

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İMİT TÜREVİ HİDROKSAMİK ASİTLERİN VE
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

İSMAİL HAKKI USTA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FATİH YILMAZ

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

RİZE-2018

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İMİT TÜREVİ HİDROKSAMİK ASİTLERİN VE KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

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

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

İmzası




Doç. Dr. Ferhat KALAYCI
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

ÖNSÖZ

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

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

Laboratuvar çalışmalarım boyunca katkı ve desteklerinden dolayı hocalarım Sayın Doç. Dr. Selçuk DEMİR'e, Sayın Doç. Dr. Hakkı Türker AKÇAY'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Kaan KARAOĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa EMİRİK'e ve diğer Öğretim Üyesi ve elemanlarına, ayrıca çalışma arkadaşlarım Kimyager Kübra TÜFEKÇİ ve Şafak CAM'a teşekkür ederim.

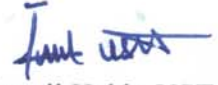
Tirosinaz enzim inhibisyon çalışmalarında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem FAİZ'e yapmış oldukları katkı ve anlayıştan dolayı çok teşekkür ederim.

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

İsmail Hakkı USTA

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “İmit Türevi Hidroksamik Asitlerin ve Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu” başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. 06/02/2018



İsmail Hakkı USTA

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

ÖZET

İMİT TÜREVİ HİDROKSAMİK ASİTLERİN VE KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

İsmail Hakkı USTA

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

Bu çalışmada, başlangıç maddesi olarak düşük molekül ağırlıklı imit bileşikleri olan ftalimit ve sakkarin molekülleri kullanılarak 3 yeni hidroksamat ve metal kompleksleri sentezlenmiş ve karakterizasyonu yapılmıştır. Bu amaçla, başlangıç maddelerinin etil ftalimit-N-asetat, etil sakkarin-N-asetat ve etil sakkarin-N-bütanoat esterleri sentezlenerek ftalimit-N-asetohidroksamik asit, sodyum sakkarin-N-asetohidroksamat ve sodyum sakkarin-N-bütanohidroksamat tuzlarına dönüştürüldü. İkinci aşamada ise sentezlenen ligantlar ile metal sülfat tuzlarının reaksiyonu ile karşılık gelen metal kompleksleri hazırlandı. Sentezlenen ligantların ve komplekslerin yapıları, elementel analiz, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Kütle spektroskopileri ve termik analiz çalışmalarıyla aydınlatıldı. Ayrıca komplekslerin manyetik duyarlılıkları ölçülerek spin manyetik momentleri hesaplandı.

Çalışmalar sonucunda, metal:ligant oranları; ftalimit-N-asetohidroksamik asit ve sodyum sakkarin-N-asetohidroksamat tuzu komplekslerinde ve sodyum sakkarin-N-bütanohidroksamat tuzunun Cu ve Zn komplekslerinde 1:1; sodyum sakkarin-N-bütanohidroksamat'ın Ni ve Cd komplekslerinde 1:2 olarak bulundu. Kompleksler farklı sayılarda su molekülü içerdikleri bulundu.

Sentezlenen ligantların, tirozinaz enzimine karşı yüksek olmasa da inhibisyon etkisine sahip oldukları belirlendi.

2018, 100 sayfa

Anahtar Kelimeler: Hidroksamik Asit, Metal Kompleks, Anti Kanser, Tirozinaz İnhibisyonu

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF IMIDE-DERIVED HYDROXAMIC ACIDS AND THEIR COMPLEXES

İsmail Hakkı USTA

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

In this study, 3 new hydroxamates and metal complexes were synthesized and characterized by using phthalimide and saccharin molecules which are low molecular weight imide compounds as a starting material. For this purpose, ethyl phthalimide-N-acetate, ethyl saccharin-N-acetate and ethyl saccharin-N-butanolate esters of the starting materials were synthesized and converted to phthalimide-N-acetohydroxamic acid, sodium saccharin-N-acetohydroxamate and sodium saccharin-N-butanohydroxamate salts. In the second step, corresponding metal complexes were prepared by reaction of the synthesized ligands with metal sulfate salts. The structures of the synthesized ligands and complexes were characterized by elemental analysis, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, mass spectroscopy and thermal analysis studies. In addition, spin magnetic moments were calculated by measuring the magnetic susceptibilities of the complexes.

As a result, metal:ligand ratios were found as 1:1 in the complexes of phthalimide-N-acetohydroxamic acid, saccharin-N-acetohydroxamate and Cu and Zn complexes of saccharin-N-butanohydroxamate, 1:2 in Ni and Cd complexes of saccharin-N-butanohydroxamate. The complexes contain different numbers of water molecules.

It was determined that the synthesized ligands had an inhibitory effect, although not high, against the tyrosinase enzyme.

2018, 100 pages

Keywords: Hydroxamic Acid, Metal Complexes, Anti Cancer, Tyrosinase Inhibition

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	XII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Hidroksamik Asitler	1
1.2.1. Hidroksamik Asitlerin Sentez Yöntemleri	3
1.2.1.1. Esterlerden Hidroksamik Asit Sentezi.....	3
1.2.1.2. Karboksilli Asitlerden Hidroksamik Asit Sentezi	4
1.2.2. Hidroksamik Asitlerin Tanınma Reaksiyonu	4
1.2.3. Hidroksamik Asitlerin Asitliği	5
1.2.4. Hidroksamik Asitlerin Kullanım Alanları	7
1.2.4.1. Hidroksamik Asitlerin Enzim İnhibitörü Olarak Kullanımı.....	7
1.2.4.2. Sideroforlar	15
1.2.5. Hidroksamik Asitlerin Ligant Özellikleri ve Metal Kompleksleri.....	17
1.3. Sentezde Kullanılan Başlangıç Maddeleri.....	21
1.3.1. Sakkarin	21
1.3.2. Ftalimit.....	23
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	26
2.1. Deneysel Teknikler	26
2.1.1. Elementel Analiz	26
2.1.2. İnfrared (IR) Spektroskopisi	26
2.1.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	27
2.1.4. Kütle Spektrometresi	28
2.1.5. Termal Analiz	29
2.1.6. Manyetik Duyarlılık	30

2.2.	Materyal.....	31
2.3.	Kullanılan Cihazlar.....	31
2.4.	Çalışmanın Amacı	32
2.5.	Ligantların Sentezi.....	32
2.5.1.	Etil Ftalimit-N-asetat Sentezi	32
2.5.2.	Ftalimit-N-asetohidroksamik Asit Sentezi	33
2.5.3.	Etil Sakkarin-N-asetat Sentezi.....	33
2.5.4.	Sakkarin-N-asetohidroksamik Asit Sentezi.....	34
2.5.5.	Etil Sakkarin-N-bütanoat Sentezi	34
2.5.6.	Sakkarin-N-bütanohidroksamik Asit Sentezi	34
2.6.	Metal Komplekslerinin Hazırlanışı	35
2.7.	Ligantların Tirosinaz İnhibisyonu Çalışması	35
3.	BULGULAR	36
3.1.	Elementel Analiz Çalışmaları	36
3.2.	İnfrared (IR) Spektrum Çalışmaları.....	38
3.3.	¹ H ve ¹³ C NMR Spektrum Çalışmaları.....	52
3.4.	Kütle Spektrum Çalışmaları	58
3.5.	Manyetik Duyarlılık Çalışmaları	61
3.6.	Termik Analiz Çalışmaları	63
3.7.	Tirosinaz İnhibisyonu Çalışması	70
4.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR	71
4.1.	Ftalimit-N-asetohidroksamik Asit Ligant ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu	71
4.1.1.	Elementel Analiz Sonuçları	71
4.1.2.	İnfrared (IR) Spektroskopisi Sonuçları.....	71
4.1.3.	¹ H ve ¹³ C NMR Spektroskopisi Sonuçları.....	73
4.1.4.	Kütle Spektroskopisi Sonuçları	74
4.1.5.	Manyetik Moment Sonuçları	75
4.1.6.	Termik Analiz Sonuçları	75
4.2.	Sakkarin-N-asetohidroksamik Asit Ligant ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu	78
4.2.1.	Elementel Analiz Sonuçları	78
4.2.2.	İnfrared (IR) Spektroskopisi Sonuçları.....	78

4.2.3.	^1H ve ^{13}C NMR Spektroskopisi Sonuçları.....	80
4.2.4.	Kütle Spektroskopisi Sonuçları	81
4.2.5.	Manyetik Moment Sonuçları	81
4.2.6.	Termik Analiz Sonuçları	82
4.3.	Sakkarin-N-bütanohidroksamik Asit Ligant ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu	85
4.3.1.	Elementel Analiz Sonuçları	85
4.3.2.	İnfrared (IR) Spektroskopisi Sonuçları.....	85
4.3.3.	^1H ve ^{13}C NMR Spektroskopisi Sonuçları.....	86
4.3.4.	Kütle Spektroskopisi Sonuçları	88
4.3.5.	Manyetik Moment Sonuçları	89
4.3.6.	Termik Analiz Sonuçları	89
4.4.	Sentezlenen Ligantların Tirosinaz İnhibisyon Sonuçları.....	92
5.	ÖNERİLER	93
	KAYNAKLAR	94
	ÖZGEÇMİŞ	100

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	a) Amitlerin genel formülü b) Hidroksamik asitlerin genel formülü.....	1
Şekil 2.	Blatt yöntemiyle hidroksamik asit sentezi	3
Şekil 3.	Hidroksamik asit reaksiyonun pH'a bağlı oluşumu	3
Şekil 4.	KCN katalizörlüğünde esterden hidroksamik asit sentezi	4
Şekil 5.	Karboksilli asitlerden anhidrit ara ürünlü hidroksamik asit sentezi.....	4
Şekil 6.	Hidroksamik asitlerin tanınma reaksiyonu	5
Şekil 7.	EC kodlarının sınıflandırılması.....	7
Şekil 8.	HAT ve HDAC lizin etkileşimi	8
Şekil 9.	HAT, HDAC ve HDACi arasındaki ilişki	9
Şekil 10.	TSA ve SAHA moleküllerinin açık yapısı	10
Şekil 11.	HDACi kısımları ve HDAC ve HDACi etkileşimi.....	11
Şekil 12.	Üreaz kataliz mekanizması	12
Şekil 13.	Üreaz enziminin 3 boyutlu yapısı	12
Şekil 14.	Lipazın 3 boyutlu yapısının şematik görünümü	13
Şekil 15.	Tirosinaz kataliz reaksiyonu	14
Şekil 16.	<i>Agaricus bisporus</i> tirosinazın bakır bağlama bölgesi.....	15
Şekil 17.	Siderofor bileşik örnekleri	16
Şekil 18.	Siderofor demir kompleksinin hücre içine alınma mekanizması.....	16
Şekil 19.	Hidroksamik asitlerin tautomerik yapıları (a) keto b) enol formu)	17
Şekil 20.	M^{2+} hidroksamik asit kompleksinin yapısı	17
Şekil 21.	Enol formundaki hidroksamik asidin metal kompleksinin yapısı	18
Şekil 22.	Hidroksamik asitlerin metal bağlanması.....	18
Şekil 23.	Hidroksamik asit metal kompleksleri	20
Şekil 24.	Sakkarin ve ftalimit moleküllerinin açık yapısı	21
Şekil 25.	Sakkarin molekülünün açık yapısı	21
Şekil 26.	a) Sakkarin b) Sakkarin Na Tuzu molekülleri	22
Şekil 27.	Sakkarinin toluenden sentezi	23
Şekil 28.	İmit fonksiyonel grubu.....	23
Şekil 29.	Çok bilinen halkalı imitler	24
Şekil 30.	Ftalimit molekülünün açık yapısı	24
Şekil 31.	Ftalimit'in ftalik anhidrit molekülünden sentezi	25

Şekil 32.	Çeşitli fonksiyonel grupların absorbladıkları frekans aralıkları	27
Şekil 33.	Bazı grupların ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma aralıkları.....	28
Şekil 34.	Etil ftalimit-N-asetat sentezi	32
Şekil 35.	Ftalimit-N-asetohidroksamik asit sentezi	33
Şekil 36.	Etil sakkarin-N-asetat sentezi	33
Şekil 37.	Sodyum sakkarin-N-asetohidroksamat tuzu sentezi	34
Şekil 38.	Etil sakkarin-N-bütanoat Sentezi	34
Şekil 39.	Sodyum sakkarin-N-bütanohidroksamat tuzu sentezi	35
Şekil 40.	Ftalimit molekülüne ait IR spektrumu	38
Şekil 41.	EFIA molekülüne ait IR spektrumu.....	38
Şekil 42.	FIAHA molekülüne ait IR spektrumu	39
Şekil 43.	FI, EFIA ve FIAHA moleküllerine ait IR spektrum karşılaştırılması	39
Şekil 44.	$[\text{Ni}(\text{FIAH})(\text{OH})]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu	40
Şekil 45.	$[\text{Cu}(\text{FIAH})(\text{OH})]\cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu	40
Şekil 46.	$[\text{Zn}(\text{FIAH})(\text{OH})]\cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu	41
Şekil 47.	$[\text{Cd}(\text{FIAH})(\text{OH})]\cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu	41
Şekil 48.	FIAH–M komplekslerinin IR spektrum karşılaştırılması	42
Şekil 49.	Sakkarin molekülüne ait IR spektrumu	42
Şekil 50.	ESacA molekülüne ait IR spektrumu.....	43
Şekil 51.	SacAH–Na molekülüne ait IR spektrumu	43
Şekil 52.	Sac, ESacA ve SacAH–Na moleküllerine ait IR spektrum karşılaştırılması	44
Şekil 53.	$[\text{Ni}(\text{SacAH})(\text{OH})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu.....	44
Şekil 54.	$[\text{Cu}(\text{SacAH})(\text{OH})]\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu	45
Şekil 55.	$[\text{Zn}(\text{SacAH})(\text{OH})]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu	45
Şekil 56.	$[\text{Cd}(\text{SacAH})(\text{OH})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu	46
Şekil 57.	SacAH–M komplekslerine ait IR spektrumları karşılaştırılması	46
Şekil 58.	Sakkarin molekülüne ait IR spektrumu	47
Şekil 59.	ESacB molekülüne ait IR spektrumu.....	47
Şekil 60.	SacBH–Na molekülüne ait IR spektrumu.....	48
Şekil 61.	Sac, ESacB ve SacBH-Na moleküllerine ait IR spektrumları	48
Şekil 62.	$[\text{Ni}(\text{SacBH})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu	49
Şekil 63.	$[\text{Cu}(\text{SacBH})(\text{OH})]\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu	49

Şekil 64.	[Zn(SacBH)(OH)]·H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu.....	50
Şekil 65.	[Cd(SacBH) ₂]·2H ₂ O kompleksine ait IR spektrumu	50
Şekil 66.	SacBH–M komplekslerine ait IR spektrum karşılaştırılması.....	51
Şekil 67.	EFIA molekülüne ait ¹ H–NMR spektrumu	52
Şekil 68.	FIAHA molekülüne ait ¹ H–NMR spektrumu	52
Şekil 69.	EFIA molekülüne ait ¹³ C–NMR spektrumu	53
Şekil 70.	FIAHA molekülüne ait ¹³ C–NMR spektrumu	53
Şekil 71.	ESacA molekülüne ait ¹ H–NMR spektrumu	54
Şekil 72.	ESacA molekülüne ait ¹³ C–NMR spektrumu	54
Şekil 73.	ESacA molekülüne ait ¹³ C–NMR spektrumu çözücü bölgesi	55
Şekil 74.	SacAH–Na molekülüne ait ¹ H–NMR spektrumu	55
Şekil 75.	SacAH–Na molekülüne ait ¹³ C–NMR spektrumu	56
Şekil 76.	ESacB molekülüne ait ¹ H–NMR spektrumu	56
Şekil 77.	ESacB molekülüne ait ¹³ C–NMR spektrumu	57
Şekil 78.	SacBH–Na molekülüne ait ¹ H–NMR spektrumu	57
Şekil 79.	SacBH–Na molekülüne ait ¹³ C–NMR spektrumu	58
Şekil 80.	EFIA molekülüne ait kütle spektrumu.....	58
Şekil 81.	FIAHA molekülüne ait kütle spektrumu	59
Şekil 82.	ESacA molekülüne ait kütle spektrumu.....	59
Şekil 83.	SacAH–Na molekülüne ait kütle spektrumu	60
Şekil 84.	ESacB molekülüne ait kütle spektrumu.....	60
Şekil 85.	SacBH–Na molekülüne ait kütle spektrumu.....	61
Şekil 86.	[Ni(FIAH)(OH)]·2,5H ₂ O kompleksine ait termik analiz eğrileri	63
Şekil 87.	[Cu(FIAH)(OH)]·H ₂ O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	63
Şekil 88.	[Zn(FIAH)(OH)]·H ₂ O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	64
Şekil 89.	[Cd(FIAH)(OH)]·H ₂ O kompleksine ait termik analiz eğrileri.....	64
Şekil 90.	FIAH-M komplekslerine ait TG eğrilerinin karşılaştırılması	65
Şekil 91.	[Ni(SacAH)(OH)]·3H ₂ O molekülüne ait termik analiz eğrileri.....	65
Şekil 92.	[Cu(SacAH)(OH)]·1,5H ₂ O molekülüne ait termik analiz eğrileri	66
Şekil 93.	[Zn(SacAH)(OH)]·2,5H ₂ O molekülüne ait termik analiz eğrileri	66
Şekil 94.	[Cd(SacAH)(OH)]·2H ₂ O molekülüne ait termik analiz eğrileri.....	67
Şekil 95.	SacAH–M komplekslerine ait TG eğrilerinin karşılaştırılması	67

Şekil 96.	[Ni(SacBH) ₂].3H ₂ O molekülüne ait termik analiz eğrileri	68
Şekil 97.	[Cu(SacBH)(OH)].0,5H ₂ O molekülüne ait termik analiz eğrileri	68
Şekil 98.	[Zn(SacBH)(OH)].H ₂ O molekülüne ait termik analiz eğrileri	69
Şekil 99.	[Cd(SacBH) ₂].2H ₂ O molekülüne ait termik analiz eğrileri	69
Şekil 100.	SacBH–M komplekslerine ait TG eğrilerinin karşılaştırılması	70
Şekil 101.	FIAH–M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Ni, Zn, Cd)	77
Şekil 102.	FIAH–M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Cu).....	77
Şekil 103.	SacAH–M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Ni, Zn ve Cd)	84
Şekil 104.	SacAH–M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Cu).....	84
Şekil 105.	SacBH-M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Zn).....	91
Şekil 106.	SacBH-M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Cu)	91
Şekil 107.	SacBH-M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Ni ve Cd).....	91

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Bazı hidroksamik asit molekülleri ve açık yapıları	2
Tablo 2.	Bazı Hidroksamik Asitlerin pK_a Değerleri.....	6
Tablo 3.	Sakkarin ve sodyum tuzunun fiziksel özellikleri	22
Tablo 4.	Ftalimit'in fiziksel özellikleri	24
Tablo 5.	Proton ve nötron sayılarına göre atom çekirdekleri	27
Tablo 6.	FIAHA ve metal kompleksleri için elementel analiz sonuçları	36
Tablo 7.	SacAH–Na ve metal kompleksleri için elementel analiz sonuçları	37
Tablo 8.	SacBH–Na ve metal kompleksleri elementel analiz sonuçları.....	37
Tablo 9.	FIAH–M komplekslerinin manyetik özellikleri	61
Tablo 10.	SacAH–M komplekslerinin manyetik özellikleri.....	62
Tablo 11.	SacBH–M komplekslerinin manyetik özellikleri	62
Tablo 12.	Sentezlenen ligantların tirozinaz inhibisyon verileri	70
Tablo 13.	FIAHA ve komplekslerine ait önemli IR spektrum pikleri	72
Tablo 14.	EFIA ve FIAHA bileşiklerine ait 1H –NMR kimyasal kayma değerleri.....	74
Tablo 15.	EFIA ve FIAHA bileşiklerine ait ^{13}C –NMR kimyasal kayma değerleri.....	74
Tablo 16.	FIAH-M kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG, DTA)	76
Tablo 17.	SacAH-Na ve metal komplekslerine ait önemli IR spektrum pikleri.....	79
Tablo 18.	ESacA ve SacAH–Na bileşiklerine ait 1H –NMR spektrum pikleri	81
Tablo 19.	ESacA ve SacAH–Na bileşiklerine ait ^{13}C –NMR spektrum pikleri	81
Tablo 20.	SacAH-M kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG, DTA)	83
Tablo 21.	SacBH-Na ve metal komplekslerine ait önemli IR spektrum pikleri.....	86
Tablo 22.	ESacB ve SacBH-Na bileşiklerine ait 1H –NMR spektrum pikleri.....	88
Tablo 23.	ESacB ve SacBHA bileşiklerine ait ^{13}C –NMR spektrum pikleri.....	88
Tablo 24.	SacBH-M kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG, DTA)	90

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

HAT	Histonasetiltransferaz
HDAC	Histondeasetilaz
HDACi	Histondeasetilaz İnhibitörü
TSA	Trikostatin A
SAHA	Varinostat (Süberoilanilithidroksamik Asit)
TYR	Tirosinaz Geni
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	N,N-dimetilformamit
pK _a	Asit Ayrışma Sabitinin (-) Logaritması
ppm	Milyonda Kısım
µl	Mikrolitre
dk.	Dakika
g	Gram
mmol	Milimol
m/z	Kütle/Yük
°C	Santigrat Derece
IR	Infrared Spektroskopisi
MS	Kütle Spektrometresi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
q	Quartet
s	Singlet
t	Triplet
td	Tripletin Dubleti
M	Metal
FI	Ftalimit
EFIA	Etil Ftalimit-N-asetat
FIAHA	Ftalimit-N-asetohidroksamik Asit
FIAH-Na	Sodyum Ftalimit-N-asetohidroksamit

Sac	Sakkarin
ESacA	Etil Sakkarin-N-asetat
ESacB	Etil Sakkarin-N-bütanoat
SacAHA	Sakkarin-N-asetohidroksamik Asit
SacBHA	Sakkarin-N-bütanohidroksamik Asit
SacAH-Na	Sodyum Sakkarin-N-asetohidroksamat
SacBH-Na	Sodyum Sakkarin-N-bütanohidroksamat

1. GENEL BİLGİLER

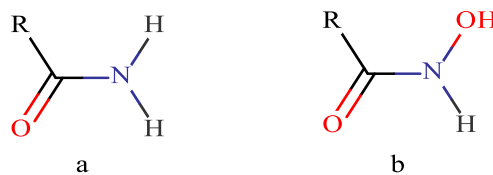
1.1. Giriş

Koordinasyon bileşikleri, bir merkez atomuna belirli bir geometriyle bağlı ligant adı verilen iyon veya moleküllerce oluşturulan bileşiklerdir. Ligantlar, en az bir bağ yapmamış elektron çiftine sahip lewis bazı olarak davranan iyon veya moleküllerdir. Ligantlara Cl^- , CN^- ve I^- gibi iyonlar ve NH_3 , HO ve $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ gibi elektron çifti içeren moleküller örnek olarak verilebilir. Metal katyonuna kimyasal bağlarla direkt olarak bağlı ligantların oluşturduğu bölgeye birinci koordinasyon küresi denir. İlk koordinasyon küresindeki ligantların sayısına, kompleksin koordinasyon sayısı (KS) denir ve birden on ikiye kadar değişen sayılar olabilir.

Endüstriyel üretimde ürünlerin daha hızlı ve kolay üretilmesi amacıyla günümüzde birçok organik veya inorganik elementler içeren molekül kompleksleri katalizör olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı metal iyonları insan vücudunda ligant özelliği taşıyan moleküllerle kompleks halde bulunmaktadır. Hidroksamik asitler de kompleks oluşturma yatkınlıklarından dolayı önemli ligantlardır.

1.2. Hidroksamik Asitler

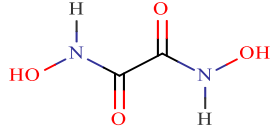
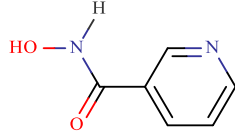
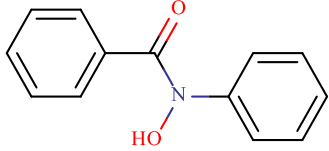
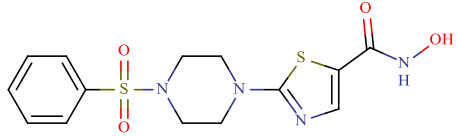
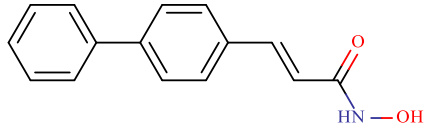
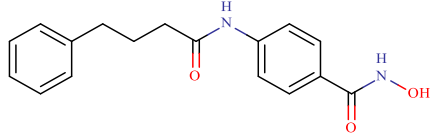
Hidroksamik asitler, $(-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH})$ kapalı formülüne sahip organik bileşiklerin bir sınıfıdır. Amitlerdeki $-\text{NH}_2$ grubunun bir hidrojeni yerine hidroksil $(-\text{OH})$ grubunun gelmesiyle hidroksamik asitler oluşur ve moleküldeki $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}_2$ grubu amiti (Şekil 1.a) ve N-O-H grubu (Şekil 1.b) asidi temsil ettiğinden bu bileşik hidroksamik asit ya da hidroksamik asit olarak adlandırılır. Amitlerin hidroksamik asitlere dönüşümü gibi hidroksamik asitlerde tekrar amitlere dönüşebilirler (Lossen, 1869).



Şekil 1. a) Amitlerin genel formülü b) Hidroksamik asitlerin genel formülü

Bazı hidroksamik asit moleküllerinin özel adları, kapalı ve açık yapıları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Bazı hidroksamik asit molekülleri ve açık yapıları

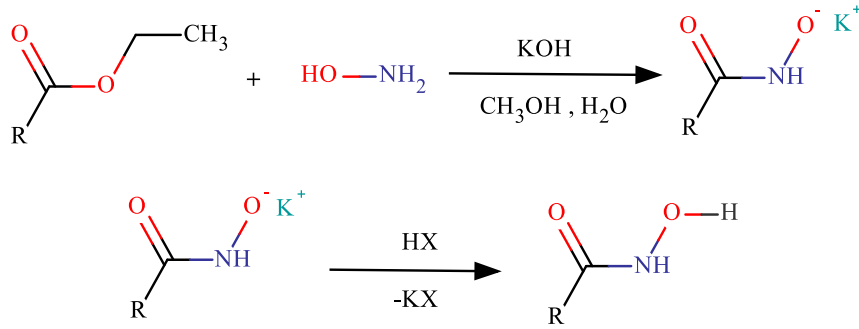
Özel Adları	Kapalı Formülü	Açık Yapısı
Okzalohidroksamik asit	$C_2H_4N_2O_4$	
Nikoksamat (Heparit) (Nikotinohidroksamik asit)	$C_6H_6N_2O_2$	
BPHA (<i>N</i> -Benzoil- <i>N</i> - fenilhidroksilamin)	$C_{13}H_{11}NO_2$	
5-Tiyazolkarboksamit, N-hidroksi-2-[-(fenil sülfolil)-1-piperazinil]	$C_{14}H_{16}N_4O_4S_2$	
Bifenil-4-ilakrilohidroksamik asit	$C_{15}H_{13}NO_2$	
N-hidroksi-4-(4-fenilbutiril- amino)benzamid	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	

1.2.1. Hidroksamik Asitlerin Sentez Yöntemleri

Hidroksamik asitler, esterlerden, karboksilli asitlerden ve aldehitlerden başlanarak sentezlenebilir. Genel olarak esterlerin veya asit klorürlerin hidroksilamin tuzları ile reaksiyonu yoluyla hazırlanır. Asit klorürlerin hazırlanması çok zahmetli olduğundan tercih edilmez (Reddy vd., 2000).

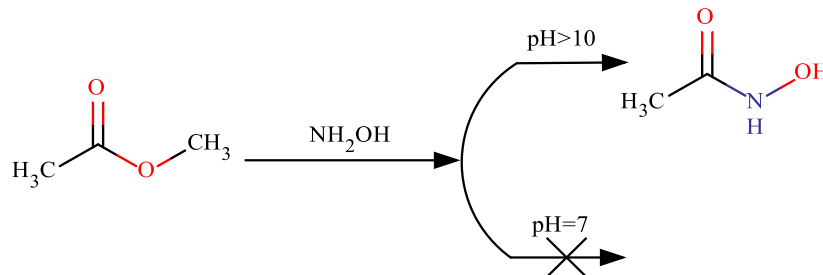
1.2.1.1. Esterlerden Hidroksamik Asit Sentezi

En bilinen yöntem olan esterlerden hidroksamik asit sentezi (Blatt, 1963) yönteminde, karboksilli asit esterlerinin hidroksilamin ve potasyum hidroksit ile reaksiyonu sonucunda hidroksamik asit tuzları oluşturulur. Sentezlenen hidroksamat tuzu asitlendirilerek hidroksamik aside dönüştürülür (Şekil 2).



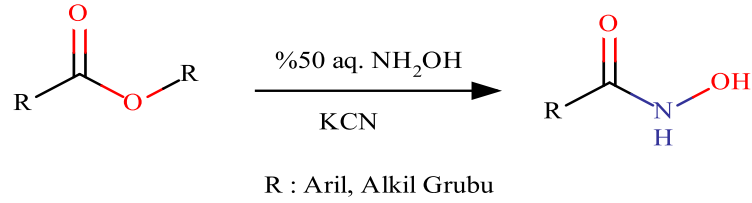
Şekil 2. Blatt yöntemiyle hidroksamik asit sentezi

Hidroksilamin ile esterlerin reaksiyonu için ortamın her zaman alkali (pH>10) olması gerekmektedir. Bu metot halojen ve baza duyarlı grupları içeren esterlere uygun değildir. (Şekil 3)



Şekil 3. Hidroksamik asit reaksiyonun pH'a bağlı oluşumu

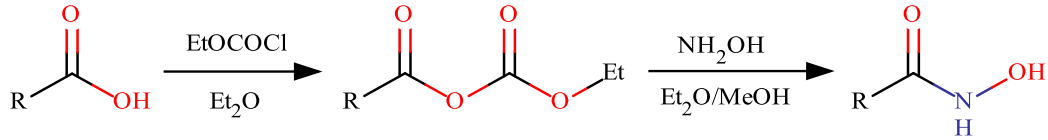
Esterlerden hızlı bir şekilde hidroksamik asit elde etmek için oda sıcaklığında, katalizör olarak küçük miktarlarda KCN ve hidroksilaminin %50'lik sulu çözeltisi kullanılabilir (Şekil 4) (Ho vd., 1995).



Şekil 4. KCN katalizörlüğünde esterden hidroksamik asit sentezi

1.2.1.2. Karboksilli Asitlerden Hidroksamik Asit Sentezi

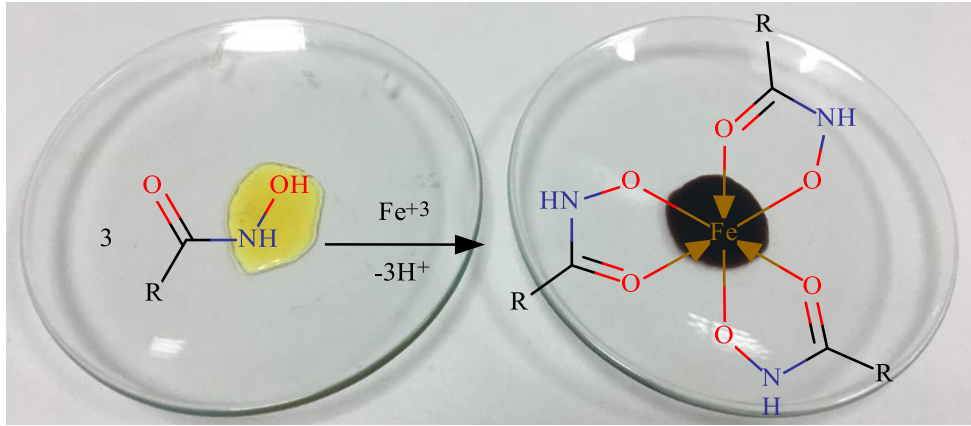
Karboksilli asitlerden hidroksamik asit elde etmek için birçok metot denenmiştir. Nötral pH şartlarında, etil kloroformat varlığında ester oluşturmadan karboksilli asitlerden anhidrit oluşturarak hidroksamik asit sentezi gerçekleştirilebilmiştir (Şekil 5) (Nakonieczna vd., 1985).



Şekil 5. Karboksilli asitlerden anhidrit ara ürünlü hidroksamik asit sentezi

1.2.2. Hidroksamik Asitlerin Tanınma Reaksiyonu

Sentezlenen molekülün hidroksamik asit olup olmadığı basit bir yöntemle anlaşılabilir. Bunun için az miktarda FeCl₃ çözeltisi HCl ile asitlendirilen hidroksamik asit çözeltisi üzerine damlatılır. Çözeltide meydana gelen koyu kırmızı ya da mor renk hidroksamik asit varlığını gösterir (Şekil 6). Bu renk değişiminin nedeni hidroksamik asitlerin çözeltideki demir (III) iyonu ile şelatlaşarak oluşturduğu kompleksdir (Harvey ve Manning, 1950; Bass ve Yoe, 1966).



Şekil 6. Hidroksamik asitlerin tanınma reaksiyonu

1.2.3. Hidroksamik Asitlerin Asitliği

Hidroksamik asitlerin pK_a değerleri potansiyometrik ve spektrofotometrik yöntemler ile belirlenebilir. Yapılan çalışmalar, hidroksamik asitlerin 7,0-11,5 arasında pK_a değerlerine sahip zayıf asitler olduğunu göstermiştir. Bu bileşiklerin OH grubunun ayrılabilir hidrojeni yüzünden asidik özellik gösterdiği düşünülmektedir ancak $C(=O)NHOH$ grubundaki NH ve OH parçaları gibi olası iki asitlik bölgesi vardır. Çeşitli koşullar altında yapılan deneysel çalışmalar ve hesaplamalar hidroksamik asitlerin proton transferinin hem OH hem de NH gruplarından olabileceğini göstermiştir. Proton transferi reaksiyonu aşağıdaki gibidir (Rappoport ve Liebman, 2008).

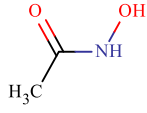
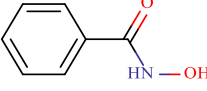

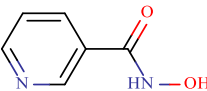
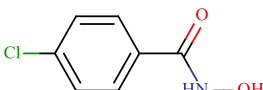
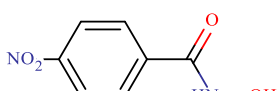
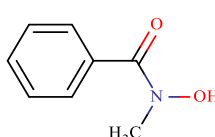
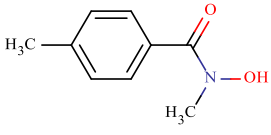
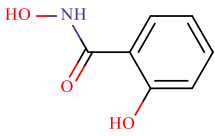


Hidroksamik asit karbonilini etkileyen konjuge sistemlerin varlığı, halkaya bağlı grupların indüktif etkileri ve hidroksamat azotuna bağlı grupların varlığı hidroksamik asitlerin asitlik sabiti değerlerini değiştirir.

Karbonil grubuna konjuge çifte bağlar hidroksamik asit karbonili ile konjugasyona girer ve O-H bağ elektronları karbonil grubuna doğru çekilmez. O-H bağı kuvvetlenir asitlik düşer ve pK_a değerleri büyür (mezomerik etki). Aromatik hidroksamik asitlerde, halkaya bağlı negatif indüktif etkili grupların elektron çekiciliği O-H bağı zayıflatır, asitliği artırır ve pK_a değerini küçültür (indüktif etki).

Bazı hidroksamik asitlerin, asitlik sabitlerinin bağlı grupların etkisiyle değişimi Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Bazı Hidroksamik Asitlerin pK_a Değerleri

Bileşikler	Formül	pK _a
	Asetohidroksamik Asit	9,37 ^b
	Benzohidroksamik Asit	8,89 ^b
	2-Piridinhidroksamik Asit	8,39 ^c
	3-Piridinhidroksamik Asit	8,09 ^c
	4-kloro-N-hidroksibenzamit	8,58 ^a
	N-hidroksi-4-nitrobenzamit	7,92 ^a
	N-hidroksi-N-metilbenzamit	8,28 ^a
	N-hidroksi-N,4-dimetilbenzamit	8,40 ^a
	Salisilhidroksamik asit	9,57 ^c

a- (Ghosh vd., 1999)

b- (Bonnitcha vd., 2012)

c- (Simanenko vd., 2004)

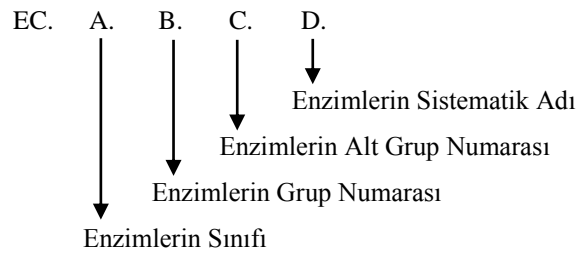
1.2.4. Hidroksamik Asitlerin Kullanım Alanları

Hidroksamik asitler, enzim inhibitörü olarak, kandaki demir ile ilgili rahatsızlıklarda ilaç olarak ve metallerin tayininde indikatör olarak kullanılırlar. Literatürde yer alan çalışmalar çoğunlukla enzim inhibitörü olarak kullanımıyla ilgilidir. Bu çalışmalar MMP (matrik metaloproteinaz) inhibisyonu, histondeasetilaz, üreaz ve lipaz enzim inhibisyonu üzerine çalışmalardır.

1.2.4.1. Hidroksamik Asitlerin Enzim İnhibitörü Olarak Kullanımı

Biyokimyasal reaksiyonların aktivasyon enerjisini düşürerek reaksiyonu hızlandıran protein yapılı katalizörlerdir. Enzimler, canlı hücreler tarafından nükleik asitlerden DNA (deoksiribonükleik asit) denetiminde hücre içinde (ribozomda) sentezlenirler (Telefoncu, 1993; Sharmaa vd., 2001). Enzimlerde katalizörler gibi tepkimenin dengesini etkilemez ve sonucunda tükenmezler. Enzimlerin katalizlediği tepkimeler, katalizör tepkimelerinden milyonlarca kat daha hızlı, çok daha özgül tepkimelerdir (Bairoch, 2000).

Enzimler adlandırılırken çoğunlukla katalizlediği tepkimenin adının sonuna –az eki getirilir. Uluslararası Biyokimya Birliği Enzim Komisyonu, yeni enzimlerin sınıflandırılması ve adlandırılmasında enzimlerin katalizledikleri tepkimeye bağlı olarak EC ile başlayan ve noktalarla ayrılmış 4 sayıdan oluşan enzim komisyon numarası sistemini geliştirmiştir (Şekil 7) (Harvey ve Champe, 1997). EC kodundan sonraki ilk rakam enzimin bağlı olduğu 6 ana sınıfı, ikincisi ve üçüncü basamaklar alt grupları belirtir, dördüncü rakam ise, aynı üç rakama sahip enzimler arasındaki sırasını verir.



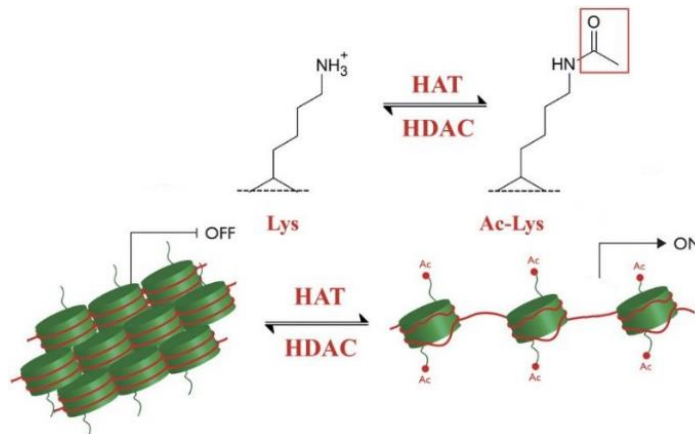
Şekil 7. EC kodlarının sınıflandırılması

Sistematik adlandırmada reaksiyonları katalizleyen enzimler 6 grupta toplanmıştır. Her bir grup da kendi içinde 4 ile 13 arasında alt gruba ayrılmıştır.

Enzim inhibitörü ise enzime bağlanarak etkinliğini azaltan veya durduran moleküllerdir. DNA yapısındaki küçük bir değişiklik bazı enzimlerin sentezlenmemesine veya hatalı sentezlenmesine neden olur. Hatalı sentezlenen enzim ise etkinlik gösteremez ve çeşitli sorunlara neden olur (Sharmaa vd., 2001). Kritik bir enzimdeki herhangi bir mutasyon, aşırı üretim, az üretim veya yokluk genetik hastalığa yol açabilir. Böyle bir durumda enzimin aktivitesini engellemek, patojeni öldürebildiği veya yapım-yıkım dengesizliğini düzeltebildiği için, çoğu ilaç aslında birer enzim inhibitörüdür. Enzimlere bağlanan her molekül inhibitör değildir; enzimlere bağlanıp enzimlerin aktivitesini artıran moleküller enzim aktivatörleridir.

1.1.4.1.1. Hidroksamik Asitlerin Histondeasetilaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

Histon, mitoz ve mayoz bölünme sırasında iğ ipliklerinin tutunmasından sorumlu bir proteindir. Histon proteinleri histonasetiltransferazlar (HAT) tarafından aktif hale gelirler. HAT, özdeş histonlar arasında korunmakta olan lizin kalıntılarının ϵ -amino grupları üzerine asetilkoenzim A (acetyl-CoA)'dan gelen asetil gruplarını (CH_3CO) transfer ederek histon proteinlerini açık hale getirir (Şekil 8). Histon proteinleri arasındaki etkileşim koparak açık hale gelen histon proteinlerine sarılı genler aktif hale gelirler.

