



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI HİDRAZİT-OKSİMLERİN SENTEZİ VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ghadah Taha Ahmet AL-Tai

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Temmuz-2020
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Ghadah Taha Ahmet AL-Tai tarafından hazırlanan "Bazı Hidrazit-Oksimlerin Sentezi ve Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi" adlı tez çalışması 27/08/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri **İmza**

Başkan
Dr. Öğr. Üyesi Meliha KUTLUCA ALICI
Danışman
Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ
Üye
Dr. Öğr. Üyesi Fatih SEVGİ

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Sait GEZGİN
FBE Müdürü

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

BAZI HİDRAZİT-OKSİMLERİN SENTEZİ VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ghadah Taha Ahmet AL-Tai

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ

2020, 74 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Meliha KUTLUCA ALICI

Dr. Öğr. Üyesi Fatih SEVGİ

Bu çalışmada, 5 adet asetofenon türevinin (asetofenon, p-metilasetofenon, p-kloroasetofenon, p-hidroksiasetofenon, p-nitroasetofenon) $(Me)_3SiCl$, $C_{11}H_5ONO$ ve C_2H_5ONa katalizörlüğünde önce izonitrozoasetofenon türevleri (keto oksim) (A, B, C, D, E) sentezlenmiştir. Sonra bu keto oksimlerin benzhidrazit (I) ve izoniazit (II) ile kondenzasyon reaksiyonlarından 10 adet (IA-E ve IIA-E) hidrazit-oksim türevleri elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında sentezlenen bütün bileşiklerin (A-B, IA-E, IIA-E) bakteriler (*Staphylococcus aureus,* MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis, Bacillus cereus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*) üzerindeki etkileri incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, antitüberküloz ilaç olarak kullanılan izoniazitden sentezlenen oksim-türevlerinin beklenilenin aksine antibakteriyel aktivite göstermedikleri bulunmuştur. Benzhidrazit-oksim türevlerinden IA maddesi ise çalışılan bakteriler üzerinde kayda değer bir antibakteriyel aktivite göstermiştir. Diğer maddelerin bakteriler üzerinde düşük etkili ya da etkisiz olduğu bulunmuştur. IA maddesi <2 μg/mL MİK değeriyle en etkili olduğu bakteriler *Enterococcus faecalis* ve *Klebsiella pneumoniae* bakterileridir. Yine antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesiyle bilinen gram negatif bir patojen olan *Klebsiella pneumoniae'*ya da etki göstermesi araştırılması gereken önemli sonuçlardır.

Sentezlenen bileşiklerin molekül yapıları E.n., FT-IR ve ^{1}H-NMR spektroskopik teknikleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İzonitrozo oksim (keto oksim), Hidrazit-oksim, Antibakteriyel etki

ABSTRACT

MASTER THESIS

SYNTHESIS OF SOME HYDRAZIDE-OXIME AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIBACTERIAL PROPERTIES

Ghadah Taha Ahmet AL-Tai

Graduate School of Natural and Applied Science

Department of Chemistry Selçuk University

Advisor: Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ

2020, 74 Pages

Jury

Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ

Dr. Assis. Prof. Meliha KURLUCA ALICI

Dr. Assis. Prof. Fatih SEVGİ

In this study, five asetophenon derivatives (acetophenone, p-methylacetophenone, p-chloroacetophenone, p-hydroxyacetophenone, p-nitroasetophenone) $(Me)_3SiCl$, $C_5H_{11}ONO$ and C_2H_5ONa, are catalysts of their izonitrozoasetophenone derivatives (A-B-C-D-E) were synthsized. Then their condensation reaction with benzhydrazide (I) and izoniazide (II) 10 pieces of condensation reaction (1A-E ve 11A-E) hydrazide-oxime derivatives were obtained. The second synthesized of the study of compounds (A-B, 1A-1E, IIA-E) bacterials (*Staphylococcus aureus*, *MRSA: Methycilline resistant Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis, Bacillus cereus, Escherichia coli, klebsiella pneumoniae*) effect on it were invastigated. According to the results of the research, It was found that the oxime derivatives synthesized from izoniazide wich is used antituberculosis drug, do not show antibacterial activity according to expectation. Benzhydrazide-oxime derivatives showed another antibakterial activity on the bacteria studied. Other have been found to have low or no effect on bacteria. *Enterococcus faecalis* and *Klebsiella pneumoniae* are the most effective bacteria with IA substance <2 μg/mL MIC. *Klebsiella pneumoniae*, gram negative pathogen known for developing resistance to antibiotics, or its effect is important results to be investigated.

Molecular structures of the synthesized compounds were evaluated using E.n, FT-IR and ^{1}H-NMR spectroscopic techniques.

Keyword: Isonitrozo oxime (keto oxime), Hydrazide-oxime, Antibacterial effect

ÖNSÖZ

Bu Yüksek Lisans tez çalışması, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ danışmanlığında hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Yüksek Lisans tezimi yöneten ve çalışmalarımın sırasında yardımlarını esirgemeyen ve tez yazım aşamasında bana destek olan değerli hocam Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ teşekkür ederim. Ayrıca deneysel çalışmalarım sırasında, bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ve tez yazım aşamasında büyük yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Önder ALICI ve sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyel çalışmalarında yardımları gördüğüm Dr. Öğr. Üyesi Fatih SEVGİ hocalarıma çok teşekkür ederim.

Yine tahsil hayatım boyunca bana her türlü desteği veren aileme çok teşekkür ederim.

Ghadah Taha Ahmet AL-Tai

TÜRKİYE – KONYA - 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**

ABSTRACT ..... **ii**

ÖNSÖZ ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

1. OKSİMLER **1**

1.1. Oksimler ve Özellikleri **1**
1.2. Oksimlerin Sentez Yöntemleri **4**
1.3. Oksimlerin Reaksiyonları **7**
1.4. Oksimlerin Kullanım Alanları **10**

2. HİDRAZİTLER VE HİDRAZONLAR **12**

2.1.Hidrazitler **12**
2.2. Hidrazonlar **13**
2.3. Hidrazit-Hidrazon Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri **14**

3. BAKTERİLER VE ÖZELLİKLERİ **15**

3.1. Bakterilerin Genel Özellikleri **16**
3.2. Bakterilerin Sınıflandırılması **16**
3.2.1 Şekillerine Göre 16
3.2.2. Beslenmelerine Göre 17
3.2.3. Solunumlarına Göre 18
3.2.4. Boyanmalarına Göre 18
3.3. Bakterilerin Üremeleri **19**
3.4. Bakterileri Etkileyen Faktörler **20**
3.5. Deneyde Kullanılan Bakteriler **21**

4. KAYNAK ARAŞTIRMASI **25**

5. MATERYAL VE YÖNTEM 30

5.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 30
5.2. Kullanılan Aletler 30
5.3. Biyolojik Çalışmada Kullanılan Materyaller 31
5.4. Kimyasal Sentezler 32
5.4.1. İzonitrosoasetofenon Sentezi [A] 32
5.4.2. p-Metil-izonitrosoasetofenon Sentezi [B] 32
5.4.3. p-Kloro-izonitrosoasetofenon Sentezi [C] 33
5.4.6. (Hidroksimino)-1-fenil etilidenbenzen hidrazit Sentezi [IA] 34
5.4.7. p-Metil-(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen-hidrazit Sentezi [IB] 35
5.4.8. p-Kloro(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazit Sentezi [IC] 35
5.4.9. p-Hidroksi-(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazit Sentezi [ID] 36
5.4.10. p-Nitro-(hidroksimino)-1-feniletilidenbenzen hidrazit Sentezi [IE] 36
5.4.11. (Hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit Sentezi [IIA] 37
5.4.12. p-Metil(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit Sentezi [IIB] 37
5.4.13. p-Kloro(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit Sentezi [IIC] 38
5.4.14. p-Hidroksi-(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit Sentezi [IID] 38
5.4.15. p-Nitro(hidroksimino)-1-feniletilidenizoniazit Sentezi [IIE] 38
5.5. Mikrodilüsyon Broth Yöntemi ile Antibakteriyel Aktivite Tayini 39

6. SONUÇ VE TARTIŞMA 41

7. KAYNAKLAR 49

8. EKLER 54

EK 8.1: Sentezlenen bazı bileşiklerin FT-IR Spektrumları 54
EK 8.2: Sentezlenen Bazı bileşiklerin ^{1}H-NMR Spektrumları 60

ÖZGEÇMİŞ 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

E.n : Erime noktası
DMSO : Dimetilsülfoksit
DMF : N,N'-Dimetilformamid
THF : Tetrahidrofuran
TEA : Trietilamin
prim. : Primer
sec. : Sekonder
ters. : Tersiyer
R : Alkil
Ar : Aril
alif. : Alifatik
arm. : Aromatik
vic- : Vicinal
δ+ : Kısmi pozitif
δ- : Kısmi negatif
α : Alfa
σ : Sigma
Me : Metil
Et : Etil
Et_2O : Dietil eter
µl : Mikrolitre
mL: Mililitre
NMR : Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR : Infrared Spektrofotometresi
ATCC: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
MHA: Mueller Hinton Agar
MHB: Mueller Hinton Broth
MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*
TSB: Tryptic Soy Broth

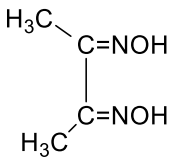
1. OKSİMLER

1.1. Oksimler ve Özellikleri

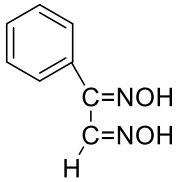
Oksimler, [C=N-O-] grubuna sahip olup, oksi-imin bileşikleri veya kısaca oksimler olarak isimlendirilmektedir. Oksimlerin genel formülü, meydana geldikleri aldehit veya ketona göre RCH=NOH veya RR'C=NOH şeklinde gösterilir. Oksimler basitçe, elde edildikleri aldehit ve ketonların sonuna, oksim kelimesi eklenerek adlandırılır. Örneğin p-tolilaldehit ve 2,3-diketobütan ile hidroksilaminin reaksiyonundan elde edilen oksimler sırasıyla, p-tolilaldoksim ve dimetilglioksim olarak isimlendirilir ((Singh ve ark 1979); (Kurtoğlu ve ark 2008). Yine, oksimler "hidroksimino'' eki kullanılarak da isimlendirilmektedir. Örneğin asetondan elde edilen bileşik, aseton oksim veya 2-hidroksimino propanon [CH_3-C(N-OH)-CH_3] olarak isimlendirilmektedir. Ayrıca oksimler, nitrozo bileşiklerinin yapı izomerleri olarak değerlendirildiği için, izonitroso terimi de kullanılır. Örneğin, p-kloroasetofenondan elde edilen (Cl-C_6H_4-CO-CH=N-OH) bileşiği, l-hidroksiimino-p-kloroasetofenon veya isonitroso-p-kloroasetofenon olarak isimlendirilir (Effenberger 1967).

Oksimlerin –OH grubundaki H'nin yerine R- grubunun geçmesiyle oksimlerin *O*-alkil izomerleri oluşur. Yine oksimlerin -O-R türevlerindeki, alkil grubunun O üzerinden, N üzerine geçmesiyle de bir başka oksim türevi olan nitronlar oluşmaktadır. Bu yapılara $(C_6H_5)_2C$=N-O-CH_3, *O*-metil asetofenon oksim ve benzofenon-*N*-metil oksim (α,α'-difenil-*N*-metil nitron), [$(C_6H_5)_2N^+(CH_3)$-O^-] örnek olarak verilebilir (Effenberger 1967).

Oksimlerin bir önemli sınıfıda, bitişik karbonlarda iki oksim grubu bulunduran dioksim yapılardır. Bu yapıdaki oksimler α-; *1,2*-; *vic*-; ve *gli*-oksimler şeklinde isimlendirilirler. Örneğin 2,3-diketobütan kullanılarak elde edilen oksim, dimetilglioksim olarak isimlendirilir.



Dimetilglioksim

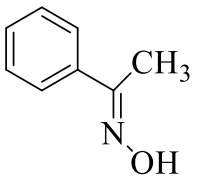


Fenilglioksim

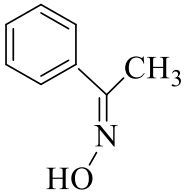
Oksimler, hem polar hem de apolar gruplara sahip oldukları için, genellikle suda az, alkolde daha çok çözünürler. Yine bu yüzden erime noktaları orta derecede olan bileşiklerdir (Singh ve ark 1979). Bununla beraber, oksim eterlerinin (O-alkil oksimler) erme noktaları daha düşük, nitronların (N-alkil oksimler) ise daha yüksektir.

Oksimler, yapılarındaki OH grubunun protonundan dolayı asidik özellik gösterirken,C=N grubundaki azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronlarından dolayı zayıf bazik özellik, yani amfoter özellik gösterirler. Bununla beraber, genelde oksimlerin asidik özelliğinden bahsedilir. Basit mono oksimlerin OH grubunun protonunun ayrışma sabitlerinin pKa'sı genelde 10-12 arasında değişir. Örneğin asetaldoksimin pKa'sı 12.30 civarındadır. 1,2-dioksimler ise daha asidik özellik gösterir ve pKa'ları 7-10 arasında değişiklik gösterir. Örneğin, difenilglioksimin pKa'sı 8.50, dimetilglioksimin pKa'sı 10.14 civarındadır. Yine bu değerler oksimlerin yapılarında bulunabilecek elektronegatif elementlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Chakravorty 1974); (Kurtoğlu ve ark 2008). Oksimler hem kuvvetli asitlerle, hem de kuvvetli bazlarla tuz oluştururlar. Yine oksimler, seyreltik asit ve bazların çözeltilerinde kolayca çözülürler.

Oksim ve türevleri geometrik izomerleri gösterirler. Mono oksimler yapılarındaki çift bağdan dolayı cis-trans izomeriye benzer olarak, ilk olarak 1890 yılında *Werner* tarafından tanımlanan *syn-anti (aynı-karşı)* izomeri görülür. *Syn* izomeri, oksimlerin -CH=N- grubu etrafındaki hidrojen ve hidroksil ile aynı tarafta bulunması halinde, *anti*-izomeri ise zıt tarafta olması halinde kullanılır (Smith 1966). Günümüzde ise oksimlerin izomeri daha yeni isimlendirme olan *Cahn-Ingold-Prelog (C.I.P.)* sistemine göre *E/Z* olarak belirtilir (Patai 1970; Bilgin, 1995; Purtaş 2006). *E/Z* izomerinde önce çift bağ çevresindeki grupların büyüklüğü belirlenir, sonra öncelikli büyük gruplar çift bağın aynı tarafında ise *Z (Almanca, zusammen/beraber)*, zıt tarafında ise *E (Almanca, entgegen/karşıt)* izomeri olarak ifade edilir (Milios ve ark., 2006). Ketoksimlerde ise bu *syn*- ve *anti* izomerleri önceden referans alınan sübstitüentin yerine göre belirtilirken, C.I.P. sistemine göre buna gerek kalmamıştır.

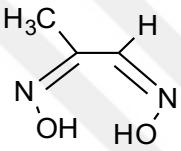


E-Asetofenonoksim

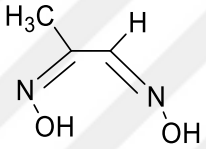


Z-Asetofenonoksim

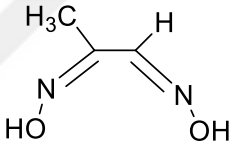
1,2-Dioksimlerde yapılarındaki iki tane –OH grubundan dolayı ve bunların birbirlerinin pozisyonlarına bağlı olarak, 3 ayrı izomer yapıya rastlanılmaktadır. Bu bileşiklerde, hidroksil grupları birbirlerine doğru yönlendiği yapılar *syn*-, zıt tarafta ise *anti*- ve birbirlerine paralel yönlendiği yapılar ise *amphi* olarak isimlendirilir (Kurtoğlu ve ark 2008).



Syn-metilglioksim



Amphi-metilglioksim



Anti-metilglioksim

Oksim konfigürasyonlarında *anti*- yapısının diğer izomer yapılara göre düşük enerjili olduğu ve bu nedenle daha kararlı yapıya sahip olduğu gözlemlenmiştir (Kukushkin ve ark 2000). Aromatik aldehit ve ketonlardan oluşan oksimlerin geometrik izomerlerinin izole edilmesiyle birbirine dönüşebildikleri tespit edilmiştir. Oksim oizomerlerinin birbirine dönüşümü tuz teşekkülü oluşumundan sonra meydana gelmektedir. Syn ve amphi izomer yapıları HCl ile reaksiyona girdiğinde önce hidroklorür tuzu oluşumu gözlenir ve ardından anti-yapısına dönüşür (Ertas ve ark 1987). Yapılan birçok çalışmada oksimlerin anti formunun organik reaksiyonlar için daha uygun olduğu tespit edilmiştir. Organik kimyada birçok katılma ve ayrılma reaksiyonları bu formda oluşmaktadır (Burakevich ve ark 1971).

Basit mono oksimlerin IR spektrumları incelendiğinde, ν(OH) titreşim pikleri 3300-3130 cm^{-1} aralığında ortaya çıktığı görülmektedir (Ungnade ve ark 1963, Silverstein ve ark 1974). *1,2*-Dioksimlerin, *anti*- izomerlerindeki (Kang ve ark) gerilme titreşimleri,

amphi- izomerlerine göre daha yüksek frekansta ortaya çıkmaktadır (Serin ve Bekaroğlu 1983). Bu bileşiklerin ν(C=N) titreşim bantları 1660-600 cm^{-1}, (N-O) titreşim bandı ise 970-925 cm^{-1} aralığında şiddetli bir pik olarak görülmektedir (Brown, 1995). Bu (N-O) frekansı oksim grubuna bağlı sübstitüentlere göre değişiklik gösterebilir. Örneğin; bu (N-O) bandı dimetilglioksim'de 952 cm^{-1}, *anti*-klorogloksim'de 978 cm^{-1}, anti-diklorogloksim'de ise 1000 cm^{-1}civarında ortaya çıkmaktadır (Ungnade ve ark 1963).

Oksimlerin ^{1}H-NMR spektrumlarında, fenil halkası protonları 7-7.5 ppm, C-$H_{(ald.)}$ protonları 8-8.5 ppm ve OH protonları 10-12 ppm ve civarında ortaya çıkmaktadır (Kleinspehn ve ark 1967, Silverstein ve ark 1974). Oksimlerin *syn* ve *anti* izomer yapıları ^{1}H-NMR spektrumu yardımı ile belirlenebilmektedir. Özellikle, C-$H_{(ald.)}$ protonuna ait kimyasal kayma değerleri, yaklaşık birbirinden 0,6 ppm uzaklıkta olan bir dublet şeklinde ortaya çıkmaktadır (Patai 1970).

vic-Dioksimlerin, ^{1}H-NMR piklerinin incelenmesinden O-H protonlarının *anti* izomerlerinde 10 ppm'in üzerinde genelde tek bir pik gözlenmesine karşılık, *amphi* izomerlerde O-H gruplarından hidrojenin biri, diğer oksim azotu ile hidrojen bağı oluşturabilmektedir. S*yn* izomerlerde ise, O-H gruplarından hidrojenin biri komşu oksijenle etkileştiğinden, birbirine yakın iki pik gözlenmektedir. Oksimlerin O-H protonları kısmen asidiktir ve bu hidrojenler D_2O ilavesi halinde döteryum ile yer değiştirirler ve ^{1}H NMR piklerinin kaybolduğu gözlenir (Deveci ve ark 1991, Sevindir ve Mirzaoglu 1992) .

1.2. Oksimlerin Sentez Yöntemleri

Oksim ve türevlerinin sentezlerine ait bugüne kadar birçok yöntem verilmiştir. Bu konuda çalışmalar hızla devam etmekte olup, hergün yenileri eklenmektedir. Günümüzde çok kullanılan ve önemli uygulama alanları olan bazı yöntemler aşağıda kısaca verilmiştir.

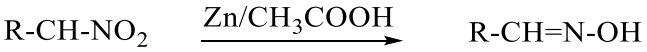
a) Aldehit ve Ketonların Hidroksilamin ile Reaksiyonundan; Oksimlerin en çok kullanılan sentezi, aldehit ve ketonların (karbonil bileşikleri) hidroksilamin ile olan kondensasyon reaksiyonudur. Bu yöntem genellikle sulu alkollü çözeltide, karışımın

kaynama sıcaklığında ve hafif bazik ortamda yapılır (Bierlein ve Lingafelter 1951, Milios ve ark 2006).



Şekil 1.2.1. Mono oksimlerin sentez reaksiyonu

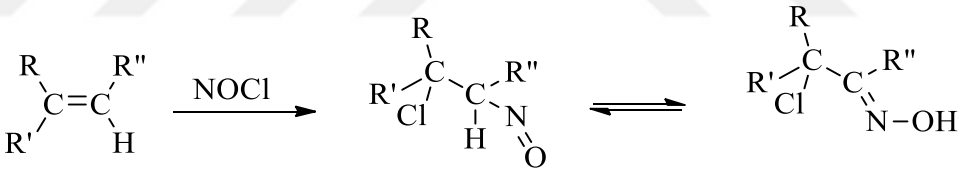
b) Nitro Bileşiklerin İndirgenmesiyle; α-Hidrojeni bulunduran alifatik nitro bileşikleri oksimlere dönüştürülebilir. Bu reaksiyonda alifatik nitro bileşiği uygun bir çözücü içerisinde, indirgen madde vasıtasıyla (metal/asit çifti) oksimlere indirgenir (Milios ve ark 2006).



Şekil 1.2.2. Nitro bileşiklerinin oksimlere indirgenme reaksiyonu

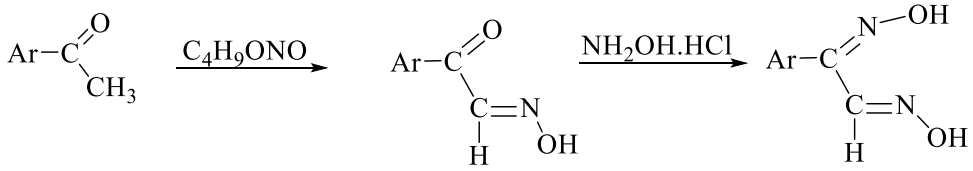
c) Alkenlere NOCl Katılması ile Oksim Sentezi

Alkenlere nitrozilklorür (NOCl) katılması ile mono oksimler elde edilebilirler. Bu reaksiyonda önce β-halonitroso bileşiği oluşur, sonra bunun tautomerize olmasıyla büyük bir oranda oksim bileşiği oluşur. Eğer alkenin yapısında hidrojen bulunmaması halinde tautomerleşme gerçekleşmez ve sadece β-halonitroso bileşiği oluşur (Milios ve ark 2006).



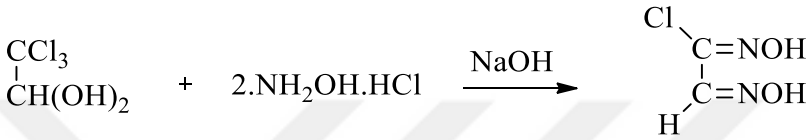
Şekil 1.2.3. Alkenlere NOCl katılması reaksiyonunun mekanizması

d) Aktif Metilen Bileşiklerinden Oksim Sentezi (Nitrosolama Yöntemi): Aktif metilen grubu bulunduran bileşiklerden α-keto oksimler ve buna bağlı olarak *vic*-dioksimler elde edilir. R-CH_2-Z yapısındaki bileşikler (Z: -COOR, -CHO, -COR, -CN, -NO_2, -SO_2R) asidik veya bazik ortamda, alkilnitrit ile α-keto oksimler elde edilir. Bu α-keto oksimlerin (izonitroso oksim) karbonil grubu, hidroksilamin ile reaksiyonundan 1,2-(α,vic) dioksimlere dönüşürler (Burakevich ve ark 1971, Uçan ve Mirzaoglu 1990).



Şekil 1.2.4. Aktif metilen bileşiklerinin nitrosolama metodu ile oksim sentezi

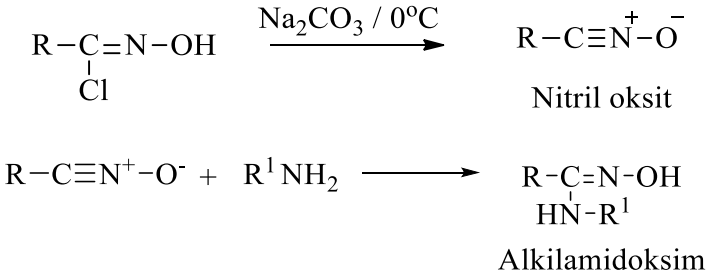
e) *anti*-Kloroglioksim Sentezi: Bu madde, kloralhidrat (2,2,2-trikloroetan-1,1-diol) ve hidroksilaminhidroklorürün bazik ortamdaki reaksiyonundan elde edilir. Bu reaksiyonda önce kloroglioksimin *amphi*- hali, sonra bunun derişik HCl ile muamale edilmesinden *anti*-kloroglioksim oluşur (Hesse ve Krehbiel 1955, Gök 1981).



