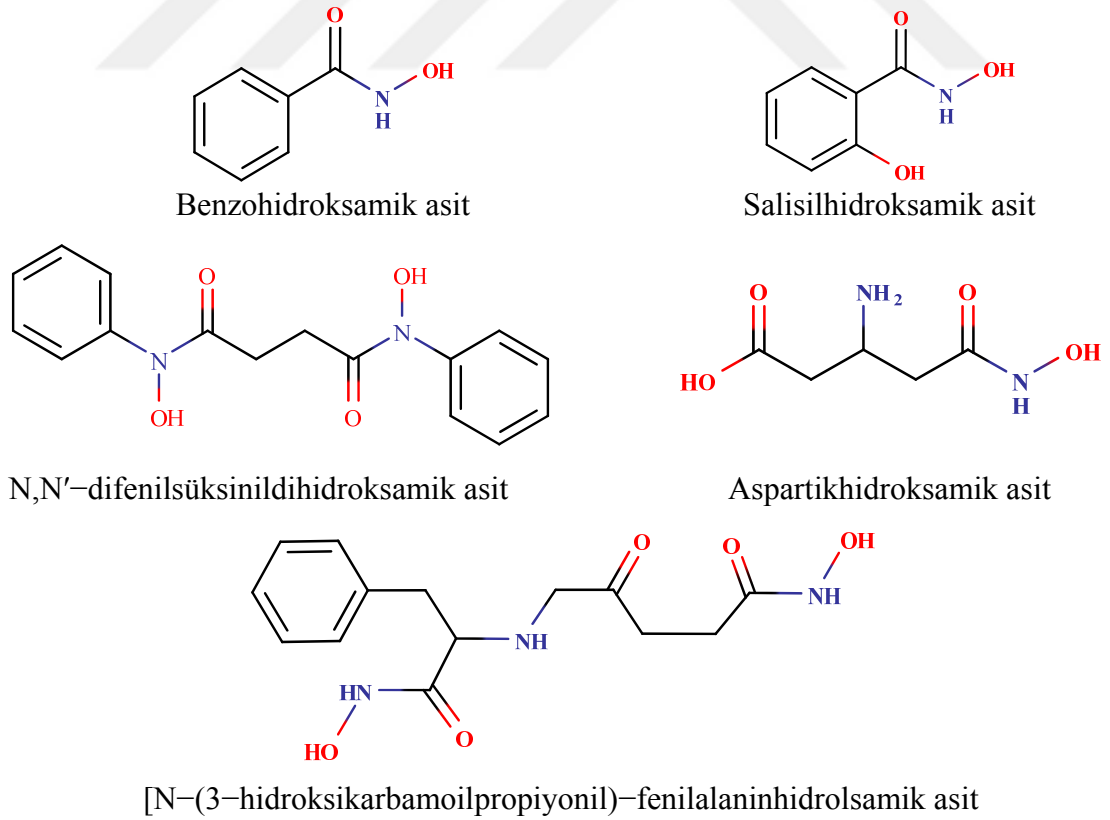
### 1.2.1.3. Esterlerden Hidroksamik Asit Sentezi

Alkil esterler bazik koşullar altında hidroksilaminler ile reaksiyona girerek hidroksamik asitleri oluşturmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8. Etil esterinden hidroksamik asit sentezi.

Şekil 9’da bazı hidroksamik asitlerin yapıları verilmiştir.

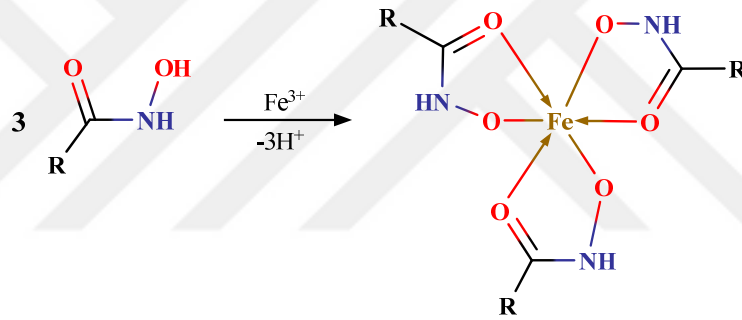


Şekil 9. Bazı hidroksamik asitlerin yapısı.

### 1.2.2. Hidroksamik Asitlerin Tanınma Tepkimesi

Herhangi bir molekül ya da iyonun bir ortamda varlığı tanınma tepkimeleriyle kolayca anlaşılabilir.

Hidroksamik asitler için tanınma tepkimesi, Demir (III) klorür ( $\text{FeCl}_3$ ) ile bordo ya da mor renkli kompleksler oluşturduğu tepkimedir. Seyreltik hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirilen hidroksamik asit çözeltisine  $\text{FeCl}_3$  çözeltisi eklenmesiyle  $\text{Fe}^{3+}$  iyonu etrafında üç hidroksamat anyonunun çift dişli ligant olarak yerleşmesiyle oluşan oktahedral kompleks bu renkliliğe sebep olmaktadır. (Ün, 1990) (Şekil 10). Molar absorbtivite katsayısı ( $\epsilon$ ) yüksek bu kompleks aynı zamanda  $\text{Fe}^{3+}$ 'nin kantitatif analizinde de kullanılmaktadır.

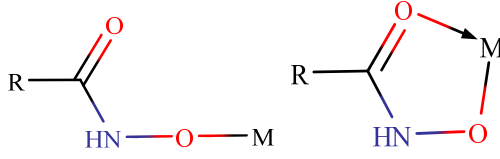


Şekil 10. Hidroksamik asitlerin tanınma tepkimeleri.

### 1.2.3. Hidroksamik Asitlerin Ligant Özellikleri

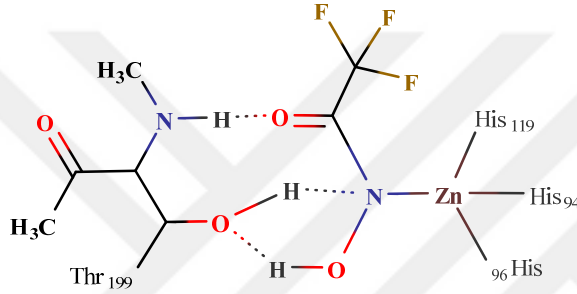
Hidroksamik asitler farklı metaller ile kompleks oluşturması, hidroksamik asitlerin analitik kimya, solvent ekstraksiyonu, minerallerin işlenmesi gibi bir çok alanda kullanma imkanı sağlamıştır. Farklı biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanması hidroksamik asitlerin kuvvetli metal kompleksleri oluşturabilmesi ve hidrojen bağı yapabilmesinden ileri gelmektedir

Hidroksamik asitler, hidrojen uzaklaşmasıyla oluşan hidroksamat iyonunun – yüklü oksijeni ve karbonil oksijen atomu üzerinden bağlanarak iki dişli, oksijen atomu üzerinden bir dişli davranabilmektedirler (Şekil 11).



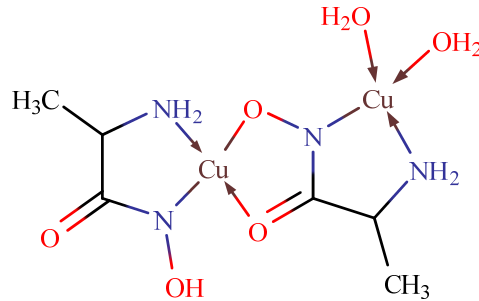
**Şekil 11.** Hidroksamik asitlerin tek dişli ve çift dişli kompleks oluşturması.

Ayrıca hidroksamik asitler azot atomları üzerinden tek dişli ligant olarak da davranabilmektedir. Hidroksamat iyonunun karbonikanhidraz enzimi ile azot atomu üzerinden tek dişli kompleks oluşturması Şekil 12’de gösterilmiştir (Scolnick vd., 1997).



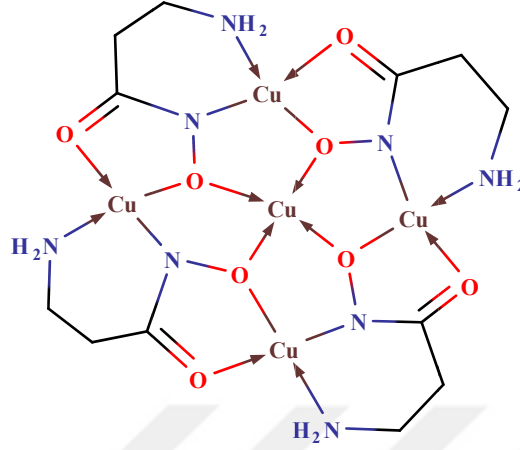
**Şekil 12.** Hidroksamat iyonunun azot atomu üzerinden tek dişli kompleks oluşturması.

Hidroksamat iyonu, beş üyeli stabil bir şelat halkası oluşturabilmektedir. Hidroksamik asitlerin şelat yapma davranışları molekülün komşu bölgelerine ikincil koordinasyon grupları dâhil edilerek zenginleştirilebilir. Şekil 13’te  $\alpha$ -alaninhidroksamatin  $\text{Cu}^{+2}$  iyonu ile oluşturduğu çift çekirdekli şelat kompleksi görülmektedir. Bu yapıda hidroksamat iyonu O,O ve N,N atomları üzerinden  $\text{Cu}^{+2}$  iyonuna bağlanmakta ve her biri beş halkalı olan iki şelat halkası oluşmaktadır (Kurzak vd., 1986; Kurzak vd., 1987).

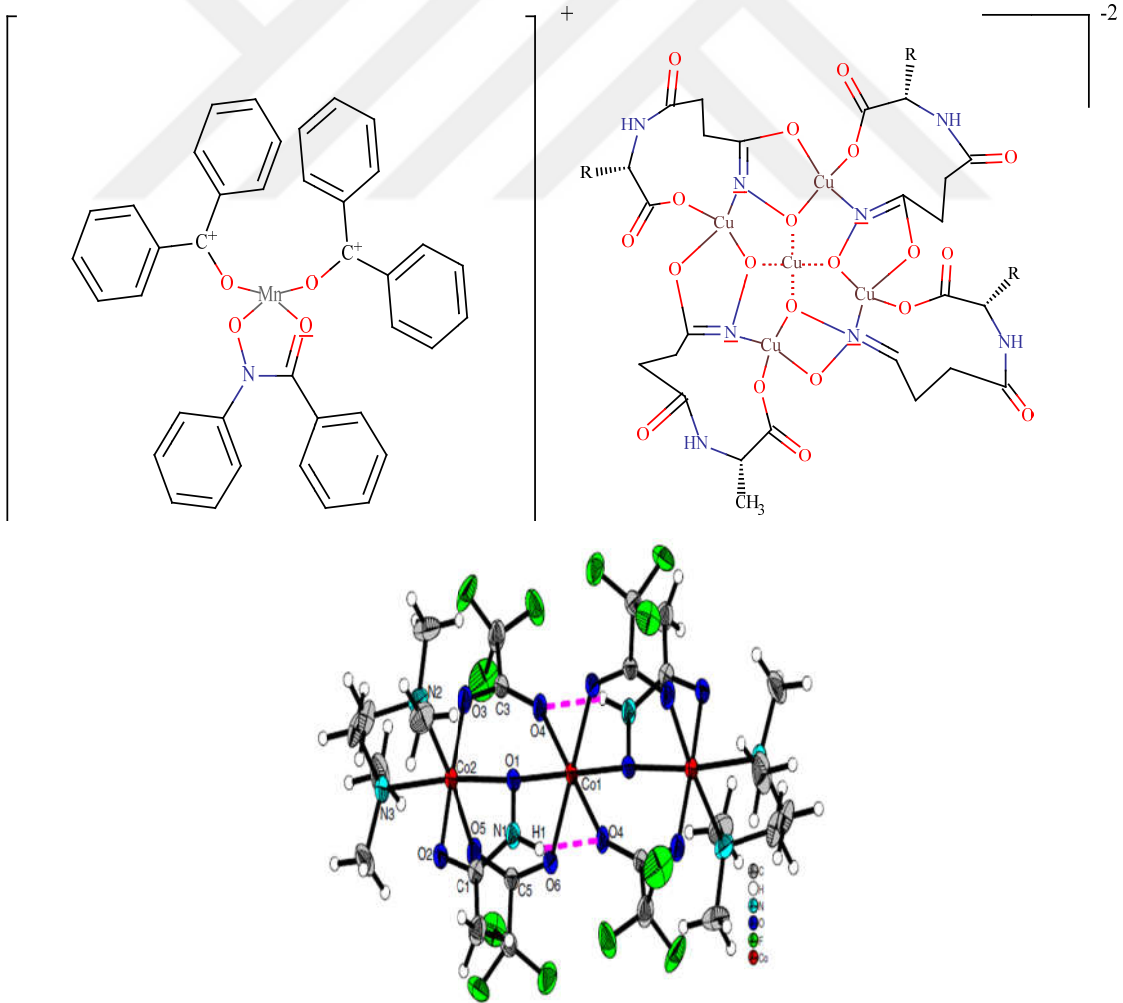


**Şekil 13.**  $\alpha$ -alaninhidroksamatin  $\text{Cu(II)}$  ile oluşturduğu kompleks.

$\beta$ -alaninhidroksamat,  $\text{Cu}^{+2}$  ile kompleks yaptığında N,N-kordinasyonu 6 üyeli halka oluştururken O,O-kordinasyonu beş halkalı kompleks oluşturmaktadır (Şekil 14) (Kurzak vd., 1991).



Şekil 14.  $\beta$ -alaninhidroksamik asitin Cu(II) ile kompleksi.



Şekil 15. Hidroksamik asitlerin bazı metal kompleksleri.

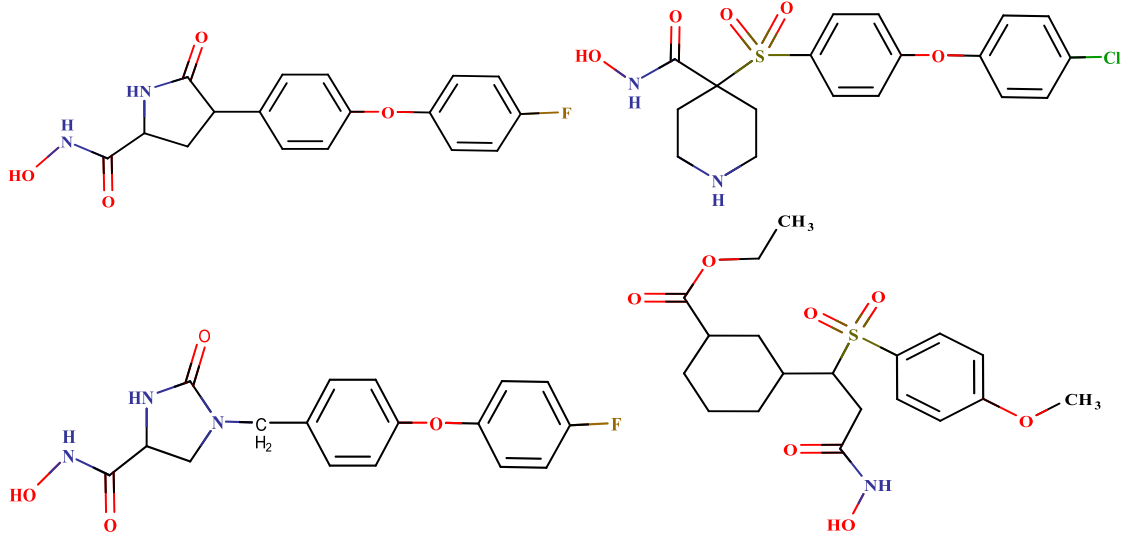
#### 1.2.4. Hidroksamik Asitlerin Kullanım Alanları

Hidroksamik asitler; ilaç olarak (antibiyotik, tümör önleyici, AIDS önleyici ve kandaki demir ile ilgili rahatsızlıklarda), kolorimetrik belirteç (indikatör) olarak ve metallerin spektrofotometrik tayinleri gibi bir çok alanda yaygın kullanım alanlarına sahiptirler.

Hidroksamik asitlerin potansiyel farmakolojik etkinlikleri hakkında farklı hastalık çeşitleri için bir çok çalışmalar yapılmıştır, örneğin viral hastalıklar (Torres, 1995; Szekeres vd., 1997), sıtma, Alzheimer (Parvathy vd., 1998; El Yazal ve Pang, 2000), alerjik hastalıklar (Valapour vd., 2002), tüberküloz (Miller, 1989; Shingledecker vd. 2000), kanser ve kardiyovasküler hastalıklar (Jeng ve Lombaert, 1997), metal zehirlenmeleri (Domingo, 1998; Weisburger ve Weisburger, 1973)

Hidroksamik asitlerin bu çeşitli hastalıklar üzerinde olan aktiviteleri üreaz (Zhang vd., 1999; Mishra vd., 2002), peroksidaz (Tsukamoto vd., 1999), matriks metaloproteinaz (MMP) (Leung vd., 2000; Hidalgo ve Eckhardt, 2001), hidrolaz (Brown vd. 2004a, b), liooksijenaz (Muri vd., 2002), siklooksijenaz (Dooley vd., 2003; Connolly vd., 1999), histondeasetilaz (Marks vd., 2000; Johnstone, 2002; Jung 2001; Kelly vd., 2002), peptitdeformilaz (Chen vd., 2004) gibi farklı enzimleri inhibe etme yeteneğinden kaynaklanmaktadır.

Hidroksamik asitlerin geniş kapsamlı enzim inhibisyon mekanizmasına sahip olması ve buna bağlı olarak birçok hastalık üzerinde potansiyel ilaç olma özelliği yalnızca bilim dünyasının değil dünya çapında ilaç firmalarının da dikkatini çekmiştir. Pfizer firması tarafından sentezlen bazı hidroksamik asitlerin yapısı Şekil 16'da verilmiştir.

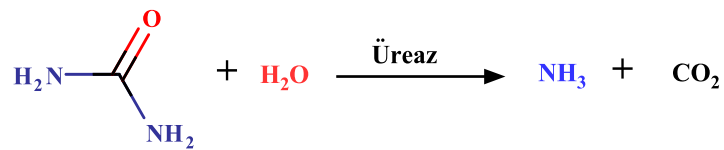


**Şekil 16.** Pfizer tarafından sentezlemiş olan bazı hidroksamik asitler.

Literatürde, hidroksamik asitlerin çoğunlukla ilaç olarak özellikle de antikanser olarak kullanımıyla ilgili çalışmalar yer almaktadır (Yang ve Chang, 2012; Zhang vd., 2012; Griffith vd., 2011; Almenara vd., 2002; Deroanne v.d., 2002; Huang ve Pardee, 2000; Butler v.d., 2000; Ruefli vd., 2002; Thenaa vd., 2001; Tang v.d., 2002). Bu çalışmalar genellikle histon deasetilaz inhibisyonu ile ilgili görünse de ribonükleotit redüktaz, üreaz ve lipaz inhibisyonu üzerine çalışmalarda bulunmaktadır.

#### 1.2.4.1. Hidroksamik Asitlerin Üreaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

Ürenin amonyak ve karbondioksite hidrolizini katalizleyen bir metalloenzim olan Üreaz, ilk kez Sumner tarafından fasülye bitkisinden (*Canavalia ensiformis*) elde edilmiştir (Şekil 17). Sülfütril grubu içerdiği gösterilen ilk enzim olması açısından tarihi bir öneme sahip olan üreazlar, amidohidrolazların ve fosfotriesterazların bulunduğu gruba dâhildirler. Bu grup içinde üreazlar, aktif bölgelerinde nikel bulundurmaları açısından tektirler.



**Şekil 17.** Üre'nin üreaz katalizli parçalanması.

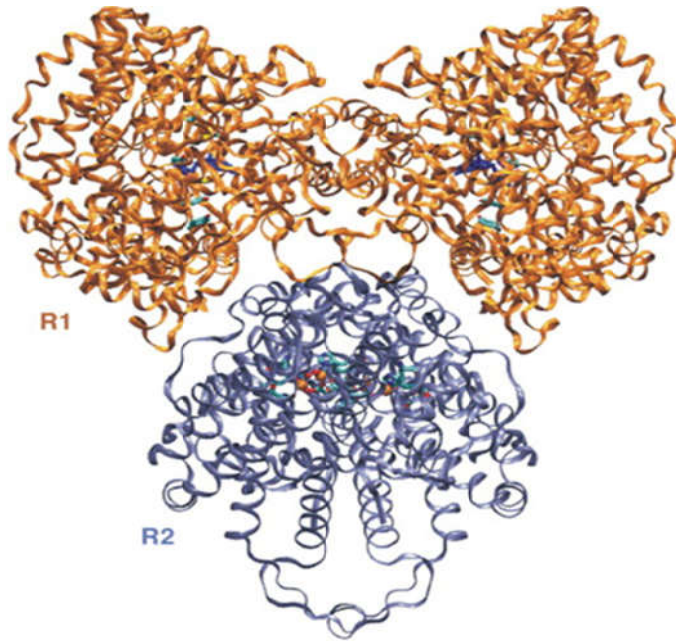
Bitkiler, bakteriler, algler, mantarlar ve omurgasızlar tarafından sentezlen Üreazlar, doğada yaygın halde bulunan enzimlerdir. Ayrıca toprakta da toprak enzimi olarak bulunan üreaz'ın birçok bakteri, maya ve küf türü tarafından da sentezlediği belirtilmektedir (Wang vd., 2008).

Peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkili olan *Helicobacter pylori*, mide içinde üreaz salgılayarak amonyak oluşturur ve düşük pH'da yaşama olanağı bulur ve kanserle sonuçlanabilecek gastrit ve peptik ülser patojenezinde rol oynar (Moblely vd., 1995).

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

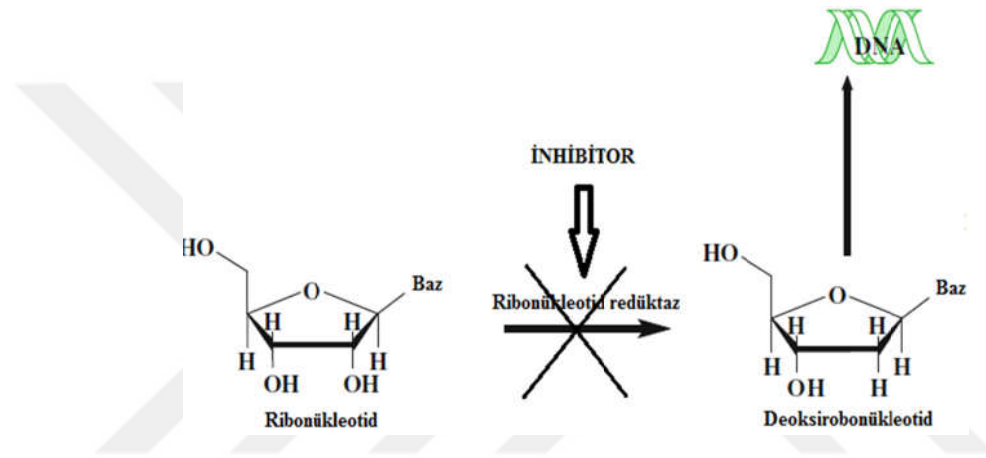
#### 1.2.4.2. Hidroksamik Asitlerin Ribonükleotitredüktaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

Ribonükleotitredüktazlar (RR) ribonükleotitleri tüm canlı hücrelerde DNA'nın yapıtaşı olan deoksiribonükleotitlere indirgenme reaksiyonlarını katalizlerler (Reichard ve Ehrenberg 1983). Ribonükleotitlerin deoksiribonükleotide indirgenmesi DNA biyosentezinin hız belirleyici basamağıdır. Ribonükleotid redüktaz enziminin inhibe edilmesi DNA sentezini durdurur ve buna bağlı olarak hücre çoğalmasını engeller.



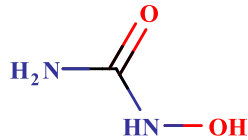
**Şekil 18.** Ribonükleotitredüktaz enziminin yapısı.

DNA, deoksiriboz moleküllerinden meydana gelmektedir ve hücrenin bölünüp çoğalabilmesi için deoksiriboz molekülleri gereklidir. Deoksiriboz sentez basamağı DNA çoğalması için hız belirleyici basamaktır. Ribozu deoksiriboza indirgeyen RR, DNA çoğalmasında aktif rol oynamaktadır. Kanser hücreleri normal hücrelere göre daha hızlı bölünerek çoğaldığından gerekli DNA sentezlenebilmesi içindaha fazla deoksiriboza ihtiyaç duymaktadır. Ribonükleotid redüktaz enziminin inhibe edilmesi DNA sentezini durdurur ve buna bağlı olarak hücre çoğalmasını engeller (Şekil 19). RR'lerin bu özellikleri sebebi ile antikanser ilaçlarında hedef molekül olarak kullanılmaya başlanmıştır.



**Şekil 19.** Ribonükleotitin Deoksiribonükleotide indirgenmesi.

Hidroksiüre (HU) (Şekil 20), 1963 yılında keşfedilmiştir ve sonrasında DNA sentezini inhibe ettiği bulunmuştur (Stearns vd. 1963; Young ve Hodas, 1964). Başlangıçta inhibisyon mekanizması anlaşılamamıştır. 1968 yılında HU'nun RR'nin R2 altbiriminde oluşan serbest radikali yakalamak suretiyle RR inhibitörü olduğunu bulunmuştur (Elford, 1968; Adams ve Lindsay, 1967; Krakoff vd., 1968). FDA tarafından 1967 yılında klinik çalışması onaylanmış ve birçok neoplastik hastalık tedavisinde kullanılmıştır.

