



**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİĞE SAHİP
AMİNOGLİOKSİMLERİN SENTEZİ
VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Şule DEMİR

**YÜKSEK LİSANS
Kimya Anabilim Dalı**

**Şubat-2018
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Şule DEMİR tarafından hazırlanan “Antibakteriyel Özelliğe Sahip Aminoglioksimlerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması 09/02/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS olarak kabul edilmiştir.

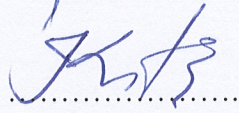
DECLARATION PAGE

Jüri Üyeleri

İmza

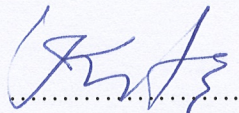
Başkan

Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ



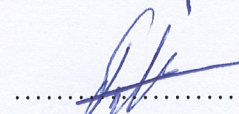
Danışman

Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ



Üye

Doç. Dr. Ezgi AKCEYLAN



Üye

Yrd. Doç. Dr. Meliha KUTLUCA ALICI



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
FBE Müdürü

Bu tez çalışması BAP tarafından 14201012 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.



İmza

Şule DEMİR

Tarih: 16.01.2018

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİĞE SAHİP AMİNOGLİOKSİMLERİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Şule DEMİR

**Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ

2018, 48 Sayfa

Jüri

**Danışmanın Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ
Doç. Dr. Ezgi AKCEYLAN
Yrd. Doç. Dr. Meliha KUTLUCA ALICI**

Bu çalışmada önce difenileterin kloroasetilklorür ile $AlCl_3$ katalizörlüğündeki reaksiyonundan 4-kloroasetildifenileter sentezlenmiştir. Sonra bunun nitrosolama metoduyla isonitroso-4-asetildifenileteri ve hidroksilaminhidroklorür ile asidik ortamdaki reaksiyonundan 4-fenoksifenilklorglioksimi elde edildi. Daha sonra bu anti-fenoksifenilklorglioksimin aminler (2-amino-4-feniltiyazol, 2-aminobenzotiyazol, 4-aminobifenilamin, 2-fluorenamin, 9-etil-3-aminokarbazol) ile reaksiyonundan yeni süstitüe-aminogliksim türevleri sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin yapıları hem literatür bilgileri ile hem de FT-IR ve 1H -NMR teknikleri kullanılarak aydınlatılmaya çalışıldı.

Ayrıca sentezlenen süstitüe-aminogliksim türevlerinin Escherichiacoli ATCC 25922, Pseudomonasaeruginosa ATCC 15442, metisilin duyarlı Staphylococcusaureus ATCC 25923 (MSSA), Klebsiellapneumoniae ATCC 70603, Salmonellaenteritidis ATCC 13076 ve Sarcinalutea ATCC 9341 suşlarına karşı anti-bakteriyel özellikleri araştırıldı.

Anahtar Kelimeler: 4-Fenoksifenilklorglioksım Süstitüe-aminogliksim, Anti-bakteriyel özellik

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS OF AMINOGLYOXIME WHICH HAS GOT ANTIBACTERIAL CHARACTERISTICS AND INVESTIGATION OF PROPERTIES

Şule DEMİR

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE / DOCTOR OF PHILOSOPHY
IN MECHANICAL ENGINEERING**

Advisor: Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ

2018, 48 Pages

Jury

Advisor Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ

Assos. Dr. Ezgi AKCEYLAN

Asist. Prof. Dr. Meliha KUTLUCA ALICI

In this study, new substitute-aminoglyoxime compounds having antimicrobial properties were synthesized. For this purpose, N-hydroxy-2-(hydroxyimino)-2-(4-phenoxyphenyl)acetimidoyl chloride [4-Pheoxyphenylchloroglyoxime] was synthesized by reaction of N-hydroxy-2-oxo-2-(4-phenoxyphenyl)acetimidoyl chloride with hydroxylamine were synthesized. And then, five new substitute-aminophenoxyphenylglyoximes derivatives were synthesized by using some amine derivatives (4-aminodiphenylamine, 2-aminofluorene, 3-amino-9-ethyl-carbazol, 2-aminobenzo-thiazole and 4-phenylthiazol-2-amine) with the 4-pheoxyphenylchloroglyoxime derivative. Also, the effect on some bacteria (Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Salmonella enteritidis, Sarcina lutea) of synthesized new some substitute-aminophenoxyphenylglyoximes derivatives was investigated.

All of the obtained products were characterized by combination of FT-IR and ¹H-NMR.

Keywords: 4-Pheoxyphenylchloroglyoxime, Substitute-aminoglyoxime, Antibacterial effect.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ yönetiminde hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur. Yüksek Lisans tezimi yöneten ve çalışmalarımın her safhasında yardımlarını gördüğüm ve bana her zaman destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ ve Arş. Gör. Dr. Önder ALICI'ya teşekkür ederim.

Ayrıca tahsil hayatım boyunca bana destek olan aileme, tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Şule DEMİR
KONYA-2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
1. GİRİŞ	1
1.1. Oksimler ve Özellikleri	1
1.2. Oksimlerin Sentez Metodları	4
1.3. Oksimlerin Reaksiyonları	5
1.4. Oksimlerin Kullanım Alanları	9
2. BAKTERİLER	11
2.1. Bakterilerin Genel Özellikleri	11
2.2. Bakterilerin Sınıflandırılması	11
2.3. Bakterilerin Üremeleri	12
2.4. Bakterileri Etkileyen Faktörler	13
2.5. Bakterilerin Kullanım Alanları	14
2.6. Çalışmada Kullanılan Bakteriler	14
3. KAYNAK ARAŞTIRMASI	16
4. MATERYAL VE YÖNTEM	17
4.1. Kullanılan Maddeler	17
4.2. Kullanılan Aletler	17
5. DENEYSEL BÖLÜM	18
5.1. 4-Kloroasetildifenileter Sentezi (I)	18
5.2. 4-Fenoksifeniloksihidroksimol klorür (II)	19
5.3. Fenoksifenilklorglioksim Sentezi (III)	19
5.4. 2-Amino-4-feniltiyazol Sentezi (IV)	20
5.5. 4-Feniltiyazol-2-aminofenoksifenilglioksim Sentezi (V)	20
5.6. Benzotiyazol-2-aminofenoksifenilglioksim Sentezi (VI)	21
5.7. (Difenilamin)-4-aminofenoksifenilglioksim Sentezi (VII)	22
5.8. 2-Fluorenaminofenoksifenilglioksim Sentezi (VIII)	22
5.9. 9-Etil-3-karbazolaminofenoksifenilglioksim Sentezi (IX)	23
6. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN ANTİBAKTERİYEL AKTİFLİKLERİ	25
7. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	28

EKLER	30
EK-1: Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları	30
EK-2: Sentezlenen Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumları.....	33
KAYNAKLAR	36



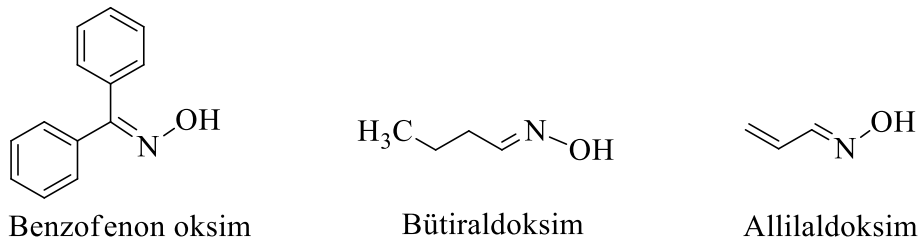
1. GİRİŞ

1.1. Oksimler ve Özellikleri

Oksimler, $RCH=NOH$ veya $RR'C=NOH$ genel formülüne sahip bileşiklerdir. Oksim kelimesi, oksim-imin grubuna $[=C=N-O-]$ bağlı olarak kullanılmaktadır. Oksimler, basitçe aldehit veya ketonların bazik ortamda hidroksilamin ile verdikleri kondensasyon reaksiyonuna göre elde edilirler. Bunların isimlendirilmeleri, türetildikleri aldehit ve ketonların sonuna, oksim kelimesi eklenerek yapılır (asetaldoksim, benzaldoksim, asetonoksim). Yine ana grup keton ve aldehit olmak şartıyla “hidroksimino” eki ile de isimlendirilmektedir. Örneğin, $[CH_3-C(NO_2H)-CH_3]$ bileşiği, asetonoksim olarak isimlendirildiği gibi 2-hidroksimino aseton olarak da isimlendirilir, yine $[CH_3-C(NO_2H)-COOH]$ bileşiği, 2-hidroksimino propiyonik asit olarak isimlendirilebilir. Ayrıca oksimler, nitrozo bileşiklerinin yapı izomeri olduğu için bunların isimlendirilmesinde *izonitroso* terimi de kullanılır (Effenberger, 1967).

Oksimlerin $[=C=N-O-]$ grubunun oksijeni üzerinde alkil veya açıl grubu bulunursa isimlendirilmeleri *O*-alkiloksim (oksim eteri) olarak yapılır. Örneğin, $[(CH_3)_2C=N-O-CH_3]$ bileşiği, *O*-metilasetonoksim olarak isimlendirilir. Eğer oksim grubundaki $[=C=N-O-]$ azot üzerinde alkil veya açıl grubu bulunursa isimlendirilmeleri *N*-alkiloksim (nitro) olarak yapılır.

Oksimler üzerine ilk çalışmalar, 1882 yılında Meyer tarafından yapılmış olup, Tschugaef'in dimetilglioksimi Ni'in gravimetrik tayininde kullanılmasıyla aktif hale gelmiştir. Aşağıda bazı oksimlerin formülleri ve isimleri verilmiştir (Effenberger, 1967).



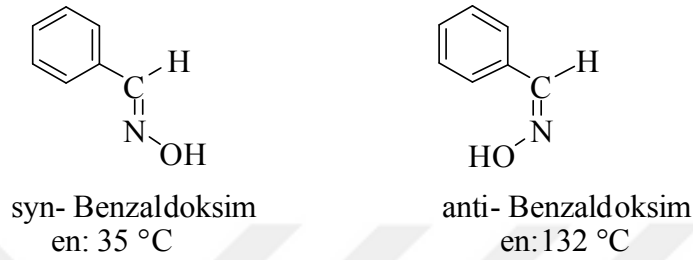
Şekil 1.1. Bazı oksimlerin formülleri ve isimleri

Oksimler genellikle renksiz olup, orta derecede erime noktasına sahip bileşiklerdir. *O*-alkiloksim türevlerinin erime ve kaynama noktaları daha düşük, nitron türevlerinin ise özellikle erime noktaları daha yüksektir.

Oksimler amfoter özellik gösterir. Bunların zayıf asitlik özellikleri, OH grupları üzerindeki oynak protonlardan; bazik özelliği ise, azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış

elektron çiftinden kaynaklanır. Basit Oksimlerin pKa'ları 10-12 arasında, *vic*-dioksimlerin pKa'ları 7-10 arasında değişmektedir (Hüseyinzade ve İrez, 1990).

Oksimler ve türevlerinin geometrik izomerleri mevcuttur. Mono oksimlerin geometrik izomerleri *syn* ve *anti* ön ekleriyle belirtilir (Effenberger, 1967). *Syn*- ön eki oksim grubunun [C=N-] çift bağı etrafındaki hidrojen ve hidroksilin aynı tarafta, *anti*- ön eki ise zıt tarafta olması halinde kullanılır. Örneğin benzaldoksimin izomer yapıları şekil 1.2' de gösterilmiştir.



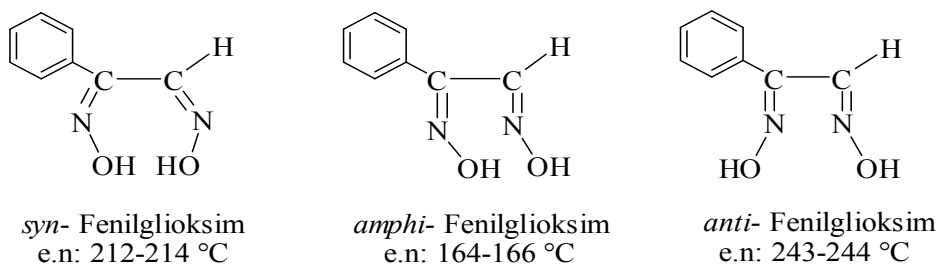
Şekil 1.2. Aldoksimlerde geometrik izomeri

Ketoksimlerde, *syn*- ve *anti*- izomerleri referans alınan süstitüentin yerine göre belirtilir. Örneğin, etilmetilketoksim iki şekilde yazılarak, OH ve etil grubunun farklı tarafta olması *anti*- ekini, aynı tarafta olması *syn*- ekini almasına neden olur. Son yıllarda bu izomerlerin gösterimi, Cahn-Ingold-Prelog sistemine göre de yapılmaktadır. Bunun için önce karbon atomundaki iki grup birbirini izleme kuralına göre sıralanır. Sonra izomer çift bağı [C=N] aynı tarafta sıralı olan –OH grubunun aynı tarafta olmasına göre *Z* izomeri *syn*, *E* izomeride *anti* olarak bilinir (Patai, 1970). Aşağıdaki oksim bileşiğinde, R₁ grubu, R₂' den büyük olmak şartı ile izomer yapısı şekil 1.3' de gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Monoksimlerin izomer yapıları

α -Dioksimlerin (*vic*-; *gli*; 1,2-) izomerleri ise (Şekil 1.4), yapıda bulunan iki OH grubunun, birbirlerinin pozisyonlarına bağlı olarak kullanılmaktadır. OH gruplarının aynı tarafa yönlendiği yapılar *syn* (*Z-Z*), zıt tarafa yönlendiği yapılar *anti* (*E-E*) ve birbirine paralel yönlendiği yapılar *amphi* (*Z-E*) olarak adlandırılır (Nesmeyanov ve Nesmeyanov, 1974).



Şekil 1.4. *vic*-Dioksimlerde geometrik izomeri

İzomer yapılarda olduğu gibi, oksimlerin *syn*-, *anti*- ve *amphi*- formları da birbirinden farklı özellik gösterir. Örneğin, *syn*- ve *amphi* formlarının erime noktaları *anti*- formlarına göre genellikle daha düşüktür (Effenberger, 1967). Yine *anti*- izomer yapılar, *amphi* ve *syn* izomer yapılara göre daha düşük enerjili, yani daha karardır (Nesmeyanov ve Nesmeyanov, 1974). Aynı zamanda oksimlerin *anti*- formu organik reaksiyonlar için daha uygundur. Birçok katılma-ayrılma reaksiyonları, metaller ile kompleks oluşumu bu formda gerçekleşir (Burakevich ve ark., 1971).