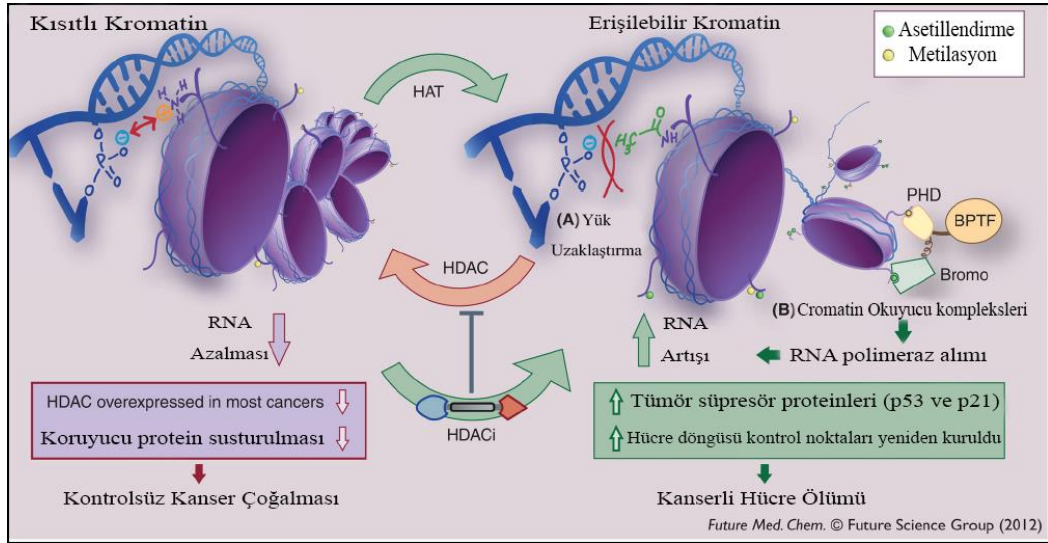


Şekil 8. HAT ve HDAC lizin etkileşimi

Özdeş histonların lizin aminoasitinin uçlarındaki asetil grubunun çıkartması ise Histondeasetilaz enzimi (HDAC) tarafından yapılır. Bu durumda kromatindeki histon proteinleri arasındaki etkileşim artar ve histon proteinleri kapalı hale gelir. Böylece, promotor üzerindeki bağlantı bölgeleri bloke edilerek gen transkripsiyonu önlenir ve genlerde meydana gelen bu bozulmalar sonucunda kanserli hücreler oluşur (Şekil 9) (Grant, 2001).

Histondeasetilaz enzimi (HDAC) enzimleri sınıflandırma sisteminde E C 3.5.1.98 olarak kodlanmış histon proteininden asetil uzaklaştıran enzimlerdir. Bu sıralamaya göre;

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



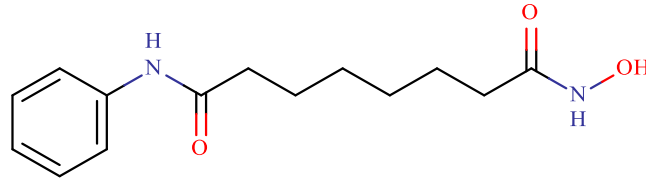
Şekil 9. HAT, HDAC ve HDACi arasındaki ilişki

Histondeasetilaz enzimlerinin potansiyel ilaç hedefi olmaları nedeni ile bu enzimleri inhibe eden moleküller dikkat çekmektedir. HDAC inhibitörleri; deasetilasyonu engelleyerek histonların asetilli kalmasını ve transkripsiyonun devamlılığını sağlamaktadır (Grégory vd., 2009).

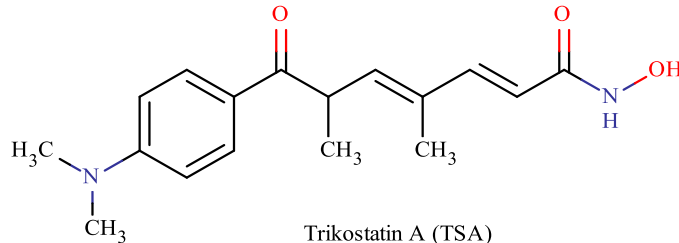
Günümüzde klinik araştırmalarda kullanılan HDAC inhibitörlerinin çoğu özgül olmayan tiptedir ve HDAC inhibisyonu tüm genlerin % 2-5'ini etkilemektedir. HDAC inhibisyonu ile birçok gen ifadesi artırılırken aynı zamanda ifadesi değiştirilmek istenmeyen genlerin de değiştirilebildiği görülmüştür. Bu nedenle araştırmacılar gene özğü araştırmaları hedeflemektedir (Carew vd., 2008).

HDAC inhibitörleri yapısal özelliklerine göre 5 sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar; hidroksamik asitler, karboksilik asitler, siklik tetrapeptitler, benzamitler ve elektrofilik ketonlardır.

En kuvvetli inhibitör grubunu oluşturan hidroksamik asitler, zayıf farmakokinetik özellikleri, özğü aktivite gösterememeleri ve yüksek derecede toksik olmaları nedeniyle kullanımları sırasında problemlere neden olmaktadır (Bora-Tatar vd., 2009). Tanımlanan ilk HDAC inhibitörü TSA (trikostatin A) ve TSA'ya benzer yapıdaki SAHA (Süberoilanilithidroksamik asit, varinostat) nanomolar konsantrasyonda HDAC inhibisyonu sağlamaktadır (Şekil 10). SAHA, ilaç araştırmalarında faz I, II, III çalışmaları yapılan ve Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından klinik olarak kullanımına izin verilen ilk hidroksamik asittir (Marsoni vd., 2008; Dokmanovic vd., 2007; Stimson ve Thangue, 2009).



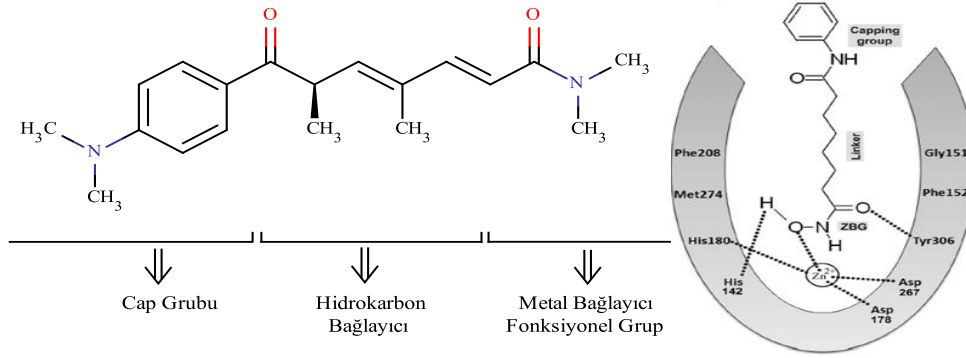
Suberoilanilithidroksamik Asit (SAHA)



Trikostatın A (TSA)

Şekil 10. TSA ve SAHA moleküllerinin açık yapısı

HDAC inhibitörü hidroksamik asitler, hidrofobik kısım, alifatik zincir kısmı ve metal bağlayıcı fonksiyonel uç olmak üzere 3 kısımdan oluşur (Şekil 11). Fonksiyonel uç, HDAC enziminin aktif bölgesindeki çinko iyonunu kompleksleştirerek enzimin yapısını bozar ve deasetilasyonu durdurur. Bu sayede genlerde bozulma engellenmiş olur.



Şekil 11. HDACi kısımları ve HDAC ve HDACi etkileşimi

HDAC inhibitörleri bu etkilerin yanında kanserli hücrelerde hücre döngüsünde inaktif G2 kontrol noktasını aktif hale getirerek apoptozu uyarmakta ve hücre bölünmesini durdurmaktadır.

1.1.4.1.2. Hidroksamik Asitlerin Üreaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

Üreaz, 1972 yılında Uluslararası Biyokimya Birliğinin aldığı karar ile EC 3.5.1.5 olarak kodlanmıştır. Bu sıralamaya göre;

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

Üreaz ilk olarak soya fasulyesi (*Canavalia ensiformis*)'den 1926 yılında Sumner tarafından kristalize edilmiştir. Böylece ilk kez bir enzim saf olarak elde edilmiş ve enzimlerin protein yapıda olduğu kanıtlanmıştır. Aynı zamanda sülfütril grubu içerdiği gösterilen ilk enzim olması açısından da tarihi bir öneme sahiptir.

En iyi bilinen üreaz enzimi inhibitörleri, fosfordiaminler, fosfortriaminler ve hidroksamik asitlerdir. İnhibitörler üreaz içindeki nikeli bağlayarak enzimi inaktif hale getirirler.

1.1.4.1.3. Hidroksamik Asitlerin Lipaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

Lipaz enzimleri sınıflandırma sisteminde EC 3.1.1.3 olarak kodlanmıştır. Bu kodlamaya göre;

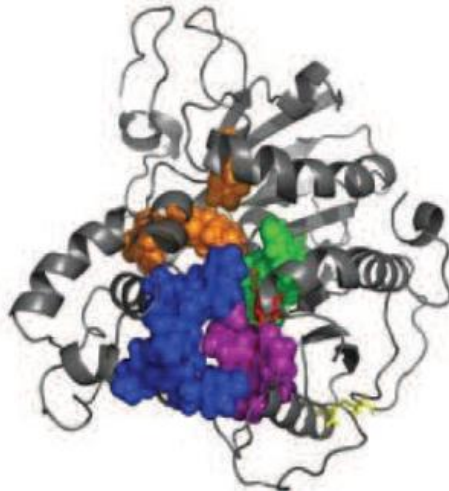
3: Hidrolaz sınıfı bir enzimdir

1: Ester bağı

1: Karboksilik ester hidrolazı

3: Enzimin sistematik adı 'triacilgliserol asilhidrolaz'dır.

Lipazlar, ökaryot ve prokaryotlarda lipit metabolizmasında hidroliz ve sentez reaksiyonlarında görev yaparlar. Lipazlar uzun zincirli yağ asitlerinin gliserol esterlerini (yağları) parçalayan enzimlerdir (Prazeres vd., 2006). Lipitler (doymuş ve doymamış yağlar) fizyolojik ve endüstriyel alanda önemlidir ve dünyadaki biyokütlenin çok büyük bir kısmını oluştururlar (Babu ve Rao, 2007). Lipaz enzimleri mikroorganizmalar, hayvanlar ve bitkiler tarafından sentezlenmektedir (Sahahanı ve Reed, 1975). Lipazların 3 boyutlu yapısı Şekil 14'de verilmiştir.



Şekil 14. Lipazın 3 boyutlu yapısının şematik görünümü

Lipaz inhibitörleri trigliseritlerin sindirimine engel olarak vücuda besinsel yağların alımını durdururlar. Dolayısıyla obezitenin önlenmesi için pankreatik lipaz inhibisyonu önemli bir strateji olabilmektedir. Pankreatik lipaz inhibitörü olması nedeniyle orlistat adlı ilaç obezite tedavisinde kullanılmaktadır. Hidroksamik asitlerin de lipaz inhibitörü olarak kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

1.1.4.1.4. Hidroksamik Asitlerin Tirosinaz İnhibitörü Olarak Kullanımı

Tirosinaz enzim komisyonu tarafından EC 1.14.18.1 olarak sınıflandırma sisteminde kodlanmıştır. Kodlamaya göre;

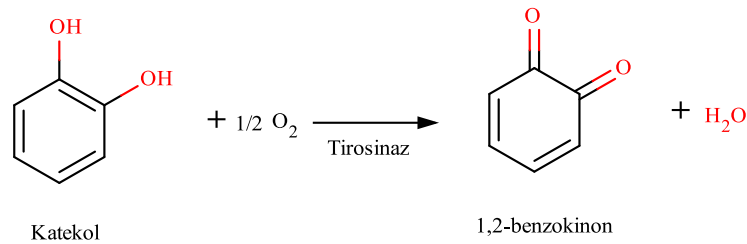
1: Oksidoredüktaz sınıfı bir enzimdir

14: Eşleştirilmiş vericilere, moleküler oksijenin dahil edilmesi veya indirgenmesi

18: Bir verici olarak bir başka bileşik ile ve bir oksijen atomunun birleşmesi

1: Enzimin sistematik adı 'Tirosinaz'dır.

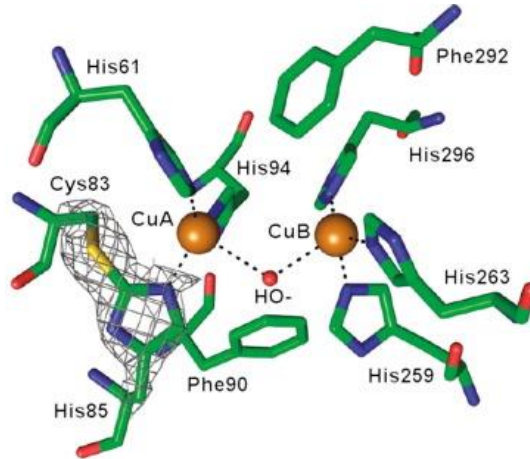
Tirosinaz, polifenol oksidazlar, oksidoredüktaz sınıfına ait melanin ve diğer pigmentlerin oksidasyon yoluyla tirozin üretimini katalize eden bitki ve hayvan dokularında bulunan bakır içeren bir enzimdir. Meyve ve sebzelerde az miktarda bulunan renksiz katekol, oksijen varlığında tirosinaz enzimi katalizörlüğünde benzokinon türevleri olan renkli melanin pigmentlerine okside olur. Soyulmuş veya dilimlenmiş bir patatesin havaya maruz kalmasıyla kararması oksijen varlığında tirosinaz enziminin katalizlediği katekolün oksidasyon sonucunda renkli o-benzokinona dönüşümüdür (Şekil 15). Katekolden çıkan hidrojenler oksijen ile birleşerek su oluştururlar (Stevens vd., 1998)



Şekil 15. Tirosinaz kataliz reaksiyonu

İnsanlarda cilt melanositlerinde sentezlenen ve melanozomların içinde bulunan tirozinaz enzimi TYR (tirozinaz) geni tarafından kodlanır (Barton vd., 1998). Deride renk pigmentasyonunda genetik faktörlerin dışında önemli faktör UV ışınlarına maruz kalarak melaninin aşırı üretilmesi ve birikimi neden olur.

Günümüzde mevcut tirozinaz inhibitörleri, esmerleşmeyi engellemek derideki cilt lekelerinin giderilmesi amaçlanarak kullanılmaktadır (Briganti vd., 2003). Besinlerde esmerleşmeyi engellemek için kullanılan inhibitörler besinlere zararlı etki yapmayan ve zehirli olmayan maddeler olmalıdır. Bu alanda üzerinde en çok çalışılan inhibitör askorbik asittir (Ferrar ve Walker, 1996). Bakır bağlayan maddeler başta olmak üzere birçok polifenolün tirozinazı inhibe ettiği bilinmektedir (Şekil 16) (Chang, 2009). Bundan dolayı, tıp ve kozmetik endüstrileri cilt bozukluklarını tedavi etmek için tirozinaz inhibitörleri üzerine araştırma yapmaya odaklanmaktadır (Kumar vd., 2011).

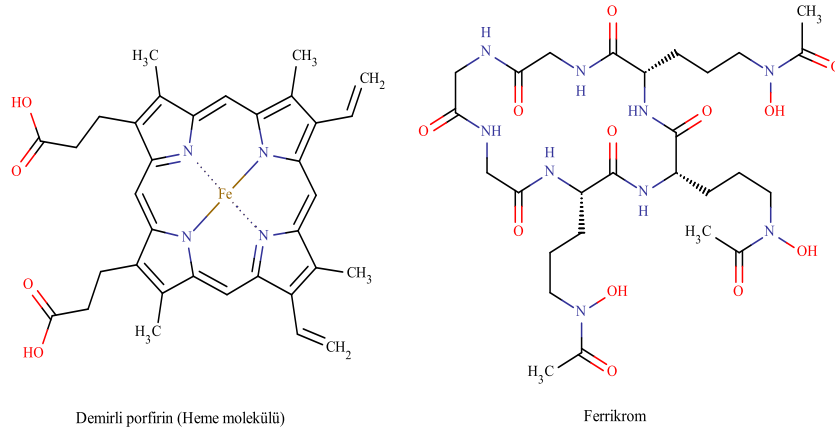


Şekil 16. *Agaricus bisporus* tirozinazın bakır bağlama bölgesi

1.2.4.2. Sideroforlar

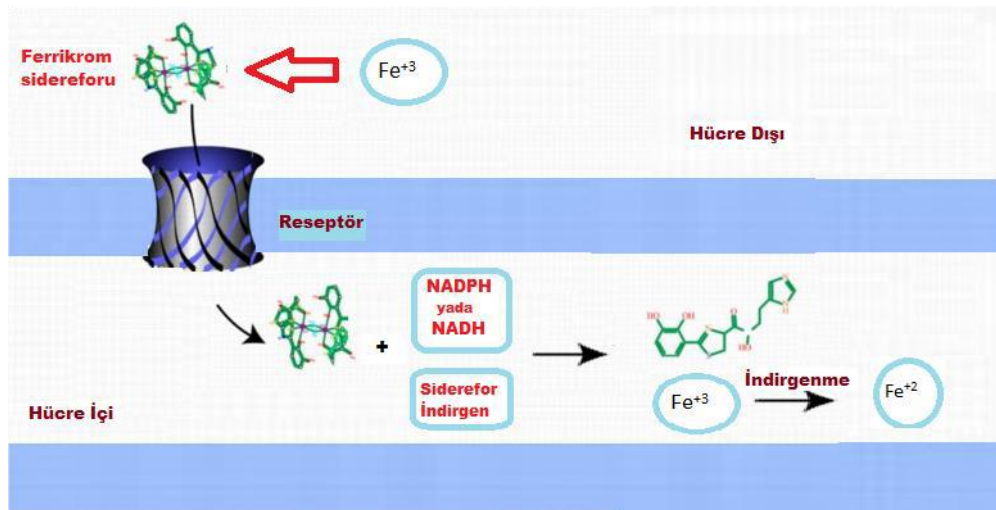
Demir iyonları genelde Fe^{+2} (ferroz) yükseltgenme basamağındadır ve suda çözünürler. Ancak oksik şartlarda Fe^{+3} (ferrik) yükseltgenme basamağında bulunarak suda çözünmeyen mineraller oluştururlar. Hücreler demir elde edebilmek için hücre dışına yunanca demir taşıyıcı anlamına gelen siderofor salgılayarak organik moleküller ve minerallerde bulunan demire bağlanarak hücre içine taşınmasını sağlarlar. Ferrik iyonlarını kuvvetli şekilde şelatlayan sideroforların başlıca molekül gruplarından biri

hidroksamik asit türevleridir (Stephan vd., 2006; Miller, 2008). Alüminyum, Galyum, Krom, Bakır, Çinko, Kurşun, Manganez, Kadmiyum, Vanadyum, İndiyum, Plütonyum, Uranyum gibi metaller de sideroforlar şelatlayabilir. Bilimsel araştırmalar sonucunda tespit edilen 500 farklı siderofor çeşidi vardır (Şekil 17).



Şekil 17. Siderofor bileşik örnekleri

Hücre dışında siderofor, demiri bünyesine katarak kuvvetli bir oktahedral kompleks oluşturur. Hücre zarında bu iş için bulunan alıcılar tarafından tanınan demir bağlı siderofor kompleksleri alıcılara bağlanarak çeşitli mekanizmalar ile hücre içersine taşınır. Hücre içersinde siderofora bağlı Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye indirgenmesiyle siderofor demir kompleksini zayıflatır ve demirin hücre içine salınımını kolaylaştırır (Şekil 18). Diğer biyolojik mekanizmalar ve sideroforun parçalanması ile de demir serbest kalabilir (Neilands, 1995).

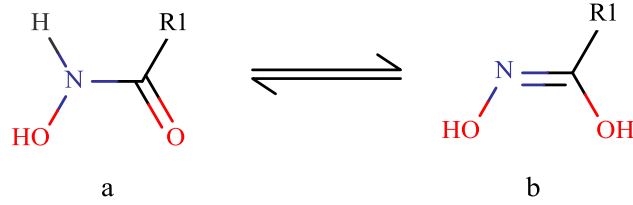


Şekil 18. Siderofor demir kompleksinin hücre içine alınma mekanizması

1.2.5. Hidroksamik Asitlerin Ligant Özellikleri ve Metal Kompleksleri

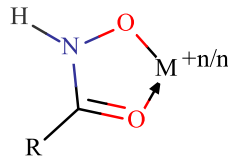
Hidroksamik asitler, önemli biyoligantlardır (Marmion vd., 2004) ve metal-iyon taşınması ve metalo enzimlerin inhibisyonu dahil birçok biyolojik proseste bulunurlar (Rudzka vd., 2005; Berreau vd., 2005).

Hidroksamik asitler, iki tautomerik forma sahiptirler. Keto formu iyonlaşabilir bir hidrojene sahip ve asidik ortamda kararlı bir hidroksiamidi temsil eder (Şekil 19.a). Enol formu ise iyonlaşabilen iki hidrojene sahip ve bazik ortamda kararlı karboksilik asidin oksimidir (Şekil 19.b).



Şekil 19. Hidroksamik asitlerin tautomerik yapıları (a) keto b) enol formu)

Sulu çözeltideki hidroksamik asit molekülüne zayıf bir baz çözeltisi ilave edildiğinde, asidik hidrojen molekülden ayrılır ve hidroksamat anyonundaki negatif formal yüklü oksijen ve karbonil oksijeni üzerinden ortamda bulunan metal iyonlarıyla koordinasyon oluşturur (Şekil 20). Kompleksleşme sonucunda IR spektrumunda 1650-1600 cm^{-1} 'de gözlenen karbonil grubuna ait pik düşük frekans bölgesine kayar. Böylece hidroksamik asitler iki dişli ligant olarak davranırlar.

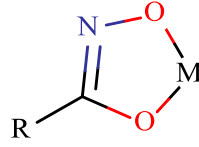


(n: metal iyonunun yükü ve ligant sayısı)

Şekil 20. M^{2+} hidroksamik asit kompleksinin yapısı

Hidroksamik asitler enol formunda da kompleks oluşturabilir. Enol formunda kompleks oluştururken bazik ortamda molekülden iki hidrojenin uzaklaşmasıyla oluşan eksi formal yüklü iki oksijenin metale bağlanmasıyla kompleks oluşur (Şekil 21). Serbest

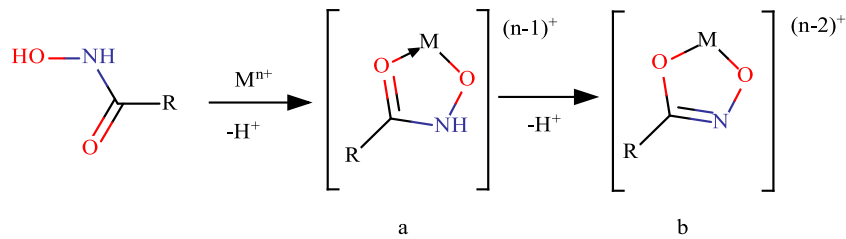
ligantın IR spektrumunda gözlenen karbonil grubunun piki enol formunun kompleksinde gözlenmezken, C=N grubuna ait yeni bir pik gözlenir (Brown ve Glass, 1979; Nwabueze, 1997).



Şekil 21. Enol formundaki hidroksamik asidin metal kompleksinin yapısı

Metal iyonlarının hidroksamik asitlerle kompleksleştirilmesi bir takım analitik belirlemelerin başlangıç noktasıdır. İlk olarak 1920’li yıllarda hidroksamik asit komplekslerinin sentezine başlanmıştır ve 1924 yılında Jones ve Furd tarafından sentezlenen hidroksamik asit kompleksi rapor edilmiştir (Chatterjee, 1978).

Hidroksamik asitler metal bağlanması, genellikle tekli (Şekil 22.a) veya çiftli deprotonlanmış (Şekil 22.b) (hidroksamat veya hidroksimat) ligantlarının oluşumu ile iki basamaklı bir şekilde oluşur.



Şekil 22. Hidroksamik asitlerin metal bağlanması

Hidroksamik asitler için çoğunlukla çökelti veya renklerin oluşması için gerekli ortam olan asit ortamında N-hidroksiamit/keto formunun olduğu kabul edilir (Harvey ve Manning, 1950; Bass ve Yoe, 1966). Hidroksamik asitlerin keto ve enol formunda olmasını belirleyen ortamın pH’ındaki farklılıktır. Çözeltideki çoğu metal hidroksamat kompleksinin stokiyometri ve yapısı genel olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, hidroksamik asitlerin çoğunluğunun metal iyonlarıyla reaksiyonu, Şekil 22’de gösterildiği gibi şematik olarak yazılabilir.

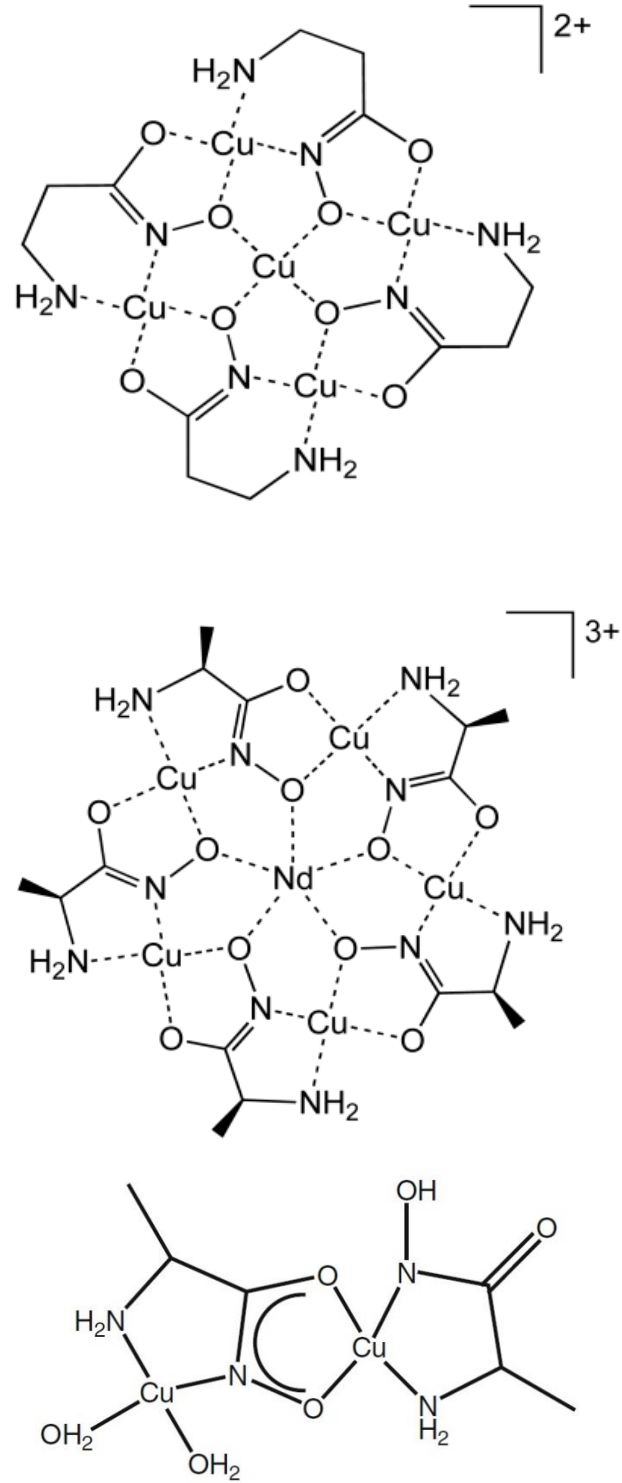
Hidroksamik asit komplekslerinde merkez atomunun yüküne eşdeğer sayıda ligant merkez atomuna bağlanır. Ancak bazı durumlarda ortamın pH'ına bağlı olarak ligant yanında OH iyonu da metale koordine olabilmektedir. Bu durumda komplekslerde M:L oranı 1:1 olmaktadır.

Hidroksamik asit Fe (III) kompleksleri genel olarak kırmızı-kahve renkli ve metal/ligant oranı 1:3'tür. Ni (II) kompleksleri yeşil renkli olmakta ve metal/ligant oranı 1:2'dir. Yeşil renkli Ni kompleksleri paramanyetik olup oktahedral geometrilidir. Ancak sentezlenen bazı Ni(II) komplekslerinin kırmızı veya turuncu renkli olduğu ve karedüzlem yapıda olduğu belirlenmiştir. Cu (II) kompleksleri içerdikleri hidroksamit ligantı sayısına göre farklı renklere sahip olmaktadır. İki hidroksamit içerenler mavi-yeşil renkli, bir hidroksamit ve hidroksit iyonu içerenler ise asker yeşili renkli olmaktadır. Hidroksamik asitlerin birçok geçiş metalleri (civa, kadmiyum, niobyum, tantal, molibden, gümüş ve lantan, seryum, toryum, neodimyum iç geçiş metalleri) ile kompleksleri sentezlenmiştir (Chatterjee, 1978).

Literatür bilgilerine göre hidroksamik asitlerin genel olarak metaller ile tetrahedral ve oktahedral geometriye sahip kompleksler oluşturdukları yapılan deneysel çalışmalar olan manyetik moment ölçümleri ve spektroskopik ölçümler ile oluşan komplekslerin yüksek spin ve zayıf alan kompleksleri olduğu rapor edilmiştir. Literatürde hidroksamik asit ligantı içeren komplekslerin kristal yapılarıyla ilgili fazla çalışma yoktur. Bunun sebebi hidroksamik asitlerin su ve organik çözücülerdeki çözünürlüğünün düşük olmasıdır (Santana vd., 2001; Gao vd., 1998).

Son yıllarda hidroksamik asit/metal kompleksi için çok sayıda hidroksamik asit ligant olarak sentezlenmiş ve metal kompleksleri yapılmıştır (Yılmaz ve Yılmaz, 1999. Wang vd., 2006; Brown vd., 2005; Tegoni vd., 2003; Tegoni vd., 2003; Nwabueze, 1997; Brown vd., 11 2001; Santos vd., 2000). Sentez çalışmalarında hidroksamik asit/metal komplekslerinin tek kristalleri elde edilmiş ve kristalografik yöntemlerle yapıları aydınlatılmıştır.

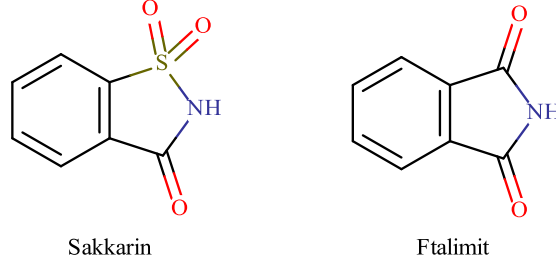
Bazı hidroksamik asit metal kompleksleri aşağıda verilmiştir (Şekil 23).



Şekil 23. Hidroksamik asit metal kompleksleri

1.3. Sentezde Kullanılan Başlangıç Maddeleri

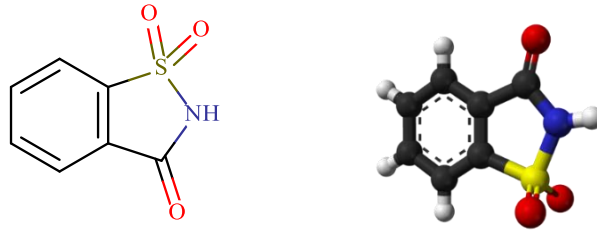
Sentezlerde kullanılan başlangıç maddeleri birbiri ile benzerlik gösteren sakkarin ve ftalimit bileşikleridir (Şekil 24).



Şekil 24. Sakkarin ve ftalimit moleküllerinin açık yapısı

1.3.1. Sakkarin

Yapay bir tatlandırıcı olan sakkarin $C_7H_5NO_3S$ kimyasal formülüne sahip IUPAC adı 1,2-benzoizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksit olan etkin besin enerjisi olmayan benzoik sülfinitir (Şekil 25). İçki, şekerleme, kurabiye, ilaç ve diş macunu gibi ürünleri tatlandırmak için kullanılır (Nabors vd., 1991).

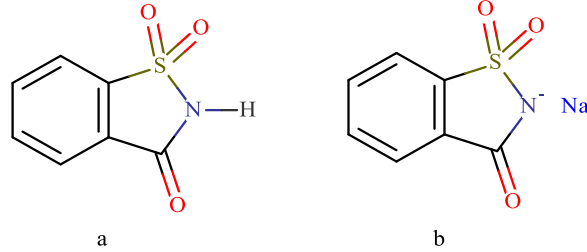


Şekil 25. Sakkarin molekülünün açık yapısı

Sakkarin adını, şekerin Yunanca karşılığı olan "Sakcharon" kelimesinden gelmektedir. Sakkarin sakarozdan 400-500 kat daha tatlıdır ve maliyeti şekerden düşüktür.

1,2-benzoizotiazol-3(2H)-one-1,1-dioksit ya da o-sülfobenzimid de denilen Sakkarin erime noktası 225-227 °C olan organik bir bileşiktir (Şekil 26.a). Sakkarinin suda çözünürlüğünün az olması sebebiyle hem suda yüksek oranda çözünen hem de ligant davranışı yüksek olan Sodyum tuzu (Şekil 26.b) halinde kullanılır. Sodyum sakkarinat

ligant olarak kullanıldığında, çözeltide bulunan sakkarinat anyonu metallere kolaylıkla koordine olur (Falvello vd., 2001).



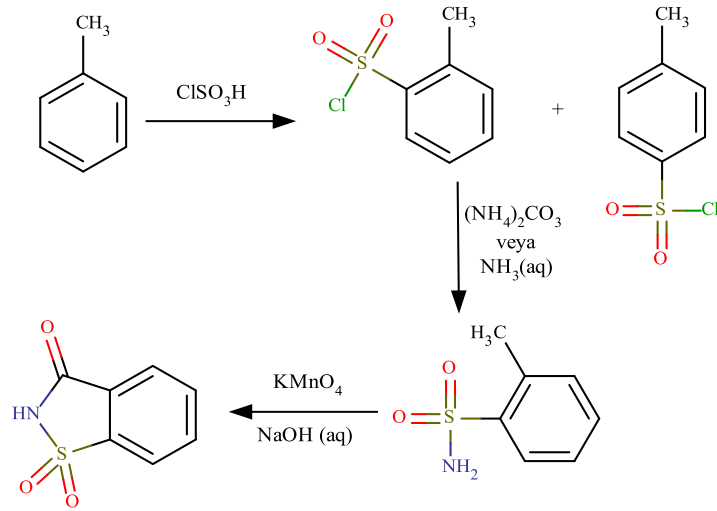
Şekil 26. a) Sakkarin b) Sakkarin Na Tuzu molekülleri

Sakkarin ve sodyum tuzunun çeşitli fiziksel özellikleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Sakkarin ve sodyum tuzunun fiziksel özellikleri

	Sakkarin, (Hsac), C ₇ H ₅ NO ₃ S	Sodyum Sakkarin (NaSac), C ₇ H ₄ NO ₃ SNa
Görünüm	Beyaz Kristal	Beyaz Kristal
Molekül Ağırlığı	183,18 g/mol	205,17 g/mol
Erime Noktası	225-227 °C	226-230 °C
Sudaki Çözünürlüğü	3,3 g/l (20 °C)	830 g/l (20 °C)
Yoğunluk (20°C)	0,828 g/cm ³	0,1 g/cm ³

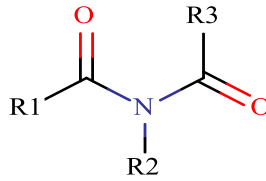
Sakkarin, kimyasal olarak birçok yöntemle sentezlenmektedir. Bunlardan biri o-toluensülfonamit’in yükseltgenmesi, diğer önemli yöntemi ise antralinik asidin amino grubunun sülfür türeviyle yer değiştirilmesi esasına dayanır. Orijinal yöntemi ise tolüenden yola çıkarak sakkarin sentezidir (Şekil 27). (Aslanov vd., 2007).



Şekil 27. Sakkarinin toluenden sentezi

1.3.2. Ftalimit

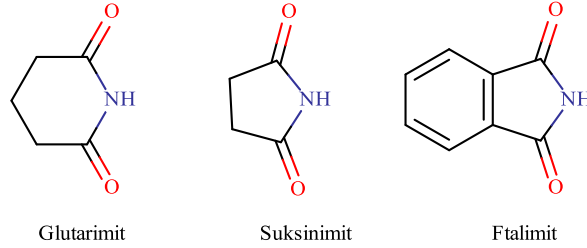
İmitler (Şekil 28), düzlemsel geometrileri ve yapılarında bulunan atomların doğası nedeniyle çok kararlı hidrojen bağları kurarak dimerleşebilirler (Etter ve Reutzel, 1991). N-açıl amit veya diaçilamin şeklinde de adlandırılabilen bu fonksiyonel grubun klasik β -dikarbonillerden ayrılan çok önemli özellikleri vardır. Düzlemsel yapıları ve genellikle tautomerleşme yerine dimerleşmeyi tercih etmeleri bunlardan en önemlileridir (Ramondo vd, 1993).



Şekil 28. İmit fonksiyonel grubu

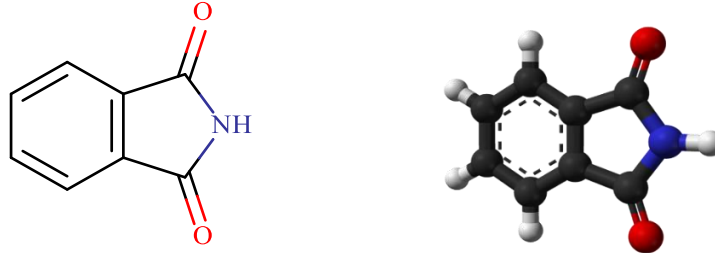
İmitler, protein konformasyonlarının belirlenmesinde anahtar bir rol oynamalarının yanında, farmakoloji alanında da sıklıkla kullanılmaktadır (Jacob, 1970). İmit fonksiyonel grubunun moleküller arası etkileşimlerinin incelenmesi çok önemlidir. Çünkü moleküller arası hidrojen bağları sayesinde çok sağlam bir sarmal yapı oluşturan iki DNA zinciri, bu hidrojen bağlarını oluştururken, imit fonksiyonel grubunu da içeren adenin, guanin, sitozin ve timin bazlarını kullanır (Nguyen vd., 1997).

İmitlerin halkalı üyeleri (süksinimit, glutarimit, ftalimit, vb.) (Şekil 29) düz zincirli üyelerine göre daha popülerdirler. Halkalı imitlerin organik sentezde çok önemli olmalarının yanında, biyolojik sistemler içinde temel bileşiklerden oldukları unutulmamalıdır.



Şekil 29. Çok bilinen halkalı imitler

Ftalimit; $C_8H_5NO_2$ kimyasal formülüne sahip IUPAC adı 1H-isoindole-1,3(2H)-dione olan erime noktası 225-227 °C olan halkalı imit türevidir. İmitler molekül yapılarında $-CO-NH-CO-$ gurubu içeren ve diaçilli amonyak ya da anhidritlerin azot analogları olarak tanımlanabilen organik bileşiklerdir (Şekil 30).



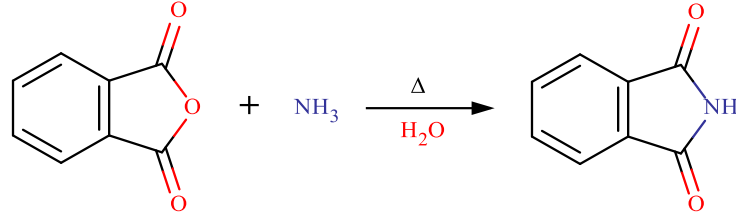
Şekil 30. Ftalimit molekülünün açık yapısı

Ftalimit 'in çeşitli fiziksel özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Ftalimit'in fiziksel özellikleri

	Ftalimit $C_8H_5NO_2$
Görünüm	Beyaz Katı
Molekül Ağırlığı	147,13 g/mol
Erime Noktası	238 °C
Sudaki Çözünürlüğü	<0,1 g/100 ml (19,5 °C)
Yoğunluk (20° C)	1,367 g/cm ³
pKa (25° C)	10,39

Ftalimit doğal olarak Kladnoit mineralinden 234-236 °C 'de en az % 99 (a/a) saflıkta ftalimit eritilerek elde edilmiştir. Ayrıca Gabriel sentezi ile ftalik anhidridin sulu amonyak ile ısıtılmasıyla % 95-97 verimle hazırlanabilir (Şekil 31) (Lorz vd., 2007).



Şekil 31. Ftalimit'in ftalik anhidrit molekülünden sentezi

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Deneysel Teknikler

Sentezlenen ligant ve koordinasyon bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında İnfrared (IR) spektroskopisi, Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi, Kütle spektroskopisi, elementel analiz, manyetik duyarlılık ve termik analiz teknikleri kullanılmıştır.

2.1.1. Elementel Analiz

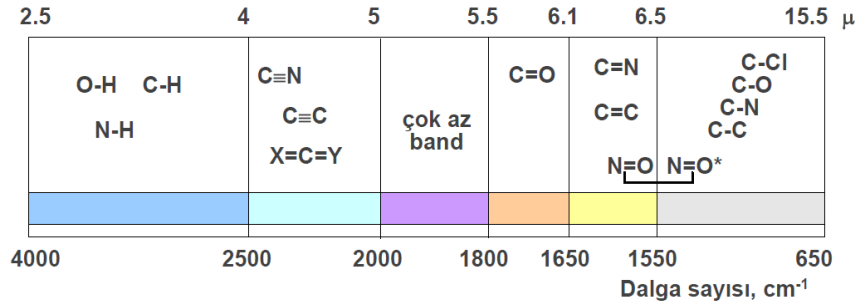
Elementel analiz cihazı, katı, sıvı ve gaz numunelerde karbon (C), hidrojen (H), azot (N) ve kükürt (S) elementleri bulunduran anorganik ve organik maddelerin yapısında bulunan elementlerin yüzde oranlarını tayin etmek için kullanılan yöntemdir. Oksijen (O₂) ile yakılarak yükseltgenen numuneler, gaz karışımı oluşturur. Oluşan gaz karışımı taşıyıcı inert bir gaz (He) ile ayrı ayrı özel tutucu kolonlarda tutulduktan sonra ayrılan her bir gazın örnekteki miktarı termokondüktif dedektör (TCD veya ısısal iletkenlik dedektörü) aracılığıyla belirlenir. Her bir gazın miktarı ile orantılı bir elektrik sinyali elde edilir. Bu elektrik sinyali spektrumda eğri alanlarıyla orantılı olarak numunenin elementel bileşim yüzdesini verir. Kristal olarak elde edilemeyen katı maddeler için yapı aydınlatmada kullanılabilecek en iyi yöntemlerden biridir.