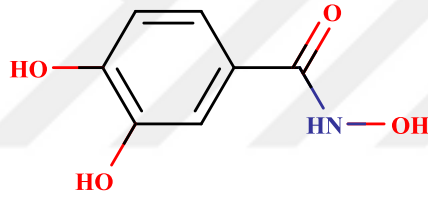


**Şekil 20.** Hidroksiüre molekülünün yapısı.

Hidroksiürenin dezavantajı zayıf bir inhibisyon etkisine sahip olmasından dolayı etkinliğini sürdürebilmesi için yüksek dozlarda kullanılması gerekmektedir (Elford, 1968; Moore, 1969).

HU, RR inhibitörü olarak kullanılan ilk hidroksamik asit türevidir, R2 alt birimde oluşan serbest radikali yakalamak sureti ile RR inhibitörü olduğu düşünülse de kesin olarak inhibisyon mekanizması bilinmemektedir. Serbest radial yakalama ve  $Fe^{+3}$  şelatlaşması ilebirlikte bir inhibisyon mekanizması üzerinde de düşünülmektedir

Didox (3,4-dihidroksbenzohidroksamik asit), Van't Riet ve arkadaşları tarafından 1979 yılında sentezlenmiştir (Şekil 21). Didox'un NCI tümör panel, L210 ve P388 leukemia hücreleri, B16 melenoma, lewis akciğer kanserlerinde, Collo38, CDRF memeli tümörü ve çeşitli insan tümörleri üzerinde aktif olduğu gözlemlenmiştir (Elford ve Riet, 1985). Ayrıca didoxun HU'den daha aktif olduğu gözlemlenmiştir.



**Şekil 21.** Didox'un açık yapısı.

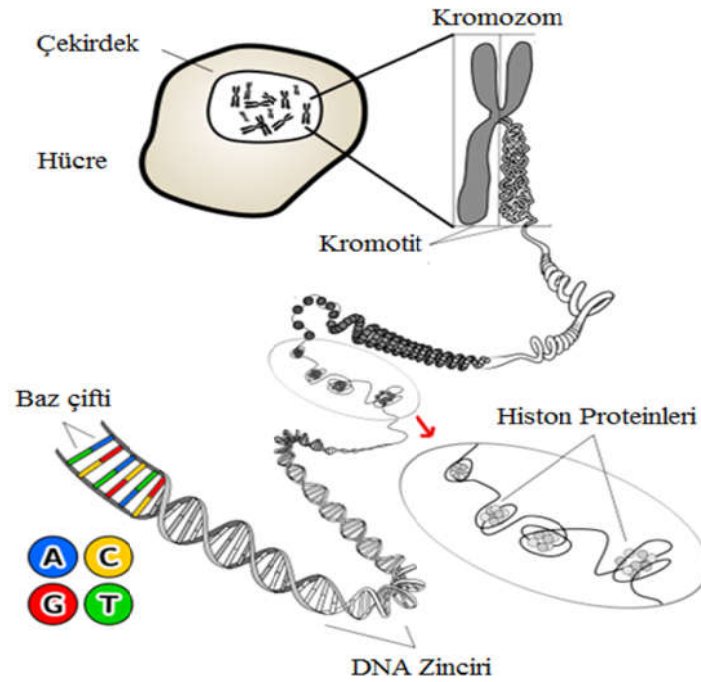
Didox için yapılmış olan bu ön klinik çalışmalardan sonra faz 1 klinik çalışmalar 34 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Faz 1 çalışmaları didoxun az sayıda hepatik ve böbrek toksisitesi vakası haricinde güvenli ve iyi tolere edilebilir bir molekül olduğunu göstermiştir. (Veale vd., 1988). Gerçekleştirilen faz 1 çalışmalarının sonuçlarına göre faz 2 çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Faz 2 çalışmalarında didoxun HU'dan 17 kat daha fazla radikal yakalayıcı olduğu görülmüş (Tihan vd., 1991) fakat didoxun ileri meme kanseri hastalarında düşük etki göstermesinden dolayı daha fazla klinik çalışma yapılamamıştır. Didox yapılan her iki klinik çalışmaya göre kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahipti ancak tek başına bir kemoterapi ilacı olacak kadar efektif değildi. Didox yapılan invitro ve ön klinik çalışmalarda göstermiş olduğu mükemmel profil sayesinde umut verici bir RR inhibitörü olması ve hala yüksek doz ve kombinasyon

tedavilerinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte didox henüz tam anlamı ile keşfedilmemiş bir potansiyel anti kanser ilacı olarak kalmıştır.

#### 1.2.4.3. Hidroksamik Asitlerin Histondeasetilaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

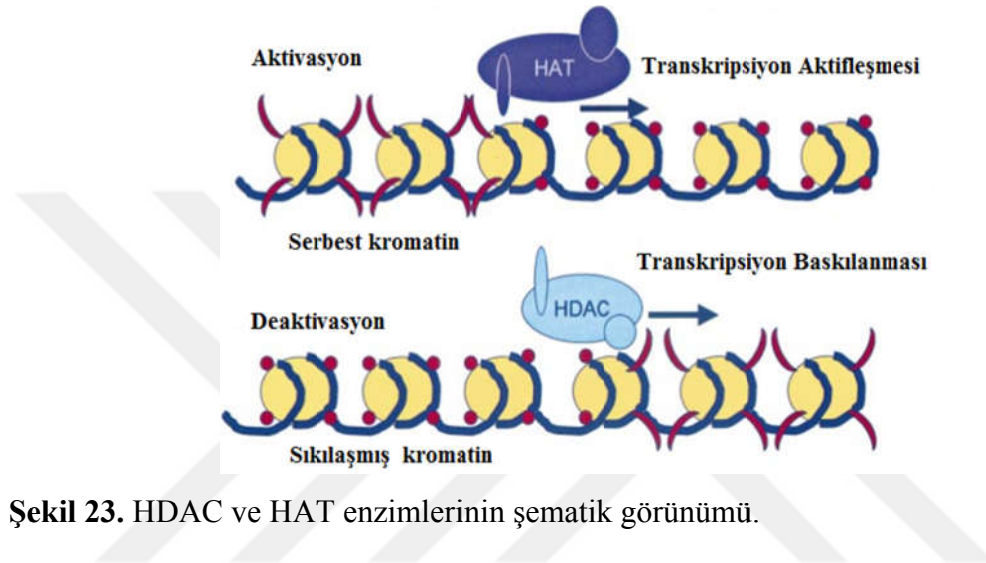
FDA tarafından 4 hidroksamik asidin, Histondeasetilaz (HDAC) inhibitörü olarak kullanımının onaylanmasının ardından son zamanlarda HDAC inhibitörleri ve hidroksamik asitler dikkatleri üzerine çekmiştir. Son 5 yılda farklı çalışma grupları bu moleküller üzerinde daha seçici yeni ilaç molekülleri geliştirebilmek için yoğun mesai harcamaktadır (Joelle ve Philippe, 2016).

Histon ökaryotik hücre çekirdeğinde bulunun asidik bir proteindir. Histon proteinleri genetik materyal olan DNA'nın çekirdek içerisinde uzunluğundan yaklaşık  $2 \times 10^5$  kez daha küçük bir şekilde sığmasını sağlamaktadır. Negatif yüklü DNA heliks zinciri, pozitif yüklü histon proteini etrafında elektrostatik etkileşim kuvveti ile sarılarak nükleozomları, nükleozomlar kromatin ipliği, kromatin iplikleri ise kromozomları oluşturmaktadır. Histon proteinleri, DNA zincirinin bütünlüğünü koruyarak hücre bölünmesinde DNA replikasyonunda ve birçok hayati biyokimyasal işlemlerde DNA zincirini tutarak veya serbest bırakarak kontrol altında tutmaktadır.



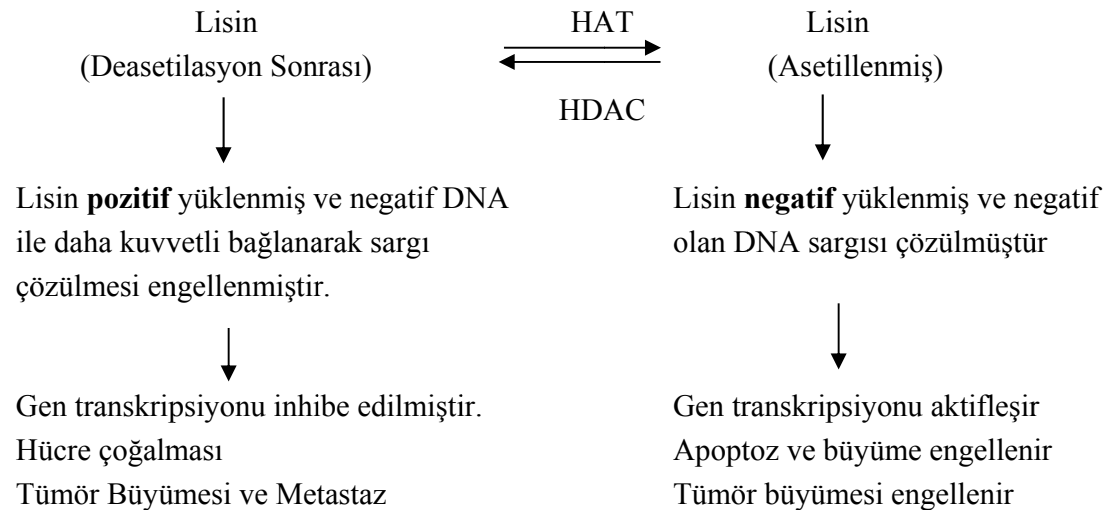
Şekil 22. DNA yapısındaki Histon proteinleri.

Histon proteinlerin lisin aminoasidinin terminal  $\epsilon$ -amino grubu üzerinde gerçekleşen asetilasyon ve deasetilasyon işlemleri hücre transkripsiyonu ve hayati fonsiyonlar için çok önemli bir prosestir. Asetilasyon dengesi histonasetiltransferaz (HAT) ve histondeasetilaz (HDAC) enzimleri tarafından kontrol edilmektedir. Histonasetiltransferaz enzimi histon proteinin uç kısmında bulunan lisin aminoasidine asetil grubu eklemekte, histondeasetilaz enzimi ise asetil grubunu lisin proteininden almaktadır (Şekil 22).



Şekil 23. HDAC ve HAT enzimlerinin şematik görünümü.

Histon asetilasyonu, gen anlatımı için transkripsiyon ve replikasyon işlemlerini kontrol eder (Şekil 23). Histon proteinin deasetillenmesi, lisin aminoasitlerinin  $\epsilon$ -amino gruplarını protonladığından protein üzerindeki pozitif yükü arttırmaktadır. Pozitif yüklü hale gelen histon proteini neganif yüklü DNA zincirine daha kuvvetli tutunmakta ve buna bağlı olarak transkripsiyon engellenmektedir.



HDAC'lerin, önemli hücre işlevlerini kontrol eden hücre bölünmesi, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve apoptoz gibi önemli genlerin anormal transkripsiyonunu tetiklediği için tümör büyümesiyle paralel hareket ettiği bilinmektedir. Aynı zamanda, DNA onarımı, kromatin yapımı ve rekombinasyon gibi birçok genom işlevinde rol üstlenir. HDAC işlevindeki düzensizlik bu nedenle çeşitli tümörlerin başlamasına ve ilerlemesine neden olur.

HDAC inhibitörleri gen ekspresyonunu düzenleyerek histon proteinlerinin deasetillemesini baskılar. Histon proteinlerinin asetilasyonun artması üzerindeki pozitif yükü azaltır ve buna bağlı olarak kromatin iplikler gevşeyerek, ayrılmaya başlar ve gen ekspresyonu başlar.

Joelle ve Philippe, 2016 yılında yapmış oldukları araştırmaya göre HDAC enzimlerinin kanserli hücrelerde düzensiz olarak çoğalması, sağlıklı hücrelerde görevli olan tümör baskılayıcı gen (TSG, tumour suppressor genes) üzerinde değişikliklere neden olmaktadır. HDAC inhibitörleri, HDAC enzimlerini inhibe ederek gen üzerinde bir renormalizasyon başlatmakta ve gen normal fonksiyonuna tekrar dönmektedir. Bu yaklaşım kanser tedavisinde uygulanan yöntemin aksine normalizasyonun başlangıcını oluşturmaktadır. Bunun üzerine HDAC inhibitörleri kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarla birlikte kullanılmaya başlanılmış ve daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

HDAC inhibitörleri (hidroksamik asit, benzamid, siklik peptit, kısa zincirli yağ asitleri), HDAC enziminin aktif bölgesinde bulunan çinko atomunu bağlayarak enzimi inhibe etmekte olup, bu moleküller üç farklı bölgeye sahiptirler (Şekil 24);

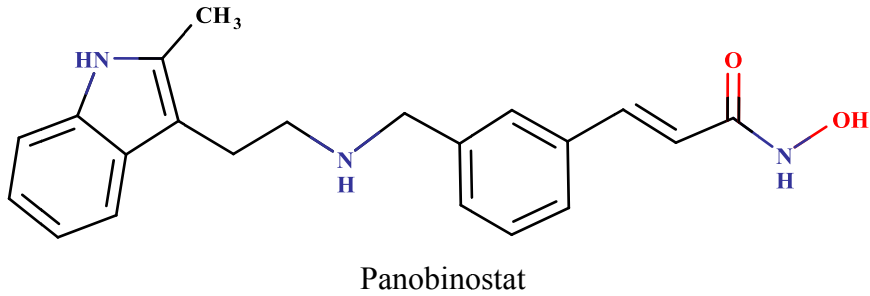
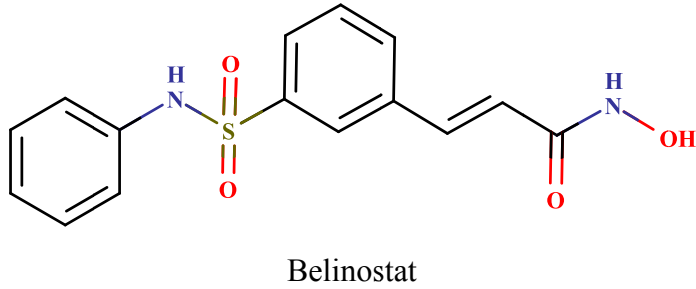
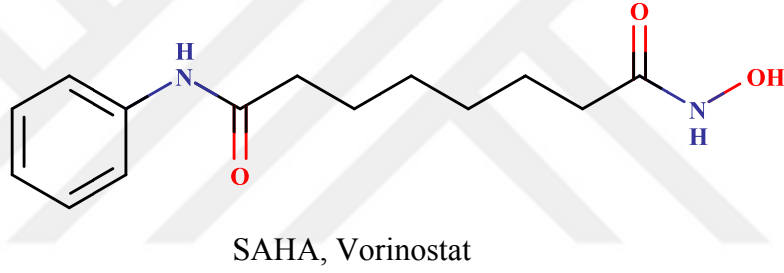
- 1) Baş kısım veya yüzey tanıma kısmı enzim aktif bölgesi bağlanma kısmı ile etkileşime giren genellikle hidrofobik ve aromatik grup,
- 2) Enzimin aktif bölgesindeki  $Zn^{+2}$  atomunu şelat yaparak bağlayan kısım,
- 3) Baş bölgesi ve çinko bağlayıcı kısmı birbirine bağlayan doymuş yada doymamış lineer yada halkalı yapıya sahip bağlayıcı grup (Galli vd., 2010).



**Şekil 24.** HDAC inhibitörlerinin yapısı.

HDAC enzimlerinin hidroksamatlar ile yapmış oldukları komplekslerin kristalografik çalışmalarında, baş kısmın enzimin aktif bölgesinin giriş kısmında bulunan aminoasitler ile etkileşime girerek, çinko bağlayıcı grubun ise protein iç kısmına girerek merkezdeki  $Zn^{+2}$  atomu ile kompleks yaparak enzimi inhibe ettiği görülmüştür (Finnin vd., 1999).

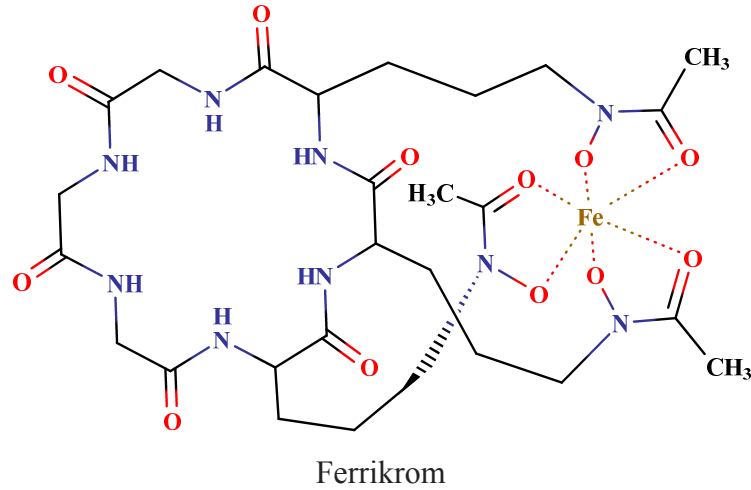
Şekil 25'te HDAC inhibitörü bazı hidroksamik asit molekülleri verilmiştir.

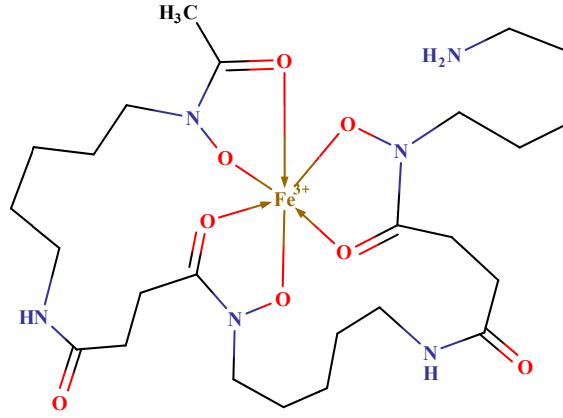


**Şekil 25.** Bazı HDAC inhibitörleri.

### 1.2.5. Sideroforlar

İlaç etkinliğinin yanı sıra hidroksamik asitler ile ilgili çalışmalardan biri de bakteriler tarafından salgılanan demir bağlayıcı olarak kullanılan sideroforlar ile ilgilidir. Kelime olarak Yunancada demir taşıyıcı anlamına gelen sideroforlar, bakteri ve mantarlar gibi küçük organizmalar tarafından salgılanan yüksek demir bağlama kapasitesine sahip olan küçük moleküllerdir. Demir canlı organizmaların yaşamlarını sürdürebilmesi için gerçekleştirmiş olduğu biyokimyasal reaksiyonlar, solunum ve DNA sentezi gibi birçok hayati işlemler için önemli bir mineraldir. Demir yeryüzünde en bol bulunan elementlerden birisi olmasına rağmen biyoyararlanımı oldukça düşüktür. Bu demir elementinin baskın olarak yeryüzünde  $Fe^{+3}$  halinde bulunmasından kaynaklanmaktadır. Nötr pH ortamında  $Fe^{+3}$  iyon çözünürlüğü çok düşüktür buna bağlı olarak hücre içerisinde kullanılamazlar. Sideroforlar, nötr ortamda çözünmeyen  $Fe^{+3}$  iyonları ile şelat oluşturarak bunları çözünür hale getirir ve aktif taşıma sistemi ile hücre içerisine alınabilir hale getirirler. Genellikle mikroorganizmalar tarafından sentezlendiği için çoğunluğu nonribozomal olan 500 kadar siderofor keşfedilmiştir (Hider ve Kong, 2010). Hidroksamik asit yapıda bulunan bazı sideroforlar Şekil 26'da verilmiştir.

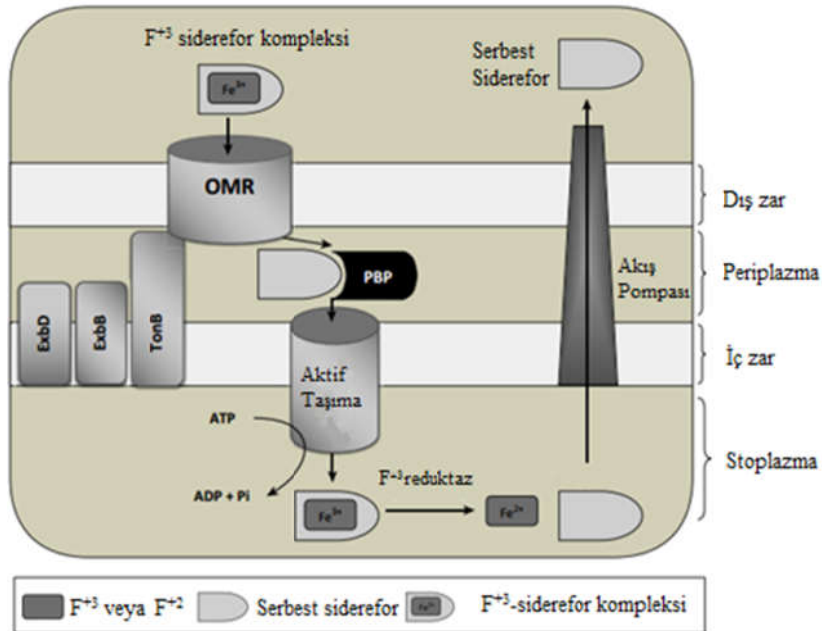




Ferrioksamin

**Şekil 26.** Hidroksamik asit yapılı bazı sideroforlar.

Bakteriler, ortamdaki  $\text{Fe}^{+3}$  konsantrasyonuna bağlı olarak farklı  $\text{Fe}^{+3}$  taşıma mekanizmaları geliştirmişlerdir. Birincisi, ortamda yeterli miktar (en az  $10^{-5}$  M)  $\text{Fe}^{+3}$  iyonu bulunduğu durumdur ve iyonlar taşıma gereksinimi duyulmadan serbest difüzyon yolu ile hücre membranından geçerek hücreye ulaşırlar. Diğer yöntem ise ortam  $\text{Fe}^{+3}$  iyonunun yeterli olmadığı durumlardır ve burada bakteri siderefor salgılayarak  $\text{Fe}^{+3}$  iyonunu şelat halinde bağlar ve aktif taşıma yöntemi ile hücre içerisine alır (Guerinot, 1994).

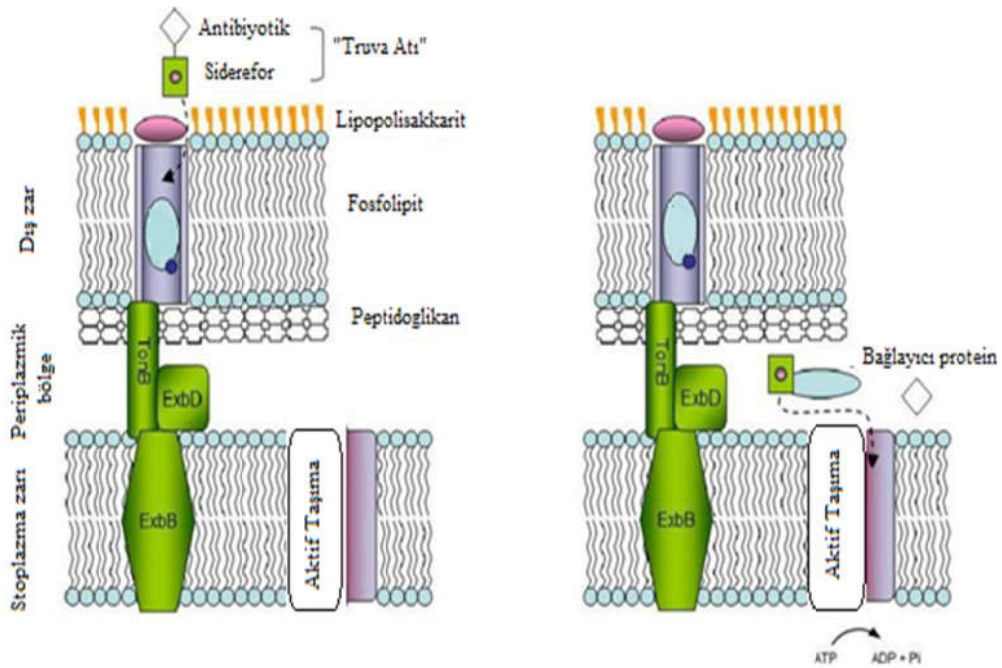


**Şekil 27.**  $\text{Fe}^{+3}$  iyonunun aktif taşıma yöntemi ile hücre içine alınması.

Ortamda yeterli miktarda  $\text{Fe}^{+3}$  iyonu bulunmadığı durumlarda bakteri siderefor salgılar ve şekil 27’de görüldüğü gibiserbest  $\text{Fe}^{+3}$  iyonu ile şelat oluşturur.

Sidereför- $\text{Fe}^{+3}$  kompleksi dış zar reseptörü (OMR) tarafından tanınır ve periplazm bölgesine gelir. Peri plasmik bölgeye gelen sidereför-  $\text{Fe}^{+3}$  kompleksi PBP(periplazm bağlayıcı protein) ile bağlanır ve ABC (ATP bağlayıcı) tip taşıyıcı yardımı ile stoplazma içerisine taşınır. Stoplazmaya ulaşan sidereför- $\text{Fe}^{+3}$  kompleksindeki  $\text{Fe}^{+3}$ ,  $\text{Fe}^{+2}$ 'ye indirgenerek serbest bırakılır ve hücre içinde kullanılabilir hale getirilir (Miethke ve Marahiel, 2007).