Şekil 1.2.5. *anti*-Kloroglioksimin sentezi reaksiyonu

f) Nitril oksitlerin Kullanılarak Oksim Türevleri Sentezi:

Oksim klorürleri, soğukta bazlar ile etkileştirilirse çözelti ortamında nitril oksitler oluşur. Bu nitril oksitler çözelti ortamında ve soğukta kısmen kararlı olmakla beraber, klorlu yapılarına göre daha aktiftirler. Bu yüzden, bunların çözeltilerine aminler, tiyoller gibi maddeler ilave edilerek oksim türevleri elde edilir. Aynı şekilde dioksim klorürleri kullanılarak, çeşitli dioksim türevleri elde edilir (Grundmann ve ark 1965, Gök 1981).

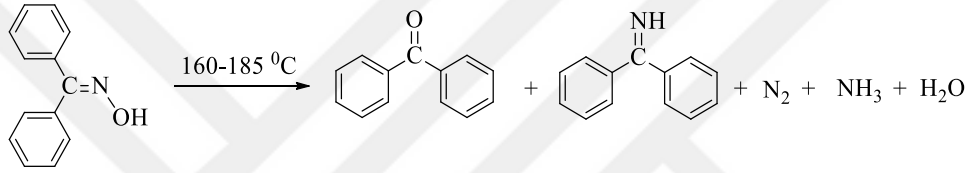


Şekil 1.2.6. Nitril oksitlerin aminler ile alkilamidoksim sentezi

1.3. Oksimlerin Reaksiyonları

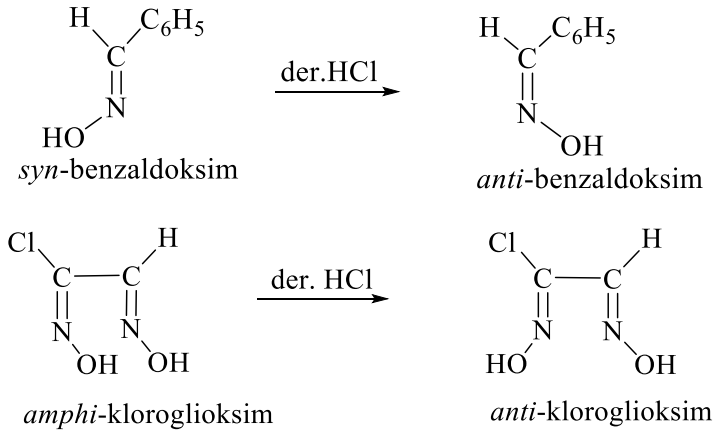
Oksimler aktif bir (C=N-O) grubuna sahip oldukları için reaksiyon vermeye oldukça yatkındırlar. Bu grupları üzerinden katılma, ayrılma kompleks oluşturma gibi birçok reaksiyonu verirler. Oksim ve türevleri yeterince kararlı olmalarına rağmen, bulundukları ortama göre zamanla bazı değişikliğe uğrarlar. Oksimlerin bazı önemli reaksiyonları aşağıda kısaca verilmiştir.

a) Isı ve Işık Etkisi: Oksimler oldukça kararlıdır. Ancak uzun süre ışık ve hava oksijenine maruz kaldıklarında bazı bozulmalar olur. Oksimlerin bozunmaları sonucu genellikle ana karbonil bileşiği ile bazı azotlu maddeler meydana gelir. Mesela; benzofenon oksim ısı tesiriyle bozunduğunda azot, amonyak, benzofenon ve imine ayrışır (Smith 1966).



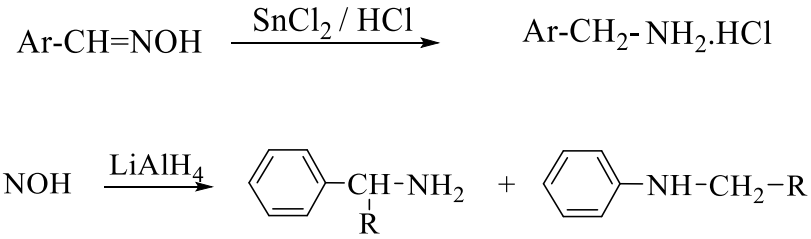
Şekil 1.3.1. Benzofenon oksimin ısı ve ışık etkisiyle bozunma ürünleri

b) Asitlerin etkisi: Oksimler, amfoter özelliğe sahiptirler ve bu yüzden HCl, HNO_3, H_2SO_4 gibi kuvvetli mineral asitlerle azot atomu üzerinden tuzları oluştururlar. Yine oksimler gerekli şartlar sağlanırsa, bu asitlerin etkisi ile izomer dönüşümüne uğrarlar. Oksimlerin *syn*-ve *amphi*-izomerleri, asitlerin etkisi ile *anti*-izomerlerine dönüştürülür (Gök ve Serin 1988).



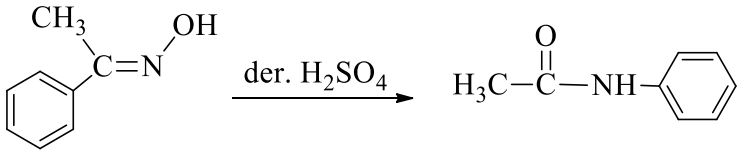
Şekil 1.3.2. Oksimlerin izomer dönüşüm reaksiyonları

c) İndirgenme Reaksiyonu: Oksimlerin $ZnCl_2$/HCl, H_2/Ni veya $LiAlH_4$ gibi indirgen maddeler ile primer aminlere indirgenirler. Aromatik ketoksimler ise primer aminin yanında sekonder aminlere de indirgenirler. Oksimlerin aminlere indirgenmesinde yanında, reaksiyon şartlarına göre, az da olsa hidroksilamin türevi de oluşabilmektedir. Aşağıda oksimlerin indirgenme reaksiyonu verilmiştir (Şekil 1.3.3), (March 1977).



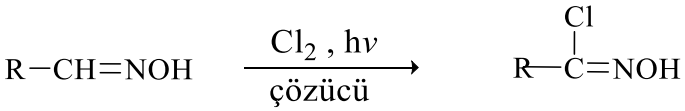
Şekil 1.3.3. Oksimlerin indirgenme reaksiyonu

d) Beckmann Çevrilmesi: Oksimler, özellikle *O*-açil oksimler, bazı elektrofilik katalizörler ile Beckmann çevrilmesine uğrayarak, amidler dönüşürler. Bu çevrilmede özellikle ketoksimler, sülfürik asit, polifosforik asit gibi kuvvetli asitler ile fosfor pentaklorür, fosfor pentaoksit, tiyonil klorür çok kullanılır. Ketoksimlerin, *trans* konumunda bulunan alkil veya aril grubu, azot atomu üzerine göç ederek, N-sübstitüe amidler meydana gelir. Örneğin, derişik sülfürik asit katalizörlüğünde asetofenonoksimin Beckmann çevrilme reaksiyonu sonucu aset anilid'e dönüşümü (Şekil 1.3.4) verilmiştir (Tüzün 1999). Bu Beckmann çevrilmesi, sentetik fiber monomerlerinin eldesinde kullanılan önemli bir yöntemdir. Bu yöntemle siklohekzanon oksim, Nylon-6.6'nın monomeri olan ε-kaprolaktam'a dönüştürülür (Guo ve ark 2006).



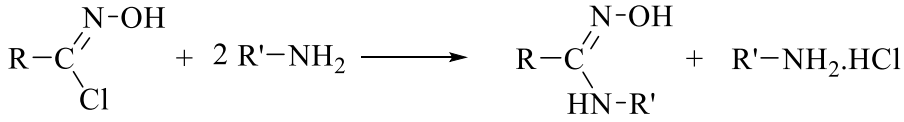
Şekil 1.3.4. Asetofenonoksimin Beckmann çevrilme reaksiyonu

e) Oksimlerin Klorlanması: Oksimler, uygun çözücü içerisinde Cl_2, NOCl, $SOCl_2$ gibi maddeler ile klorlandığında, oksimin (C=N) grubundaki hidrojenin yerine klor geçerek, oksim klorürleri (hidroksamoil klorürleri) elde edilir. Şekil 1.3.5.'de, oksimlerin klorlanma reaksiyonu gösterilmiştir (Wieland 1907, Karatas ve Tuzun 1989).



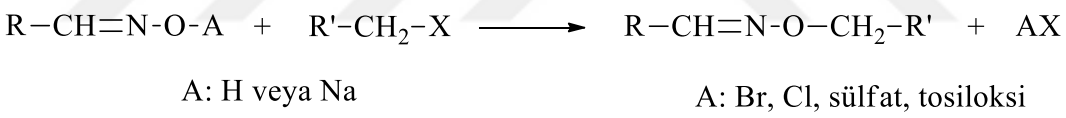
Şekil 1.3.5. Oksimlerin klorlanma reaksiyonu

Oksim klorürleri oldukça aktiftirler ve çeşitli nükleofillerle kolayca reaksiyon vererek yapılarındaki klorür yerine başka gruplar geçer. Örneğin, oksim klorürleri aminler ile reaksiyona giretek, *N*-sübstitue amidoksimleri veririler (Şekil 1.3.6.).



Şekil 1.3.6. Oksim klorürlerinin aminler ile reaksiyonu

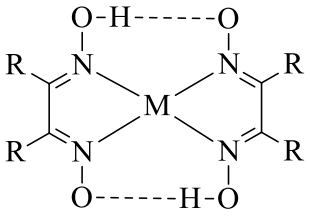
f) Oksimlerin Alkil Türevleri: Oksimler, uygun çözücü ve bazik ortamlarda alkil halojenürler, alkil sülfatlar veya alkil tosilatlar ile *O*-sübstitüe alkil oksimleri (oksim eterleri) oluştururlar (Şekil 1.3.7.). Bu alkilleme reaksiyonunun yanında oksim yapısına bağlı olarak *N*-alkil oksimler (nitronlar) meydana gelir. Yine, açilleme reaktifleri kullanılarak *O*-açil türevleri elde edilir (March 1977, Baji ve ark 1995).



Şekil 1.3.7. Oksimlerin alkil türevleri reaksiyonu

g) Oksimlerin Kompleks Oluşturmaları: Oksimler ligand olarak yapılarındaki azot veya oksijen atomu üzerinden koordinasyon bağı yapabilirler. Bu yüzden, özellikle α-dioksimler, α-keto oksimler ve orto-hidroksi benzaldoksim yapısında olanlar, geçiş elementleri ile çok kolay kompleks oluştururlar. Kompleksler suda çözünmeyen, ancak bazı organik çözücülerde çözünen ve kararlı yapılardır. Tschugaeff, 1905 yılında dimetilglioksimin nikel ile verdiği kırmızı renkte çözünmeyen bir bileşiği (kompleks) izole ederek bu konudaki ilk çalışmaları başlatmıştır. Özellikle dimetilglioksimin analitik kimyada renk testinde ve çöktürmede önemli uygulama alanı bulması, dioksimlerin geçiş

metalleri ile kompleks çalışmalarına olan ilgiyi arttırmıştır (Godycki ve Rundle 1953). Dioksimlerin geçiş metalleri ile oluşturduğu yapılardan biri Şekil 1.3.8'de verilmiştir.



Şekil 1.3.8. *vic*-Dioksimlerin metaller ile oluşturduğu kompleks yapıları

Günümüzde oksimlerin ve metal komplekslerinin yapıları, X-ray çalışması ile bağ uzunlukları, açıları ve geometrik yapıları belirlenmiştir. Bu komplekslerde C=N ve N-O bağ uzunlukları sırasıyla 1,3 ve 1,34 A^0 civarında ölçülmüştür. Bu değerler normal oksimlere göre, N-O bağın kısaldığı, C=N bağ uzunluğunun ise değişmediği belirlenmiştir (Chakravorty 1974).

Dioksimlerin metal komplekslerinde oluşan moleküllerarası H-köprüleri, kompleksin kararlılığını arttırır. *anti*-Dioksimlerin H-köprüsü, ^{1}H-NMR spektrumunda, O-H protonu yaklaşık 16-17 ppm gibi zayıf bir alanda ortaya çıkar (Gül ve Bekaroğlu 1983). *vic*-Dioksimlerin metallerle verdiği *anti* kompleksleri, *amphi* ve *syn* komplekslerine göre daha kararlıdır. Bu yüzden *vic*-dioksimlerin izomerleri nikel ile verdiği komplekslerden, *anti* izomerleri kiremit kırmızısı, *amphi* izomerleri yeşilimsi-sarı renk verirler (Burakevich ve ark 1971).

1.4. Oksimlerin Kullanım Alanları

Oksimler, kimyanın birçok alanında, tıp, ziraat ve sanayide değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Çünkü oksimlere bazı fonksiyonel grupların kolayca takılabilmesi nedeniyle, değişik özelliklere sahip türevleri çeşitli kullanım alanları bulmuştur. Birçok oksim ve onların bazı alkil, oksialkil ve amino türevlerinin fizyolojik ve biyolojik aktif özelliklere sahip oldukları tespit edilmiştir. Yine, epoksit reçinelerinin, boyaların, lastiklerin, motor yağlarının bazı özelliklerinin iyileştirilmesi için katkı maddesi olarak ve bazı reaksiyonlarda katalizör olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Dante ve Alan 1972, Leclerc ve ark 1977, Leclerc ve ark 1980). Ayrıca endüstride kullanılan bazı polimer

yapılı maddelerin bir kısmı yüksek sıcaklığa, gün ışığına, darbelere v.b. etkilere dayanıksız olduğu bilinmektedir. Bu amaçla çeşitli aktif maddeler kullanılarak, polimerik yapılı maddelerin eksik yönleri iyileştirilmektedir. Bu tip maddeler arasında bazı oksimler de yerini almıştır. Özellikle doymamış bazı oksimlerin, polimerlerin ışığa karşı bozulmalarını durduğu ve epoksi reçinelerinin malzemeye yapışma özelliklerini olumlu etkilediği tespit edilmiştir (Carlos ve Shimp 1972). Yine teknolojide bazı aromatik amidoksim türevleri yağ devir sistemlerinde korozyon önleyici madde olarak kullanılmaktadır (Kara 1995). Bu tip maddeler aynı zamanda kağıtların yapısını güçlendirmek için amidoksim gruplu katyonik nişastalar kullanılır.

Oksimler, özellikle dioksimler metal bağlama özelliğine sahip olduğu için, metallerin ekstraksiyonu ve tayininde çok kullanılırlar. Bu sayede çevresel kirlilik oluşturan metaller, bu bileşikler sayesinde uzaklaştırılabilir (Akiba ve Freiser 1982, Keeney ve ark 1984).

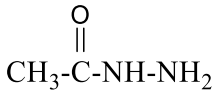
Oksim ve türevlerine, sürekli olarak yeni bir kimyasal grup eklenmektedir. Bu yüzden oksimler, başta sağlık olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Bu amaçla, yapısında karbonil grubu bulunduran bazı oksimler ve bazı asetat türevleri, analjezik (ağrı kesici) ve anti-inflamatuar (iltihabi reaksiyonu önleyen madde) olarak kullanılmaktadır. Örneğin, Li ve ark., (2002), 2,3-difenilsikloprop-2-en-oksimi bu gruba ait bir ilaç olarak sentezlenmişlerdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu, bazı oksim bileşiklerinin ise antimikrobiyal etkiye sahip oldukları belirlenmiştir ((Kurtoğlu ve ark 2008, El-Sherif 2009).

2-Propilbenzaldehid oksim tarımda, insektisit (böcek öldürücü) olarak (Yu ve ark., 2004), oksim ve oksim-eter bileşikleri ve siyazofamid adlı oksim türevi maddeler fungisit (mantar öldürücü) olarak kullanılmaktadır (Ohshima ve ark 2004). Propan tetramer ve propan trimer oksimler, parfüm üretiminde, çiçek kokulu parfüm bileşenleri olarak, yine isobütilaldehid oksim, 2-metilbütilaldehit oksim ve izovaleraldehitl oksimler ise doğada yetişen Hedychium Coronarium bitkisinin kokusuna benzer bir koku meydana getirmek için kullanılmaktadır (Toyoda ve ark., 1993).

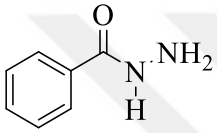
2. HİDRAZİTLER VE HİDRAZONLAR

2.1.Hidrazitler

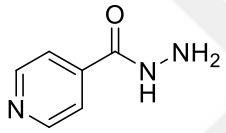
Hidrazitler veya asit hidrazitler, birçok alifatik, aromatik veya heterosiklik gruba sahip ve R-CONHNH$_2$ genel yapısına sahip bileşiklerdir. Hidrazitlerin isimlendirmeleri genelde türedikleri asitlerin açil köklerine göre yapılır. Aşağıda bazı örnekler ve isimlendirmeler verilmiştir.



Asetik asit Hidrazit; Asetohidrazit; Asetilhidrazin

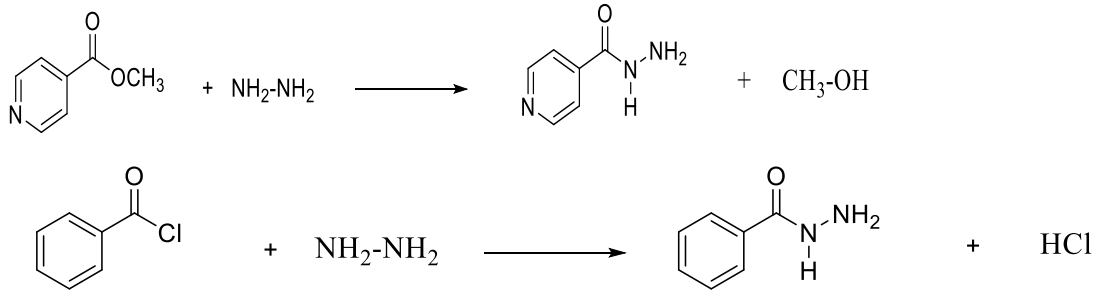


Benzoik asit hidrazit; Benzoil hidrazit; Benzohidrazit; Benzoil hidrazin, Benzhidrazit



İzonikotinik asit hidrazit; İzonikotinil hidrazin; 4-Piridin karboksilik asit hidrazit; İzoniazid (ticari adı Nydrazit)

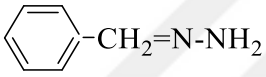
Hidrazitler; genel olarak karboksilik asitler, esterler, asit klorürler, anhidritler, laktonlar, amitler ya da nitrillerin, hidrazin veya sübstitüe hidrazinler ile reaksiyonu sonucu sentezlenirler. Ancak burada esterlerin hidrazin ile olan reaksiyonları tercih edilmektedir. Ayrıca hidrazonların uygun ortamda indirgemesi ile de elde edilmektedirler. Bunun yanında birçok karmaşık reaksiyonlar yoluyla da hidrazit ve türevleri sentezlenebilmektedir.



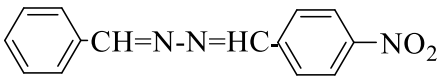
Hidrazitler organik sentezlerde yaygın olarak kullanılan önemli ara bileşiklerdir. Yapılarındaki aktif $–NH_2$ grubundan dolayı aldehit veya ketonlar ile veya bazı uygun yapılar ile kolay reaksiyon verebilmektedirler. Bunların en önemli reaksiyonlarından biri hidrazon oluşturmalarıdır.

2.2. Hidrazonlar

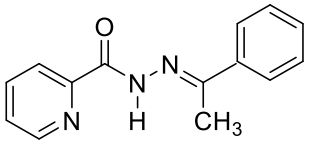
Hidrazonlar, Schiff bazlarının özel bir sınfı olup, $R_2C=NNH_2$genel formuna sahip önemli organik bileşiklerdir. Yapılarında birbirine bağlı iki azot atomu bulundurmalarından dolayı iminler, oksimler, v.b. Schiff bazı üyelerinden ayrılırlar. Hidrazonlar yapılarındaki $–NHNH_2$ grubundan dolayı, organik sentezlerde ve ilaç kimyası üretiminde için vazgeçilmez bileşiklerdir. Aynı zamanda, spektrofotometrik reaktif olarak da kullanılırlar. Özellikle, analitik kimyada hidrazonların oluşumu reaksiyonu ile, karbonil grubu içeren bileşiklerin izolasyonu, tanınması ve kantitatif analizinde yaygın olarak kullanılırlar (Singh ve ark., 1982). Hidrazonların isimlendirilmelerime ait bazı örnekler aşağıda verilmiştir.



Benzal hidrazon

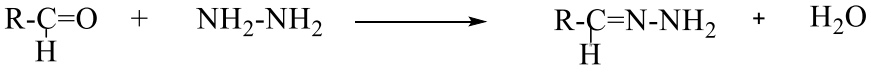


p-Nitrofenilbenzalhidrazon



N'-(1-fenilethiliden)piridin-2-karbohidrazit

Hidrazon bileşikleri, genellikle stokiyometrik oranlarda aldehit veya ketonların, hidrazit bileşiklerinin reaksiyonlarından sentezlenmektedir.

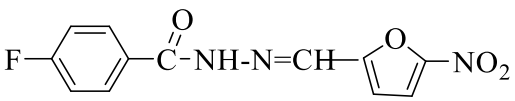


2.3. Hidrazit-Hidrazon Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri

Hidrazit-hidrazon türevleri, antibakteriyal, antitumor, analjezik (ağrı kesici), antienflamatuvar (iltihap), antikonvülsan (epilepsi), antidepresan ve antiviral (virüs) aktivite gibi çok geniş farmakolojik etkinliğe sahip bileşiklerdir (Kumar ve ark 2010). Fizyolojik olarak birçok hidrazon türevinin antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Özellikle bazı aril hidrazonlarının etkili olduğu belirlenmiştir. Bunun ana sebebinin arilhidrazonların hücrede bulunan geçiş metalleri ile kararlı kompleksler oluşturması ile açıklanmıştır. Ayrıca hidrazonlar herbisit, insektisid, nematosit, rodentisit ve bitki büyüme regülatörü olarak da etkili olduğu görülmüştür.

Günümüzde bulaşıcı hastalıklar her geçen gün yaygınlaşmaktadır. Buna bağlı olarak dirençli bakteri türlere karşı aktif antibakteriyal ajanların geliştirilmesi de büyük önem kazanmıştır. Özellikle metisilin direncli *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermis,* vankomisin-direncli *Enterococcus* gibi Gram (+) türlerine karşı orijinal antimikrobiyal ajanların araştırılması artmıştır (Teke, 2011). Bu konuda birçok çalışma mevcuttur. Örneğin, Kumar ve ark., (2010), sentezledikleri benziliden hidrazit türevlerinin Gram-pozitif *S. aureus*, *B.subtilis*, Gram (-) *E. coli* bakterilerine karşı *in vitro* antibakteriyal aktivitelerini incelemişlerdir. Ayrıca bu maddelerin *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* mantarlarına karsı antifungal aktivitelerini de incelemişlerdir. Bu benziliden hidrazit bileşiklerinden kloro ve nitro grubu taşıyanların en çok aktiviteye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.

Rollas ve ark., (2002), 4-florobenzoik asit hidrazitinden yola çıkarak, yeni hidrazon türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*'e karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir. Ayrıca sentezledikleri 4-floro-*N*'-[(5-nitro-2-furanil)metiliden]benzohidrazit bileşiğinin, *S. aureus*'e karşı referans ilaç olarak kabul edilen seftriakzon ile aynı aktiviteyi gösterdiğini belirtmişlerdir.



3. BAKTERİLER VE ÖZELLİKLERİ

Bakteri, tek hücreli mikroorganizma grubundan olup, dünyanın her yerinde (yer kabuğunda, deniz suyunda, okyanusun derinliklerinde, deride, bağırsaklarda vb.) yaygın olarak bulunurlar. Bakterilerin varlığı deneysel olarak ilk defa 1673 yıllarında Antonie van Leeuwenhoek (Lövenhuk) tarafından gözlenmiş ve şekilleri açıklanmıştır (Fredrickson ve ark 2004). Bakteriler, yeryüzünde hayatın devamı için birçok biyokimyasal reaksiyonun gerçekleşmesinde görev alırlar. Bunların en olumsuz yönleri, bazılarının hastalıklara yol açmasıdır. Bununla beraber tabiatın dengesinin korunması açısından, bu yönlerinin bile yararlı olduğu öne sürülmektedir.