2.1.2. İnfrared (IR) Spektroskopisi

Elektromanyetik spektrumda infrared (IR) bölgesi, görünür bölge ile mikrodalga bölge (12500-10 cm⁻¹) arasında yer almaktadır. IR bölgesi kendi içinde 3 bölgeye ayrılmaktadır;

- Yakın IR bölgesi (12500 – 4000 cm⁻¹)
- Orta IR bölgesi (4000 – 200 cm⁻¹)
- Uzak IR bölgesi (200 – 10 cm⁻¹)

Bu bölgelerden en çok orta IR bölgesine karşılık gelen 4000 cm^{-1} ile 200 cm^{-1} aralığı kullanılır. Bir molekülün infrared ışınmasını absorplayabilmesi için dipol momentinde net bir değişim olması gerekmektedir. Molekülün üzerine gönderilen infrared ışınmasının frekansı, molekülün titreşim frekansına eşit olduğu zaman absorpsiyon gerçekleşir. Moleküllerdeki her bir grubun titreşim veya dönme hareketi karakteristik bir enerji absorplar (Şekil 32). Kızıl ötesi ışınma, moleküldeki fonksiyonel gruplar hakkında bilgi verir.



Şekil 32. Çeşitli fonksiyonel grupların absorblandıkları frekans aralıkları

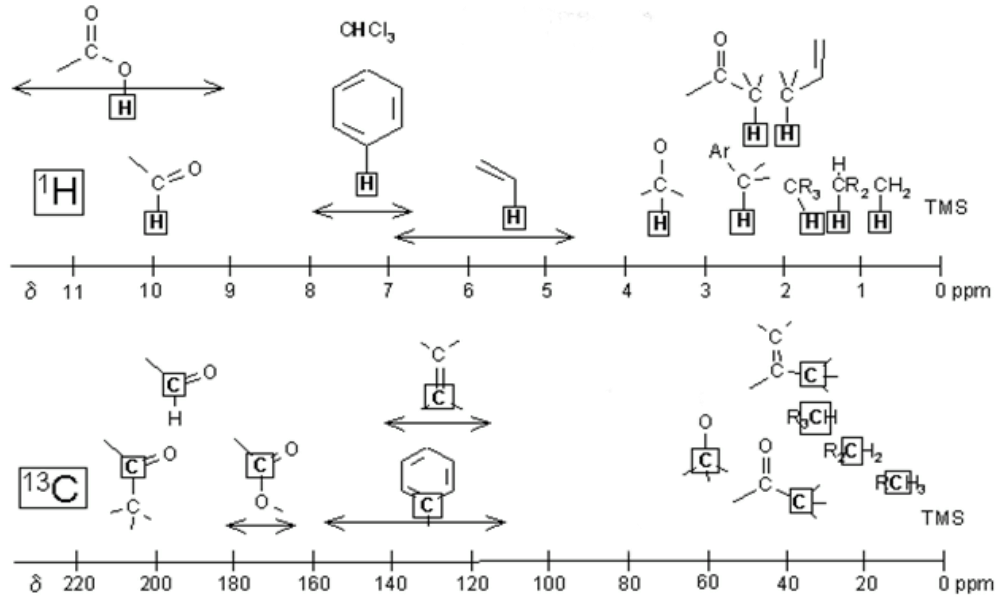
2.1.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi; çekirdeklerin manyetik alanda radyo dalgalarını absorplayarak rezonans olmasına dayanan ve yapı aydınlatmak için kullanılan bir spektroskopi yöntemidir. Ancak NMR ile tüm elementlerin atomlarının analizi mümkün değildir. Çekirdek spin kuantum sayısı sıfırdan büyük ($I > 0$) olan çekirdekler NMR aktif çekirdekler (Tablo 5) olarak tanımlanır ve NMR ile analizi mümkündür. Bir çekirdeğin spin kuantum sayısı, çekirdekte bulunan proton ve nötron sayılarıyla ilişkilidir.

Tablo 5. Proton ve nötron sayılarına göre atom çekirdekleri

	Kütle No	Atom No	Nötron Sayısı	Örnekler
NMR Aktif Çekirdekler	Çift Sayı	Tek Sayı	Tek Sayı	$^2\text{D}, ^{10}\text{B}, ^{14}\text{N}, ^{18}\text{O}$
	Tek Sayı	Çift Sayı	Tek Sayı	$^{13}\text{C}, ^{17}\text{O}, ^{33}\text{S}$
	Tek Sayı	Tek Sayı	Çift Sayı	$^1\text{H}, ^{11}\text{B}, ^{19}\text{F}, ^{31}\text{P}$
NMR Aktif Olmayan Çekirdekler	Çift Sayı	Çift Sayı	Çift Sayı	$^{12}\text{C}, ^{16}\text{O}$

NMR spektroskopisi bir molekül hakkında fiziksel, kimyasal ve yapısal bilgi edinmek için kullanılan önemli tekniklerden biridir. ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisinde gözlenen başlıca pikler Şekil 33’de verilmiştir.



Şekil 33. Bazı grupların ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma aralıkları

2.1.4. Kütle Spektrometresi

Kütle spektrometresi, atomlardan, moleküllerden, radikallerden veya bunların karışımlarından iyonlar (çoğunlukla pozitif) meydana getiren ve bu iyonları hızlandırarak manyetik alan etkisinde kütle/yük (m/z) oranına göre ayrı ayrı saptırarak detektöre gönderen cihazdır. Kimyasal analiz işlemlerinde olduğu gibi kütle spektrometresinde de asıl amaç numuneyi, ölçülebilir bir hale dönüştürmektir. Kütle spektrometresinde çoğunlukla bu dönüşme işlemini sağlayan şey bir elektron kaynağıdır (kimyasal iyonizasyon, pozitif kimyasal iyonizasyon, negatif kimyasal iyonizasyon ve MALDI gibi). Kütle spektrometrelerinin çok geniş bir ölçüm aralıkları vardır. Sentezlenmiş küçük organik moleküllerden çok uzun zincirli proteinlere, peptit moleküllerinden polimere kadar pek çok maddenin kütesini ppm hata aralığında doğru tespit etmektedir.

2.1.5. Termal Analiz

Bir maddenin veya madde türevlerinin belli bir sıcaklık programı altında özelliklerinde meydana gelen değişiklerin incelenmesi, tepkimede absorplanan veya açığa çıkan ısının ölçülmesi için kullanılan metotların hepsine termal analiz metotları (TA) denir. Termal analiz metotlarından en çok kullanılan metotlar;

- Termogravimetrik Analiz (TGA)
- Diferansiyel Termal Analiz (DTA)
- Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC)

Termogravimetrik analiz, kontrol edilen bir atmosferdeki numunenin kütlesinin, sıcaklığın veya zamanın fonksiyonu olarak sıcaklığa (zamanla doğrusal olarak) karşı ölçümüdür. Kütlenin veya kütle yüzdesinin, zamana, sıcaklığa ve atmosferdeki değişime karşı grafiği, termogram veya termal bozunma eğrisi olarak kaydedilir. TGA eğrileri, sıcaklık değişiminin numune kütlesinde meydana getirdiği değişim nedeni ile büyük ölçüde bozunma ve yükseltgenme (oksidasyon) reaksiyonları ile buharlaşma, süblimleşme ve desorpsiyon gibi işlemler hakkında bilgi verir.

Diferansiyel termal analiz (DTA) tekniği, numune ve referans madde arasındaki sıcaklık farkını, uygulanan sıcaklığın fonksiyonu olarak incelemektedir. Genelde, sıcaklık programı uygulanırken, numunenin sıcaklığı zamanla doğrusal olarak artacak şekilde, numune ve referans maddesi ısıtılır. Numune ve referans maddesi arasındaki sıcaklık farkı (ΔT) izlenerek numune sıcaklığına karşı grafiği alınır.

Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC), numune sıcaklığı ile referans madde sıcaklığı aynı tutulur. Eğer numune ile referans arasında bir sıcaklık farkı saptanırsa, sıcaklığı aynı tutmak için numuneye verilen enerji (güç) miktarı değiştirilir. Bu yolla numunede faz değişimi sırasındaki ısı transferi miktarı saptanabilir. Bu yöntemle endotermik, ekzotermik olayların sıcaklık ve entalpi değişimleri bulunur.

2.1.6. Manyetik Duyarlılık

Bütün maddeler manyetik özelliğe sahiptirler, maddelerin manyetik özellikleri manyetik duyarlılık ölçümleri ile incelenir. Manyetik duyarlılık tayininde kullanılan yöntemler, Gouy terazisi, Faraday yöntemi ve NMR'dır. Manyetik duyarlılık; bir mıknatısın iki kutbu arasına yerleştirilen numunenin manyetik alandan etkilenmesine dayanılarak yapılan ölçümdür. Koordinasyon bileşiklerinde merkezde bulunan merkez atomunun eşleşmemiş elektron sayısı tespit edilerek komplekslerin manyetikliği (paramanyetik-diamanyetik), spin halleri (yüksek veya düşük spin) ve merkez atomunun etrafındaki ligantların geometrileri belirlenebilir. Tek elektron sayısı (n) ve manyetik moment (μ) deneysel veriler ile aşağıdaki formüle hesaplanır (Formül 1-3).

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

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

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

- M_A : numunenin molekül ağırlığı
 X_M : molar duyarlık

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

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

Deneysel olarak hesaplanan sonuçlar teorik değer ile karşılaştırarak yorumlanır. Teorik değerler aşağıdaki formül ile hesaplanır (Formül 4).

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

2.2. Materyal

Ftalimit ve Sakkarin esterlerinin sentezi için, Sigma marka ftalimit ve sakkarin, Merck marka etil bromoasetat ve etil-4-bromobütirat, Merck marka K₂CO₃ ve Merck marka metanol ve DMF kullanıldı. Bütün ligantların sentezinde Merck marka hidroksilamin hidroklorür ve yerli KOH, NaOH kullanıldı. Komplekslerin sentezi için Merck marka metal sülfat tuzları kullanıldı. Tirosinaz enzim inhibisyonu çalışmasında *Agaricus bisporus* 'tan izole edilmiş ve Sigma firması tarafından temin edilen enzim kullanıldı.

2.3. Kullanılan Cihazlar

1. Ligant ve Komplekslerin IR spektrumları ATR Perkin Elmer Spectrum 100 markalı cihaz ile ölçüldü.
2. Ligantların ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, Agilent 400 spektrometresinde DMSO çözücüsünde alındı.
3. Metal Komplekslerin Termal Spektrumları SEIKO SII exstar6000 serisi TG/DTA 6300 markalı cihaz ile ölçüldü. TG, DTG ve DTA eğrileri, dinamik hava atmosferinde eşzamanlı olarak kaydedildi.
4. Kütle spektrumları, Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max cihazında metanol çözücüsü kullanılarak alındı.
5. Ligant ve komplekslerin elementel analizleri, (C, H ve N analizi) LECO TruSpec Micro CHNS cihazı kullanılarak yapıldı.
6. Manyetik ölçümler MXI Model SHERWOOD SCIENTIFIC manyetik duyarlık terazisiyle, Gouy Metodunun daha geliştirilmiş bir şekli olan Evans Metodu'na göre yapıldı.

2.4. Çalışmanın Amacı

Hidroksamik asitler oldukça önemli biyolojik aktivitelere sahip bir molekül grubudur. Özellikle anti kanser özellikleri bu moleküllere olan ilgiyi gün geçtikçe arttırmaktadır. Sentezlenen yeni moleküllerin biyolojik aktivitesinin artması dokulara daha rahat nüfus edebilmesi ile mümkündür ki bunu sağlayan da moleküllerin büyüklüğüdür. Günümüz çalışmalarında ilaç etken maddelerinin küçük molekül ağırlıklı dolayısıyla küçük hacimli bileşikler olması istenen bir özelliktir.

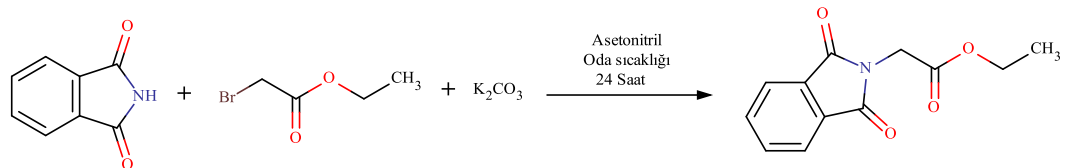
Bu çalışmamızda, küçük molekül ağırlıklı ve benzer yapıli imit bileşikleri olan ftalimit ve sakkarin 'den başlanarak yeni hidroksamik asit bileşikleri ve kompleksleri sentezlenerek yapısal karakterizasyonu ve trosinaz enzimi inhibisyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.5. Ligantların Sentezi

Ligant olarak kullandığımız hidroksamik asit bileşiklerinin sentezi iki aşamada gerçekleştirildi. İlk olarak başlangıç maddelerinden ester ve ikinci aşamada esterlerden hidroksamik asit bileşikleri elde edildi.

2.5.1. Etil Ftalimit-N-asetat Sentezi

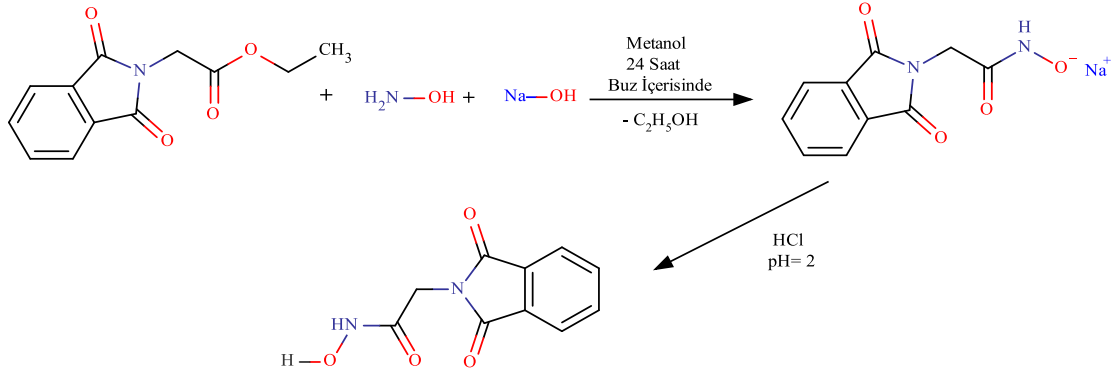
1,47 g (10 mmol) ftalimit alınarak 20 ml asetonitrilde çözüldü. Üzerine 4,14 g (30 mmol) K_2CO_3 ilave edildi ve karıştırıcıda karıştırıldı. 1 saat sonra karışımın üzerine 1,67 ml (15 mmol) etil bromoasetat ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım buza dökülerek oluşan etil ftalimit-N-asetat'ın (EFIA) çökmesi sağlandı. Buz çözüldüğünde çöken beyaz çökelek süzldü (Şekil 34).



Şekil 34. Etil ftalimit-N-asetat sentezi

2.5.2. Ftalimit-N-asetohidroksamik Asit Sentezi

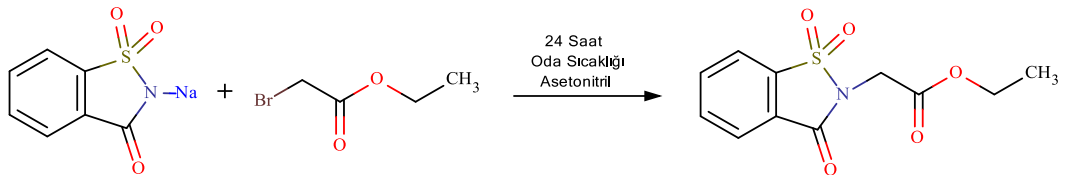
3,54 g (50 mmol) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ve 3,30 g (50 mmol) KOH 10'ar ml metanolde çözülüp karıştırıldı. Çöken KCl süzülerek ayrıldı. Süzüntü 2,33 g (10 mmol) EFIA'nın metanoldeki çözeltisine ilave edildi. Buz banyosunda ki karışımın üzerine 1 saat sonra 0,80 g (20 mmol) NaOH 'ın 5 ml metanoldeki çözeltisi ilave edildi. Rengi kiremit kırmızısı olan çözelti, 1 gün karışmaya bırakıldı. Çöken kırmızı renkli katı (Sodyum Ftalimitasetohidroksamat (FIAH-Na)) süzülerek az miktarda asetonla la çözüldü ve pH yaklaşık 2 oluncaya kadar (2-3 damla) HCl eklenerek kristallenmeye bırakıldı (Şekil 35).



Şekil 35. Ftalimit-N-asetohidroksamik asit sentezi

2.5.3. Etil Sakkarin-N-asetat Sentezi

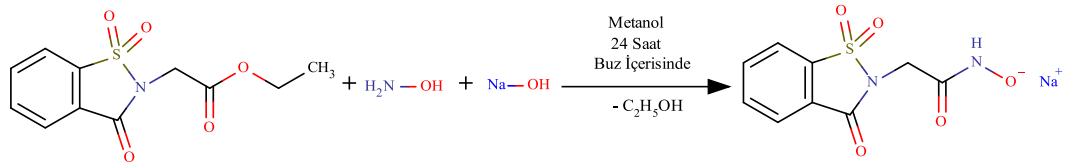
2,05 g (10 mmol) sodyum sakkarin alınarak 20 ml asetonitrilde çözüldü. Üzerine 1,67 g (15 mmol) etil bromoasetat ilave edilerek oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Daha sonra karışım buza dökülerek oluşan etil sakkarin-N-asetat (ESAcA) çökmesi sağlandı. Buz çözüldüğünde çöken beyaz çökelek süzüldü (Şekil 36).



Şekil 36. Etil sakkarin-N-asetat sentezi

2.5.4. Sakkarin-N-asetohidroksamik Asit Sentezi

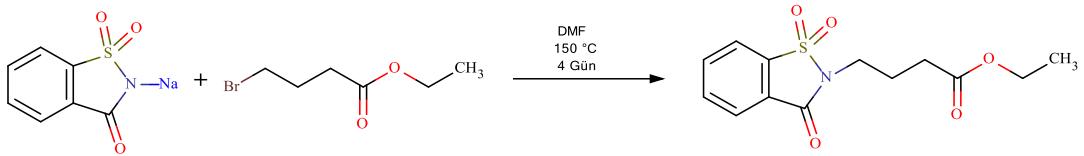
3,54 g (50 mmol) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ve 3,30 g (50 mmol) KOH 10'ar ml metanolde çözülüp karıştırıldı. Çöken KCl süzülerek ayrıldı. Süzüntü 2,69 g (10 mmol) ESacA'nın metanoldeki çözeltisine ilave edildi. Son olarak karışımın üzerine 0,40 g (10 mmol) NaOH , 5 ml metanolde çözülüp ilave edildi ve buz içerisinde karışmaya bırakıldı (Şekil 37). 24 saat sonra çöken madde (sodyum sakkarin-N-asetohidroksamat (SacAH-Na)) süzüldü kurumaya bırakıldı.



Şekil 37. Sodyum sakkarin-N-asetohidroksamat tuzu sentezi

2.5.5. Etil Sakkarin-N-bütanoat Sentezi

2,05 g (10 mmol) sodyum sakkarin alınarak 20 ml DMF çözüldü. Üzerine 4,30 g (30 mmol) etil-4-bromobütirat ilave edilerek geri soğutucuda $150\text{ }^\circ\text{C}$ 'de karışmaya bırakıldı. 4 gün sonra karışım buza dökülerek oluşan etil sakkarin-N-bütanoat (ESacB) çökmesi sağlandı. Buz çözündüğünde çöken beyaz çökelek süzüldü (Şekil 38).

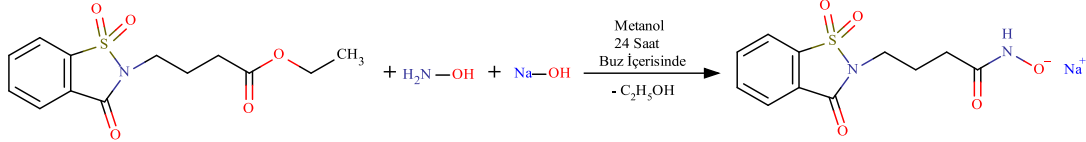


Şekil 38. Etil sakkarin-N-bütanoat Sentezi

2.5.6. Sakkarin-N-bütanohidroksamik Asit Sentezi

2,84 g (40 mmol) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ve 2,64 g (40 mmol) KOH 10'ar ml metanolde çözülüp karıştırıldı. Çöken KCl süzülerek ayrıldı. Süzüntü 2,97 g (10 mmol) ESacB'nın metanoldeki çözeltisine ilave edildi. Son olarak karışımın üzerine 0,80 g (20 mmol) NaOH 'ın 5 ml metanolde ki çözeltisi ilave edildi ve buz içerisinde karışmaya bırakıldı

(Şekil 39). 24 saat sonra çöken katı madde sodyum sakkarin-N-bütanohidroksamat tuzu (SacBH-Na) süzülerek ayrıldı ve kurumaya bırakıldı.



Şekil 39. Sodyum sakkarin-N-bütanohidroksamat tuzu sentezi

2.6. Metal Komplekslerinin Hazırlanışı

20'şer mmol ligant-sodyum tuzlarının (FIAH-Na, SacAH-Na ve SacBH-Na) 10 ml metanoldeki çözeltilerinin her birine 10'ar mmol NiSO₄.6H₂O, CuSO₄.5H₂O, ZnSO₄.7H₂O, CdCl₂.H₂O 5 ml saf suda çözülmesiyle elde edilen çözeltiler eklendi. Oluşan çökelekler 30 dk. karıştırılarak olgunlaştırıldı ve süzülerek ayrıldı. Çökelekler su ve alkol ile yıkandı ve etüvde 50 °C de kurutuldu.

2.7. Ligantların Tirosinaz İnhibisyonu Çalışması

Çalışmada, yenilebilir bir mantar olan Agaricus bisporus 'tan izole edilmiş enzim kullanıldı. Sentezlenen ligantların öncelikle SacAH-Na, SacBH-Na moleküllerinin suda ve FIAHA molekülünün etanolde stok çözeltileri ve farklı konsantrasyonlarda 50 mM fosfat tamponunda (pH 6.8) çözeltileri hazırlandı. Her bir 80 µL 'lik ligant-tampon karışımına 20 µL enzim çözeltisi eklendi (333 U/ml). Bu karışım oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi. Bekleme süresinin sonunda reaksiyon karışımına 5 mM 'lık 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin (L-DOPA) çözeltisinden 30 µL ilave edildi (Kubo vd., 2003a; Kubo vd., 2003b).

Karışım oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Bekleme süresinin sonunda mikropilaya okuyucu ile 475 nm'de absorbanlar okundu. Benzer işlem bilinen bir tirosinaz inhibitörü olan kojik asitin farklı konsantrasyonları için de gerçekleştirildi. Tirosinaz inhibisyonları aşağıdaki formül ile hesaplandı (Formül 5).

$$\%İnhibisyon = (A_{kontrol} - A_{numune}) / A_{kontrol} \times 100 \quad (5)$$

3. BULGULAR

Ftalimit ve sakkarin başlangıç maddelerinden sentezlenen esterler, hidroksamik asitler ile komplekslerinin yapılarına ait elementel analiz, IR, NMR ve kütle spektrumları verilmektedir. Ayrıca komplekslerin yapılarını belirtmek için termik analiz ve manyetik duyarlılık özellikleri incelendi.

3.1. Elementel Analiz Çalışmaları

EFIA ve FIAHA ile metal komplekslerine ait renk, verim ve elementel analiz sonuçları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. FIAHA ve metal kompleksleri için elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Renk	M.A. (g/mol)	% Verim	% C	% H	% N
EFIA C₁₂H₁₁NO₄	Beyaz	233,22	80	60,59 (60,86)	4,76 (4,85)	5,91 (5,91)
FIAHA C₁₀H₈N₂O₄	Sarı	220,18	37	53,38 (53,67)	3,69 (3,78)	12,54 (12,52)
[Ni(FIAH)(OH)]·2,5H₂O C₁₀H₁₃N₂O_{7,5}Ni	Açık Yeşil	339,92	60	35,62 (35,33)	4,52 (3,86)	9,00 (8,24)
[Cu(FIAH)(OH)]·H₂O C₁₀H₁₀N₂O₆Cu	Koyu Yeşil	317,75	63	38,19 (37,80)	3,39 (3,17)	8,66 (8,82)
[Zn(FIAH)(OH)]·H₂O C₁₀H₁₀N₂O₆Zn	Krem	319,61	54	37,10 (37,58)	3,69 (3,15)	9,32 (8,77)
[Cd(FIAH)(OH)]·H₂O C₁₀H₁₀N₂O₆Cd	Sarı	366,61	48	32,82 (32,76)	3,08 (2,75)	7,38 (7,64)

*Parantez içinde verilen değerler hesaplanan değerlerdir.

ESacA ve SacAH–Na ile metal komplekslerine ait renk, verim ve elementel sonuçları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. SacAH–Na ve metal kompleksleri için elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Renk	M.A. (g/mol)	% Verim	% C	% H	% N	% S
ESacA C₁₁H₁₁NO₅S	Beyaz	269,28	40	49,63 (49,07)	4,33 (4,11)	5,36 (5,20)	11,08 (11,90)
SacAH-Na-1,5H₂O C₉H₁₀N₂O_{6,5}SNa	Beyaz	305,24	53	34,37 (35,41)	3,76 (3,30)	10,94 (9,18)	11,48 (10,51)
[Ni(SacAH)(OH)]·3H₂O C₉H₁₄N₂O₉SNi	Açık Yeşil	384,98	56	26,61 (28,08)	3,83 (3,67)	7,63 (7,28)	7,38 (8,33)
[Cu(SacAH)(OH)]·1,5H₂O C₉H₁₁N₂O_{7,5}SCu	Yeşil	362,81	75	29,18 (29,79)	2,79 (3,06)	8,90 (7,72)	8,17 (8,84)
[Zn(SacAH)(OH)]·2,5H₂O C₉H₁₃N₂O_{8,5}SZn	Beyaz	382,68	45	27,63 (28,25)	3,16 (3,42)	7,70 (7,32)	7,83 (8,38)
[Cd(SacAH)(OH)]·2H₂O C₉H₁₂N₂O₈SCd	Krem	420,68	51	24,99 (25,70)	2,72 (2,88)	6,01 (6,66)	7,24 (7,62)

*Parantez içinde verilen değerler hesaplanan değerlerdir.

ESacB ve SacBH–Na asit ile metal komplekslerine ait renk, verim ve elementel sonuçları Tablo 8’de verilmiştir.

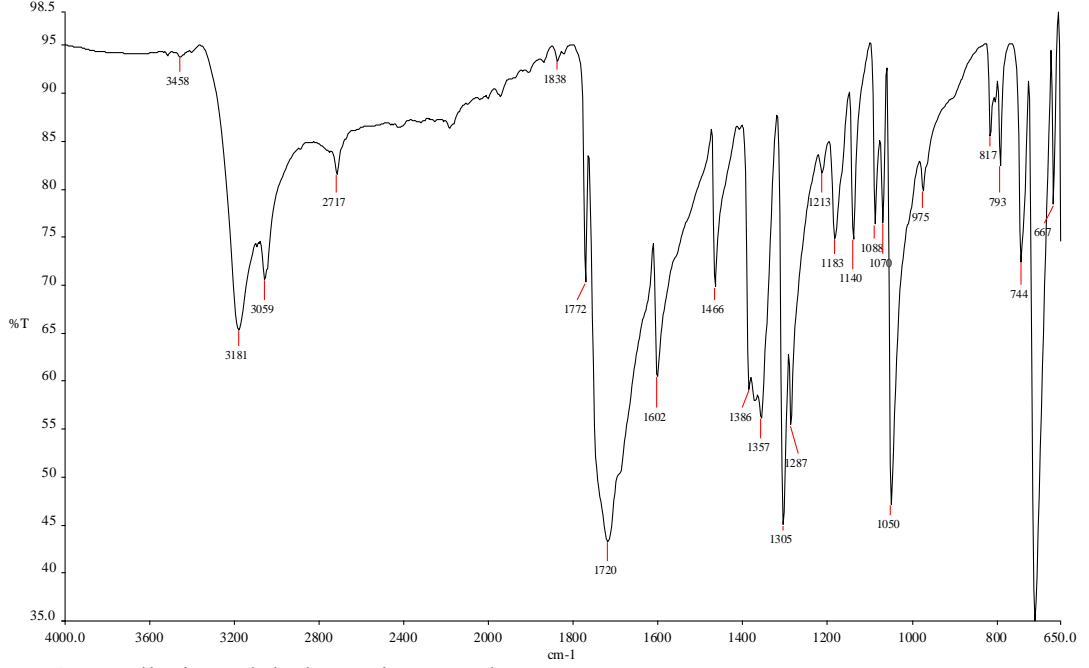
Tablo 8. SacBH–Na ve metal kompleksleri elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Renk	M.A. (g/mol)	% Verim	% C	% H	% N	% S
ESacB C₁₃H₁₅NO₅S	Beyaz	297,33	70	52,70 (52,51)	5,23 (5,08)	4,86 (4,71)	11,08 (10,78)
SacBH-Na₂-3H₂O Na₂C₁₁H₁₇N₂O₈S	Beyaz	383,33	65	34,67 (34,47)	4,88 (4,47)	8,40 (7,31)	8,73 (8,37)
[Ni(SacBH)₂]·3H₂O C₂₂H₂₈N₄O₁₃S₂Ni	Açık Yeşil	679,32	65	38,32 (38,89)	4,11 (4,15)	8,43 (8,24)	7,74 (9,44)
[Cu(SacBH)(OH)]·2,5H₂O C₁₁H₁₃N₂O_{6,5}SCu	Yeşil	372,85	70	32,46 (32,31)	4,15 (4,19)	6,63 (6,85)	6,80 (7,84)
[Zn(SacBH)(OH)]·H₂O C₁₁H₁₄N₂O₇SZn	Krem	383,72	55	35,08 (34,43)	3,82 (3,67)	6,78 (7,30)	7,95 (8,35)
[Cd(SacBH)₂]·2H₂O C₂₂H₂₆N₄O₁₂S₂Cd	Krem	715,02	50	37,21 (36,95)	4,08 (3,66)	7,84 (7,83)	8,36 (8,96)

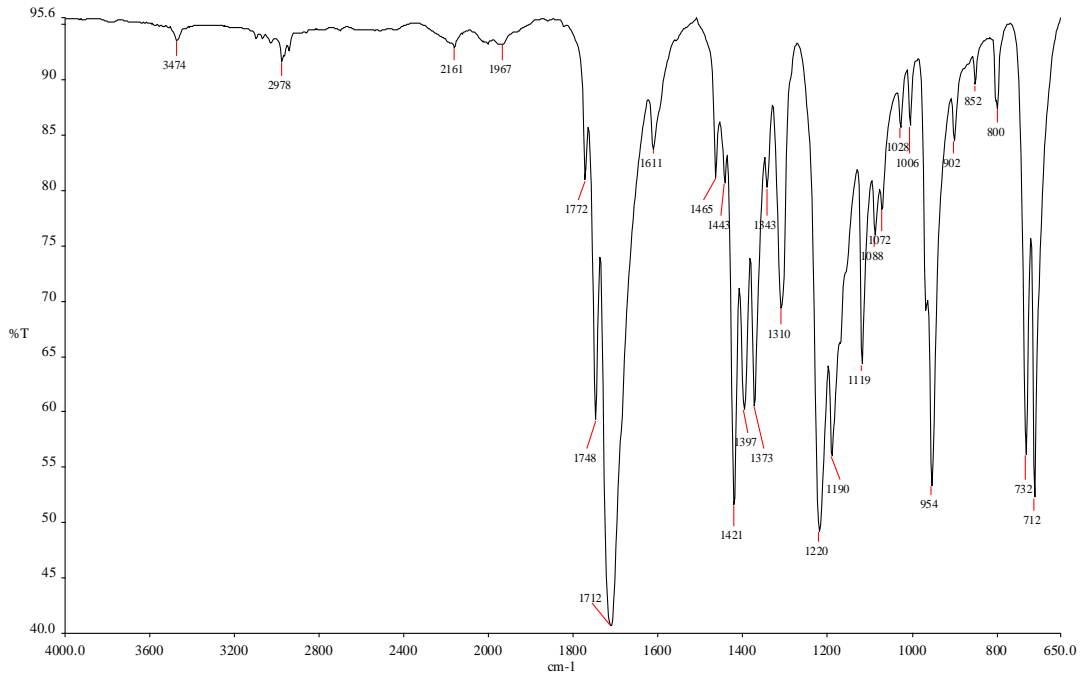
*Parantez içinde verilen değerler hesaplanan değerlerdir.

3.2. İnfared (IR) Spektrum Çalışmaları

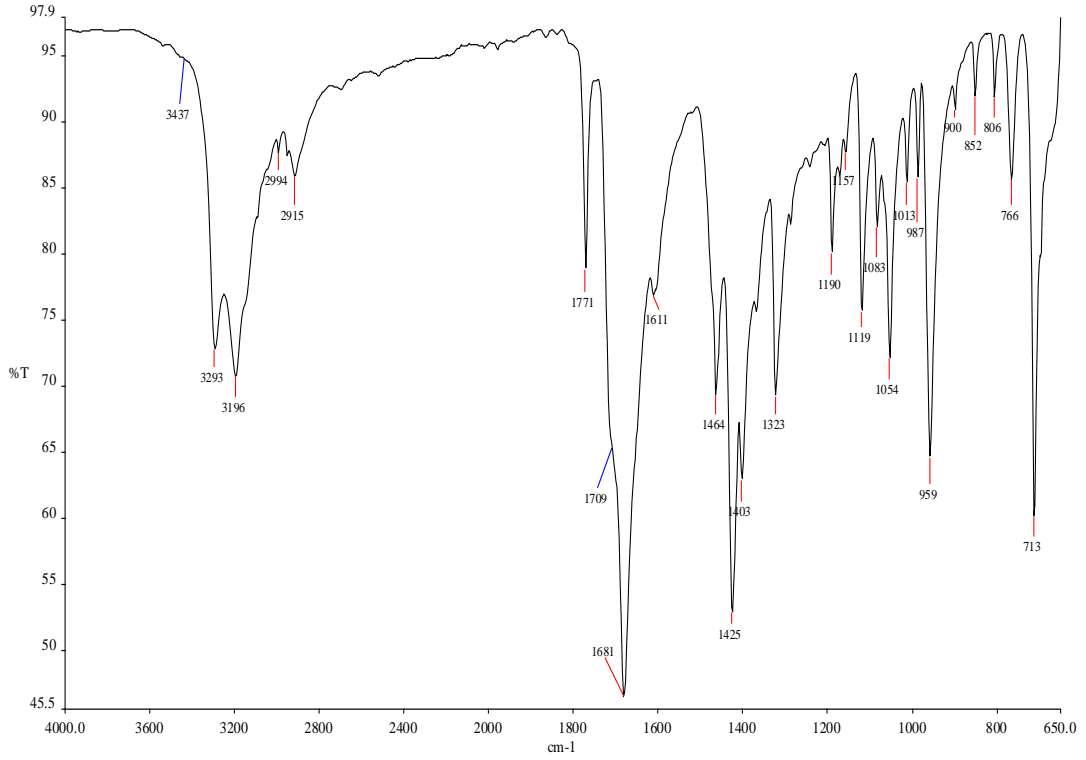
Ftalimit, EFIA ve FIAHA molekülleri ile FIAH-Metal komplekslerine ait IR spektrumları Şekil 40-48 arasında verilmektedir.