Oksimlerin UV-VIS spektrumlarında, en önemli ve karakteristik absorpsiyon bandı C=N grubunun $n \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişine ait band olup, yaklaşık 250-300 nm aralığında gözlenir. Özellikle aromatik halka içeren bileşiklerde bu geçişlere ait absorpsiyon bantları, aromatik halkaya ait B bantları ile girişim yapabilmektedir.

Aldoksim ve ketoksimler için karakteristik IR bantları $3300-3130\text{ cm}^{-1}$ deki $\nu(\text{OH})$, $1660-1600\text{ cm}^{-1}$ $\nu(\text{C=N})$ ve $1000-930\text{ cm}^{-1}$ deki $\nu(\text{NO})$ titreşimleridir (Ungnade ve ark., 1963; Silverstein ve ark., 1974). *vic*-Dioksimlerde (O-H) gruplarının birbirine göre üç farklı pozisyonda bulunmaları dolayısıyla, (O-H) stretching titreşiminin *anti*-formundaki oksimlerde *amfi*- formundakilere nazaran daha yüksek frekansta bulunduğu literatürlerde belirtilmektedir (Serin ve Bekaroğlu, 1983).

Oksimlerde bir çift bağa komşu (N-O) titreşim bandı, $970-925\text{ cm}^{-1}$ arasında şiddetli bir absorpsiyon gösterir (Brown Jr, 1955). (N-O) frekansı konfigürasyona bağlı olarak önemli bir değişiklik göstermez, ancak oksim grubuna bağlı süstituentlerin niteliğine göre değişir. Örneğin; Dimetilglioksim'de 952 cm^{-1} , *anti*-kloroglioksimde ise 978 cm^{-1} civarında gözlenir (Ungnade ve ark., 1963).

Ar-CH=N-OH yapısındaki mono oksimlerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında fenil halkası protonları 7-7.5 ppm, OH protonları 10-12 ppm ve C-H protonları 8-8.5 ppm civarlarında görülmektedir (Kleinspehn ve ark., 1967; Silverstein ve ark., 1974).

Aldoksimlerde *syn* ve *anti* olarak adlandırılan iki farklı yapının bulunduğu ^1H -NMR spektrumu yardımı ile belirlenebilmektedir. Bunların aldehit protonuna (C-H) ait kimyasal kayma değerleri, birbirinden 0,6 ppm uzaklıkta olan bir dublet şeklinde çıkmaktadır (Patai, 1970). İki farklı absorpsiyonun aynı anda görülmesi *syn* ve *anti* izomerlerinin varlığıyla açıklanabilir.

Dioksimlerde ise, O-H protonlarının çevrelerine bağlı olarak *anti*, *syn* ve *amphi* geometrik izomer durumlarına göre ^1H -NMR piklerinde farklılık gözlenir. *Anti* izomerler için 10 ppm'in üzerinde tek pik gözlenmesine karşılık, *amphi* izomerlerde O-H gruplarından biri, bileşikteki diğer oksim azotu ile hidrojen bağı oluşturduğundan ve *syn* izomerlerde ise, komşu oksijenle etkileştiğinden, birbirine yakın iki pik gözlenir. Bu protonlar D_2O ilavesi durumunda döteryum ile yer değiştirirler ve ^1H NMR pikleri kaybolur (Deveci ve ark., 1991; Sevindir ve Mirzaoglu, 1992).

1.2. Oksimlerin Sentez Metodları

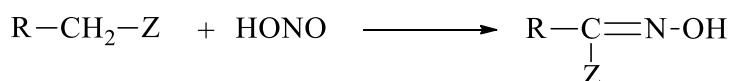
Oksimlerin elde edilmesine ait bugüne kadar birçok metod geliştirilmiştir. Bunlardan önemli olanları ve çalışmamızda kullandığımız bazı metodlar aşağıda kısaca açıklanmıştır.

a) Aldehit ve Ketonların Hidroksilamin ile Reaksiyonundan Oksim Sentezi

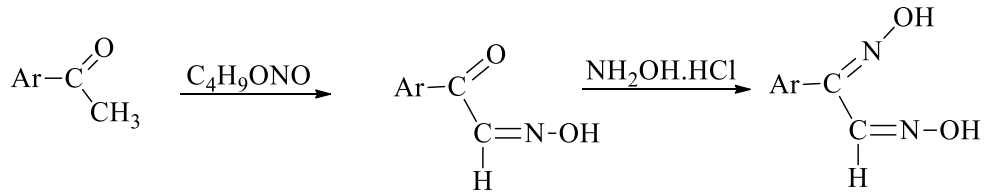
Oksimler eskiden beri aldehit ve ketonların hidroksilamin ile olan kondensasyon reaksiyonuna göre elde edilmektedir. Reaksiyon genellikle sulu alkollü ortamda, kaynama sıcaklığında ve optimum pH'larda gerçekleştirilir (Bierlein ve Lingafelter, 1951; Milios ve ark., 2006).



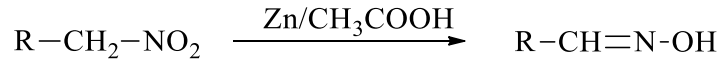
b) Nitrosolanma Metodu ile Oksim Sentezi: Özellikle α -ketoksimlerin hazırlanmasında, aktif metilen gruplu bileşiklerden yararlanılır. $\text{R-CH}_2\text{-Z}$ (Z: $-\text{CO-OR}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COR}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ v.b.) bileşiği alkin nitrit veya nitroz asit ile önce C-nitrozo haline dönüşür ve bunun tautomerize olması ile de oksimler oluşur (Burakevich ve ark., 1971; Uçan ve Mirzaoglu, 1990; Milios ve ark., 2006).



α -Keto oksimlerin (izonitroso oksimler) karbonil grubunun önceki metotta olduğu gibi, hidroksilamin ile reaksiyonundan 1,2-(α,vic) dioksimler elde edilir (Burakevich ve ark., 1971; Uçan ve Mirzaoglu, 1990).



c) Alifatik Nitro Bileşiklerin İndirgenmesi ile Oksim Sentezi: α -Hidrojeni bulunduran alifatik nitro bileşikleri uygun ortamlarda oksimlere indirgenirler (Milios ve ark., 2006).



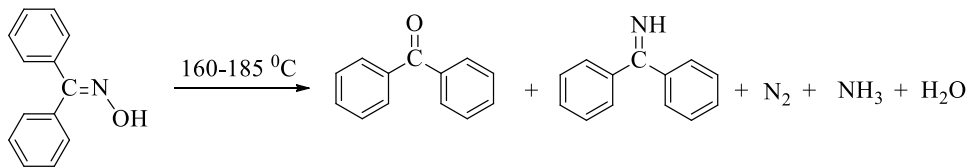
d) Kloralhidrat ile Hidroksilamin Reaksiyonundan *vic*-Dioksim Sentezi: *vic*-Dioksimlerin önemli bir üyesi olan *anti*-kloroglioksim, kloralhidrat ile hidroksilaminhidroklorürün bazık ortamdaki reaksiyonundan elde edilir (Hesse ve Krehbiel, 1955; Gök, 1981).



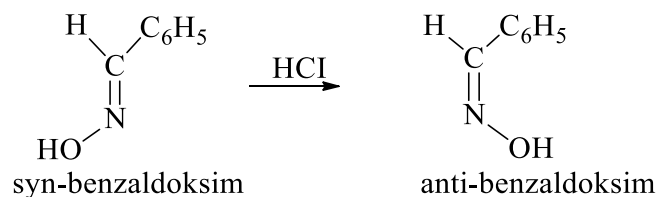
1.3. Oksimlerin Reaksiyonları

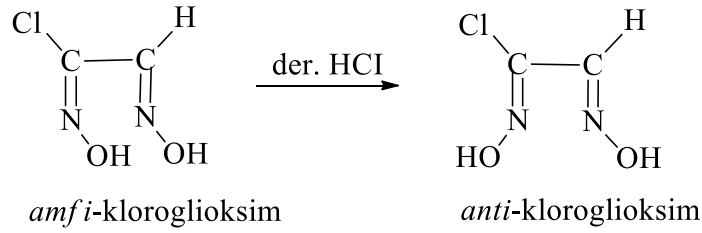
Oksimler ve türevleri reaksiyon vermeye oldukça yatkın bileşiklerdir. Bunların bazı reaksiyonları aşağıda kısaca verilmiştir.

a) Isı ve Işık Etkisi: Oksimler yeterince kararlı bileşikler olmalarına rağmen, uzun süre ışık ve hava etkisinde kalırlarsa, karbonil ve azotlu bileşikler oluşturarak bozunurlar. Örneğin, benzofenon oksim 160-185°C aralığında ısıtılma sonucu benzofenon, azot, amonyak ve benzofenonimine ayrışır (Effenberger, 1967).

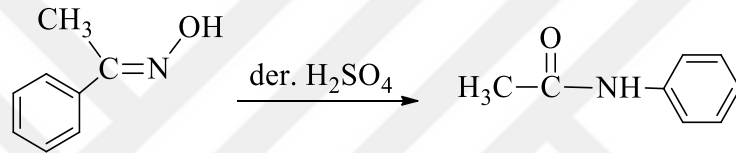


b) Asitlerin etkisi: Oksimler kuvvetli mineral asitlerle, tuzlarına dönüşürler. Bu tuzlar kolaylıkla izole edilebilirler. Aynı zamanda oksimler asitlerin etkisi ile izomer dönüşümüne uğrarlar. Bunların *syn*- ve *amfi*- izomerleri der. HCl ile etkileştirildiğinde *anti*- izomerlerine dönüşürler (Gök ve Serin, 1988).

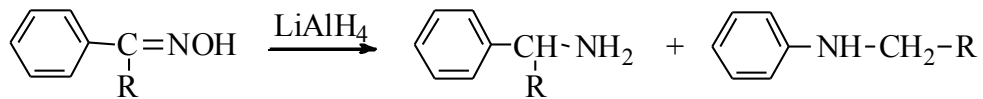
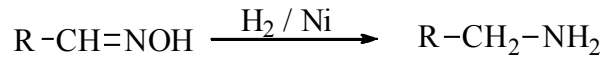




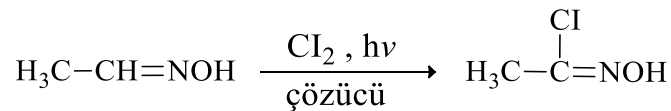
c) Beckmann çevrilmesi: Beckmann çevrilmesi oksimlerin, asit katalizörler ile amid izomerlerine dönüşümüdür. Özellikle, keto oksimler sülfürik asit, hidroklorik asit, polifosforik asit gibi kuvvetli asitlerle veya fosfor pentaklorür, fosfor pentaoksit ile çevrilmeye uğrarlar. Oksimin *trans* konumundaki alkil veya aril grubu azot atomu üzerine göç ederek, N-süstitüe amidler oluşur. Örneğin, asetofenonoksim derişik sülfürik asit etkisi ile Beckmann çevrilmesine uğrayarak, aset anilidi oluşturur (Tüzün, 1999).



d) Oksimlerin indirgenmesi: Aldoksimler ZnCl_2/HCl veya LiAlH_4 gibi indirgen maddeler ile primer aminlere, aromatik ketoksimler ise primer aminin yanında sekonder aminlere de indirgenirler. Oksimlerin indirgenmesinde aminlerin yanında, az da olsa hidroksilamin türevi de oluşur (March, 1977).

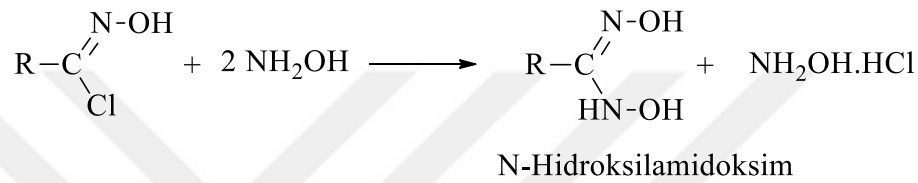
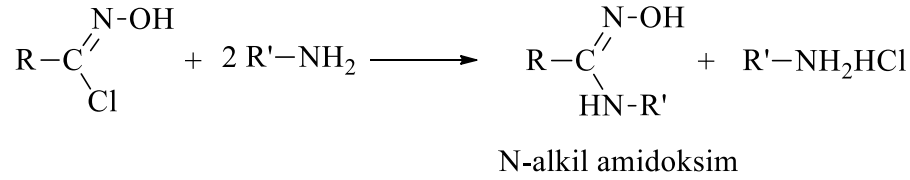
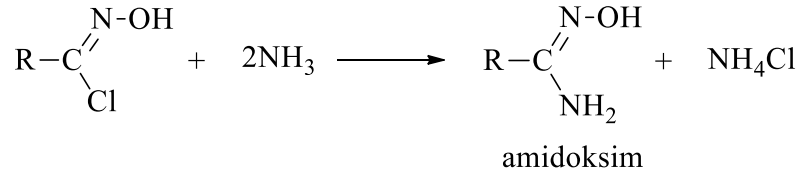


e) Oksimlerin Klorlanması: Oksimler, uygun çözücü içerisinde klorlama vasıtaları ile klorlandığı zaman imin grubundaki hidrojenin yerine klor geçerek, hidroksamoil klorürleri (oksim klorürleri) oluşur. Örneğin, asetaldoksimin klorlanmasıyla asethidroksamoil klorür elde edilir (Wieland, 1907; Karatas ve Tuzun, 1989).