İnsan vücudunda bulunan bakteri sayısı, insan hücresi sayısının yaklaşık on katı kadar olduğu tahmin edilmektedir (Sears 2005). Bunların büyük bir kısmı bağışıklık sisteminin koruyucu etkisiyle zararsız hale getirilir. Bununla beraber bazı bakteriler, kolera, frengi, şarbon, cüzzam, veba vb. hastalıklara, özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde genelde antibiyotikler kullanılır (Ishige ve ark 2005).

Bakterileri (mikroorganizma) yararlı ve zararlı olarak sınıflandırmak pek mümkün değildir. Bununla beraber, insanların denetim altında olmak üzere yararlı olan bir mikroorganizma başka bir yerde zararlı olabilir. Örneğin, sirke yapımında kullanılan bakteri şarap fabrikasına bulaşırsa, tüm şarabı sirke haline getirebilir. Genetik çalışmalarda kullanılan mikroorganizmalardan bazıları patojen özelliği taşırlar. Buna bağlı olarak insanları, hayvanları ve bitkileri hastalandırırlar ve öldürürler. Yine gıdaların bozulmasına sebep olarak hem hastalığa hem de ekonomik kayıplara neden olurlar. Günümüzde mikroorganizmaların pek çok faydası vardır. Çeşitli gıdalar (yoğurt, kefir, süt ürünleri, alkollü içecekler, sirke, boza, sos gibi ürünler ve ekmeğin mayalanması) bakteriler ile elde edilir. Çeşitli endüstriyel ürünler (alkol, aseton, vb.) mikroorganizmalar yardımıyla üretilir. Yine atık su arıtımında, değerli bir organik madde olarak ortaya çıkan çamurun parçalanmasında yine mikroorganizmalar kullanılır. Biyogaz reaktörlerinde yine mikroorganizmalardan yararlanılır. Genetik pek çok çalışmada mikroorganizmalardan yararlanılır.

3.1. Bakterilerin Genel Özellikleri

Canlıların en küçük yapı taşı ve işlevsel birimi hücredir. Hücreler, yapılarına göre *prokaryot ve ökaryot* hücre olmak üzere iki grup altında incelenir. Prokaryotik hücre (ilkel çekirdekli); belirgin bir zarla çevrili çekirdeği ve zarla çevrili organeli bulunmayan yapılardır. Kalıtım materyali sitoplazma içerisinde dağılmış olarak bulunur. Prokaryot canlıların hepsi tek hücrelidir. Ökaryotik hücre (gelişmiş çekirdekli hücre): Zarla çevrili çekirdeğe ve zarlı organellere sahip hücrelere denir. Öglena, amip, algler, mantarlar, bitkiler ve hayvanlar ökaryotik hücre yapısına sahiptir.

Bakterilerin, büyüklükleri 0,1-10 mikrometre (μm) arasında olup, mikroskop ile bakıldığında görülebilirler. Bakteriler o kadar yaygındır ki, hemen hemen dünyamızda bulunmadığı yer yoktur denilebilir. Özellikle, ılıman şartlarda organik atıkların bulunduğu yerlerde ve sularda yaşarlar. Bununla beraber, -90 ºC'de buzullar içinde ve +80 ºC kaplıcalarda yaşayabilen türleri de vardır. Bakterilerin hava ile ve su damlacıkları ile her tarafa taşınabilmektedirler.

Bakteri hücresinin kimyasal bileşimi yaklaşık % 80 su ve % 20 katı maddeden oluşmaktadır. Katı maddenin % 90' ı organik madde ve % 10' u da inorganik (P, S, Fe, Na, K gibi mineral) madde oluşturur. Hücre polimerinin yapısını % 50 protein, % 20 hücre duvarı, % 10 - 20 RNA, % 10 lipid ve % 3-4 DNA oluşturur. Bakteri proteinlerinde hemen hemen bütün aminoasit çeşitleri bulunur. Bakterilerin türüne göre sahip oldukları proteinler farklılık gösterir. Bu farklılıklarından faydalanılarak bakteri türleri birbirinden ayırt edilebilir (Arda 1981). Bakterilerdeki proteinlerin büyük bir kısmı lipitlerle veya karbonhidratlarla bağlı halde bulunur.

3.2. Bakterilerin Sınıflandırılması

Bakteriler çeşitli özellikleri bakımından sınıflandırmaları *şekilleri, beslenmeleri, oksijen ihtiyaçları ve boyanmalarına* göre 4 çeşit olarak yapılır.

3.2.1 Şekillerine Göre

Bakteriler ışık mikroskobunda incelendiğinde başlıca dört şekilde görülürler.

a) Çubuk şeklinde olanlar*(Bacillus, Pseudomonas)*:Bunlar silindirik ve düz yapıya sahiptirler. Tek tek veya birbirlerine yapışmış halde bulunurlar. *Escherichia* ve

Corynebacterium bu yapıda olup, genel olarak tifo, tüberküloz ve şarbon hastalığına sebep olurlar.

b) Yuvarlak olanlar *(Coccus):* Bunlar bilye şeklinde, küresel yapıya sahiptirler. Bunlara örnek olarak zatürre etmeni *Streptococcus Pneumonia* ve bel soğukluğuna neden olan *Neisseria gonorrhoeae* bakterileri örnek olarak verilebilir.

c) Spiral olanlar *(Spirullum):* Vida şeklinde, kıvrımlı bakterilerdir. Bunlara *frengi* bakterileri örnek verilebilir. Yine dişlere yerleşen Spiroketler bu şekil bakterilerdir.

d) Virgül şeklinde olanlar *(Vibrio)*: Bu bakteriler virgül şeklinde, tek kıvrımlı çubuksu haldedirler. Bunlara örnek olarak insanlarda koleraya neden olan *vibrio cholerae* bakterisi örnek verilebilir.

3.2.2. Beslenmelerine Göre

Bakterilerin bir kısmı ototrof olup, fotosentez veya kemosentez yaparak yaşarlar. Bakterilerin çoğunluğu ise heterotrof olup, saprofit veya parazit olarak yaşarlar.

a) Saprofit Bakteriler: Bakterilerin çoğunluğunu oluştururlar. Bu bakteriler besinlerini bulundukları ortamlardan hazır olarak alırlar. Genellikle nemli, ıslak ve çürükler üzerinde yaşarlar. Bu bakteriler bulundukları ortama salgıladıkları enzimler ile bitki ve hayvan ölülerini basit organik maddelere parçalayarak, çürümelerini sağlarlar. Bu bakteriler, dünyada madde dönüşümünde önemli rol oynadıklarından, hayatın devamı için gereklidir.

b) Parazit Bakteriler: Bunlar besinlerini üzerinde yaşadıkları canlılardan temin ederler. Çünkü bunların sindirim enzimleri yoktur. Bu bakterilere, kalın bağırsağımızda bulunan *Escherichia coli* en iyi örnektir. Bazı parazit bakteriler (patojen bakteriler) ise üzerinde bulunduğu canlının (konak) hastalanmasına sebep olabilirler.

c) Fotosentetik Bakteriler: Bu bakterilerin sitoplazmalarında serbest klorofil bulunur. Fotosentez reaksiyonlarında elektron kaynağı olarak H_2O yerine H_2S ve H_2 kullanırlar.

d) Kemosentetik Bakteriler: Bu bakteriler maddenin dönüşümü için oldukça önemlidirler. Bazı inorganik maddeleri oksitleyerek, bitkiler için gerekli mineral tuz oluşumunu sağlarlar. Bu reaksiyonlar esnasında kimyasal enerji çıkar ki, bu enerjiyle CO_2

indirgemesi yapılarak besinlerini sentezlerler. Bu sentez için ışık ve klorofil gerekli değildir.

3.2.3. Solunumlarına Göre

Bakteriler solunumlarına göre aerobik, anaerobik ve fakültatif olmak üzere üç gruba ayrılırlar.

a) Aerobik Bakteriler:

Bunlar sadece oksijenli ortamda yaşarlar. Zatürree ve yoğurt bakterisi gibi bakteriler bu gruba dahildir. Bunlarda mitokondri olmadığı için solunum hücre zarının iç kısmındaki kıvrımlarda (mezozom) gerçekleştirilir.

b) Anaerob Bakteriler:

Bu bakteriler sadece oksijensiz ortamda yaşarlar. Oksijen (O_2) bu bakterilerde zehir etkisi yapar. Bunlar organik besinleri parçalayarak enerjilerini elde ederlerken oksijen kullanmazlar. Bu bakteriler havasız yerlerde de (Konservelerde olduğu gibi) yaşayarak çoğalırlar. Örnek olarak Clastrodium tetani (tetanos bakterisi) verilebilir.

c) Fakültatif Anaerob Bakteriler:

Hem oksijenli hem de oksijensiz solunum yapan bakterilerdir. Normal olarak oksijensiz ortama uyum sağlamış olmasına rağmen, geçici olarak oksijenli ortamda kısa süre yaşayabilenlere "Geçici Aerob Bakteriler" denir. Aynı şekilde bazı aerob bakterilerin oksijensiz ortamda yaşayabilenlere "Geçici Anaerob Bakteri" denir.

3.2.4. Boyanmalarına Göre

Bu sınıflandırma 1884 yılında, Danimarkalı bakteriyolog Christian Gram tarafından geliştirilmiştir. Bu nedenle bilim adamının adıyla “ gram boyama yöntemi” olarak anılır. Bu metoda göre, boyanabilen bakterilere gram (+), boyanmayanlara ise gram (-) bakteriler denir.

Gram boyama tekniği, mikrobiyolojide çok kullanılan bir yöntemdir. Gram boyama tekniğine göre mikroskopta mor görünen mikroorganizmalar gram pozitif (*Staphylococcus aureus, Bacillus anthracis*), pembe görünenler ise gram negatif (*Brucella abortus, Escherichia coli*) olarak değerlendirilirler.

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.

Bakterilerin farklı renkte gözlenmesini nedeni; gram-pozitif olarak adlandırılan bakterilerin hücre duvarı, gram-negatiflere göre çok daha kalındır ve bol miktarda peptidoglikan maddesini içerir. Gram (-) bakterilerin hücre duvarı ise daha ince ve daha kompleks bir yapıdadır. Ayrıca, gram (+) bakteriler gram (-)' lere göre daha düşük pH değerine sahiptirler ve bu yüzden bazik boyalara karşı ilgileri vardır (Brock ve ark., 1984).

3.3. Bakterilerin Üremeleri

Bakterilerin üremesi genel olarak *Eşeysiz (bölünerek), Eşeyli ve Sporlanma Üreme* olmak üzere, değişik şekillerde olabilmektedir.

a) Eşeysiz (Bölünerek) Üreme: Bütün bakteri türlerinin esas üreme şekli eşeysiz üreme şeklindedir. Bakteriler, su, besin maddesi ve sıcaklığın uygun olduğu ortamlarda ikiye bölünerek hızlı üreme yaparlar. Yapılan bazı araştırmalara göre bakteri topluluklarının sayısı her 9,8 dakikada ikiye katlanabilmektedir. Bununla beraber artış hızı zamanla düşer. Çünkü zamanla ortamın sıcaklığı artar, besin maddeleri tükenir, buna bağlı olarak ortamda asitler ve CO_2 birikimi artar.

b) Eşeyli Üreme (Konjugasyon): Bakterilerde eşeyli üreme şekli bazı özel bakterilerde görülür. Bakterilerde eşeyli üreme, DNA aktarımı sayesinde oluşur. Bu üreme şekline aynı zamanda konjugasyonla üreme de denir. Eşeyli üremede, iki ayrı ferttin veya aynı fertten meydana gelen eşey (cinsiyet) bakımından farklı iki üreme hücresinin birleşip, gelişmesi ile oluşan üremedir. Bu üreme şeklinde bakteri sayısı artmaz; sadece tür için kalıtsal çeşitlilik sağlanır. Böylece bakteriler bağışıklıklarını birbirine aktarabilir ve bakteriler direnç kazanır.

c) Sporlanma: Bazı bakteri türleri, yaşadıkları ortam şartları bozulunca endospor oluşturarak yaşamaya çalışırlar. Ortam şartlarının normale dönmesiyle çeper çatlar, endospor gelişerek normal bakteriyi meydana getirirler. Bu endospor hallerinde metabolik faaliyetleri minimum seviyededir. Bu nedenle 60 yıl canlı kalan bakteri sporları tespit

edilmiştir. Yine bu sporlar yetersiz besin, yüksek ısı, kuraklık ve soğuk gibi olumsuz şartlardan etkilenmezler.

3.4. Bakterileri Etkileyen Faktörler

Mikrobiyolojide bakterilerin üremesi, faaliyetlerinin durdurulması ve öldürülmeleri büyük önem taşır. Bakterilerin üretimleri birbirlerinden farklı olduğu gibi öldürülmeleri de farklı yollarla olmaktadır. Bakteriler üzerine birçok fiziksel ve kimyasal olay ile diğer bazı faktörler etkilidir. Bu faktörlerin bazıları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

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

Isı ve Işık: Bakteriler kendi türlerine özgü optimal ısı derecelerinde üremelerini devam ettirirler. Düşük sıcaklıklarda mikroorganizmaların üremelerini genellikle durdururken, yüksek ısı derecesinin üzerinde sıcaklık artışına bağlı olarak ölümler meydana gelir. Radyasyon genellikle bakterilerin genetik yapısına etki ederek ölümlerine veya mutasyona uğramalarına sebep olur. Özellikle, uv, α, γ ve katod ışınları ile ultrasonik vibrasyonlar zarar verir.

Su ve Nem: Mikroorganizmaların yapılarının % 75-90'ı sudur. Bu yüzden kuru ortamlarda yapılarındaki suda meydana gelen kayıplar onların faaliyetlerini olumsuz yönde etkiler. Bunların üremeleri sırasında ihtiyaçları olan besin maddelerinin suda çözünmüş olması gerekmektedir. Ortamda yeterli miktarda su veya nem olmazsa üremelerinde yavaşlama ve hatta ölümler görülür (Erganiş 1994).

Kimyasal Faktörler: Bakterilerin yaşama ve üremelerine kimyasal maddelerin etkisi oldukça fazladır. Özellikle, ortamın pH'ı, oksijen, karbondioksit, hidrojen, azot, ortamın indirgenme-yükseltgenme potansiyeli, besi yerinin pH' sını ayarlamakta kullanılan tampon maddeler ile ortamda bulunan antibiyotik ve dezenfektanlar etkilidir.

pH'nın Etkisi: Bakterilerin yaşaması, özellikle üremeleri için besi yerinin pH'ı belirli sınırlar içinde yani 7,0-7,3 arasında olmalıdır. Bakterilerin üreme sonrası ortamın pH'ı kullanılan besin maddelerine göre farklılık gösterir. Örneğin: besi yerinde bulunan protein ve organik asitlerin bozulmaları sonucu, NH_3 ve alkali özellikteki maddelerin artmasına bağlı olarak ortamın pH'ı bazik, karbonhidratların bozulmaları sonucunda ise,

asit karakterli maddelerin artmasına bağlı olarak ortamın pH'ı asidik hale dönüşür.

Oksijenin Etkisi: Bakterilerin çoğalmalarında ortamın oksijeni, buna ihtiyaç duyanlara olumlu etki yaparken, oksijensiz ortamda çoğalanlara toksik etki yapmaktadır. Bazı bakteriler ise her iki ortamda da çoğalabilmektedirler (Erganiş 1994).

Kimyasal Maddelerin Etkisi: Bir ortamın tüm canlı mikroorganizmalardan temizlenmesi işlemine sterilizasyon denir. Sterilizasyon fiziksel, kimyasal ve mekanik işlemler uygulanarak yapılabilmektedir. Doğada bulunan patojen olan ve patojen olmayan bakterilerin faaliyetlerinin durdurulması veya öldürülmeleri üzerine bazı kimyasal maddeler oldukça etkilidir. Günümüzde bu amaçla, asitler, bazlar, alkoller, fenoller, sodyum azid, ağır metal iyonları, okside edici ajanlar ve deterjanlar kullanılmaktadır.

Asit ve bazların etkileri suda olan ayrışma derecelerine bağlıdır. Bu tip maddeler bakterilerin hücre duvarını ve stoplazmik membranlarını bozarak etki gösterirler. Örneğin, sirke eski yıllardan beri mikrop öldürücü olarak kullanılmıştır. Yine midede bulunan HCl vücut için önemli bir dezenfektandır. Yine, benzoik asit ve türevleri ile borik asit vücutta kullanılabilen dezenfektan maddelerdir.

Alkollerden özellikle, etil alkol ve izopropil alkol, %75 metil alkol + %3 HCl karışımları dezenfektan olarak kullanılmaktadır. Bunların yanında Cl_2 gazı, sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit, potasyum permanganat gibi birçok ajanlarda dezenfektan olarak kullanılmaktadır. Klor pH'ı 6,0-8,0 olan ortamlarda en iyi etkiyi gösterir. Özellikle proteinlerin ve yağların aktivitesini bozarak etkili olur (Erganiş 1994).

3.5. Deneyde Kullanılan Bakteriler

Bu deneyde kullanılan bakteri türleri ve özellikleri aşağıda kısaca verilmiştir.

Staphylococcus aureus *(S. Aureus)**:*** Sporlaşmayan, gram (+) grubundan bir bakteridir. Boyutları 0,5-1,5 μm çapında tekli çiftlerden oluşmuş kısa zincirler halinde bulunurlar ve mikroskopta düzensiz salkımlar şeklinde görülürler. *Staphylococcus aureus* sıcağa dayanıklı bir bakteridir. Sarı pigmentli bir tür olup, genellikle çıban, sivilce, zatürree, menenjit gibi patolojik hastalıklarla ilgilidir (Kloos ve Jorgensen, 1985). *S.aureus*, tüm dünyada toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan en önemli

etkenlerden biridir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) enfeksiyonları giderek artan oranlarda rapor edilmektedir.

Staphylococcus epidermidis *(S. Epidermidis)***:** Staphylococcus cinsi altındaki Micrococcaceae ailesi içerisinde sınıflandırılır. Spor oluşturmayan, hareketsiz, gram pozitif kok şeklinde bir bakteridir. 0.8-1.0 μm çapında; çift veya tetradlar halinde, zaman zaman tek hücrelerden de meydana gelir. Katalaz-pozitif ve koagülaz-negatif özelliktedir (*staphyloccus aureus* koagülaz pozitiftir) ve zaman zaman insan ve hayvan cildinin mukoz membranlarında görülür. *Staphylococcus epidermidis* insan vücudunun dış ortamla temas eden yüzeylerinde özellikle deride, kommensal olarak bulunan normal flora bakterisidir. Günümüzde immün sistemi baskılanmış hastalarda, hastane infeksiyonlarına en sık neden olan bakterilerden biri olarak kabul edilmektedir. Biyofilm oluşturma özelliği, bu infeksiyonlarda başlıca patojenite faktörü olarak rol oynamaktadır (Eryılmaz ve Gürpınar 2017).

Bacillus cereus *(B. Cereus)**:***Endospor oluşturan, gram (+) bakterileri türündendir. *Bacillus cereus*; toprak, su, süt ve süt tozunda yaygın olarak bulunan, aerop sporlu bir bakteridir. Yapısı çomakcık şeklinde olup, 3-5 μm boyunda, 1-1,2 μm eninde, düz veya hafif kıvrık, kısa ve bazen uzun zincirler oluşturur. Üreme ısıları 28-35 ºC arasında olmakla beraber, 10-48 ºC arasında da üreyebilmektedirler.

Endospor üretebilme yeteneği, besin seviyeleri, sıcaklık ve su etkinliği bakımından sürekli değişen toprağı kendine yer edinmiş bir mikroorganizma için oldukça avantajlıdır. Bu yüzden dünya üzerindeki varlıklarını uzun süre devam ettirebilirler. Endosporlar kaynatma, yüksek ısı gibi bazı sterilizasyon yöntemleri ile her zaman yok edilemezler. Çünkü bu yapılar çok dayanıklı oldukları için belirli koşullarda bile yok edilemeyebilirler.

Enterococcus faecalis: Enterokoklar tek tek veya çift olarak kısa zincirler halinde bulunan Gram pozitif koklardır. Fakültatif anaerob bakterilerdir. Morfolojik olarak streptokoklardan ayrılmaları zordur. Kanlı jelöz agarda koloniler büyükçe, gri renkli, parlak, buğulu görünümdedir. 10-45 °C arasında üreyebilir. Bu fakültatif anaeroblar, aşırı pH, sıcaklık ve tuz konsantrasyonları dahil olmak üzere çeşitli çevresel koşullara karşı oldukça toleranslıdır. Enterokoklar sağlıklı bireylerde patojenik değildir ancak duyarlı

konakçılarda enfeksiyona neden olabilirler ve hastanede edinilen enfeksiyonların sık görülen nedenleridir (Ch'ng ve ark 2019).

***Escherichia Coli** (E. Coli):* Koli basili olarak bilinen *Escherichia coli* memeli hayvanların kalın bağırsağında yaşayan bakteri türlerindendir. Bu bakteri bağırsakta yaşadığı için, *E. coli* 'nin atık sularda varlığı, dışkı kirlenmesinin bir belirtisidir. *Escherichia coli* memeli hayvanların bağırsaklarında ve vücut sıcaklığında çoğalırlar.

Escherichia coli, çubuk şeklinde olup, boyutları 1-2 µm uzunluğunda ve 0.1-0.5 µm çapındadır. *E. coli* Gram (-) bir bakteri olduğundan endospor oluşturmaz, pastörizasyon veya kaynatma ile ölür.

Atık su arıtım sahasında *Escherichia coli'nin* tespiti su kirliliğinin bir göstergesidir. *E. coli* genelde zararsız olmasına rağmen, bazı tipleri insana geçtiklerinde, başta ishal olmakla üzere, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit, peritonit, septisemi, vb. hastalıkları yapabilirler. Ayrıca *E. coli* 'nin, tavuk, dana ve başka hayvanlarda da hastalık yapabildiği gösterilmiştir.

***Klebsiella Pneumoniae** (K. Pneumoniae):* gram negatif, kendiliğinden hareketi olmayan ve kapsül içerisinde fermantasyon yapabilen bir bakteri türüdür. Klinik olarak, Klebsiella sınıfının enterobacteriaceae şubesinin bir üyesidir. Bu bakteri, normal olarak toprakta bulunur ve soylarının %30'u azot fiksasyonu ile aneorob olarak yaşamlarını sürdürürler. Diazotrof olarak serbestçe yaşayabilen bu bakteri, azot fiksasyonu için oldukça önemlidir ve tarım ürünlerinin verimliğinde çok önemli rol üstlendiği görülmüştür (Riggs ve ark 2001). Normal flora olarak ağız, deri ve bağırsakta olmasına rağmen, eğer akciğere bulaşırsa yıkıcı hasarlara neden olmaktadır (Ray ve Ryan 2010).

3.6. Kimyasal Bileşiklerin Antibakteriyel Özelliklerinin Belirlemesi

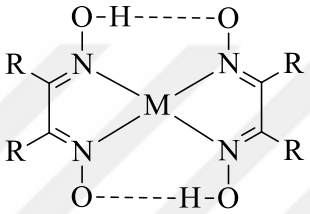
Kimyasal bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesi genel olarak Disk Diffüzyon, Çukur Agar ya da tüp dilisyon (Fredrickson ve ark) yöntemi ile yapılmaktadır. Bu yöntemde, üzerinde çukurlar açılmış olan besi yerine bakteri ekilir ve açılan çukurlara denenecek maddeler çözelti halinde ilave edilir. İnkübasyon'dan sonra ilave edilen madde kemoterapötiğin etkisine göre çukurun etrafında bir inhibisyon alanı (zon) oluşur ve alanları bir cetvel yardımıyla milimetrik olarak ölçülür. İnhibisyon alanının çapı antimikrobiyal etki ile orantılıdır (Bilgehan, 1992). Disk Diffüzyon metodunda ise, bu

amaç için üretilmiş emme kapasitesi yüksek olan boş kağıt diskler kullanılır. Bunun için önce kimyasal maddelerin belirli konsantrasyonlarda hazırlanmış çözeltileri bu disklere emdirilir ve sonra bu diskler ekilen bakterinin bulunduğu ortama yerleştirilir. Kimyasal maddelerin bakteriler üzerine etkileri oluşan inhibasyon alanlarının çapları ölçülerek tespit edilir (Bauer 1966).