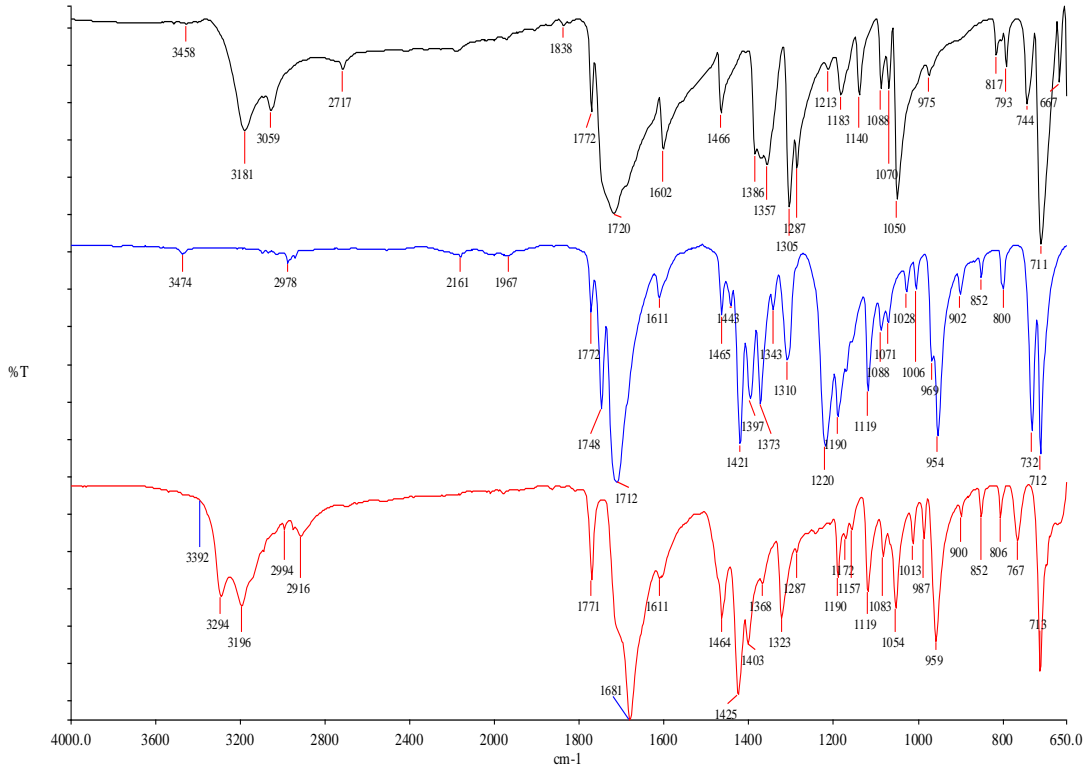
Şekil 40. Ftalimit molekülüne ait IR spektrumu



Şekil 41. EFIA molekülüne ait IR spektrumu

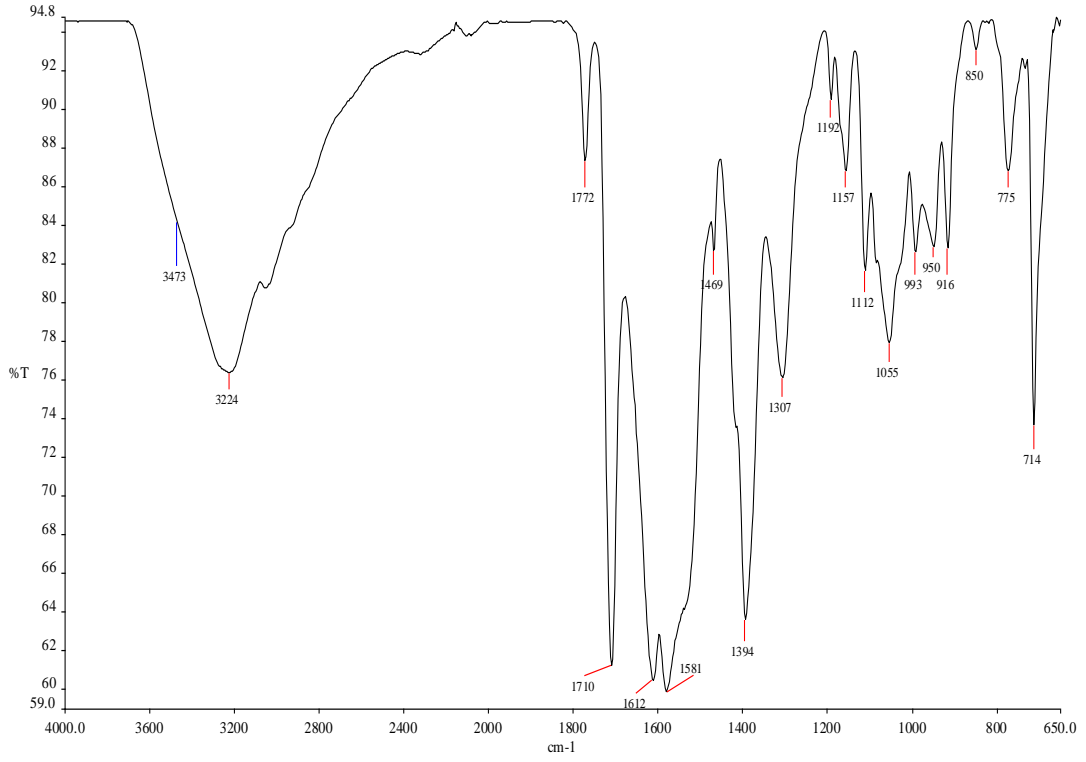


Şekil 42. FIAHA molekülüne ait IR spektrumu

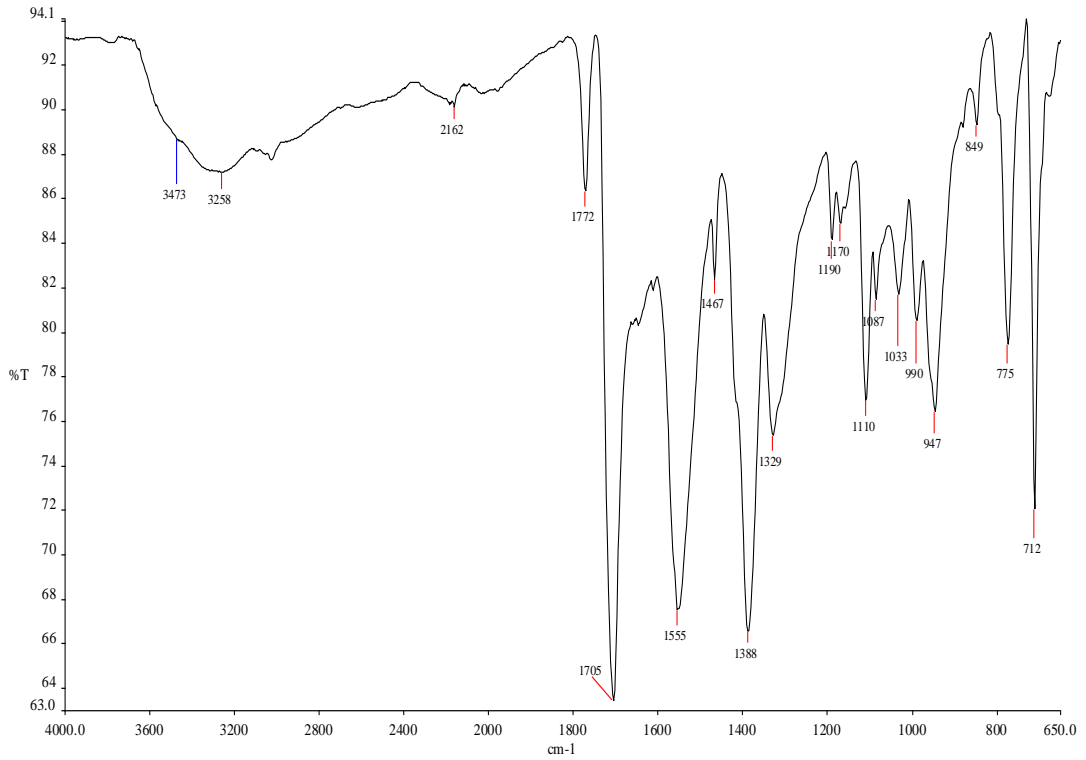


◆ Ftalimit ◆ EFIA ◆ FIAHA

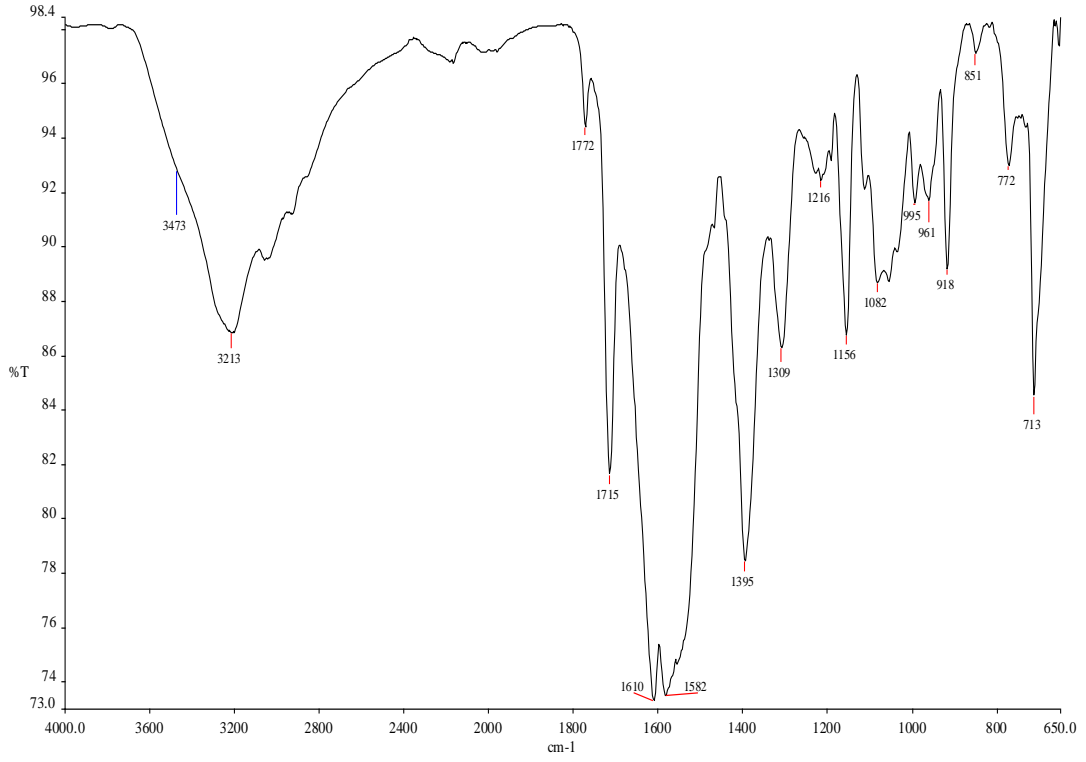
Şekil 43. FI, EFIA ve FIAHA moleküllerine ait IR spektrum karşılaştırılması



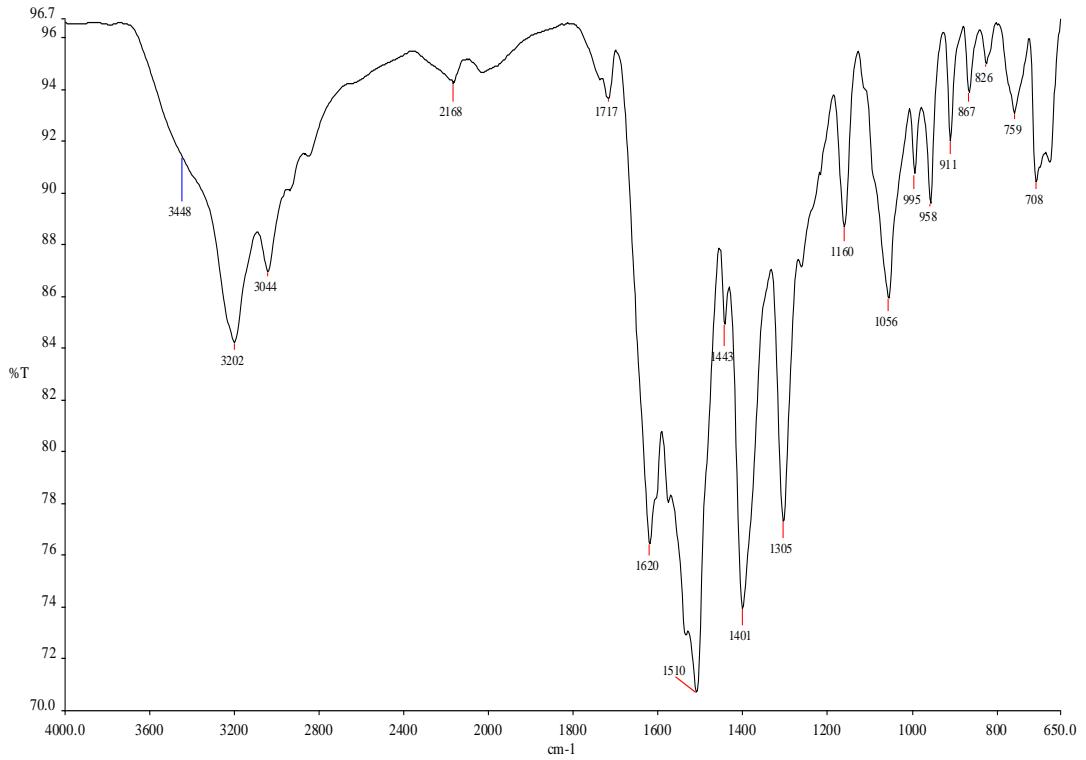
Şekil 44. [Ni(FIAH)(OH)]·2,5H₂O kompleksine ait IR spektrumu



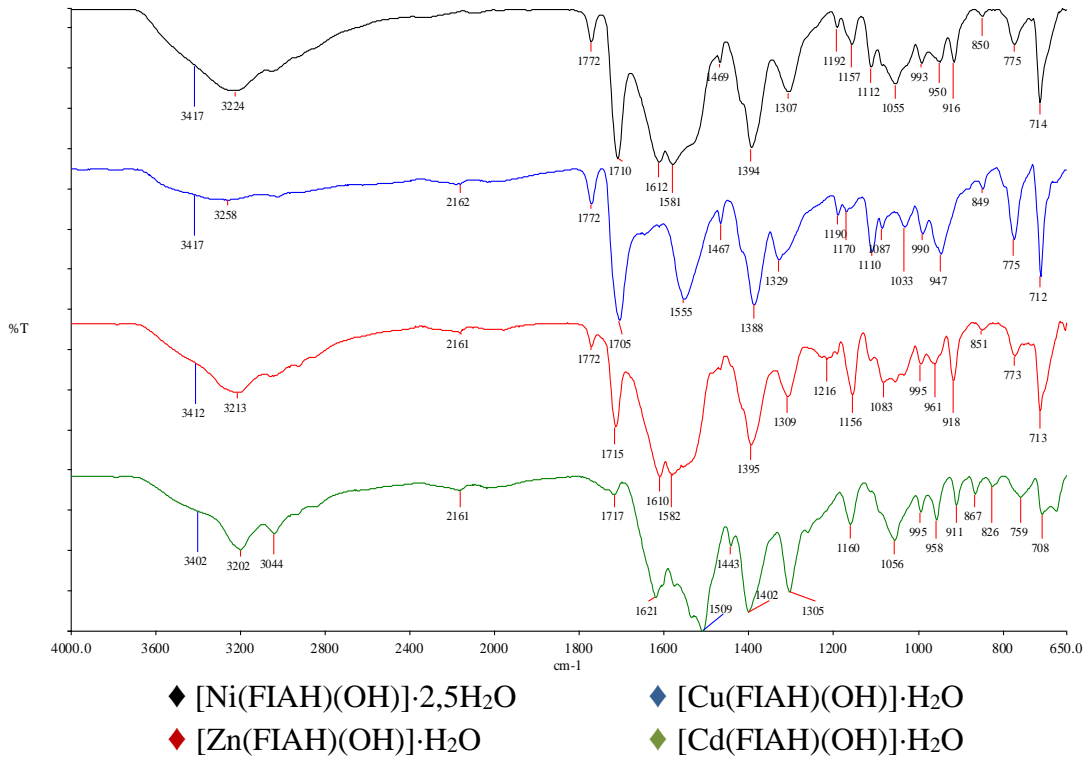
Şekil 45. [Cu(FIAH)(OH)]·H₂O kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 46. $[Zn(FIAH)(OH)] \cdot H_2O$ kompleksine ait IR spektrumu

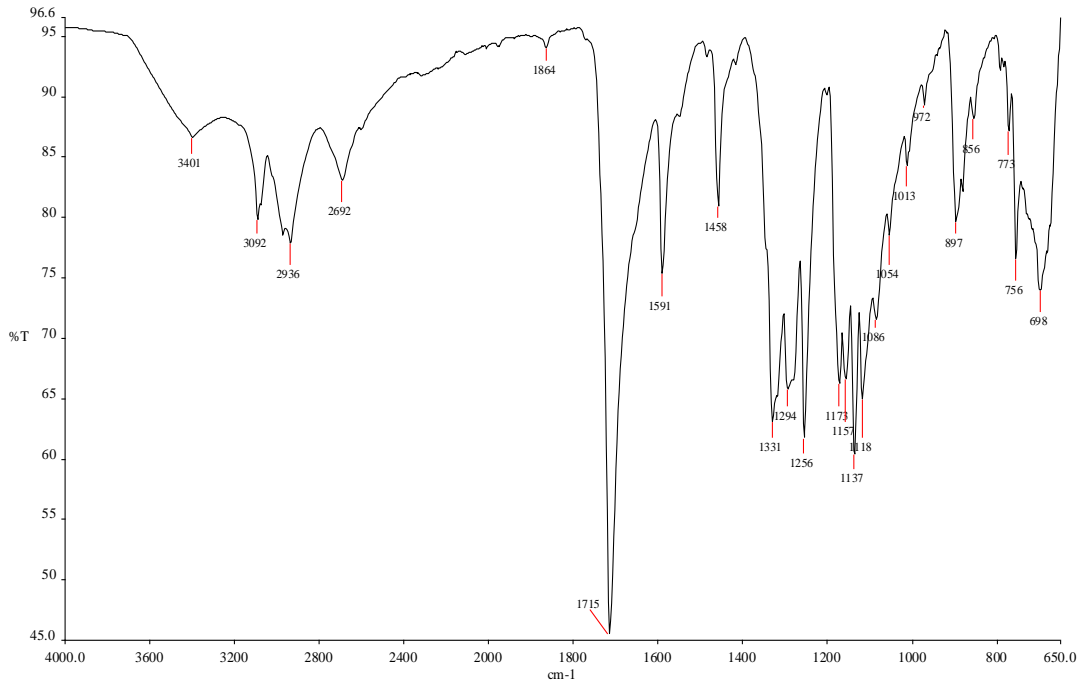


Şekil 47. $[Cd(FIAH)(OH)] \cdot H_2O$ kompleksine ait IR spektrumu

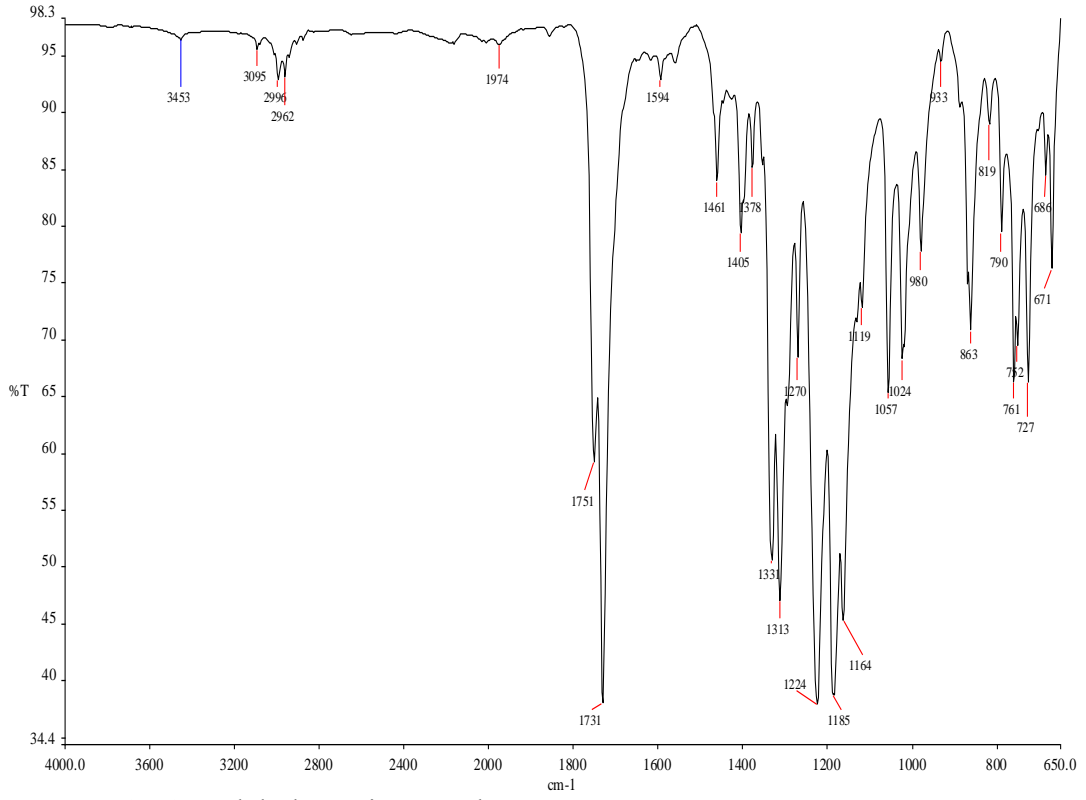


Şekil 48. FIAH–M komplekslerinin IR spektrum karşılaştırılması

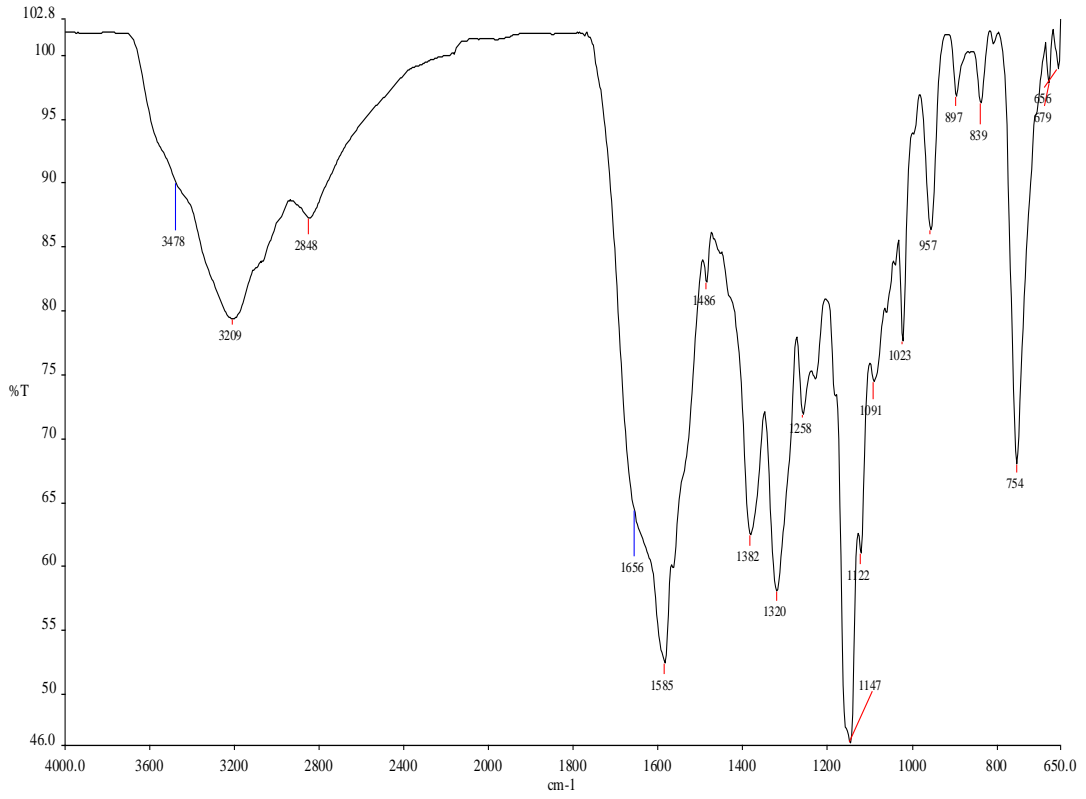
Sakkarin, ESacA ve SacAHA molekülleri ile SacAH-Na komplekslerine ait IR spektrumları Şekil 49–57 arasında verilmektedir.



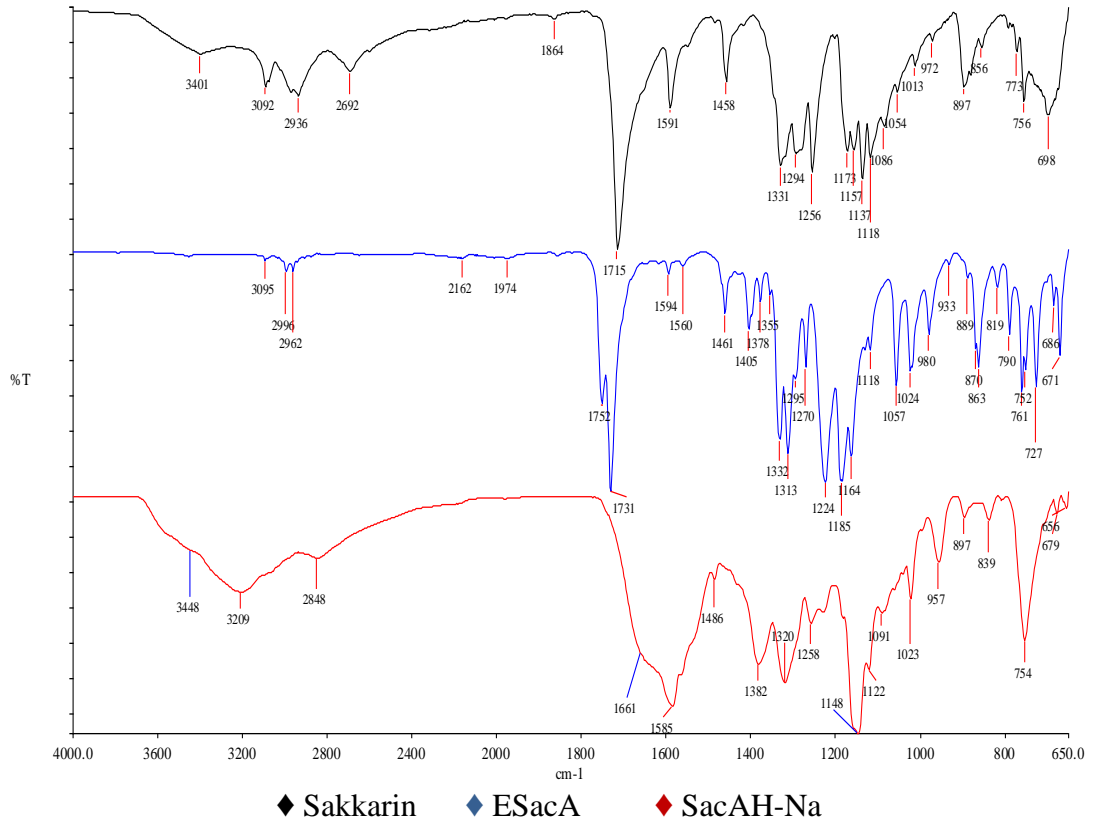
Şekil 49. Sakkarin molekülüne ait IR spektrumu



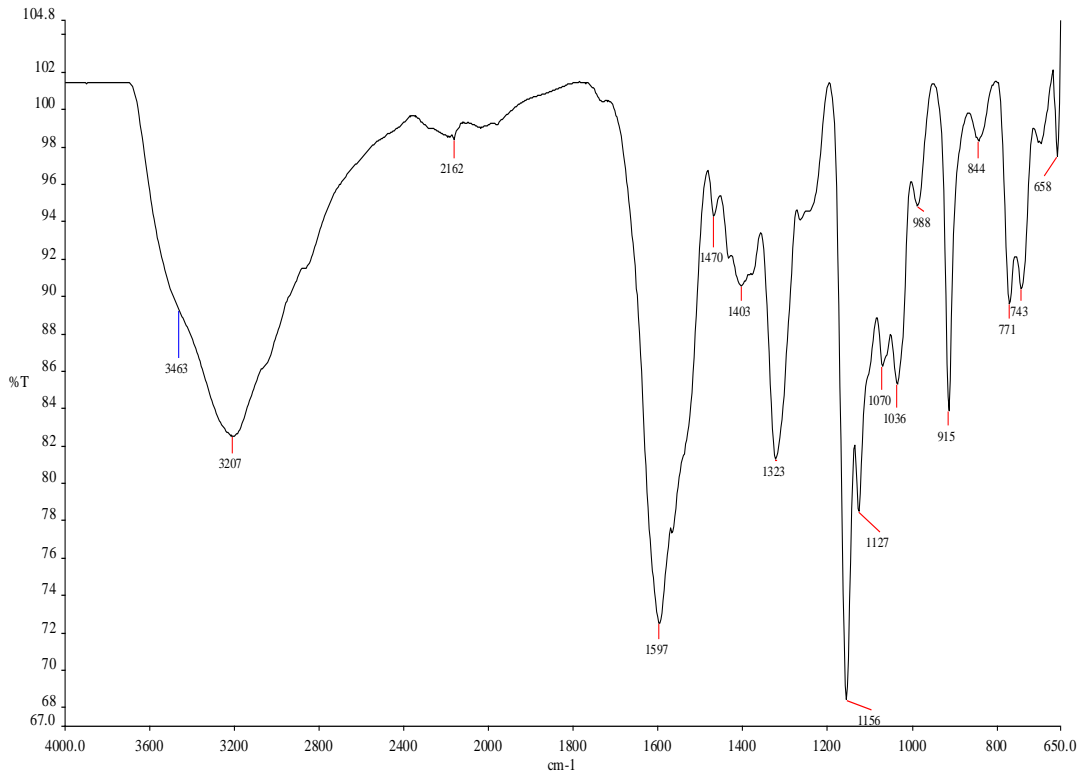
Şekil 50. ESacA molekülüne ait IR spektrumu



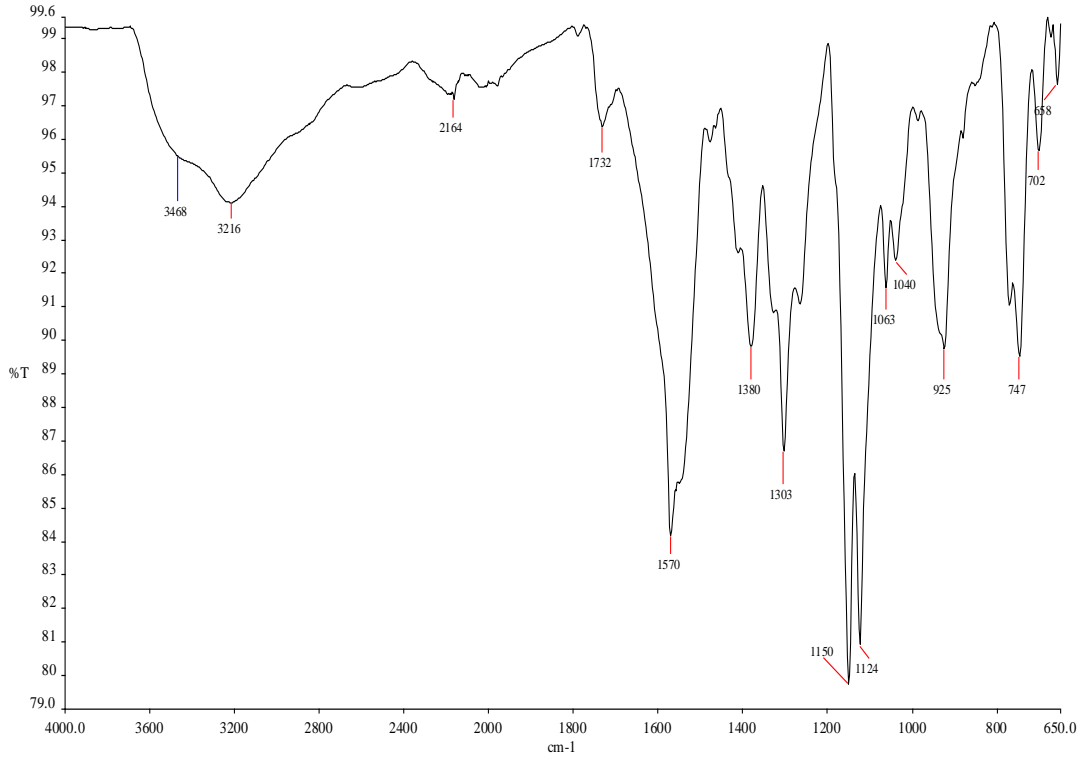
Şekil 51. SacAH-Na molekülüne ait IR spektrumu



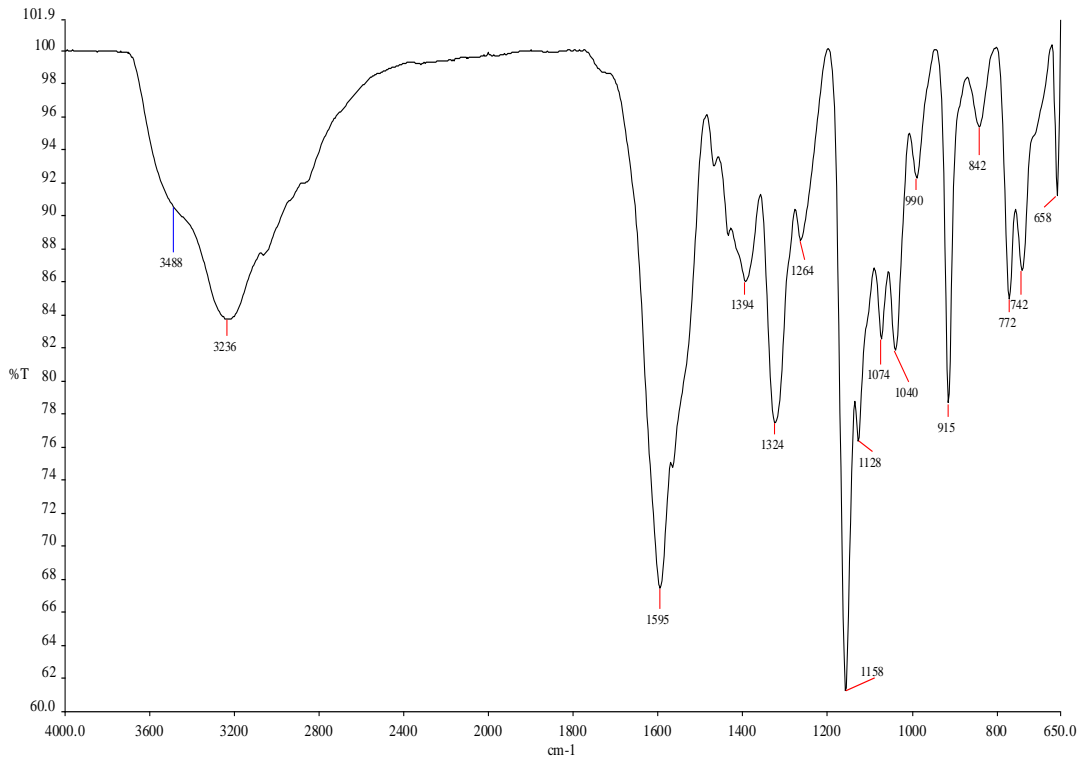
Şekil 52. Sac, ESacA ve SacAH-Na moleküllerine ait IR spektrum karşılaştırılması



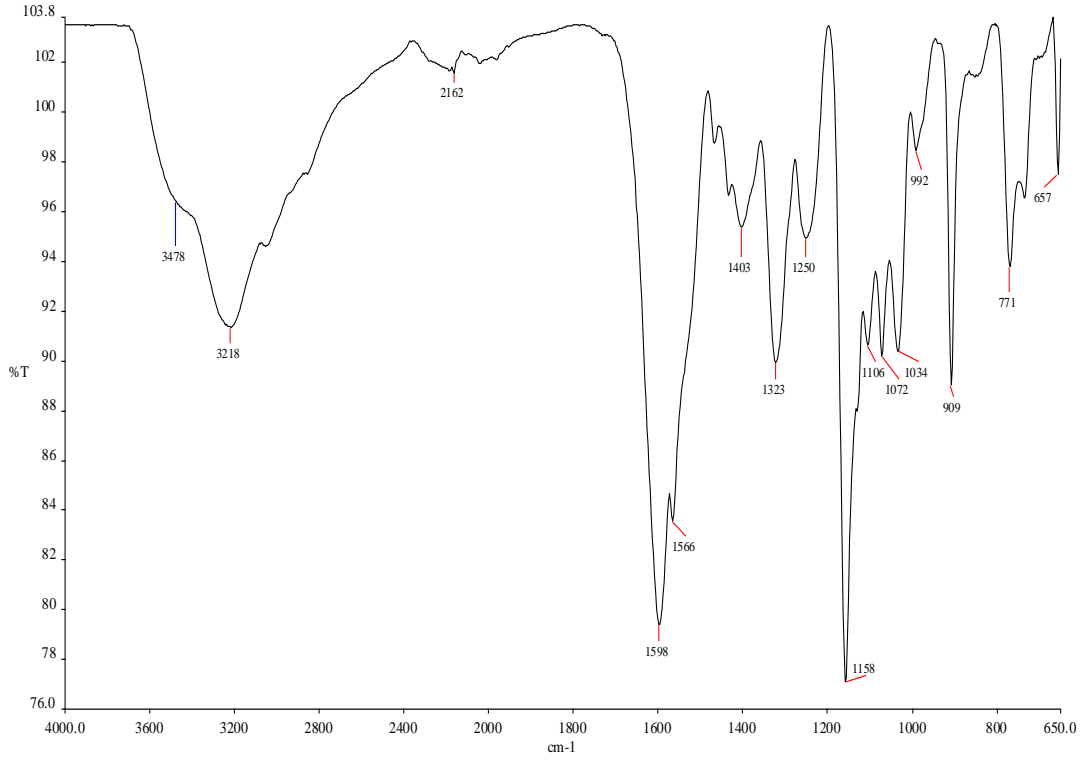
Şekil 53. $[\text{Ni}(\text{SacAH})(\text{OH})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu



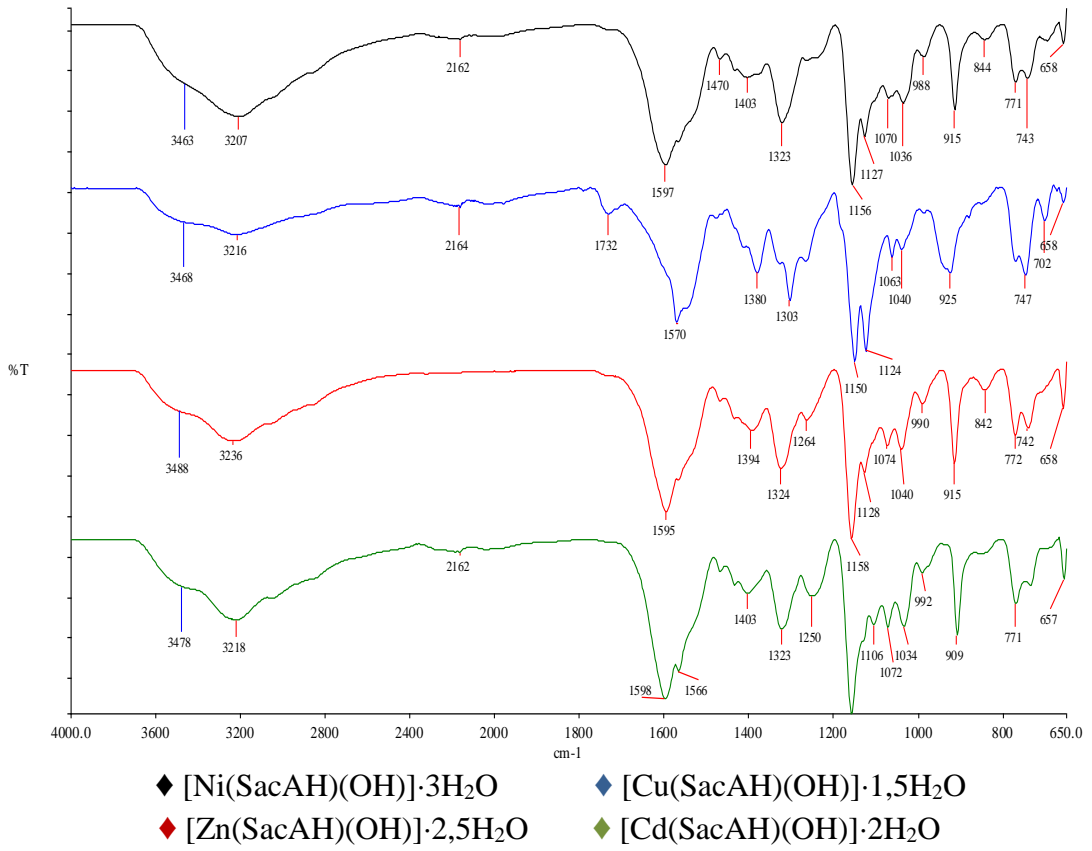
Şekil 54. [Cu(SacAH)(OH)]·1,5H₂O kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 55. [Zn(SacAH)(OH)]·2,5H₂O kompleksine ait IR spektrumu

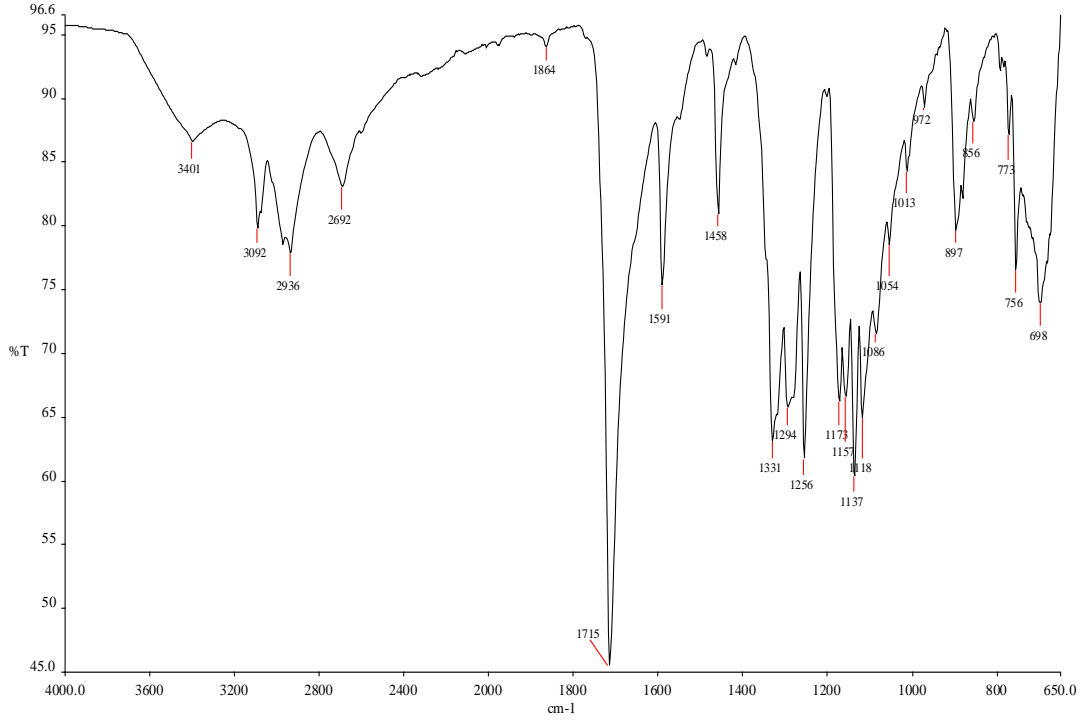


Şekil 56. [Cd(SacAH)(OH)]·2H₂O kompleksine ait IR spektrumu

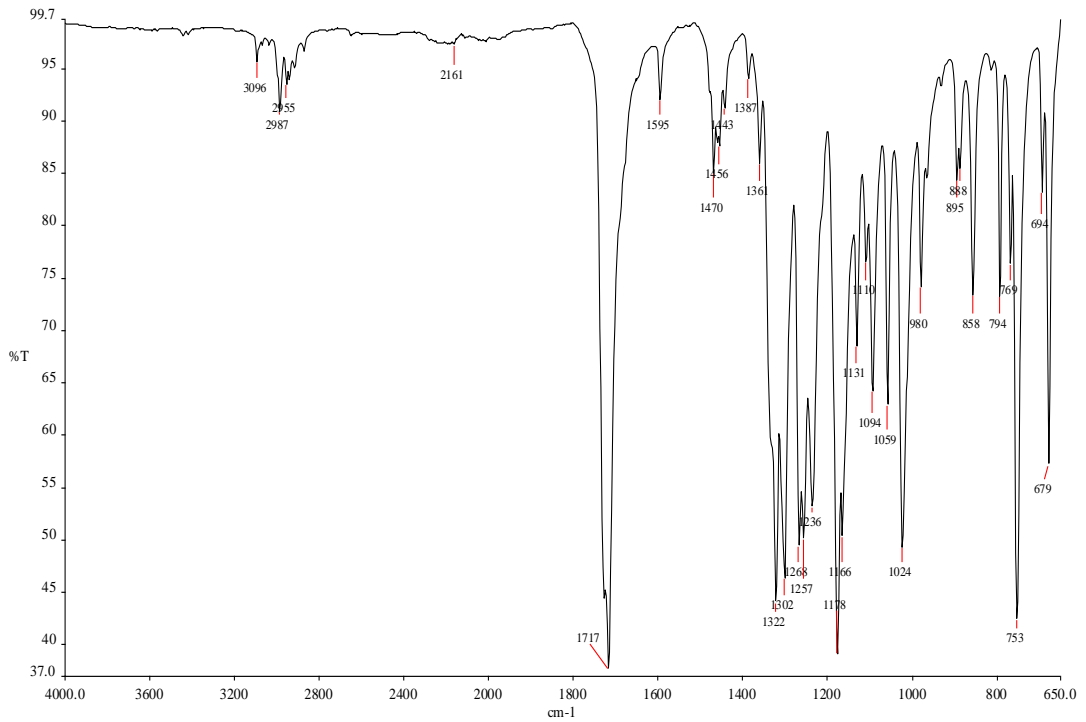


Şekil 57. SacAH–M komplekslerine ait IR spektrumları karşılaştırılması

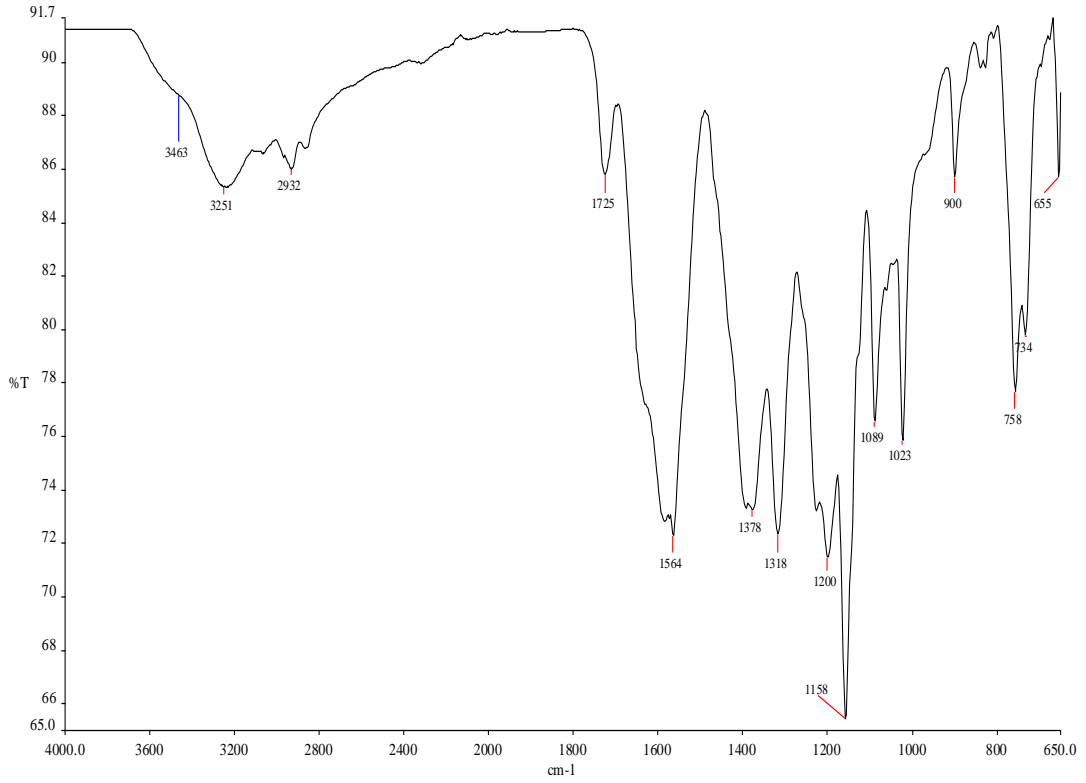
Sakkarin, ESacB ve SacBH–Na molekülleri ile SacBH–M komplekslerine ait IR spektrumları Şekil 58–66 arasında verilmektedir.