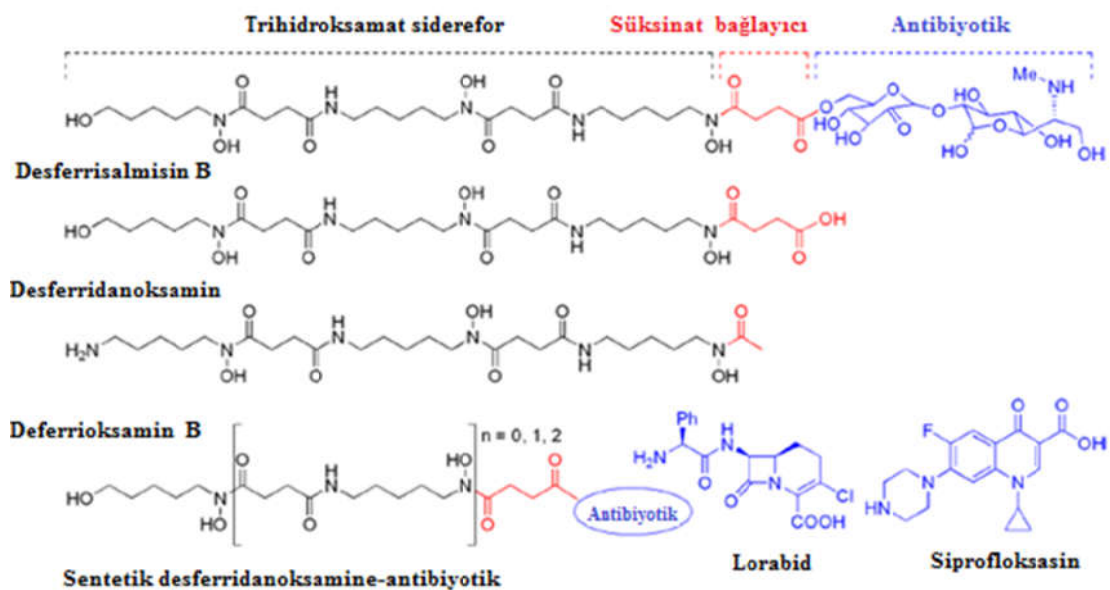
Enfeksiyon hastalıklarında kullanılan hemen hemen tüm antibiyotiklere karşı bakteriler tarafından direnç oluşturulması gün geçtikçe büyüyen bir sağlık problemi haline gelmiştir. Bakterilerde antibiyotik direnci oluşmasının en önemli sebeplerinden birisi dış membran geçirgenliğinin azalmasına bağlı olarak antibiyotik moleküllerinin bu membrandan geçememesidir. Son zamanlarda, antibiyotiklerin membrandan geçebilmesi için sideroforların hücre içine demir taşıma mekanizmasına benzer bir mekanizmanın kullanılabileceği bilim dünyasının dikkatini çeken bir konu olmuştur. Antibiyotik moleküllerini membrandan geçirebilmek için sideroforlara bağlayarak bir casus gibi hücre içerisine alınmasını sağlayan bu yaklaşım, “Truva Atı” (Trojan horse) yaklaşımı olarak isimlendirilmiş ve yeni ilaç molekülü geliştirilmesine gerek duyulmaması göz önünde bulundurularak kabul gören bir yaklaşım olmuştur (Möllmann vd., 2009; Wencewicz vd., 2009) (Şekil 28).



**Şekil 28.** Hücre zarında  $\text{Fe}^{+3}$  taşıma sistemi.

Şekil 29’da görüldüğü gibi siderefor–antibiyotik kompleksi hücrenin dış zar reseptörüne bağlanır ve TonB–ExbD kompleksi üzerinden enerji sağlayarak periplasmik bölgeye ulaşır. Bu bölgede ilaç molekülü periplazmik bağlayıcı protein ile siderefordan ayrılır, buradan stoplazmaya aktif taşıma yöntemi ile girer ve ilaç molekülü hücre içerisine taşınmış olur. Aktif taşıma yöntemi ile ilaç moleküllerinin hücre içine alınması antibiyotik etkinliğini artırmaktadır ve klasik yöntem olan difüzyon ile hücre içine alınması gereken konsantrasyondan yaklaşık 100 kat daha az inhibisyon konsantrasyonuna sahiptir (Braun vd., 2009) (Carvalho ve Fernandes, 2014).

Wencewicz ve Miller, hidroksamik asitlerin bu özelliklerini göz önünde bulundurarak mono–, di– ve trihidroksamat türevleri sentezleyerek bunların antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Bu çalışmada kullanılan lineer ferrioksamin sidereforlar doğal olarak gerçekleşen ferrioksim ailesinden olan ve aminodisakkarit bağlı olan salmisin sideromisinlerden ilham alınarak seçilmiştir. Antibiyotik olarak periplazmik veya stoplazmik olarak hedef bölgelerine göre seçilen  $\beta$ -laktam sefalosporin, lorabid, florokinolon ve siprofloksasin antibiyotikler kullanılmıştır. Lineer hidroksamat bazlı sideromisinler gram pozitif bakteriler üzerinde özellikle de *Staphylococcus aureus* SG511 (MIC= 1,0  $\mu$ M trihidroksamat–fluorokinolon sideromisin) üzerinde toksik etkiye neden olmuştur (Şekil 29) (Wencewicz ve Miller, 2013).



Şekil 29. Hidroksamik asitlerin antibiyotikler ile etkileşimi.

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. Çalışmanın Amacı

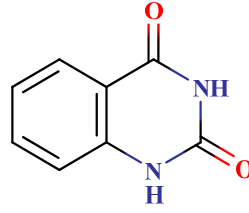
Hidroksamik asitler, üreaz, lipaz histondeasetilaz gibi metaloenzimlerin aktif bölgelerindeki metal iyonlarını kompleksleştirerek yapıdan uzaklaştırması sayesinde enzim inhibitörü olarak ve demir (III) iyonuna karşı aşırı duyarlı olmasından dolayı da insan vücudunda demir bağlayıcı (siderofor) olarak kullanılabilir. Ayrıca metallerin spektrofotometrik tayininde de kullanılan oldukça kullanışlı kimyasal moleküllerdir. Bu şekilde kimya ve sağlık 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 çalışmada, dihidroksamik asit ve metal komplekslerini sentezlemek, karakterize etmek ve bazı enzimlere karşı inhibisyon kapasitelerini belirlemek amaçlanmıştır.

### 2.2. Materyal

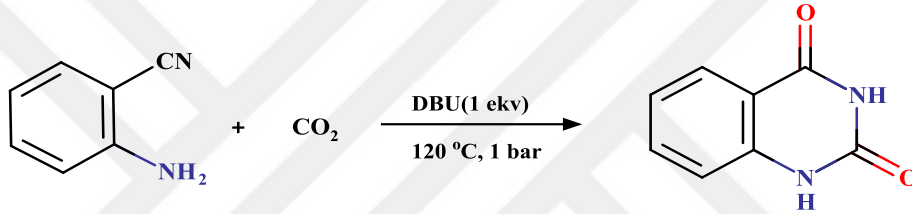
Benzourasil–N,N’–diasetohidroksamik asitin (BUDAHA) sentezi için, Sigma marka Benzourasil ( $C_8H_6N_2O_2$ ), Merck marka etilbromoasetat ( $BrCH_2COOC_2H_5$ ), Merck marka  $K_2CO_3$  ve Merck marka metanol kullanıldı. Ligantsentezinde Merck marka Hidroksilamonyum klorür ( $HONH_3^+Cl^-$ ) ve yerli Potasyum hidroksit (KOH) kullanıldı. Komplekslerin sentezi için kullanılan metaltuzları ( $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ ,  $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ ,  $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ ,  $Cu(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ ,  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  ve  $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ ) Merck markadır.

$C_8H_6N_2O_2$  molekül formülüne sahip Benzourasil (BU, Benzourasil, quinazolin–2,4–dion), DNA yapısında bulunan Urasil’in ( $C_4H_4N_2O_2$ ) benzolanmış halidir. Erime noktası  $354\text{ }^\circ\text{C}$ , yoğunluğu  $1,3\text{ g/cm}^3$  olan Benzourasil, gözleri ve cildi tahriş eden ve solunum yoluyla alınması durumunda ciddi sorunlar oluşturabilen bir bileşiktir (Şekil 30).



**Şekil 30.** Benzourasilin kimyasal formülü.

Benzourasil, 2-aminobenzonitril'in bazik ortamda karbondioksit ile karbonilasyonu ile yüksek verimde elde edilebilir. Bunun için, ekivalent miktardaki 2-aminobenzonitril ( $2\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CN}$ ) ve DBU (Diazabisikloundeken, nükleofilik olmayan bir baz), 1 bar  $\text{CO}_2$  atmosferinde çözücüsüz olarak  $120\text{ }^\circ\text{C}$ 'de ısıtılır. Bu reaksiyon sonucunda % 95 verimle Benzourasil elde edilir (Şekil 31) (Fujita vd., 2014).



**Şekil 31.** 2-Aminobenzonitril'den benzourasil sentezi.

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

### 2.3. Metot

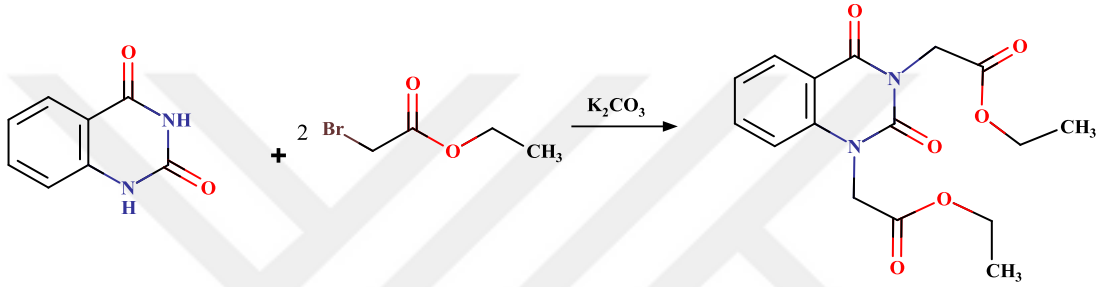
Yapılan çalışmada, Benzourasil'den (BU) başlanarak Dietil Benzourasil-N,N'-diasetat (DEBUDA) sentezlenmiş daha sonra bu ester Benzourasil-N,N'-asetohidroksamik asite (BUDAHA) dönüştürülmüştür. Bileşiklerin karakterizasyonu yapılarak üreaz inhibisyon kapasiteleri belirlenmiştir.

#### 2.3.1. Sentezler

Benzourasil-N,N'-diasetohidroksamik asit sentezi, literatürde en çok kullanılan hidroksamik asit sentezleme yöntemi olan Blatt yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

### 2.3.1.1. Dietil Benzourasil–N,N’–diasetat Sentezi

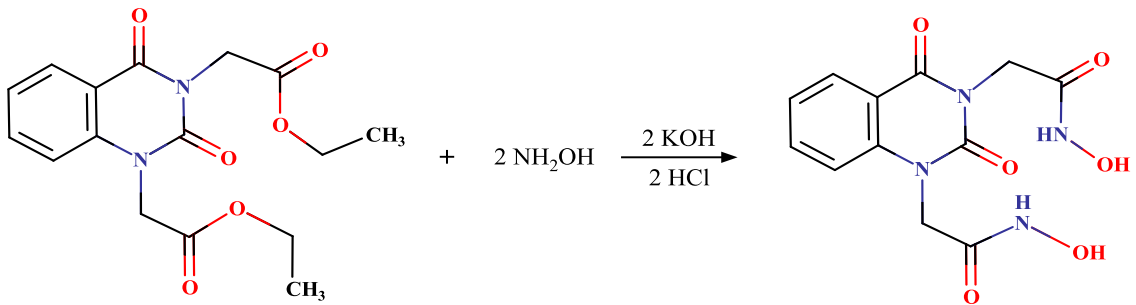
3,25 g Benzourasil (20 mmol) ve 8,30 g (60 mmol) Potasyum Karbonat ( $K_2CO_3$ ) alınarak 50 mL asetonda 30 dakika karıştırıldı. Karışım üzerine 2,7 ml (24mmol) Etil Bromoasetat ( $BrCH_2COOC_2H_5$ ) ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışım, içerisinde buz bulunan 600 mL’lik behere dökülerek Dietil Benzourasil–N,N’–diasetat’ın (DEBUDA) çökmesi sağlandı. Oluşan beyaz çökelek süzülerek ayrıldı ve etanolde tekrar kristallendirildi. Şekil 32’de sentez reaksiyonu verilmiştir.



Şekil 32. DEBUDA sentez reaksiyonu.

### 2.3.1.2. Benzourasil–N,N’–diasetohidrosamik Asit Sentezi (BUDAHA)

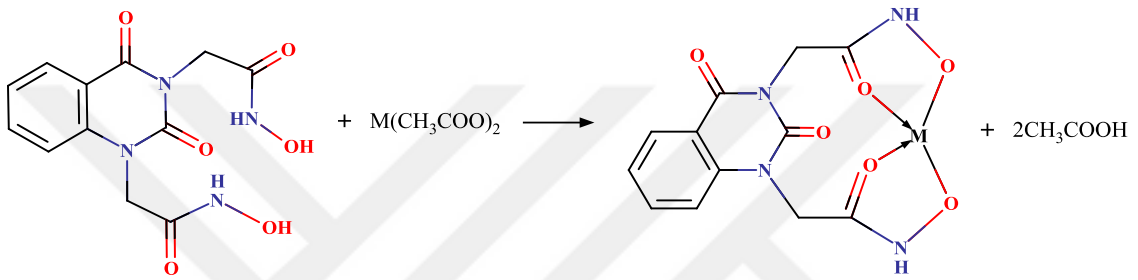
2,15 g (30 mmol, % 98) Hidroksilamonyum Klorür ( $NH_4OH^+Cl^-$ ) ve 2,00 g (30 mmol, % 85) KOH 10’ar mL metanolde çözüldü. Çözeltilerin birleştirilmesiyle oluşan Potasyum Klorür çökeleği süzülerek ayrıldı. Süzüntüye 3,35 g (10 mmol) DEBUDA ilave edilerek çözünene kadar karıştırıldı. Çözelti üzerine 1,32 g (20 mmol, %85) KOH’in 10 ml Metanol’deki çözeltisi yavaş yavaş eklendi. Bir süre karışmadan sonra oluşan çökelek süzüldü ve suda çözülerek % 5’lik HCl çözeltisi ile asitlendirildi (Şekil 33). Oluşan çökelek süzülerek Etanol’den tekrar kristallendirildi.



Şekil 33. BUDAHA sentezi.

### 2.3.1.3. Metal Komplekslerinin Hazırlanışı

1'er mmol  $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0,25 g),  $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0,26 g),  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0,25 g),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,20 g),  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,22g) ve  $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,27 g) 15 ml saf suda çözüldü. Çözeltilerin her birinin üzerine 1 mmol BUDAHA'nın (0,31 g) 15 ml etanoldeki çözeltisi eklendi. Çözeltiler karıştırıldığında karşılık gelen metal kompleksleri meydana geldi (Şekil 34). Çökelekler süzülerek ayrıldı, su ve alkol ile yıkanarak kurutuldu.



Şekil 34. Hidroksamik asit komplekslerinin sentezi.

### 2.3.2. Deneyisel Teknikler

Sentezi gerçekleştirilen ligant ve komplekslerin yapılarının aydınlatılmasında, Elementel Analiz, IR Spektroskopisi, NMR Spektroskopisi, Kütle spektroskopisi, Manyetik Duyarlılık ve Termik Analiz Teknikleri kullanılmıştır.

#### 2.3.2.1. Elementel Analiz

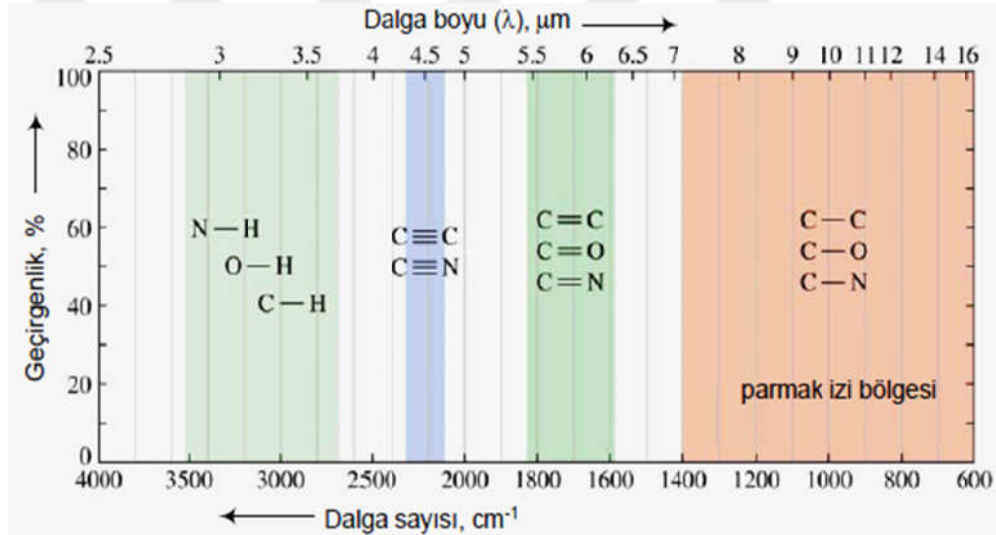
Elementel analiz, kimyasal örneklerin yapısında bulunan karbon (C), hidrojen (H), azot (N) ve kükürt (S) elementlerinin örnek içerisindeki kütlece yüzde miktarlarını tayin etmek için kullanılan bir yöntemdir. Oksijen ( $\text{O}_2$ ) ile yakılan numuneden ayrılan gazlar dedektöre iletilir ve gazın miktarı ile orantılı elektrik sinyallerinden elde edilen spektrumdaki eğri alanları, numunenin elementel (C,H,N,S) bileşim yüzdesini verir.

Ligant ve komplekslerin elementel analizleri (C, H ve N analizi) ODTÜ merkez laboratuvarı'nda yaptırıldı.

### 2.3.2.2. IR Spektroskopisi

Tanecikler, mutlak kelvinsıcaklığı hariç (0 K) enerji absorplayarak sürekli olarak titreşim hareketleri (gerilme ve eğilme) yaparlar. IR spektroskopisinde, titreşim hareketi yapan her bir grubun, titreşimine uygun absorpladığı enerji belirlenerek IR spektrumları elde edilir.

Elektromanyetik spektrumun  $12800 - 10 \text{ cm}^{-1}$  arası infrared bölge olup, bunun  $12800 - 4000 \text{ cm}^{-1}$  arasında kalan bölge yakın IR,  $4000 - 200 \text{ cm}^{-1}$  arasında kalan bölge orta IR ve  $200 - 10 \text{ cm}^{-1}$  arasında kalan bölge ise uzak IR olarak bilinir. Yapı aydınlatmada genel olarak  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$  bölgesi kullanılmaktadır.



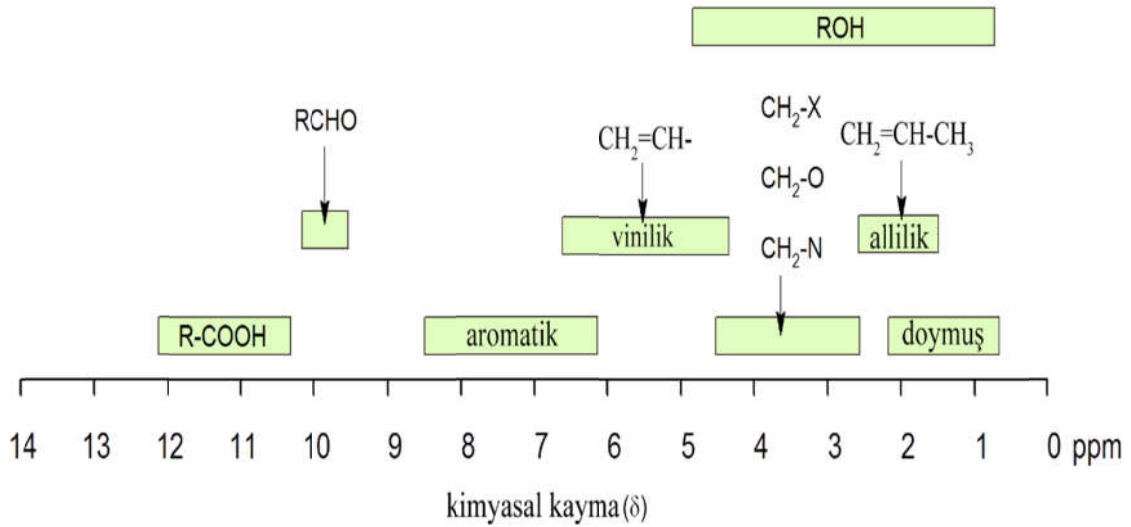
Şekil 35. Bazı fonksiyonel grupların absorpladıkları ışınların frekans aralıkları.

Bu yöntem ile iki molekülün aynı olup olmadığı ya da molekülde değişim olup olmadığı ve molekül üzerinde bulunan fonksiyonel gruplar hakkında aydınlatıcı bilgiler elde edilir. Yapısal karakterizasyon için tek başına yeterli değildir, diğer spektroskopik yöntemler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Ligant ve komplekslerin IR spektrumları, ATR (Attenuated Total Reflection, Zayıflatılmış Toplam Yansıma) tekniği kullanılarak Perkin Elmer Spectrum 100 markalı cihazla alındı.

### 2.3.2.3. NMR Spektroskopisi;

Molekül yapısı aydınlatma konusunda en önemli tekniklerden birisi olan NMR spektroskopisi ile analiz yapılabilmesi için moleküldeki atomların çekirdeklerinin spin kuantum sayılarının sıfırdan büyük olması gerekmektedir. NMR aktif çekirdekler, Atom ve kütle numarası tek olan çekirdekler ( $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), atom numarası tek, kütle numarası çift olan çekirdekler ( $^2\text{D}$ ,  $^{10}\text{B}$ ,  $^{14}\text{N}$ ) ve atom numarası çift, kütle numarası tek olan çekirdeklerdir ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{33}\text{S}$ ). Atom ve kütle numarası çift olan çekirdekler ( $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$ ) NMR aktif olmayan çekirdeklerdir. Genel olarak kullanılan çekirdekler,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  çekirdekleridir. Manyetik alan tarafından yönlendirilmiş çekirdeğin momentinin sahip olduğu iki enerji seviyesinden birisi manyetik alanla aynı yönde ve düşük enerjili, diğeri manyetik alana ters yönde ve yüksek enerjilidir. Bu iki seviye arasındaki enerji farkına eşit enerjili bir ışın soğurulmasıyla moment bir an için yön değiştirir ve bir rezonans gözlemlenir. NMR spektrumlarında bu rezonansa karşılık gelen pikler gözlenir.  $^1\text{H}$ -NMR spektrumlarında gözlenen başlıca pikler Şekil 36'da verilmiştir.



**Şekil 36.** Bazı fonksiyonel grupların  $^1\text{H}$ -NMR kimyasal kayma değerleri.

Ligantların  $^1\text{H}$ -NMR spektrumları, Varian 400 spektrometresinde DMSO çözücüsü içerisinde alındı.

#### 2.3.2.4. Kütle Spektroskopisi

Kütle spektrumu, örnekteki bileşiklerin kolaylıkla hareket edebilen iyonlara (çoğunlukla pozitif) dönüştürülmesi ve bu iyonların kütle/yük oranına göre sıralanmasıyla elde edilir. İyonizasyon işlemi, çoğunlukla kütle dağılımı ana maddeye göre özel olan, bir pozitif tanecikler serisi meydana gelir. Kütle spektrometresi de bu gerçek üzerine kurulmuştur. Bir kütle spektrumu kimyasal yapı hakkında önemli bilgiler verir. Spektral veriler, bazı bakımlardan, infrared ve NMR spektrumlarından daha kolay tanımlanır; çünkü bilgiler, bir örneğin, yapısal bileşiminin moleküler kütlesi cinsinden ifade edilir. Ayrıca verilerden analitin molekül ağırlığı da doğru olarak saptanabilir.

Moleküllerin Kütle spektrumları, Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max cihazında metanol çözücüsü kullanılarak alındı.