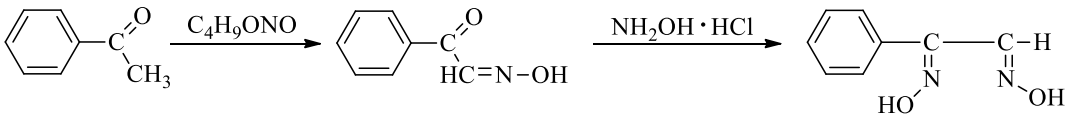
Minimum inhibisyon konsantrasyonunda ise bir dizi tüp alınarak, birincisine çalışılan maddenin yoğun konsantrasyonu hazırlanır. Sonra diğer tüplere seyreltme yoluyla çoktan aza doğru değişik konsantrasyonlar hazırlanır. Daha sonra her tüpün üzerine belirli miktarlarda standart mikroorganizmalar ilave edilir. İnkübasyon süresi sonunda, üremenin olup olmadığı tüpteki bulanıklılıktan anlaşılır. Bu metodda üremenin oluşmadığı en düşük konsantrasyon minimum inhibisyon konsantrasyonu olarak kabul edilir (Bilgehan, 1992). Son yıllarda bu yöntem prensibiyle hareket eden ancak çok daha az miktarlarda besiyeri ve test maddesine ihtiyaç duyan bir yöntem olan *mikrodilüsyon broth* metodu kullanılmaya başlanmıştır. Bu metotta, ticari olarak geliştirilmiş 96 veya daha fazla kuyucuğa sahip mikrotitrasyon plakları kullanılmaktadır. Bu kuyucuk serilerinde madde dilüsyonları hazırlanmakta ve az miktarda kültürün ilavesiyle, madde ve mikroorganizma etkileştirilmektedir. İnkübasyon süresi sonunda gözle görünür üremeyi engelleyen en düşük antimikrobik ilaç yoğunluğu saptanır (MİK) ve (µg/mL) şeklinde ifade edilir. Bulanıklık gözle değerlendirildiği gibi özel bulanıklık okuyucular kullanmak suretiyle spektrofotometrik olarak veya redoks indikatörleri kullanarak kolorimetrik olarak değerlendirilebilir. Bu yöntemin avantajı, küçük hacimlerde madde ve besiyeri ile çok sayıda mikroorganizma suşunun, basit ve ucuz bir şekilde test edilmesine olanak sağlamasıdır (Sevgi 2010).

4. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Oksimler ile ilgili ilk ciddi çalışma, 1905 yılarında L. Tschugaeff tarafından, dimetil glioksimin Ni(II) ile verdiği kompleks yapılarını inceleyerek, önemli bir çalışma başlatmıştır. Bu yüzden daha sonraki yıllarda da oksimler üzerine yapılan çalışmalar artmış, özellikle dioksimler ve onların metal kompleksleri üzerine çalışmalar oldukça artmıştır.Oksim bileşikleri, şelat oluşturabilmelerinin yanında, biyolojik olarak kendiliğinden parçalanabilme özelliklerinin yanında, fotokimyasal ve biyolojik reaksiyonlarda etki gösterirler. Bu yüzden, eczacılıkta, tarımda, yakıt sanayinde ve birçok alanda doğrudan veya dolaylı olarak kullanılmaktadırlar.

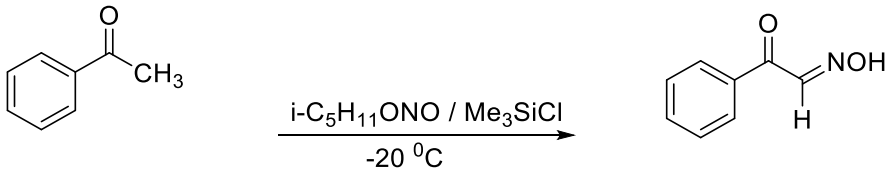


(Burakevich ve ark 1971), aktif metilen grubu bulunduran asetofenondan çıkarak, uygun çözücü ortamında asidik veya bazik katalizörler yardımıyla alkil nitrit ile reaksiyonundan önce izonitrosoasetofenonu (α-keto oksim), sonra bunun, $NH_2OH.HCl$ ile bazik ortamdaki reaksiyonundan fenilglioksimini (*vic*-dioksim) elde etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, fenilglioksimin üç izomerini izole edilerek, yapıları aydınlatılmıştır. Yine, Uçan ve Mirzaoğlu (1990), benzer çalışmayı tekrarlayarak önce fenilglioksimi, sonra bunun klorlanması ile de klorofenilglioksimi elde etmişlerdir. Ayrıca klorofenilglioksimin çeşitli aminler ile reaksiyonundan sübstitüe aminofenilglioksimleri ve bunların bazı metal komplekslerini izole edilmiştir.



(Mohammed ve Nagendrappa 2003), ise benzer çalışmayı sodyum metali kullanmadan yapmışlardır. Burada isonitrosoasetofenon sentezinde mutlak alkol ve Na

metali kullanılmamış, onun yerine izopentilnitritin yanında ve Me_3SiCl kullanılmıştır. Reaksiyon daha kolay ve yüksek bir verim ile gerçekleştirilmiştir.



(Koçak ve ark 2012) yılında yapmış oldukları makalelerinde, asetofenondan önce isonitrosoasetofenonu ve daha sonra bunun hidrazinhidrat ile kondenzasyonundan hidrazo oksim türevini sentezlemişlerdir. Daha sonra bunun 4-klor benzaldehit ve 4-metil benzaldehit ile reaksiyonundan imino-oksimlerini sentezlemişlerdir. Ayrıca bu aldehitlerin hidrazinhidrat ile reaksiyonundan elde ettikleri hidrazonları, isonitrosoasetofenon ile muamele ederek, aynı ürünleri elde etmişlerdir.

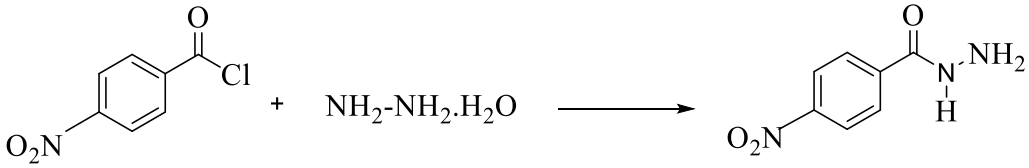
Mohammed, 2017 yılı içersinde tamamladığı Yüksek Lisans tezinde, 4,4'-diasetilbifenil bileşiklerinin önce keto oksimlerini, sonra bunların hidrazinhidrat ile kondenzasyonundan hidrazo oksimlerini ve daha sonra bazı aldehitler ile reaksiyonundan aldo-hidrazano bileşiklerini elde ederek, yapılarını aydınlatmıştır.

(Gray ve Lambert 1948) tarafından yapılan bir araştırmada asetoksim, salisilaldoksim ve *o*-metil benzaldoksim gibi maddelerin *S. aureus* ve *S. typimurium* gibi bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkileri incelenmiş ve en yüksek etkinin asetoksimden elde edildiği bildirilmiştir. Katsuji (1994) bazı oksim (α-klorbenzaldoksim, 1,2-bromoasetaldoksim), glioksim (monoklorogloksim, diklorogloksim) ve diğer bazı maddelerin antibakteriyel etkilerini incelemiş ve bu araştırmasını patentlemiştir. Bu araştırmada antibakteriyel etkilerinin yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Mono ve di halojenlenmiş glioksimlerin mikroorganizmaların üremelerini sınırlayıcı etkileri bulunmuştur. Bu nedenle bu maddeler endüstriyel sularda ve cilt tedavisinde kullanılmışlardır.

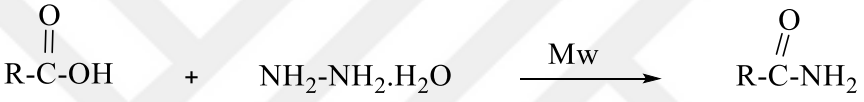
(Breitinger 2002) yayınlamış olduğu makalesinde, ω-doymamış karboksilik asitlerin, hidrazin hidrat ile reaksiyonundan hidrazit türevlerini sentezlemiştir. Yine laktonların hidrazin hidrat ile metanollü ortamda reaksiyonundan, halka açılması sonucu

hidrazit türevi oluştuğunu tespit etmiştir. Ayrıca karboksili asitlerin, kloro asetonitril ile reaksiyonundan, yine hidrazit türevli bileşikleri sentezlemeyi başarmıştır.

(Oruç ve ark 2004) yılında yaptıkları çalışmalarında,4-nitrobenzoilklorürün metanoldeki çözeltisine %99'luk hidrazin hidrat ilavesi yaptıktan sonra geri soğutucu altında ısıtarak, 4-nitrobenzoilhidrazitin sentezini gerçekleştirmişlerdir.

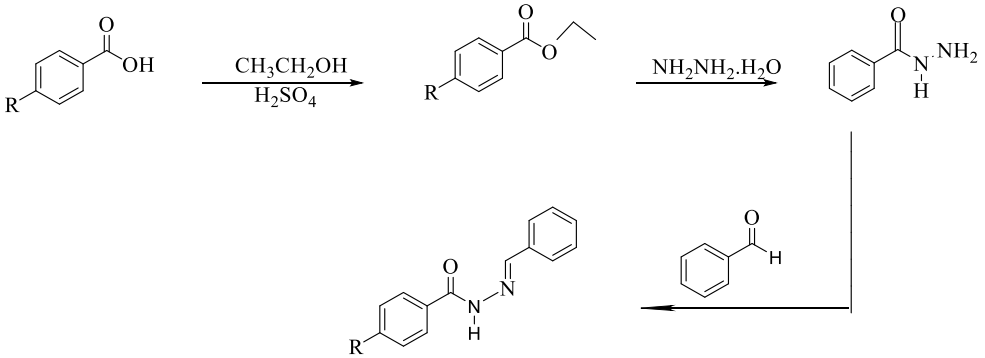


Hidrazitlerin sentezindeki bir diğer yöntem ise mikrodalga tekniğini kullanarak yapılan sentezlerdir. (Saha ve ark 2010) karboksilik asit türevli bileşiklerini, hidrazin monohidratı mikrodalga tekniğini kullanarak çözücü olmadan muamele ederek hidrazit türevli bileşikleri sentezlemişlerdir.



R: C_6H_5-, 4-Cl-C_6H_4-. CH_3CH_2-. CH_3-,

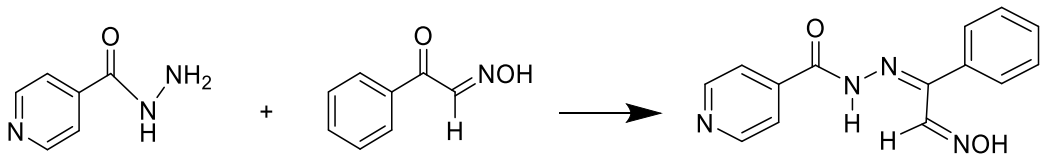
(Tian ve ark 2009) bazı benzoik asit türevlerinden başlayarak, açil hidrazonları sentezlemişlerdir. Bunun için önce benzoik asit türevleri susuz etil alkol ile derişik H_2SO_4 katalizörlüğünde yaklaşık 20 saat geri soğutucu altında ısıtılarak etil benzoat türevlerini elde etmişlerdir. Sonra hidrazit-hidrazon sentezleri için bilinen genel yöntemleri kullanarak, önce hidrazitleri, sonra bunun aldehitler ile kondenzasyonundan açil hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Yine bu çalışmada elde edilen bileşiklerin antiviral ve HIV etkilerini araştırmıştır.



İzonikonitik asit hidrazit (İzoniazit) özellikle tüberküloz tedavisinde kullanılan bir etken madde olduğu bilinmektedir. Bu bileşik üzerinden sentezlenen birçok hidrazit-hidrazon türevlerinin, izoniazit kadar antitüberküler aktivite gösterdiği birçok araştırmacı tarafından tespit edilmiştir. (Scior ve Garces-Eisele 2006), sentezledikleri bazı hidrazit-hidrazon türevlerinin, hidrazitlerden daha az toksik olabileceğini, hidrazit yapısında bulunan -NH_2 grubunun bloke edilmesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

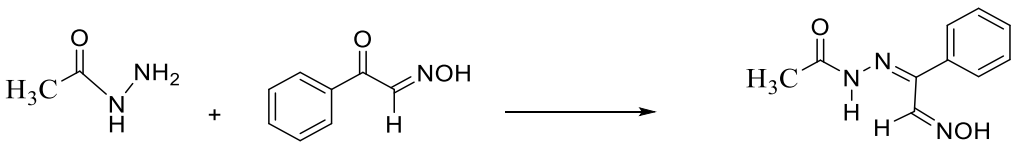
(Gup ve Giziroğlu 2006), izonitrosoasetofenon anranoilhidrazonu (H_2L); antranoilhidrazin ile izonitrosoasetofenonun etil alkoldeki çözeltisi karışımına asetik asit damlatarak, 4 saat geri soğutucu altında ısıtsrsk elde etmişlerdir. Bir gün sonra oluşan kristalleri, az miktarda soğuk etanol ve dietil eter ile yıkanmışlardır. Bu bileşiğin çeşitli çözücülere karşı çözünürlüğü belirlenmiştir. Ayrıca, Açilhidrazoneoksim ligandının (H_2L), bazı katyonlara karşı ekstraksiyon kabiliyeti incelenmiştir. Özellikle bu ligantın Cu(II) iyonuna karşı güçlü bağlanma kabiliyetinin gösterdiği görülmüştür.

(Zülfikaroğlu ve ark 2009) yılındaki makalelerinde, izonikotinik asit hidrazid sıcak susuz etanol içerisinde çözülmüş, üzerine yine susuz etanolde çözülmüş içerisinde izonitrosoasetafenon damla damla ilave edilmiş ve birkaç damla asetik asit ilave edilerek reaksiyon karışımı 7 saat geri soğutucu altında bırakılmıştır. Oluşan beyaz bir ürün süzülerek ayrılmış ve etanol ile yıkanmıştır. Katı ürün sıcak etanolden yeniden kristalize edilmiştir. Reaksiyonu verimi % 40 olarak bulunmuştur.



(Rollas ve Küçükgüzel 2007), biyolojik aktiviteye sahip hidrazit-hidrazon türevlerinin sentezleri ve bunların antibakteriyel, antikonvülsan, antitüberküler, antitümöral, analjezik, antidepresan gibi birçok etkileri hakkında review hazırlamışlardır. Bu review hazırlanırken 79 adet kaynaktan faydalanılmıştır.

(Kaya ve ark 2015) yılında yayınladıkları makalelerinde, asetil hidrazon oksim, [2-(hidroksiimino)-1-feniletiliden]asetohidrazonon'un, Pd(II) ve Pt(II) komplekslerini sentezlenmişler ve yapılarını karakterize etmişlerdir. Bu bileşiğin yapısını DFT hesaplamaları ve bazı spektroskopik teknikler kullanılarak karakterize etmişlerdir.



(Gholivand ve Raheedayat 2004), yapmış oldukları çalışmalarında hidrazitlerin ilaç ham maddesi olarak kullanılmalarının yanında, okzalik asit bis(siklohekziliden hidrazit)'i sentezleyerek, onun bir PVC membran sensörü özelliği gösterdiğini belirlemişlerdir.

Ghosh and Bandyopadhyay, (1985), 3-Hidroksiimino-2-butanon-l-benzoil hidrazonun (ligand); benzoilhidrazid ve biasetilmonoksimin EtOH çözeltisi 3 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtılmıştır. Beyaz kristalli ürünün erime noktası 197 °C olarak ölçülmüştür. Yine bu maddenin pH'a bağlı olarak keto-enol formunda bulunabildiği tespit edilmiştir. Bu ligantın normal olarak tridentat ancak potansiyel olarak tetradentat Cu ve Ni iyonlarına karşı ligasyon davranışı, araştırılmıştır. Cu ve Ni metal kompleksleri, spektral olarak izole edilmiş ve karakterize edilmiştir ve manyetik duyarlılık ölçümleri. Bağlanma yerleri ve komplekslerin olası yapıları da tartışılmıştır.

(Sevgi ve Bedük 2012), bu çalışmalarında, bazı aminokinolinlerin anti-kloroglikoksim ile reaksiyonundan 3 yeni kinolinilglioksim türevleri sentezlenmiştir. Bu yeni bileşikler element analizi, FT-IR ve H-NMR ile karakterize edilmiştir. Beş Gram-negatif ve dört Gram-pozitif bakteri ve bir fungiye karşı antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon ve mikrodilüsyon broth teknikleri kullanılarak ölçülmüştür. Bu çalışma sonunda, MRSA (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*) dahil olmak üzere test mikroorganizmalarına karşı N-(8-hidroksikinolin-5-il)-aminoglikoksim'in orta derecede antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Özhavzalı, 2004 yılında yapmış olduğu Yüksek Lisans tez çalışmasında asetofenondan çıkarak önce fenilglioksimi ve bunun klorlanmasıyla klorofenilglioksimi, sonra bunun çeşitli aminler ile reaksiyonundan sübstitüe aminofenilglioksimlerini sentezlemiştir. Sonra bunların çeşitli metal komplekslerinielde ederek, bunların antibakteriyel, antibiyotik ve bakteri arasındaki ilişkileri incelemiştir.

5. MATERYAL VE YÖNTEM

5.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler (Asetofenon, p-Metilasetofenon, p-Kloroasetofenon, p-Hidroksiasetofenon p-Nitroasetofenon, Benzenhidrazit, İzoniazit, Diklormetan, Kloroform, Etilalkol, Absole etanol, Metilalkol, Triklorometilsilan, İzopentilnitrit, Kalsiyumklorür, Sodyum metali), Fluko, Merck ve yerli firmalardan temin edilmiştir. Ayrıca gerekli olan bazı ara maddeleri laboratuvar şartlarında elde edildi. Deneylerde kullanılan bazı çıkış maddeleri tekrar kristallendirilerek, yine çözücülerin bazıları saflaştırılarak kullanıldı.

5.2. Kullanılan Aletler

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

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

Erime Noktası Tayin Cihazı: Stuars SMP3 melting point, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA.

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

Mikroplaka Okuyucu: BioTek μQuant, S.Ü. Sağlık Hizmetleri MYO-KONYA

Otomatik dispenser: BioTek MicroFill Microplate Dispenser

Otooklav: Nüve OT 4060.

McFarland Densitometer Biosan Den-1

Nüve İnkübatör EN 055

5.3. Biyolojik Çalışmada Kullanılan Materyaller

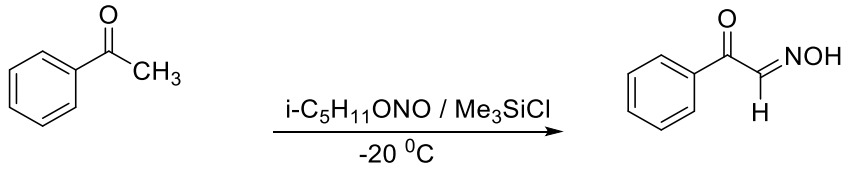
Çalışmada kullanılan mikroorganizmalardan *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Enterococcus faecalis* ATCC 51299, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, bakterileri standart suşlardır ve Selçuk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu kültür koleksiyonundan temin edilmiştir. Müeller Hinton Broth (MHB), Müeller Hinton Agar besiyerleri Merck firmasından Tryptic Soy Broth (TSB) Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

Mikrodilüsyon Broth yönteminde kullanılan 96 kuyucuklu U tabanlı polistiren mikrotitrasyon plakları İsolab firmasından, 8 kanallı mikropipet Socorex firmasından, Klaritromisin (Klacid) Abbott firmasından, Sefazolin (İespor) İ.E. Ulagay firmasından temin edilmiştir.

5.4. Kimyasal Sentezler

5.4.1. İzonitrosoasetofenon Sentezi [A]

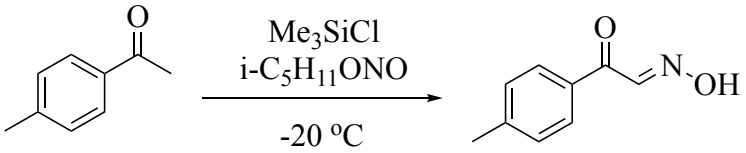
İzonitrosoasetofenon Sentezi [A], literatür bilgilerine göre sentezlendi (Mohammed ve Nagendrappa 2003).



100mL'lik iki boyunlu bir balona, 30 mL diklorometanda çözülmüş 5,95 mL (50mmol) asetofenon konularak -20 ^{0}C'ye kadar soğutuldu. Üzerine yine 10 mL diklorometanda çözülmüş 6.05 mL (55 mmol) Me_3SiCl damla damla 20-30 dakika damlatıldı. Daha sonra 8.35 mL (60 mmol) izopentilnitrit damla damla 15 dakikada ilave edildi. Reaksiyon karışımı önce yeşil, sonra kırmızı renk aldı ve karıştırmaya iki saat devam edildi. Daha sonra çözelti bir behere alındı ve çeker ocak dolapta bir gece bekletildi. Ertesi gün, çözelti su ile birkaç kez yıkandı. $CaCl_2$ üzerinden kurutulan organik kısım üzerine yeterince hekzan ilave edilerek tuz-buz banyosunda çöktürüldü. Oluşan kristaller süzüldü, vakumda kurutuldu ve etilalkol-su (2/1) karışımından tekrar kristallendirildi.

E.n.:132 ^{0}C; (Lit: 125 -129 ^{0}C) **Verim:** % 76

5.4.2. p-Metil-izonitrosoasetofenon Sentezi [B]

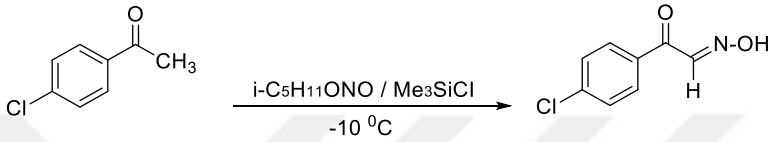


p-Metil-izonitrosoasetofenon Sentezi [B], literatüre göre sentezlendi (Mohammed ve Nagendrappa 2003). Bunun için, 100 mL'lik iki boyunlu bir balon içerisinde 30 mL diklorometanda çözülmüş 6.70 mL (50 mmol) p-metilasetofenon alınarak -15 ^{0}C'ye kadar soğutuldu. Üzerine 10 mL diklorometanda çözülmüş 6.05 mL $(CH_3)_3SiCl$ karıştırılarak

20-30 dakikada yavaş yavaş damlatıldı. Üzerine 8.35 mL (60 mmol) izopentilnitrit yine yavaş yavaş ilave edildi. Karışım önce yeşile dönüştü, sonra kırmızı renk aldı ve böylece karıştırmaya 3 saat devam edildi. Reaksiyon karışımı bir behere alınarak 1 gün bekletildi. Çözelti su ile yıkandı ve ayrılan organik faz kurutuldu. Bu çözeltiye tuz-buz banyosunda 20 mL kadar hekzan ilave edilerek çöktürüldü. Süzülen madde vakumda kurutuldu ve etilalkol-su karışımından tekrar kristallendirme işlemi yapıldı.

E.n:142-144 ^{0}C; (Lit 141-143 ^{0}C) **Verim:** % 82

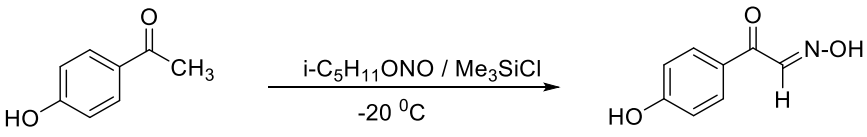
5.4.3. p-Kloro-izonitrosoasetofenon Sentezi [C]



Bu madde **[C],** literatür bilgilerinden faydalanılarak sentezlendi (Mohammed ve Nagendrappa 2003); Hameed, 2017). 100 mL'lik bir balona 30 mL diklorometanda çözülmüş 6.63 mL (50 mmol) p-kloroasetofenon alınarak, -10 ^{0}C'ye kadar soğutuldu. Üzerine önce 10 mL diklorometanda çözülmüş 6.05 mL (55mmol) Me_3SiCl, sonra 8.35 mL (60 mmol) izopentilnitrit karıştırılarak yavaş yavaş ilave edildi. Bu sıcaklıkta 1 saat karıştırılan çözelti zamanla kırmızı bir renk aldı ve daha sonra oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırmaya devam edildi. Bu halde 1 gece bekletilen çözelti, su ile yıkandı ve ayrılan organik faz $CaCl_2$ üzerinden kurutuldu. Bu çözeltiye tuz-buz banyosunda yeterince hekzan ilave edilerek madde çöktürüldü. Oluşan madde süzüldü, vakumda kurutuldu ve etilalkol-su (1/2) karışımından kristallendirildi (Topal 2016).