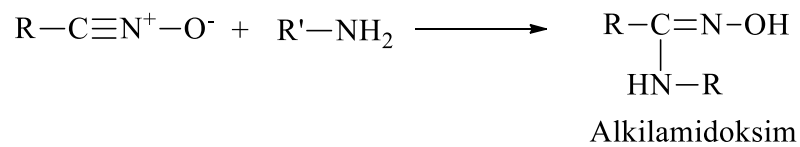
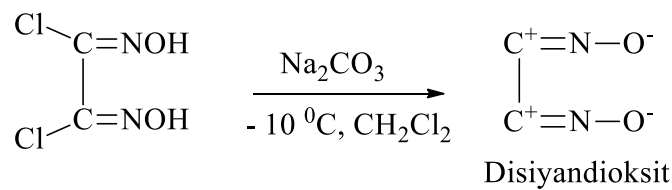
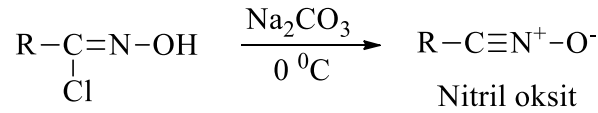


Hidroksamoil klorürler oksimlerine göre daha aktiftirler ve çeşitli nükleofillerle reaksiyona girerek bünyelerinde bulunan klorür yerine başka gruplar geçer. Örneğin,

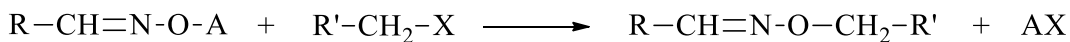
amonyak ile amidoksimleri, aminler ile N-süstitue amidoksimleri, hidroksilamin ile de hidroksilamidoksimleri verirler.



Mono ve dioksim klorürleri, soğukta ve bazik ortamda basit nitril oksitler ve disiyandioksitler oluştururlar. Bunlar oldukça aktif maddelerdir, ancak çözelti ortamında ve soğukta kararlıdır. Bu nitriloksitlerin çözeltilerine mono ve diaminlerin katılmasıyla mono ve diamidoksimler elde edilir (Grundmann ve ark., 1965; Gök, 1981).



f) Oksimlerin Süstitüsyon Reaksiyonları: oksimler polar çözücü ve bazik ortamlarda alkil halojenürler, alkil dülfatlar veya alkil tosilatlar ile reaksiyona girerek oksim eterleri oluştururlar (March, 1977; Baji ve ark., 1995).



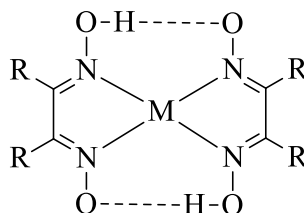
A: H veya Na

A: Br, Cl, sülfat, tosiloksi

Oksimler, açılme reaktifleri ile reaksiyona girerek, *O*-açıl türevlerini oluştururlar. Farklı izomeriye sahip oksimler, farklı izomerik açıl türevlerini verirler ki, bunların bazılar ile verdikleri reaksiyonlarda farklıdır. Örneğin, *syn-O*-açılbenzaldoksim zayıf baz ile tekrar oksime dönüşürken, *anti*-izomerinin açıl türevi nitril'e dönüşür (Effenberger, 1967).

g) Oksimlerin Kompleksleri: Oksimler, alkali katyonlar ve özellikle geçiş elementleri ile kompleks verirler ki; bunların kararlılığı oksim yapısına ve katyona bağlıdır. Suda çözünmeyen, organik çözücülerde çözünen, en önemli kompleksler α -dioksimler, α -keto oksimler ve orto-hidroksi benzaldoksimler ile yapılır. Bunlar analitik kimyada çöktürme ve renk testinde önemli uygulama alanları bulmuştur. Bu konuda çalışmalar ilk defa 1905'te Tschugaeff tarafından nikel dimetilglioksim kompleksinin izole edilmesin üzerine başlamış ve günümüze kadar artarak devam etmiştir. Analitik kimyadaki iç komplekslerinin kullanışını uygulayan Tschugaeff, nikel ile dimetilglioksimin reaksiyona girerek kırmızı renkte çözünmeyen bir bileşik verdiğini keşfeden kişidir. Buna bağlı olarak *vic*-dioksimlerin nikel ile verdikleri kompleksler, bu yüzyılın başlarından beri ilgi uyandırmıştır. Özellikle dimetilglioksimin nikelin kantitatif tayininde kullanılması, bu ilginin esas sebebi olmuştur (Godycki ve Rundle, 1953).

Günümüzde birçok *vic*-dioksimin geçiş metalleri ile yaptığı komplekslerinin yapıları çeşitli tekniklerle, özellikle X-ray metodu ile aydınlatılmıştır. Bu komplekslerde, metal iyonu ile dioksim molekülündeki dört azot atomu genel olarak ile aynı düzlemedir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Dioksimlerin genel kompleks yapıları

vic-Dioksim komplekslerinde oluşan moleküller arası H-köprüleri, kompleksin kararlılığını artırır ve suda çözünmelerini engeller. *anti*-Dioksim komplekslerinde H-köprüsü oluşumu nedeniyle $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda oksimin hidroksil protonu yaklaşık 16-17 ppm gibi çok zayıf alana kayar (Gül ve Bekaroğlu, 1983). İki oksijen atomu

arasındaki uzaklık ise X-ray analizi ile $2,44 \text{ \AA}$ olarak ölçülmüştür. Yine bu komplekslerdeki C=N ve N-O bağ uzunlukları sırasıyla 1,3 ve $1,34 \text{ \AA}$ civarında bulunmuştur. Bu değerler serbest oksimlerle karşılaştırıldığında N-O bağ uzunluğunun kompleks oluşumu sonunda kısaldığı, C=N bağının ise değişmediği gözlenmiştir.

vic-Dioksimlerin stereokimyası, oksim komplekslerinin yapısını belirleyici bir faktördür. Bunların *anti* kompleksleri, *amphi* ve *syn* komplekslerine göre daha karardır. Bu yüzden *vic*-dioksimlerin izomerleri nikel ile farklı renk ve özellikte kompleksler verirler. Özellikle, *vic*-dioksimlerin *anti* izomerleri nikel ile krem-kırmızı (Burakevich ve ark., 1971; Ertas ve ark., 1987), *amphi* izomerleri yeşilimsi-sarı kompleksler oluştururlar (Burakevich ve ark., 1971).

1.4. Oksimlerin Kullanım Alanları

Oksimler organik, analitik, anorganik, endüstriyel ve biyokimyanın birçok alanında değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Bazı oksim ve onların çeşitli alkil, oksialkil ve amino türevleri fizyolojik ve biyolojik aktif özelliklere sahip oldukları, ayrıca motor yağlarının, boyaların, epoksit reçinelerin, lastiklerin vb. bazı özelliklerinin iyileştirilmesi için katkı maddesi olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Dante ve Alan, 1972; Leclerc ve ark., 1977; Leclerc ve ark., 1980).

Sanayide kullanılan birçok polimer madde yüksek sıcaklığa, ışığa, darbeye, gerilmeye vb. etkilere dayanıksızdır. Polimerik materyallerin bu eksik özelliklerini iyileştirmek için çeşitli katkı maddeleri kullanılmaktadır, bu amaçla oksimlerin bazıları da aktif katkı maddesi olarak kullanılır. Yine doymamış oksimlerin, polimerlerin ışığa karşı özelliklerini iyileştirdiği ve epoksi reçinelerinin yapışma özelliğini artırdığı bilinmektedir (Dante ve Alan, 1972). Bir oksim türevi olan aromatik amidoksimler; teknolojiye yağ devir sistemlerinde korozyonu önleyici olarak kullanılmaktadır (Kara, 1995).

Oksimler ve bazı türevleri tıbbi ilaç olarak da kullanılır. Örneğin, 3-hidroksi-5-hidroksimetil-2-metilisonikotinaldoksime (piridoksal oksim) **epilepsi** tedavisinde, eritromisin oksim **antibiyotik** olarak ve *O*-(ω -aminoalkil) oksimler lokal **anestezik** ve **analjezik** olarak kullanıldığı bilinmektedir. Yine sülfonilüre içeren oksim eterler (Sergio ve Hans-Rudolf, 1983), propiyonik asit içeren oksimler ve fenil ketoksim karbamatlar **herbisid** olarak kullanılır. Sübstitüe olmuş oksim eterler, alkil-aril ketoksimler, hidroksi benzaldoksimler ve hidroksi benzaldoksimler-bismetilkarbamatlar, **insektisid** olarak kullanılırlar.

Oksimler ve bazı türevleri parfüm üretiminde de kullanılır. Örneğin, propan trimer ve tetramer Oksimlerin çiçek kokulu parfüm yapımında kullanıldığı, izobütaldoksim, izovaleraldoksim ve 2-metilbütiraldoksim, Hedychium Coronarium bitkisinin kokusuna benzer bir koku verdiği bilinmektedir.



2. BAKTERİLER

Bakteriler, tek hücreli mikroorganizma grubundan olup, toprakta, yer kabuğunda, deniz suyunda, deride, bağırsaklarda vb. her yerde bulunurlar. Bunun yanında, asitli sıcak su kaynaklarında, radyoaktif atıklarda bulunabilen ve çoğalabilen tipleri vardır (Fredrickson ve ark., 2004). Bakterilerin varlığı ilk defa 17. yüzyılda Antoni Van Lövenhuk tarafından gözlenmiş ve şekilleri belirtilmiştir. Bakteriler, hayatın sürekliliği için gerekli birçok biyokimyasal olaya katılırlar. Bununla beraber, bakterilerin bazıları canlılarda hastalıklara yol açarlar; ancak, tabiatın dengesinin korunması açısından, bunların bile faydalı olduğu kabul edilir. İnsan vücudunda bulunan bakteri sayısı, insan hücresi sayısının yaklaşık on katı kadar olduğu kabul edilmektedir (Sears, 2005). Bakterilerin büyük bir kısmı bağışıklık sisteminin koruyucu etkisiyle zararsız hale getirilir. Bununla beraber bazıları patojen bakterilerdir ve kolera, frengi, şarbon, cüzam, veba, solunum yolları enfeksiyonları gibi hastalıklara sebep olurlar. Bu hastalıklara karşı genelde antibiyotikler kullanılır ki, zamanla vücudun bu antibiyotiklere karşı direnci arttığı bilinmektedir (Arda, 2000; Ishige ve ark., 2005).

2.1. Bakterilerin Genel Özellikleri

Bakteriler, tek hücreli prokaryotik canlılar olup, büyüklükleri 0,1-10 mikrometre arasındadır ve mikroskop ile bakıldığında görülebilirler. Bakteriler yeryüzünde o kadar yaygındır ki, bugün dünyamızda bulunmadığı yer yoktur. Bakteriler özellikle, organik atıkların bulunduğu yerlerde ve sularda yaşarlar. Bakteriler, hava vasıtasıyla ve su damlacıkları ile her tarafa hatta çok uzak mesafelere bile taşınabilirler.

Bakteriler genelde ılıman şartlarda yaşarlar, ancak -90 °C buzullar içinde ve + 80 °C kaplıcalarda yaşayabilen türleri de vardır.

Bakterilerin kimyasal yapısında, protein, nükleik asit, polisakkarit ve lipit olmak üzere, koenzimler ara metabolitler ile su ve P, S, Fe, Na, K gibi anorganik maddeler bulunur (Arda, 2000).

2.2. Bakterilerin Sınıflandırılması

Bakteriler çeşitli özellikleri bakımından sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırma genel olarak, *şekilleri, boyanmaları, beslenmeleri ve oksijen ihtiyaçlarına* göre 4 çeşit olarak yapılır (Özhavzalı, 2004).

a. Bakteriler şekillerine göre; Çubuk (Bacillus), Yuvarlak (Coccus), Spiral (Spirillum) ve Virgül (Vibrio) şeklinde olmak üzere 4 grupta sınıflandırılırlar:

b. Bakteriler Boyanmalarına göre; Gram (+) ve Gram (-) olarak iki gruba ayrılırlar. Bu metodu Danimarkalı bakteriyolog Gram tarafından geliştirilmiştir ve bu metoda göre, boyanabilen bakterilere gram (+), boyanmayanlara ise gram (-) bakteriler denir. Gram boyama tekniği, mikrobiyolojide en çok kullanılan bir metoddur. Gram (+) ve Gram (-) bakteriler arasındaki fark, hücre duvarları yapısındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Bu bakteri hücreleri, gram boyama tekniği ile boyandıklarında, pembe (gram-negatif) ya da mor (gram-pozitif) renkte gözlenirler ve buna göre gram (-) veya gram (+) olarak belirtilir.

c. Bakteriler Beslenmelerine Göre, ototrof ve heterotrof olarak 2 gruba ayrılırlar. Ayrıca, Ototrof bakterilerde kendi içinde fotoototrof ve kemotrof olarak; heterotrof bakteriler ise, parazit ve saprofit olarak tekrar ikiye ayrılırlar.

Ototrof bakteriler: Bunlar yaşamaları için gerekli olan organik besinleri kendileri sentezlerler.

Heterotrof bakteriler: Bakterilerin çoğunluğunu bunlar oluşturur. Bu bakteriler, ihtiyaç duydukları glikoz, aminoasit, vitamin gibi organik molekülleri kendileri sentezleyemezler ve ortamdan hazır olarak alırlar. Yine bu organizmalar da beslenme özellikleri yönünden *Holozoik bakteriler*, *Saprofit (çürükçül) bakteriler* ve *Parazit (asalak) bakteriler* olmak üzere 3 gruba ayrılırlar.

d. Bakteriler Solunum şekillerine göre anaerob, aerob ve fakültatif olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Anaerob bakteriler: Bunlar solunumları için oksijene ihtiyaç duymazlar ve bu yüzden oksijensiz ortamda rahat yaşarlar. Aerob bakteriler: Bunlar solunum yapmak için oksijene ihtiyaç duyarlar ve bunun içinde oksijenli ortamda yaşarlar. Fakültatif bakteriler (geçici aerob veya geçici anaerob): Bunlar hem oksijenli hemde oksijensiz ortamda yaşayabilen bakterilerdir, bu yüzden ekosistemin her tabakasında hayatlarını sürdürebilirler.