#### 2.3.2.5. Termik Analiz

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

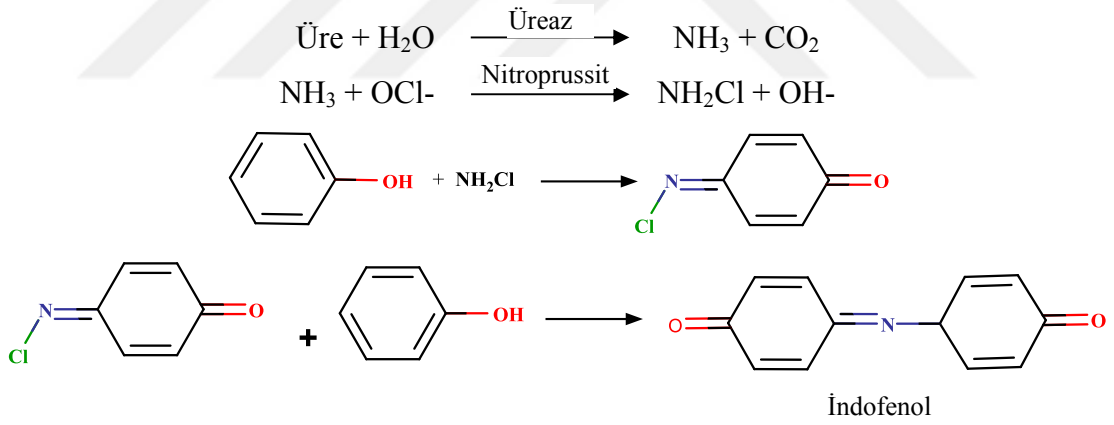
Termik analiz çalışmalarında, SII marka TG/DTA termik analizörlü A6 6300 model termik analiz cihazı kullanıldı. TG, DTG ve DTA eğrileri aşağıda belirtilen şartlarda eşzamanlı olarak kaydedildi.

|                  |                                                         |
|------------------|---------------------------------------------------------|
| Referans         | : Sinterleşmiş $\alpha$ -Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> |
| Isıtma hızı      | : 10 °C/dak.                                            |
| Kroze            | : Platin kroze                                          |
| Atmosfer         | : Hava atmosferi                                        |
| Gaz akış hızı    | : 100 ml/dak                                            |
| Numune miktarı   | : 5–10 mg                                               |
| Sıcaklık Aralığı | : 20–1000 °C                                            |

### 2.3.3. Üreaz İnhibisyonu Çalışmaları

Sentezlenen ligant ve komplekslerin Üreaz enzimi inhibisyon çalışmaları yapılmıştır.

Üreaz aktivitesi tayini, Weatherburn tarafından tanımlanan üreaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan amonyumun, indofenole dönüştürülmesi esasına dayanmaktadır (Weatherburn, 1967). Reaksiyon sonucu oluşan indofenol miktarı amonyak miktarı ile orantılıdır (Şekil 37). 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 nitroprussid), 70 µL alkali hipoklorit reaktifi (% 0,5 w/v NaOH ve % 0,1 NaOCl) eklenip oda sıcaklığında 20 dakika daha inkübe edilir. İnkübasyon sonrası oluşan renk şiddeti spektrofotometre’de 625 nm’de ölçülür. Yüzde inhibisyon, inhibitör içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplanır.



**Şekil 37.** Üreaz aktivitesi tayininde gerçekleşen reaksiyonlar.

Çalışmada, standart inhibitör olarak Asetohidroksamik asit kullanıldı. Komplekslerin çözünürlüğünü arttırmak için % 1’lik etilendiamin çözeltisi çözücü olarak kullanıldı. Bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerlerinin hesaplanması için farklı konsantrasyonlarda (1–250 µM) çözeltiler hazırlanarak üreaz inhibisyonları belirlendi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Elementel Analiz Bulguları

Sentezlenen bileşiklere ait renk verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 1’de verilmiştir.

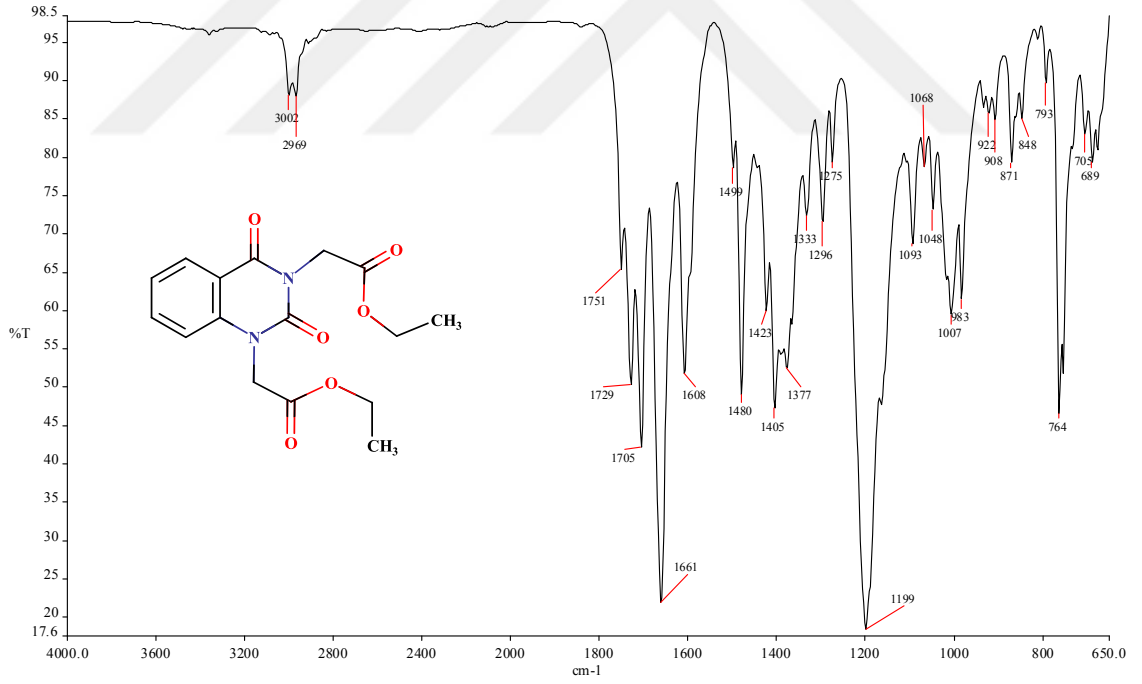
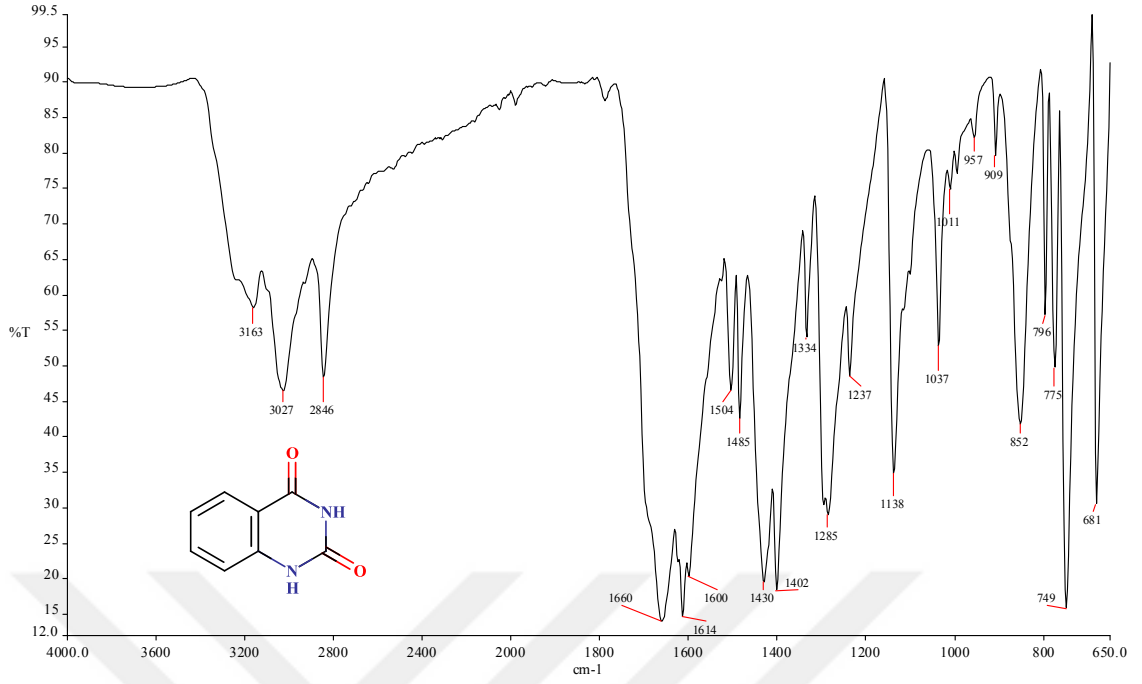
**Tablo 1.** BUDAHA ve metal kompleksleri için analitik sonuçlar

| Bileşikler                                                    | Renk          | M.A<br>(g/mol) | Verim | C                | %*<br>H        | N                |
|---------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-------|------------------|----------------|------------------|
| DEBUDA<br>$C_{16}H_{18}N_2O_6$                                | Beyaz         | 334,33         | 82    | 57,38<br>(57,48) | 5,62<br>(5,42) | 8,36<br>(8,38)   |
| [BUDAHA]·2H <sub>2</sub> O<br>$C_{12}H_{16}N_4O_8$            | Beyaz         | 344,28         | 73    | 42,14<br>(41,86) | 4,46<br>(4,68) | 16,36<br>(16,27) |
| [Co(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O<br>$CoC_{12}H_{15}N_4O_{8,5}$ | Pembe         | 410,20         | 58    | 34,87<br>(35,14) | 3,84<br>(3,69) | 13,73<br>(13,66) |
| [Ni(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O<br>$NiC_{12}H_{15}N_4O_{8,5}$ | Açık<br>yeşil | 409,47         | 65    | 35,20<br>(35,16) | 3,72<br>(3,69) | 13,93<br>(13,67) |
| [Cu(BUDAH)]·1,5H <sub>2</sub> O<br>$CuC_{12}H_{13}N_4O_{7,5}$ | Koyu<br>yeşil | 396,64         | 76    | 36,59<br>(36,16) | 3,20<br>(3,29) | 13,67<br>(14,05) |
| [Zn(BUDAH)]·3H <sub>2</sub> O<br>$ZnC_{12}H_{16}N_4O_9$       | Beyaz         | 425,66         | 71    | 33,97<br>(33,86) | 3,41<br>(3,79) | 12,26<br>(13,16) |
| [Cd(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O<br>$CdC_{12}H_{15}N_4O_{8,5}$ | Beyaz         | 463,69         | 63    | 31,30<br>(31,08) | 3,26<br>(3,26) | 12,39<br>(12,08) |

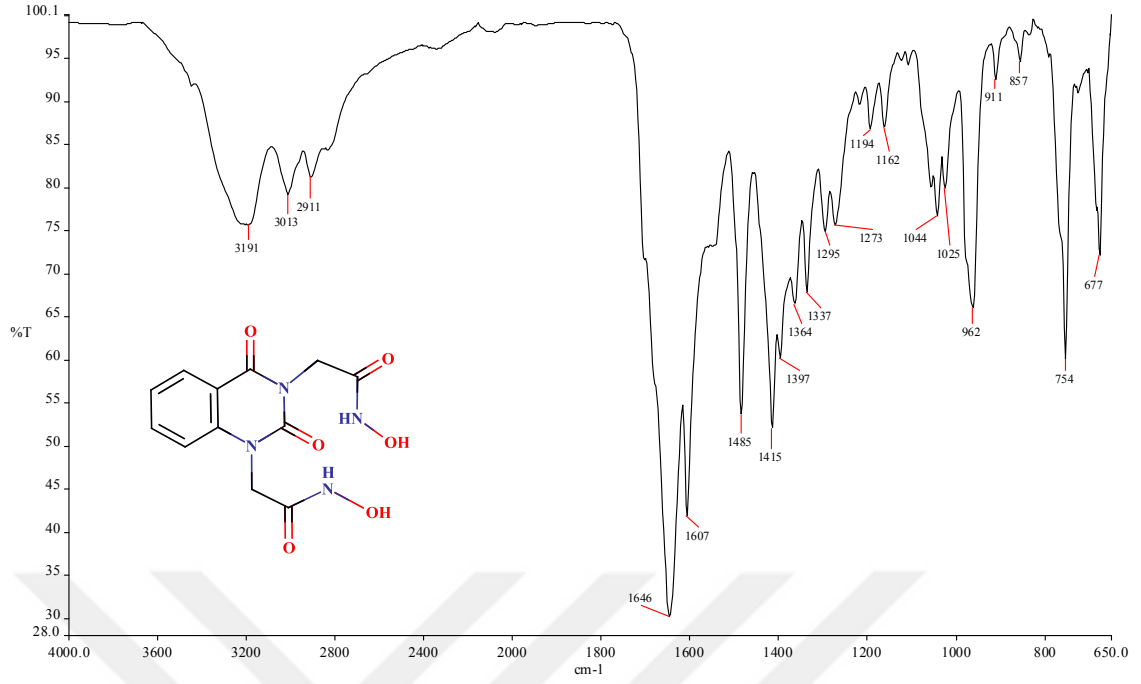
\*Parantez içinde verilen değerler hesaplanan değerlerdir.

#### 3.2. IR Spektroskopisi Bulguları

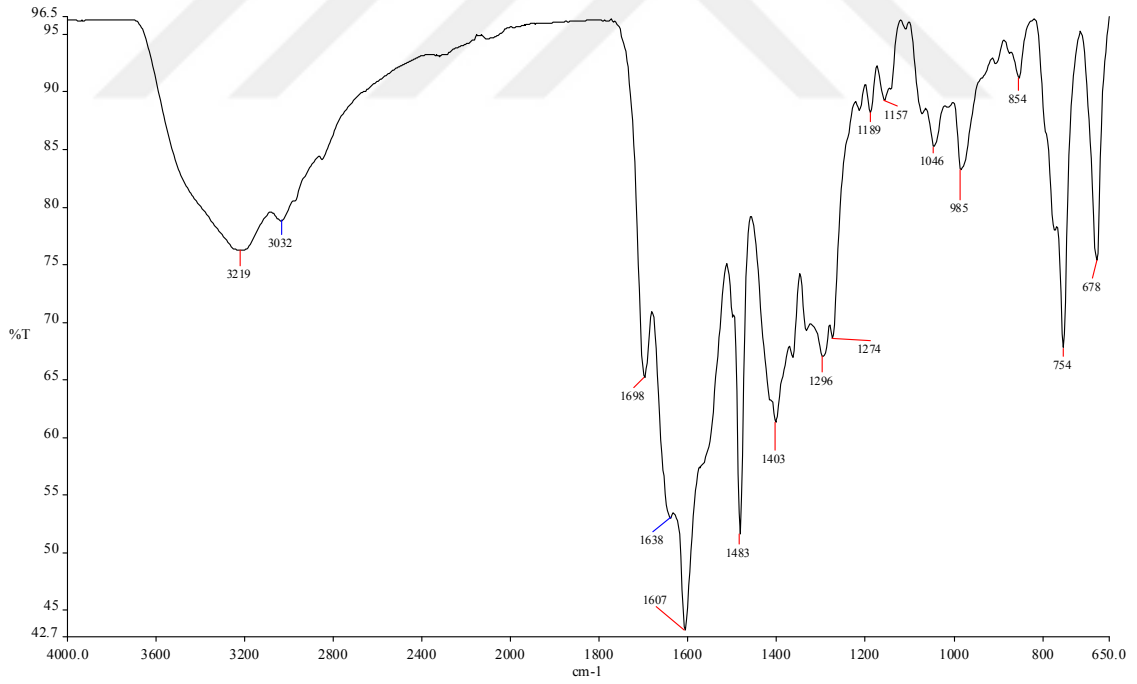
BU, DEBUDA, BUDAHA ve Metal-BUDAH moleküllerine ait IR spektrumları şekil 38-44’de ve IR verileri toplu olarak Tablo 2’de verilmiştir.



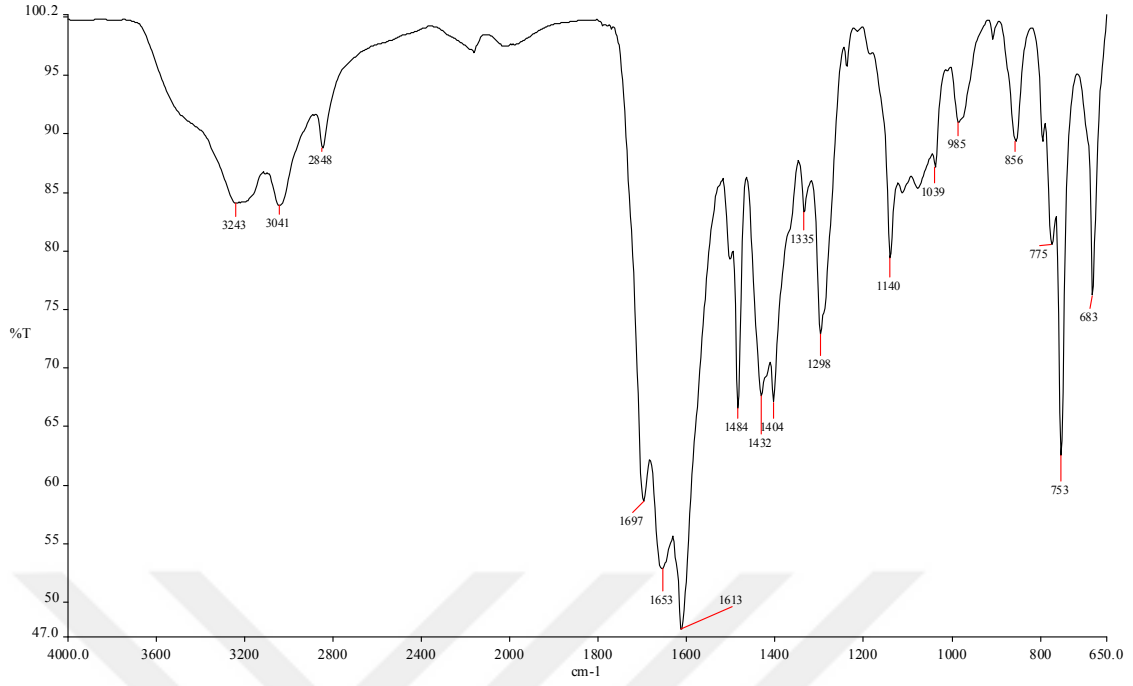
Şekil 38. Benzourasil ve DEBUDA moleküllerine ait IR spektrumları.



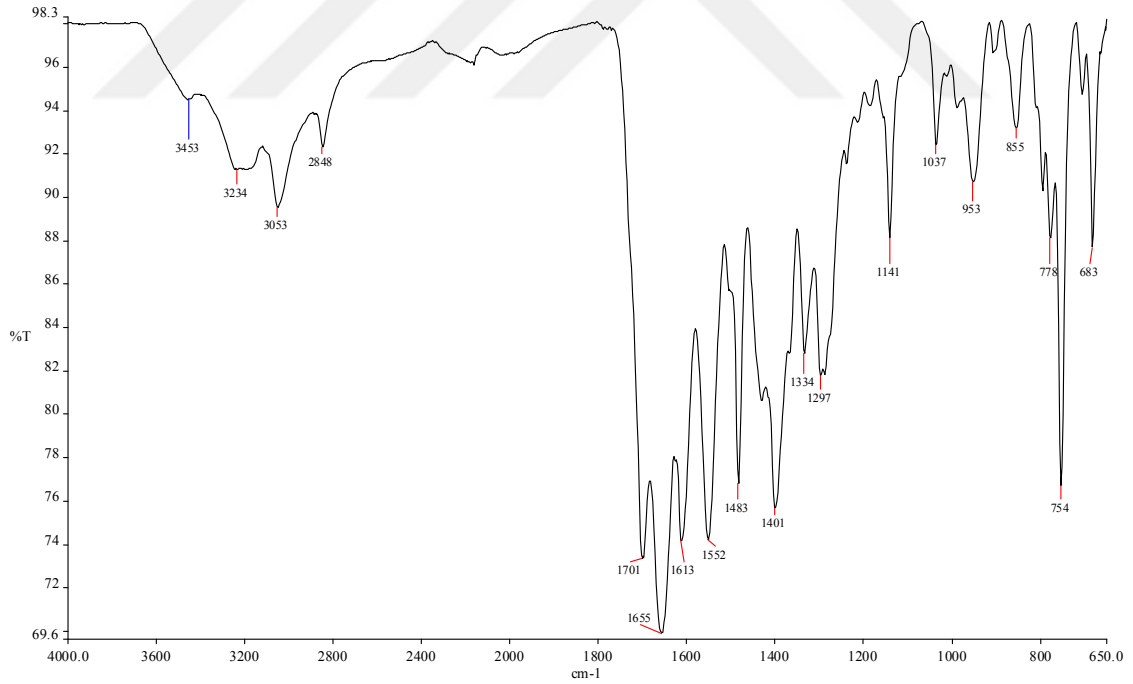
Şekil 39. BUDAHA·2H<sub>2</sub>O molekülüne ait IR spektrumu.



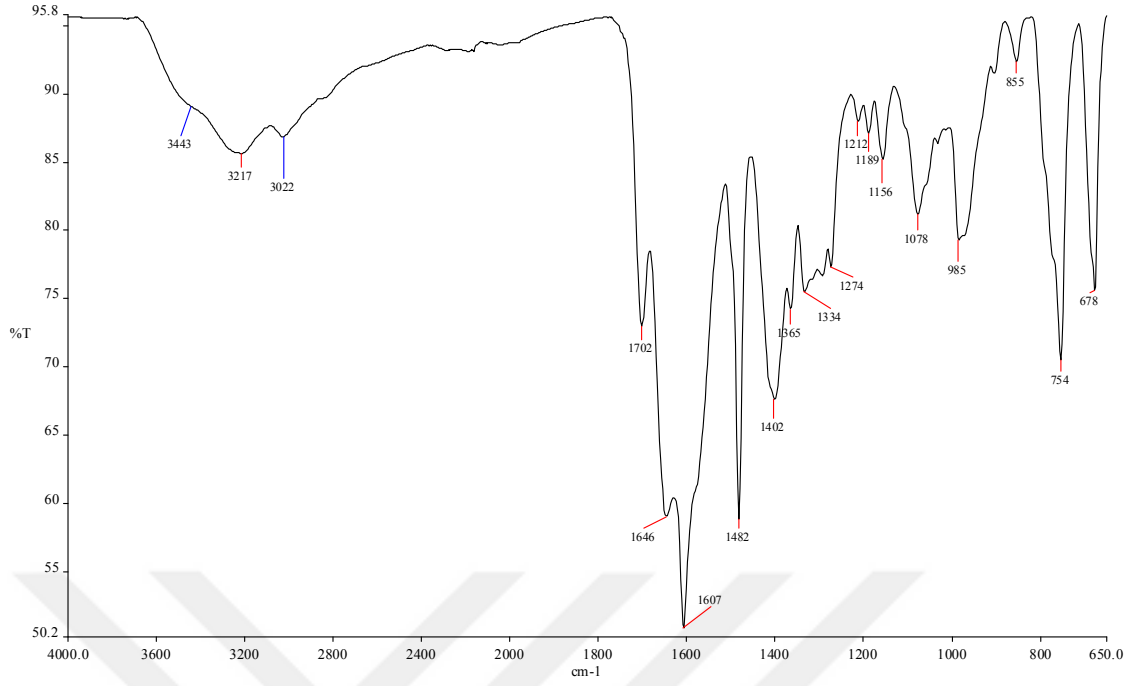
Şekil 40. [Co(BUDAH)]·2,5H<sub>2</sub>O molekülüne ait IR spektrumu.



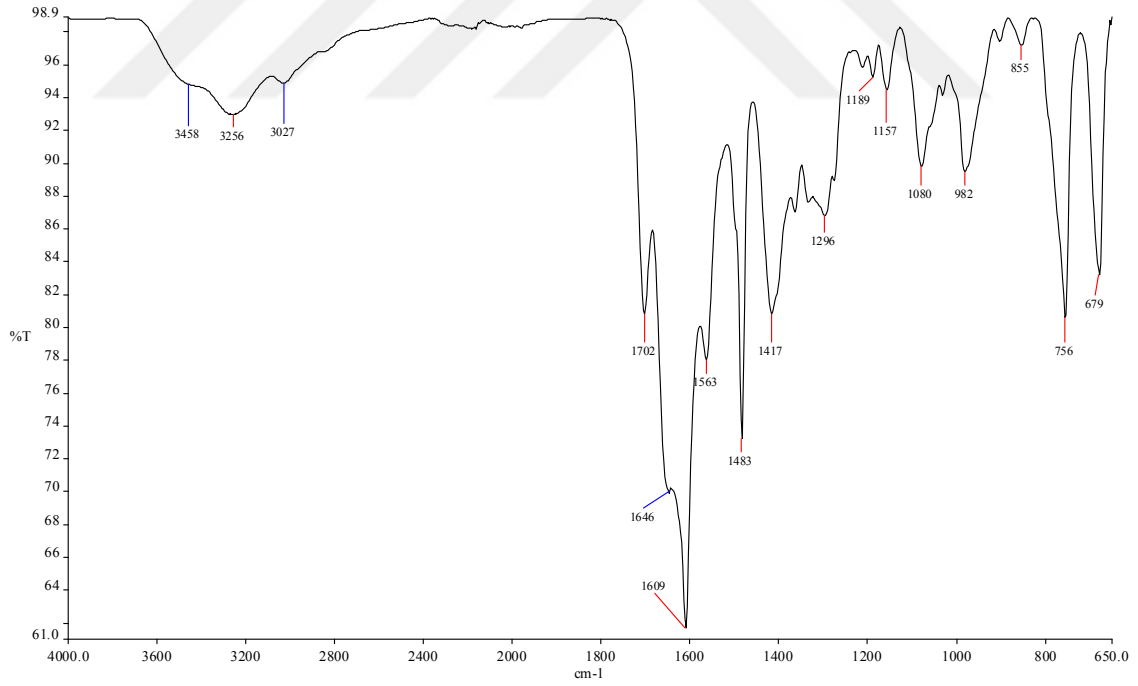
Şekil 41. [Ni(BUDAH)]·2,5H<sub>2</sub>O molekülüne ait IR spektrumu.



Şekil 42. [Cu(BUDAH)]·1,5H<sub>2</sub>O molekülüne ait IR spektrumu.