E.n:160-162^{0}C; (Lit 158-160 ^{0}C) **Verim:** % 84

5.4.4. p-Hidroksi-izonitrozoasetofenon Sentezi [D]

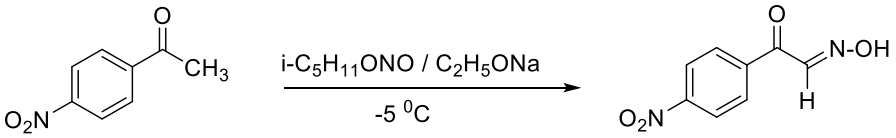


100 mL'lik balona,30 mL diklormetan'daçözülmüş 6.88 g (50 mmol) p-hidroksi asetofenon çözeltisi alınarak -20 ^{0}C'ye kadar soğutuldu. Üzerine10 mL diklormetanda

seyreltilmiş 6.05 mL(55 mmol) Me_3SiCl çözeltisiyavaş yavaş 20-30 dakikada ilave edildi. Sonra 8.35 mL (60 mmol) izopentilnitrit aynı sıcaklıkta damlatıldı ve 1 saat karıştırmaya devam edildi. Reaksiyon karışımı önce yeşile, sonra kırmızıya dönüştü. Oda sıcaklığına getirilen karışım, bir gece çeker ocak dolabında bekletildi. Ertesi gün oluşan katı madde süzüldü, yine tekrar kristallendirme işlemi yapıldı ve kurutuldu.

E.n:152-153^{0}C **Verim:** % 70

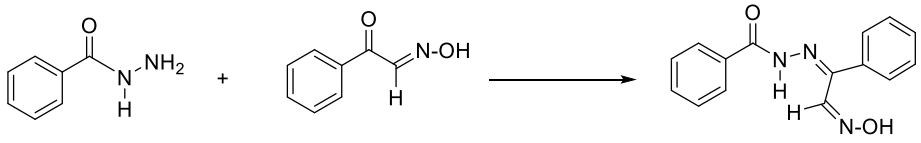
5.4.5. p-Nitro-izonitrosoasetofenon Sentezi [E]



Bu madde **[E],** literatüre göre bazik ortamda bütilnitrit ile sentezlenmiştir (Pazarlı 2013). Bunun için 1,27 g (55 mmol) sodyum metali 100 mL mutlak etanolde çözüldü. Üzerine sıcaklık -5 ^{o}C'yi geçmeyecek şekilde 7,65 mL(55 mmol) izopentilnitrit damla damla 20-30 dakikada ilave edildi. Sonra 8.25 g (50 mmol) p-nitroasetofenon'un alkollü çözeltisi aynı sıcaklıkta yaklaşık 30 dakikada ilave edildi. Reaksiyon, önce bu sıcaklıkta 1 saat ve sonra oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırıldı. Bir gün beklemeye bırakılan çözeltide oluşan sarı-kırmızı kristaller süzüldü, eter ile birkaç defa yıkandı. Daha sonra asgari miktarda su ile çözüldü ve asetik asitten asitlendirildi. Tekrar oluşan çökelti süzüldü su ile birkaç defa yıkandı ve etil alkol-su (1/1) karışımından tekrar kristallendirildi (Li ve ark 2016).

E.n.: 135-137 ^{o}C, (Lit 140 ^{0}C) **Verim:** % 75

5.4.6. (Hidroksimino)-1-fenil etilidenbenzen hidrazit Sentezi [IA]

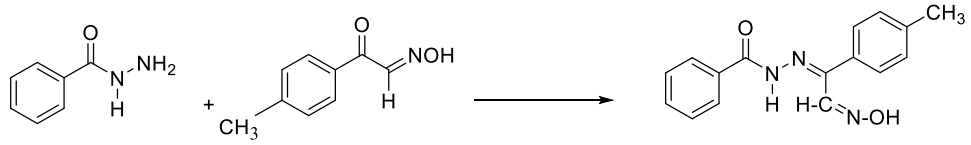


(Hidroksimino)-1-fenil etilidenbenzen hidrazit **[IA]**, literatür bilgilerinden esinlenerek sentezlendi. 20 mL etanolda çözülmüş 0.68 g (5 mmol) benzhidrazit ile yine 20 mL etanolda çözülmüş 0.745 g (5 mmol) izonitrosoasetofenon çözeltileri, 100 mL'lik bir balonda birleştirilir. Karışıma 2-3 damla derişik asetik asit damlatılıp, geri soğutucu

altında 7 saat karıştırılır. Karışım bir gece oda koşullarında bekletildi, ancak çökelme olmadı. Karışım hacmi yarı yarıya buharlaştırıldı, sonra çözeltiye 5 mL kadar hekzan ilave edilerek beklemeye alındı. 2 gün sonra oluşan çökelekler süzüldü, soğuk alkol ve eter ile yıkandı, kurutuldu ve etanol-su (2/1) karışımından tekrar kristallendirildi (Gup ve Giziroğlu 2006, Zülfikaroğlu ve ark 2009).

E.n: 203-205^{0}C **Verim:** % 64

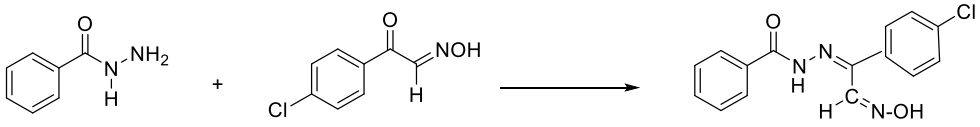
5.4.7. p-Metil-(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen-hidrazit Sentezi [IB]



Bu madde **[IB],** literatür bilgilerinden faydalanılarak sentezlendi. 100 mL'lik bir balona, 20 mL metil alkolde çözülmüş 0.55 g (4 mmol) benzhidrazit alınarak üzerine, 15 mL metil alkolde çözülmüş 0.65 g (4 mmol) isonitroso-p-metilasetofenon çözeltisi ilave edilir. Bu karışıma 2-3 damla asetik asit damlatır ve 7 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Karışım bir gece oda koşullarında bekletildi, ancak çökme olmadı. Sonra çözücü metil alkol bir miktar buharlaştırıldı, yeterince hekzan ilave edildi ve buzdolabında 2 gün bekletildi. Oluşan katı süzüldü, soğuk alkol ve eter ile yıkandı, kurutuldu ve etanol-su karışımından yeniden kristallendirildi (Misra ve Varma, 1962).

E.n.: 228-230^{0}C [Lit. 226 ^{o}C] **Verim:** % 66

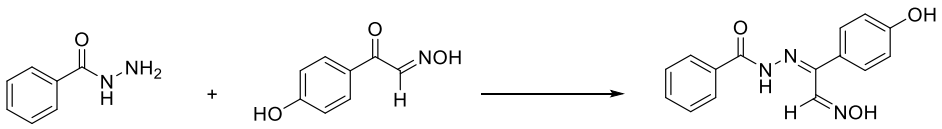
5.4.8. p-Kloro(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazit Sentezi [IC]



100 mL'lik bir balonda, 20 mL etanolda çözülmüş 0.68 g (5 mmol) benzhidrazit ile 20 mL etanolda çözülmüş 0.92 g (5 mmol) p-kloroizonitrosoasetofenon çözeltileri birleştirilerek, üzerine 2-3 damla asetik asit damlatıldı. Geri soğutucu altında 4 saat ısıtılarak, karıştırıldı. Reaksiyon karışımı bir gece çeker ocakta bekletildi. Oluşan çökelek **[IC]** süzüldü, alkol ve eter ile yıkandı, kurutuldu ve etil alkolden tekrar kristallendirilme işlemine tabi tutuldu (Misra ve Varma, 1962).

E.n: 240-242^{0}C [Lit. 237 ^{o}C] **Verim:** % 75

5.4.9. p-Hidroksi-(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazit Sentezi [ID]



Literatürde bulunamayan p-hidroksi-(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazit [ID], benzer literatürlerden faydalanılarak sentezlendi. 100 mL'lik bir balonda, 20 mL etanolda çözülmüş 0.82 g izonitrozo-p-hidroksiasetofenon üzerine yine 20 mL etanolde çözülmüş 0.68 g benzoilhidrazit çözeltisi ilave edildi. Bu karışıma 2-3 damla sülfürik asit damlatılıp, 3 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon sırasında oluşan çözelti bir gece çeker ocak dolabında bekletildi. Ertesi gün oluşan çökelti süzüldü, alkol ve eter ile yıkandı. Madde etil alkolden tekrar kristallendirildi ve vakumda kurutuldu.

E.n: 229-231 ^{0}C **Verim:** % 61

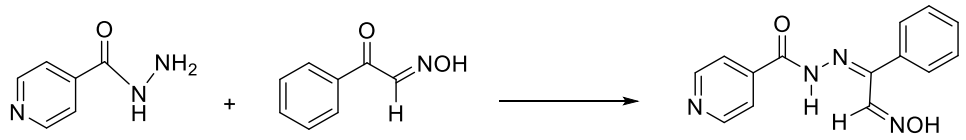
5.4.10. p-Nitro-(hidroksimino)-1-feniletilidenbenzen hidrazit Sentezi [IE]



Bu bileşik **[IE]**, benzer literatürlerden faydalanılarak orijinal olarak sentezlendi. Bunun için 100 mL'lik bir balonda, 20 mL etanolda 0.55 g benzoilhidrazit çözeltisi ile 20 mL etanolda 0.77 g p-nitro-izonitrozoasetofenon çözeltisi birleştirildi. Üzerine 2-3 damla asetik asit damlatıldı ve etil alkolün kaynama noktasında geri soğutucu altında karıştırılarak 5 saat ısıtıldı. Sonra çözelti bir gece çeker ocakta bekletildi. Oluşan katı süzülerek ayrıldı, yıkandı, kurutuldu ve etanolden tekrar kristallendirildi.

E.n.: 248-250 ^{0}C **Verim:** % 73

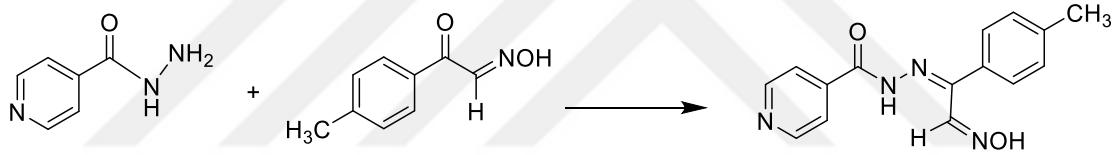
5.4.11. (Hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit Sentezi [IIA]



(Hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit [IIA], literatür bilgilerine göre sentezlendi (Zülfikaroğlu ve ark 2009). 100 mL'lik bir balona, 30 mL susuz alkolde çözülmüş 0.68 g (5 mmol) izoniazit (izonikotinik asit hidrazit) üzerine, yine 30 mL susuz etil alkolde çözülmüş 0.75 g (5 mmol) izonitrosoasetofenon'un çözeltisi ilave edildi. Bu karışıma 2-3 damla derişik asetik asit damlatılarak, geri soğutucu altında yaklaşık 7 saat civarında ısıtıldı. Sonra çözelti yarı yarıya buharlaştırıldı ve oda sıcaklığında bir gece çeker ocak dolabında bekletildi. Oluşan beyaz katı madde süzüldü, kurutuldu ve sıcak etilalkolden tekrar kristallendirilme işlemine tabi tutuldu.

E.n.: 205-207 ^{0}C [Lit. 208-209 ^{o}C] **Verim:** % 62

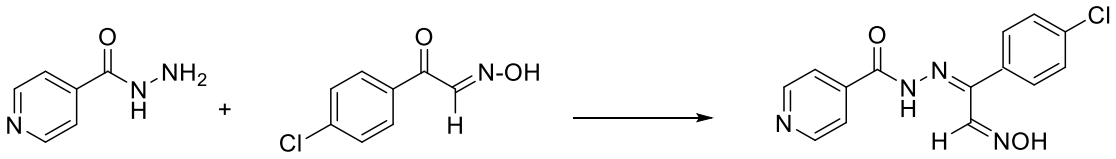
5.4.12. p-Metil(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit Sentezi [IIB]



p-Metil(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit [IIB] sentezi için, 100 mL'lik bir balona, 30 mL susuz alkolde çözülmüş 0.55 g (4 mmol) izoniazit ve 20 mL etanolda çözülmüş 0.65 g izonitroso-p-metilasetofenon alınır ve üzerine 2-3 damla asetik asit damlatılarak, geri soğutucu altında14 saat ısıtılır. Sonra oda sıcaklığında 1 gün daha karıştırıldı ve 2 gün bekletildi. Oluşan çökelti alkol ile yıkandı, kurutuldu ve sıcak alkolden tekrar çözülerek kristallendirme işlemi yapıldı. Süzülen kristaller, vakumda 60 ^{0}C'de kurutuldu (Misra ve Varma, 1962).

E.n.: 208-210 ^{o}C, [Lit. 210-212 ^{o}C, dec.] **Verim:** % 52

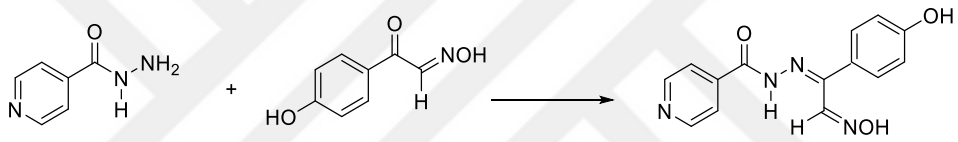
5.4.13. p-Kloro(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit Sentezi [IIC]



[IIC] maddesinin sentezi için, 20 mL etanolda çözülmüş 0.55 g izoniazit ile yine20 mL çözülmüş 0.73 g izonitroso-p-kloroasetofenon çözeltileri 100 mL'lik bir balonda birleştirildi. Sonra üzerine 2-3 damla asetik asit damlatılarak geri soğutucu altında 7 saat karıştırıldı. Bu haliyle bir gece çeker ocakta bekletildi. Ertesi gün oluşan katı madde süzüldü, kurutuldu ve etil alkolden kristallendirildi (Misra ve Varma, 1962).

E.n: 218 -220^{0}C **Verim:** % 74

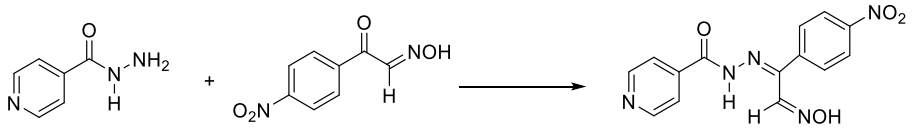
5.4.14. p-Hidroksi-(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit Sentezi [IID]



Literatürde bulunamayan bu **[IID]** bileşiği, benzer literatürlerden faydalanılarak orijinal olarak sentezlendi. 100 mL'lik bir balona, 20 mL etanolda çözülmüş 0.55 g izoniazid ile 15 mL etanolda çözülmüş 0.66 g izonitrozo-p-hidroksiasetofenon çözeltileri alındı. Üzerine 2-3 damla asetik asit damlatılıp, geri soğutucu altında da 7 saat karıştırıldı. Sonra çözelti çeker ocak dolabında 2 gün bekletildi. Oluşan madde süzüldü ve etilalkol-su (3/1) karışımından kristallendirildi.

E.n: 240-242 ^{0}C **Verim:** % 53

5.4.15. p-Nitro(hidroksimino)-1-feniletilidenizoniazit Sentezi [IIE]



p-Nitro(hidroksimino)-1-feniletilidenizoniazit **[IIE]** bileşiği, benzer literatür çalışmalarından faydalanılarak orijinal olarak sentezlendi. Bunun için, 100 mL'lik bir balonda, 0.41 g izoniazid'in 15 mL etil alkoldaki çözeltisi üzerine, 0.57 g p-nitro-

izonitrozoasetofenon'un 15 mL etil alkoldaki çözeltisi ilave edildi. Bu karışım üzerine 2-3 damla asetik asit damlatıldı. Sonra 5 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Isıtma anında kristaller oluşmaya başladı ve karışım bir gece çeker ocak dolabında bekletildi. Ertesi gün çözelti süzüldü, elde edilen katı alkol, su ve eter ile yıkandı ve etanolden tekrar kristallendirildi.

E.n.: 246-248 ^{0}C **Verim:** % 70

5.5. Mikrodilüsyon Broth Yöntemi ile Antibakteriyel Aktivite Tayini

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkileri, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri bulunarak test edildi. MİK değerleri mikrodilüsyon broth yöntemine göre 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plaklarında gözle ve mikroplaka okuyucuyla spektrofotometrik olarak tespit dilmiştir (Kang ve ark 2008, Jorgensen ve Turnidge 2015).

MİK ölçümleri, 5 adet gram-pozitif (Staphylococcus aureus ATCC 29213, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) ve 2 adet gram-negatif (*Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603) olmak üzere 7 mikroorganizma üzerinde yapılmıştır.

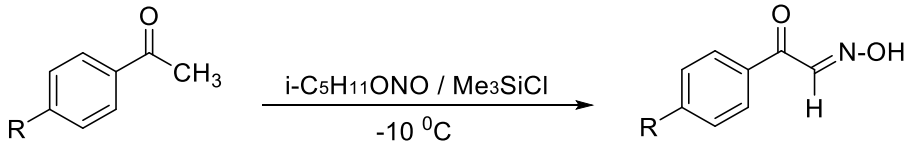
Antibakteriyel etki testi için, sentezlenen bileşiklerin DMSO içerisinde 4096 µg/mL stok çözeltileri hazırlandı. Aktif haldeki bakteri kültürlerinden steril mikropipet yardımı ile Mc. Farland 0,5'e göre TSB besiyerine bakteriler eklendi. Mc. Farland 0,5 bulanıklık standardına göre hazırlanan bakterilerden 1/100 oranında TSB ile seyreltme yapılarak yaklaşık olarak 106 cfu mL^{-1} olacak şekilde bakteri stok kültürleri hazırlandı.

Mikrodilüsyon Broth yöntemi ile MİK tayini için; 96 kuyucuklu steril mikrotitrasyon plaklarının bütün kuyucuklarına otomatik dispenser cihazı (BioTek, MicroFill) ile 100 µL TSB besiyeri eklendi. Plakların ilk kuyucuklarına sentezlenen maddelerin stok çözeltilerinden 100 µL ilave edildi. İlk kuyucuktaki maddelerden 8 kanallı mikropipet (Socorex) yardımı ile 100'er µL alınarak 10. kuyucuğa kadar ½ seri dilüsyonlar hazırlandı. 11. kuyucuk besiyeri ve mikroorganizma içeren pozitif kontrol, son kuyucuk sadece besiyeri içeren negatif kontrol olarak seçildi. Daha sonra otomatik dispenser ile mikrotitrasyon plaklarının 12. sırası hariç bütün kuyucuklara stok bakteri kültürlerinden 100 µL ilave edilerek kapakları kapatıldı. Aynı işlemler kontrol standardı

olarak kullanılan Klaritromisin ve sefazolin antibiyotikleri için de uygulandı. Böylelikle kuyucuklarda $5x10^5$ cfu mL^{-1} yoğunlukta bakteriyle birlikte ilk kuyucukta 1024 µg/mL olmak üzere ½ azalan konsantrasyonlarda sentez maddeleri bulunmaktadır (kontrol standartı antibiyotikler ilk kuyucukta 128 µg/mL olacak şekilde ayarlanmıştır). 24 saat süreyle 37°C de inkübe edilen plaklarda üremenin görülmediği en düşük konsantrasyonu temsil eden kuyucuk MİK değeri olarak kabul edilmiştir. MİK değerleri ayrıca mikroplaka okuyucu (BioTek, µQuant) ile 600 nm dalga boyundaki absorbanslar ölçülerek spektrofotometrik olarak da doğrulanmıştır. Deneyler çift tekrarlıdır ve sonuçlar tablo 6.3'de verilmiştir.

6. SONUÇ VE TARTIŞMA

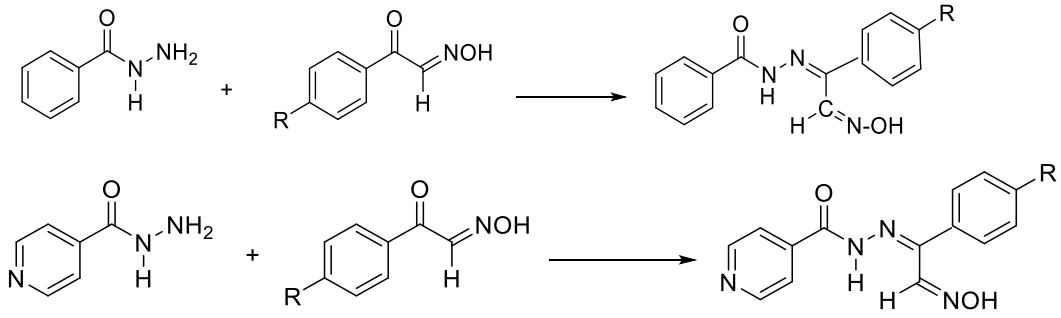
Bu çalışmada ilk olarak, asetofenon, p-metil-asetofenon, p-kloro-asetofenon, p-hidroksi-asetofenon ve p-nitro-asetofenon'un literatür bilgilerine göre izopentilnitrit ve trimetilklorosilan veya (Na/etanol) ile soğuktaki reaksiyonlarından isonitrosoasetofenon (keto oksimleri) ve türevleri sentezlendi **(A, B, C, D, E)**, (Şekil 6.1), (Mohammed ve Nagendrappa 2003, Pazarlı 2013, Li ve ark 2016) (Hameed A., 2017).



R: H-, CH_3-, Cl-, HO-, O_2N-

Şekil 6.1. İzonitrozoasetofenon türevleri sentezi reaksiyonu

Burada sentezlenen keto oksim türevlerinin, benzhidrazit (benzoilhidrazit) **(I)** ve izoniazit (izonikotinikasit hidrazit) **(II)** ile geri soğutucu altında değişik zamanlardaki kondenzasyon reaksiyonlarından, bir kısmı orijinal olarak, (hidroksimino)-1-feniletilidenbenzen hidrazit ve (hidroksimino)-1-feniletiliden izoniazit türevleri elde edildi **(IA, IB, IC, ID, IE; IIA, IIB, IIC, IID, IIE)** (Şekil 6.2) (Misra ve Varma, 1962; Güp ve Giziroğlu, 2006; Zulfikaroğlu et al., 2009).



Şekil 6.2. Benzhidrazit ve izoniazit-oksimlerin sentezi reaksiyonu

Literatüre göre sentezlenen (hidroksimino)-1-feniletilidenbenzen hidrazit ve (hidroksimino)-1-feniletilidenizoniazit türevlerinin bazı fiziksel özellikleri (erime noktaları, çözünürlükleri ve renkleri) önceki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Yine

mevcut literatür ışığı altında orijinal olarak sentezlenen ID, IE, IID ve IIE bileşiklerinin erime noktaları ve renkleri benzer bileşiklere göre beklenen değerlerdedir.

Elde edilen (hidroksimino)-1-feniletilidenbenzen hidrazit ve (hidroksimino)-1-feniletilidenizoniazit türevlerinin (IA-E ve IIA-E) ^{1}H-NMR ve FT-IR spektrumları alınarak yapıları değerlendirilmiştir.

Bu tez çalışmasında, mevcut olan veya orijinal olarak sentezlenen bileşiklerin ^{1}H-NMR değerleri incelendiğinde, oksim gruplarına ait –OH pikleri 13.12-13.30 ppm, N-H pikleri 12.61-12.74 ppm, H-C=N 8.62-8.02 ppm, C-$H_{(aromatik)}$ 8.25-6.81 ppm, [piridin halkası için ise bu değerler 8,81-6,82 ppm] C-$H_{(alf)}$ 2.31 ve 2.33 ppm de gözlenmiştir (Güp ve Giziroğlu, 2006; Zulfikaroglu et al., 2009). Bu bileşiklerin ^{1}H-NMR kimyasal kayma değerleri Tablo 6.1'de verilmiştir.

Tablo 6.1. (IA-E ve IIA-E) bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrum değerleri (δ, ppm).

Bileşikler	=N-OH	-NH-	Fenolik OH	-CH=N	-CH (Aromatik)	$-CH_3$
IA	13.14	8.04	-	8.02	7.97-7.56	-
IB	13.14	12.61	-	8.49	7.88-6.98	2.31
IC	13.18	12.66	-	8.52	7.89-7.49	-
ID	13.12	12.59	9.88	8.46	7.86-6.81	-
IE	13.30	12.75	-	8.60	8.25-7.56	-
IIA	13.13	12.67	-	8.53	8.80-7.45	-
IIB	13.13	12.66	-	8.50	8.80-7.25	2.33
IIC	13.07	12.68	-	8.55	8.81-7.50	-
IID	13.03	12.59	9.90	8.46	8.79-6.82	-
IIE	13.16	12.74	-	8.62	8.81-7.78	-

Sentezlenen hidrazit-oksim bileşiklerinin karakteristik FT-IR gerilme titreşim pikleri incelendiğinde, N-H: 3436-3339; O-H: 3377-3123; C-H(Kukushkin ve ark): 3044-3013; C-H(alf): 2980-2854; C=O: 1690-1650; $C=N_{(imin,\ hidrazon)}$ ve $C=N_{(oksim)}$: 1615-1536; N-O: 1007-958 cm^{-1} civarında gözlenmiştir. Belirlenen bu FT-IR pik değerleri, bu tip bileşikler için beklenen değerlerdedir (Güp ve Giziroğlu, 2006; Zülfikaroglu et al., 2009). Bu bileşiklerin FT-IR spektrum değerleri Tablo 6.2'de verilmiştir.