2.3. Bakterilerin Üremeleri

Bakteriler, uygun besi yeri ve çevresel etkiler altında, uygun şartlarda sürekli olarak ürerler. Ancak, bunların üremesi üzerine fiziksel, kimyasal ve diğer bazı faktörler olumlu ya da olumsuz etki yaparlar.

a) Bölünerek (eşeysiz) Üreme: Bakteriler uygun ortamda ortalama her 20 dakika da bir bölünerek geometrik dizi şeklinde ürerler. Üreme, her bir bakteriden iki yeni bakteri olarak devam eder.

b) Eşeyli (konjugasyon) Üreme: Aynı tür iki bakteri aralarında geçici bir sitoplazmik köprü oluşur ve böylece farklı özelliklere sahip yeni bakteri oluşur.

c) Endospor Oluşturma: Bazı bakteri türleri yaşadıkları ortam şartları bozulduğunda, kötü ortam şartlarına uyum sağlarlar. Bakteriler genelde 60 °C'den yüksek sıcaklıklara dayanamazlar. Buna rağmen, bazı bakteriler canlı kısmının etrafını örtü ile kaplarlar. Şartlar kendileri için normale dönünce çeper çatlar, endospor gelişerek normal bakteriyi meydana getirir. Bu bakteriler kötü ortam şartlarına uzun süre dayanabilirler.

2.4. Bakterileri Etkileyen Faktörler

Bakterilerin üremeleri veya faaliyetlerinin durması üzerine, fiziksel, kimyasal ve diğer bazı faktörlerin etkilidir. Bu faktörlerden önemli olan bazıları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

a. Fiziksel Faktörler: Fiziksel olarak ısı, yüzey gerilimi, elektrik, radyasyon, osmatik basınç, hidrostatik basınç, rutubet, kuruma, çalkalama ve popülasyon mikroorganizmalar üzerinde etkilidir.

Isı: Mikroorganizmalar belirli ısı derecelerinde üremelerini devam ettirirler. Düşük sıcaklıklarda mikroorganizmaların üremeleri genellikle dururken, sıcaklık artışına bağlı olarak ölümler görülür.

Radyasyon: Radyasyon bakterilerin genetik yapılarına etki ederek, onların mutasyona uğramalarına veya ölümlerine neden olur. Burada, uv, α , γ ve katod ışınları ile ultrasonik vibrasyonlar etkilidir.

Osmatik basıncın etkisi: Bakterilerin üreme ortamlarının osmatik basıncı ile mikroorganizma hücresinin iç ortamının osmatik basıncı hemen hemen aynıdır. Bakterilerin hücre yapıları sert ve dayanıklıdır. Bu yüzden bakteriler 20 atmosfer basınca dayanırlar, hatta okyanusların derinliklerinde bile hayatlarını sürdürebilirler.

Rutubetin etkisi: Bakterilerin yapılarının %75-90'ı su olduğu için, kuru ortamlardaki su kayıpları onların faaliyetlerini olumsuz etkiler. Eğer bulundukları ortamda yeterince nem olmazsa, üremelerinde yavaşlama ve hatta ölümler olabilir.

b. Kimyasal Faktörler:

Bakterilerin üremeleri üzerine kimyasal maddelerin etkisi oldukça fazladır. Özellikle, besi yerinin pH' sı, ortamdaki oksijen, karbondioksit, azot, ortamın oksidasyon-redüksiyon potansiyeli bakterilerin üremeleri esnasında oldukça etkilidir.

Ortamın pH'nın Etkisi: Bakterilerin üremesi için besi ortamının pH' sı optimum olmalıdır. pH değeri, bakteri türlerine göre farklılık göstermekle beraber genellikle 7,0-7,3 civarındadır.

Oksijenin Etkisi: Oksijenin varlığı bakterilerin üremeleri için, oksijene ihtiyaç duyanlara olumlu etki yaparken, oksijensiz ortamda üreyenlere toksik etki yapmaktadır. Bazı mikroorganizmalar ise her iki ortamda da üreyebilmektedir (Erganiş, 1994).

2.5. Bakterilerin Kullanım Alanları

Bakteriler, genetik biliminin ve DNA teknolojisinin ilerlemesiyle, ilmi çalışmalarda önemli derecede kullanılır hale gelmişlerdir. Bakteriler, genetik yapısı değiştirilmek istenen canlılara, aktarılacak istenen genlerin taşınması için bir araçtır. Bunlar kendilerinde var olan bir geni, bazen de dışarıdan yapılarına eklenen genleri, genetik yapısı değiştirilmek istenen canlıya taşımada kullanılabilmektedirler.

Bakteriler çevre açısından tehlikeli olan bazı maddelerin yok edilmesi için yapılan biyoteknolojik çalışmalarda da kullanılır hale gelmiştir. Bu amaçla, 1989 yılında Alaska'da Exxon Valdez petrol tankeri kazasında, denize dökülen petrolü parçalayan bakteriler geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Yine, bir İngiliz biyoteknoloji şirketi, bakterileri plastik üretiminde kullanmaktadır. Biyolojik olarak parçalanma özelliği olan bazı polimerler, *Alcaligenes eutrophus* adındaki bakteri türü fermentasyon sırasında üretilmektedir. Bu bakterilere besin maddesi olarak verilen glikoz ve propiyonik asiti, bakteriler poliestere dönüştürmektedirler. Bu polyester, bakteriler için hem enerji kaynağı hemde hücrelerinin yağ depolamasında kullanılmaktadır. Biyopol adı verilen bu polyester, özellikle kontrollü miktarda kullanılması gereken ilaç şişelerinin yapımında kullanılmaktadır.

2.6. Çalışmada Kullanılan Bakteriler

Bu çalışmada kullanılan bakterilerin özellikleri aşağıda kısaca verilmiştir.

Escherichia Coli: Koli basili olarak da bilinen E. Coli, bakterilerin en zararlı olanlarından. Genelde, bu bakteriyi içeren kıyma etinin az pişirilerek yenmesi sonucu

hasta olunarak, gıda zehirlenmesine sebep olurlar. Belirtileri bağırsak krampları ile başlar, bunu önce sulu ishal ve daha sonra kanlı ishal izler (Özdamar, 2016).

Pseudomonas Aeruginosa: Bu bakteri türlerinin çoğu toprak ve suda bulunur. Glikozu oksidasyona uğratarak parçalalarlar. Bunlar kendileri için gerekli gelişme faktörleri ve vitaminleri sentezleme yeteneğindedirler.

Staphylococcus aureus: Bunlar, Gram (+) bakteri türünden olup, ısıya dayanıklıdır. 0,5-1,5 µm çapında tekli çiftlerden oluşmuş olup, kısa zincirler halinde bulunurlar (Pegram, 1981).

Klebsiella Pneumoniae: Bu bakteri türü, normal olarak toprakta bulunur ve soylarının %30'u azot fiksasyonu ile aneorob olarak sürdürürler. Bu bakteriler, ağız, deri ve bağırsakta bulunmasına rağmen, aspire edilmesi durumunda akciğere geçer ve yıkıcı hasarlara neden olabillirler (Ryan ve Ray, 2004).

Sarcina lutea: Bunlar Gram (+) bir bakteri türünden olup, her türlü doku, organ, besin v.b. yerlerde bulunan bir maddenin, antibakteriyal özelliğinin incelenmesinde çok kullanılırlar (Erganiş, 1994).

Salmonella enteritidis: Salmonella bakterileri gram (-) bakteri türünden olup, 2-5 µm boyunda ve çomakcıklar şeklindedirler. Bunlar hem insanlar hem de hayvanlar için patojendirler (Bilgehan ve Bilgehan, 2002).

3. KAYNAK ARAŞTIRMASI

(Chakravorty, 1974); yapmış olduğu çalışmada dioksimler, keto oksimler, aminooksimler ve bunların türevleri ile çeşitli metal kompleksleri hakkında geniş ve kapsamlı bilgi verilmiştir.

(Uçan ve Mirzaoglu, 1990); asetofenondan çıkarak önce izonitroso-asetofenonu sonra bu bileşiğin hidroksilaminhidroklorür ile reaksiyonundan anti-fenilglioksimi sentezlemişlerdir. Bu bileşiği klorlayarak anti-klorofenilglioksimi ve bunun çeşitli aminler ile reaksiyonlarından da süstitüe amin türevlerini sentezlemişlerdir. Ayrıca elde edilen ligandların bazı geçiş metalleri ile olan kompleksleri izole edilerek, maddelerin özelliklerini incelemişlerdir.

(Karataş ve Uçan, 1998); 4-asetilbifenil ve 4,4'-diasetil bifenil bileşikler bifenil bileşiğinden faydalanarak sentezlenmişlerdir. Daha sonra bu bileşiklerin keto oksim ve glioksim türevlerini sentezlemişlerdir. Ayrıca elde edilen ligandların bazı geçiş metalleri ile olan kompleksleri izole edilerek, maddelerin özelliklerini incelemişlerdir.

(Tay, 2005); bazı biyolojik aktif heteroaromatik moleküllerin sentezleri asitlik sabitlerinin deneysel ve teorik olarak saptanması konulu Doktora çalışmasında; biyolojik aktivite gösterebilecek dokuz adet 4-süstitüe-piridil-2-amino tiyazol türevleri sentezlenerek, bunların yapıları deneysel veriler, fizikokimyasal parametreler ve kuantum kimyasal yöntemler kullanılarak hesaplamaları yapılmış olup, deneysel veriler ile olası hesaplanmalar arasında paralellik bulunmuştur.

(Söyleyici, 2006); yılında yaptığı Yüksek Lisans çalışmasında, asetofenon ve bazı türevlerinin titoüre ve iyot varlığında reaksiyonundan, 2-amino-4-fenil tiyazol, 2-amino-4-(2-naftil)-tiyazol ve diğer türevlerini sentezledikten sonra bunların salisil aldehit ile ligantlarını ve daha sonrada bunların Nikel ve Kobalt komplekslerini izole etmiştir.

(Erkan, 2014) yılında tamamladığı Yüksek Lisans çalışmasında naftalin halkası bulunduran bazı yeni tiyazol türevlerini sentezlenmiştir. Bunun için 1- veya 2-asetilnaftalin bromla asetik asit ortamında 2-bromo-(1- veya 2-naftil)etanon bileşiklerini elde ederek, onları yine kendi sentezlediği tiyoüre türevleri ile reaksiyona sokarak 4-naftil-2-aminotiyazol türevlerine ulaşmıştır.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Kullanılan Maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddelerden; difenileter, asetofenon, pentilnitrit, AlCl_3 , kloroasetilklorür, THF, CH_2Cl_2 , Na_2CO_3 , Me_3SiCl , $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$, 2-aminobenzotiyazol, 4-aminobifenilamin, 2-fluorenamin, 9-etil-3-aminokarbazol ve diğer gerekli maddeler Merck ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edilmiştir. 2-Amino-4-fenil-tiyazol ise laboratuvar şartlarında literatüre bağlı olarak sentezlendi. Deneylerde kullanılan bazı maddeler ve çözücüler saflaştırılarak kullanılmıştır.

4.2. Kullanılan Aletler

FT-IR-Spektrofotometresi: Mattson 1000 Atiunicam SERIES FT-IR, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA.

NMR Spektrometresi: Bruker 400-MHz Spectrometer, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA.

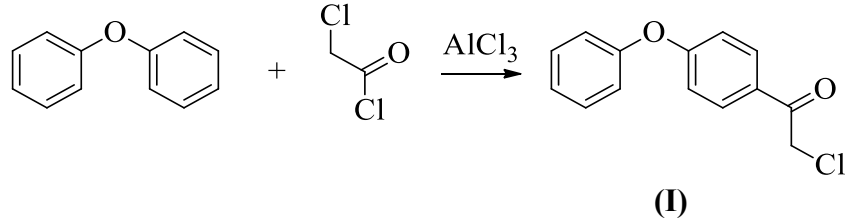
pH metre: Orion Expondoble Ion Analyzer EA 940, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA

Erime Noktası Tayin Cihazı: Stuars SMP3 Melting Point, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA

5. DENEYSEL BÖLÜM

5.1. 4-Kloroasetildifenileter Sentezi (I)

Bu maddenin sentezi literatürde belirtildiği gibi gerçekleştirildi (Tomisawa ve ark., 1984; Zaitsev ve ark., 2003).



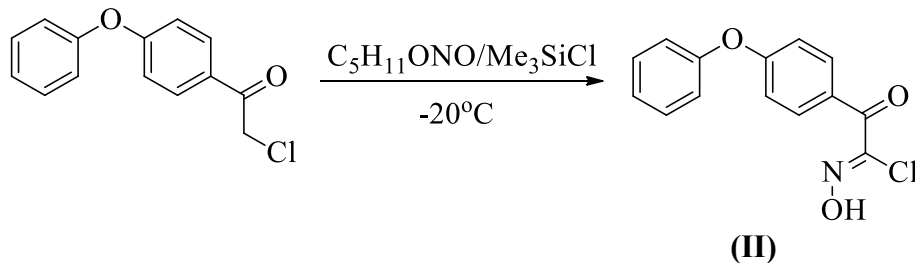
Bir soğutucu sistemi üzerine yerleştirilen 250 mL'lik iki ağızlı bir balona, 40 mL diklormetan, 13.3 g (0.1 mol) AlCl_3 ve 8.2 mL (0.1 mol) asetil klorür ilave edildi. Bu karışım üzerine, 40 ml diklorometanda çözülmüş 0.1 mol (16 mL) difenileter bileşiği karıştırılarak yavaş yavaş 30 dakikada damlatıldı. Damlatma işlemi esnasında reaksiyonun sıcaklığı $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üzerine çıkmamasına dikkat edildi. Damlatma işlemi bittikten sonrada aynı sıcaklıkta 2 saat daha karıştırıldı. Oluşan koyu renkli akışkan karışım bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Sonra karışım 300 g buz ve 5 ml der. HCl üzerine karıştırılarak yavaş yavaş ilave edildi. pH: 5-6 oluncaya kadar su ile yıkandı ve oda sıcaklığında oluşan çökelek yeterince kloroformda çözüldü ve bir ayırma hunisi yardımıyla ayrılan organik faz CaCl_2 üzerinden kurutularak, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen açık sarı katı madde, eter-hekzan (1/2) karışımından kristallendirildi.

E.n: $54-56\text{ }^\circ\text{C}$ [lit. $56-57\text{ }^\circ\text{C}$]

Verim: %62

5.2. 4-Fenoksifeniloksihidroksimoil klorür (II)

Bu madde literatürden uyarlanarak elde edildi (Mohammed ve Nagendrappa, 2003; Coşkun ve Yılmaz, 2008).