Şekil 43. [Zn(BUDAH)]·3H<sub>2</sub>O molekülüne ait IR spektrumu.



Şekil 44. [Cd(BUDAH)]·2,5H<sub>2</sub>O molekülüne ait IR spektrumu.

**Tablo 2.** BU, DEBUDAHA, BUDAHA ve Metal kompleksleri için IR pikleri.

| Bileşikler                      | $\nu$ (NH) | $\nu$ (CH)<br>(aromatik) | $\nu$ (C=O)<br>(ester) | $\nu$ (C=O)<br>(amit) | $\nu$ (C=O)<br>(hidroksamat) | $\nu$ (NO) |
|---------------------------------|------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------|------------|
| BU                              | 3163       | 3027                     | —                      | 1660                  | —                            | —          |
| DEBUDA                          | —          | 3002                     | 1729<br>1705           | 1661                  | —                            | —          |
| BUDAHA·2H <sub>2</sub> O        | 3191       | 3013                     | —                      | 1646                  | 1646                         | 962        |
| [Co(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O | 3219       | 3032                     | —                      | 1638                  | 1607                         | 985        |
| [Ni(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O | 3243       | 3041                     | —                      | 1653                  | 1613                         | 985        |
| [Cu(BUDAH)]·1,5H <sub>2</sub> O | 3234       | 3053                     | —                      | 1655                  | 1613                         | 953        |
| [Zn(BUDAH)]·3H <sub>2</sub> O   | 3217       | 3022                     | —                      | 1646                  | 1607                         | 985        |
| [Cd(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O | 3256       | 3027                     | —                      | 1646                  | 1609                         | 982        |

### 3.3. NMR Spektroskopisi Bulguları

DEBUDA ve BUDAHA molekülüne ait NMR spektroskopisi bulguları toplu olarak Tablo 3-4'te, Moleküllere ait deneysel NMR spektrumları ile sonuçları karşılaştırmak için MestreNova programından elde edilen teorik NMR spektrumları Şekil 45-56'te verilmiştir.

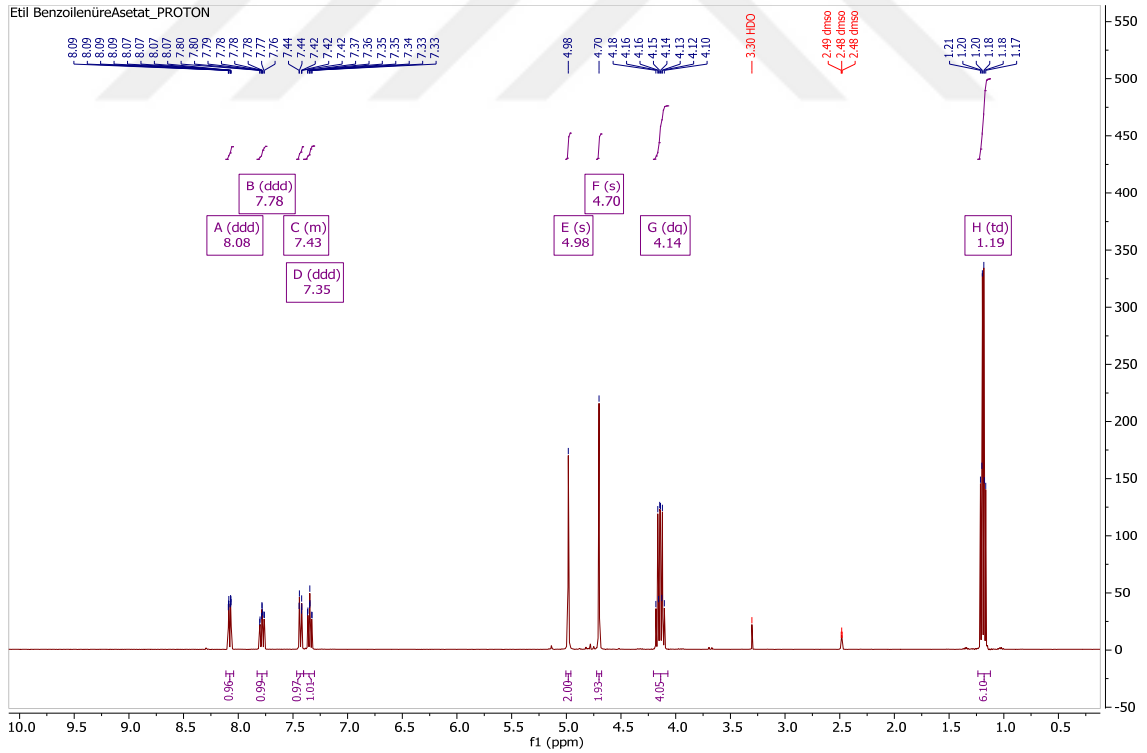
**Tablo 3.** DEBUDA ve BUDAHA için <sup>1</sup>H NMR verileri (ppm).

| Bileşikler | N-H           | O-H          | C-H <sub>(aromatik)</sub>                    | C-H <sub>(alifatik)</sub> |
|------------|---------------|--------------|----------------------------------------------|---------------------------|
| DEBUDA     | —             | —            | 8,08 (dd), 1H                                | 4,98 (s), 2H              |
|            |               |              | 7,78 (td), 1H                                | 4,70 (s), 2H              |
|            |               |              | 7,43 (d), 1H                                 | 4,14 (dq), 4H             |
|            |               |              | 7,35 (td), 1H                                | 1,19 (td), 6H             |
| BUDAHA     | 10,75 (s), 1H | 9,45 (s)*    | 8,05 (d), 1H<br>7,76 (t), 1H<br>7,31 (m), 2H | 4,99 (s)*,                |
|            | 10,68 (s), 1H | 9,37 (s)*    |                                              | 4,78 (s)*,                |
|            | 10,43 (s)*    | 8,99 (s), 1H |                                              | 4,70 (s), 2H              |
|            | 10,26 (s)*    | 8,88 (s), 1H |                                              | 4,46 (s), 2H              |

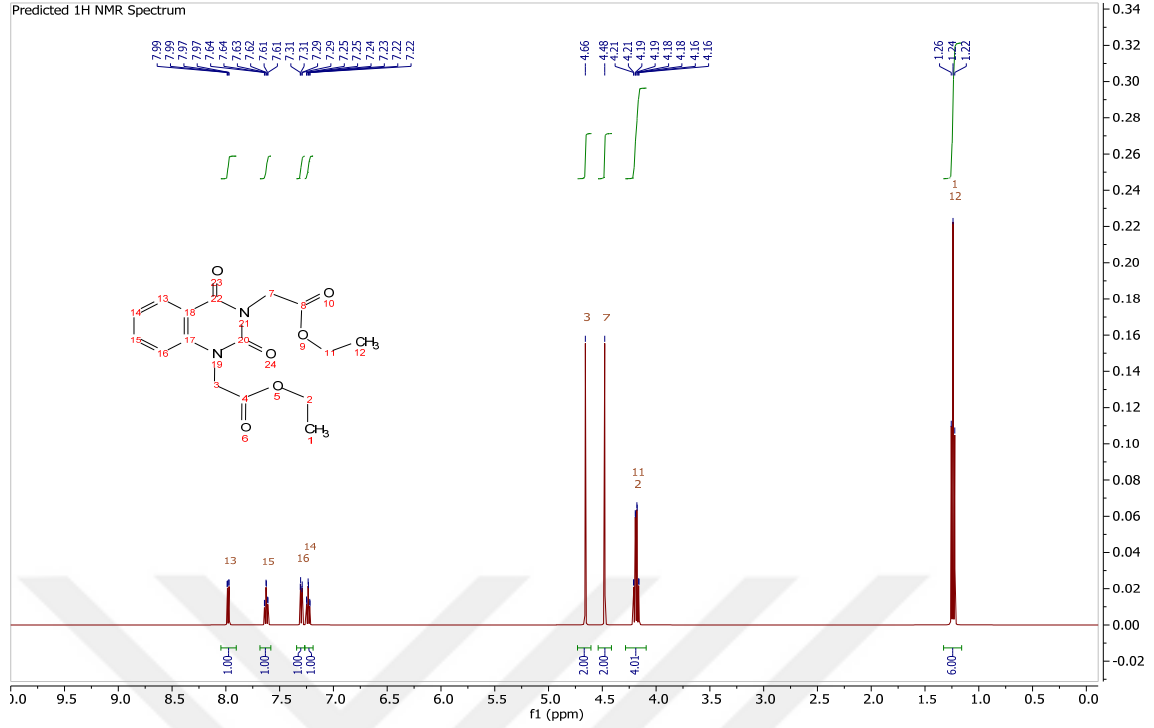
\* Konformer pikleri

**Tablo 4.** DEBUDA ve BUDAHA için  $^{13}\text{C}$ -NMR-APT verileri (ppm).

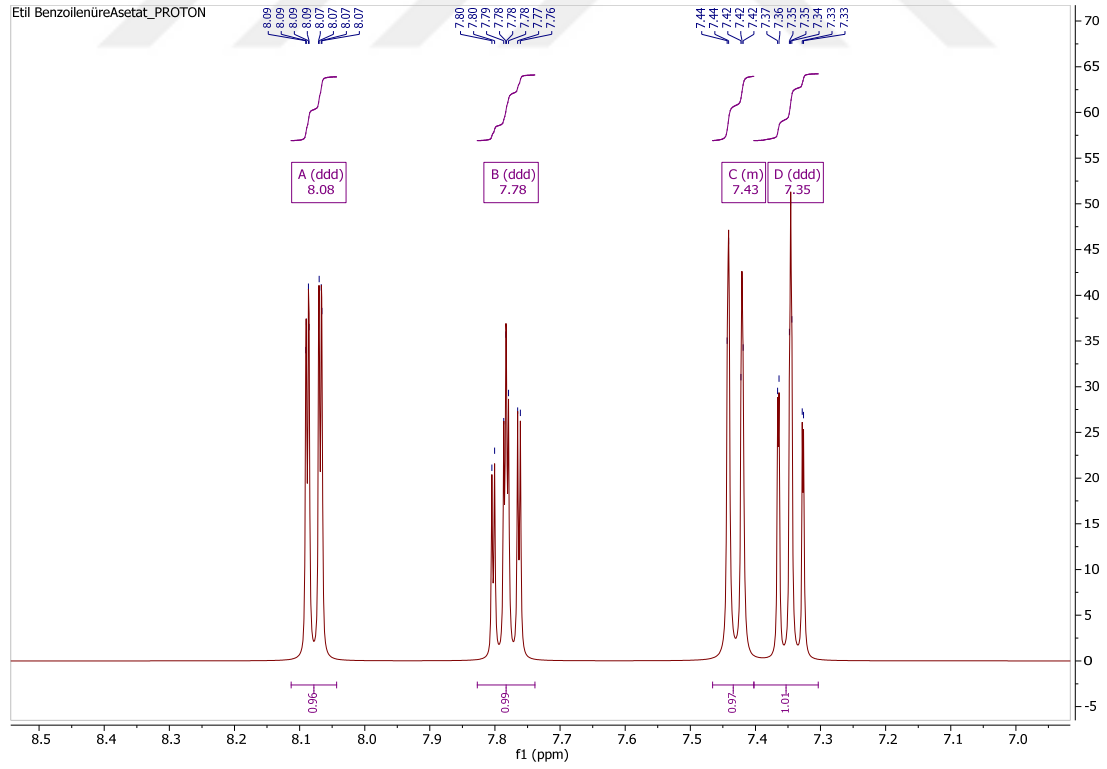
| Bileşikler | -C-    | -CH-   | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>3</sub> |
|------------|--------|--------|--------------------|------------------|
| DEBUDA     | 168,32 |        |                    |                  |
|            | 168,12 | 136,34 | 61,75              |                  |
|            | 161,02 | 128,58 | 61,57              | 14,42 (2)        |
|            | 150,58 | 123,99 | 45,28              |                  |
|            | 140,12 | 115,18 | 42,88              |                  |
|            | 114,70 |        |                    |                  |
| BUDAHA     | 163,99 |        |                    |                  |
|            | 163,98 | 135,85 |                    |                  |
|            | 161,43 | 128,31 | 44,66              |                  |
|            | 150,84 | 123,56 | 42,19              |                  |
|            | 140,52 | 115,02 |                    |                  |
|            | 115,38 |        |                    |                  |



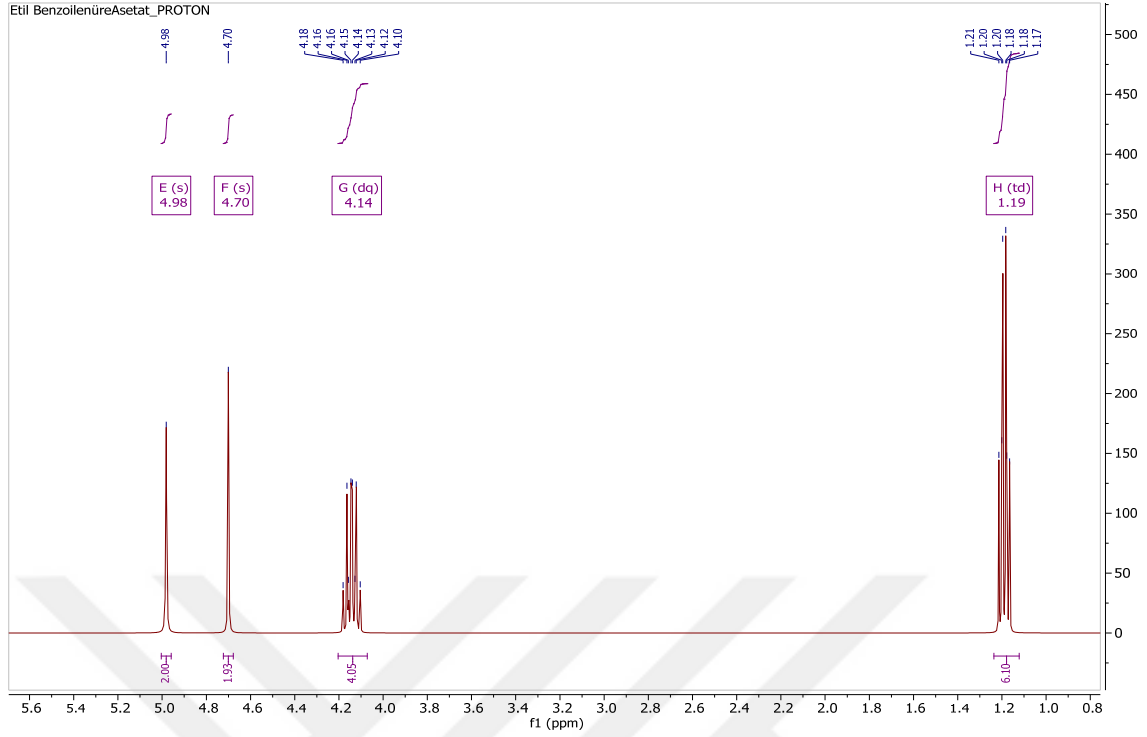
**Şekil 45.** DEBUDA molekülüne ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



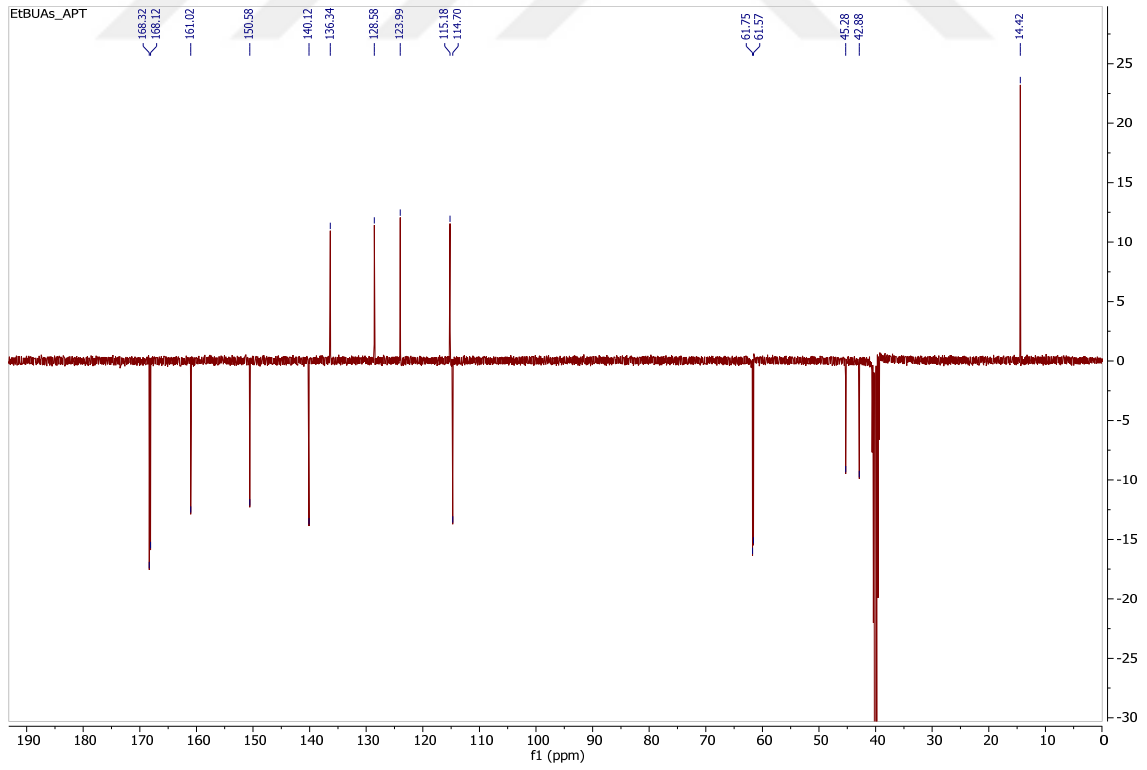
Şekil 46. DEBUDA molekülüne ait teorik  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



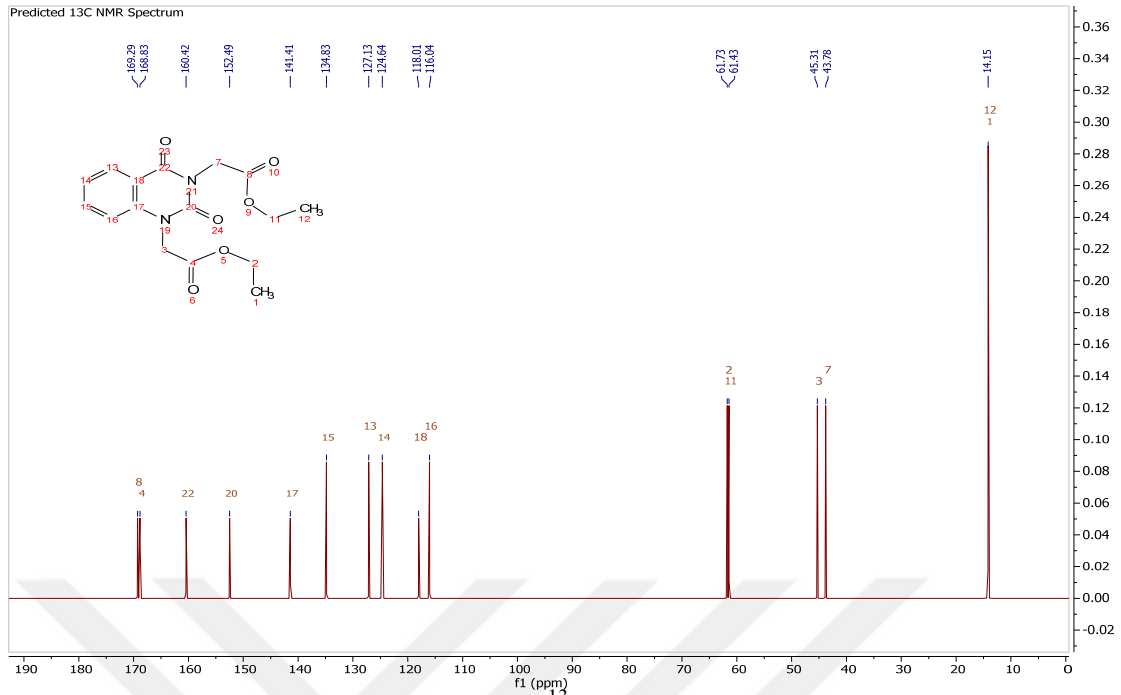
Şekil 47. DEBUDA molekülünün aromatik hidrojenlerine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



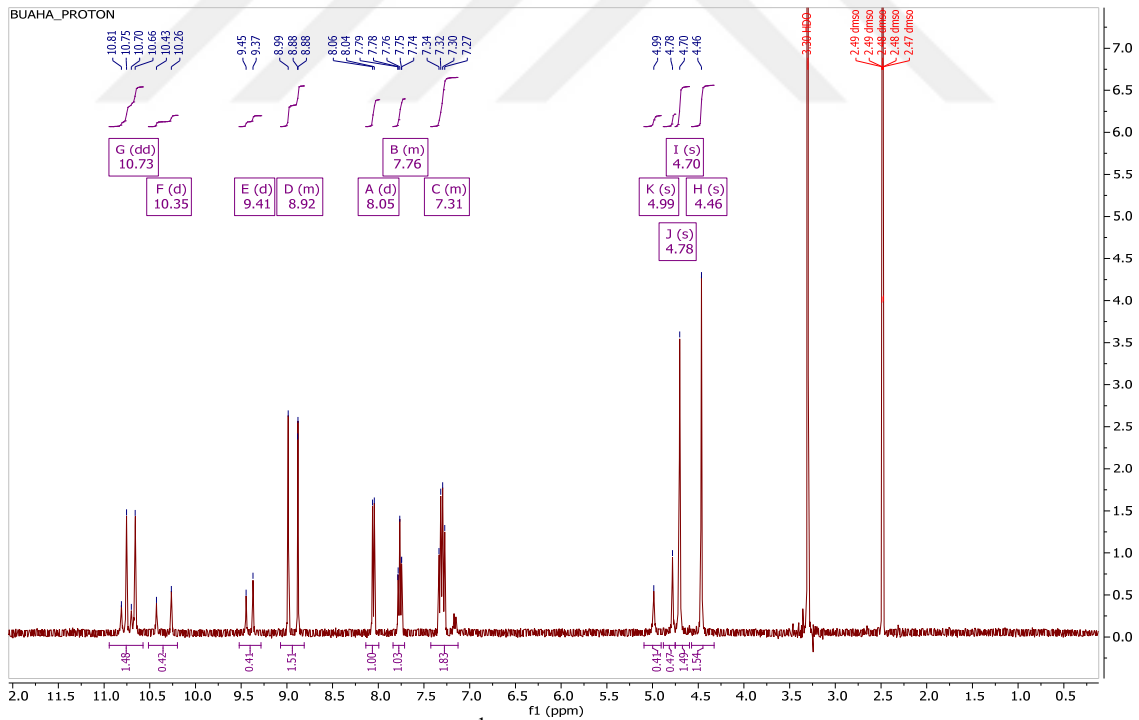
Şekil 48. DEBUDA molekülünün alifatik bölgesine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



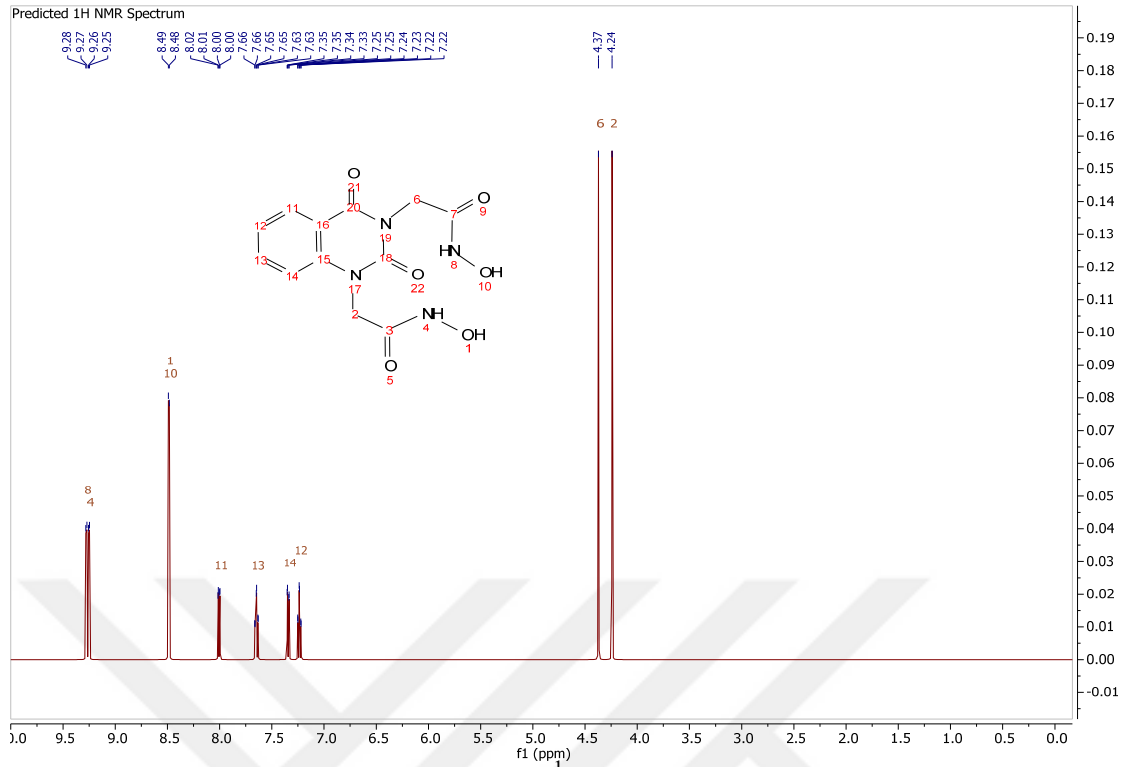
Şekil 49. DEBUDA molekülüne ait  $^{13}\text{C}$ -NMR-APT spektrumu.