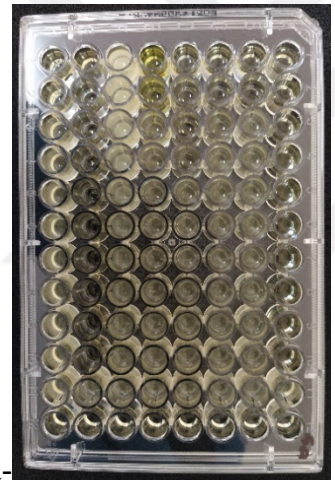
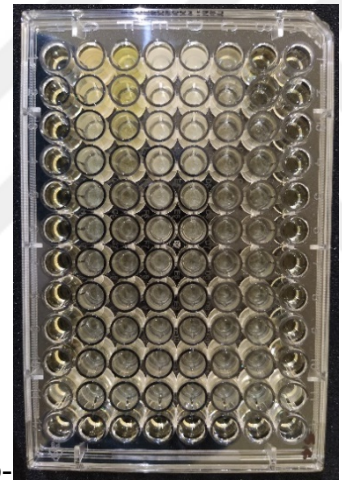
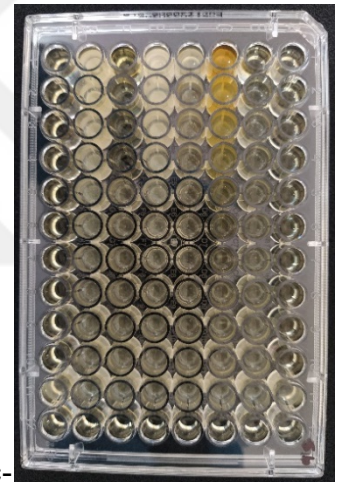
Tablo 6.2. (IA-E ve IIA-E) bileşiklerinin FT-IR spektrum değerleri ν (cm^{-1}).

Bileşikler	O-H	N-H	C-$H_{(Kukushkin\ ve\ ark)}$	C-$H_{(alf)}$	C=O	C=N	N-O
IA	3199	-	3003	2965	1665	1630-1578	930
IB	3146	-	3008	2890	1656	1601-1578	933
IC	3149	-	3052	2980	1644	1550	1009
ID	3200	3434	3060	2950	1643	1577-1547	1011
IE	3118	-	3042	2980	1644	1601-1517	941
IIA	3134	3350	-	2980	1692	1606-1536	1007
IIB	3155	-	3020	2980	1692	1606-1537	1006
IIC	3083	-	3008	2981	1692	1591-1500	1006
IID	-	3366	3012	-	1674	1588-1554	1008
IIE	3136	-	3072	2921	1694	1603-1516	1008

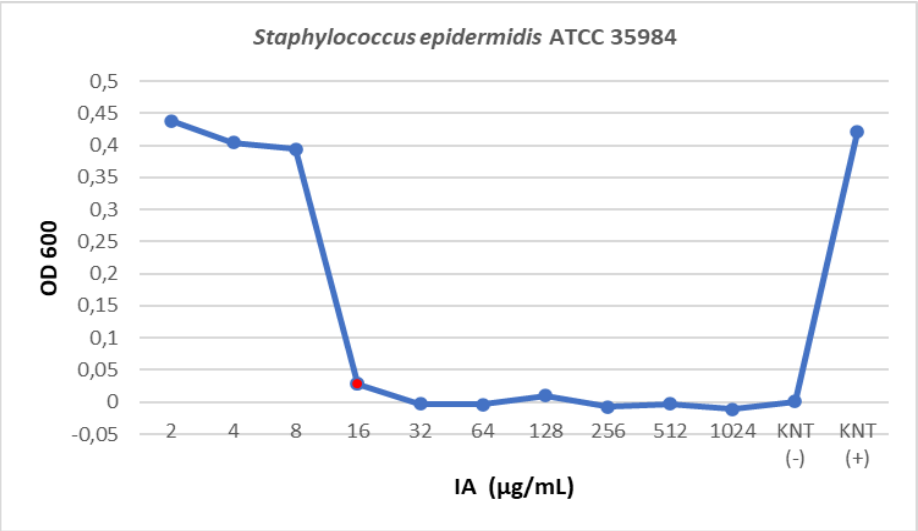
Elde edilen sonuçlara göre, sentezlenen izonitrosoasetofenonların (A-E) benzhidrazit (I) ve izoniazit (II) ile kondensasyonuyla elde edilen benzhidrazit oksimler (IA-IE) ve izoniazit oksimlerin (IIA-IIE) in-vitro antibakteriyel etkileri "Mikrodilüsyon Broth Metodu" kullanılarak araştırılmıştır. Sentezlenen hidrazit oksim bileşiklerinin yanı sıra başlangıç maddeleri olan izonitrosoasetofenonlar (A-E) ile benzhidrazit (I) ve izoniazit'in (II) de MİK değerleri bulunmuştur. Sentezlenen maddelerin antibakteriyel etkileri standart antibiyotikler olan klaritromisin ve sefazolin ile kıyaslanarak yapılmıştır.

Ayrıca çözücü olarak kullanılan DMSO'in de MİK değerleri tespit edilerek çözücüden gelen antibakteriyel etkinin değerlendirme dışı kalması sağlanmıştır. Antibakteriyel aktivite testleri 5 adet gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) ve 2 adet gram-negatif (*Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603) olmak üzere 7 mikroorganizma üzerinde yapılmıştır.

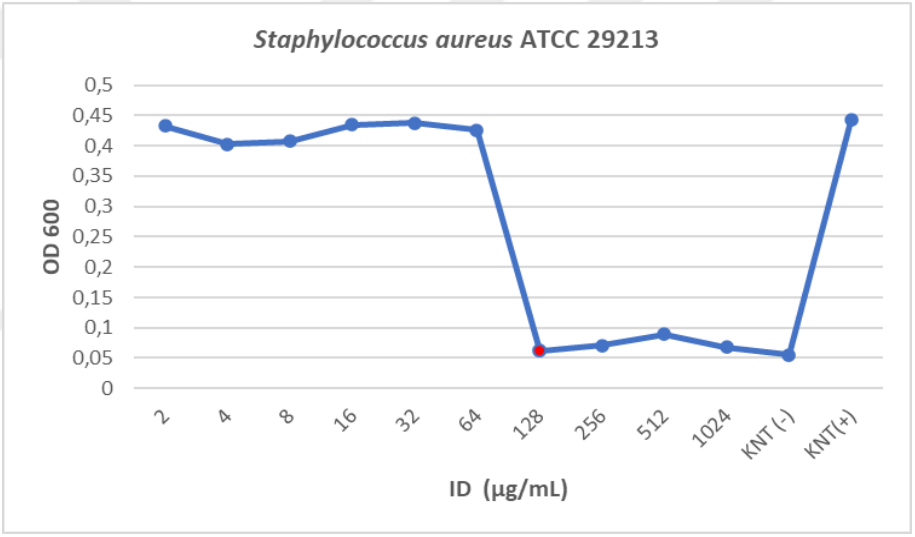
MİK değerleri mikrodilüsyon broth yöntemine göre 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plaklarında spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (Kang ve ark 2008, Jorgensen ve Turnidge 2015). Bulunan MİK değerleri tablo 6.3 de verilmiştir. Bazı bakterilerin 24 saatlik inkübasyon sonrası plak görüntüleri Şekil 6.3.' de verilmiştir. Spektrofotometrik MİK tayininin hesaplanması için çizilen grafiklere bazı örnekler Şekil 6.4.' de verilmiştir.

a-  b-  c- 

Şekil 6.3. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 bakterisine karşı **a-** izonitrosoasetofenonların (A-E) **b-** benzhidrazit (I) ve benzhidrazit oksimlerin (IA-IE) **c-** izoniazit (II) ve izoniazit oksimlerin (IIA-IIE) 24 saatlik inkübasyon sonrası plaka görüntüleri.



Şekil 6.4. Spektrofotometrik MİK ölçümü ; 16 µg/mL, (IA maddesi, *S.epidermidis*)



Şekil 6.5. Spektrofotometrik MİK ölçümü ;128 µg/mL, (ID maddesi, *S.aureus*)

Sonuçlar incelendiğinde başlangıç maddeleri olan izonitrosoasetofenonların (A-E) test edilen bakteriler üzerinde ≥256 µg/mL MİK değerleriyle antibakteriyel etkiye sahip olmadıkları tespit edilmiştir. Sadece izonitroso-p-kloroasetofenonun (C), *Escherichia coli* bakterisi üzerinde 128 µg/mL MİK değeriyle düşük bir antibakteriyel etkisi olduğu bulunmuştur. Yine başlangıç maddeleri olarak kullanılan hidrazitlerin (I-II) antibakteriyel etkileri incelendiğinde benzhidrazitin (I) sadece *Klebsiella pneumoniae* üzerinde 128 µg/mL MİK değeriyle düşük bir etki gösterdiği diğer bakterilere karşı etkisiz olduğu

bulunmuştur. Antitüberküloz ilaç olarak kullanılan ve *Mycobacterium tuberculosis* e karşı seçici aktivite gösteren izoniazit (II) ise sadece *Enterococcus faecalis* e karşı 64 µg/mL, *Klebsiella pneumoniae* ya karşı 128 µg/mL MİK değerleri ile etki göstermiştir. Diğer bakterilere karşı ise ≥512 µg/mL MİK değerleri ile etkisizdir.

Benzhidrazit oksimlerin (IA-IE) antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde ise bu grupta (Hidroksimino)-1-fenil etilidenbenzohidrazit (IA) bileşiği önemli derecede antibakteriyel etki göstererek dikkat çekmiştir. En duyarlı olduğu bakteriler <2 µg/mL MİK değerleriyle *Enterococcus faecalis* ve *Klebsiella pneumoniae* bakterileridir. Bu bakterilerden *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 suşu Vankomisine Dirençli Enterokok (VRE) olarak tanımlanan ve hastanelerde yatan hastalarda kolonizasyona ve enfeksiyona neden olan dirençli bir mikroorganizmadır (Swenson ve ark 1995, Çetinkaya 2000). Çalışmada kullandığımız kontrol antibiyotiklerinden olan klaritromisine >128 µg/mL MİK değeriyle dirençli olan bu bakteri sefazoline karşı ise 8 µg/mL MİK değeriyle orta duyarlıdır. IA maddesi 16 µg/mL MİK değeriyle *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 bakterisine de duyarlıdır. Bu bakteri suşu da biofilm üreten ve hastane enfeksiyonlarında özellikle de protez, kalp kapakçıkları ve eklem protezleri gibi implante edilmiş tıbbi cihazların tekrarlayan enfeksiyonlarıyla ilişkili ve dirençli bir bakteridir (Gill ve ark 2005). Çalışmada kullandığımız antibiyotiklerinden klaritromisine >128 µg/mL MİK değeriyle dirençli olan bu bakteri, sefazoline karşı ise 1 µg/mL MİK değeriyle duyarlıdır. Yine fırsatçı patojenler olan *Staphylococcus aureus* ve MRSA bakterilerine de sırasıyla 64 ve 128 µg/mL MİK değerleriyle orta derecede etkili olan IA maddesi sporlu gram pozitif bir bakteri olan *Bacillus cereus*'a karşı 32 µg/mL MİK değeriyle etki göstermiştir. Gram negatif patojen bir bakteri olan *Escherichia coli*'ye karşı ise ≥512 µg/mL MİK değeriyle antibakteriyel aktivite göstermemiştir. Diğer benzhidrazit oksimlerin içerisinde sadece ID maddesi 128 µg/mL MİK değeriyle gram pozitif bakteriler olan *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus cereus*'a karşı düşük antibakteriyel etki göstermiştir.

İzoniazit oksimlerin (IIA-IIE) antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde ise sadece IIA ve IIC maddeleri *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı 128 µg/mL MİK değeriyle düşük antibakteriyel etki göstermiştir. Elde edilen sonuçlardan izoniazit türevi oksimlerin

çalışılan diğer bakteriler üzerinde >256 µg/mL MİK değerleriyle herhangi bir antibakteriyel etkiye sahip olmadıkları anlaşılmıştır.

Sonuç olarak, antitüberküloz ilaç olarak kullanılan izoniazitden sentezlenen oksimlerin beklenilenin aksine antibakteriyel aktivite göstermedikleri bulunmuştur. Benzhidrazit türevi olan maddelerden ise IA maddesi çalışılan bakteriler üzerinde kayda değer antibakteriyel aktivite göstermiştir. Diğer maddelerin bakteriler üzerinde düşük etkili ya da etkisiz olduğu bulunmuştur. İsonitrozoasetofenon ile kondanse benzhidrazitten türeyen IA maddesi <2 µg/mL MİK değeriyle en etkili olduğu bakteriler *Enterococcus faecalis* ve *Klebsiella pneumoniae* bakterileridir. Bu bakterilerden *Enterococcus faecalis* vankomisine dirençli gram pozitif fırsatçı bir patojen olarak bilinen hastane kaynaklı enfeksiyon etmenidir. Yine antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesiyle bilinen gram negatif bir patojen olan *Klebsiella pneumoniae'*ya da etki göstermesi araştırılması gereken önemli sonuçlardır. IA maddesi gram negatif bakteri olan *Escherichia coli'*ye karşı ise hiçbir etki göstermemiştir. Alınan bu sonuçlar daha kapsamlı çalışmaların yapılması için teşvik edicidir.

Tablo 6. 3. Sentezlenen maddelerin Mikrodilüsyon Broth Yöntemi ile antibakteriyel aktiviteleri (MİK, µg/mL)

	Bakteriler						
Maddeler	***S. a***	**MRSA**	***S. e***	***E. f***	***B. c***	***E. c***	***K. p***
A	512	512	512	>256	>512	>512	>256
B	512	512	512	>256	>512	>512	>256
C	256	512	512	>256	256	128	>256
D	512	512	512	>256	>512	>512	>256
E	512	512	512	>256	>512	>512	>256
I	>512	>512	>512	>256	>512	>512	128
IA	64	128	16	<2	32	>512	<2
IB	512	512	>512	>256	>512	>512	128
IC	>512	>512	>512	>256	>512	>512	>256
ID	128	256	256	>256	128	>512	>256
IE	512	>512	512	>256	>512	>512	>256

II	512	>512	>512	64	>512	>512	128
IIA	>512	>512	>512	>256	>512	>512	128
IIB	512	>512	>512	>256	>512	>512	>256
IIC	512	512	512	>256	>512	>512	128
IID	512	>512	>512	>256	>512	>512	>256
IIE	>512	>512	>512	>256	>512	>512	>256
SFZ	<0,25	0,5	1	8	<0,25	8	2
KLR	<0,25	>128	>128	>128	<0,25	64	1
DMSO	%25	%25	%25	%6,25	%12,5	%12,5	%6,25

S. a: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ATCC 43300

S. e: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984

E. f: *Enterococcus faecalis* ATCC 51299

B. c: *Bacillus cereus* ATCC 11778

E. c: *Escherichia coli* ATCC 35218

K. p: *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603

SFZ: Sefazolin

KLR : Klaritromisin

DMSO: Dimetilsülfoksit

7. KAYNAKLAR

Akiba K, Freiser H, 1982. The role of the solvent in equilibrium and kinetic aspects of metal chelate extractions. Analytica Chimica Acta, 136, 329-37.

Baji H, Flammang M, Kimny T, Gasquez F, Compagnon P, Delcourt A, 1995. Synthesis and antifungal activity of novel (1-aryl-2-heterocyclyl) ethylideneaminooxymethyl-substituted dioxolanes. European journal of medicinal chemistry, 30, 7-8, 617-26.

Bauer AW, 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. Am J Clin Pathol, 45, 149-58.

Bierlein TK, Lingafelter E, 1951. The crystal structure of acetoxime. Acta Crystallographica, 4, 5, 450-3.

Breitinger H-G, 2002. Synthesis of silica-bound amylose by phosphorolytic elongation of immobilised maltoheptaosyl hydrazides. Tetrahedron Letters, 43, 35, 6127-31.

Burakevich JV, Lore AM, Volpp GP, 1971. Phenylglyoxime. Separation, characterization, and structure of three isomers. The Journal of Organic Chemistry, 36, 1, 1-4.

Carlos DD, Shimp DA, (1972). Oximes as accelerators for the amine curing of epoxy resins, Google Patents.

Ch'ng J-H, Chong KKL, Lam LN, Wong JJ, Kline KA, 2019. Biofilm-associated infection by enterococci. Nature Reviews Microbiology, 17, 2, 82-94.

Chakravorty A, 1974. Structural chemistry of transition metal complexes of oximes. Coordination Chemistry Reviews, 13, 1, 1-46.

Çetinkaya Y, 2000. Vankomisin dirençli enterokoklar: Epidemiyoloji ve kontrol. Flora, 5, 24-33.

Dante CD, Alan SD, (1972). Oximes as accelerators for the amine curing of epoxy resins, Google Patents.

Deveci M, Hosseinzadeh A, 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, 1073-82.

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, 283-4.

El-Sherif AA, 2009. Synthesis, spectroscopic characterization and biological activity on newly synthesized copper(II) and nickel(II) complexes incorporating bidentate oxygenâ€“nitrogen hydrazone ligands. Inorganica Chimica Acta, 362, 14, 4991-5000.

Erganiş O, 1994. Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Konya Sağlık Eğitim Enstitüsü Yayınları, 11, 2.

Ertas M, Ahsen V, Gül A, Bekâroğlu Ö, 1987. Synthesis of a novel [10]ferrocenophanedioxime with bridge heteroatoms and of its nickel(II) complex. Journal of Organometallic Chemistry, 335, 1, 105-8.

Eryılmaz M, Gürpınar SS, 2017. Hastanelerde sık kullanılan bazı antiseptiklerin biyofilm oluşturan ve oluşturmayan Staphylococcus epidermidis suşlarına karşı antibakteriyel etkinliğinin araştırılması. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 41, 1, 1-8.

Fredrickson JK, Zachara JM, Balkwill DL, Kennedy D, Li S-mW, Kostandarithes HM, Daly MJ, Romine MF, Brockman FJ, 2004. Geomicrobiology of High-Level Nuclear Waste-Contaminated Vadose Sediments at the Hanford Site, Washington State. Applied and Environmental Microbiology, 70, 7, 4230.

Gholivand MB, Raheedayat F, 2004. Chromium(III) Ion Selective Electrode Based on Oxalic Acid Bis(Cyclohexylidene Hydrazide). Electroanalysis, 16, 16, 1330-5.

Gill SR, Fouts DE, Archer GL, Mongodin EF, Deboy RT, Ravel J, Paulsen IT, Kolonay JF, Brinkac L, Beanan M, Dodson RJ, Daugherty SC, Madupu R, Angiuoli SV, Durkin AS, Haft DH, Vamathevan J, Khouri H, Utterback T, Lee C, Dimitrov G, Jiang L, Qin H, Weidman J, Tran K, Kang K, Hance IR, Nelson KE, Fraser CM, 2005. Insights on evolution of virulence and resistance from the complete genome analysis of an early methicillin-resistant Staphylococcus aureus strain and a biofilm-producing methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis strain. Journal of bacteriology, 187, 7, 2426-38.

Godycki LE, Rundle R, 1953. The structure of nickel dimethylglyoxime. Acta Crystallographica, 6, 6, 487-95.

Gök Y, 1981. Yeni α-dioksim sentezleri, geometrik izomeri ve bazı metallerle kompleks formasyonlarının incelenmesi, Doktora Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi.

Gök Y, 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, 975-88.

Gray JDA, Lambert RA, 1948. Bacteriostatic Action of Oximes. Nature, 162, 4123, 733-4.

Grundmann C, Mini V, Dean JM, Frommeld H-D, 1965. Ãœber Nitriloxyde, IV. Dicyan-di-N-oxyd. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 687, 1, 191-214.

Guo S, Du Z, Zhang S, Li D, Li Z, Deng Y, 2006. Clean Beckmann rearrangement of cyclohexanone oxime in caprolactam-based BrÃ¸nsted acidic ionic liquids. Green Chemistry, 8, 3, 296-300.

Gup R, Giziroğlu E, 2006. Metal complexes and solvent extraction properties of isonitrosoacetophenone 2-aminobenzoylhydrazone. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 65, 3, 719-26.

Gül A, 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, 2537-41.

Hesse G, Krehbiel G, 1955. Die Nitrosierung einiger Chlorketone, ein neuer Weg zu Hydroxamsäurechloriden. European Journal of Inorganic Chemistry, 88, 1, 130-3.

Ishige T, Honda K, Shimizu S, 2005. Whole organism biocatalysis. Current Opinion in Chemical Biology, 9, 2, 174-80.

Jorgensen JH, Turnidge JD, 2015. Susceptibility Test Methods: Dilution and Disk Diffusion Methods*. In: Manual of Clinical Microbiology, 11th Edition. Eds: American Society of Microbiology, p. 1253-73.

Kang M-S, Choi E-K, Choi D-H, Ryu S-Y, Lee H-H, Kang H-C, Koh J-T, Kim O-S, Hwang Y-C, Yoon S-J, Kim S-M, Yang K-H, Kang I-C, 2008. Antibacterial activity of pyrrolidine dithiocarbamate. FEMS Microbiology Letters, 280, 2, 250-4.

Kara A, 1995. Çeşitli oksimlerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Uludağ Üniversitesi.

Karatas I, Tuzun C, 1989. TEREPHTHALOHYDROXIMOYL CHLORIDE. Organic Preparations and Procedures International, 21, 4, 517-9.

Kaya Y, Icsel C, Yilmaz VT, Buyukgungor O, 2015. Structural, spectroscopic and quantum chemical studies of acetyl hydrazone oxime and its palladium(II) and platinum(II) complexes. Journal of Molecular Structure, 1095, 51-60.

Keeney ME, Osseo-Asare K, Woode KA, 1984. Transition metal hydroxyoxime complexes. Coordination Chemistry Reviews, 59, 141-201.

Kleinspehn GG, Jung JA, Studniarz SA, 1967. Chemical shift of the hydroxyl proton of oximes in dimethyl sulfoxide. The Journal of Organic Chemistry, 32, 2, 460-2.

Koçak N, Sahin M, Ucan HI, 2012. The synthesis of two new isonitrosoacetophenone derivatives and investigation of their Ni(II), Co(II), Cu(II), and Zr(IV) complexes. Russian Journal of Inorganic Chemistry, 57, 9, 1227-31.

Kukushkin VY, Pakhomova TB, Bokach NA, Wagner G, Kuznetsov ML, Galanski M, Pombeiro AJL, 2000. Iminoacylation. 3. Formation of Platinum(IV)-Based Metallaligands Due to Facile One-End Addition of vic-Dioximes to Coordinated Organonitriles1-3. Inorganic Chemistry, 39, 2, 216-25.

Kumar D, Judge V, Narang R, Sangwan S, De Clercq E, Balzarini J, Narasimhan B, 2010. Benzylidene/2-chlorobenzylidene hydrazides: Synthesis, antimicrobial activity, QSAR studies and antiviral evaluation. European Journal of Medicinal Chemistry, 45, 7, 2806-16.

Kurtoğlu M, Purtaş F, Toroğlu S, 2008. A new vic-dioxime ligand containing two azo substituents and its mononuclear nickel (II), cobalt (II), and copper (II) complexes; synthesis, characterization, spectroscopic and biological studies. Transition Metal Chemistry, 33, 6, 705-10.

Leclerc G, Bieth N, Schwartz J, 1980. Synthesis and. beta.-adrenergic blocking activity of new aliphatic oxime ethers. Journal of medicinal chemistry, 23, 6, 620-4.

Leclerc G, Mann A, Wermuth CG, Bieth N, Schwartz J, 1977. Synthesis and. beta.-adrenergic blocking activity of a novel class of aromatic oxime ethers. Journal of medicinal chemistry, 20, 12, 1657-62.

Li X, He Y, Hai L, Zhang T, Wu Y, 2016. A Novel Method to Synthesize 4-Aryl-1H-1, 2, 3-Triazoles and its Antihepatoma Activity. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 16, 12, 1622-7.