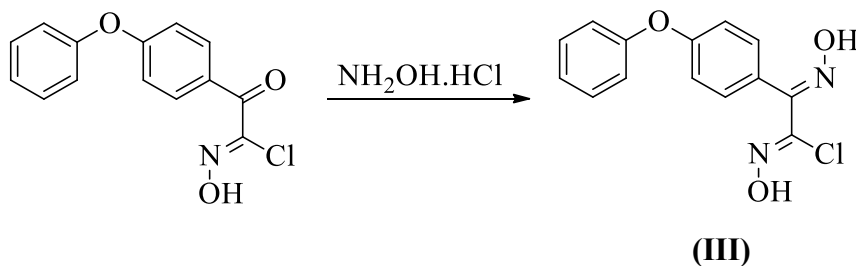
100 mL'lik üç boyunlu bir balona, 20 mL diklorometanda çözülmüş 2.465 g (10 mmol) 4-kloroasetil difenileter -20°C ye kadar soğutularak üzerine 5 mL diklorometanda çözülmüş 1.21 mL (11 mmol) Me_3SiCl karıştırılarak 20 dakikada damlatıldı. Bu çözelti içerisinde yarım saat süreyle kuru HCl gazı geçirildi. Sonra 1.53 mL (11 mmol) izopentilnitrit yavaş yavaş ilave edildi. Karışım önce yeşil ve sonra kırmızı renk aldı ve karıştırma işlemine 1 saat devam edildi. Daha sonra karışım bir behere alınarak 1 gün bekletildi. Karışıma 20 mL hekzan eklendi. Oluşan kristaller süzülerek su ile yıkandı ve eter-hekzan (1/2) karışımından kristallendirildi.

E.n: $125-127^{\circ}\text{C}$ [lit. 128°C]

Verim: %74

5.3. Fenoksifenilklorogliksim Sentezi (III)

Bu madde, literatür bilgilerine göre sentezlenmiştir (Karipcin ve Arabali, 2006; Yılmaz, 2007).

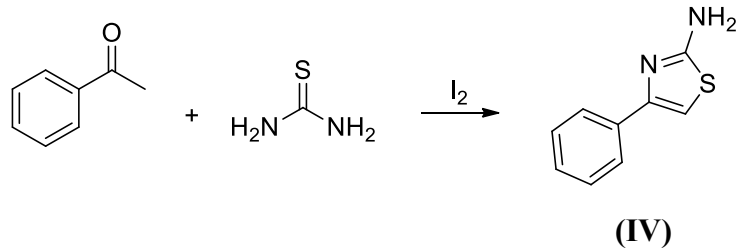


Bunun için 2,76 g (10 mmol) 4-fenoksifeniloksihidroksimoil klorür 25 mL alkolde çözüldü ve 1,04 g (15 mmol) $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ 'nin minimum sudaki çözeltisi karıştırılarak ilave edildi. Karışım, 6 saat geri soğutucu altında 40°C 'de ısıtıldı ve daha sonra 4 gün kendi halinde bekletildi. Oluşan kristaller süzüldü, su ile yıkandı ve etonolden tekrar kristallendirildi.

E.n: $180-182^{\circ}\text{C}$ [lit. 188°C]; **Verim:** %72

5.4. 2-Amino-4-feniltiyazol Sentezi (IV)

Bu madde literatüre göre sentezlenmiştir (Parekh ve ark., 2013).



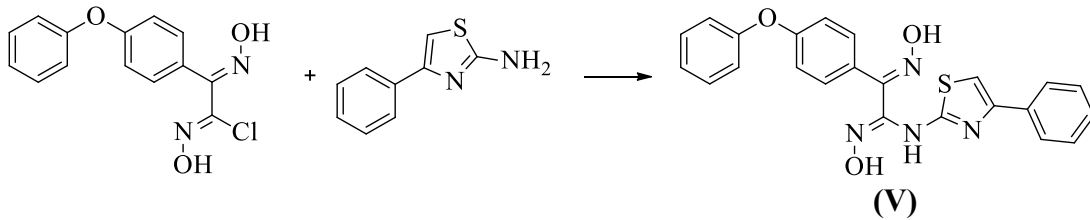
100 mL'lik bir balona 11,7 mL (0,1 mol) asetofenon, 15,23 g (0,2 mol) tiyoüre ve 25,8 g (0,1 mol) iyot konularak, 4 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Balon soğutulduğunda oluşan katı süzüldü, eter ile yıkandı ve vakumda kurutuldu. Sonra sıcak suda çözülen madde, sıcak iken hemen süzüldü ve elde edilen şeffaf çözelti derişik amonyak ile nötrleştirildi. Tekrar çöken katı kısım süzüldü, su ile iyice yıkandı ve vakumda kurutuldu.

E.n: 147-148 °C [lit. 148-149]

Verim: %78

5.5. 4-Feniltiyazol-2-aminofenoksifenilglioksim Sentezi (V)

Bu madde literatür bilgilerinden uyarlanarak sentezlenmiştir (Tas ve ark., 2004; Özdamar ve Alici, 2015).



100 mL'lik bir balonda 2,90 g (10 mmol) fenoksifenilklorogliksim 30 mL etilalkolde 0 °C' de çözüldü ve üzerine 20 mL 1 N Na₂CO₃ çözeltisi ilave edildi. Aynı sıcaklıkta, 2,11 g (12 mmol) 2-amino-4-feniltiyazol'un 20 mL diklormetandaki çözeltisi ilave edildi. Oluşan karışım önce 0 °C'de, sonra oda sıcaklığında 2 saat kadar karıştırıldı. Yine bu karışım gece boyunca buzdolabında bekletildi ve oluşan sarımsı çökelek süzüldü, önce eter, sonra su ile yıkandı. Elde edilen madde, etanol-su karışımından (1/4) kristallendirilerek, vakumlu etüvde 60 °C'de kurutuldu.

E.n: 167 °C

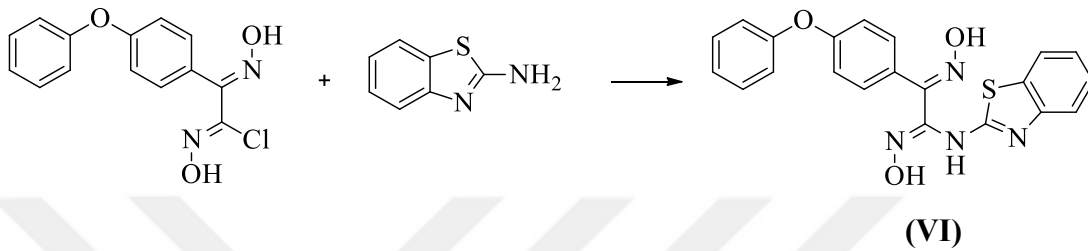
Verim: % 68

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3400 (N-H), 3230 (O-H), 3035 (Arm. C-H), 1605 (C=N), 1450 (C=C), 1050 (-O-), 970 (N-O).

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.65 (s, 1H, N-OH), 12.40 (s, 1H, N-OH), 7.60-7.00 (m, 14H, Ar-CH), 8.40 (s, 1H, NH), 6.70 (s, 1H, Ar-CH).

5.6. Benzotiyazol-2-aminofenoksifenilglioksim Sentezi (VI)

Bu madde literatür bilgilerinden uyarlanarak sentezlenmiştir (Tas ve ark., 2004; Özdamar ve Alici, 2015).



100 mL'lik bir balonda 2,90 g (10 mmol) fenoksifenilkloroglioksim 30 mL etilalkolde 0 °C' de çözüldü ve üzerine 20 mL 1 N Na_2CO_3 çözeltisi ilave edildi. 1,80 g (12 mmol) 2-aminobenzotiyazolün 20 mL diklormetan içerisindeki çözeltisi aynı sıcaklıkta yavaş yavaş ilave edildi. Karışım önce bu sıcaklıkta, sonra oda sıcaklığında 2 saat daha karıştırıldı. Daha sonra, bu karışım gece boyunca buzdolabında bekletildi, oluşan sarımsı katı süzüldü ve önce eter, sonra su ile yıkandı. Etilalkol-su (1/4) karışımından kristallendirilerek, vakumlu etüvde 60 °C'de kurutuldu.

E.n: 176 °C

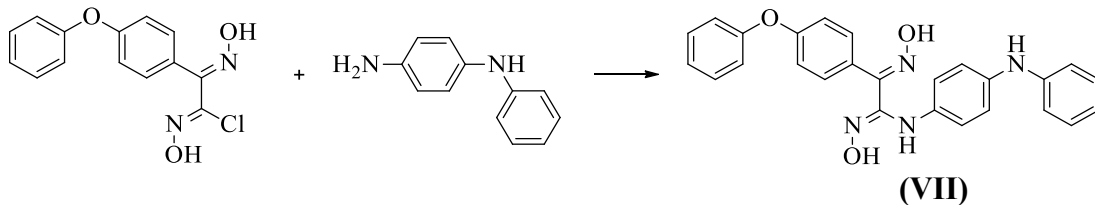
Verim: % 72

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3400 (N-H), 3240 (O-H), 3045 (Arm. C-H), 1610 (C=N), 1480 (C=C), 1120 (-O-), 915 (N-O).

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.90 (s, 1H, N-OH), 2.95 (s, 1H, N-OH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.00-7.10 (m, 13H, Ar-CH).

5.7. (Difenilamin)-4-aminofenoksifenilglioksim Sentezi (VII)

Bu bileşik literatür bilgilerinden uyarlanarak sentezlenmiştir (Tas ve ark., 2004; Özdamar ve Alici, 2015).



Soğutucu düzeneğine yerleştirilmiş 100 mL' lik bir balonda, 1,01 g (5,5 mmol) 4-aminobifenilamin'in 20 mL THF'daki çözeltisi konularak -15°C 'ye kadar soğutuldu. Bu çözelti üzerine, 0,76 mL trietilaminin 10 mL THF'daki çözeltisi ilave edildi. Sonra karışımına, aynı sıcaklıkta damlatma hunisi yardımı ile 1,45 g (5 mmol) fenoksifenilkloroglioksimin 30 mL THF'daki çözeltisi 30 dakikada damla damla eklendi. Çözelti aynı sıcaklıkta 5 saat daha karıştırıldı. Ortamda çöken madde (tuz) süzildükten sonra, elde edilen organik fazın çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak yağimsı bir tabaka elde edildi. Bunun üzerine diklormetan ilave edilerek çözünmesi sağlandı ve üzerine 250 mL n-hekzan ilave edilerek madde tamamen çöktürüldü. Çöken madde süzüldü, n-hekzan ile yıkanarak vakumlu etüvde kurutuldu.

E.n: $163-165^{\circ}\text{C}$;

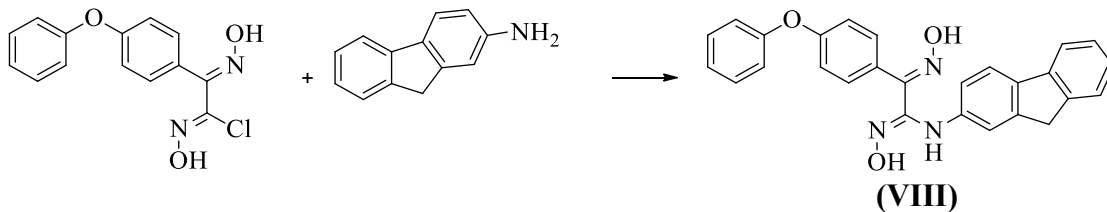
Verim: % 80

IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3360 (N-H), 3250 (O-H), 3020 (Arm. C-H), 1600 (C=N), 1490 (C=C), 1150 (-O-), 910 (N-O).

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.70 (s, 1H, N-OH), 12.80 (s, 1H, N-OH), 8.45 (s, 1H, NH), 7.80-6.50 (m, 18H, Ar-CH).

5.8. 2-Fluorenaminofenoksifenilglioksim Sentezi (VIII)

Bu madde literatür bilgilerinden uyarlanarak sentezlenmiştir (Tas ve ark., 2004; Özdamar ve Alici, 2015).



Soğutucu düzeneğine yerleştirilmiş 100 mL' lik bir balona, 0,98 g (5,5 mmol) 2-fluorenamin'in 20 mL THF'daki çözeltisi konarak, -15°C 'ye soğutuldu. Üzerine, 0,76 mL trietilaminin 10 mL THF'deki çözeltisi ilave edildi. Sonra karışımına aynı sıcaklıkta

bir damlatma hunisi yardımı ile 1,45 g (5 mmol) fenoksifenilkloro gliksimin 30 mL THF' deki çözeltisi 30 dakikada damlatıldı. Sonra karıştırmaya aynı sıcaklıkta 5 saat devam edildi. Karışımındaki çöken madde ayrıldıktan sonra, elde edilen organik fazın çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak yağimsı bir madde elde edildi. Bu madde üzerine diklormetan ilave edilerek iyice çözünmesi sağlandı ve bu çözelti bir behere alınarak, üzerine 200 mL n-hekzan ekleyerek madde tamamen çöktürüldü. Çöken madde süzüldü, n-hekzan ile yıkandı ve vakumlu etüvde kurutuldu.

E.n: 175-178 °C;

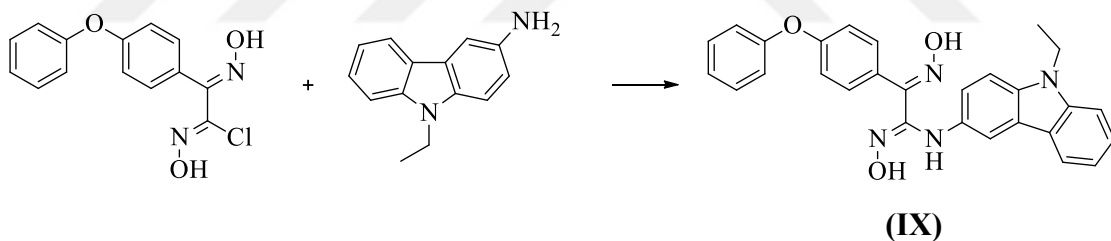
Verim: % 70

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3350 (N-H), 3150 (O-H), 3010 (Arm. C-H), 1610 (C=N), 1470 (C=C), 1120 (-O-), 900 (N-O).

¹H-NMR (ppm, DMSO-*d*₆): δ 13.55 (s, 1H, N-OH), 12.60 (s, 1H, N-OH), 8.50 (s, 1H, NH), 7.85-6.55 (m, 16H, Ar-CH), 3.85 (s, 2H, -CH₂-).