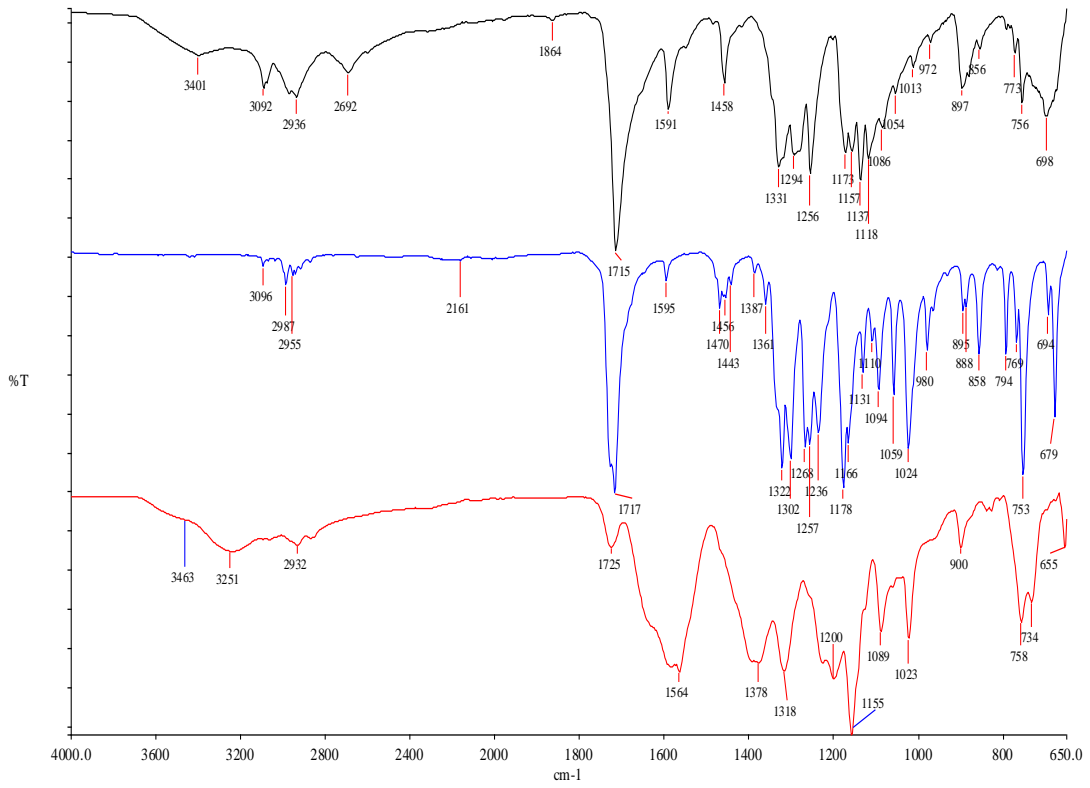
Şekil 58. Sakkarin molekülüne ait IR spektrumu



Şekil 59. ESacB molekülüne ait IR spektrumu

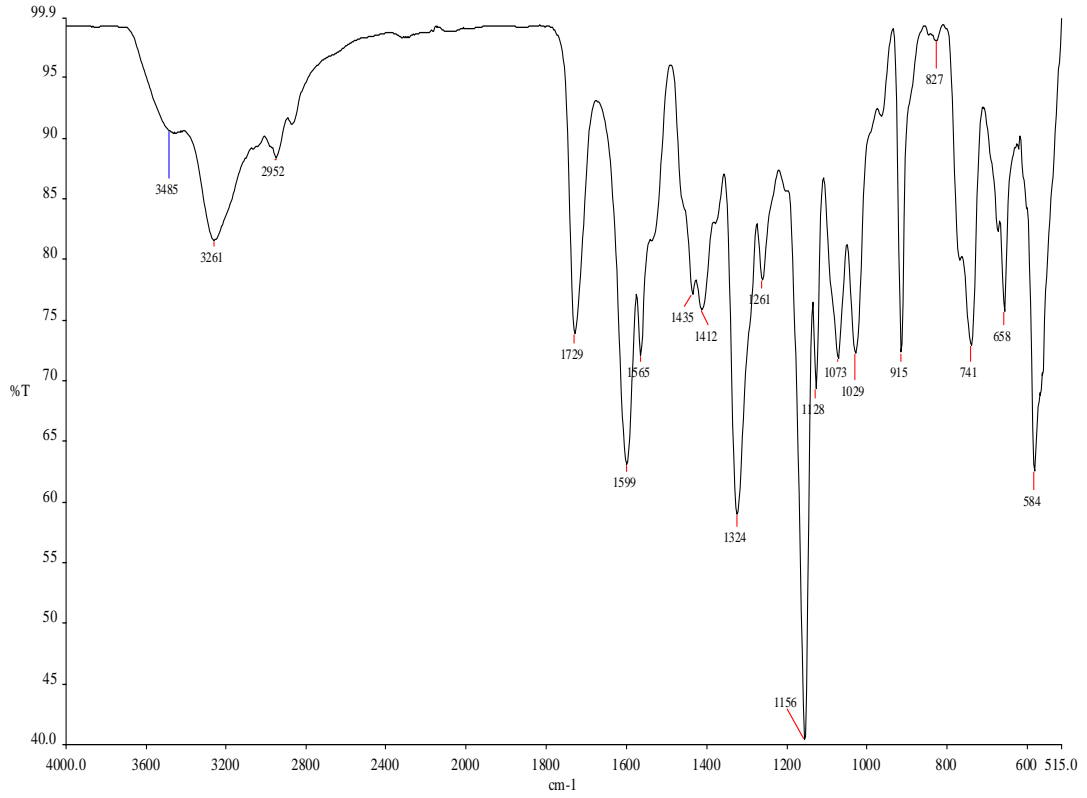


Şekil 60. SacBH-Na molekülüne ait IR spektrumu

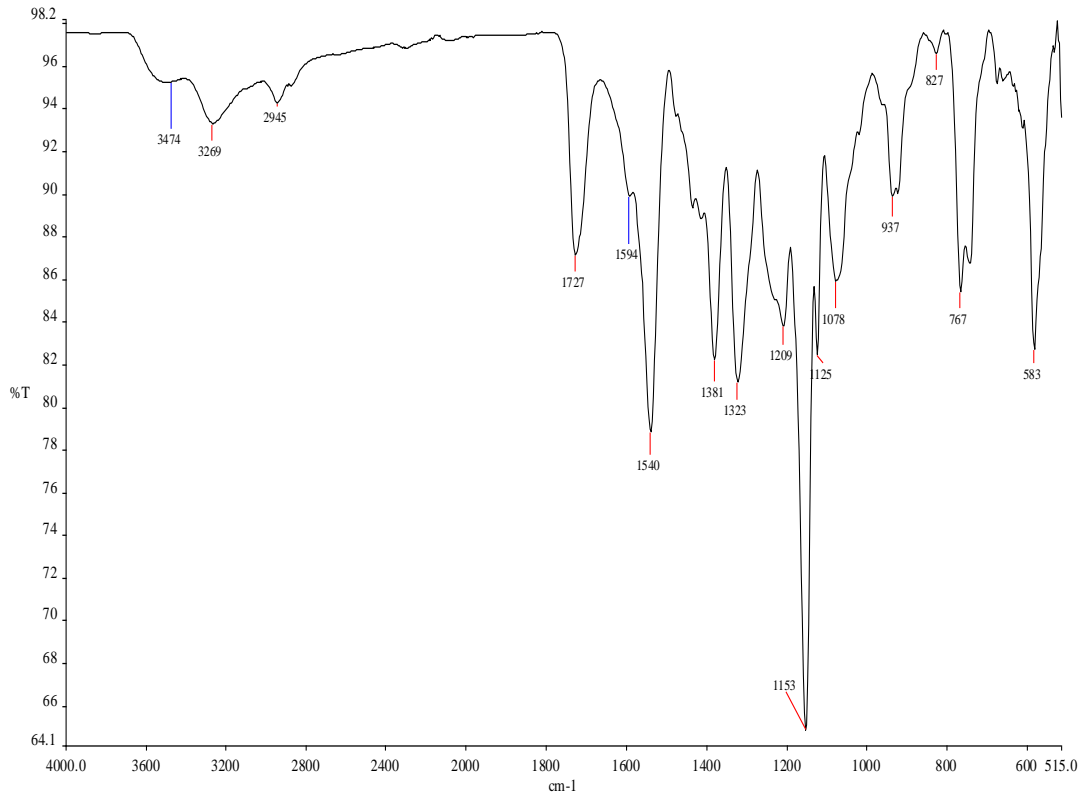


◆ Sakkarin ◆ ESacB ◆ SacBH-Na

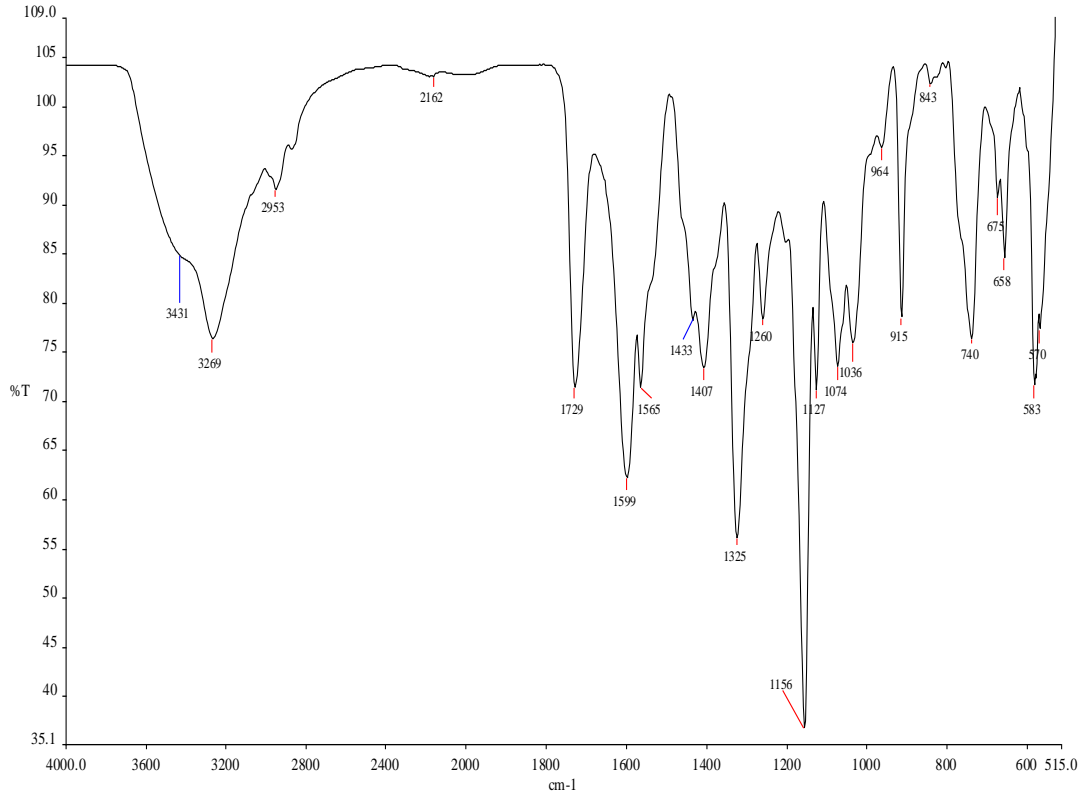
Şekil 61. Sac, ESacB ve SacBH-Na moleküllerine ait IR spektrumları



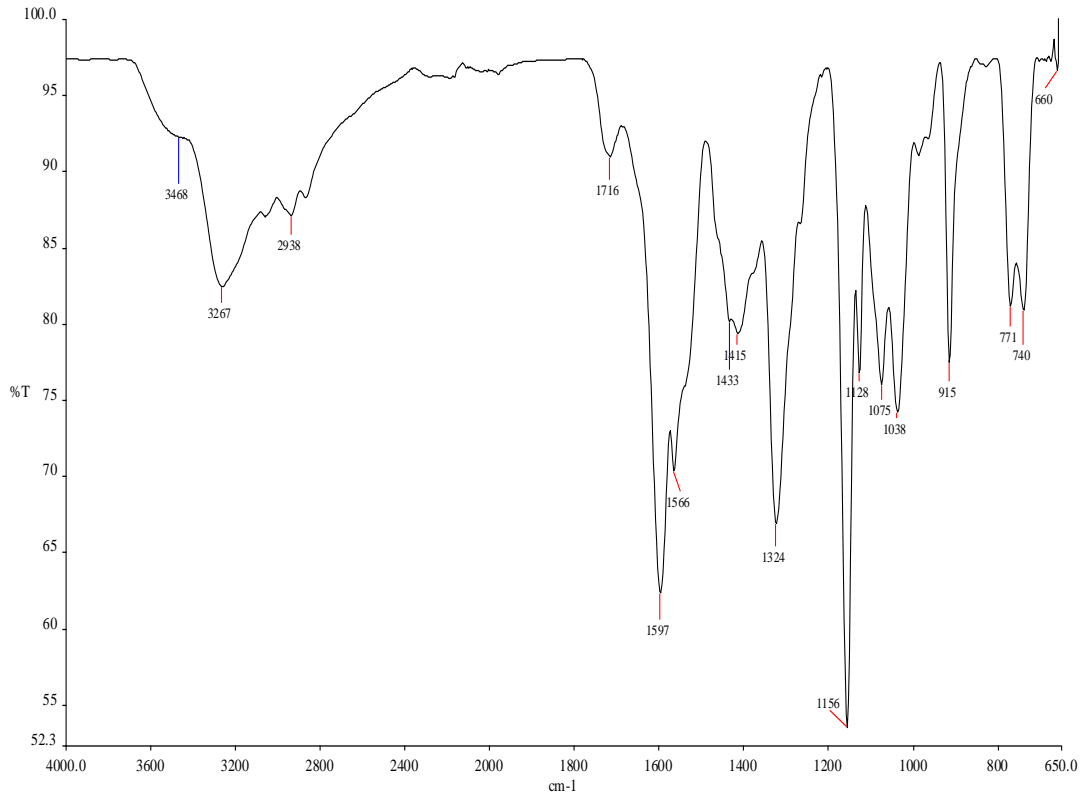
Şekil 62. $[\text{Ni}(\text{SacBH})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu



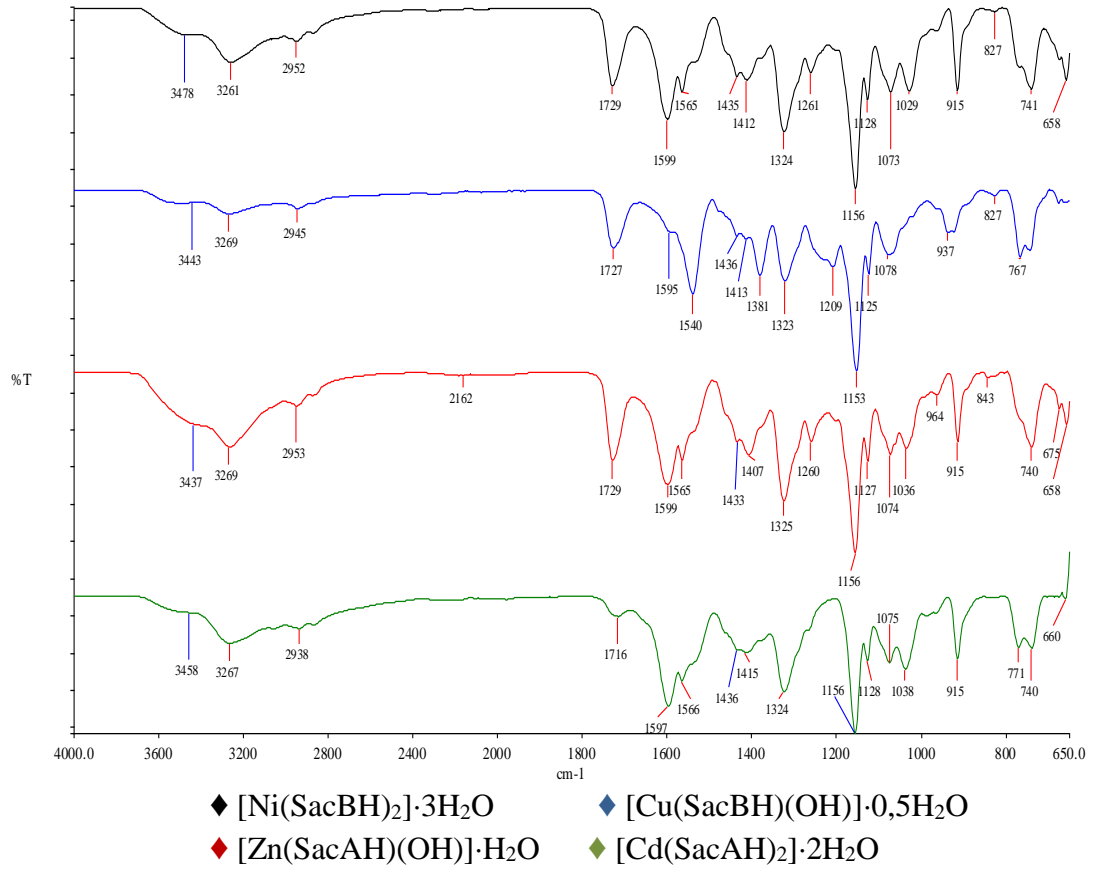
Şekil 63. $[\text{Cu}(\text{SacBH})(\text{OH})] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait IR spektrumu



Şekil 64. $[Zn(SacBH)(OH)] \cdot H_2O$ kompleksine ait IR spektrumu



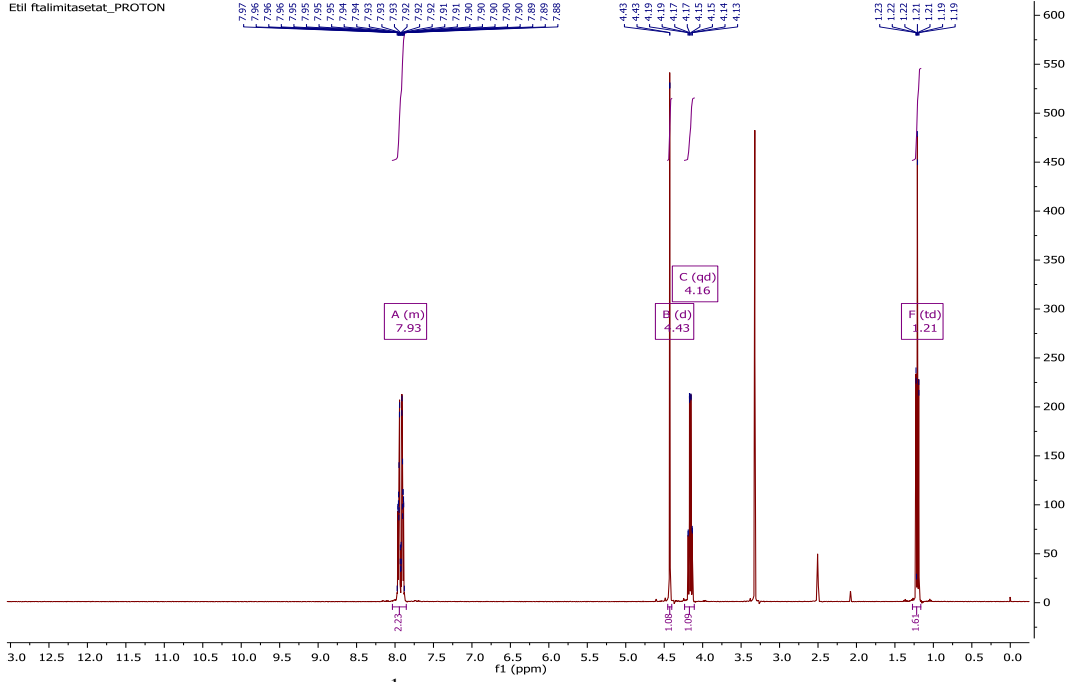
Şekil 65. $[Cd(SacBH)_2] \cdot 2H_2O$ kompleksine ait IR spektrumu



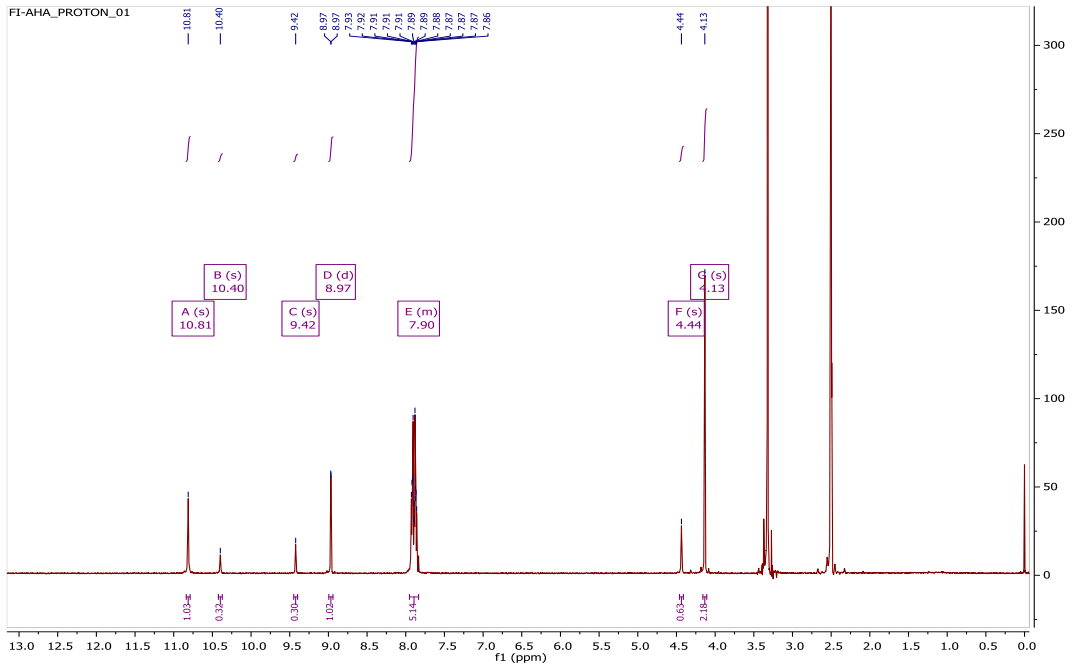
Şekil 66. SacBH–M komplekslerine ait IR spektrum karşılaştırılması

3.3. ^1H ve ^{13}C NMR Spektrum Çalışmaları

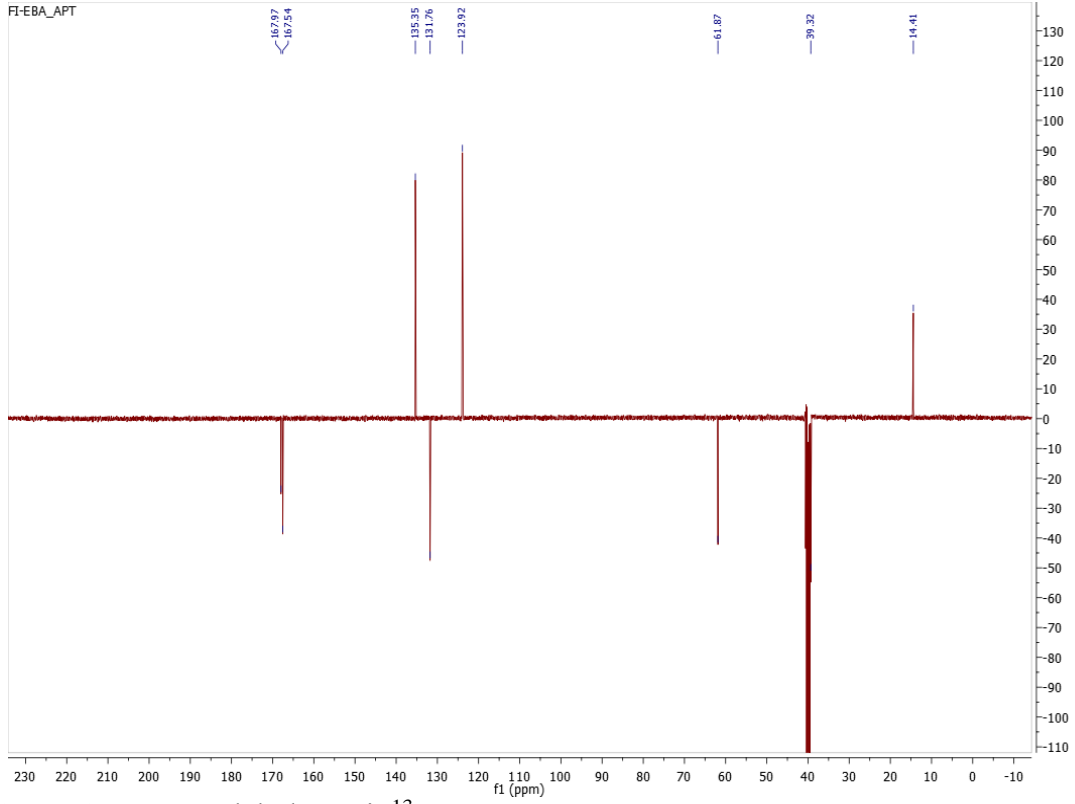
EFIA ve FIAHA moleküllerine ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrum çalışmaları Şekil 67–70 arasında verilmiştir.



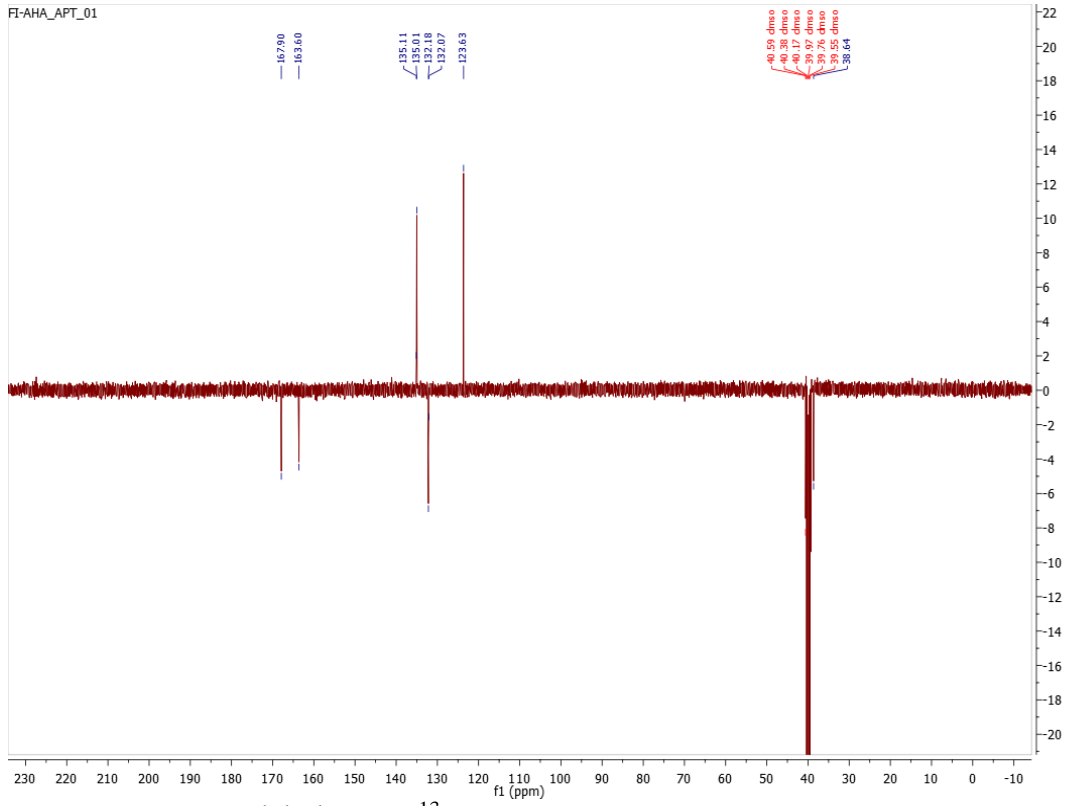
Şekil 67. EFIA molekülüne ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 68. FIAHA molekülüne ait ^1H -NMR spektrumu

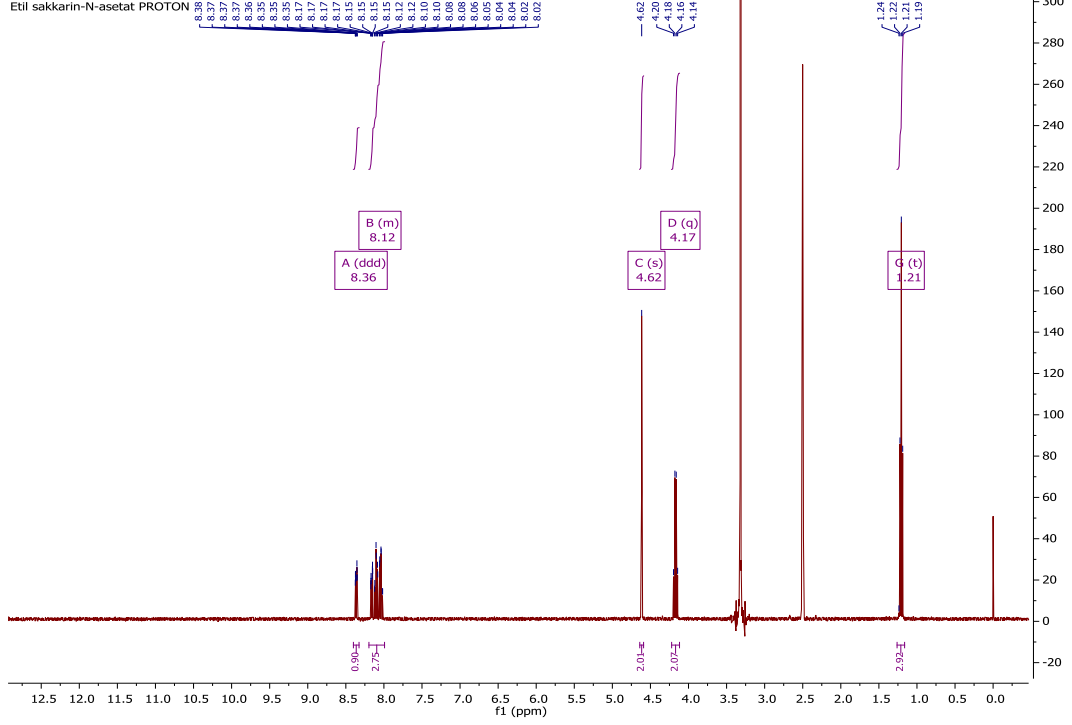


Şekil 69. EFIA molekülüne ait ^{13}C -NMR spektrumu

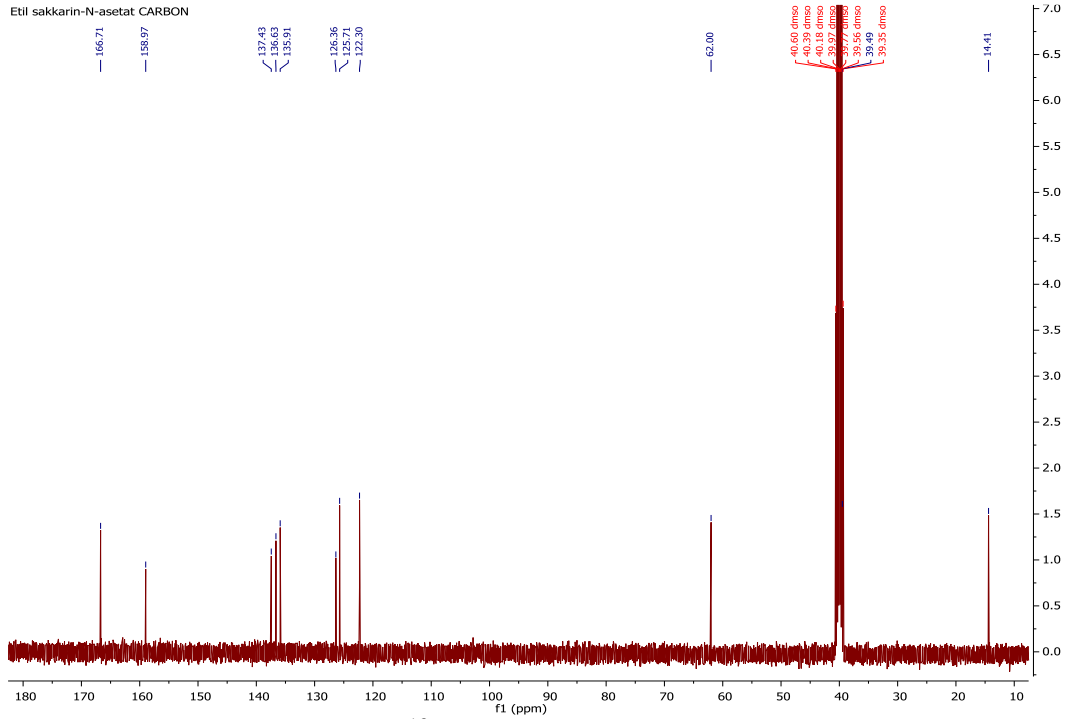


Şekil 70. FIAHA molekülüne ait ^{13}C -NMR spektrumu

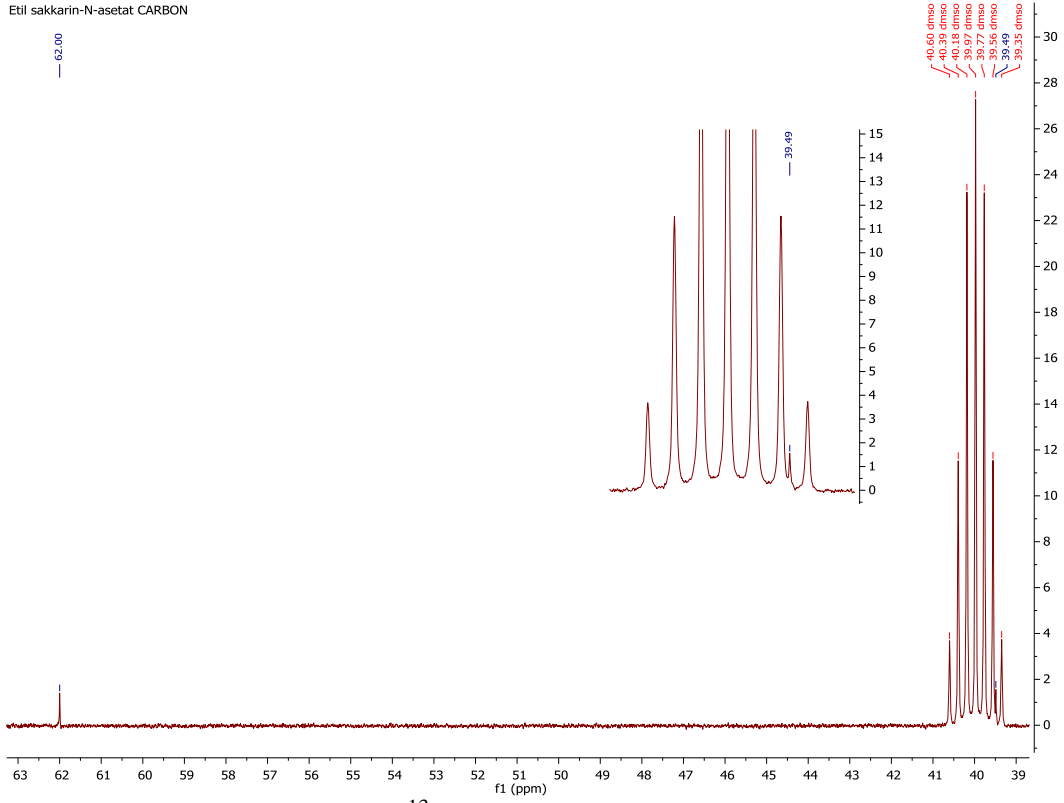
ESacA ve SacAH–Na moleküllerine ait ^1H –NMR ve ^{13}C –NMR spektrum çalışmaları Şekil 71–75 arasında verilmiştir.