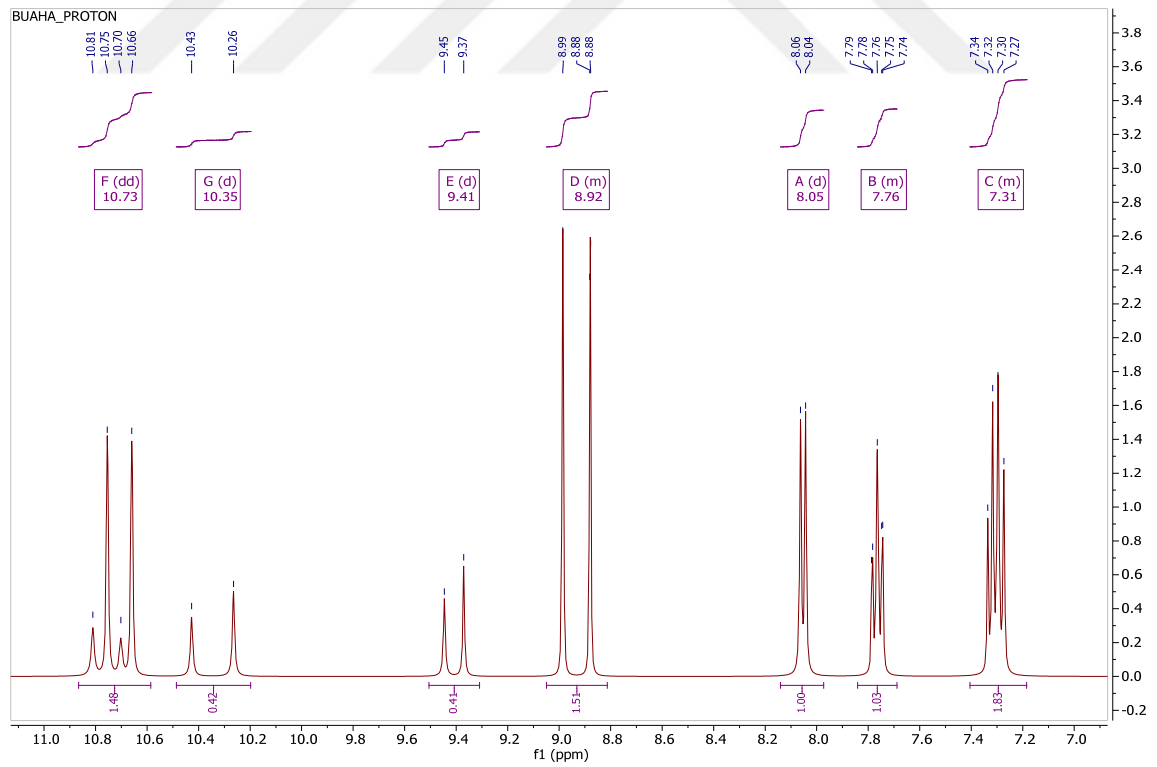
Şekil 50. DEBUDA molekülüne ait teorik  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



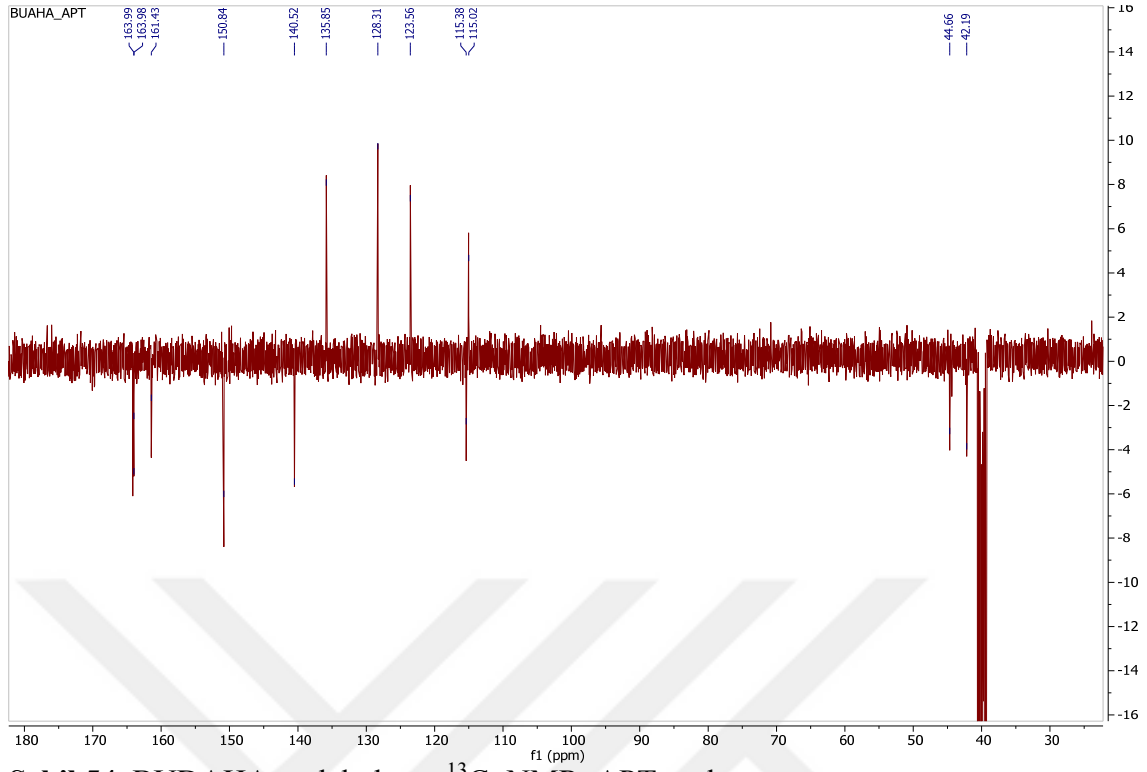
Şekil 51. BUAHA molekülüne ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



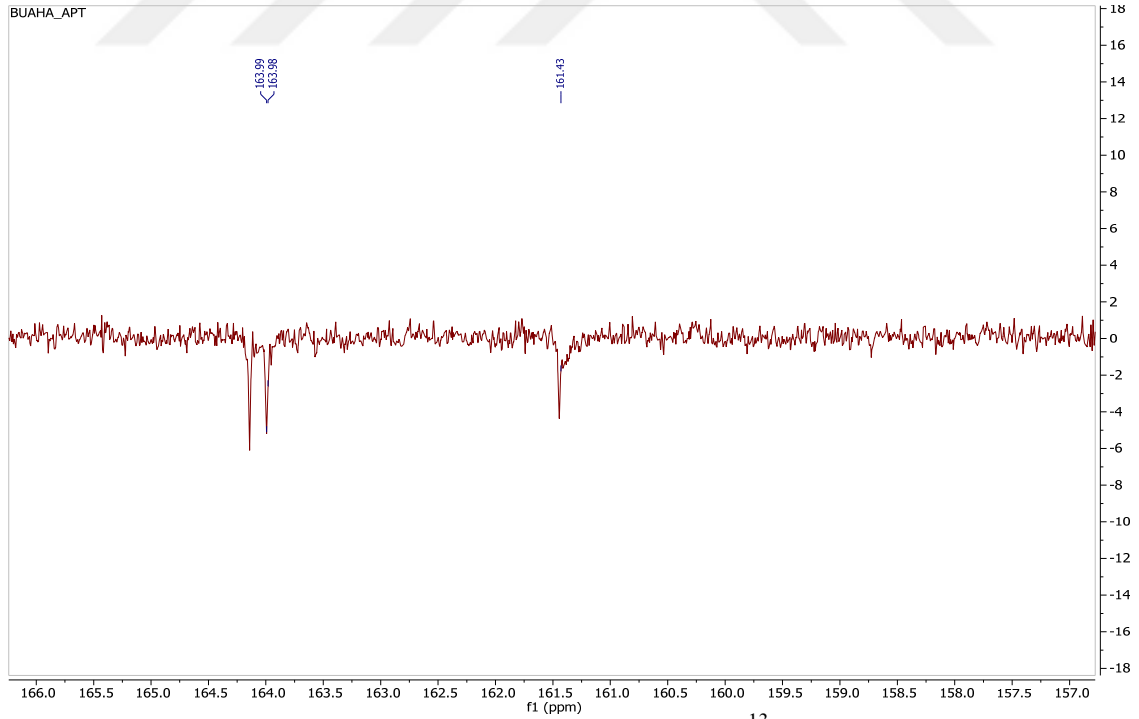
Şekil 52. BUDAHA molekülüne ait teorik  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



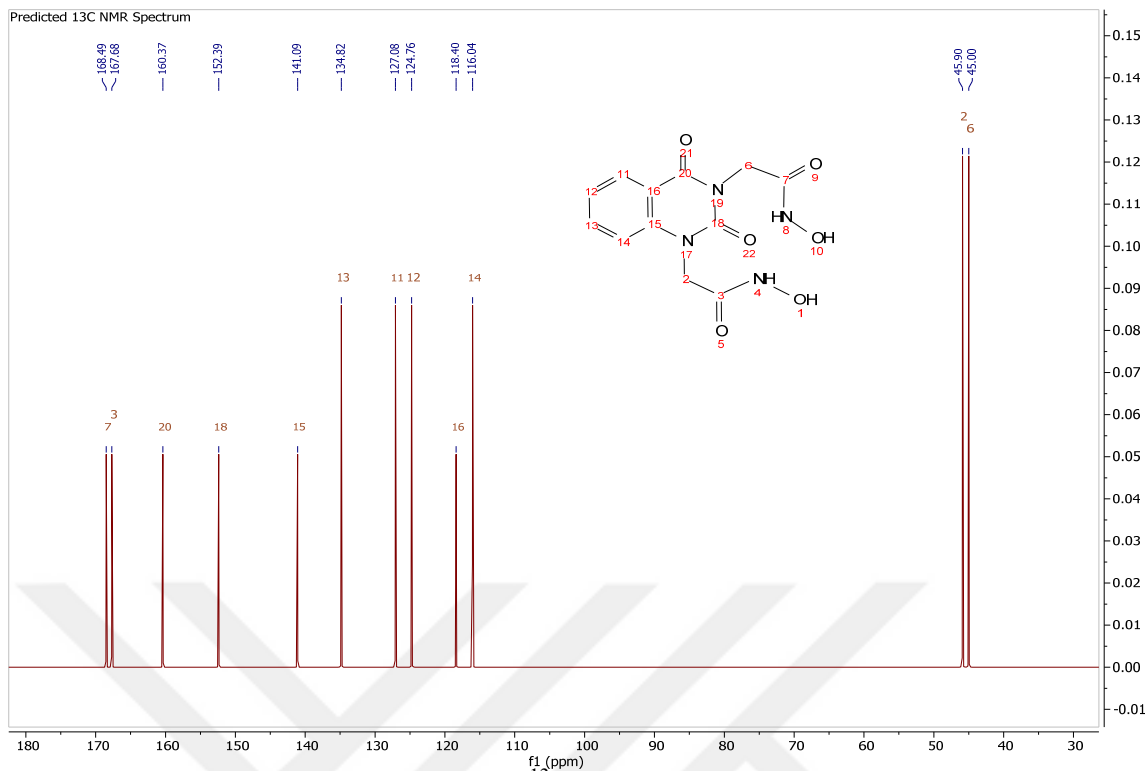
Şekil 53. BUDAHA Aromatik bölge  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



Şekil 54. BUDAHA molekülünün  $^{13}\text{C}$ -NMR\_APT spektrumu.



Şekil 55. BUDAHA molekülünün hidroksamat kısmı için  $^{13}\text{C}$ -NMR\_APT spektrumu.



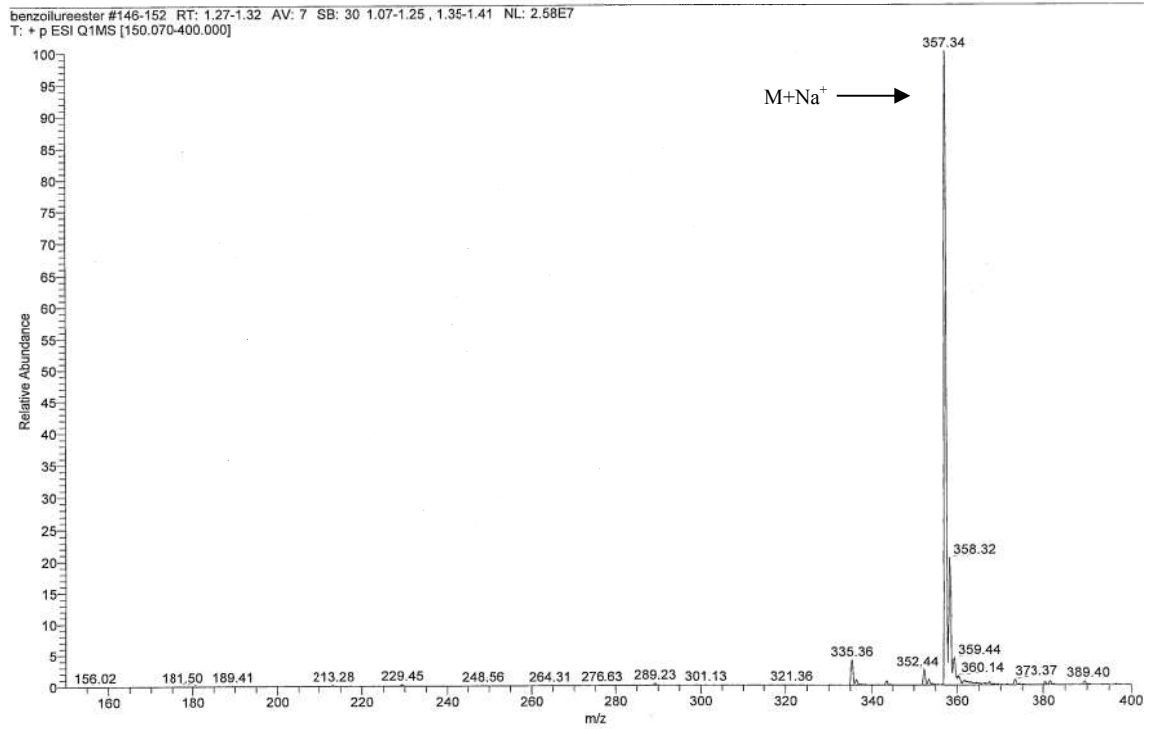
Şekil 56. BUDAHA molekülünün teorik  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

### 3.4. Kütle Spektroskopisi Bulguları

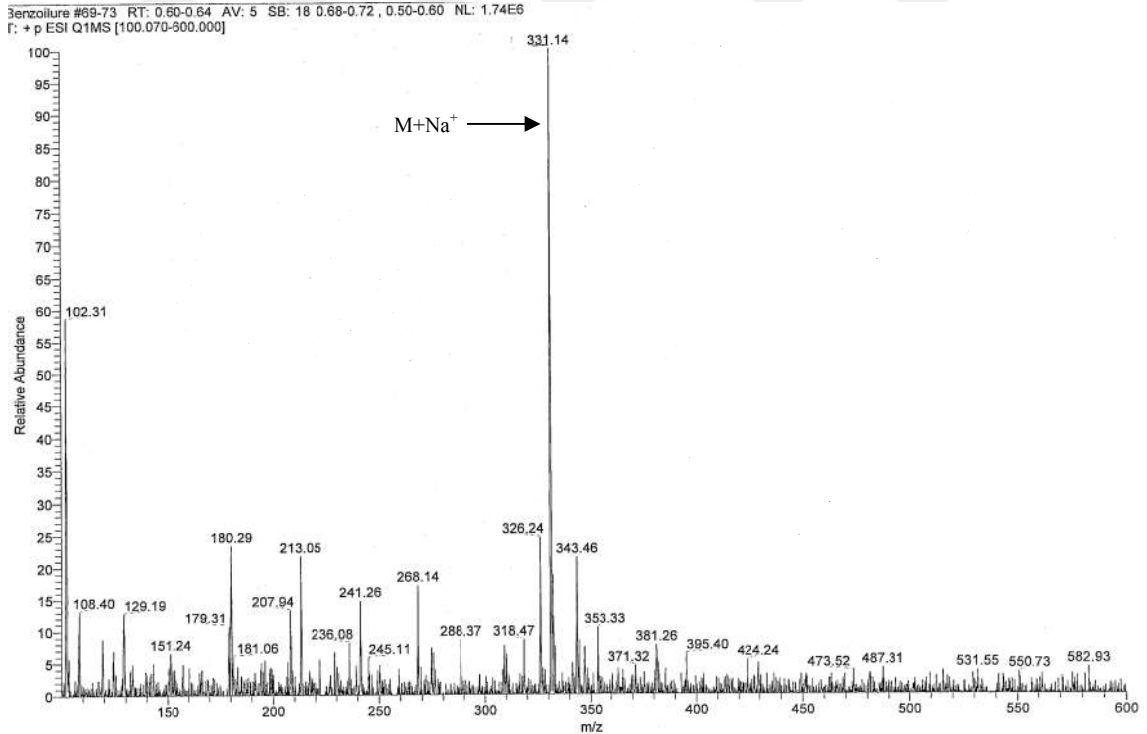
DEBUDA ve BUDAHA bileşiklerinin Kütle Spektroskopisi sonuçları Tablo 5'te ve Kütle Spektrumları Şekil 57–58'de verilmiştir.

**Tablo 5.** DEBUDA ve BUDAHA için Kütle Spektroskopisi verileri.

| Moleküller                                                 | Molekül ağırlığı | MS (m/z, metanol)               |
|------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------|
| DEBUDA<br>$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ | 334,33 g/mol     | 357,34 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ |
| BUDAHA<br>$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$ | 308,25g/mol      | 331,14 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ |



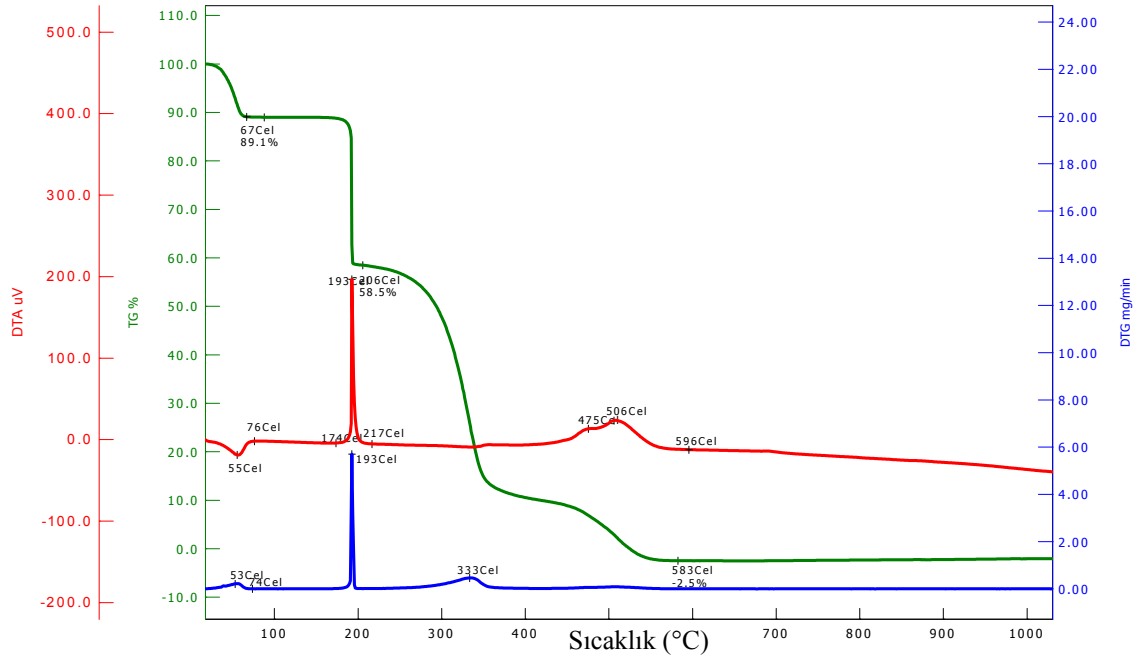
Şekil 57. DEBUDA molekülüne ait kütle spektrumu.



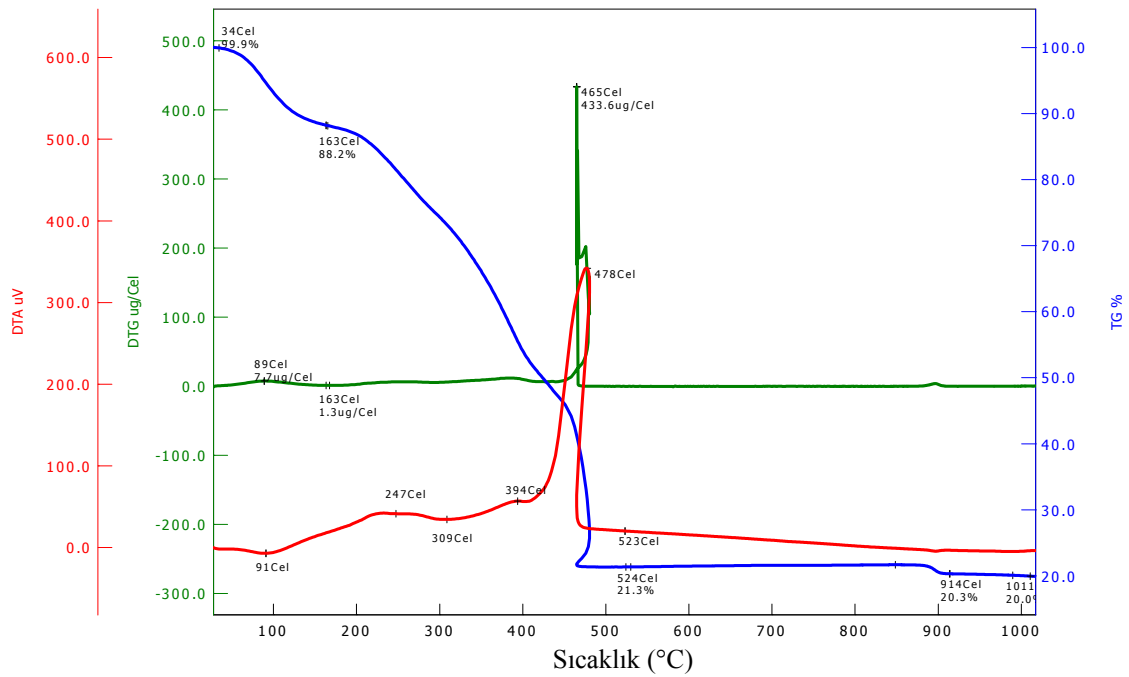
Şekil 58. BUDAHA molekülüne ait Kütle Spektrumu

### 3.5. Termik Analiz Bulguları

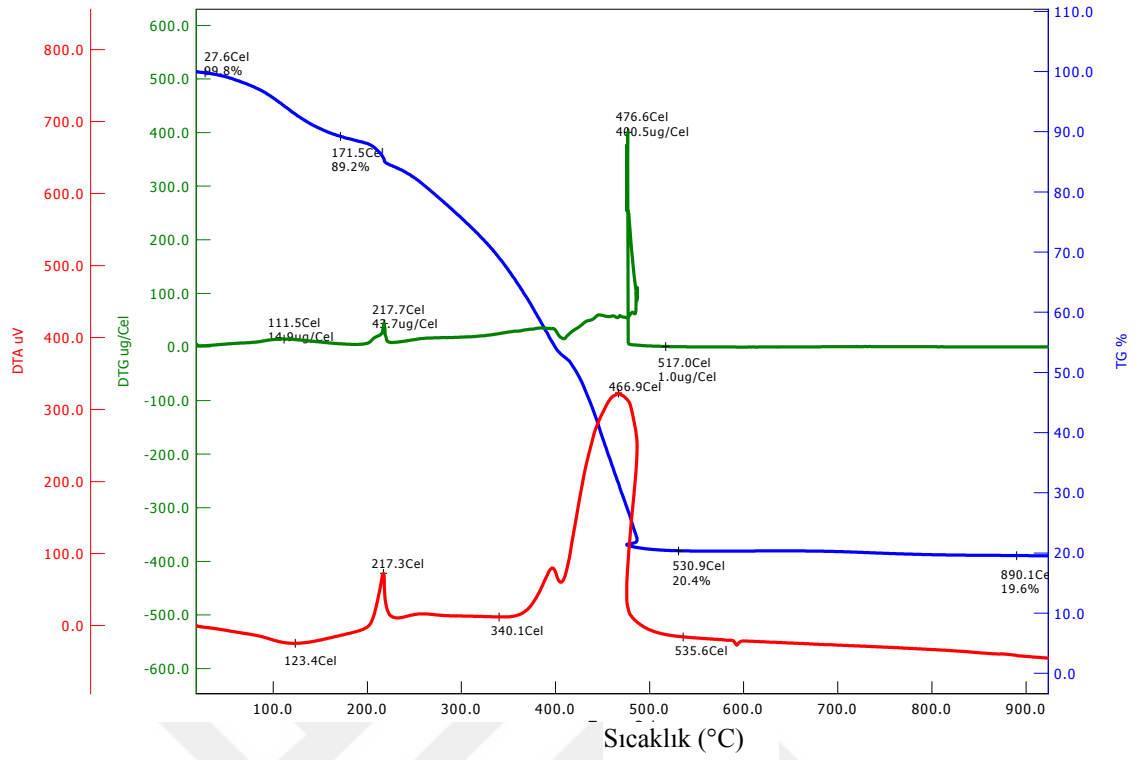
BUDAHA ve metal komplekslerinin termik analiz eğrileri Şekil 59–64’de, karşılaştırmalı TG eğrileri Şekil 65’te ve sayısal değerler toplu olarak Tablo 6’da verilmiştir.