5.9. 9-Etil-3-karbazolaminofenoksifenilgliksim Sentezi (IX)

Bu madde de literatür bilgilerine göre uyarlanarak elde edildi (Tas ve ark., 2004; Özdamar ve Alici, 2015).



100 mL'lik bir balona, 1,16 g (5,5 mmol) 9-etil-3-aminokarbazol'un 30 mL THF'daki çözeltisi ilave edilerek, -15 °C' ye kadar soğutuldu. Bu sıcaklıkta, 0,76 mL trietilamin'in 10 mL THF'daki çözeltisi ilave edildi. Bu karışımın üzerine, damlatma hunisi yardımı ile 1,45 g (5 mmol) fenoksifenilklorogliksim'in 20 mL THF'daki çözeltisi 30 dakikada damlatıldı. Bu işlemten sonra, aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırmaya devam edildi. Çöken madde (tuz) süzülüp, elde edilen karışımın çözücüsü uzaklaştırılarak yağimsı bir madde elde edildi. Bu madde üzerine yeterince diklormetan ilave edilerek tamamen çözünmesi sağlandı ve bu madde üzerine 250 mL n-hekzan eklenerek, maddenin tamamen çökmesi sağlandı. Çöken madde süzüldü, n-hekzan ile yıkandı ve vakumlu etüvde kurutuldu.

E.n: 160-162 °C; **Verim:** % 65

IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3342 (N-H), 3120 (O-H), 3020 (Arm. C-H), 1650 (C=N), 1490 (C=C),
1145 (-O-), 945 (N-O).

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.50 (s, 1H, N-OH), 12.60 (s, 1H, N-OH), 8.05 (s, 1H, NH), 7.45-6.50 (m, 16H, Ar-CH), 4.20 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.25 (d, 3H, $-\text{CH}_3$).



6. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN ANTİBAKTERİYEL AKTİFLİKLERİ

Çalışmada sentezlenen bazı maddelerin, N-hidroksil-2-okso-2-(4-fenil oksofenil)asetimido klorür [4-fenoksifeniloksihidraksimoil klorür] (**II**), N-hidroksil-2-(hidroksiimino)-2-(4-fenil oksofenil)-asetimido klorür [4-fenoksifenilokloro glioksim] (**III**), N'-hidroksi-2-(hidroksimino)-2-(4-fenoksifenil)-N-(4-feniltiyazol-2-yl)asetimit-amit (**VIII**), N-(9H-fuloren-2-yl)-N'-hidroksi-2-(hidroksiimino)-2-(4-fenil oksofenil) aset-imidamit (**IX**) ve sentezlerde kullanılan 2-aminobenzotiyazol (**b**) ve 2-aminofluoren (**a**) bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri yönünden incelemeleri yapılmıştır. Bunun için *Escherichiacoli* ATCC 25922, *Pseudomonasaeruginosa* ATCC 15442, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (MSSA), *Klebsiellapneumoniae* ATCC 70603, *Salmonellaenteritidis* ATCC 13076 ve *Sarcinalutea* ATCC 9341 suşları kullanıldı. Bu testlerde kullanılan standart suşlar, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi ve çalışma aynı laboratuvarda gerçekleştirildi.

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitesini belirlemek amacıyla sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. Testlerde kullanılan standart mikroorganizmalar, Brain-HeartInfusion Broth besiyerine ekilerek, 37 °C'de bir gece inkübasyona bırakıldı. Testlerde steril U tabanlı mikroplyetlerin her kuyucuğuna 100 µl Mueller-Hinton Broth besiyeri ilave edildi. Bir gecelik inkübasyondan sonra BHIB besiyerinde üreyen suşlar, steril serum fizyolojik içerisinde bulanıklık dereceleri 0.5 Mc Farland (10^8 koloni oluşturan birim/ml) olacak şekilde ayarlandı. Kuyucuklardaki inokulumun son konsantrasyonu 5×10^5 kob/ml ve kimyasal maddelerin konsantrasyonu ise (**II**) 7.25-0.00354 mg/ml, (**III**) 8.0- 0.00390 mg/ml, (**VIII**) 10.0- 0.00488 mg/ml, (**IX**) 6.5-0.00317 mg/ml, (**a**) 6.25- 0.00305 mg/ml ve (**b**) 6.0- 0.00293 mg/ml olarak uygulandı. Pozitif kontrol olarak Gentamisin antibiyotiği kullanıldı. Pleytler 37 °C'de ve 24 saatte inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kuyucuklara 20 µl 2,3,5-trifenil tetrazolyumklorit (% 0.5) solüsyonu eklenerek, 37 °C'de 30 dk tekrar inkübasyona bırakıldı. Bu inkübasyon sonunda gözle görülebilir bir üremenin olmadığı, yani pembe-kırmızı renk vermeyen son kuyucuk MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) olarak değerlendirildi (Zengin ve ark., 2014).

Tablo 1. Test bileşiklerin standart mikroorganizmalara karşı belirlenen Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri

Test Mikroorganizmaları	Maddelerin MİK Değerleri (mg/ml)						Gentamicin'in MİK Değeri (µg/ml)
	II	III	VIII	IX	a	b	
<i>Escherichiacoli</i> ATCC 25922	-	-	-	-	-	-	2.44
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	1.81	2.0	1.15	2.5	-	1.56	9.76
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 (MSSA)	0.014	0.5	0.43	0.02	1.62	-	2.44
<i>Klebsiellapneumoniae</i> ATCC 70603	1.81	1.0	1.74	2.5	0.81	-	2.44
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13076	1.81	-	-	-	-	-	4.88
<i>Sarcinalutea</i> ATCC 9341	0.056	-	-	0.078	-	-	4.88

Tablo-1’de verilen değerlerden, maddelerin 0.014-2.5 mg/ml konsantrasyon aralığında değişen oranlarda antimikrobiyal aktivite gösterdikleri belirlendi. Minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri, kontrol antibiyotiği ile kıyaslandığında, bazı maddelerin bazı bakterilere karşı güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre çalışmada kullanılan maddelerin hiçbirinin *E. coli* standart suşuna karşı herhangi bir etki göstermediği tespit edilmiştir. **II**, ve **IX** no’lu bileşiklerin Gram (+) olan *S. aureus* ve *S. lutea* standart bakterilerine karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği görülmüştür. **II** no’lu bileşiğin Gram (-) *P.aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *S. enteritidis* bakterilerine karşı 1.81 mg/ml konsantrasyonda etkili olduğu görülmüştür. **IX** no’lu bileşiğinin *P.aeruginosa* ve *K. pneumoniae* bakterilerine karşı 2.5 mg/ml konsantrasyonda etkili olduğu, fakat *S. enteritidis* bakterisine etki etmediği görülmüştür. **VI** numaralı bileşiğin ise Gram (+) *S. aureus* standart bakterisine 0.43 mg/ml konsantrasyonda etkili olduğu görülürken, *P. aeruginosa* bakterisine 1.15 mg/ml konsantrasyonunda, Gram (-) *K. pneumoniae* bakterisine 1.74 mg/ml konsantrasyonda etkili olduğu belirlenmiştir. Satın alınarak sentezlerde doğrudan kullanılan **a** kodlu amin bileşiği *S. Aureus* ve *K. pneumoniae* bakterilerine karşı 1.62 ve 0.81 mg/ml konsantrasyonda, **b** kodlu amin bileşiğinin ise, sadece *P. aeruginosa* bakterisine 1.56 mg/ml konsantrasyonda etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Tablo-1'den görüldüğü gibi, yapısında hem oksim grubu hem de klor atomu bulunduran 4-fenoksifeniloksihidraksimoil klorür (**II**) ve 4-fenoksifenilkloroglioksim (**III**) bileşikleri *S. Aureus* bakterisine karşı oldukça etkilidirler. Sentezlerde satın alınarak kullanılan 2-aminofluoren ve 2-aminobenzotiyazol (**a** ve **b**) bileşikleri bakteriler üzerine yeterince etkili değilken, 4-fenoksifenilkloroglioksime bağlanmış hallerinin (**VIII** ve **VI**) daha etkili olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, Tablo 1'de de görüldüğü gibi, test edilen **II** ve **IX** no'lu maddelerin Gram (+) bakterilere karşı daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları söylenebilir.



7. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, 4-fenoksifenilklorogliksimi ve bunun bazı aromatik aminler ile reaksiyonundan, yeni süstitüe-aminogliksim bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Bunun için önce, difenilelerin kloroasetilklorür ile $AlCl_3$ katalizörlüğündeki reaksiyonundan 4-kloroasetildifenileter (I), sonra bunun nitrosolama metoduyla 4-fenoksifeniloksihidraksimoil klorür (II) ve hidroksilaminhidroklorür ile reaksiyonundan 4-fenoksifenilklorogliksim (III) literatür bilgileri veya onların yardımı ile elde edildi (Zaitsev ve ark., 2003). Daha sonra bu 4-fenoksifenilklorogliksimin 2-amino-4-feniltiyazol, 2-aminobenzotiyazol, 4-aminobifenilamin, 2-fluorenamin ve 9-etil-3-aminokarbazol ile reaksiyonundan yine benzer literatür bilgileri ışığında yeni süstitüe-aminogliksim bileşikler sentezlendi (Tas ve ark., 2004; Özdamar ve Alici, 2015).

Bu tez çalışmasında kullanılan 2-amino-4-feniltiyazol bileşiği, asetofenon ve tiyoürenin alkoldeki çözeltisinden literatüre göre elde edilirken (Parekh ve ark., 2013), diğer amin bileşikler ise ilgili firmalardan temin edilerek kullanılmıştır.

Çalışmada elde edilen bileşiklerin özel ve IUPAC isimleri aşağıda verilmiştir.

4-Kloroasetildifenileter (I) : *[N-hidroksi-2-okso-2-(4-fenoksifenil) asetimidoil klorür]*

4-fenoksifeniloksihidraksimoil klorür (II): *[N-hidroksi-2-okso-2-(4-feniloksofenil) asetimido klorür]*

4-Fenoksifenilklorogliksim (III): *[N-hidroksi-2-(hidroksiimino)-2-(4-feniloksofenil)asetimido klorür]*

4-Feniltiyazol-2-aminofenoksifenilgliksim (V): *[N'-hidroksi-2-(hidroksimino)-2-(4-fenoksifenil)-N-(4-feniltiyazol-2-yl)asetimitamit]*

Benzotiyazol-2-aminofenoksifenilgliksim (VI): *[N-(benzotiyazol-2-yl)-N'-hidroksi-2-(hidroksiimino)-2-(4-fenoxyfenil)asetimitamit]*

(Difenilamin)-4-aminofenoksifenilgliksim (VII): *[N'-hidroksi-2-(hidroksiimino)-2-(4-fenoxyfenil)-N-(4-(fenilamino)fenil)asetimitamit]*

2-Fluorenaminofenoksifenilgliksim (VIII): *[N-(9H-fuloren-2-yl)-N'-hidroksi-2-(hidroksiimino)-2-(4-feniloksofenil)asetimitamit]*

9-Etil-3-karbazolaminofenoksifenilgliksim (IX): *[N-(9-ethyl-9H-karbazol-3-yl)-N'-hidroksi-2-(hidroksiimino)-2-(4-fenoksifenil)asetimitamit]*

Orijinal olarak elde edilen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ değerleri incelendiğinde oksim gruplarına ait O-H pikleri, 13.60-12.60 ppm; N-H pikleri, 8.43-8.17 ppm; C-H (arom); 8.01-7.09 ppm; C-H (alif.), 4.35-1.39 ppm değerleri arasında yer almaktadır. Sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ değerleri literatürde verilen benzer bileşikler ile uygunluk göstermektedir (Kleinspehn ve ark., 1967; Silverstein ve ark., 1974; Balcı, 2004).

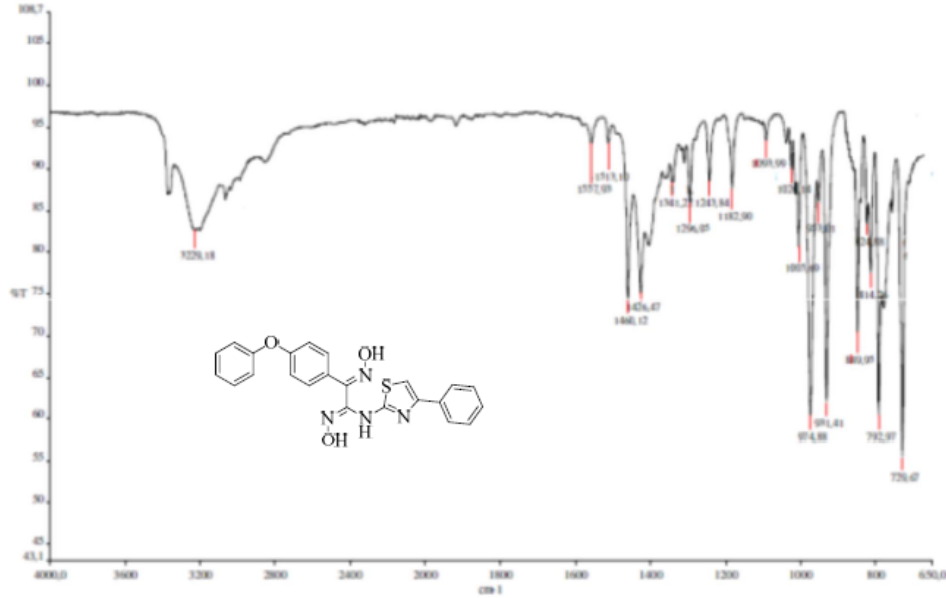
Elde edilen bileşiklerin FT-IR gerilme titreşim değerleri; N-H: 3400-3342; O-H: 3260-3120; C-H (arom): 3050-3010; C=N: 1650-1600; C=C (arom): 1490-1450; C-O (eter): 1150-1050 ve N-O: 965-900 cm^{-1} 'dir. Bu değerler, benzer çalışmalar ile uyum halindedir (Gül ve Bekaroğlu, 1983).