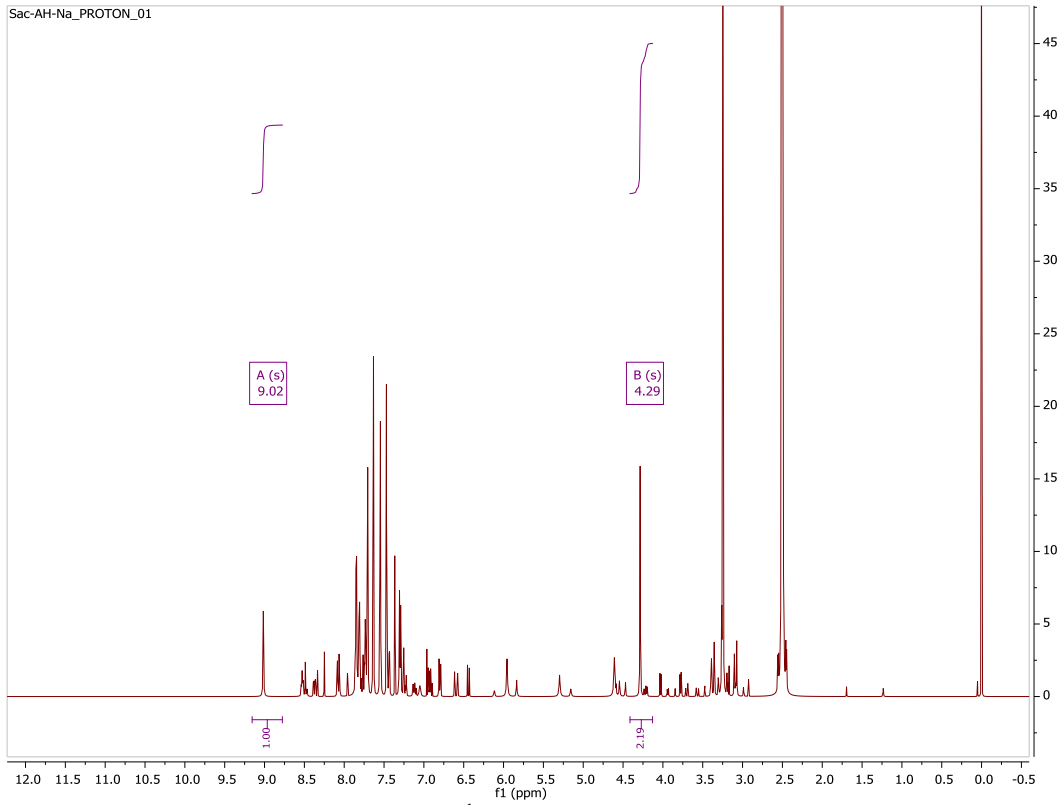
Şekil 71. ESacA molekülüne ait ^1H –NMR spektrumu



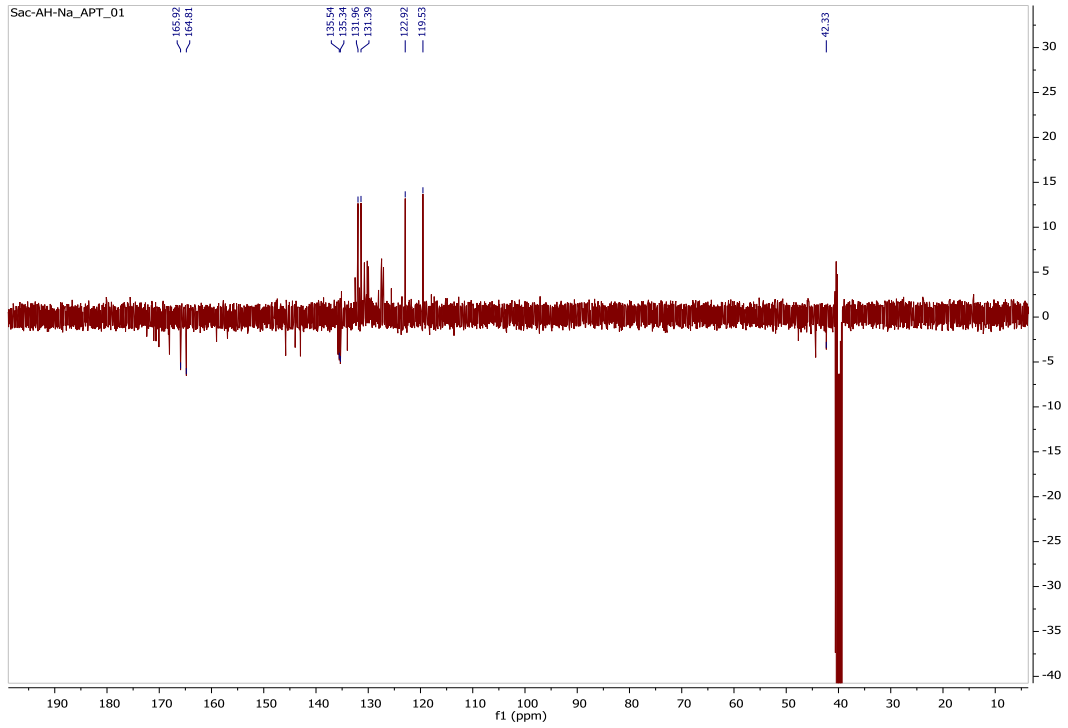
Şekil 72. ESacA molekülüne ait ^{13}C –NMR spektrumu



Şekil 73. ESacA molekülüne ait ^{13}C -NMR spektrumu çözücü bölgesi

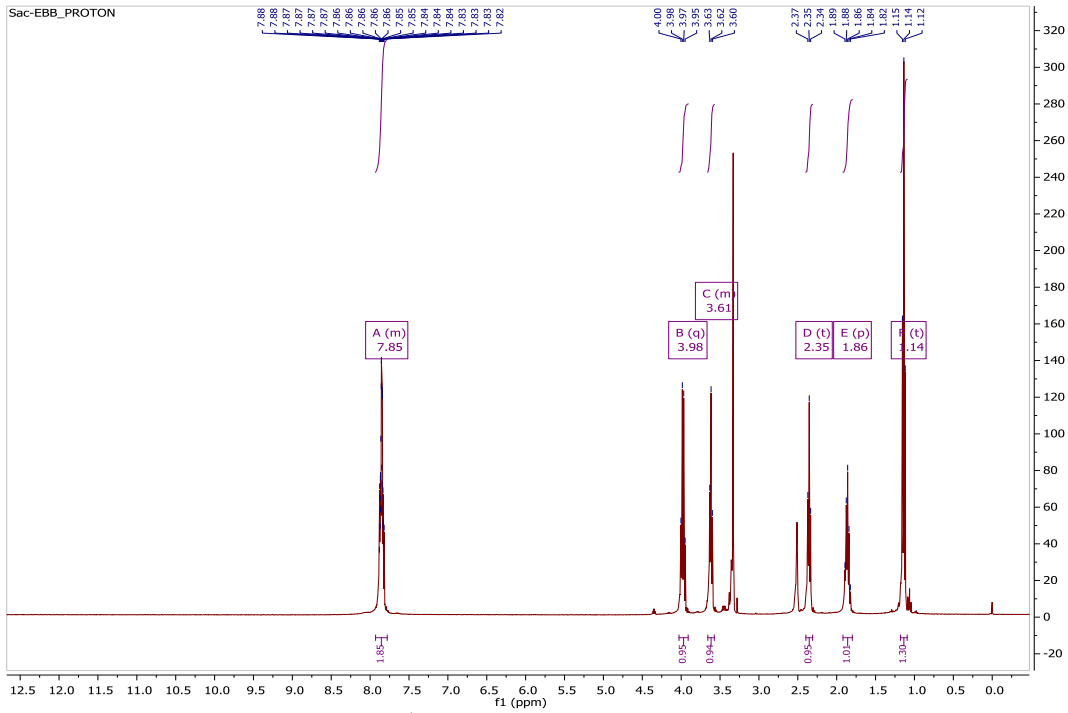


Şekil 74. SacAH-Na molekülüne ait ^1H -NMR spektrumu

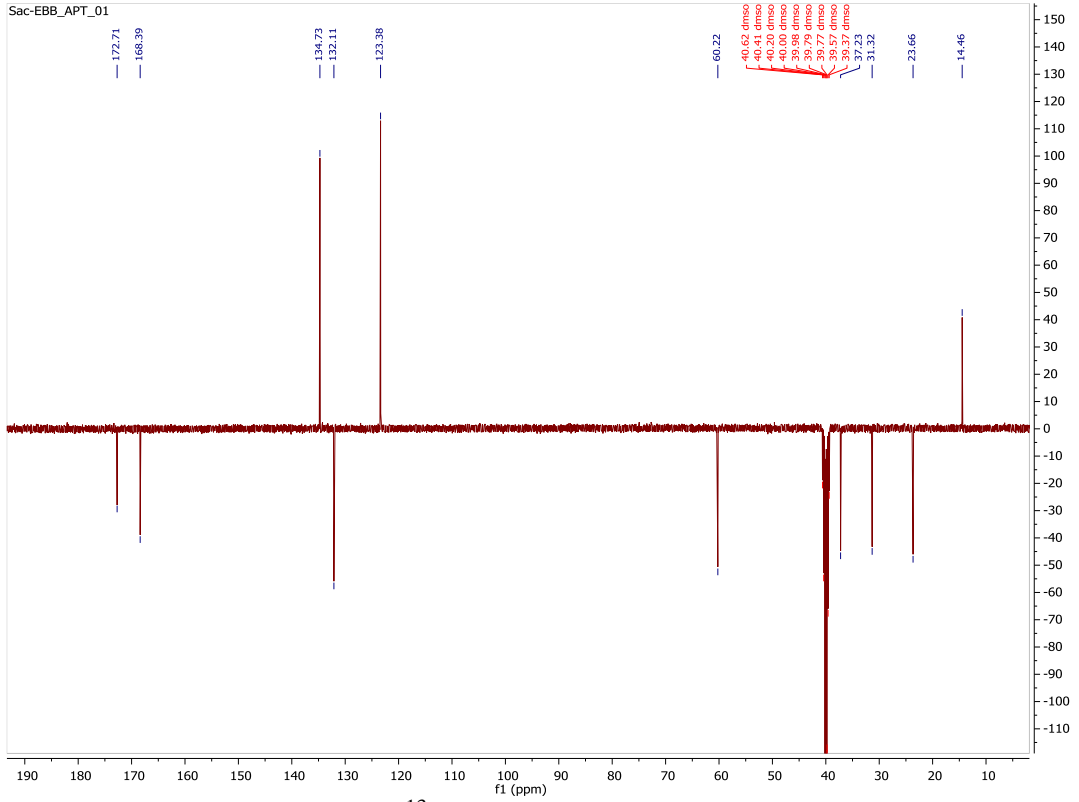


Şekil 75. SacAH–Na molekülüne ait ^{13}C –NMR spektrumu

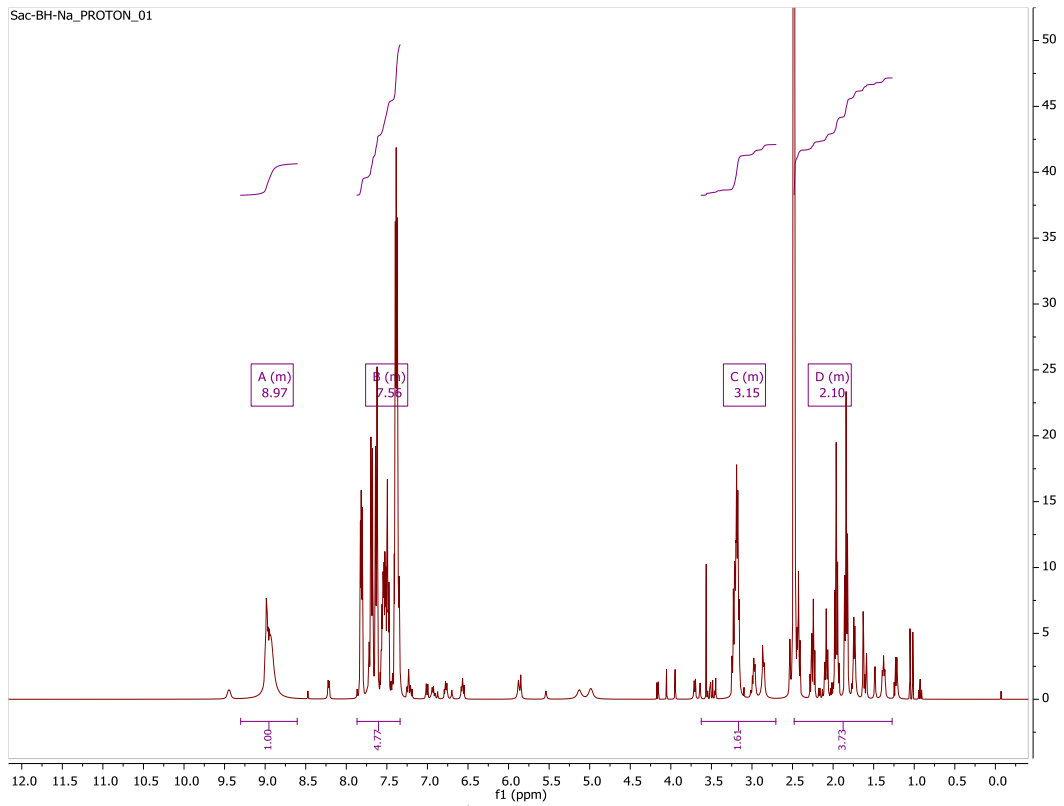
ESacB ve SacBH–Na moleküllerine ait ^1H –NMR ve ^{13}C –NMR spektrum çalışmaları Şekil 76–79 arasında verilmiştir.



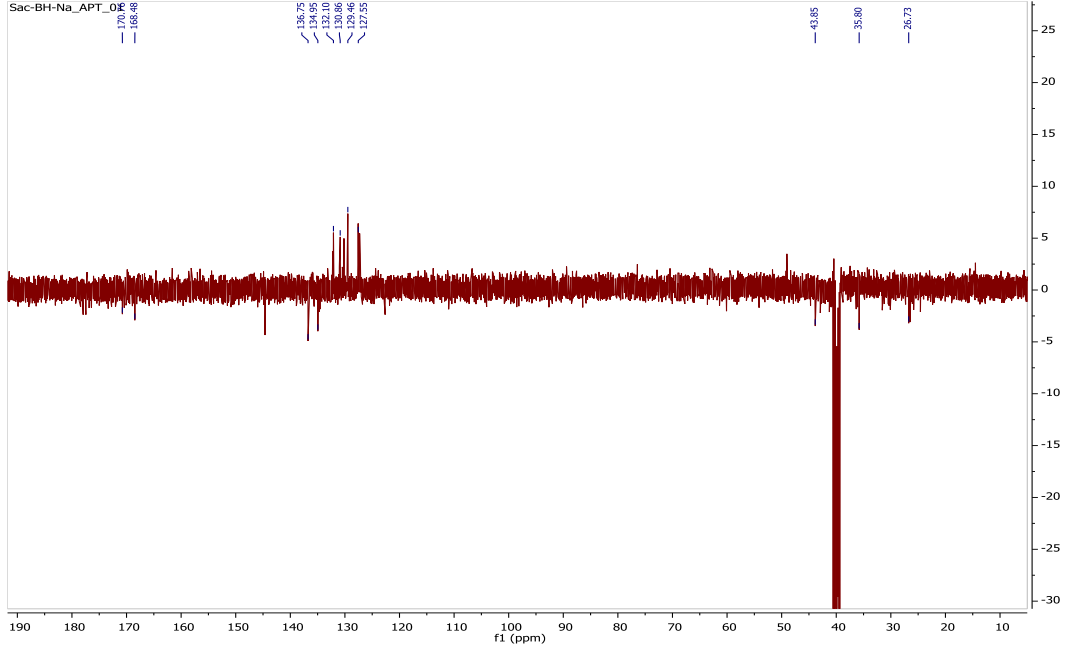
Şekil 76. ESacB molekülüne ait ^1H –NMR spektrumu



Şekil 77. ESacB molekülüne ait ^{13}C -NMR spektrumu



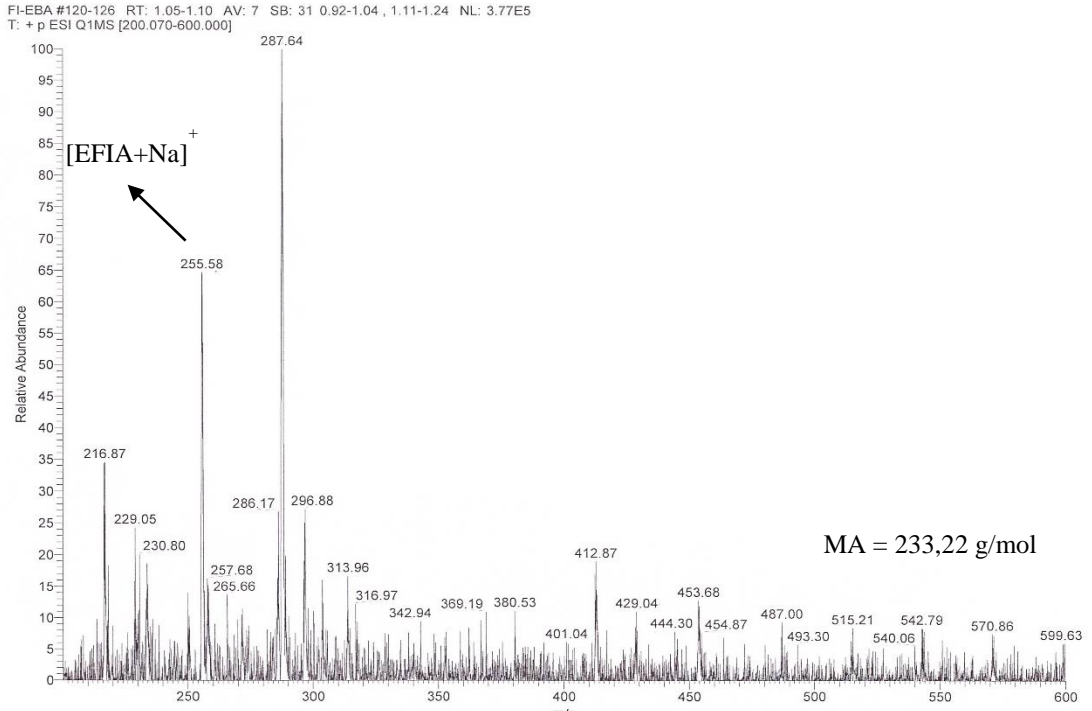
Şekil 78. SacBH-Na molekülüne ait ^1H -NMR spektrumu



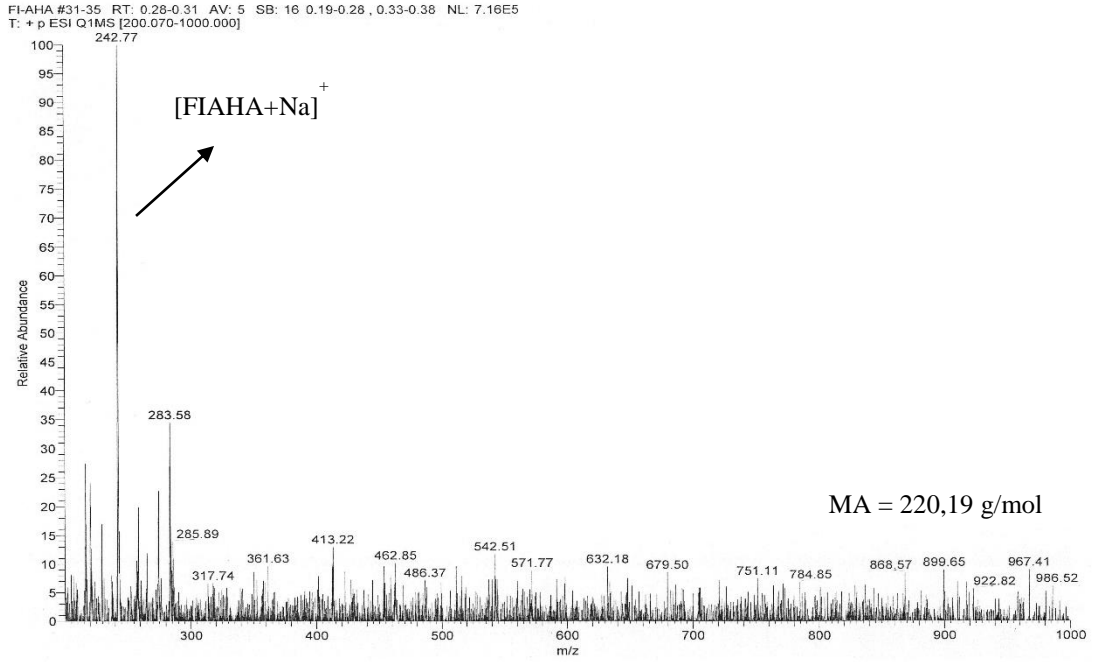
Şekil 79. SacBH–Na molekülüne ait ^{13}C –NMR spektrumu

3.4. Kütle Spektrum Çalışmaları

EFIA ve FIAHA moleküllerine ait kütle spektrumları Şekil 80–81’de verilmiştir.

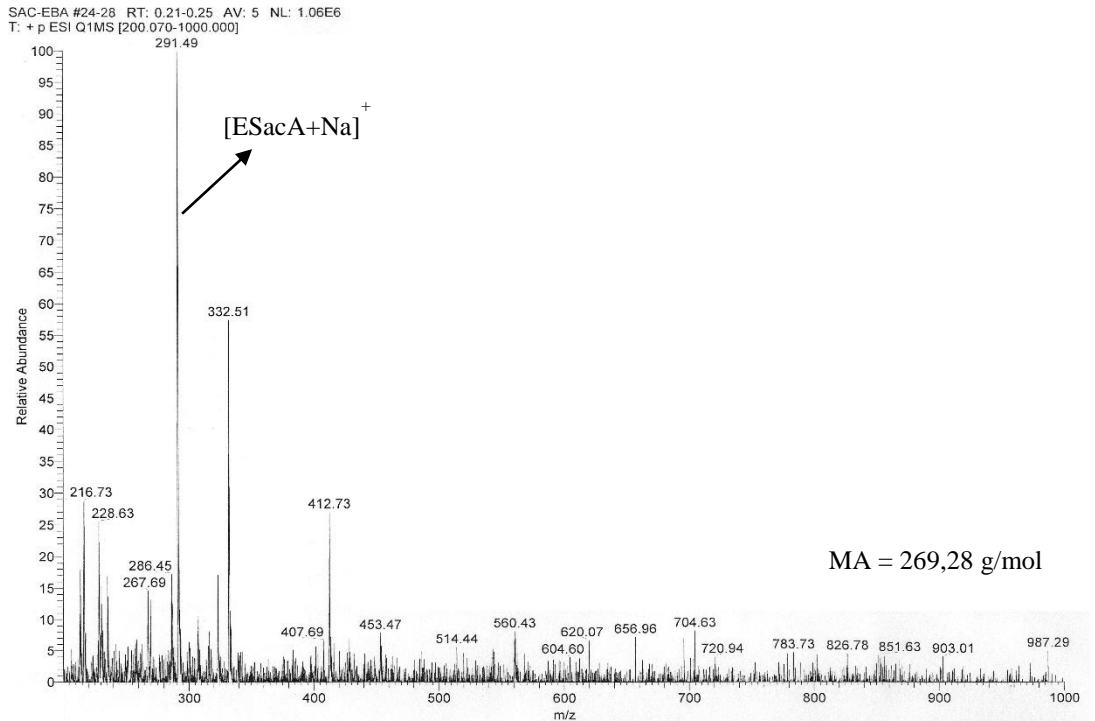


Şekil 80. EFIA molekülüne ait kütle spektrumu

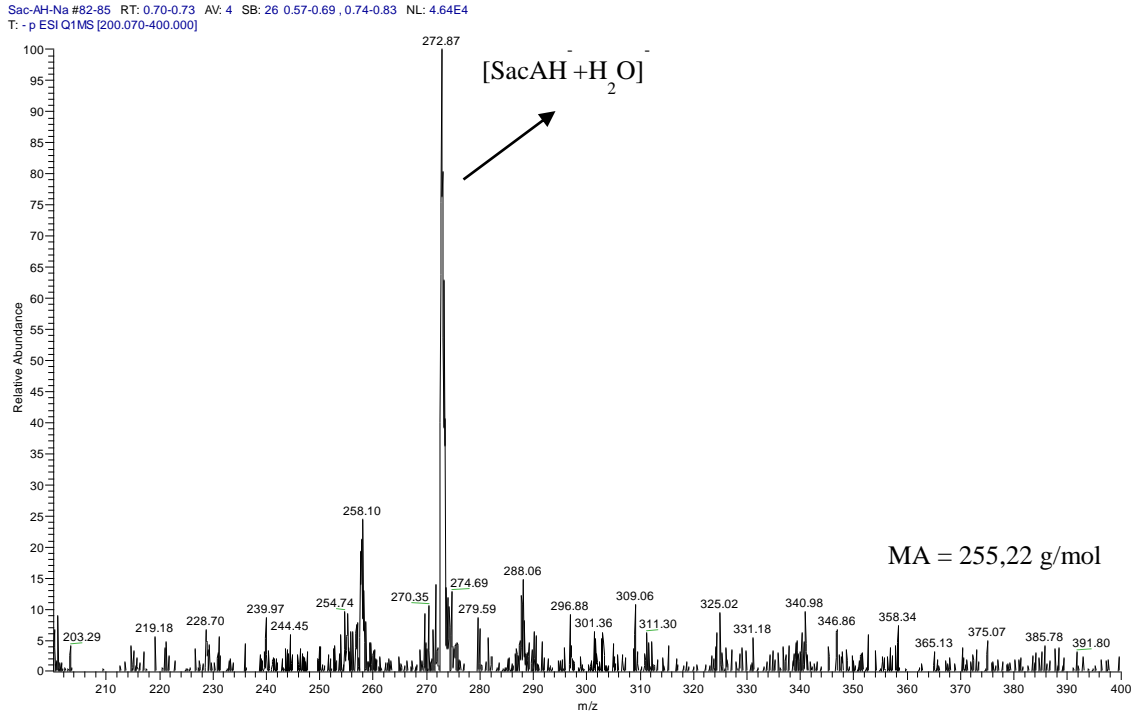


Şekil 81. FIAHA molekülüne ait kütle spektrumu

ESacA ve SacAH–Na moleküllerine ait kütle spektrumları Şekil 82–83’de verilmiştir.

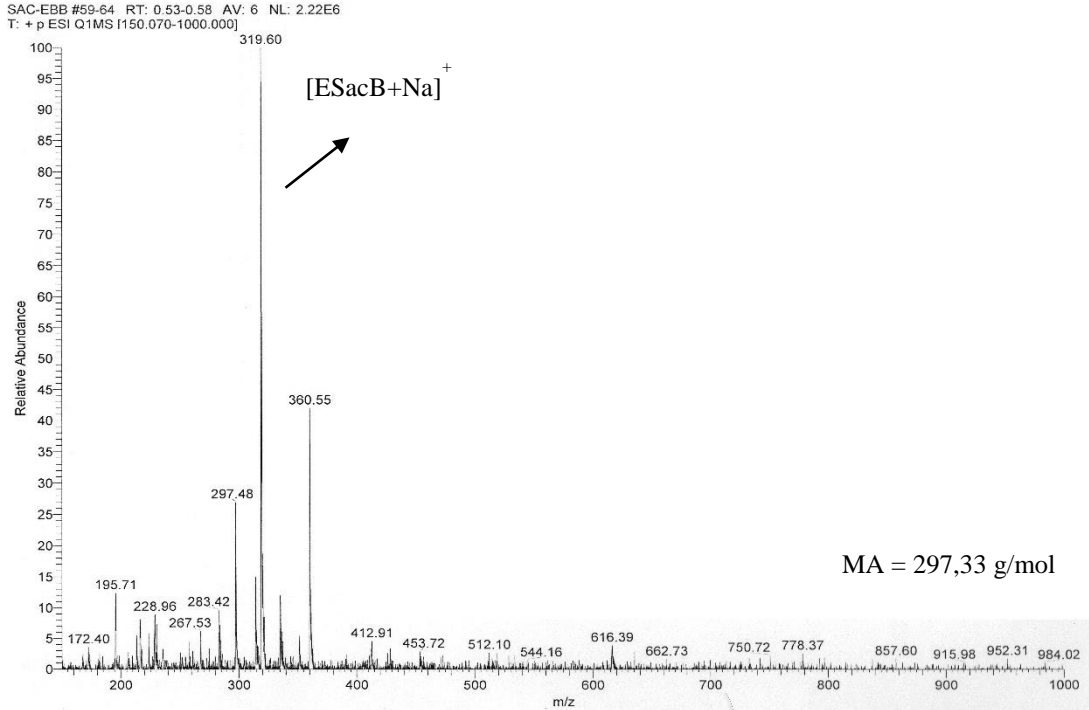


Şekil 82. ESacA molekülüne ait kütle spektrumu

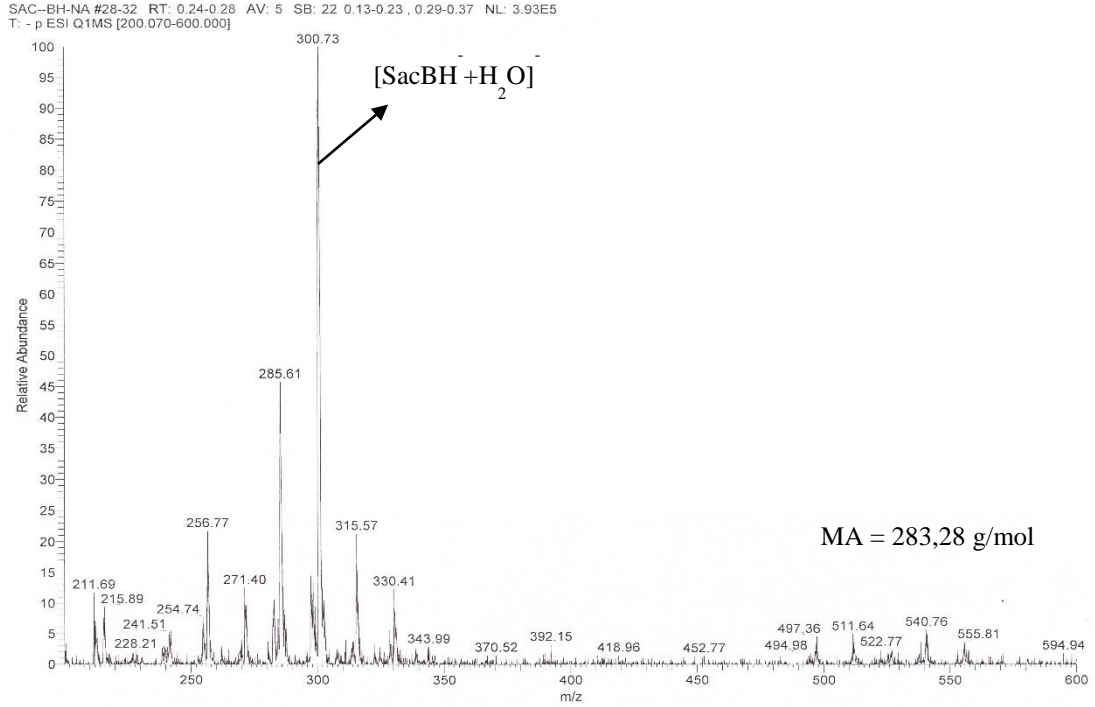


Şekil 83. SacAH-Na molekülüne ait kütle spektrumu

ESacB ve SacBH-Na moleküllerine ait kütle spektrumları Şekil 84-85’de verilmiştir.



Şekil 84. ESacB molekülüne ait kütle spektrumu



Şekil 85. SacBH–Na molekülüne ait kütle spektrumu

3.5. Manyetik Duyarlılık Çalışmaları

Elde edilen ftalimit-N-asetohidroksamik asit ile metal komplekslerinin teorik ve deneysel manyetik momentleri (Bohr Magnetonu cinsinden) Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. FIAH–M komplekslerinin manyetik özellikleri

Bileşikler	Değerlik Tabakası	Tek Elektron Sayısı (n)	μ_s (hesap.) (B.M.)	μ_s (bul.) (B.M.)
[Ni(FIAH)(OH)]·2,5H ₂ O	d ⁸	2	2,83	3,05
[Cu(FIAH)(OH)]·H ₂ O	d ⁹	1	1,73	1,35
[Zn(FIAH)(OH)]·H ₂ O	d ¹⁰	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik
[Cd(FIAH)(OH)]·H ₂ O	d ¹⁰	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik

Elde edilen sakkarin-N-asetohidroksamik asit ile metal komplekslerinin teorik ve deneysel manyetik momentleri (Bohr Magneto cinsinden) Tablo 10' da verilmiştir.

Tablo 10. SacAH–M komplekslerinin manyetik özellikleri

Bileşikler	Değerlik Tabakası	Tek Elektron Say. (n)	μ_s (hesap.) (B.M.)	μ_s (bul.) (B.M.)
[Ni(SacAH)(OH)]·3H ₂ O	d ⁸	2	2,83	2,74
[Cu(SacAH)(OH)]·1,5H ₂ O	d ⁹	1	1,73	1,55
[Zn(SacAH)(OH)]·2,5H ₂ O	d ¹⁰	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik
[Cd(SacAH)(OH)]·2H ₂ O	d ¹⁰	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik

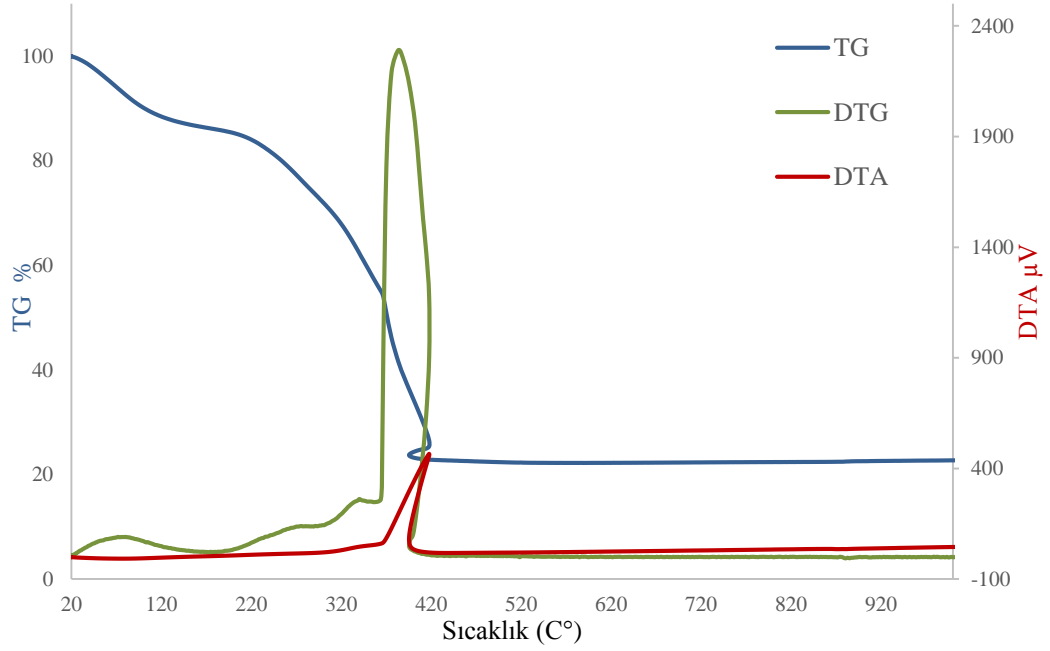
Elde edilen sakkarin-N-bütanohidroksamik asit ile metal komplekslerinin teorik ve deneysel manyetik momentleri (Bohr Magneto cinsinden) Tablo 11' de verilmiştir.

Tablo 11. SacBH–M komplekslerinin manyetik özellikleri

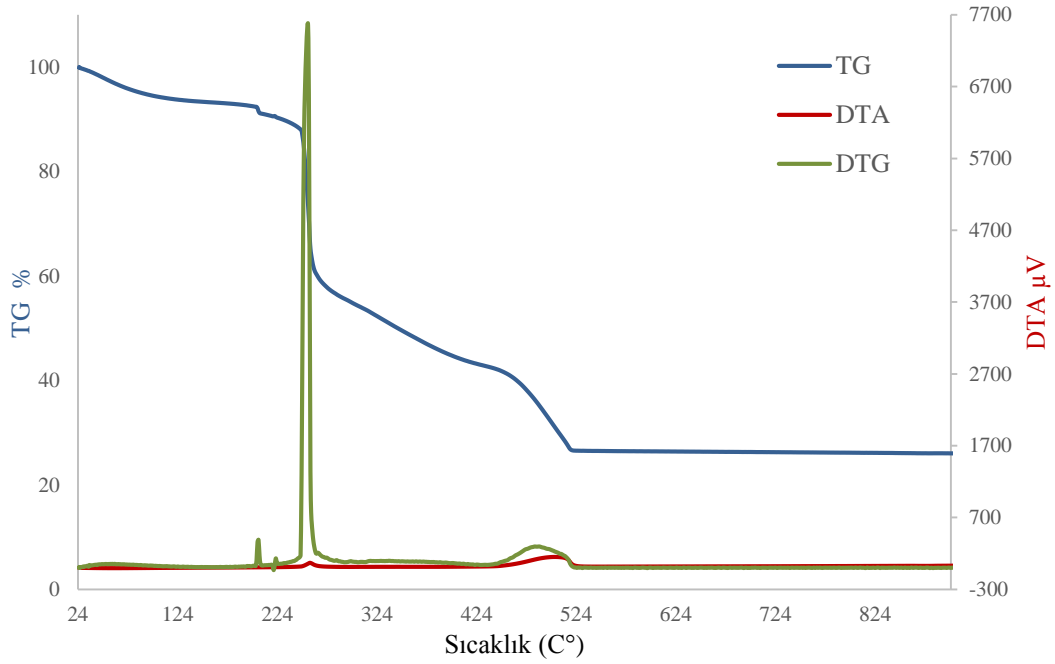
Bileşikler	Değerlik Tabakası	Tek Elektron Say. (n)	μ_s (hesap.) (B.M.)	μ_s (bul.) (B.M.)
[Ni(SacBH) ₂]·3H ₂ O	d ⁸	2	2,83	3,66
[Cu(SacBH)(OH)]·0,5H ₂ O	d ⁹	1	1,73	1,40
[Zn(SacBH)(OH)]·H ₂ O	d ¹⁰	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik
[Cd(SacBH) ₂]·2H ₂ O	d ¹⁰	0	Diyamanyetik	Diyamanyetik

3.6. Termik Analiz Çalışmaları

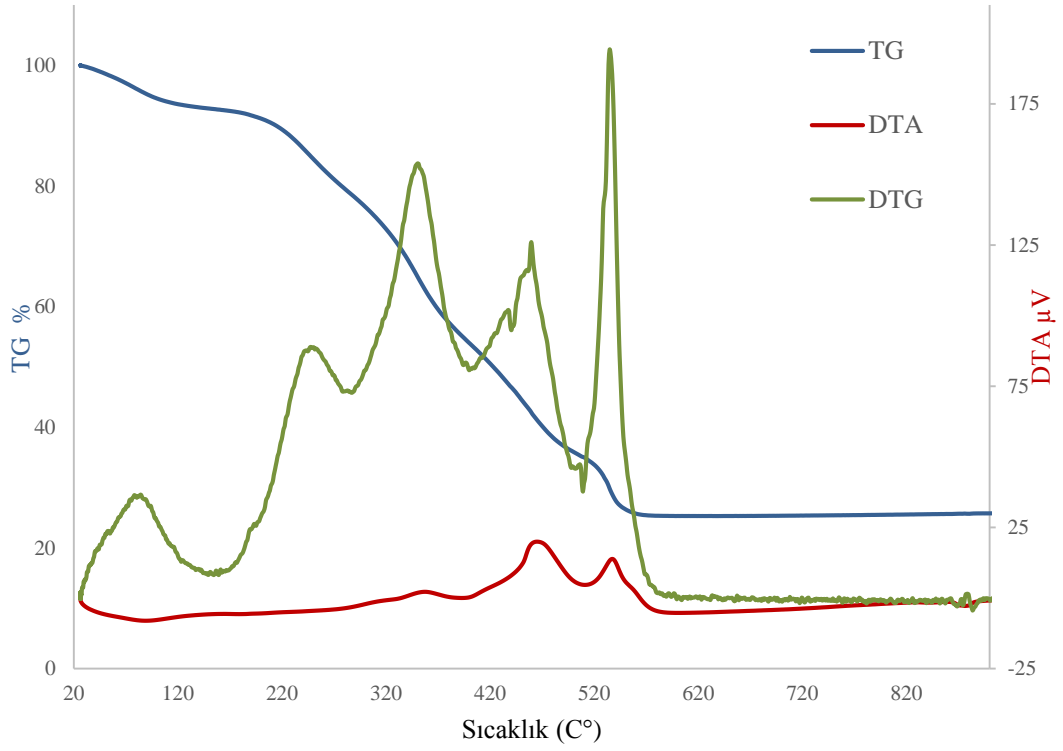
FIAHA molekülünün metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları Şekil 86-90 arasında verilmiştir.