March J, 1977. Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure, McGraw-Hill, p.

Milios CJ, Stamatatos TC, Perlepes SP, 2006. The coordination chemistry of pyridyl oximes. Polyhedron, 25, 1, 134-94.

Mohammed AHA, Nagendrappa G, 2003. A remarkably simple Î±-oximation of ketones to 1,2-dione monooximes using the chlorotrimethylsilaneâ€“isoamyl nitrite combination. Tetrahedron Letters, 44, 13, 2753-5.

Ohshima T, Komyoji T, Mitani S, Matsuo N, Nakajima T, 2004. Development of a novel fungicide, cyazofamid. Journal of Pesticide Science, 29, 2, 147-52.

Oruç EE, Rollas S, Kandemirli F, Shvets N, Dimoglo AS, 2004. 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation, and Structure−Antituberculosis Activity Relationship Investigation. Journal of Medicinal Chemistry, 47, 27, 6760-7.

Patai S, 1970. chemistry of the carbon-nitrogen double bond.

Pazarlı N, 2013. Amino, diaminoglioksim ligandlarının ve nikel komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu.

Ray CG, Ryan KJ, 2010. Sherris medical microbiology, McGraw-Hill, p.

Riggs PJ, Chelius MK, Iniguez AL, Kaeppler SM, Triplett EW, 2001. Enhanced maize productivity by inoculation with diazotrophic bacteria. Functional Plant Biology, 28, 9, 829-36.

Rollas S, Küçükgüzel SG, 2007. Biological activities of hydrazone derivatives. Molecules, 12, 8, 1910-39.

Saha A, Kumar R, Kumar R, Devakumar C, 2010. Development and assessment of green synthesis of hydrazides.

Scior T, Garces-Eisele S, 2006. Isoniazid is not a lead compound for its pyridyl ring derivatives, isonicotinoyl amides, hydrazides, and hydrazones: a critical review. Current medicinal chemistry, 13, 18, 2205-19.

Sears CL, 2005. A dynamic partnership: Celebrating our gut flora. Anaerobe, 11, 5, 247-51.

Serin S, 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.

Sevgi F, 2010. İndollerin bazı dioksim türevlerinin sentezi, mikrodalga ile furazanlara dönüştürülmesi ve antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Sevgi F, Bedük D, 2012. Synthesis and antimicrobial activity of novel glyoximes containing quinoline moiety. World Applied Sciences Journal, 19, 2, 192-7.

Sevindir HC, 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, 851-61.

Silverstein RM, Bassler GC, Morrill TC, 1974. Spectrometric Identification of Organic Compounds [by] Robert M. Silverstein, G. Clayton Bassler [and] Terence C. Morrill, Wiley, p.

Singh RB, Garg BS, Singh RP, 1979. Oximes as spectrophotometric reagents—a review. Talanta, 26, 6, 425-44.

Smith P, (1966). Vol. 2, The chemistry open-chain organic nitrogen compounds, Benjamin published, NewYork.

Swenson JM, Clark NC, Sahm DF, Ferraro MJ, Doern G, Hindler J, Jorgensen JH, Pfaller MA, Reller LB, Weinstein MP, et al., 1995. Molecular characterization and

multilaboratory evaluation of Enterococcus faecalis ATCC 51299 for quality control of screening tests for vancomycin and high-level aminoglycoside resistance in enterococci. J Clin Microbiol, 33, 11, 3019-21.

Tian B, He M, Tang S, Hewlett I, Tan Z, Li J, Jin Y, Yang M, 2009. Synthesis and antiviral activities of novel acylhydrazone derivatives targeting HIV-1 capsid protein. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, 8, 2162-7.

Topal T, 2016. Oksim grubu içeren çok dişli yeni ligantlar ve metal komplekslerinin sentezi.

Tüzün C, 1999. Organik reaksiyon mekanizmaları, Palme Yayın Dağıtım, p.

Uçan Hİ, Mirzaoglu R, 1990. Synthesis and complex formation of six new unsymmetrical vic-dioximes. Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-organic Chemistry, 20, 4, 437-49.

Ungnade H, Fritz G, Kissinger L, 1963. Structure and physical properties of glyoximes. Tetrahedron, 19, 235-48.

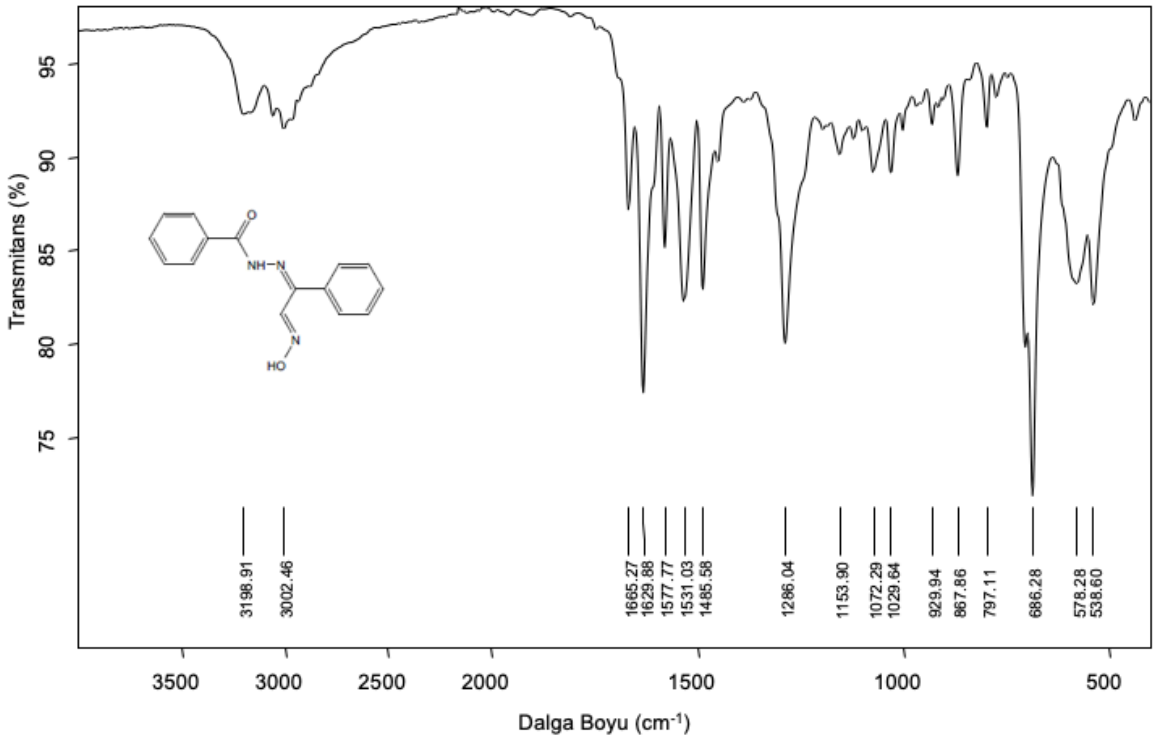
Wieland H, 1907. Über Acethydroxamsäurechlorid. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 40, 2, 1676-80.

Zülfikaroğlu A, Yüksektepe Ç, Bati H, Çalışkan N, Büyükgüngör O, 2009. Crystal structure and properties of (Z)-N′-((E)-2-(hydroxyimino)-1-phenylethylidene) isonicotinohydrazide. Journal of Structural Chemistry, 50, 6, 1166-70.

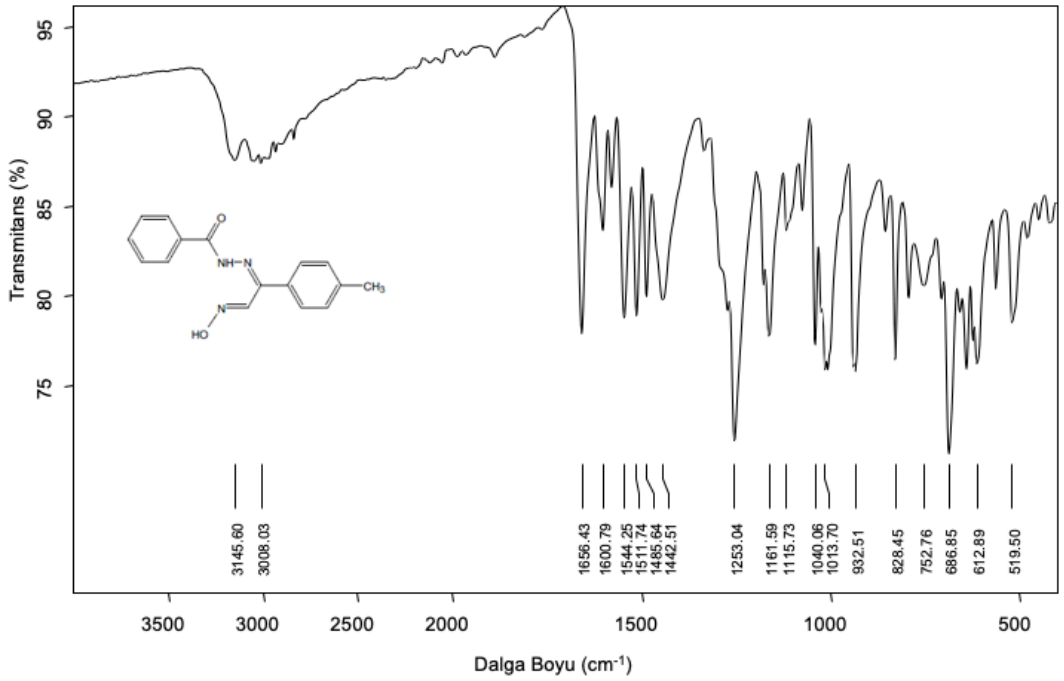
8. EKLER

Bu bölümde sentezlenen bazı bileşiklerin FT-IR ve 1H-NMR spektrumları verilmiştir.

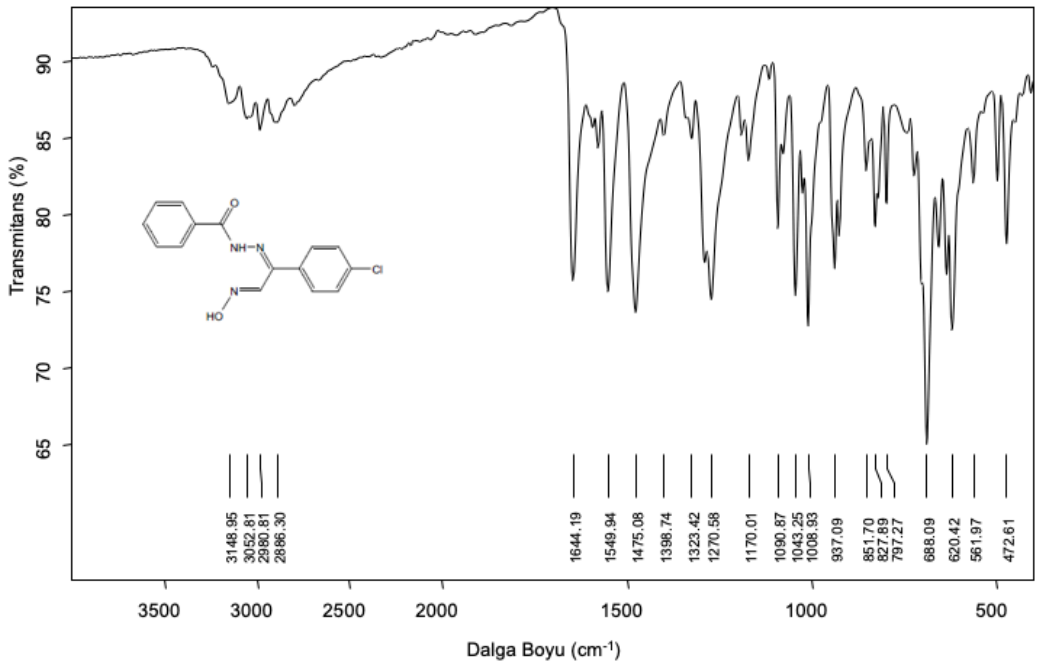
EK 8.1: Sentezlenen bazı bileşiklerin FT-IR Spektrumları



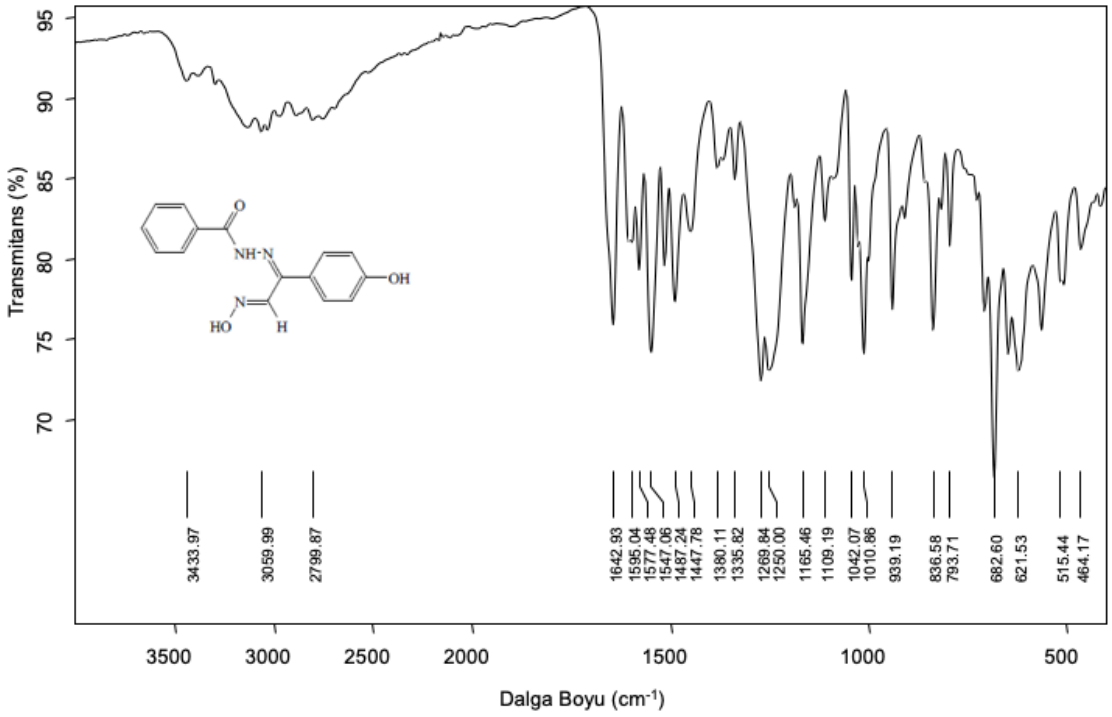
Şekil 8.1.1. (Hidroksimino)-1-fenil etilidenbenzen hidrazit bileşiğinin FT-IR spektrumu



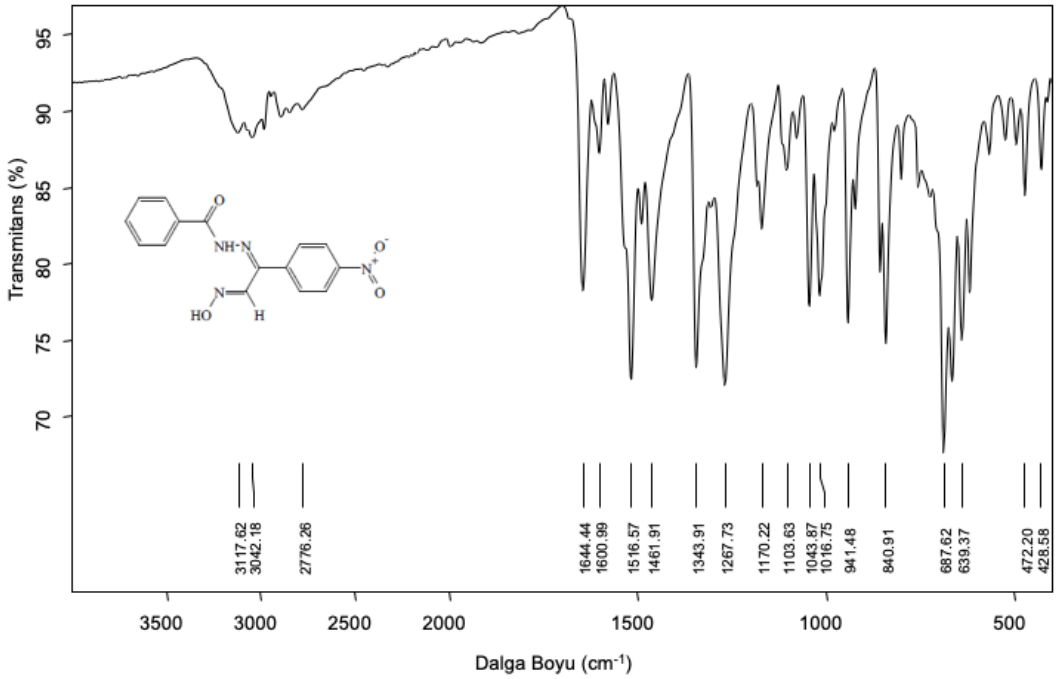
Şekil 8.1.2. p-Metil-(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazit bileşiğinin FT-IR spektrumu



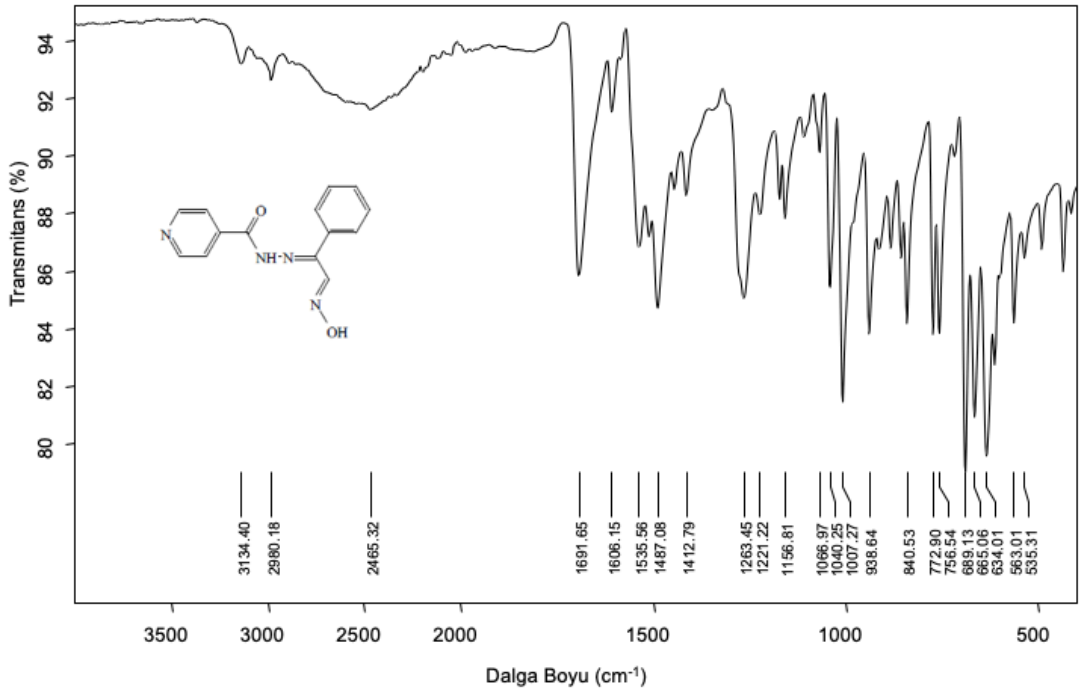
Şekil 8.1.3. p-Kloro-(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazit bileşiğinin FT-IR spektrumu



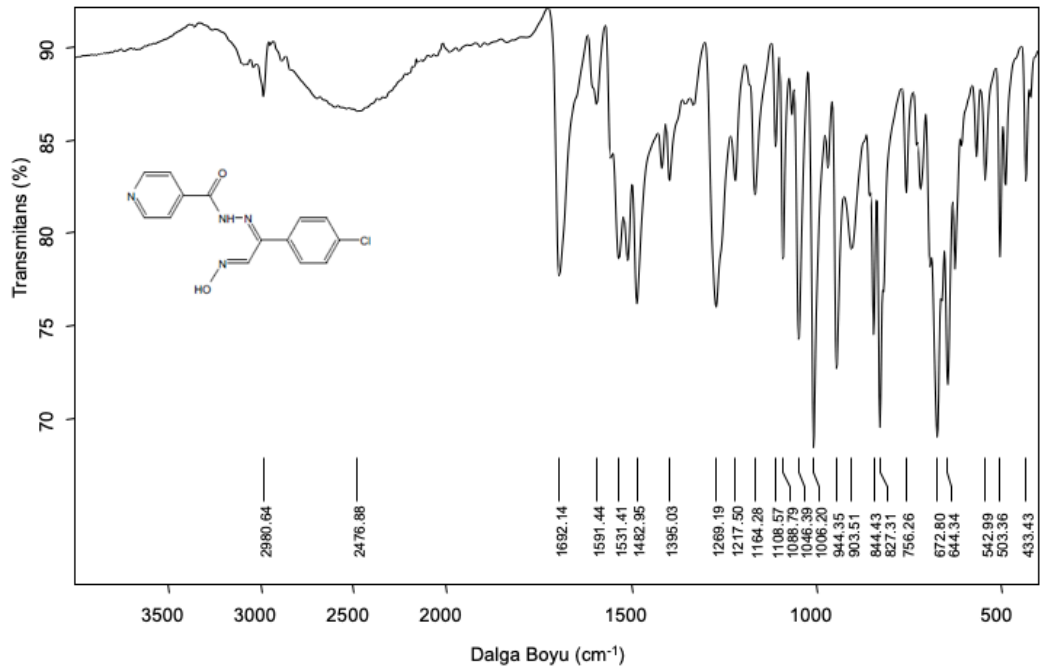
Şekil 8.1.4. p-Hidroksi-(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazit bileşiğinin FT-IR spektrumu



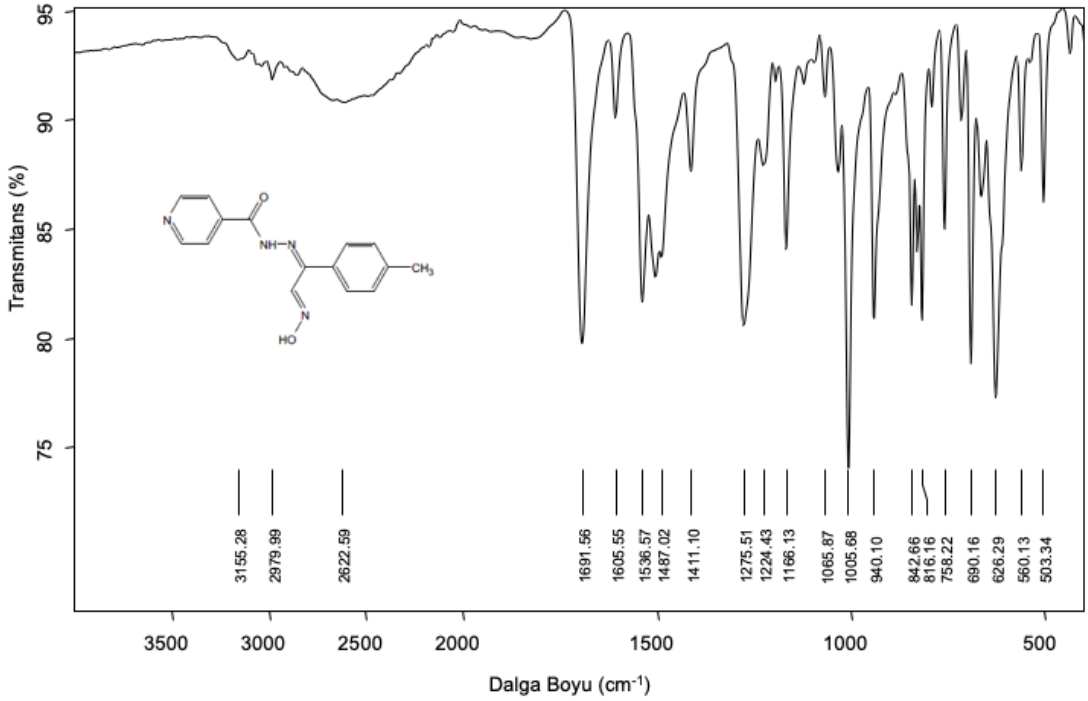
Şekil 8.1.5. p-Nitro-(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazit bileşiğinin FT-IR spektrumu