Tez çalışmasında sentezlenen ve satın alınan bazı maddelerin (II, III, VIII, IX, a ve b) antibakteriyel aktiviteleri, *Escherichiacoli*, *Pseudomonasaeruginosa*, metisilin duyarlı *Staphylococcusaureus*, *Klebsiellapneumoniae*, *Salmonellaenteritidis* ve *Sarcinalutea* suşlarına karşı yapılmıştır. Özellikle, yapısında hem oksim grubu hem de klor atomu bulunduran 4-fenoksifeniloksihidraksimoil klorür (II) ve 4-fenoksifenilkloroglioksim (III) bileşiklerinin *S. Aureus* bakterisine karşı oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Yine sentezlerde satın alınarak kullanılan 2-aminofluoren ve 2-aminobenzotiyazol (a ve b) bileşiklerinin bakteriler üzerine yeterince etkili değilken, 4-fenoksifenilkloroglioksime bağlanmış hallerinin (VIII ve VI) daha etkili olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, test edilen maddelerden II ve IX no'lu bileşiklerin Gram (+) bakterilere karşı daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları söylenebilir.

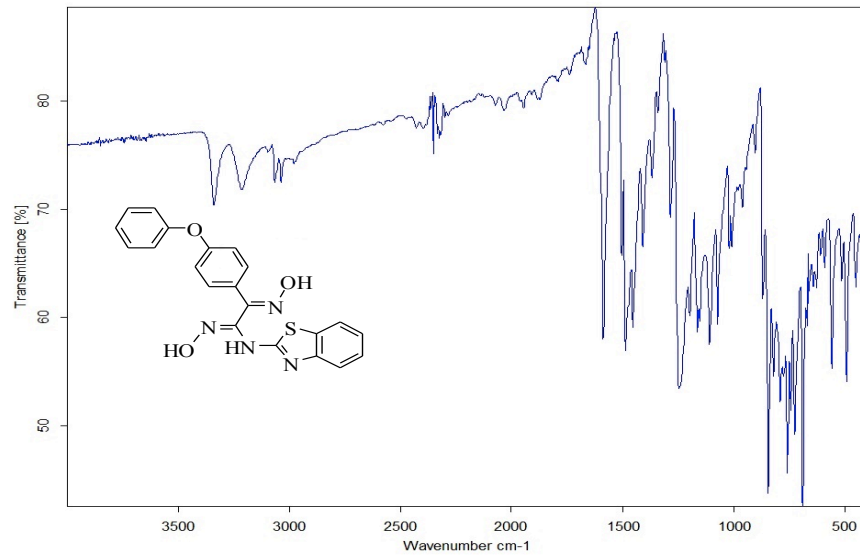
EKLER

Bu bölümde projede sentezlenen süstitüe-aminoglioksim bileşiklerinin, FT-IR ve ^1H -NMR spektrumları verilmiştir.

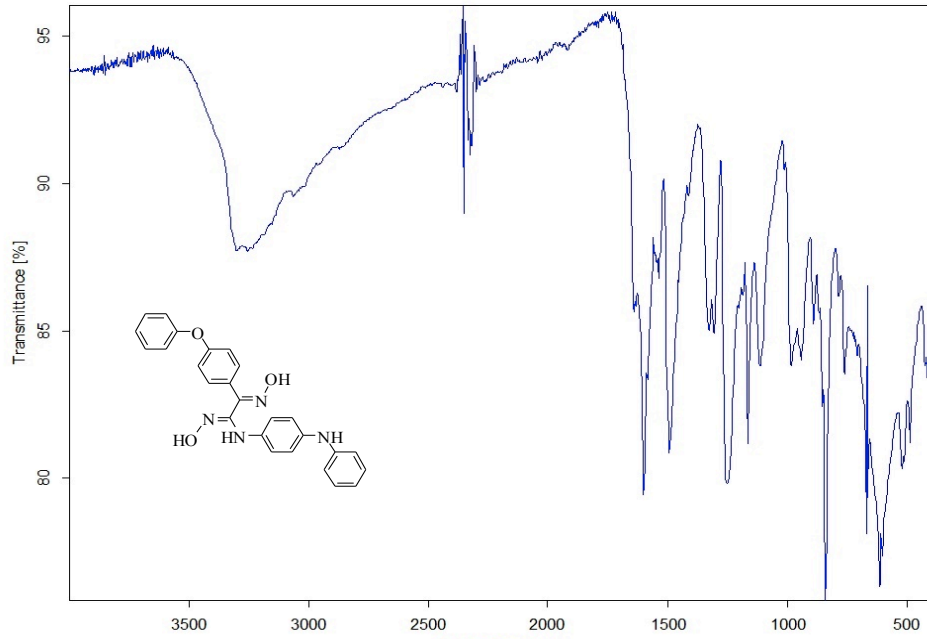
EK-1: Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları



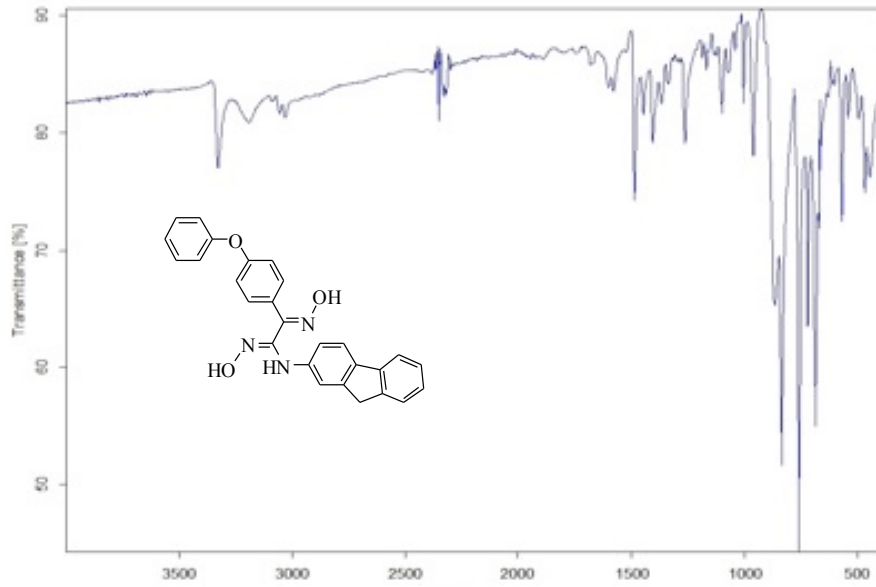
Şekil E.1.1. 4-Feniltiyazol-2-aminofenoksifenilglioksim'in FT-IR Spektrumu



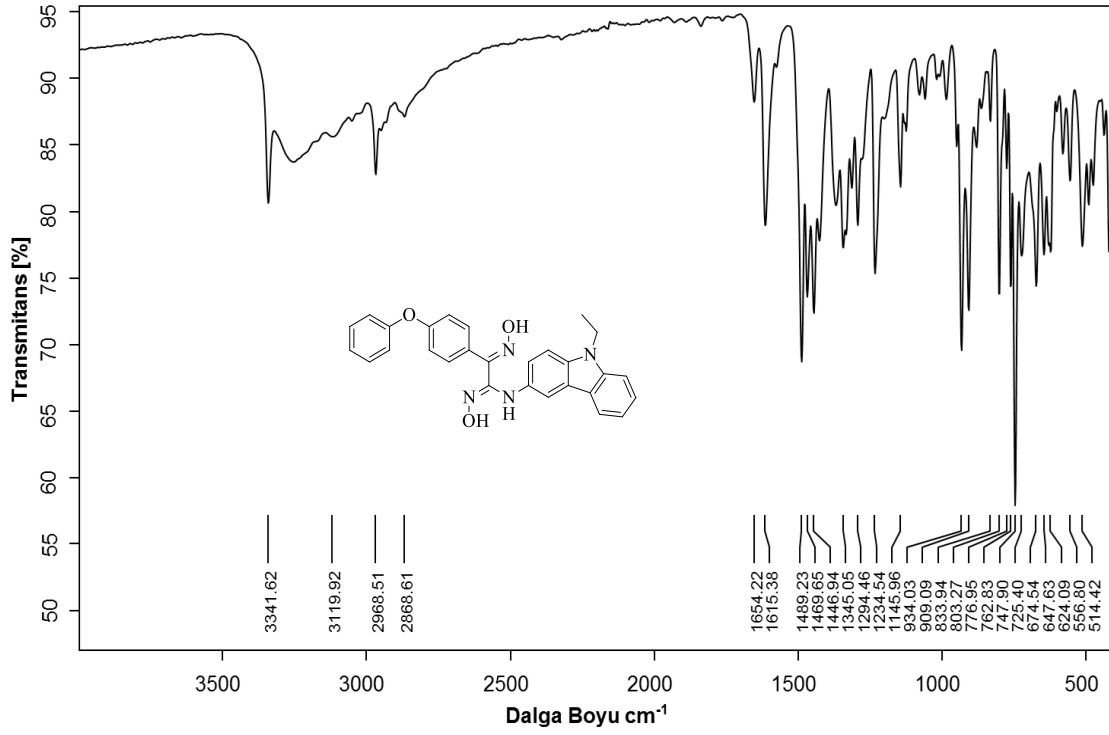
Şekil E.1.2. Benzo[d]tiyazol-2-aminofenoksifenilglioksim'in FT-IR Spektrumu



Şekil E.1.3. (Difenilamin)-4-aminofenoksifenilglioksim'in FT-IR Spektrumu

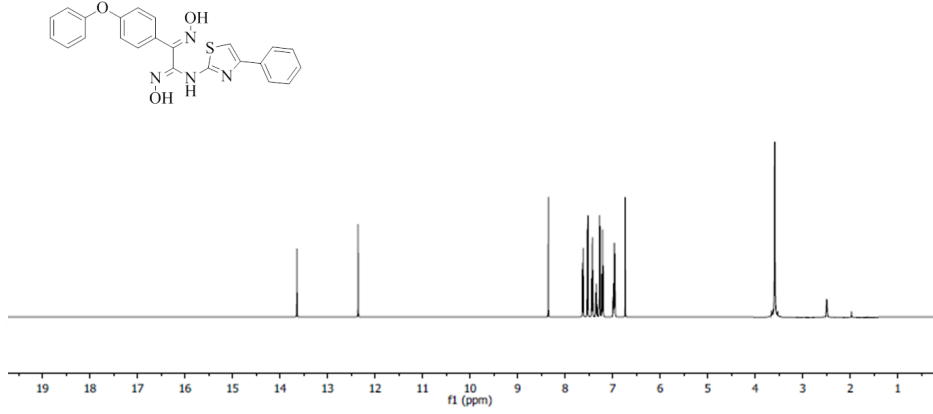


Şekil E.1.4. 2-Fluorenaminofenoksifenilglioksim bileşiğinin FT-IR Spektrumu

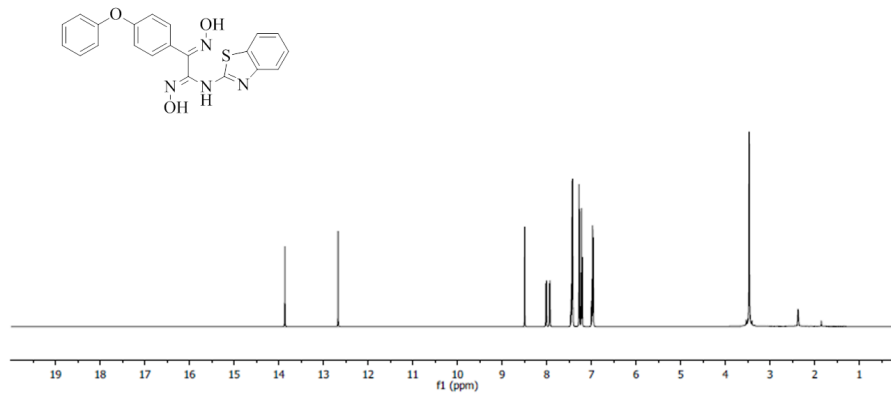


Şekil E.1.5. 9-Etil-3-karbazolaminofenoksifenilglioksim'in FT-IR Spektrumu

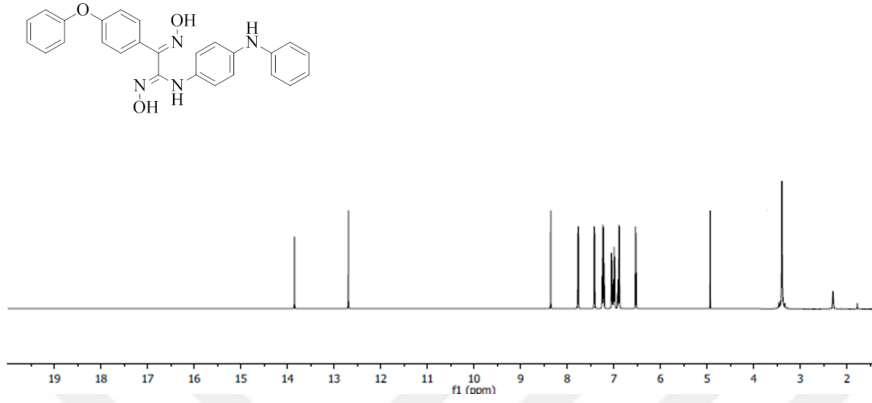
EK-2: Sentezlenen Bileşiklerin ^1H -NMR Spektrumları



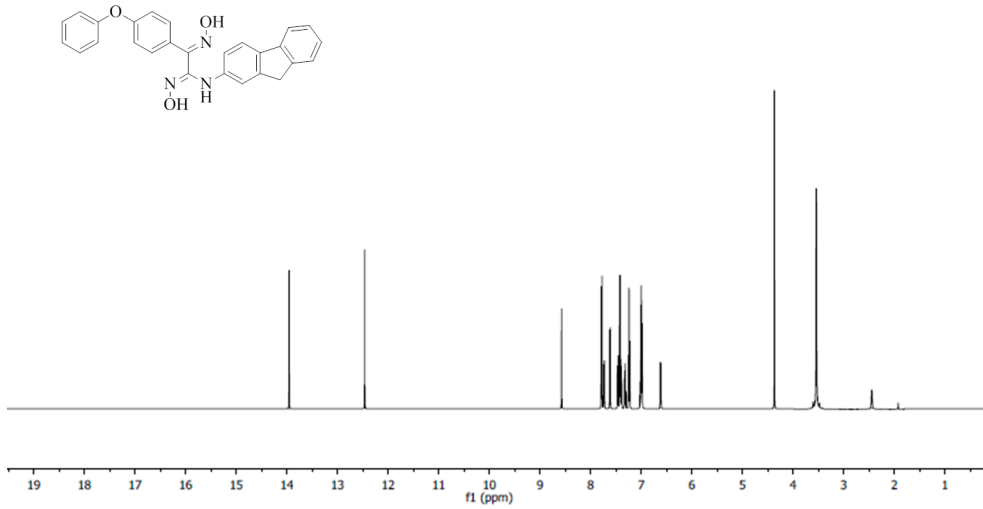
Şekil E.2.1. 4-Feniltiyazol-2-aminofenoksifenilglioksim'in ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