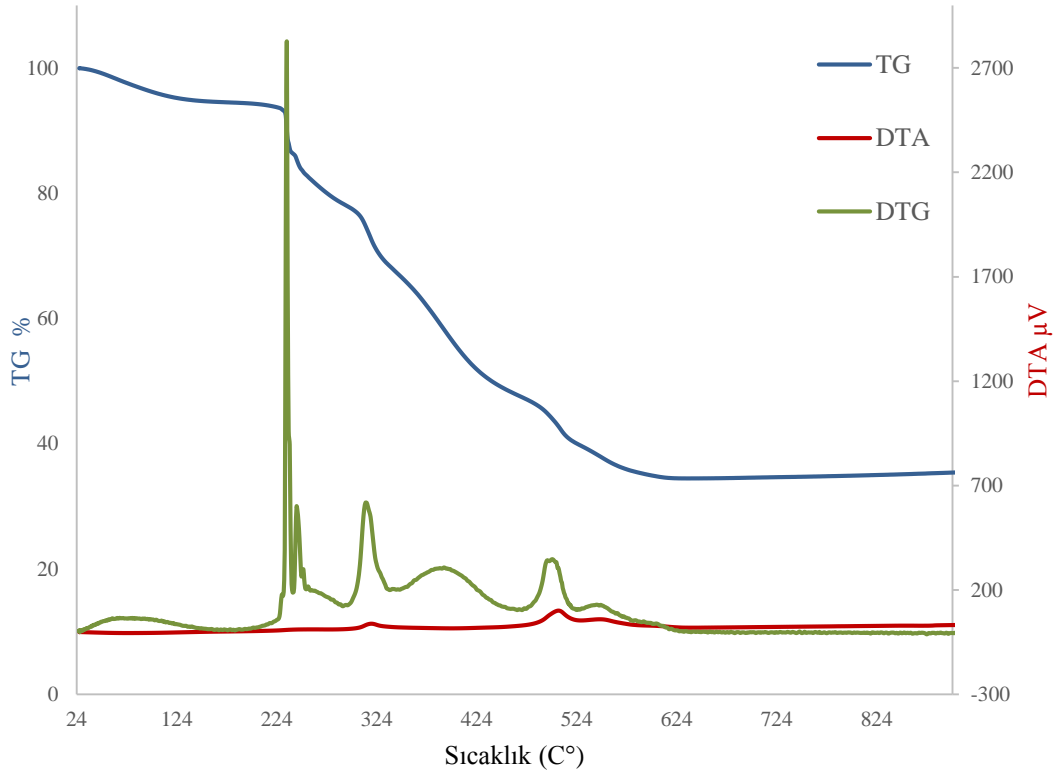
Şekil 86. [Ni(FIAH)(OH)]·2,5H₂O kompleksine ait termik analiz eğrileri



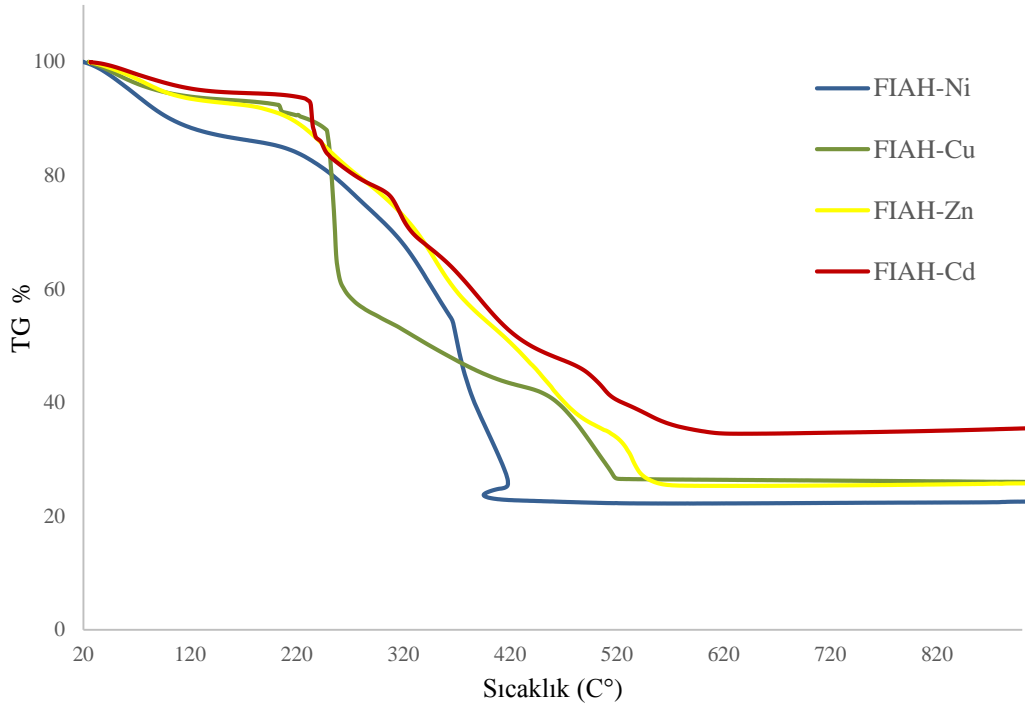
Şekil 87. [Cu(FIAH)(OH)]·H₂O kompleksine ait termik analiz eğrileri



Şekil 88. $[\text{Zn}(\text{FIAH})(\text{OH})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait termik analiz eğrileri

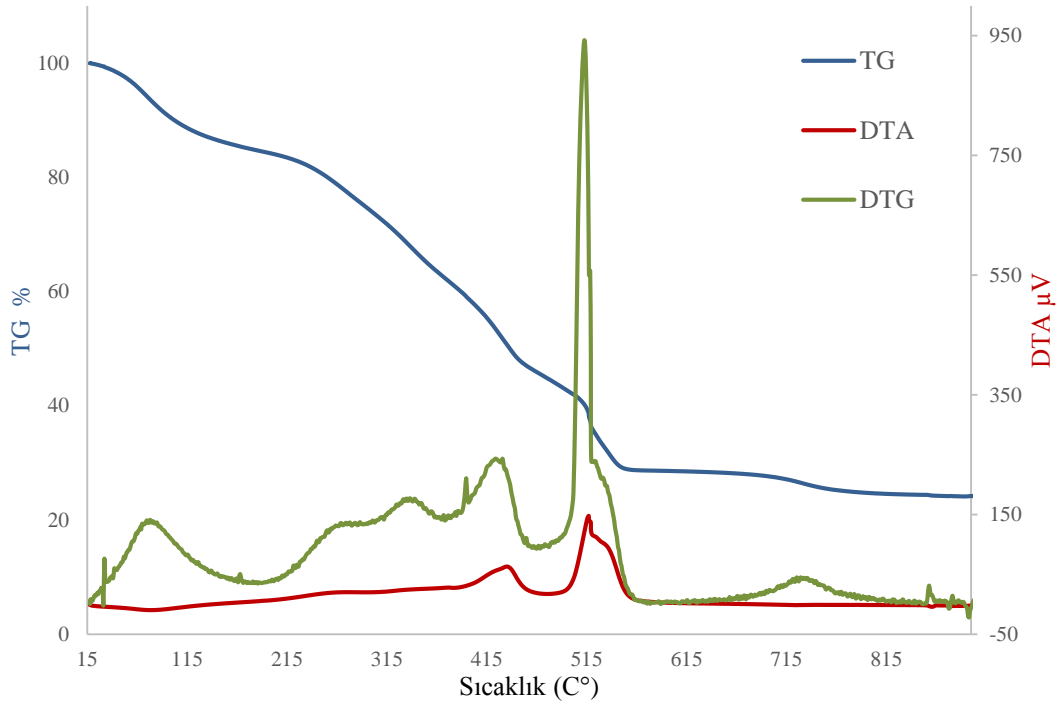


Şekil 89. $[\text{Cd}(\text{FIAH})(\text{OH})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ kompleksine ait termik analiz eğrileri

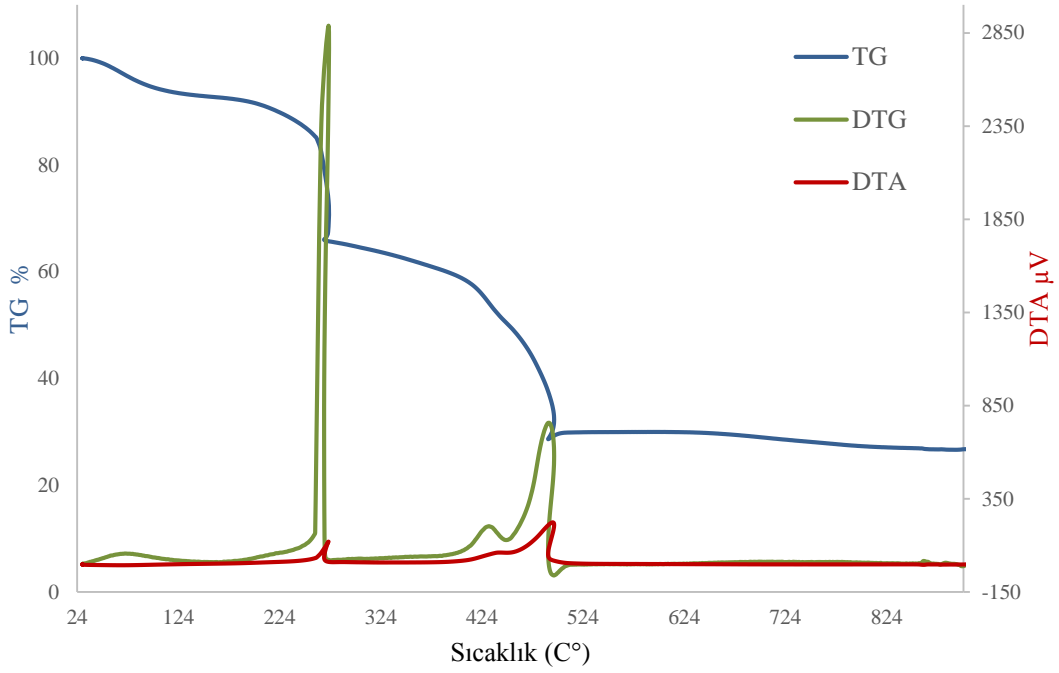


Şekil 90. FIAH-M komplekslerine ait TG eğrilerinin karşılaştırılması

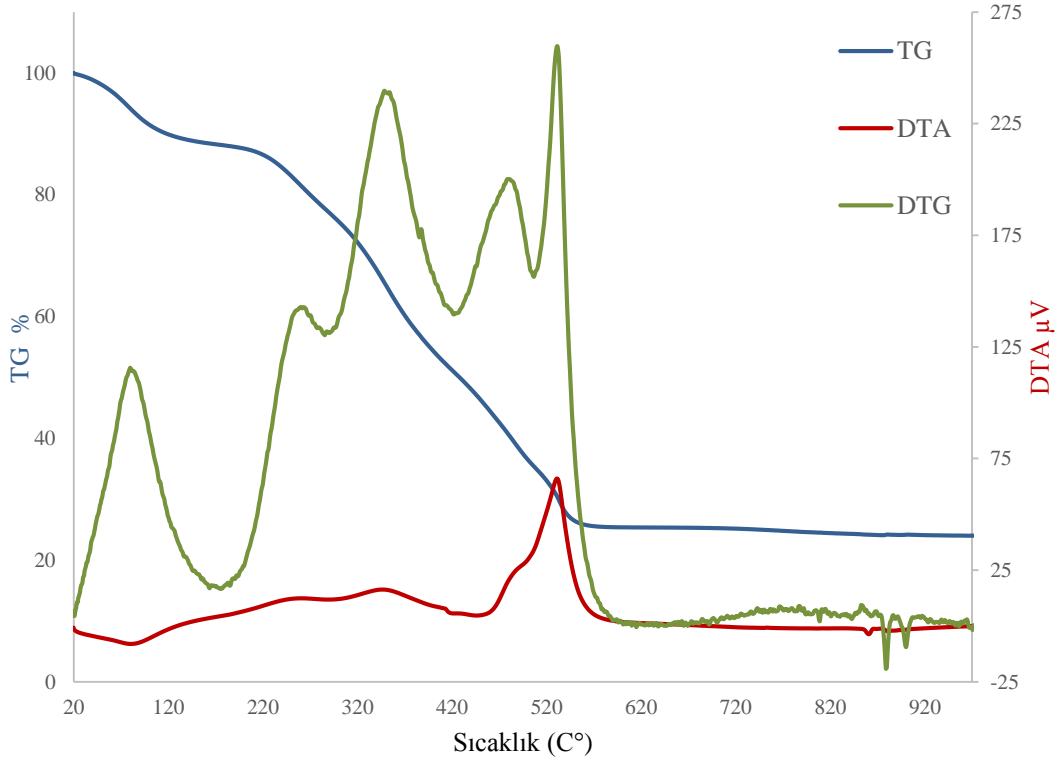
SacAHA molekülünün Ni, Cu, Zn, Cd metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları Şekil 91–95 arasında verilmiştir.



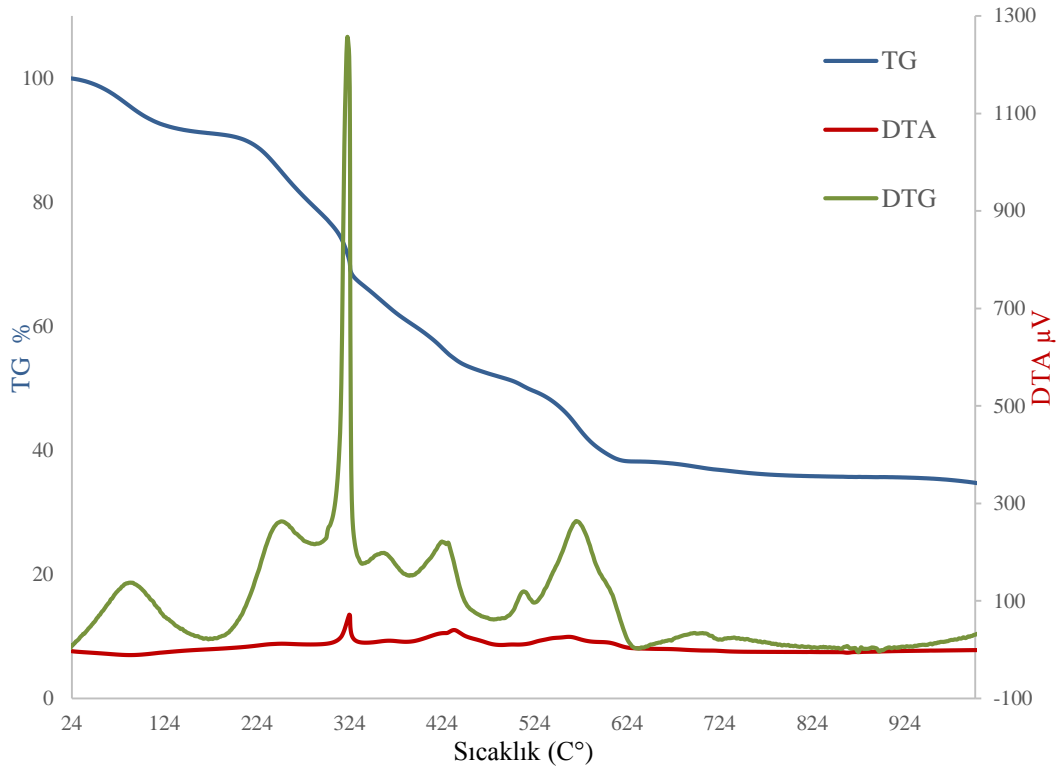
Şekil 91. [Ni(SacAH)(OH)]·3H₂O molekülüne ait termik analiz eğrileri



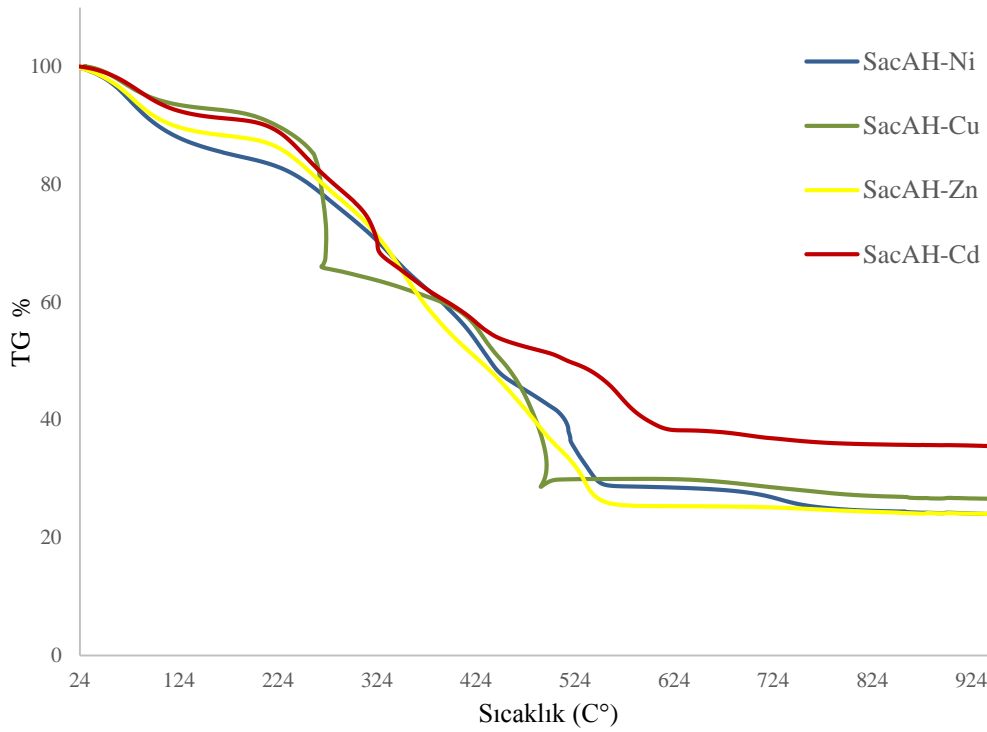
Şekil 92. $[\text{Cu}(\text{SacAH})(\text{OH})] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ molekülüne ait termik analiz eğrileri



Şekil 93. $[\text{Zn}(\text{SacAH})(\text{OH})] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ molekülüne ait termik analiz eğrileri

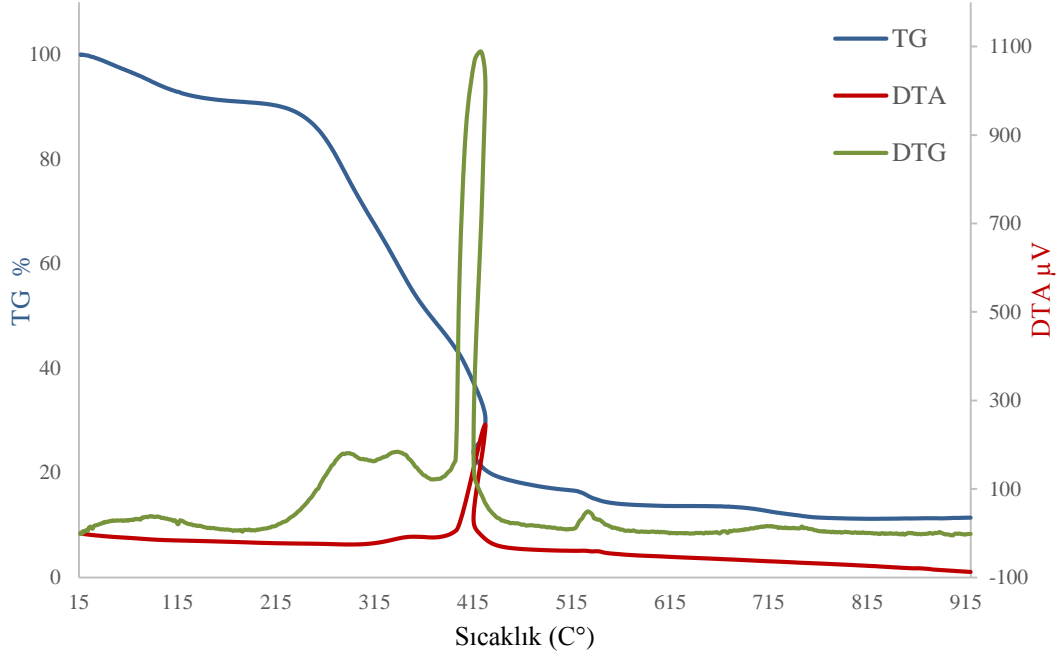


Şekil 94. $[\text{Cd}(\text{SacAH})(\text{OH})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ molekülüne ait termik analiz eğrileri

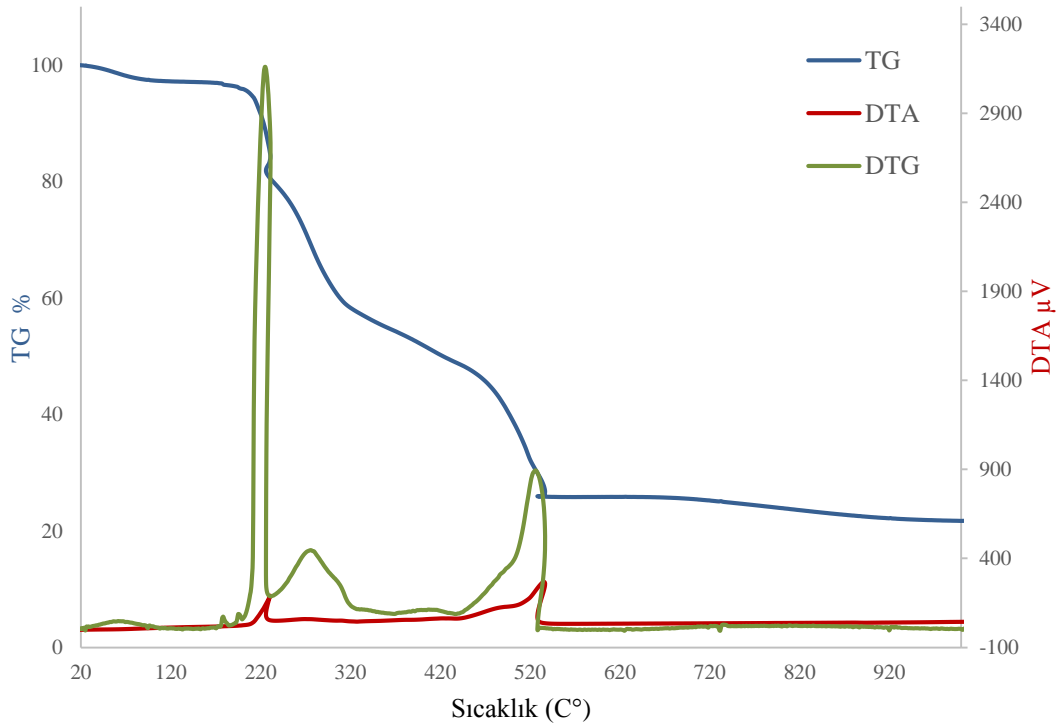


Şekil 95. SacAH-M komplekslerine ait TG eğrilerinin karşılaştırılması

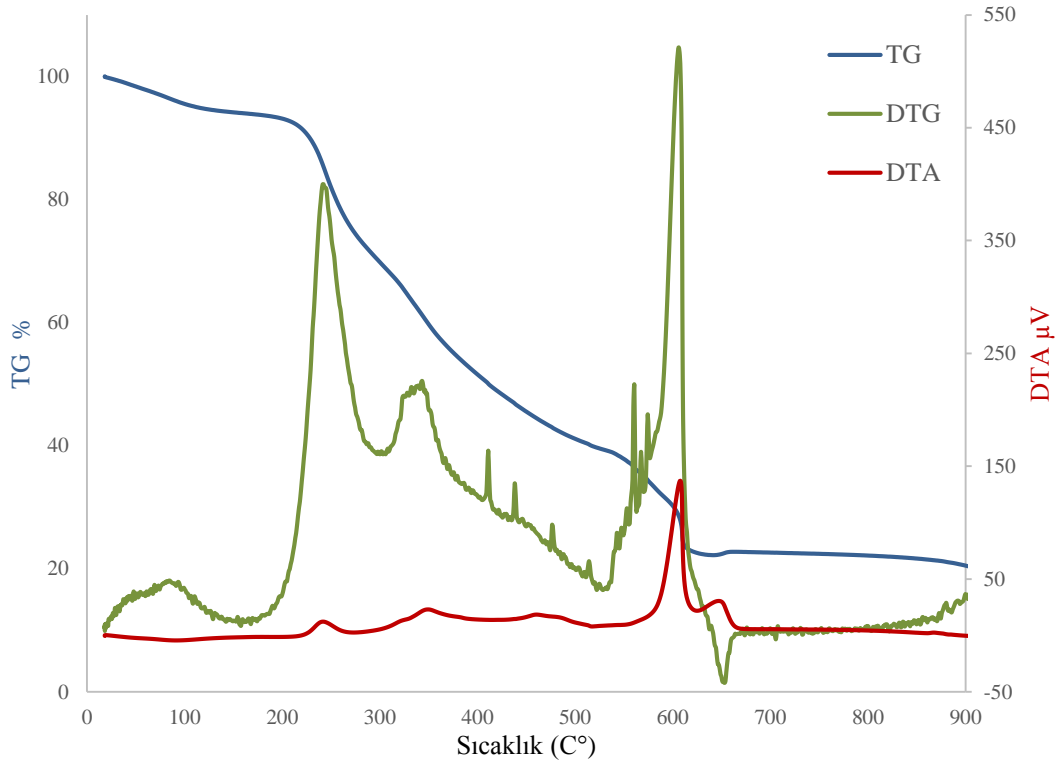
SacBHA molekülünün Ni, Cu, Zn, Cd metal komplekslerine ait termik analiz sonuçları Şekil 96–100 arasında verilmiştir.



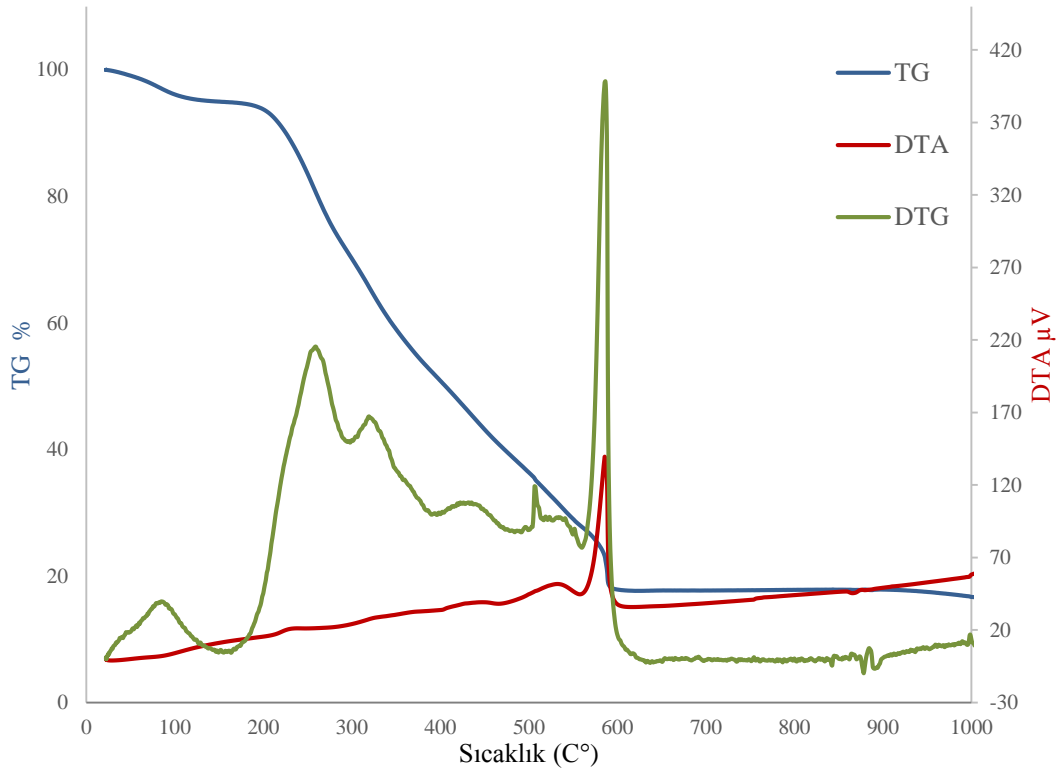
Şekil 96. [Ni(SacBH)₂] \cdot 3H₂O molekülüne ait termik analiz eğrileri



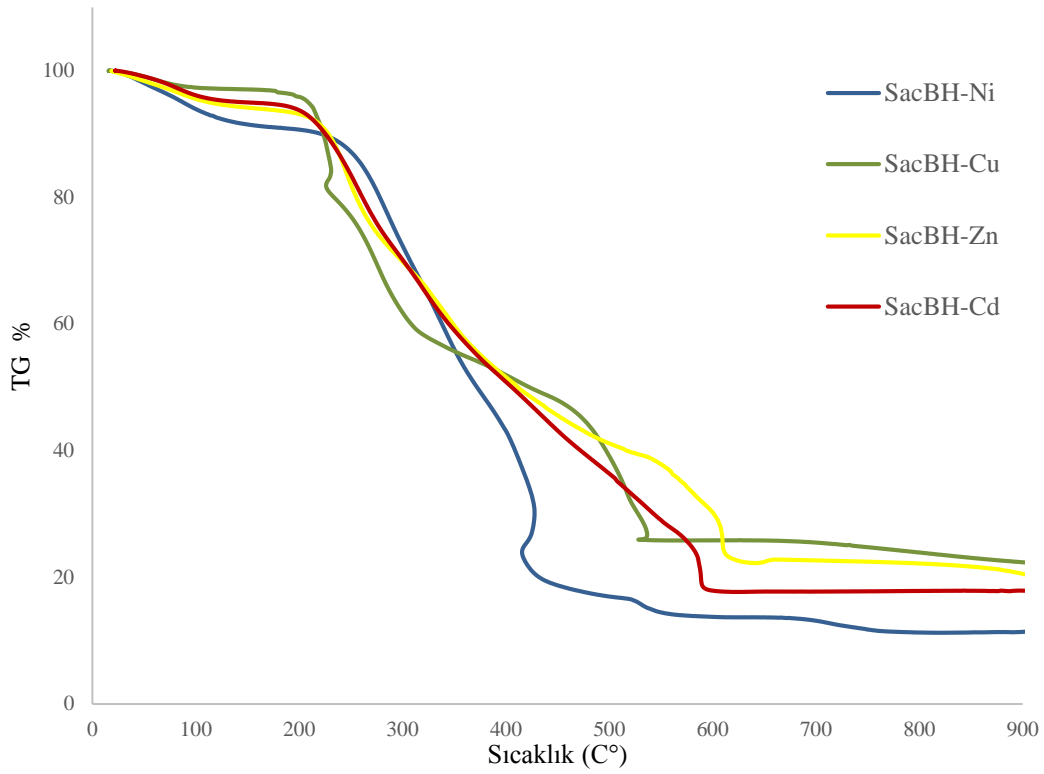
Şekil 97. [Cu(SacBH)(OH)] \cdot 0,5H₂O molekülüne ait termik analiz eğrileri



Şekil 98. $[\text{Zn}(\text{SacBH})(\text{OH})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ molekülüne ait termik analiz eğrileri



Şekil 99. $[\text{Cd}(\text{SacBH})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ molekülüne ait termik analiz eğrileri



Şekil 100. SacBH–M komplekslerine ait TG eğrilerinin karşılaştırılması

3.7. Tirosinaz İnhibisyonu Çalışması

Sentezlenen FIAHA, SacAH-Na ve SacBH-Na moleküllerinin tirosinaz enzim inhibisyonu verileri Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Sentezlenen ligantların tirosinaz inhibisyon verileri

Madde	IC ₅₀ (µg/ml)
SacAH–Na	304
SacBH–Na	470
FIAHA	<150
Kojik Asit	25

4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Sentezlenen esterler, hidroksamik asitler ve metal komplekslerin yapıları elementel analiz, IR, NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatıldı. Ayrıca komplekslerin termik ve manyetik özellikleri belirlendi.

4.1. Ftalimit-N-asetohidroksamik Asit Ligant ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu

Ftalimit molekülü ile başlayarak ilk aşamada azota bağlı H atomu yerine etil asetat bağlayarak EFIA sentezlenmiştir. Sentezlenen EFIA esterinin hidroksilamonyum klorür, potasyum hidroksit ve sodyum hidroksit ile reaksiyonu sonucunda ftalimit-N-asetohidroksamik asit sentezlenmiştir. Sentezlenen FIAHA metal sülfat tuzları ile reaksiyonu sonucunda FIAH–M kompleksleri sentezlenmiştir.

4.1.1. Elementel Analiz Sonuçları

Sentezlenen FIAHA molekülü ve metal komplekslerinin elementel analiz sonuçları ile teorik değerler bulgular başlığı altında Tablo 6’da verilmektedir. Deneysel sonuçlar ile teorik sonuçların uyumu sentezlenen ve önerilen yapılar arasındaki uyumu göstermektedir. Elementel analiz sonuçlarına göre kompleksler 1’er mol ligant ve farklı sayıda su bağlamıştır. Komplekslerin bağladıkları ligant ve su miktarları termik analiz sonuçları ile de doğrulandı.

4.1.2. İnfrared (IR) Spektroskopisi Sonuçları

Ftalimit, EFIA, FIAHA ve FIAH–M komplekslerinin IR spektrumları Şekil 40-48 arasında verilmiştir. Ftalimit molekülünün spektrumunda, 3181 cm^{-1} ’de imit N–H grubuna ait pik, 1720 cm^{-1} ’de imit C=O grubuna ait pikler, 1600–1400 cm^{-1} bölgesinde halka C=C grubuna ait pikler görülmektedir.

Sentezlenen EFIA bileşiğinin spektrumunda, FI spektrumunda 3200–2900 cm^{-1} bölgesinde gözlenen pikler kaybolmakta ve ester oluşumuyla 1748 cm^{-1} 'de ester karbonil (C=O) grubuna ait pik, 1180 - 1220 cm^{-1} aralığında ester O=C–O–C– grubuna ait yeni pikler görülmektedir. FIAHA molekülünde ise esterde 1748 cm^{-1} 'de gözlenen karbonil piki 1681 cm^{-1} 'e kaymış ve hidroksamik asit N–H grubuna ait 3293 cm^{-1} 'de yeni pik gözlenmiştir.

FIAH–M komplekslerinin spektrumunda liganta ait pikler gözlenmekte ve ligantın IR spektrumunda 1681 cm^{-1} gözlenen hidroksamik asit karbonil (C=O) grubuna ait pik 1600 cm^{-1} bölgesine kayarak şiddeti düşmektedir. Bu değişim, hidroksamik asit bileşiklerinin metaller ile (-) yüklü hidroksamat oksijeni yanında karbonil oksijeni üzerinden de kompleksleştiğini göstermektedir.

Ftalimit, EFIA ve FIAHA moleküllerine ait önemli IR spektrum pikleri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. FIAHA ve komplekslerine ait önemli IR spektrum pikleri

Bileşikler	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$ (imit)	$\nu(\text{C}=\text{O})$ (ester)	$\nu(\text{C}=\text{O})$ (hidroksamik)	$\nu(\text{C}=\text{C})$
FI	3181	-	1720	-	-	1466, 1386
EFIA	-	-	1712	1748	-	1465, 1421
FIAHA	3293	3196	1720	-	1681	1464, 1403
[Ni(FIAH)(OH)]·2,5H₂O	3224	3437	1710	-	1612	1455, 1400
[Cu(FIAH)(OH)]·H₂O	3258	3417	1705	-	1555	1467, 1388
[Zn(FIAH)(OH)]·H₂O	3199	3473	1700	-	1610	1469, 1544
[Cd(FIAH)(OH)]·H₂O	3202	3448	1715	-	1620	1400, 1443

4.1.3. ^1H ve ^{13}C NMR Spektroskopisi Sonuçları

EFIA ve FIAHA moleküllerine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, Şekil 67-70 arasında verilmiştir.

EFIA molekülünün Şekil 67’de verilen ^1H -NMR spektrumunda, imit azotuna bağlı $-\text{CH}_2-$ grubuna ait singlet pik 4,43 ppm ’de, etil $-\text{CH}_2-$ grubuna ait quartet pik 4,16 ppm’de, $-\text{CH}_3$ grubuna ait triplet pik 1,21 ppm ‘de gözlenmektedir. Aromatik halkadaki karbonlara bağlı hidrojenlerden kaynaklanan pikler de 7,97-7,88 ppm aralığında gözlenmiştir.

FIAHA molekülünün Şekil 70’de verilen ^1H -NMR spektrumunda hidroksamik asit grubunun konformerlerine ait NH ve OH grubunun 10,81;10,40–9,42;8,97 ppm’de 4 yeni pik oluşmuştur. Etil $-\text{CH}_2-$ ve $-\text{CH}_3$ grubuna ait 4,16 ppm ve 1,21 ppm’deki pikler kaybolmuş, azota bağlı $-\text{CH}_2-$ grubu pikleri 4,44;4,13 ppm’de gözlenmiştir. Aromatik halkadaki hidrojenlerden kaynaklanan pikler 7,86–7,93 ppm aralığında gözlenmiştir.

EFIA molekülüne ait ^{13}C -NMR spektrumunda, etil $-\text{CH}_3$ grubunun karbonuna ait pik 14,41 ppm’de yukarı yönlü, imit azotuna bağlı $-\text{CH}_2-$ karbonuna ait pik 39,32 ppm’de aşağı yönlü, metil grubuna bağlı $-\text{CH}_2-$ karbonuna ait pik 61,87 ppm’de aşağı yönlü gözlenmiştir. Aromatik halkada bulunan $-\text{CH}-$ gruplarına ait pikler sırasıyla 123,92 ve 135,35 ppm’de yukarı yönlü, imit karbonil karbonlarına ve karbonil karbonlarına bağlı aromatik halka karbonlarına ait pikler, 167,97 ve 131,76 ppm’de aşağı yönlü, ester karbonil karbonuna ait pik 167,54 ppm’de aşağı yönlü görülmektedir. EFIA molekülünün ^{13}C -NMR spektrumunda bileşikte bulunan 12 tane karbon atomuna karşılık 8 tane pik değeri gözlenmiştir. Bunun nedeni imit karbonil gruplarının ve aromatik halkada bulunan simetrik atomlarının tek pik olarak gözlenmesidir.

FIAHA molekülüne ait ^{13}C -NMR spektrumunda, hidroksamik karbonil grubunun karbonuna ait pik 163,60 ppm’de aşağı yönlü, imit karbonil karbonlarına ve karbonil karbonlarına bağlı aromatik halka karbonlarına ait pikler, 167,90 ve 132,18 ppm’de aşağı yönlü ve aromatik halkada bulunan $-\text{CH}-$ gruplarına ait karbon atomlarının pikleri 123,63

ve 135,11 ppm'de yukarı yönlü olarak görülmektedir. İmit azotuna bağlı $-\text{CH}_2-$ karbonuna ait pik te 38,64 ppm'de görülmektedir. FIAHA molekülünün ^{13}C -NMR spektrumunda bileşikte bulunan 10 tane karbon atomuna karşılık 6 tane pik değeri gözlenmiştir. Bunun nedeni imit karbonil gruplarının ve aromatik halkada bulunan simetrik atomlarının tek pik olarak gözlenmesidir.

EFIA ve FIAHA bileşiklerinin ^1H -NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri Tablo 14 ve ^{13}C -NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 14. EFIA ve FIAHA bileşiklerine ait ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri

Bileşikler	$-\text{O}-\text{H}$	$-\text{N}-\text{H}$	$-\text{C}-\text{H}_{(\text{aromatik})}$	$-\text{C}-\text{H}_{(\text{alifatik})}$
EFIA				4,43 (s), 2H
	-	-	7,88-7,97	4,16 (q), 2H
				1,21 (t), 3H
FIAHA	10,81;10,40 (s), 1H	9,42;8,97 (s), 1H	6,88-7,46	4,44;4,13 (s), 2H

Tablo 15. EFIA ve FIAHA bileşiklerine ait ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri

Bileşikler	$-\text{C}-$	$-\text{CH}-$	$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3$
EFIA	167,97 167,54 131,35	135,35 123,92	61,87 39,32	14,41
FIAHA	167,90 132,18	135,01 123,63	38,64	-

4.1.4. Kütle Spektroskopisi Sonuçları

EFIA molekülüne ait kütle spektrumu bulgular kısmında Şekil 80'de verilmektedir. Kütle spektrumunda, molekül ağırlığı 233,22 g/mol olan EFIA'nın Na^+ iyonu bağlamasıyla oluşan moleküler iyon piki, 255,58 m/z'de ($[\text{EFIA}+\text{Na}]^+$) görülmektedir.

Molekül ağırlığı 220,19 g/mol olan FIAHA molekülüne ait kütle spektrumu Şekil 81'de verilmektedir. FIAHA molekülünün sodyum iyonu bağlamasıyla oluşan moleküler iyon piki, 242,77 m/z'de ($[\text{FIAHA}+\text{Na}]^+$) görülmektedir.

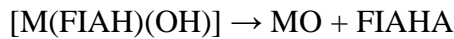
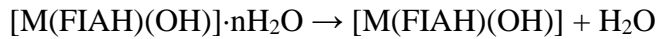
4.1.5. Manyetik Moment Sonuçları

FIAHA molekülünün Ni (II), Cu (II), Zn (II) ve Cd (II) metal komplekslerine ait manyetik moment ölçümleri Tablo 9’da verilmiştir. Zn (II) ve Cd (II) komplekslerinin d^{10} yapısından dolayı beklendiği gibi diyamanyetik özellikte olduğu görüldü. Ni (II) ve Cu (II) kompleksleri için bulunan manyetik moment sonuçları, teorik sonuçlar ile uyumludur. Cu (II) kompleksi için bulunan değerin beklenenden düşük çıkması kompleksin içerdiği hidroksit ligantları sayesinde metaller arasında elektron alış-verişi olabileceğini göstermektedir.

4.1.6. Termik Analiz Sonuçları

FIAHA molekülünün metal komplekslerine ait termik analiz eğrileri Şekil 86-90 arasında verilmektedir. Termik analiz eğrilerinden anlaşıldığı gibi komplekslerin bozulması 2 basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamakta kompleksin sahip olduğu su uzaklaşmaktadır. Susuz kompleksten ikinci basamakta organik kısım bozularak uzaklaşmakta ve geriye metal oksit olarak kalmaktadır. FIAHA metal komplekslerinin termik analiz sonuçlarında sıcaklık aralıkları ile % kütle kayıpları ve bozunma ürünleri tabloda verilmiştir.

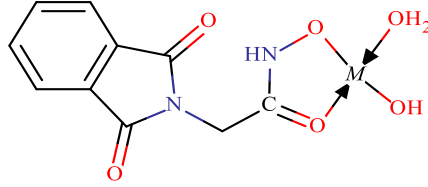
Termik analiz eğrileri sonuçlarına göre sentezlenen komplekslerin termik olarak aşağıdaki gibi bozulduğu sonucuna varıldı.



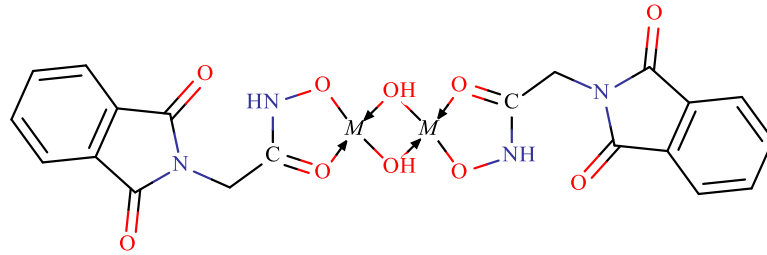
Tablo 16. FIAH-M kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG, DTA)

Bileşikler	Bozunma Basamağı	Sıcaklık Aralığı (°C)	DTA _{max} (°C)	Ayrılan Grup	Ağırl. Kaybı % Bulun. Hesapl.	Topl. Kayıp % Bulun. Hesapl.	Bozunma Ürünü		
[Ni(FIAH)(OH)].2,5H₂O	1	30 170	79 (+)	2,5 H ₂ O	13,03	13,25	[Ni(FIAH)(OH)]		
	2	214 494	418 (-)	(FIAHA)	64,62	64,78	77,65	78,03	NiO
[Cu(FIAH)(OH)].H₂O	1	24 149	66 (+)	H ₂ O	6,11	5,66			[Cu(FIAH)(OH)]
	2	161 623	256 (-) 502 (-)	(FIAHA)	67,68	69,30	73,79	75,96	CuO
[Zn(FIAH)(OH)].H₂O	1	24 133	89 (+)	H ₂ O	5,97	5,64			[Zn(FIAH)(OH)]
	2	172 612	356 (-) 404 (-) 538 (-)	(FIAHA)	68,54	68,89	74,51	74,53	ZnO
[Cd(FIAH)(OH)].H₂O	1	36 170	92 (+)	H ₂ O	4,66	4,91			[Cd(FIAH)(OH)]
	2	212 592	317 (-) 506 (-) 546 (-)	(FIAHA)	60,39	60,06	65,05	64,97	CdO

Sentezlenen FIAH–M komplekslerine ait bulguların incelenmesi sonucunda 1:1 oranında oluşan tetrahedral geometriyle kompleksler için önerilen yapıları Şekil 101-102’de verilmektedir.



Şekil 101. FIAH–M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Ni, Zn, Cd)



Şekil 102. FIAH–M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Cu)

4.2. Sakkarin-N-asetohidroksamik Asit Ligant ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu

İkinci başlangıç maddesi olan sakkarinden SacAHA sentezlemek için ilk aşamada sakkarin molekülünün imit azotuna etil asetat bağlayarak ESacA sentezlenmiştir. Sentezlenen ESacA esterinin hidroksilamonyum klorür, potasyum hidroksit ve sodyum hidroksit ile reaksiyonu sonucunda sodyum sakkarin-N-asetohidroksamat sentezlenmiştir. Bütün denemelere rağmen bu tuzun asidik hali (hidrojenli hali) katı olarak ya da saf olarak elde edilememiştir. Sentezlenen SacAH-Na'nın metal sülfat tuzları ile reaksiyonu sonucunda SacAH-M kompleksleri sentezlenmiştir.

4.2.1. Elementel Analiz Sonuçları

Sentezlenen ESacA, SacAH-Na ve komplekslerine ait elementel analiz sonuçları ile teorik değerler bulgular başlığı altında Tablo 7'de verilmektedir. Deneysel sonuçlar ile teorik değerler karşılaştırıldığında sonuçların birbiriyle uyumlu olması sentezlenen yapıların hedeflenen yapılar olduğunu göstermektedir. Elementel analiz sonuçlarına göre kompleksler, 1'er mol SacAH ligantı ve hidroksit iyonu ile farklı sayıda su bağlamıştır. Komplekslerin bağladıkları ligant ve su miktarları termik analiz sonuçları ile doğrulandı.

4.2.2. İnfrared (IR) Spektroskopisi Sonuçları

Sakkarin, ESacA, SacAH-Na ve komplekslerine ait IR spektrumları Şekil 49-57 arasında verilmektedir. Sakkarin molekülüne ait IR spektrumunda imit N-H grubuna ait pik 3092 cm^{-1} 'de, halkada bulunan C=C grubuna ait pikler 1600-1400 cm^{-1} bölgesinde ve imit C=O grubu pikleri 1715 cm^{-1} , S=O grubuna ait pikler 1173-1157 cm^{-1} 'de görülmektedir.