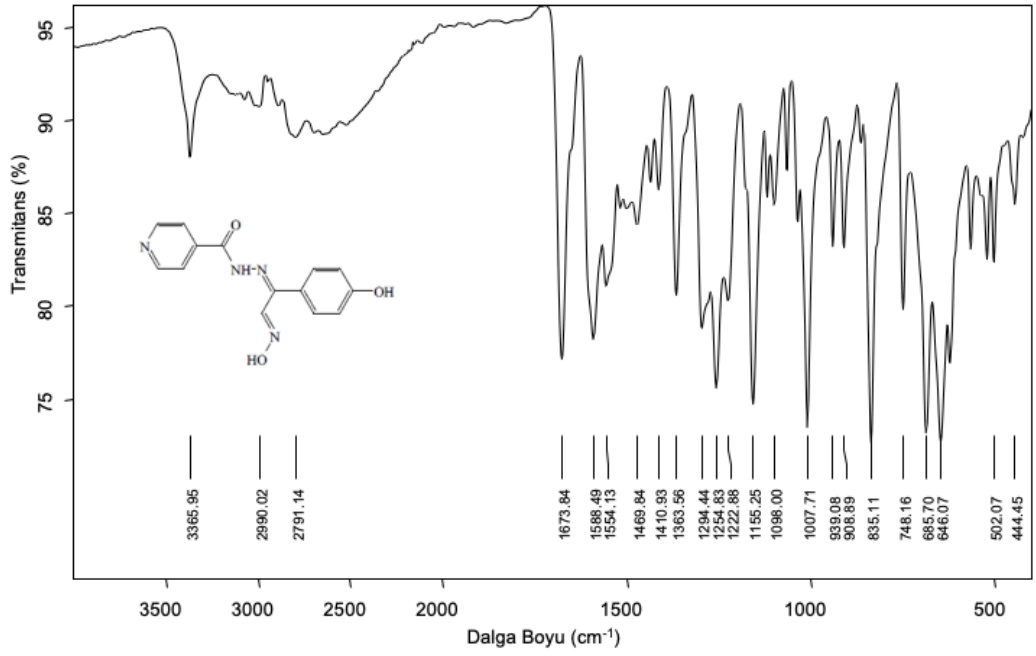
Şekil 8.1.6. (Hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit bileşiğinin FT-IR spektrumu



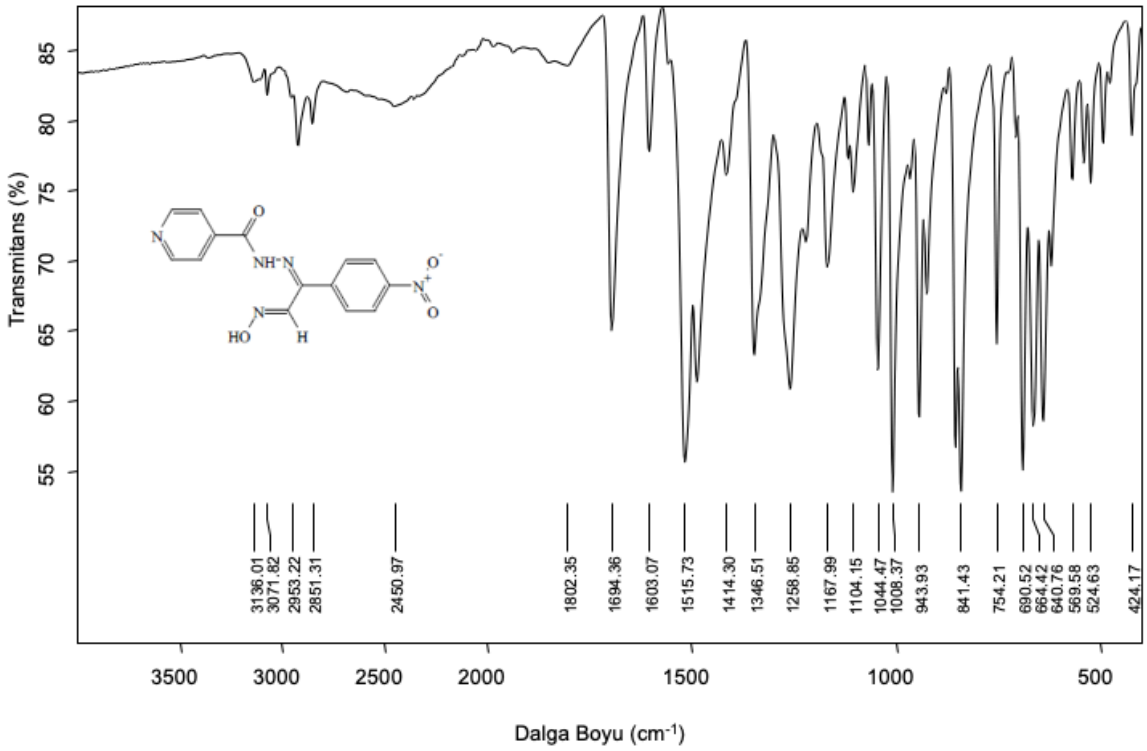
Şekil 8.1.7. p-Kloro-(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit bileşiğinin bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 8.1.8. p-Metil-(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit bileşiğinin bileşiğinin FT-IR spektrumu

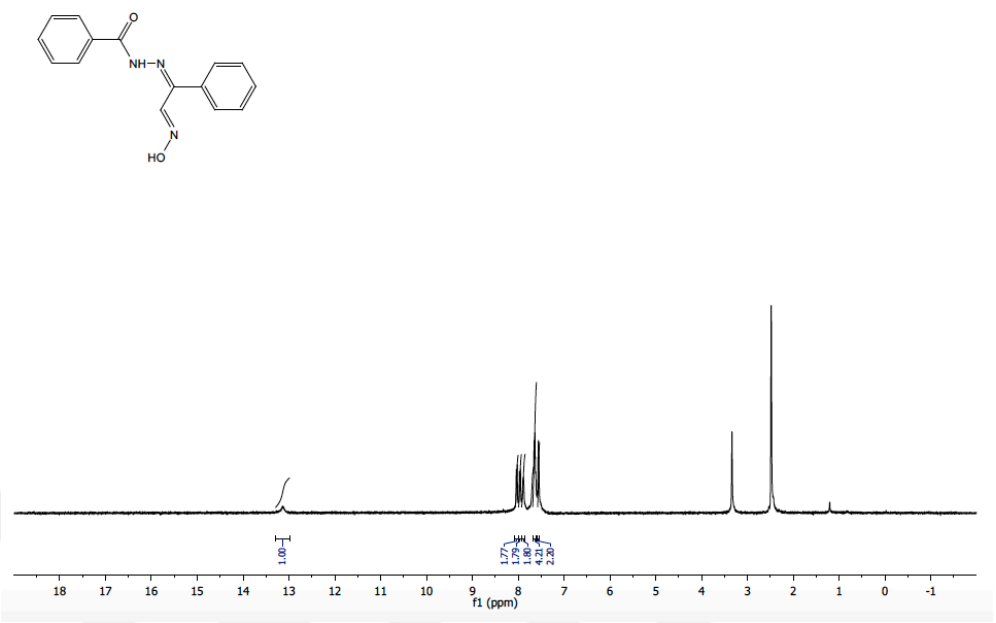


Şekil 8.1.9. p-Hidroksi-(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit bileşiğinin bileşiğinin FT-IR spektrumu

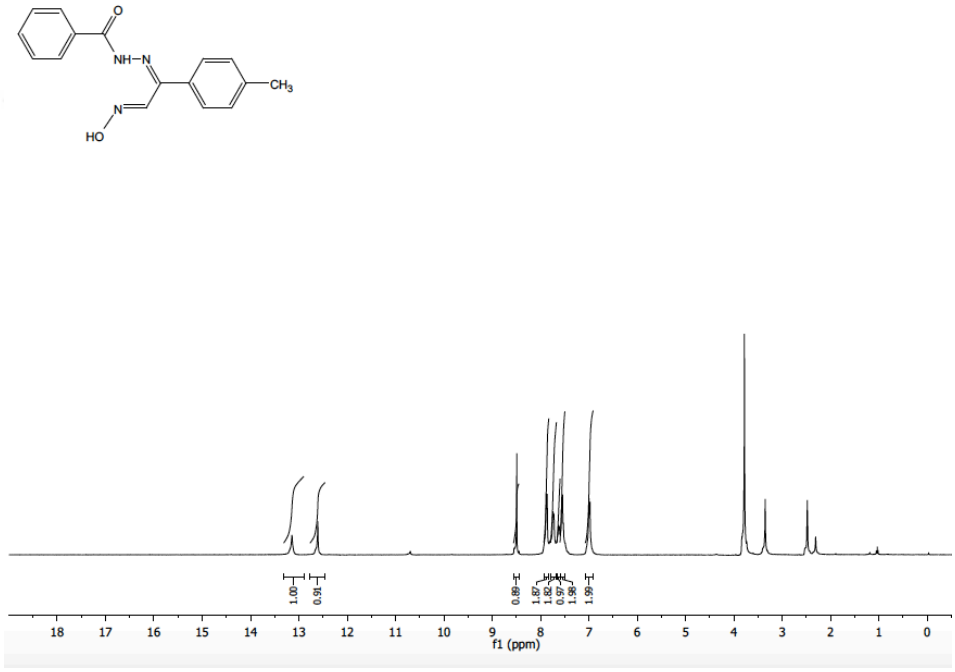


Şekil 8.1.10. p-Nitro-(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit bileşiğinin bileşiğinin FTIR spektrumu

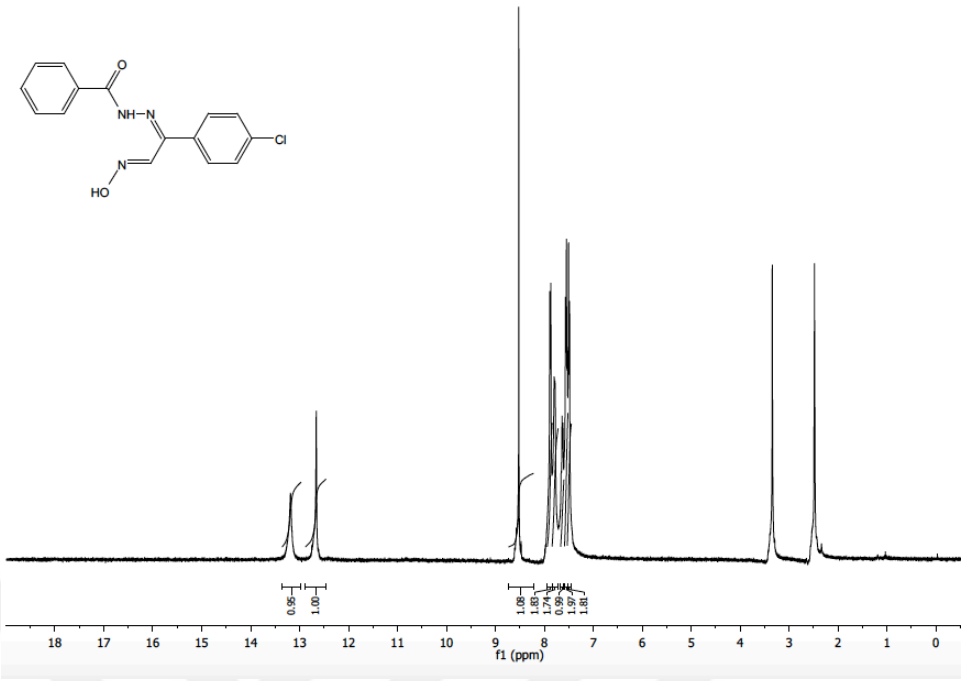
EK 8.2: Sentezlenen Bazı bileşiklerin ^{1}H-NMR Spektrumları



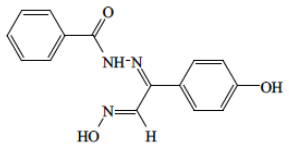
Şekil 8.2.1. (Hidroksimino)-1-fenil etilidenbenzen hidrazit bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

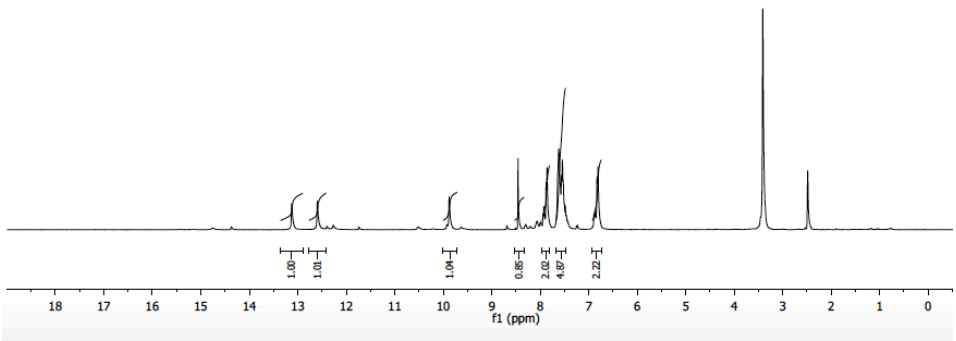


Şekil 8.2.2. p-Metil-(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazit bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

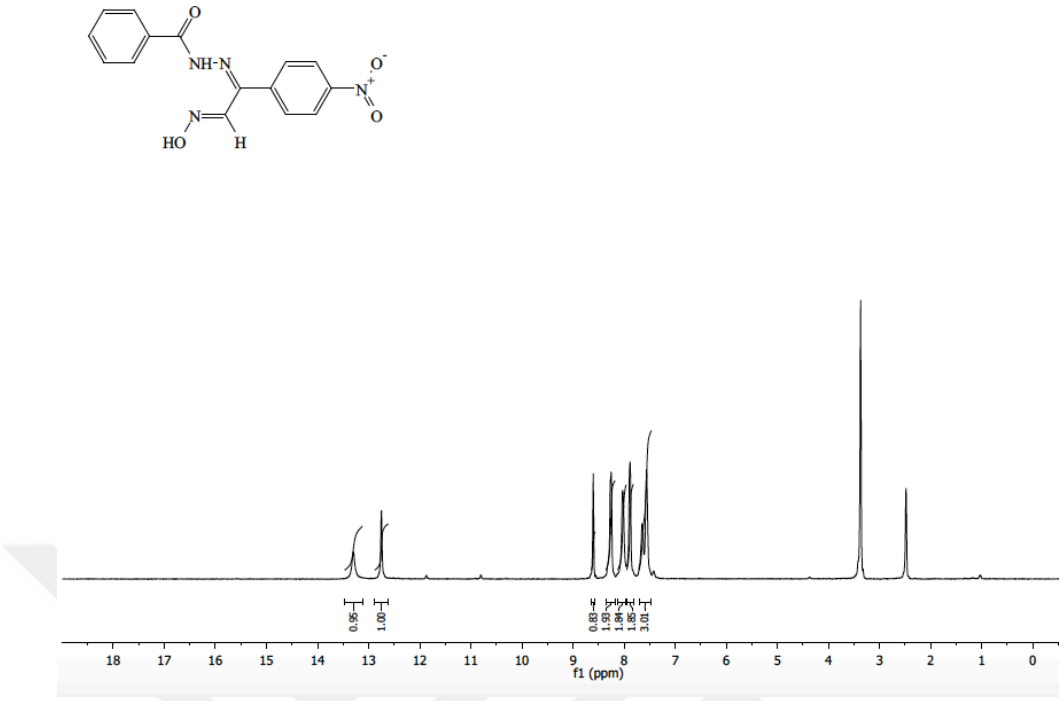


Şekil 8.2.3. p-Kloro(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazitbileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

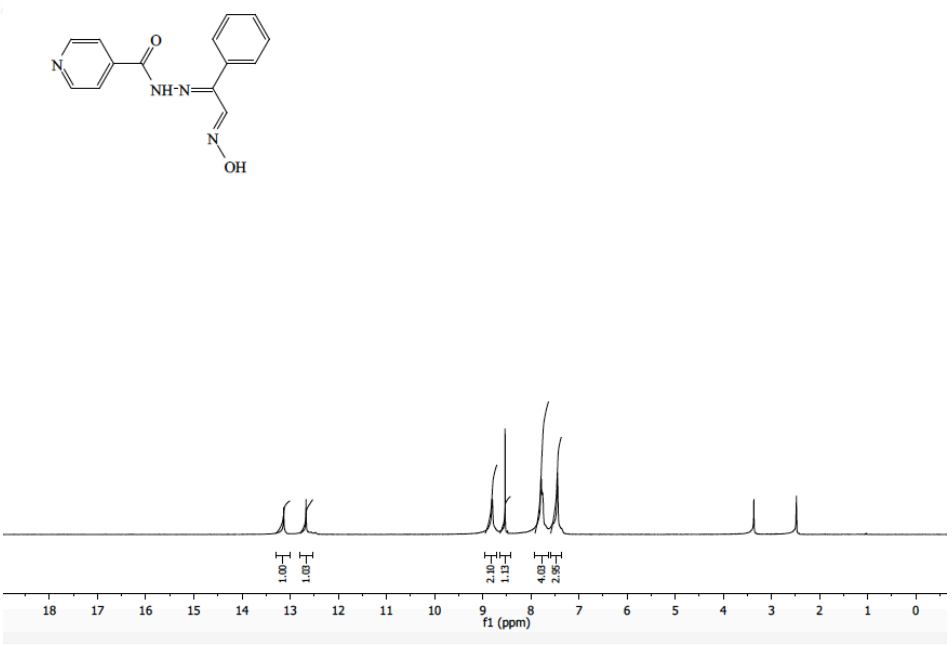




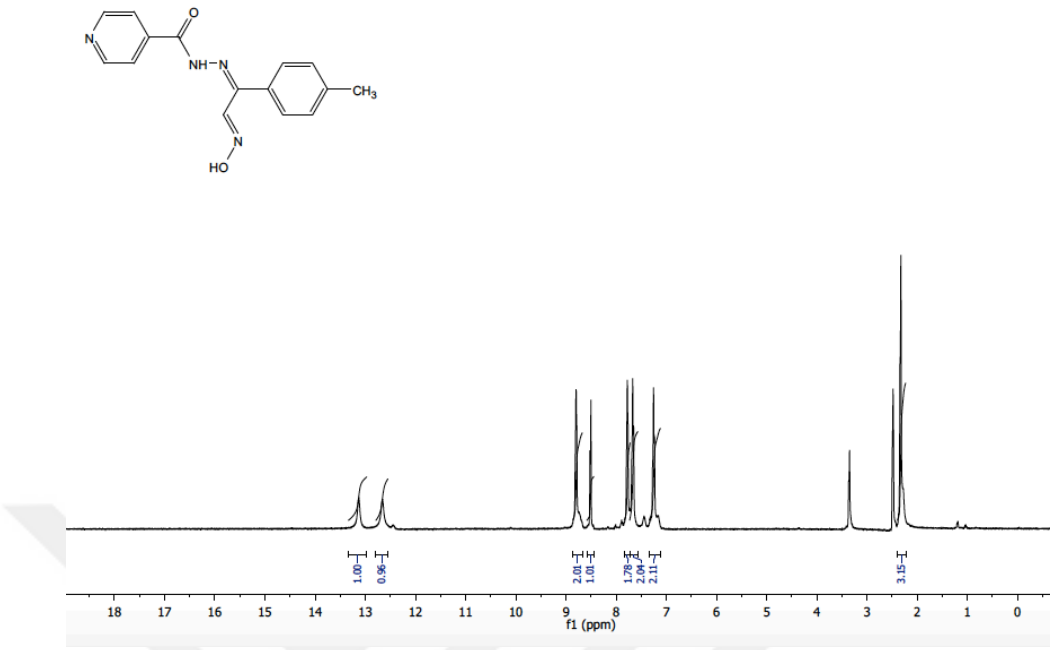
Şekil 8.2.4. p-Hidroksi(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazitbileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu



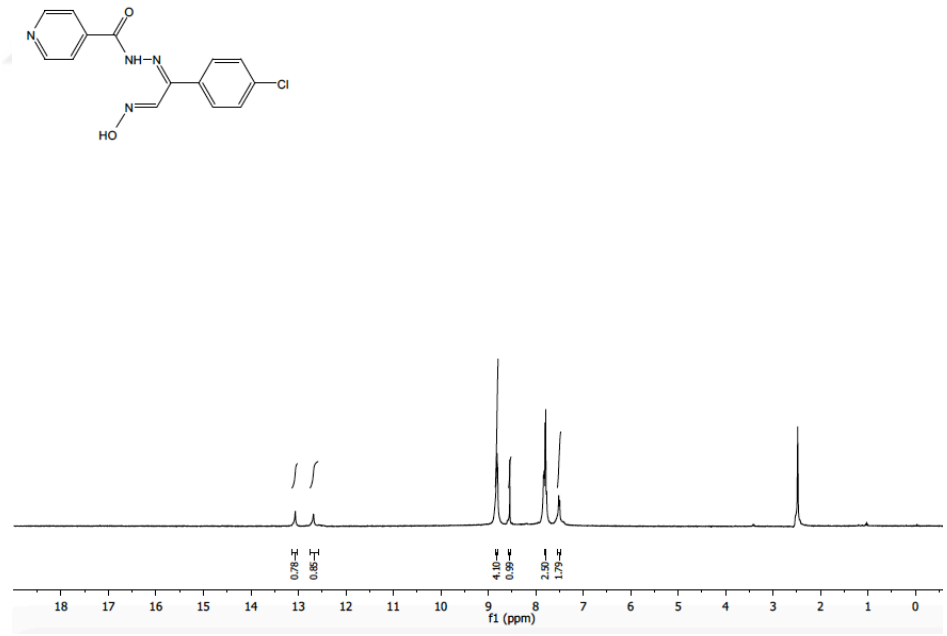
Şekil 8.2.5. p-Nitro(hidroksimino)-1-feniletiliden)benzen hidrazitbileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu



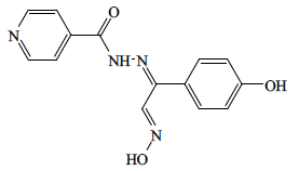
Şekil 8.2.6. (Hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

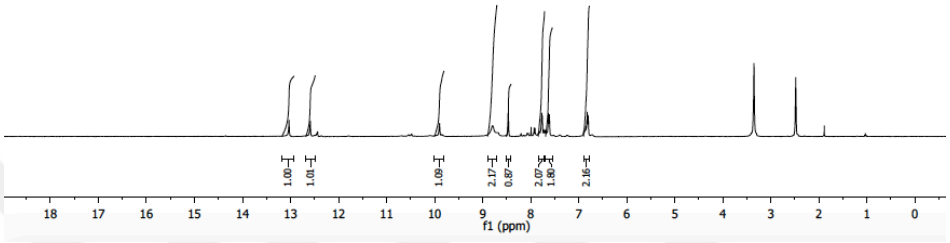


Şekil 8.2.7. p-Metil-(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

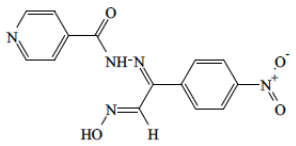


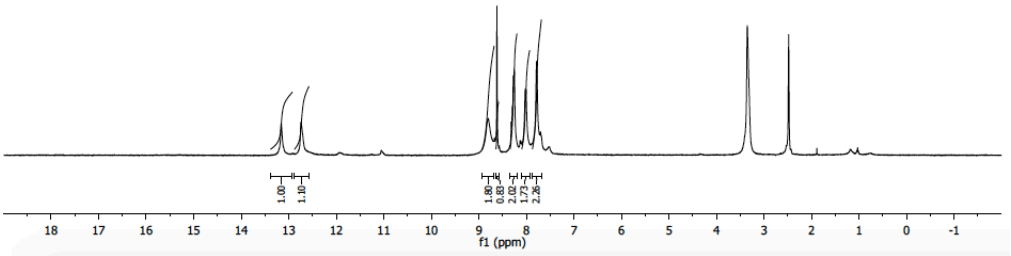
Şekil 8.2.8. p-Kloro-(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu





Şekil 8.2.9. p-Hidroksi-(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu





Şekil 8.2.10. p-Nitro-(hidroksimino)-1-feniletiliden)izoniazit bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	Ghada Taha Ahmed AL-Taı
Uyruğu	**:**	IRAK
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	Bağdad-IRAK / 1988

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	AL- HÜRYE Lisesi-Bağdad-IRAK	2006
Üniversite	:	Tikrit Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Böl.-IRAK	2010
Yüksek Lisans	:	-	
Doktora	:		

YAYINLAR

Ghadah Taha Ahmet Altai, İbrahim Karataş, Fatih Sevgi ”Synthesıs Of Some Hydrazıde-Oxıme And Investıgatıon Of Theır Antıbacterıal Propertıes” International Symposium for Environmental Science and Engineering Research (ISESER) Konya, Turkey, May 25-27, 2019. Sayfa 173.