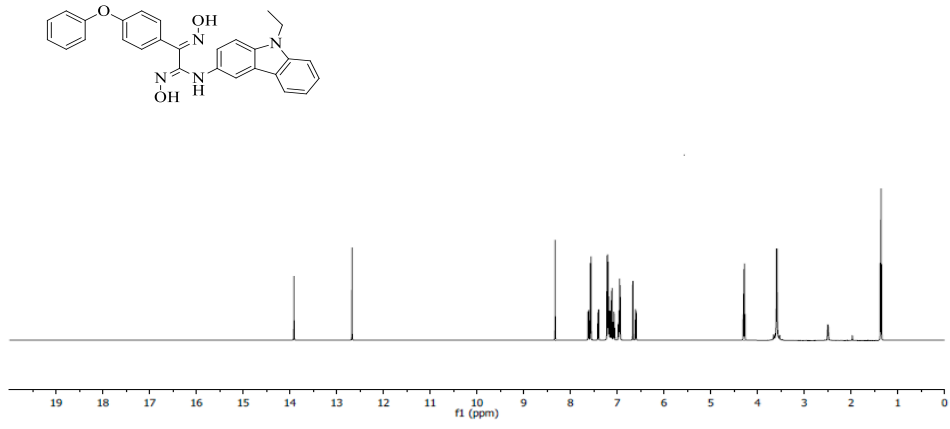
Şekil E.2.2. Benzo[d]tiyazol-2-aminofenoksifenilglioksim'in ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil E.2.3. (Difenilamin)-4-aminofenoksifenilglioksim'in ¹H-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆)



Şekil E.2.4. 2-Fluorenaminofenoksifenilglioksim'in ¹H-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆)



Şekil E.2.5. 9-Etil-3-karbazolaminofenoksifenilglioksim'in ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

KAYNAKLAR

- Arda, M., 2000, Temel Mikrobiyoloji. 2. Baskı, *Medisan Yayınevi, Ankara*.
- Baji, H., Flammang, M., Kimny, T., Gasquez, F., Compagnon, P. ve Delcourt, A., 1995, Synthesis and antifungal activity of novel (1-aryl-2-heterocyclyl) ethylideneaminooxymethyl-substituted dioxolanes, *European journal of medicinal chemistry*, 30 (7-8), 617-626.
- Balcı, M., 2004, Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi, Odtü Yayıncılık, p.
- Bierlein, T. K. ve Lingafelter, E., 1951, The crystal structure of acetoxime, *Acta Crystallographica*, 4 (5), 450-453.
- Bilgehan, H. ve Bilgehan, H., 2002, Klinik mikrobiyolojik tanı, Fakülteler Kitapevi, Barış yayınları, p.
- Brown Jr, J. F., 1955, The infrared spectra of nitro and other oxidized nitrogen compounds, *Journal of the American Chemical Society*, 77 (23), 6341-6351.
- Burakevich, J. V., Lore, A. M. ve Volpp, G. P., 1971, Phenylglyoxime. Separation, characterization, and structure of three isomers, *The Journal of Organic Chemistry*, 36 (1), 1-4.
- Chakravorty, A., 1974, Structural chemistry of transition metal complexes of oximes, *Coordination Chemistry Reviews*, 13 (1), 1-46.
- Coşkun, A. ve Yılmaz, F., 2008, Synthesis and characterization of 4-(alkylaminoisonitrosoacetyl) Diphenyl ether and some of their metal complexes, *Turkish Journal of Chemistry*, 32 (3), 305-312.
- Dante, C. D. ve Alan, S. D., 1972, Oximes as accelerators for the amine curing of epoxy resins, Google Patents.
- Deveci, M., Hosseinzadeh, A. ve Irez, G., 1991, Synthesis of four new substituted bis (diaminoglyoximes) and their complexes with some transition metals, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 21 (6-7), 1073-1082.
- Effenberger, F., 1967, The Chemistry of Open-chain Organic Nitrogen Compounds. Von P. A. S. Smith. Verlag W. A. Benjamin, Inc., New York-Amsterdam. 1. Aufl., Band 1, 1965: XI, 356 S., geb. \$21.45 Band 2, 1966: XII, 531 S., geb. \$37.50, *Angewandte Chemie*, 79 (6), 283-284.
- Erganiş, O., 1994, Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. 2. baskı, *Konya Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlar* (11).
- Erkan, C., 2014, Bazı Naftiltiyazolilamin Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir/TÜRKİYE*.
- Ertas, M., Ahsen, V., Gül, A. ve Bekâroğlu, Ö., 1987, Synthesis of a novel [10] ferrocenophanedioxime with bridge heteroatoms and of its nickel (II) complex, *Journal of organometallic chemistry*, 335 (1), 105-108.
- Fredrickson, J. K., Zachara, J. M., Balkwill, D. L., Kennedy, D., Shu-mei, W. L., Kostandarites, H. M., Daly, M. J., Romine, M. F. ve Brockman, F. J., 2004, Geomicrobiology of high-level nuclear waste-contaminated vadose sediments at the Hanford Site, Washington State, *Applied and environmental microbiology*, 70 (7), 4230-4241.
- Godycki, L. E. ve Rundle, R., 1953, The structure of nickel dimethylglyoxime, *Acta Crystallographica*, 6 (6), 487-495.

- Gök, Y., 1981, Yeni α -dioksim sentezleri, geometrik izomeri ve bazı metallerle kompleks formasyonlarının incelenmesi, Doktora Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi*.
- Gök, Y. ve Serin, S., 1988, Synthesis and complex formation of the structural isomers of 2, 3-bis (hydroxyimino)-2, 3-dihydro-4H-1, 4-benzothiazine, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-organic Chemistry*, 18 (10), 975-988.
- Grundmann, C., Mini, V., Dean, J. M. ve Frommeld, H. D., 1965, Über Nitriloxyde, IV. Dicyan- di- N- oxyd, *European Journal of Organic Chemistry*, 687 (1), 191-214.
- Gül, A. ve Bekaroğlu, Ö., 1983, Syntheses of NN'-bis (4'-benzo [15-crown-5]) diaminoglyoxime and its complexes with copper (II), nickel (II), cobalt (II), cobalt (III), palladium (II), platinum (II), and uranyl (VI), *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* (12), 2537-2541.
- Hesse, G. ve Krehbiel, G., 1955, Die Nitrosierung einiger Chlorketone, ein neuer Weg zu Hydroxamsäurechloriden, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 88 (1), 130-133.
- Hüseyinzade, A. ve İrez, G., 1990, Bazı Aminoglioksimlerin Ka Sabitlerinin Tayini, *SÜ Fen Edebiyat Fakültesi, Fen Dergisi*, 10, 16.
- Ishige, T., Honda, K. ve Shimizu, S., 2005, Whole organism biocatalysis, *Current opinion in chemical biology*, 9 (2), 174-180.
- Kara, A., 1995, Çeşitli oksimlerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa*.
- Karatas, I. ve Tuzun, C., 1989, TEREPHTHALOXYDIMOYL CHLORIDE, *Organic Preparations and Procedures International*, 21 (4), 517-519.
- Karataş, I. ve Uçan, H. I., 1998, The synthesis of biphenylglyoxime and bis (phenylglyoxime) and their complexes with Cu (II), Ni (II) and Co (II), *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-organic Chemistry*, 28 (3), 383-391.
- Karipcin, F. ve Arabali, F., 2006, Synthesis and characterization of 4-arylaminobiphenylglyoximes and their complexes, *Journal of the Chilean Chemical Society*, 51 (3), 982-985.
- Kleinspehn, G. G., Jung, J. A. ve Studniarz, S. A., 1967, Chemical shift of the hydroxyl proton of oximes in dimethyl sulfoxide, *The Journal of Organic Chemistry*, 32 (2), 460-462.
- Leclerc, G., Mann, A., Wermuth, C. G., Bieth, N. ve Schwartz, J., 1977, Synthesis and beta.-adrenergic blocking activity of a novel class of aromatic oxime ethers, *Journal of medicinal chemistry*, 20 (12), 1657-1662.
- Leclerc, G., Bieth, N. ve Schwartz, J., 1980, Synthesis and beta.-adrenergic blocking activity of new aliphatic oxime ethers, *Journal of medicinal chemistry*, 23 (6), 620-624.
- March, J., 1977, Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure, McGraw-Hill, p.
- Milios, C. J., Stamatatos, T. C. ve Perlepes, S. P., 2006, The coordination chemistry of pyridyl oximes, *Polyhedron*, 25 (1), 134-194.
- Mohammed, A. H. ve Nagendrappa, G., 2003, A remarkably simple α -oximation of ketones to 1, 2-dione monooximes using the chlorotrimethylsilane-isoamyl nitrite combination, *Tetrahedron letters*, 44 (13), 2753-2755.
- Nesmeyanov, A. N. ve Nesmeyanov, N. A., 1974, Fundamentals of organic chemistry, Moscow, Mir. Publishers, p.

- Özdamar, H. N. ve Alici, Ö., and Karataş, 2015, New amino-keto oxime derivatives: Synthesis and Charaction, *Journal Selcuk University Natural and Applied Science*, 4 (4), 1-8.
- Özdamar, N. H., 2016, Bis(aminoketo oksim) türevlerinin sentezi ve antibakteriyel özelliklerinin incelenmesi, *S. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya/TÜRKİYE.
- Özhavzalı, O., 2004, Fenilglioksimin aminokinoliniller ile reaksiyonu ve metal komplekslerinin incelenmesi, Yüksek Lisans, *S. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya/TÜRKİYE, 58-60.
- Parekh, N. M., Juddhawala, K. V. ve Rawal, B. M., 2013, Antimicrobial activity of thiazolyl benzenesulfonamide-condensed 2, 4-thiazolidinediones derivatives, *Medicinal Chemistry Research*, 22 (6), 2737-2745.
- Patai, S., 1970, chemistry of the carbon-nitrogen double bond.
- Pegram, J. P., 1981, Staphylococcus aureus antibiotic resistance, *American family physician*, 24 (3), 165-170.
- Ryan, K. J. ve Ray, C. G., 2004, Medical microbiology, *McGraw Hill*, 4, 370.
- Sears, C. L., 2005, A dynamic partnership: celebrating our gut flora, *Anaerobe*, 11 (5), 247-251.
- Sergio, B. ve Hans-Rudolf, G., 1983, HERBICIDAL COMPOSITIONS *Eur. Pat. Appl. EP*.
- Serin, S. ve Bekaroğlu, Ö., 1983, Synthesis and complex formation of stereoisomers of 1, 3- Diphenyl- 2- thioxo- 4, 5- bis (hydroxyimino)- Imidazoline, *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 496 (1), 197-204.
- Sevindir, H. C. ve Mirzaoglu, R., 1992, Synthesis and Complex Formation of Four New Unsymmetrical Vic-Dioximes, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 22 (6), 851-861.
- Silverstein, R. M., Bassler, G. C. ve Morrill, T. C., 1974, Spectrometric Identification of Organic Compounds [by] Robert M. Silverstein, G. Clayton Bassler [and] Terence C. Morrill, Wiley, p.
- Söyleyici, H. K., 2006, Tiyazollerin türevlerinin ve komplekslerinin sentezi, *Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Aydın/TÜRKİYE.
- Tas, E., Ulusoy, M., Guler, M. ve Yilmaz, I., 2004, Synthesis, characterization and redox properties of a new vic-dioxime and its transition metal complexes, *Transition metal chemistry*, 29 (2), 180-184.
- Tay, N. F., 2005, Bazı biyolojik aktif heteroaromatik moleküllerin sentezleri asitlik sabitlerinin deneysel ve teorik olarak saptanması, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Eskişehir/TÜRKİYE.
- Tomisawa, K., Kameo, K., Goi, M. ve Sota, K., 1984, Studies on Hypolipidemic Agents. I. 3-Benzoylglycidic Acid Derivatives, *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*, 32 (8), 3066-3074.
- Tüzün, C., 1999, Organik reaksiyon mekanizmaları, Palme Yayın Dağıtım, p.
- Uçan, H. İ. ve Mirzaoglu, R., 1990, Synthesis and complex formation of six new unsymmetrical vic-dioximes, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-organic Chemistry*, 20 (4), 437-449.
- Ungnade, H., Fritz, G. ve Kissinger, L., 1963, Structure and physical properties of glyoximes, *Tetrahedron*, 19, 235-248.
- Wieland, H., 1907, Über Acethydroxamsäurechlorid, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 40 (2), 1676-1680.
- Yılmaz, F., 2007, Fenoksifenilglioksim ve bazı geçiş metal komplekslerinin sentezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

- Zaitsev, B., Khramova, G. ve Tsygankova, T., 2003, Synthesis, structure, composition, and properties of rolivsans, *Russian journal of applied chemistry*, 76 (4), 634-638.
- Zengin, G., Uysal, A., Gunes, E. ve Aktumsek, A., 2014, Survey of phytochemical composition and biological effects of three extracts from a wild plant (*Cotoneaster nummularia* Fisch. et Mey.): a potential source for functional food ingredients and drug formulations, *PloS one*, 9 (11), e113527.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Şule DEMİR
Uyruğu : T.C
Doğum Yeri ve Tarihi :
Telefon :
Faks :
e-mail :

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise :		
Üniversite :		
Yüksek Lisans :		
Doktora :		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

İbrahim Karatas, Sule Demir; Synthesis of Substitute Chloro-(4-phenoxyphenyl)-glyoximes and Their Metal Complexes, 4th International Türk-Pak Conference on Chemical Sciences (ITPCCS 2017), pp020, 2017, Konya TÜRKİYE.