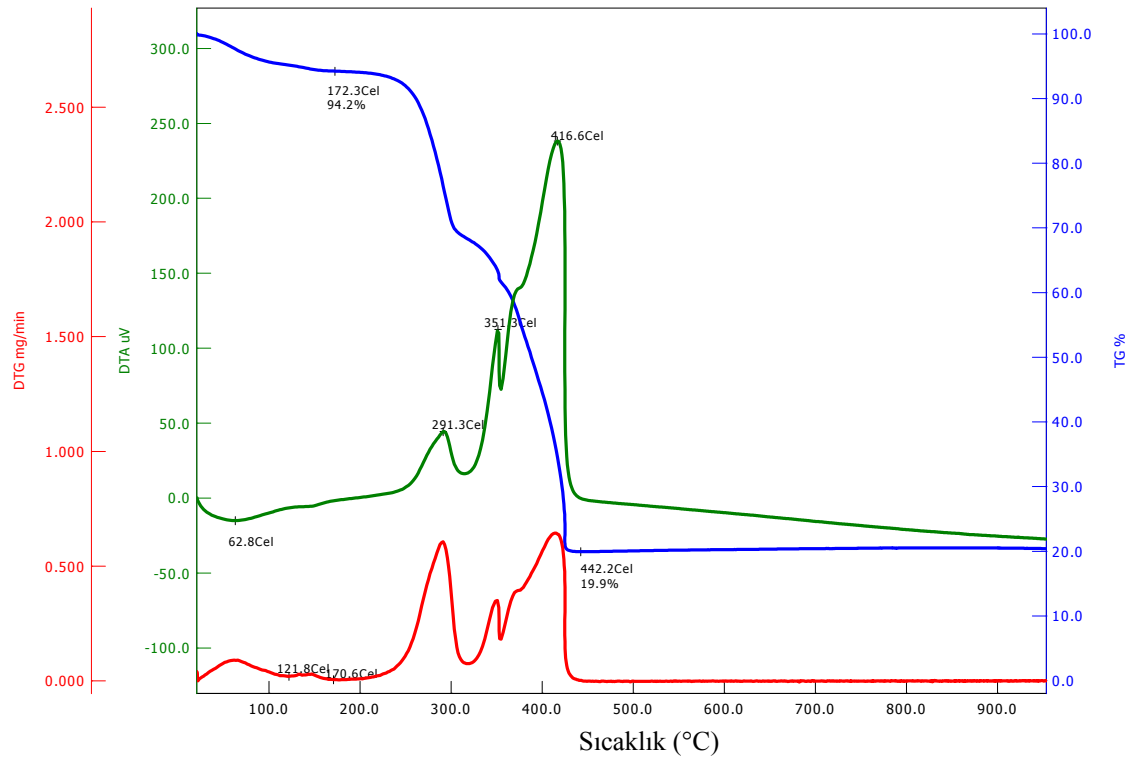
Şekil 59. BUDAHA·2H<sub>2</sub>O bileşiğine ait termik analiz eğrileri.



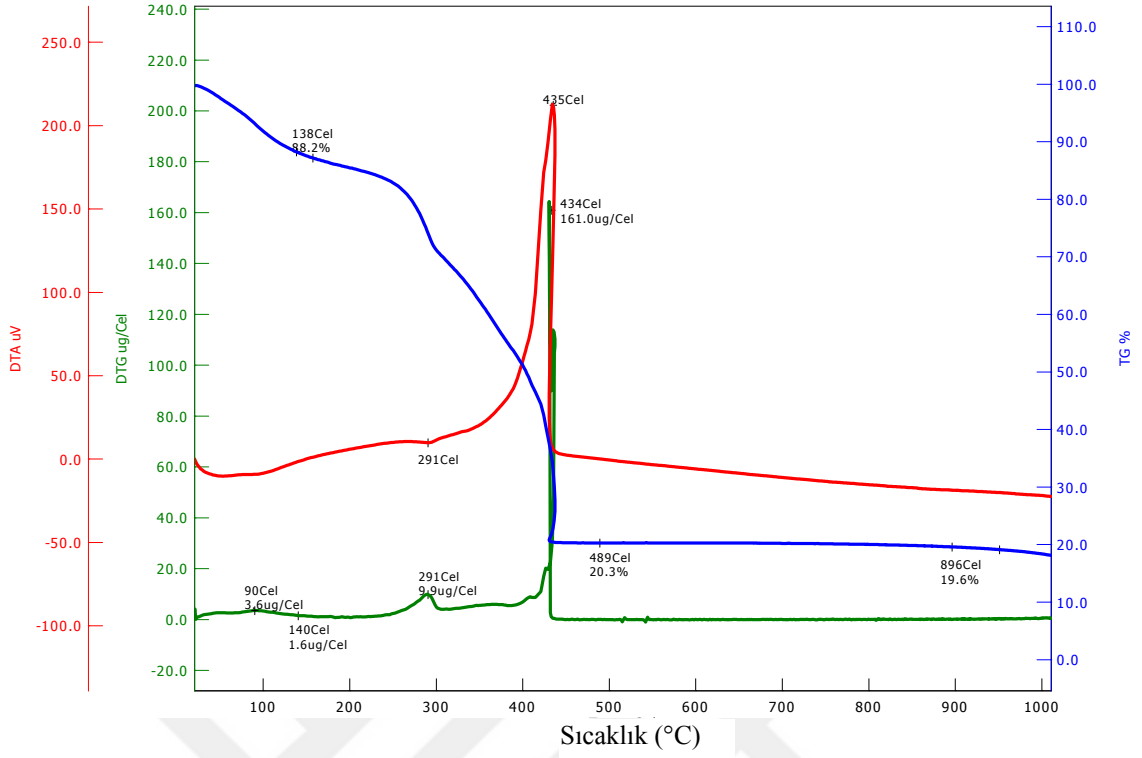
Şekil 60. [Co(BUDAH)]·2H<sub>2</sub>O bileşiğine ait termik analiz eğrileri.



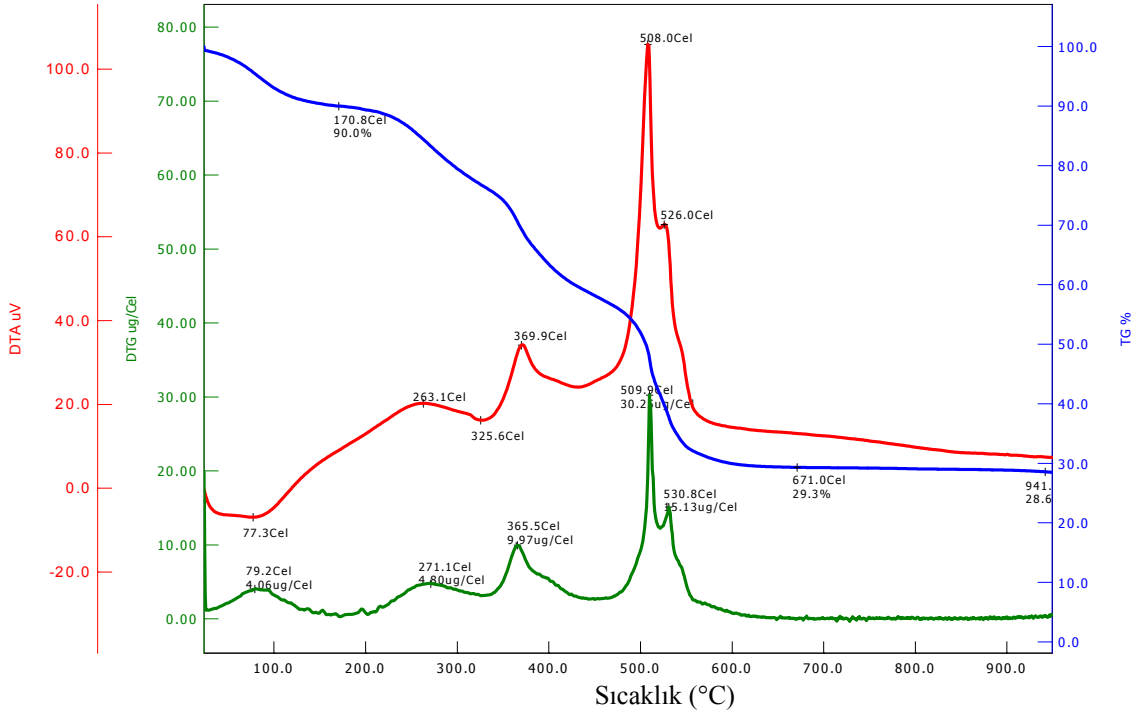
Şekil 61.  $[\text{Ni}(\text{BUDAH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  bileşiğine ait termik analiz eğrileri.



Şekil 62.  $[\text{Cu}(\text{BUDAH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  bileşiğine ait termik analiz eğrileri.



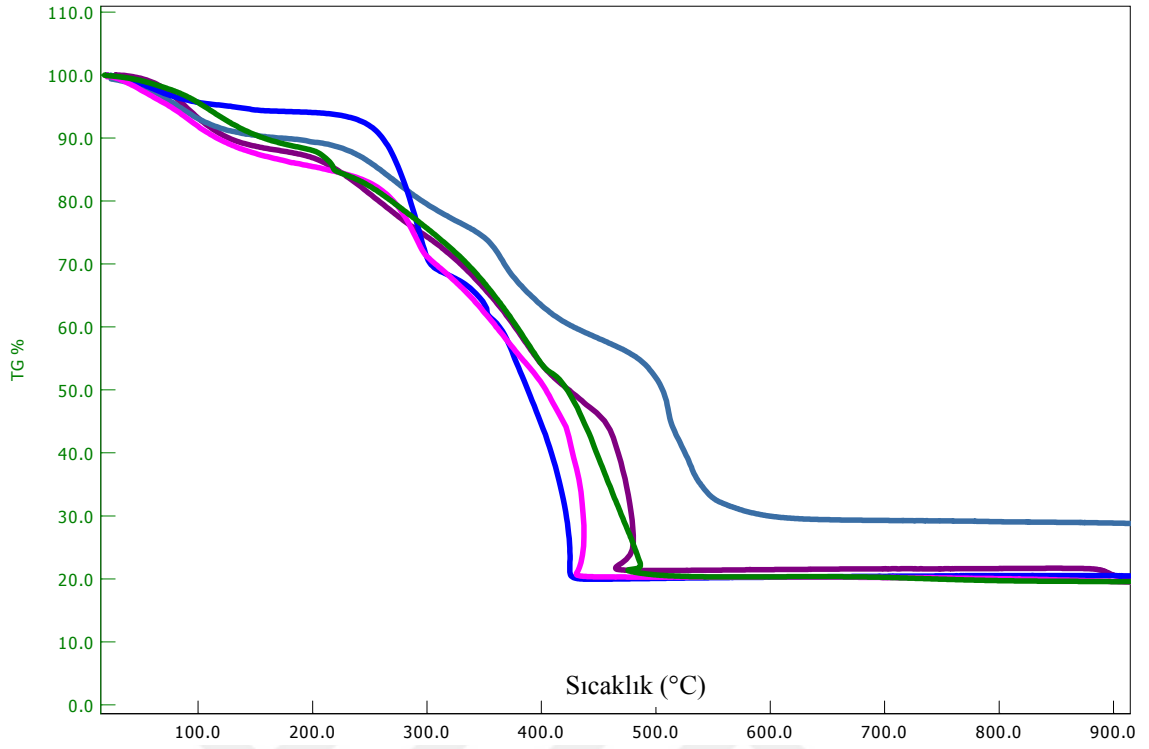
Şekil 63.  $[\text{Zn}(\text{BUDAH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  bileşiğine ait termik analiz eğrileri.



Şekil 64.  $[\text{Cd}(\text{BUDAH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  bileşiğine ait termik analiz eğrileri.

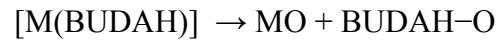
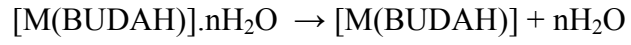
**Tablo 6.** BUDAH–metal kompleksleri için termik analiz verileri (TG, DTG).

| Bileşikler                      | Bozunma basamağı | Sıcaklık aralığı (C°) | DTG <sub>max</sub> (°C) | Ayrılan grup        | Ağırl. kaybı % Bulun. Hesapl. | Topl. kayıp % Bulun. Hesapl. | Bozunma ürünü |        |             |
|---------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------|--------|-------------|
| BUDAHA·2H <sub>2</sub> O        | 1                | 20–67                 | 53(+)                   | 2 H <sub>2</sub> O  | 10,9                          | 10,5                         |               | BUDAHA |             |
|                                 | 2                | 174–583               | 193(-), 333(-), 505(-)  | BUDAHA              | 89,1                          | 89,5                         | 100           | 100    |             |
| [Co(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O | 1                | 34–163                | 89(+)                   | 2,5H <sub>2</sub> O | 11,8                          | 11,0                         | 80,0          | 81,7   | [Co(BUDAH)] |
|                                 | 2                | 164–524               | 247(-), 478(-)          | BUDAH–O             | 68,2                          | 70,7                         |               |        | CoO         |
| [Ni(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O | 1                | 28–171                | 112(+)                  | 2,5H <sub>2</sub> O | 10,8                          | 11,0                         | 80,4          | 81,8   | [Ni(BUDAH)] |
|                                 | 2                | 172–531               | 217(-),467(-)           | BUDAH–O             | 69,6                          | 70,8                         |               |        | NiO         |
| [Cu(BUDAH)]·1,5H <sub>2</sub> O | 1                | 25–172                | 63(+)                   | 1,5H <sub>2</sub> O | 5,8                           | 6,8                          | 80,1          | 80,0   | [Cu(BUDAH)] |
|                                 | 2                | 200–442               | 291(-), 417(-)          | BUDAH–O             | 74,3                          | 73,2                         |               |        | CuO         |
| [Zn(BUDAH)]·3H <sub>2</sub> O   | 1                | 25–138                | 90(+)                   | 3H <sub>2</sub> O   | 10,8                          | 12,7                         | 79,4          | 80,9   | [Zn(BUDAH)] |
|                                 | 2                | 139–489               | 291(-), 434(-)          | BUDAH–O             | 68,6                          | 68,2                         |               |        | ZnO         |
| [Cd(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O | 1                | 25–171                | 79(+)                   | 2,5H <sub>2</sub> O | 10,0                          | 9,7                          | 71,4          | 72,4   | [Cd(BUDAH)] |
|                                 | 2                | 172–671               | 271(-), 366(-), 510(-)  | BUDAH–O             | 61,4                          | 62,7                         |               |        | CdO         |



**Şekil 65.** BUDAH metal komplekslerinin karşılaştırmalı termik analiz eğrileri.

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



### 3.6. Üreaz inhibisyonu bulguları

BUDAHA ve Metal komplekslerinin üreaz inhibisyonuna dair bulgular Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7.** BUDAHA ve Metal komplekslerinin üreaz inhibisyon verileri.

| Bileşik Adı                                             | IC <sub>50</sub> (μM) |
|---------------------------------------------------------|-----------------------|
| Asetohidroksamik asit                                   | 17,89                 |
| BUAHA·2H <sub>2</sub> O                                 | —                     |
| [Ni(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O                         | 8,29                  |
| [Co(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O                         | 13,43                 |
| [Cu(BUDAH)]·1,5H <sub>2</sub> O                         | 16,77                 |
| [Zn(BUDAH)]·3H <sub>2</sub> O                           | 7,85                  |
| [Cd(BUDAH)]·2,5H <sub>2</sub> O                         | 6,03                  |
| Etilendiamin (en, %1’lik)                               | 36,13                 |
| Zn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> (%1’lik en içinde) | 28,18                 |
| Cd(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> (%1’lik en içinde) | 24,80                 |

#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Tez çalışması kapsamında, literatürde bulunmayan benzourasildiasetohidroksamik asit ve metal kompleksleri sentezlenerek yapıları, Elementel analiz, FTIR Spektroskopisi, Kütle Spektroskopisi,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopileri ve Termik Analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

##### 4.1. BUDAHA ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu

DEBUDA, benzourasil bileşiğinin etilbromoasetat ile yerdeğiştirme tepkimesi sonucu elde edilmiştir.

BUDAHA bileşiği, DEBUDA bileşiğinin hidroksilamin ve sodyum hidroksit ile hidroksamata dönüşümüyle elde edilmiştir.

BUDAH–Metal kompleksleri, BUDAHA ligandının alkoldeki çözeltisinin Metal tuzlarının sudaki çözeltisiyle etkileştirilmesiyle elde edilmiştir.

##### 4.1.1. Elementel Analiz

Sentezlenen DEBUDA, BUDAHA ve BUDAH–Metal komplekslerinin renk, verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 1’de verilmektedir. Bu sonuçlara göre kompleksler için metal/ligant oranı (M:L) 1:1’dir ve kompleksler farklı sayıda su molekülü içermektedir. BUDAHA ligantı da 2 mol su içermektedir. Bu sonuçlar Termik analiz çalışmalarıyla da doğrulanmıştır. Tablodan da görülebileceği gibi teorik elementel analiz değerleri deneysel değerler ile uyum içerisindedir.

##### 4.1.2. İnfrared (IR) Çalışmaları

Benzourasil ve DEBUDA moleküllerine ait IR spektrumları Şekil 38’de verilmiştir. Başlangıç maddesi Benzourasil’in IR spektrumunda N–H grubuna ait pik  $3163\text{ cm}^{-1}$ ’de; amidik karbonil (C=O) grubuna ait pik  $1660\text{ cm}^{-1}$ ’de; aromatik C–H grubuna ait pik  $3027\text{ cm}^{-1}$ ’de görülmektedir. Dietil benzourasildiasetat (DEBUDA)

oluşumuyla 3163  $\text{cm}^{-1}$ 'deki N-H grubuna ait pik kaybolmuştur. 3002  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik C-H grubuna ait pik ve 2969  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H grubuna ait pik, 1661  $\text{cm}^{-1}$ 'de amidik karbonil (C=O) grubuna ait pik (daha şiddetli) ve bunlara ilaveten 1729 ve 1705  $\text{cm}^{-1}$ 'de ester karbonil grubuna ait pik ve 1199  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-O-C grubuna ait pik görülmüştür.

BUDAHA molekülüne ait IR spektrumu Şekil39'da verilmiştir. Spektrumda, DEBUDA molekülünde görülmeyen 3191  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik hidroksamat N-H grubuna aittir. Ayrıca, 1724  $\text{cm}^{-1}$ 'deki ester karbonil (C=O) grubuna ait pik kaybolmakta ve amidik ve hidroksamat karbonil (C=O) gruplarına ait pikler birleşerek 1646  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülmektedir. Bu bulgular esterleşmenin ve hidroksamik asite dönüşümün gerçekleştiğini göstermektedir.

BUDAH-Metal komplekslerine ait IR spektrumları Şekil 40-44'de ve IR verileri toplu olarak Tablo 2'de verilmiştir. Komplekslerde, hidroksamat N-H grubuna ait pikler 3260-3210  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde, karbonil grubuna ait pikler 1620-1600  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde gözlenmiştir. Karbonil piklerinin bu bölgede gözlenmesi ve N-H piklerinin varlığı ligantın enol formunda değilde keto formunda kompleksleştiğini ve karbonil oksijeninin de koordinasyona katıldığını göstermektedir.

#### 4.1.3. NMR Spektroskopisi Çalışmaları

Bileşiklerin NMR spektrumları bütün olarak ve bölgelere ayrılarak ayrı ayrı verilmiştir. Karşılaştırma yapmak ve piklerin hangi gruba ait olduğunu tam olarak belirlemek için MestreNova programından elde edilen teorik sonuçlar da spektrumların altında verilmiştir.

DEBUDA ve BUDAHA bileşiklerinin NMR verileri toplu olarak Tablo 3-4'te verilmiştir. Bu bulgular hedeflenen yapıların oluştuğunu doğrulamaktadır.

DEBUDA molekülüne ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumları Şekil45-48'de verilmiştir. Spektrumda, aromatik halkaya bağlı 4 hidrojene karşılık gelen pikler 8,1-7,3 ppm arasında ikili ve üçlü olarak, asetat metilen ( $-\text{CH}_2-$ ) grublarına ait 4 hidrojene karşılık

gelen pikler 4,98 ve 4,70 ppm'de tekli olarak, ester metilen ( $-\text{CH}_2-$ ) gruplarına ait 4 hidrojene karşılık gelen pik, 4,14 ppm'de dörtlü olarak ve ester metil ( $-\text{CH}_3$ ) grubuna ait 6 hidrojene karşılık gelen pik, 1,19 ppm'de üçlü olarak görülmektedir.

BUDAHA molekülüne ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu Şekil 51-53'te verilmiştir. Hidroksamik asit N-H ve O-H gruplarına ait pikler sırasıyla 10,75; 10,66 ve 8,99; 8,88 ppm'de adet tekli olarak görülmüştür. Konformer oluşmasından kaynaklanan 4 adet tekli pikler de sırasıyla 10,43; 10,26 ve 9,45; 9,37 ppm'de çıkmıştır. Teorik spektrumda piklerin tekli hali görülmekle birlikte kayma değerleri farklıdır ve konformer pikleri beklendiği gibi gözükmemektedir. Aromatik halkaya bağlı hidrojenlerden kaynaklanan ikili, üçlü ve çoklu pikler 8,05 ve 7,25 ppm aralığında gözlenmiştir. Benzourasil azotuna bağlı metilen ( $-\text{CH}_2-$ ) grublarının 4 hidrojenine karşılık gelen pikler 4,70 ve 4,46 ppm'de tekli olarak, konformer pikleri de 4,99 ve 4,78 ppm'de yine tekli olarak gözlenmiştir. Bu bulgular ve teorik spektrumla olan uyum hidroksamik asit oluşumunu doğrulamaktadır.

$^{13}\text{C}$ -NMR-APT spektrumlarında kuvarterner ve sekonder karbonlar bir yönde pik verirken tersiyer ve primer karbonlar ters yönde pik verirler. Bu veriler yapı tayininde  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarına göre daha kullanışlı olduğundan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları yerine  $^{13}\text{C}$ -NMR-APT spektrumları tercih edilmiştir. Moleküller ait  $^{13}\text{C}$ -NMR-APT spektrumları Şekil 49-50, 54-56'da verilmiştir.

DEBUDA molekülüne ait  $^{13}\text{C}$ -NMR-APT spektrumunda, 168,32; 168,12 ppm'de ester karbonil karbonlarına ait aşağı yönlü iki pik, 161,02; 150,58 ppm'de benzourasil karbonil karbonlarına ait aşağı yönlü iki pik, 140,12; 136,34; 128,58; 123,99; 115,18; 114,70 ppm'de aromatik halka karbonlarına ait aşağı ve yukarı yönlü 6 pik, 61,75; 61,57 ppm'de ester metilen karbonlarına ait aşağı yönlü iki pik, 45,28; 42,88 ppm'de asetat metilen karbonlarına ait aşağı yönlü iki pik ve 14,42 ppm'de ester metil karbonlarına ait yukarı yönlü bir pik gözlenmiştir. APT spektrumlarında kuvarterner ve sekonder karbonlar bir yönde pik verirken tersiyer ve primer karbonlar ters yönde pik verirler. Bu veriler ve teorik spektrum ile uyum hedeflenen ester ve hidroksamik asit bileşiklerinin oluşumunu doğrulamaktadır.

BUDAHA molekülüne ait  $^{13}\text{C}$ -NMR-APT spektrumunda, 163,99; 163,98 ppm'de hidroksamit karbonil karbonlarına ait aşağı yönlü iki pik, 161,43; 150,84 ppm'de benzourasil karbonil karbonlarına ait aşağı yönlü iki pik, 140,52; 135,85; 128,31; 123,56; 115,38; 115,02 ppm'de aromatik halka karbonlarına ait aşağı ve yukarı yönlü 6 pik, 44,66; 42,19 ppm'de asetat metilen karbonlarına ait aşağı yönlü iki pik gözlenmiş ve DEBUDA bileşiğinde gözlenen 61,75; 61,57 ppm'de ester metilen karbonlarına ait aşağı yönlü iki pik, 14,42 ppm'de ester metil karbonlarına ait yukarı yönlü bir pik kaybolmuştur.

Bu veriler ve teorik spektrum ile uyum hedeflenen ester ve hidroksamik asit bileşiklerinin oluşumunu doğrulamaktadır.

#### 4.1.4. Kütle Spektroskopisi Çalışmaları

DEBUDA ve BUDAHA moleküllerine ait Kütle Spektroskopisi verileri Tablo 5'te ve Kütle Spektrumları Şekil 57-58'de verilmiştir.