Sentezlenen ESacA bileşiğinin spektrumunda, Sac spektrumunda gözlemlenen 3200-3000 cm^{-1} bölgesindeki yayvanlık kaybolmakta ve ester oluşumuyla ester karbonil (C=O) grubuna ait pik 1732 cm^{-1} , O=C-O-C- grubuna ait 1200 cm^{-1} bölgesinde yeni pikler görülmektedir. SacAH-Na molekülünün IR spektrumunda, 3209 cm^{-1} 'de

hidroksamat NH grubuna ait yeni pik gözlenmiş, ester bileşiğinin spektrumunda 1730 cm^{-1} bölgesinde gözlenen karbonil (C=O) grubuna ait pik ise 1585 cm^{-1} 'e kaymıştır. Karbonil frekansındaki 145 cm^{-1} 'lik değişiklik organik asit-tuz bileşiklerinde gözlenen bir durumdur. Ayrıca O=S=O grubuna ait 1150 cm^{-1} bölgesindeki spesifik pikler de gözlenmiştir.

SacAH-M komplekslerinin IR spektrumlarında, hidroksamat N–H grubuna ait pikler 3200 cm^{-1} bölgesinde, tuz bileşiğinde 1585 cm^{-1} 'de gözlenen hidroksamat karbonil grubuna ait pikler ise 1600 cm^{-1} bölgesinde gözlenmiştir. $1120\text{--}1160\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde yine O=S=O grubuna ait pikler görülmektedir. Bu IR spektrum sonuçlarına göre sentezlenen yapıların hedeflenen yapı ile uyumlu olduğu anlaşılmıştır.

Sakkarin, ESacA, SacAH–Na ve metal komplekslerinin IR spektrumlarına ait önemli pikleri Tablo 17'de verilmektedir.

Tablo 17. SacAH-Na ve metal komplekslerine ait önemli IR spektrum pikleri

Bileşikler	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$ (ester)	$\nu(\text{S=O})$	$\nu(\text{C=O})$ (hidroksamik)
Sac	3092	-	-	1173 1157	-
ESacA	-	-	1732	1185 1164	-
SacAH-Na	3209	3448	-	1148 1122	1585
[Ni(SacAH)(OH)]·3H ₂ O	3207	3463	-	1156 1127	1597
[Cu(SacAH)(OH)]·1,5H ₂ O	3216	3468	-	1150 1124	1570
[Zn (SacAH)(OH)]·2,5H ₂ O	3236	3488	-	1158 1128	1595
[Cd(SacAH)(OH)]·2H ₂ O	3218	3478	-	1158 1129	1598

4.2.3. ^1H ve ^{13}C NMR Spektroskopisi Sonuçları

ESacA ve SacAH–Na moleküllerine ait ^1H –NMR ve ^{13}C –NMR spektrumları bulgular kısmında Şekil 71–75 arasında verilmiştir.

ESacA molekülüne ait Şekil 71’de verilen ^1H –NMR spektrumunda, imit azotuna bağlanmış $-\text{CH}_2-$ grubuna ait singlet pik 4,62 ppm’de, etil $-\text{CH}_2-$ grubuna ait quartet pik 4,17 ppm’de, $-\text{CH}_3$ grubuna ait triplet pik 1,21 ppm’de gözlenmektedir. Aromatik halkada ki karbonlara bağlı hidrojenlerden kaynaklanan pikler de 8,36–8,12 ppm aralığında gözlenmiştir.

SacAH–Na molekülüne ait Şekil 74’de verilen ^1H –NMR spektrumunda, sentezlenen bileşiğin saf olarak elde edilememesinden dolayı spektrumda kirlilik görülmektedir. SacAH–Na bileşiği oluşumuyla 1,21 ppm ve 4,17 ppm’deki $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ grubuna ait piklerin kaybolması ve N–H grubuna ait 9,02 ppm’de singlet pik gözlenmesi sentezlenen bileşiğin hedeflenen yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

ESacA molekülüne ait ^{13}C –NMR spektrumunda etil $-\text{CH}_3$ grubunun karbonuna ait pik 14,41 ppm’de, imit azotuna bağlı $-\text{CH}_2-$ karbonuna ait pik 39,49 ppm’de, metil grubuna bağlı $-\text{CH}_2-$ karbonuna ait pik 62,00 ppm’de, ester karbonil grubunun karbonuna ait pik 166,71 ppm ‘de, aromatik halkada bulunan $-\text{CH}-$ karbonlarına ait pikler 122,30 ve 137,43 ppm aralığında ve imit karbonil grubunda bulunan karbon atomuna ait pik 158,97 ppm’de görülmektedir.

SacAH–Na bileşiğine ait Şekil 75’de verilen ^{13}C –NMR spektrumunda, bileşiğin saf olarak elde edilememesinden dolayı spektrumda kirlilik görülmektedir. SacAH–Na bileşiğinin oluşmasıyla $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ grubunun karbonlarına ait 62,00 ppm ve 14,41 ppm’de görünen piklerin kaybolduğu ve diğer karbon atomlarına ait piklerin ESacA bileşiğindeki pik değerleriyle yakın olduğu gözlenmiştir.

ESacA ve SacAH-Na bileşiklerinin ^1H -NMR spektrumlarına ait pik değerleri Tablo 18 ve ^{13}C -NMR spektrumlarına ait pik değerleri Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 18. ESacA ve SacAH-Na bileşiklerine ait ^1H -NMR spektrum pikleri

Bileşikler	-O-H	-N-H	-C-H _(aromatik)	-C-H _(alifatik)
				4,62 (s), 2H
ESacA	-	-	8,36-8,12	4,17 (q), 2H 1,21 (t), 3H
SacAH-Na	-	9,02 (s), H	8,00-7,00	4,29 (s), 2H

Tablo 19. ESacA ve SacAH-Na bileşiklerine ait ^{13}C -NMR spektrum pikleri

Bileşikler	-C-	-CH-	-CH ₂ -	-CH ₃
ESacA	166,71 158,97	122,30 137,43	62,00 39,49	14,41
SacAH-Na	165,92 164,81 135,54	131,96 119,53	42,33	-

4.2.4. Kütle Spektroskopisi Sonuçları

Molekül ağırlığı 269,28 g/mol olan ESacA molekülüne ait kütle spektrumu Şekil 82’de verilmektedir. Kütle spektrumunda ESacA’nın iyon bağlamasıyla moleküler iyon piki 291,49 m/z ([ESacA+Na]⁺) görülmektedir.

SacAH-Na molekülüne ait negatif iyon modunda ki kütle spektrumu Şekil 83’de verilmektedir. Molekül ağırlığı 255,22 g/mol olan SacAH⁻ iyonunun H₂O bağlamasıyla oluşan 272,87 m/z ([SacAH⁻+H₂O]⁻) iyon piki spektrumda görülmektedir.

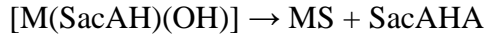
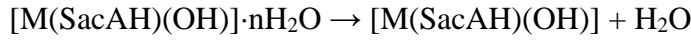
4.2.5. Manyetik Moment Sonuçları

SacAHA molekülünün Ni (II), Cu (II), Zn (II) ve Cd (II) metal komplekslerine ait manyetik moment ölçümleri Tablo 10’da verilmiştir. Zn (II) ve Cd (II) komplekslerinin d¹⁰ yapısından dolayı diyamanyetik özellikte olduğu görüldü. Ni (II) ve Cu (II)

kompleksleri d⁸ ve d⁹ yapılarında olduğundan beklenildiği gibi paramanyetik özellikte olduğu belirlendi. Cu (II) kompleksi için bulunan değerin beklenenden düşük çıkması kompleksin içerdiği hidroksit ligantları sayesinde metaller arasında elektron alış-verişi olabileceğini göstermektedir.

4.2.6. Termik Analiz Sonuçları

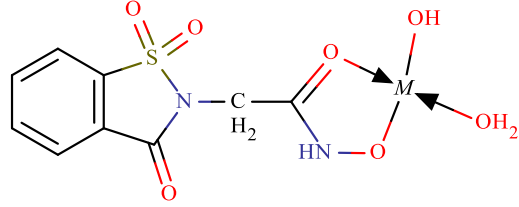
SacAHA molekülünün metal komplekslerine ait termik analiz eğrileri Şekil 91-95 arasında verilmektedir. Termik analiz eğrilerinden anlaşıldığı gibi komplekslerin bozulması 2 basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamakta kompleksin sahip olduğu su uzaklaşmaktadır. Suyu uzaklaşan kompleksten ikinci basamakta organik kısım bozularak uzaklaşmakta ve geride metal sülfid olarak kalmaktadır. Termik analiz eğrilerinde gözlenen değerler ile hesaplanan değerler uyum içerisindedir. Termik analiz eğrileri sonuçlarına göre sentezlenen komplekslerinin termik olarak aşağıdaki gibi bozulduğu sonucuna varıldı.



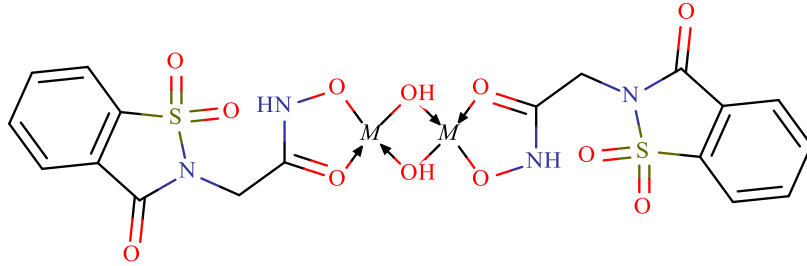
Tablo 20. SacAH-M kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG, DTA)

Bileşikler	Bozunma Basamağı	Sıcaklık Aralığı (°C)	DTA _{max} (°C)	Ayrılan Grup	Ağırl. Kaybı % Bulun. Hesapl.	Topl. Kayıp % Bulun. Hesapl.	Bozunma Ürünü		
[Ni(SacAH)(OH)].3H ₂ O	1	35 165	78 (+)	3H ₂ O	14,44	14,04	[Ni(SacAH)(OH)]		
	2	191 528	434 (-) 517 (-)	(SacAHA)	61,55	62,39	75,99	76,43	NiS
[Cu(SacAH)(OH)].1,5H ₂ O	1	35 151	68 (+)	1,5H ₂ O	7,77	7,45			[Cu(SacAH)(OH)]
	2	184 534	271 (-) 493 (-)	(SacAHA)	65,32	66,20	73,09	73,65	CuS
[Zn(SacAH)(OH)].2,5H ₂ O	1	24 173	80 (+)	2,5H ₂ O	11,79	11,77			[Zn(SacAH)(OH)]
	2	180 615	531 (-)	(SacAHA)	62,93	62,76	74,72	74,53	ZnS
[Cd(SacAH)(OH)].2H ₂ O	1	30 158	90 (+)	2H ₂ O	8,25	8,56			[Cd(SacAH)(OH)]
	2	193 646	324 (-) 437 (-) 560 (-)	(SacAHA)	56,19	57,10	64,44	65,66	CdS

SacAH-M komplekslerine ait bulguların incelenmesi sonucunda 1:1 oranında sentezlenen tetrahedral geometrili kompleksler için önerilen yapıları Şekil 103–104’de verilmektedir.



Şekil 103. SacAH–M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Ni, Zn ve Cd)



Şekil 104. SacAH–M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Cu)

4.3. Sakkarin-N-bütanohidroksamik Asit Ligant ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu

Sakkarinden SacBHA sentezlemek için ilk aşamada sakkarin molekülünün imit azotuna etil-4-bütanoat bağlayarak ESacB sentezlenmiştir. Sentezlenen ESacB esterinin hidroksilamonyum klorür, potasyum hidroksit ve sodyum hidroksit ile reaksiyonu sonucunda sodyum sakkarin-N-bütanohidroksamat tuzu sentezlenmiştir. Bütün denemelere rağmen bu tuzun asidik hali (hidrojenli hali) katı olarak ya da saf olarak elde edilememiştir. Sentezlenen SacBH-Na'nın metal sülfat tuzları ile reaksiyonu sonucunda SacBH-M kompleksleri sentezlenmiştir.

4.3.1. Elementel Analiz Sonuçları

Sentezlenen ESacB, SacBH-Na ve komplekslerine ait elementel analiz sonuçları ile teorik değerler bulgular başlığı altında Tablo 8'de verilmektedir. Deneysel sonuçlar ile teorik değerler karşılaştırıldığında sonuçların birbiriyle uyumlu olması sentezlenen yapıların hedeflenen yapılar olduğunu göstermektedir. Elementel analiz sonuçlarına göre Zn ve Cu kompleksleri 1'er mol SacBH ligantı ile hidroksit iyonu, Ni ve Cd kompleksleri 2'şer mol ligant ve farklı sayıda su bağlamışlardır. Komplekslerin bağladıkları ligant ve su miktarları termik analiz sonuçları ile doğrulandı.

4.3.2. İnfrared (IR) Spektroskopisi Sonuçları

Sakkarin, ESacB, SacBH-Na ve komplekslerine ait IR spektrumları Şekil 58-66 arasında verilmektedir. Sakkarin molekülüne ait IR spektrumunda N-H grubuna ait pik 3092 cm^{-1} 'de, imit C=O grubuna ait pik 1715 cm^{-1} , halkada bulunan C=C gruplarına ait pikler $1600-1400\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde, O=S=O grubuna ait pikler $1173-1157\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.

Sentezlenen ESacB molekülünün IR spektrumunda başlangıç maddesinde gözlemlenen $3200-3000\text{ cm}^{-1}$ 'deki yayvanlık kaybolmakta ve ester karbonil (C=O) grubuna ait pik, 1717 cm^{-1} 'de ve O=C-O-C- grubuna ait yeni pikler, 1200 cm^{-1}

bölgesinde görülmektedir. SacBH–Na molekülünün IR spektrumunda, 3251 cm⁻¹'de N–H grubuna ait pik gözlenmiş ve ester bileşiğinin spektrumunda 1717 cm⁻¹'de gözlenen (C=O) grubuna ait pik, 1564 cm⁻¹'e kaymıştır.

SacBH–M komplekslerinin IR spektrumlarında imit N–H grubuna ait pikler 3200 cm⁻¹ bölgesinde, C=O ve S=O gruplarına ait pikler 1720 cm⁻¹ ve 1100 cm⁻¹ bölgesinde görülmektedir. Kompleks oluşumunda SacBH–Na molekülünün IR spektrumunda 1564 cm⁻¹ bölgesinde gözlemlenen hidroksamat C=O grubuna ait pik SacBH–M komplekslerinde 1600 cm⁻¹ bölgesinde gözlenmiştir. Bu IR spektrum sonuçlarına göre sentezlenen yapıların hedeflenen yapı ile uyumlu olduğu anlaşılmıştır.

Sakkarin, ESacB, SacBH–Na ve metal komplekslerinin IR spektrumlarına ait önemli pikleri Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. SacBH-Na ve metal komplekslerine ait önemli IR spektrum pikleri

Bileşikler	v(NH)	v(OH)	v(C=O) (imit)	v(S=O)	v(C=O) (Hidroksamik)
Sac	3092	-	1715	1173 1157	-
ESacB	-	-	1728	1178 1166	-
SacBH-Na	3251	3463	1725	1158 1144	1564
[Ni(SacBH)₂].3H₂O	3261	3485	1729	1156 1128	1599
[Cu(SacBH)(OH)].0,5H₂O	3269	3474	1727	1153 1125	1540
[Zn (SacBH)(OH)].H₂O	3269	3431	1729	1156 1127	1599
[Cd(SacBH)₂].2H₂O	3267	3468	1716	1156 1128	1597

4.3.3. ¹H ve ¹³C NMR Spektroskopisi Sonuçları

ESacB molekülüne ait ¹H–NMR spektrumu Şekil 76'da verilmektedir. Propil grubunda; imit azotuna bağlanmış –CH₂– grubuna ait triplet pik 3,61 ppm'de, ortada bulunan –CH₂– grubuna ait pentet pik 1,86 ppm'de ve ester karbonil karbonuna bağlı –

CH₂- grubuna ait triplet pik 2,35 ppm'de görülmektedir. Etil -CH₃ grubuna ait triplet pik 1,14 ppm'de ve -CH₂- grubuna ait quartet pik 3,98 ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkada ki karbonlara bağlı hidrojenlerden kaynaklanan pikler de 7,88-7,82 ppm aralığında gözlenmiştir.

SacBH-Na molekülüne ait Şekil 78'de verilen ¹H-NMR spektrumunda, bileşiğin saf olarak sentezlenememesinden dolayı kirlilik görülmektedir. ESacB bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumunda -CH₂-CH₃ grubuna ait 3,98 ppm ve 1,14 ppm'de gözlenen pikler kaybolmakta ve N-H grubundan kaynaklanan 8,97 ppm'de yeni pik görülmektedir. Propil grubunda; imit azotuna bağlanmış -CH₂- ve ortada bulunan -CH₂- gruplarına ait pikler 2,10 ppm bölgesinde ve ester karbonil karbonuna bağlı -CH₂- grubuna ait pik 3,15 ppm bölgesinde görülmektedir. Aromatik halkada bulunan hidrojenlerden kaynaklanan pikler 7,55 ppm bölgesinde görülmektedir.

ESacB molekülüne ait ¹³C-NMR spektrumunda etil -CH₃ grubunun karbonuna ait pik 14,46 ppm'de yukarı yönlü ve oksijene bağlı -CH₂- karbonuna ait pik 60,22 ppm'de aşağı yönlü görülmektedir. Propil grubunda; imit azot atomuna bağlı -CH₂- karbonuna ait pik 37,23 ppm'de aşağı yönlü, ortada bulunan -CH₂- grubunun karbon atomuna ait pik 23,66 ppm'de aşağı yönlü ve ester karbonil grubuna bağlı -CH₂- grubunun karbon atomuna ait pik 31,32 ppm'de aşağı yönlü gözlenmektedir. Ester karbonil grubunun karbonuna ait pik 172,71 ppm'de aşağı yönlü gözlenmektedir. Aromatik halkada bulunan -CH- gruplarının karbonuna ait pikler 123,38 ve 134,73 ppm'de yukarı yönlü, -C- gruplarına ait pikler 132,11 ppm'de aşağı yönlü ve imit karbonil grubunun (C=O) karbon atomuna ait pik 168,39 ppm'de gözlenmektedir.

SacBH-Na molekülüne ait Şekil 79'da verilen ¹³C-NMR spektrumunda, bileşiğin saf olarak sentezlenememesinden dolayı kirlilik görülmektedir. Hidroksamik ve imit karbonil gruplarına bağlı karbon atomlarına ait pikler 170,76 ppm ve 168,48 ppm'de, aromatik halkada bulunan karbon atomlarına ait pikler 136,75 ppm ile 127,55 ppm aralığında, propil grubundaki karbonlardan kaynaklanan pikler 43,85 ppm ile 26,73 ppm aralığında görünmektedir. ESacB bileşiğine ait spektrumda gözlenen 60,22 ppm ve 14,46 ppm'de gözlenen -CH₂-CH₃ grubu pikleri kaybolmaktadır.

ESacB ve SacBH-Na bileşiklerinin ^1H -NMR spektrumlarına ait pik değerleri Tablo 22 ve ^{13}C -NMR spektrumlarına ait pik değerleri Tablo 23’de verilmiştir.

Tablo 22. ESacB ve SacBH-Na bileşiklerine ait ^1H -NMR spektrum pikleri

Bileşikler	-O-H	-N-H	-C-H _(aromatik)	-C-H _(alifatik)
ESacB	-	-	7,85 (m)	3,98 (q), 2H
				3,61 (m), 2H
				2,35 (t), 2H
				1,86 (p), 2H
				1,14 (t), 3H
SacBH-Na	-	8,97 (m)	7,55 (m)	3,15 (m) 2,10 (m)

Tablo 23. ESacB ve SacBHA bileşiklerine ait ^{13}C -NMR spektrum pikleri

Bileşikler	-C-	-CH-	-CH ₂ -	-CH ₃
ESacB	172,71	134,73 123,38	60,22	14,46
	168,39		37,23	
	132,11		32,32	
			23,66	
SacBH-Na	170,76	132,10 127,55	43,85	-
	168,48		35,80	
	135,40		26,73	

4.3.4. Kütle Spektroskopisi Sonuçları

Molekül ağırlığı 297,33 g/mol olan ESacB molekülüne ait kütle spektrumu Şekil 84’de verilmektedir. Kütle spektrumunda ESacB’nin sodyum iyonu bağlamasıyla oluşan moleküler iyon piki 319,60 m/z’de ($[\text{ESacB}+\text{Na}]^+$) gözlenmiştir.

SacBH-Na molekülüne ait negatif iyon modunda ki kütle spektrumu Şekil 85’de verilmektedir. Molekül ağırlığı 283,28 g/mol olan SacBH⁻ iyonunun H₂O bağlamasıyla oluşan moleküler iyon piki 300,73 m/z’de ($[\text{SacBH}+\text{H}_2\text{O}]^-$) görülmüştür.

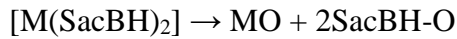
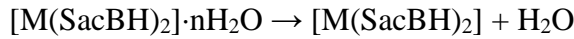
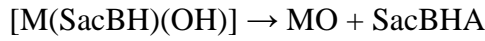
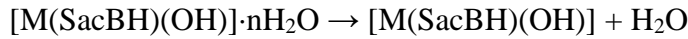
4.3.5. Manyetik Moment Sonuçları

SacBHA molekülünün Ni (II), Cu (II), Zn (II) ve Cd (II) metal komplekslerine ait manyetik moment ölçümleri Tablo 11’de verilmiştir. Zn (II) ve Cd (II) komplekslerinin d^{10} yapısından dolayı beklenildiği gibi diyamanyetik özellikte olduğu görüldü. Ni (II) ve Cu (II) komplekslerinin deneysel manyetik moment sonuçları beklenildiği gibi d^8 ve d^9 yapılarında paramanyetik özellikte olduğu belirlendi. Cu (II) kompleksinin manyetik moment sonucunun teorik değerden düşük çıkması kompleksin içerdiği hidroksit ligantlarının metaller arasında elektron alış-verişi olabileceğini göstermektedir.

4.3.6. Termik Analiz Sonuçları

SacBHA molekülünün metal komplekslerine ait termik analiz eğrileri Şekil 96-100 arasında verilmektedir. Termik analiz eğrilerinden anlaşıldığı gibi komplekslerin bozulması 2 basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamakta kompleksin sahip olduğu su uzaklaşmaktadır. Susuz kalan kompleksten ikinci basamakta organik kısım bozularak uzaklaşmaktadır. Son olarak geride metal oksit kalmaktadır. Termik analiz eğrilerinde gözlenen değerler ile hesaplanan değerler uyum içerisindedir.

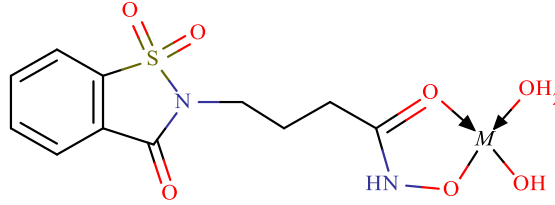
Termik analiz eğrileri sonuçlarına göre sentezlenen komplekslerin aşağıdaki gibi bozulduğu sonucuna varıldı.



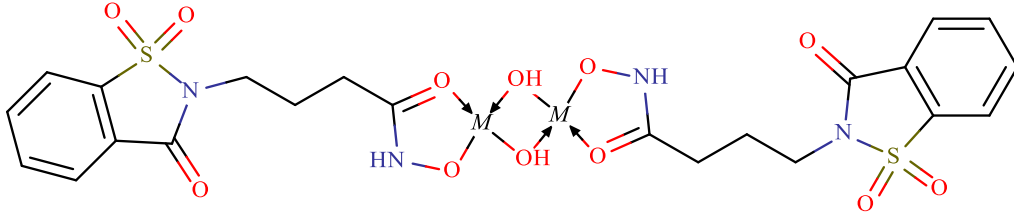
Tablo 24. SacBH-M kompleksleri için termodinamik sonuçlar (TG, DTG, DTA)

Bileşikler	Bozunma Basamağı	Sıcaklık Aralığı (°C)	DTA _{max} (°C)	Ayrılan Grup	Ağırl. Kaybı % Bulun. Hesapl.	Topl. Kayıp % Bulun. Hesapl.	Bozunma Ürünü
[Ni(SacBH) ₂].3H ₂ O	1	27 163	96 (+)	3H ₂ O	8,40 7,95		[Ni(SacBH) ₂]
	2	170 590	426 (-)	(2SacBH-O)	80,12 80,96	88,52 88,91	NiO
[Cu(SacBH)(OH)].0,5H ₂ O	1	20 128	63 (+)	0,5H ₂ O	2,88 2,53		[Cu(SacBH)(OH)]
	2	268 556	231 (-) 535 (-)	(SacBHA)	74,77 79,71	77,65 77,18	CuO
[Zn(SacBH)(OH)].H ₂ O	1	34 155	92 (+)	H ₂ O	5,80 4,69		[Zn(SacBH)(OH)]
	2	183 663	241 (-) 607 (-)	(SacBHA)	72,00 74,10	77,80 78,79	ZnO
[Cd(SacBH) ₂].2H ₂ O	1	20 160	83 (+)	2H ₂ O	5,07 6,21		[Cd(SacBH) ₂]
	2	297 640	586 (-)	(2SacBH-O)	77,19 76,06	82,26 82,27	CdO

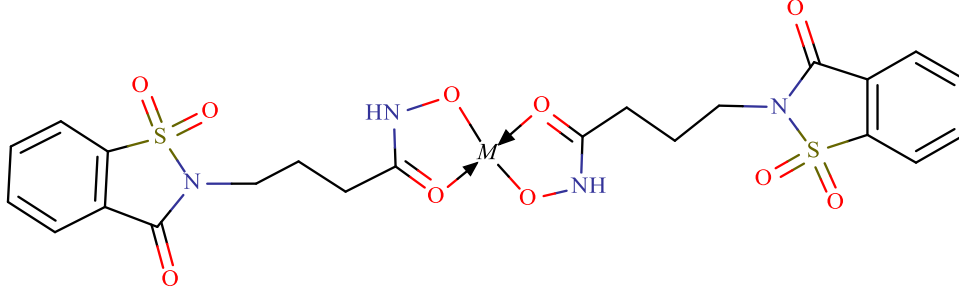
SacBH-M komplekslerine ait bulguların incelenmesi sonucunda 1:1 oranında oluşan için önerilen yapıları Şekil 105–106’da ve 1:2 oranında oluşan tetrahedral geometrili kompleksler için önerilen yapıları Şekil 107’de verilmektedir.



Şekil 105. SacBH-M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Zn)



Şekil 106. SacBH-M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Cu)



Şekil 107. SacBH-M komplekslerinin önerilen yapısı (M = Ni ve Cd)

4.4. Sentezlenen Ligantların Tirosinaz İnhibisyon Sonuçları

Sentezlenen ligantların *Agaricus bisporus* tirosinazına olan etkileri Tablo 12’de verilmiştir. Bunun için ligantların farklı konsantrasyonlarında enzim aktivitesine bakıldı ve sonuçlar kullanılarak tirosinaz enziminin başlangıç (inhibitörsüz) aktivitesini yarıya düşüren inhibitör miktarı (IC_{50}) belirlendi. Sonuçlar incelendiğinde en düşük IC_{50} değerinin kojik asit varlığında sağlandığı tespit edildi (25 $\mu\text{g/ml}$). FIAHA ligantı için reaksiyon karışımında %3,3 etanol varlığında daha yüksek konsantrasyonlara çıkılamadığı için IC_{50} değeri hesaplanamadı. SacAH–Na ve SacBH–Na ligantlarının tirosinaz enzimine etkileri sırasıyla 304 ve 470 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur.

5. ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında, ftalimit ve sakkarin başlangıç maddelerinden 3 adet ester (EFIA, ESacA, ESacB) ve bu esterlerden hidroksamat tuzları ve hidroksamik asit (FIAHA, SacAH-Na, SacBH-Na) bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen hidroksamik asitlerin Ni, Cu, Zn, Cd metalleri ile kompleksleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, NMR, Kütle spektroskopileri ve elementel analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Ayrıca ligantlar ile tirosinaz enzim inhibisyon çalışmaları yapılmıştır.

Kullanılan geçiş metallerinin sayısı arttırılarak ya da ligantların fonksiyonel grupları değiştirilerek farklı metal-hidroksamik asit kompleksleri sentezlenebilir. Elde edilen ligantların ve komplekslerin; antimikrobiyal, antibakteriyel, antioksidan, histondeasetilaz, lipaz, üreaz gibi enzim inhibisyon etkileri üzerine çalışmalar yapılabilir. Ayrıca ligantların metal bağlama özelliğinin yüksek olmasından dolayı metal tayin alanında çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Aslanov, T.A., Mamedli, U.M. and Guliyev, A.M., 2007.** Synthesis of diester disulfimides derived from 4- and 5-methoxycarbonyl-2- sulfobenzoic acid imides. Russian Journal of Applied Chemistry, 80(1), 164-165.
- Babu, I.S. and Rao, G.H., 2007.** Optimization of Process Parameters for the Production of Lipase in Submerged Fermentation by *Yarrowia lipolytica* NCIM 3589. Research Journal of Microbiology, 1(2), 88-93. DOI: 10.3923/jm.2007.88.93
- Bairoch, A., 2000.** The enzyme database in 2000. Nucleic Acids Research, 1(28), 304-305. DOI: 10.1093/nar/28.1.304
- Bass, V. and Yoe, J., 1966.** Hydroxamic acids as colorimetric reagents. Talanta, 13(5), 735-744. DOI: 10.1016/0039-9140(66)80009-7
- Berreau, L., Rudzka., K. and Arif, A., 2005.** Chemistry of a Ni(II) acetohydroxamic acid complex: formation, reactivity with water, and attempted preparation of zinc and cobalt analogues. Inorg Chem, 20(44), 7234-7242. DOI: 10.1021/ic0508122
- Blatt, A., 1963.** Organic Syntheses. John Wiley and Sons Ltd, 1. Baskı, 2, ISBN: 978-0-471-07986-6, 644 s, New York, USA.
- Bonnitcha, P.D., Kim, B.J., Hocking, R.K., Clegg, J.K. and Neville, S.M., 2012.** Cobalt complexes with tripodal ligands: implications for the design of drug chaperones. Dalton Transactions, 37, 11293-11304. DOI: 10.1039/c2dt30727h
- Bora-Tatar, G., Dayangaç-Erden, D., Demir, A.S., Dalkara, S., Yelekçi, K. and Erdem-Yurter, H., 2009.** Molecular modifications on carboxylic acid derivatives as potent histone deacetylase inhibitors: Activity and docking studies. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14(17), 5219-5228. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.05.042
- Briganti, S., Camera, E. and Picardo, M., 2003.** Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. Pigment Cell Res, 16, 101-110. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2003.00029.x
- Brown, D. and Glass, W., 1979.** Transition metal complexes of monohydroxamic acids. Inorganica Chimica Acta, 35, 5-10. DOI: 10.1016/S0020-1693(00)93409-1
- Carew, J.S., Giles, F.J. and Nawrocki, S.T., 2008.** Histone deacetylase inhibitors: Mechanisms of cell death and promise in combination cancer therapy. Cancer Letters, 1(269), 7-17. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.037

- Chang, T.S., 2009.** An Updated Review of Tyrosinase Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 10, 2440-2475. DOI: 10.3390/ijms10062440
- Chatterjee, B., 1978.** Donor properties of hydroxamic acids. *Coordination Chemistry Reviews*, 3(26), 281-303. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)80350-1
- Dokmanovic, M., Clarke, C. and Marks, P. A., 2007.** Histone Deacetylase Inhibitors: Overview and Perspectives. *Molecular Cancer Research*, 10(5). DOI:10.1158/1541-7786.MCR-07-0324
- David, E.B., Kwon, B.S. and Francke, U., 1998.** Human tyrosinase gene, mapped to chromosome 11 (q14 → q21), defines second region of homology with mouse chromosome 7. *Genomics*, 3(1), 17-24. DOI: 10.1016/0888-7543(88)90153-X
- EL-Hefnawy, M.E., Sakran, M., Ismail, A.I. and Aboelfetoh, E.F., 2014.** Extraction, purification, kinetic and thermodynamic properties of urease from germinating *Pisum Sativum* L. seeds. *BMC Biochem*, 15. DOI: 10.1186/1471-2091-15-15
- Etter, M.C. and Reutzel, S.M., 1991.** Hydrogen bond directed cocrystallization and molecular recognition properties of acyclic imides. *Journal of the American Chemical Society*, 7(113), 2586-2598. DOI: 10.1021/ja00007a037
- Falvello, L.R., Gomez, J. and Pascual, I., 2001.** Saccharinate as a Versatile Polyfunctional Ligand. Four Distinct Coordination Modes, Misdirected Valence, and a Dominant Aggregate Structure from a Single Reaction System. *Inorg. Chem*, 40, 4455-4463.
- Ferrar, P.H. and Walker, J.R., 1996.** Inhibition Of Diphenol Oxidases: A Comparative Study. *Journal of Food Biochemistry*, 20, 15-30. DOI: 10.1111/j.1745-4514.1996.tb00582.x
- Gao, S., Weng, Z. and Liu, S., 1998.** Synthesis and Characterization of four novel Monooxovanadium(V) Hidrazone Complexes with Hydroxamate or Alkoxide Ligand. *Polyhedron*, 3595-3606.
- Ghosh, K.K., Tamrakar, P. and Rajput, S.K., 1999.** Protonation Equilibrium of 4-Substituted Benzohydroxamic Acids in Mineral Acids. *The Journal of Organic Chemistry*, 3053-3059. DOI: 10.1021/jo9815709
- Grant, P.A., 2001.** A tale of histone modifications. *Genome Biol*, 2, 1-6.

- Grégory, E.H., Géraldine, F., Magnaghi-Jaulin, L. and Christian, J., 2009.** Histone deacetylase inhibitors and genomic instability. *Cancer Letters*, 2(247), 169-176. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.06.005
- Harvey, R.A. ve Champe, P., 1997.** *Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevi*, 5. Baskı, ISBN: 9786053350835, 520 s., Tokullugil A. (Ç. Ed.), İstanbul.
- Harvey, A.E. and Manning, D.L., 1950.** Spectrophotometric Methods of Establishing Empirical Formulas of Colored Complexes in Solution. *Journal of the American Chemical Society*, 4488. DOI: 10.1021/ja01166a044
- Ho, C.Y., Strobel, E., Ralbovsky, J. and Galembo, R.A., 1995.** Improved solution- and solid-phase preparation of hydroxamic acids from esters. *J. Org. Chem*, 70(12), 4873-4875. DOI: 10.1021/jo050036f
- Jacob, Z., 1970.** The chemistry of amides. Interscience, ISBN: 0471980498 9780471980490, 927 s., London.
- Kara, F., 2006.** Üreazın alginat-kitosan polielektrolit ve poli(akrilat-ko-akrilik asit)/k-karrogenan interpolimer komplekslerine immobilizasyonu. *Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, 10-28. Ankara.
- Krajewska, B., 2009.** Ureasas I. Functional, catalytic and kinetic properties: A review. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 59, 9-21.
- Kubo, I., Chen, Q., Nihei, K., Calderón, J. and Céspedes, C., 2003a.** Tyrosinase inhibition kinetics of anisic acid. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 58(9-10), 713-718.
- Kubo, I., Kinoshita, I., Nihei, K., Soria, F., Takasaki, M., Calderón, J. and Céspedes, C., 2003b.** Tyrosinase inhibitors from galls of *Rhus javanica* leaves and their effects on insects. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 58(9-10), 719-725.
- Kumar, C.M., Sathisha, U., Dharmesh, S., Rao, A.A. and Singh, S.A., 2011.** Interaction of sesamol (3,4-methylenedioxyphenol) with tyrosinase and its effect on melanin synthesis. *Biochimie*, 93. DOI: 10.1016/j.biochi.2010.11.014
- Lorz, P.M., Towae, F.K. and Enke, W., 2007.** Phthalic Acid and Derivatives. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. DOI: 10.1002/14356007.a20_181.pub2
- Lossen, H., 1869.** Ueber die Oxalohydroxamsäure. *European Journal of Organic Chemistry*, 150, 314-322. DOI: 10.1002/jlac.18691500304.

- Marmion, C.J., Griffith, D. and Nolan, K.B., 2004.** Hydroxamic Acids – An Intriguing Family of Enzyme Inhibitors and Biomedical Ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 15, 3003-3016. DOI: 10.1002/ejic.200400221
- Marsoni, S., Damia, G. and Camboni, G., 2008.** A work in progress: the clinical development of histone deacetylase inhibitors. *Epigenetics*, 3(3), 71-164.
- Miller, M.J., 2008.** Siderophores (microbial iron chelators) and siderophore-drug conjugates (new methods for microbially selective drug delivery). University of Notre Dame. <http://www.nd.edu/~mmiller1/page2.html> adresinden alındı.
- Mobley, H.L., Island, M.D. and Hausinger, R.P., 1995.** Molecular biology of microbial ureases. *Microbiol Rev*, 3(59), 451-480.
- Mobley, H. and Hausinger, R., 1989.** Microbial ureases: significance, regulation, and molecular characterization. *Microbiological reviews*, 53, 85-108.
- Nabors, L.O. and Robert, C.G., 1991.** *Alternative Sweeteners (2 b.)*. New York: Marcel Dekker.
- Nakonieczna, L., Milewsk, M., Kolasa, T. and Chimiak, A., 1985.** One-Pot Synthesis of N-Substituted Hydroxamic Acids Using N,N-Dimethylchloromethaniminium Chloride. *Synthesis*, 10, 929-931. DOI: 10.1055/s-1985-31387
- Neilands, J.B., 1995.** Siderophores: structure and function of microbial iron transport compounds. *The Journal of Biological Chemistry*, 270, 26723-26726. DOI: 10.1074/jbc.270.45.26723
- Nguyen, M.T., Leroux, N. and Zeegers-Huyskens, T., 1997.** Theoretical characterization of the hydrogen-bond interaction of diacetamide with water and methanol. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 1(93), 34-41. DOI: 10.1039/A602453J
- Nwabueze, J.N., 1997.** Complexes of cyclo-carbohydroxamic acids with cobalt(II), nickel(II) and copper(II). *Transition Metal Chemistry*, 2(22), 123-125. DOI: 10.1023/A:1018454811322
- Prazeres, J., Cruz, J. and Pastore, G., 2006.** Characterization of alkaline lipase from *Fusarium*. *Braz. J. of*, 37, 505-509.
- Ramondo, F., Cesaro, S. and Bencivenni, L., 1993.** Effects of intermolecular hydrogen bonding on the molecular structure and vibrational spectrum of diacetamide.

Journal of Molecular Structure, 2-3(291), 219-244. DOI: 10.1016/0022-2860(93)85047-X

Rappoport, Z. and Liebman, J.F., 2008. The chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids (Cilt 1). A John Wiley and Sons, Ltd., Publication. DOI: 10.1002/9780470741962.ch4

Reddy, A.S., Kumar, M.S. and Reddy, G.R., 2000. A convenient method for the preparation of hydroxamic acids. Tetrahedron Letters, 41(33), 6285-6288. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)01058-3.

Rudzka, K., Makowska-Grzyska, M., Szajna, E., Arif, A. and Berreau, L., 2005. Neutral acetohydroxamic acid coordination to a mononuclear Ni(II) center stabilized by an intramolecular hydrogen-bonding interaction. Chem Commun (Camb), 4, 489-491. DOI: 10.1039/b413683g

Sahahani, K. and Reed, G., 1975. Lipases and esterases. Enzymes in food processing, 181-217.

Santana, M.D., García, G., Pérez, J., Molins, E. and López, G., 2001. Mononuclear Hydroxamate Five-Coordinate Nickel(II) Complexes: Structural and Spectroscopic Characterization. Inorg. Chem, 22(40), 5701-5703. DOI: 10.1021/ic010298+

Sharma, R., Chistib, Y. and Banerjee, U.C., 2001. Production, purification, characterization, and applications of lipases. Biotechnology Advances, 19(8), 627-662. DOI: 10.1016/S0734-9750(01)00086-6

Simanenko, Y., Popov, A., Bunton, C. and Ghosh, K., 2004. O-nucleophilicity of hydroxamate ions in reactions with ethyl 4-nitrophenyl ethylphosphonate, diethyl 4-nitrophenyl phosphate, and 4-nitrophenyl 4-toluenesulfonate. Russian Journal of Organic Chemistry, 40, 1337-1350. DOI: 10.1007/s11178-005-0017-1

Stephan, M., Crowley, D. and Kretschmar, R., 2006. Siderophores in Plant Iron Acquisition: Geochemical Aspects. Advances in Agronomy, 91, 1-46.

Stevens, L.H., Davelaar, E., Kolb, R.M., Pennings, E.J.M. and Smit, N.P.M., 1998. Tyrosine and cysteine are substrates for blackspot synthesis in potato. Phytochemistry, 49(3), 703-707. DOI: 10.1016/S0031-9422(98)00207-6

Stimson, L. and Thangue, N.B., 2009. Biomarkers for predicting clinical responses to HDAC inhibitors. Cancer Letters, 2(280), 177-183. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.03.016

Telefoncu, A., 1993. Besin Kimyası. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, 149(172).

Wang, W.H., Barbara K., Cao, F.Q. and Liu, L.H., 2008. Molecular and physiological aspects of urea transport in higher plants. *Plant Science*, 4(175), 467-477. DOI: 10.1016/j.plantsci.2008.05.018

ÖZGEÇMİŞ

İsmail Hakkı USTA 29.03.1992 tarihinde İstanbul'un Pendik İlçesi'nde doğdu. İlk ve Orta Öğretimini Pendik Yıldırım Beyazıt İlk Öğretim Okulu'nda, liseyi Pendik Rauf Denктаş Lisesi'nde tamamladı. 2011 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı. 2011 yılında başladığı lisans eğitimini 2015 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde tamamladı. 2015 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda başladığı yüksek lisans öğrenimine halen devam etmektedir.