Dietil Benzourasildiasetat (DEBUDA) bileşiğinin sodyum tutarak iyonlaşmasıyla oluşan moleküler iyon piki  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 357,34 m/z değerinde, Benzourasildiasetohidroksamik asit (BUDAHA) bileşiğinin, sodyum tutarak iyonlaşmasıyla oluşan moleküler iyon piki  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 331,14 m/z değerinde görülmektedir.

Bu sonuçlar DEBUDA ve BUDAHA bileşiklerinin oluşumunu desteklemektedir.

#### 4.1.5. Termik Analiz Çalışmaları

$[\text{BUDAHA}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  bileşiğine ait termik analiz eğrileri Şekil 59'da görülmektedir. Bileşik ilk bozunma basamağında, 20–67 °C aralığında sahip olduğu 2 mol suyu kaybetmektedir. 2 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 10,9, hesaplanan kütle kaybı ise % 10,5 'dir. Susuz bileşik 174–583 °C sıcaklık aralığında 193 °C, 333 °C ve

505 °C’de üç ekzotermik pik vererek tamamen bozunmaktadır (gözlenen kütle kaybı %89,1 hesaplanan kütle kaybı % 89,5).

[Co(BUDAH)]·2,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri Şekil 60’ta görülmektedir. Kompleksin bozunmasına ait termik analiz eğrisinin ilk basamağında, 34–163 °C aralığında, % 11,8 kütle kaybı ile kompleksin sahip olduğu 2,5 mol su uzaklaşmaktadır (hesaplanan % 11,0). Susuz kompleks 164–524 °C sıcaklık aralığında 247 °C ve 478 °C de iki ekzotermik pik vererek bozunmakta ve son ürün olarak CoO oluşmaktadır (bulunan % 68,2 hesaplanan % 70,7). Gözlenen toplam ağırlık azalması (% 80,0) hesaplanan değer (% 81,7) ile uyumludur.

[Ni(BUDAH)]·2,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri Şekil 61’de verilmiştir. İlk basamak, 28–171 °C aralığında, % 10,8’lik kütle kaybı ile kompleksin sahip olduğu 2,5 mol suyun uzaklaştığı basamaktır (hesaplanan %11,0). Susuz kompleks, 172–531 °C sıcaklık aralığında 217°C ve 467 °C’de ekzotermik iki pik vererek bozunurken NiO oluşturmaktadır (bulunan % 69,6 hesaplanan % 70,8). Gözlenen ve hesaplanan toplam kayıp değerleri (% 80,4 ve % 81,8) uyum içerisindedir.

[Cu(BUDAH)]·1,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrileri Şekil 62’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 291 °C ve 417 °C’de iki ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak ta CuO oluşmaktadır (bulunan % 74,3 hesaplanan %73,2). Gözlenen toplam kayıp (% 80,1) hesaplanan değer ile (% 80,0) uyum içerisindedir.

[Zn(BUDAH)]·3H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 63’te görülmektedir. Termik analiz eğrisinde ilk olarak 25–138 °C aralığında kompleksin sahip olduğu 3 mol su kaybolmaktadır. 3 mol su kaybı ile gözlenen kütle kaybı % 10, hesaplanan kütle kaybı ise % 12,7’dir. Susuz kompleks, 139–489 °C sıcaklık aralığında bozunurken 291 °C ve 434 °C’de iki ekzotermik pik vermekte ve ZnO oluşturmaktadır (bulunan % 68,6 hesaplanan % 68,2).

[Cd(BUDAH)]·2,5H<sub>2</sub>O kompleksine ait termik analiz eğrisi Şekil 64’de görülmektedir. 25–171 °C aralığında kompleksin sahip olduğu 2,5 mol su uzaklaşmış ve % 10,0kütle kaybı gözlenmiştir (hesaplanan % 9,7). Susuz kompleks, 172–671 °C sıcaklık aralığında bozunurken 271 °C, 366 °C ve 510 °C’de üç ekzotermik pik vermekte ve kalan olarak da CdO oluşturmaktadır (bulunan % 61,4, hesaplanan % 62,7). Gözlenen toplam ağırlık azalması % 71,4’tür ve hesaplanan % 72,4 değeri ile uyum içerisinde dir.

Komplekslerin termik analiz sonuçları toplu olarak Tablo 6’da ve karşılaştırmalı TG eğrileri Şekil 65’de verilmiştir. Karşılaştırmalı TG eğrileri Metal/Ligant oranını doğrulamak amacıyla verilmiştir. Bu sonuçlar BUDAHA ve kompleksleri için önerilen yapıları doğrulamaktadır.

#### 4.1.6. Üreaz İnhibisyonu Çalışmaları

BUDAHA ve BUDAH–Metal komplekslerinin Üreaz enzimini inhibisyon kapasiteleri çalışılmıştır. Sonuçlar, Tablo 7’de verilmiştir. Ligantın seçilen konsantrasyon aralığında (1-250 µM) Üreaz inhibisyonuna sebep olmadığı komplekslerin ise seçilen standarttan (Asetohidroksamik asit) daha iyi Üreaz inhibisyon aktivitesi olduğu belirlenmiştir.

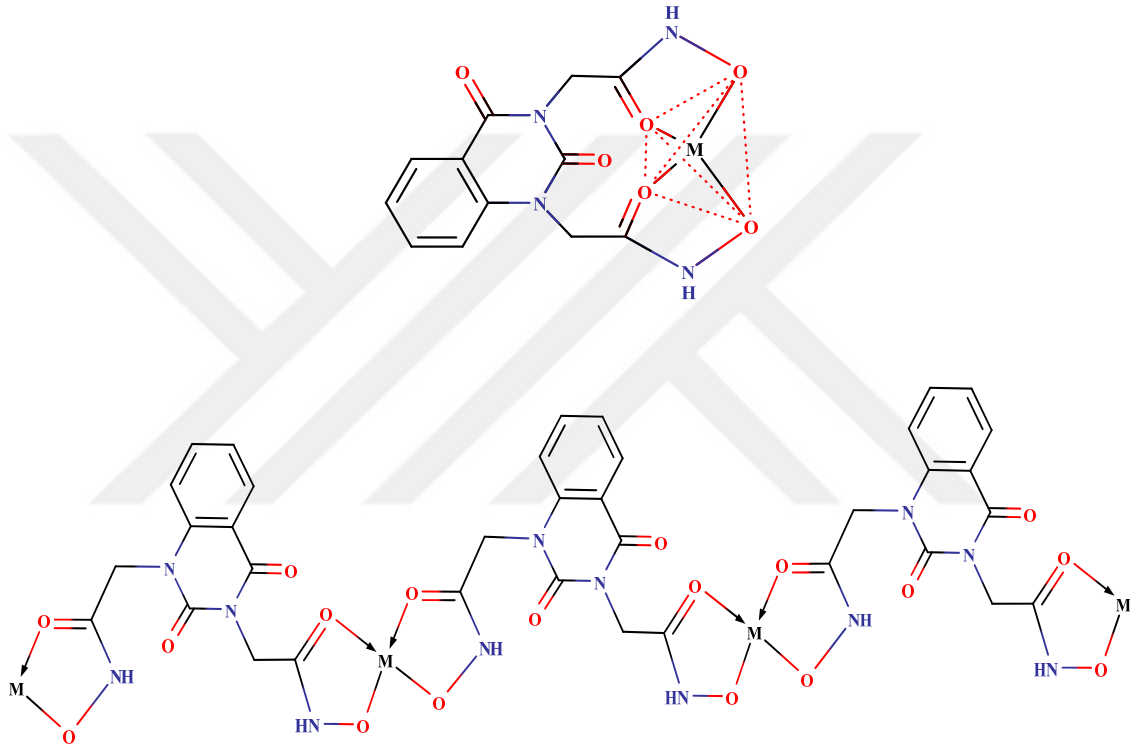
#### 4.2. Sonuç

Tez çalışması kapsamında literatürde bulunmayan dihidroksamat bileşiklerini sentezlenip açık yapıları, Elementel analiz, FTIR, Kütle, NMR spektroskopisi ve Termik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Başlangıç maddesi olarak benzourasilden yola çıkarak ilk basamakta dietilbenzourasildiasetat, ikinci basamakta ise Benzourasildiasetohidroksamik asit (BUDAHA) sentezlendi. Bu yeni hidroksamat ligant olarak kullanılarak bazı geçiş metal kompleksleri sentezlendi ve yapıları aydınlatıldı. Sentezlenen benzourasildiasetohidroksamat komplekslerinde metal/ligant (M/L) oranının 1/1 olduğu anlaşıldı. Komplekslerin IR spektrumlarında, ligantlara ait piklerdeki değişimlere

bakılarak kompleksleşmelerin hidroksamat oksijenleri ve hidroksamat karbonili (eksi yüklü ve karbonil oksijenleri) üzerinden olduğu belirlendi. Termik bozunmaları TG, DTG ve DTA teknikleriyle incelendi. Sıcaklık artışı ile birlikte komplekslerde öncelikle hidrat sularının uzaklaştığı ve ardından ligantın ayrıldığı ve metal oksitlerin oluştuğu anlaşıldı.

Elde edilen sonuçlara göre Şekil 66'daki yapılar önerildi.



**Şekil 66.** BUDAH–Metalkompleksleri için önerilen yapılar (Monomerik ve Polimerik).

## 5. ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında, literatüre yeni bir dihidroksamik asit ve 5 adet metal kompleksi olmak üzere toplam 6 adet yeni bileşik eklenmiştir. Sentezlenen bileşikler literatürde var olmayan orjinal bileşiklerdir. Bunların üreaz inhibisyon kapasiteleri incelenmiş ancak diğer inhibisyon çalışmaları yapılmamıştır. Bu bileşiklerin antimikrobiyal, antibakteriyal, antioksidan ve antikanser aktiviteleri çalışılarak tıbbi ve biyolojik sahalardaki kullanımı araştırılabilir.



## KAYNAKLAR

- Adams, R.L.P. and Lindsay, J., 1967.** Hydroxyurea. *Journal of Biological Chemistry*, 242(6), 1314–1317.
- Agrawal, Y.K. and Patel, S.A., 1980.** Hydroxamic acids: reagents for the solvent extraction and spectrophotometric determination of metals. *Reviews in Analytical Chemistry*, 4, 237–238.
- Agrawal, Y.K. and Roshania, R.D., 1980.** Non-aqueous titrimetric determination of N-p-chlorophenylbenzohydroxamic acids: visual and potentiometric titration in dimethylformamide. *Bulletin des Societes Chimiques Belges*, 89, 175–179.
- Almenara, J., Rosato, R. and Grant S., 2002.** Synergistic induction of mitochondrial damage and apoptosis in human leukemia cells by flavopiridol and the histone deacetylase inhibitor suberoylanilidehydroxamic acid. *Leukemia*, 16, 1331–1343.
- Braun, V., Pramanik, A., Gwinner, T., Köberle, M. and Bohn, E., 2009.** Sideromycins: tool and antibiotics. *Biometals*, 22, 3–13.
- Brown, D.A., Cuffe, L.P., Fitzpatrick, N.J. and Ryan, A.T., 2004a.** A DFT study of model complexes of zinc hydrolases and their inhibition by hydroxamic acids. *Inorganic Chemistry*, 43, 297–302.
- Brown, D.A., Glass, W.K., Fitzpatrick, N.J., Kemp, T.J., Errington, G.J., Haase, W., Karsten, F. and Mahdy, A.H., 2004b.** Structural variations in dinuclear model hydrolases and hydroxamate inhibitor models: synthetic, spectroscopic and structural studies. *Inorganica Chimica Acta*, 357, 1411–1436.
- Butler, L.M., Agus, D.B., Scher, H.I., Higgins, B., Rose, A., Cordon-Cardo, C., Thaler, H.T., Rifkind, R.A., Marks, P.A. and Richon, V.M., 2000.** Suberoylanilidehydroxamic Acid, An Inhibitor of Histone Deacetylase, Suppresses the Growth of Prostate Cancer Cells in Vitro and in Vivo. *Cancer Research*, 60, 5165–5170.
- Carvalho, C.C.R. and Fernandes, P., 2014.** Siderophores as “Trojan Horses”: tackling multidrug resistance. *Frontiers in Microbiology*, 5, 290–293. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00290
- Chen, D., Hackbarth, C., Ni ZJ, Wu C., Wang, W., Jain, R., He, Y., Bracken, K., Weidmann, B., Patel, D.V., Trias, J., White, R.J. and Yuan, Z., 2004.** Peptide deformylase inhibitors as antibacterial agents: identification of VRC3375, a proline-3-alkylsuccinyl hydroxamate derivative, by using an integrated combinatorial and medicinal chemistry approach. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48, 250–261.
- Connolly, P.J., Wetter, S.K., Beers, K.N., Hamel, S.C., Chen, R.H., Wachter, M.P., Ansell, J., Singer, M.M., Steber, M., Ritchie, D.M. and Argenti, D.C., 1999.**

N-hydroxyurea and hydroxamic acid inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 979–984.

**Deroanne, C.F., Bonjean, K., Servotte, S., Devy, L., Colige, A., Clausse, N., Blacher, S., Verdin, E., Foidart, J.M., Nusgens, B.V. and Castronovo, V., 2002.** Histone Deacetylases Inhibitors as Anti-Angiogenic Agents Altering Vascular Endothelial Growth Factor Signaling. *Oncogene*, Vol. 21, 427–436.

**Domingo, J.L., 1998.** Developmental toxicity of metal chelating agents. *Reproductive Toxicology*, 12, 499–510.

**Dooley, C.M., Devocelle, M., Mcloughlin, B., Nolan, K.B., Fitzgerald, D.J. and Sharkey, C.T., 2003.** A novel family of hydroxamate-based acylating inhibitors of cyclooxygenase. *Molecular Pharmacology*, 63, 450–455.

**Elford, H.L., 1968.** Effect of hydroxyurea on ribonucleotide reductase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 33(1), 129–135.

**Elford, H.L. and Riet B.V., 1985.** Inhibition of nucleoside diphosphate reductase by hydroxybenzohydroxamic acid derivatives. *Pharmacology & Therapeutics*, 29, 2, 239–254

**El Yazal, J. and Pang, Y.P., 2000.** Proton dissociation energies of zinc-coordinated hydroxamic acids and their relative affinities for zinc: insight into design of inhibitors of zinc-containing proteinases. *The Journal of Physical Chemistry B*, 104, 6499–6504.

**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.

**Fujita, S., Tanaka, M. and Arai, M., 2014.** Synthesis of quinazoline-2,4(1H,3H)-dione from carbon dioxide and 2-aminobenzonitrile using mesoporous smectites incorporating alkali hydroxide, *Catalysis Science & Technology*. 4, 1563-1569.

**Galli, M., Salmoiraghi, S., Golay, J., Gozzini, A., Crippa, C., Pescosta, N. and Rambaldi, A., 2010.** A phase II multiple dose clinical trial of histone deacetylase inhibitor ITF2357 in patients with relapsed or progressive multiple myeloma. *Annals of Hematology*, 89, 185–190.

**Griffith, D M., Szócs, B., Keogh, T., Suponitsky, K.Y. and 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, 763-769.

**Guerinot, M.L., 1994.** Microbial iron transport. *Annual Review of Microbiology*, 48, 743-772.

- Hidalgo, M. and Eckhardt, S.G., 2001.** Matrix metalloproteinase inhibitors: how can we optimize their development? *Journal of the National Cancer Institute*, 93, 178–193.
- Hider, R.C. and Kong, X., 2010.** Chemistry and biology of siderophores. *Natural Product Reports*, 27, 637–657.
- Huang, L. and Pardee, A. B., 2000.** Suberoylanilidehydroxamic Acid as a Potential Therapeutic Agent for Human Breast Cancer Treatment, *Molecular Medicine*, 6, 849–866.
- Jeng, A.Y. and De Lombaert, S., 1997.** Endothelin converting enzyme inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 3, 97–614.
- Joelle, R. and Philippe, B., 2016.** Inside HDACs with more selective HDAC inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 121, 451–483.
- Johnstone, R.W., 2002.** Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1, 287–299.
- Jung, M., 2001.** Inhibitors of histone deacetylase as new anticancer agents. *Current Medicinal Chemistry*, 8, 1505–1511.
- Kakkar, R. and Satya, P.G., 2013.** Hydroxamic acids. Springer, 978-3-642-38111-9, 19–53.
- Kelly, W.K., O'Connor, O.A. and Marks, P.A., 2002.** Histone deacetylase inhibitors: from target to clinical trials. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 11, 1695–1713.
- Krakoff, I.H., Brown, N.C. and Reichard, P., 1968.** Inhibition of ribonucleoside diphosphate reductase by hydroxyurea. *Cancer Research*, 28, 1559–1565.
- Kurzak, B., Farkas, E. and Glowiak, T., 1991.** X-Ray and potentiometric studies on a pentanuclear copper(II) complex with b-alaninehydroxamic acid. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 25, 163–167.
- Kurzak, B., Kurzak, K. and Jezierska, J., 1986.** Solution properties of Cu(II)-L-a-alaninehydroxamic acid. *Inorganica Chimica Acta*, 125, 77–82
- Kurzak, B., Kurzak, K. and Jezierska, J., 1987.** Solution properties of Cu(II) L-a-leucinehydroxamic acid. *Inorganica Chimica Acta*, 130, 189–193
- Leung, D., Abbenante, G. and Fairlie, D.P., 2000.** Protease inhibitors: current status and future prospects. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 305–341
- Lou, B. and Yang, K., 2003.** Molecular diversity of hydroxamic acids: Part II. Potential therapeutic applications. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 3, 609–620.

- Marks, P.A., Richon, V.M. and Rifkind, R.A., 2000.** Histone deacetylase inhibitors: inducers of differentiation or apoptosis of transformed cells. *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 1210–1216.
- Miethke, M. and Marahiel, M.A., 2007.** Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 71, 413–451.
- Miller, M.J., 1989.** Syntheses and therapeutic potential of hydroxamic acid based siderophores and analogues. *Chemical Reviews*, 89, 1563–1579.
- Mishra, H., Parrill, A.L. and Williamsom, J.S., 2002.** Three-dimensional quantitative structure-activity relationship and comparative molecular field analysis of dipeptide hydroxamic acid *Helicobacter pylori* urease inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46, 2613–2618.
- Mobley, H.L., Island, M.D. and Hausinger, R.P., 1995.** Molecular biology of microbial ureases. *Microbiological Reviews*, 59, 3, 451–480.
- Moore, E. C., 1969.** The effects of ferrous iron and dithioerythritol on inhibition by hydroxyurea of ribonucleotide reductase. *Cancer Research*, 29, 291–295
- Möllmann, U., Heinisch, L., Bauernfeind, A., Köhler, T. and Ankel-Fuchs, D., 2009.** Siderophores as drug delivery agents: application of the "Trojan Horse" strategy. *BioMetals*, 22, 615–624.
- Muri, E.M., Nieto, M.J., Sindelar, R.D. and Williamson, J.S., 2002.** Hydroxamic acids as pharmacological agents. *Current Medicinal Chemistry*, 9, 1631–1653.
- Muri, E.M.F., Mishra, H. and Avery, M.A., 2003.** Design and synthesis of heterocyclic hydroxamic acid derivatives as inhibitors of *Helicobacter pylori* urease. *Synthetic Communications*, 33, 1977–1995.
- Parvathy, S., Hussain, I., Karran, E.H., Turner, A.J. and Hooper, N.M., 1998.** Alzheimer's amyloid precursor protein alpha-secretase is inhibited by hydroxamic acid-based zinc metalloprotease inhibitors: similarities to the angiotensin converting enzyme secretase. *Biochemistry*, 37, 1680–1685.
- 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.
- Reichard, P. and Ehrenberg, A., 1983.** Ribonucleotide reductase—a radical enzyme. *Science*, 221, 514–519.
- Ruefli, A.A., Bernhard, D., Tainton, K.M., Smyth, M.J. and Johnstone, R.W., 2002.** Suberoylanilidehydroxamic Acid Overcomes Multidrug Resistance and Induces Cell Death in P-Glycoprotein-Expressing Cells, *International Journal of Cancer*, 99, 292–298.

- Shingledecker, K., Jiang, S. and Paulus, H., 2000.** Reactivity of the cysteine residues in the protein splicing active center of the Mycobacterium tuberculosis RecA intein. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 375, 138–144.
- Scolnick, L. R., Adrienne M. Clements, John Liao, Lori Crenshaw, Mark Hellberg, Jesse May, Tom R. Dean, and David W. Christianson, 1997.** Novel Binding Mode of Hydroxamate Inhibitors to Human Carbonic Anhydrase II, *Journal of American Chemical Society*, 119, 850-851
- Stearns, B., Losee, K.A. and Bernstein, J., 1963.** Hydroxyurea. A new type of potential antitumor agent. *Journal of Medicinal Chemistry*, 6(2), 201–201.
- Szekeres, T., Fritzer-Szekeres, M. and Elford, H.L. 1997.** The enzyme ribonucleotide reductase: target for antitumor and anti-HIV therapy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 34, 503–528.
- Tang, S., Bhatia, B., Maldonado, C.J., Yang, P., Newman, R.A., Liu, J., Chandra, D., Traag, J., Klein, R.D., Fischer, S.M., Chopra, D., Shen, J., Zhau, H.E., Chung, L.W. and Tang, D.G., 2002.** Evidence that Arachidonate 15-lipoxygenase 2 is a Negative Cell-cycle Regulator in Normal Prostate Epithelial Cells, *Journal of Biological Chemistry*, 18, 16189–16201.
- 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, 122–133.
- Tihan, T., Elford, H.L. and Cory, J.G. 1991.** Studies on the mechanisms of inhibition of L1210 cell growth by 3,4-dihydroxybenzohydroxamic acid and 3,4-dihydroxybenzamidoxime. *Advances in Enzyme Regulation*, 31, 71–83.
- Torres, G., 1995.** Hydroxyurea, a potential new anti-HIV agent. *GMHC Treat Issues*, 9, 7–9.
- Tsukamoto, K., Itakura, H., Sato, K., Fukuyama, K., Miura, S., Takahashi, S., Ikezawa, H. and Hosoya, T., 1999.** Binding of salicylhydroxamic acid and several aromatic donor molecules to *Arthromyces ramosus* peroxidase, investigated by X-ray crystallography, optical differencespectroscopy, NMR relaxation, molecular dynamics, and kinetics. *Biochemistry*, 38, 12558–12568.
- Ün R., 1990.** *Organik Kimya*, İstanbul Üniversitesi yayını, s. 273.
- Valapour, M., Gou, J., Schroeder, J.T., Keen, J., Cianferoni, A., Casolaro, V. and Georas, S.N., 2002.** Histone deacetylation inhibits IL4 gene expression in T cells. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109, 238–245.
- Veale, D., Carmichael, J., Cantwell, B., Elford, H., Blackie, R., Kerr, D., Kaye, S. and Harris, A., 1988.** A phase 1 and pharmacokinetic study of didox: a ribonucleotide reductase inhibitor. *British Journal of Cancer*, 58, 1, 70-78.

- 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.
- Weisburger, J.H. and Weisburger, E.K., 1973.** Formation and pharmacological, toxicological, and pathological properties of hydroxylamines and hydroxamic acids. *Pharmacological Reviews*, 25, 1–66.
- Wencewicz, T.A., Möllmann, U., Long, T.E. and Miller, M.J., 2009.** Is drug release necessary for antimicrobial activity of siderophore-drug conjugates? Syntheses and biological studies of the naturally occurring salmycin “Trojan Horse” antibiotics and synthetic desferridanoxamine-antibiotic conjugates. *Biometals*, 22, 633–648.
- Wencewicz, T.A. and Miller, M.J., 2013.** Biscatecholate-Monohydroxamate Mixed Ligand Siderophore-Carbacephalosporin Conjugates are Selective Sideromycin Antibiotics that Target *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(10), 4044–4052.
- Yang, P. and Chang, C.I., 2012.** Synthesis and biological evaluation of ortho-Aryl N-hydroxycinnamides as potent histone deacetylase (HDAC) 8 isoform-selective inhibitors. *ChemMedChem* 7, 1815–1824.
- Young, C.W. and Hodas, S., 1964.** Hydroxyurea: inhibitory effect on DNA metabolism. *Science*, 146(3648), 1172–1174.
- Zhang, J., Ouyang, W., Li, J., Zhang, D. Yu, Y., Wang Y., Li, X. And Huang C., 2012** Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) inhibits EGF-induced cell transformation via reduction of cyclin D1 mRNA stability, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 263, 218–224.
- Zhang, Y., Li, D., Houtman., J.C., Witiak, D.T., Seltzer, J., Bertics, P.J. and Lauhon, C.T., 1999.** Design, combinatorial chemical synthesis and in vitro characterization of novel urea based gelatinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9, 2823–2826.

## ÖZGEÇMİŞ

20.05.1986 tarihinde Sivas'ın Kangal ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Sivas Havuz ilköğretim okulunda, Liseyi İstanbul Hacı Sabancı Lisesi'nde tamamladı. 2005 yılında kazandığı Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nden 2009 yılında mezun oldu. 2011 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda başladığı Yüksek Lisans öğrenimine halen devam etmektedir. 2009-2018 yılları arasında Deva Holding A.Ş. firmasında Ar-Ge bölümünde analitik geliştirme ve formülasyon geliştirme uzmanı olarak çalıştı. 2018 yılı itibarı ile Farma-Tek A.Ş. firmasında Ar-Ge yöneticisi olarak görev yapmaktadır. İyi seviyede İngilizce bilen Akif Erdoğan evli ve 2 çocuk babasıdır.