



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ KİNOLİN GRUBU İÇEREN OKSİM METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

HAKAN KOYUNCU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

OCAK-2020
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yeni Kinolin Grubu İçeren Oksim Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi

HAKAN KOYUNCU

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Bilge TANER

2020, 51

Bu çalışmada diklorglioksim bileşiğinden yola çıkılarak kinolin içeren yeni oksim ligandı ve bunların Cu(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ligand ve komplekslerin yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve FT-IR çalışmaları ile aydınlatılmıştır. Çalışmanın son kısmında sentezlenen kinolin türevi simetrik dioksim ligandı ve komplekslerinin *in-vitro* antibakteriyel etkileri, disk diffüzyon yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Nazokomiyal enfeksiyon etmeni bir dizi patojen bakteri üzerinde denenen bileşiklerden ilginç olarak ligand ve Cu(II) kompleksinin etkisiz yada düşük etki göstermesine rağmen Ni(II) kompleksinin kayda değer etki gösterdiği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel etki, Dioksim, Kinolin, Kompleks,Nazokomiyal patojen

ABSTRACT

MS THESIS

New Involving of Quinoline Oxime Metal Complexes Synthesis, Characterization and Investigation of Biological Activites

HAKAN KOYUNCU

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELCUK UNIVERSITY

Advisor: Doç. Dr. Bilge TANER

2020, 51

In this study, a new oxime ligand bearing quinoline group and Cu(II) and Ni(II) complexes of this ligand were synthesized by using dichloroglyoxime as the starting material. Structural characterization of the synthesized ligand and their complexes was conducted by ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and FT-IR studies. In-vitro antibacterial effects of Quinoline-type symmetrical dioxime ligand and complexes synthesized in the last part of the study were investigated by using disk diffusion method. Although the legend and Cu(II) complex has an effect or low effect, the Ni (II) complex has a fringe effect on a number of pathogenic bacteria.

Keywords: Antibacterial effect, Dioxime, Quinoline, Complex, Nasocomial pathogen

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Bilge TANER yönetiminde hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü`ne Yüksek Lisans tezi olarak sunulmuştur.

Bu çalışmanın her aşamasında yardımlarını gördüğüm, bilgi ve önerileriyle bana yol gösteren kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Bilge TANER hanımefendi`ye sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında katkı ve önerileri ile destek olan hocam Dr. Öğr. Üyesi. Fatih SEVGİ ve bilgisayar konusunda yardımını esirgemeyen laboratuvar arkadaşım yüksek lisans öğrencisi Nameer DHEYAB' a teşekkür ederim.

Ayrıca, tahsil hayatım boyunca her türlü fedakarlığı gösteren aileme sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Hakan KOYUNCU
KONYA-2020

İçindekiler

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Oksimler ve Genel Özellikleri 2
1.1.1. Oksimlerin Adlandırılması 4
1.1.2. Oksimlerin Eldesi 6
1.1.2.1. Aldehit ve Ketonların Hidroksilamin ile Reaksiyonundan Oksim Sentezi 6
1.1.2.2. Nitrosolanma Yöntemi ile Oksim Sentezi 7
1.1.2.3. Olefinlere NOCl Katılması ile Oksim Sentezi 7
1.1.2.4. Kloralhidrat ile Hidroksilamin Reaksiyonundan *vic*-Dioksim Sentezi 7
1.1.2.5. Alifatik Nitro Bileşiklerin İndirgenmesi ile Oksim Sentezi 8
1.1.2.6. Primer aminlerin yükseltgenmesiyle oksim sentezi 8
1.1.2.7 Disiyan-di-N-oksit katılmasıyla oksim sentezi 8
1.1.2.8. Alkil nitrit ile ketonların reaksiyonundan oksim sentezi 9
1.1.3. Oksimlerin Reaksiyonları 9
1.1.3.1. Isı ve Işık Etkisi 9
1.1.3.2. Asitlerin etkisi 10
1.1.3.3. Oksimlerin indirgenmesi 11
1.1.3.4. Oksimlerin yükseltgenmesi 11
1.1.3.5. Beckmann çevrilmesi 12
1.1.3.6. Oksimlerin diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonları 12
1.1.3.7. Açilleme reaktifleri ile reaksiyonları 13
1.1.3.8. Grignard reaktifleri ile reaksiyonları 13
1.1.4. Oksimlerin Kompleksleri 14
1.2. KİNOLİNLER 17
1.2.1. Kinolinlerin Genel Özellikleri 17
1.2.2. Kinolinlerin Kullanım Alanları 18
1.2.3. Kinolin Sentez Yöntemleri 19
1.2.3.1. Skraup sentez yöntemi 19
1.2.3.2. Camps sentez yöntemi 19
1.2.3.4. Combes sentez yöntemi 20

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **20**

2.1. Literatür Özetleri 21

3. MATERYAL VE YÖNTEM **23**

3.1. Materyal 24
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 24
3.1.2. Kullanılan Cihazlar 24
3.2. Yöntem 25

3.2.1. Diklorglioksim Sentezi 25
3.2.2 *vic*-Dioksim Ligandı ve Komplekslerinin Sentezi 25
3.2.3. Biyolojik Çalışmada Kullanılan Materyaller 26

4. DENEYSEL BÖLÜM 27

4.1. Diklorglioksim Sentezi 27
4.2. 1,2 bis [8-aminokinolin]-*vic*-dioksim Sentezi (HL_1) 28
4.3. Metal Komplekslerinin Sentezi 29
4.3.1 $Ni(HL_1)_2$ Kompleksinin Eldesi 29
4.3.2.$Cu(HL_1)_2$ Kompleksinin Eldesi 30
4.4. Disk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite tayini 30

5. BULGULAR VE TARTIŞMA 32

5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu 32
5.2. Sentezlenen Maddelerin Biyolojik Aktiviteleri 35

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 37

KAYNAKLAR 38

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATCC	: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
DMSO	: Dimetilsülfoksit
MHA	: Mueller Hinton Agar
MHB	: Mueller Hinton Broth
MRSA	: Metisilene Dirençli *Staphylococcus aureus*
VRE	: Vankomisine Dirençli *Enterococcus faecalis*

1. GİRİŞ

Koordinasyon bileşikleri, anorganik kimyanın en hızlı gelişen bilim dalını ortaya çıkarır. Bunun en önemli nedeni, deneylerin ortaya çıkardığı verilerin yorumlanmasını mümkünleştiren teorilerin meydana gelmesi, sayılarının çok olması, manyetik özelliklerinin dikkat çekmesi ve bunların kullanım alanlarının geniş alanlara yayılmasıdır. Günümüzde özellikle endüstri alanlarında, biyolojik sistemlerde, biyokimya, boyar maddeler, ilaç, tekstil ve elektronik sanayinde farklı yollarla sentezlenmiş olan koordinasyon bileşikleri kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin önemi günden güne artmaktadır. Özellikle biyolojik sistemlerin koordinasyon bileşikleriyle bağlantılı olması bunun ispatı olarak gösterilebilir.

Koordinasyon bileşiklerinin biyolojik fonksiyonlu maddelerin ortaya çıkarılmasında model bileşik olarak kullanılması, kanser hastalığı araştırmalarında birçok metal kompleks türlerinin anti-tümör tesirinin açığa çıkması, kompleks bileşiklerinin çalışmalarının yoğunlaşmasına neden olarak gösterilmiştir. Koordinasyon bileşikleri, endüstriyel alanda büyük öneme sahip kullanım alanlarının oluşmasına yol açmıştır. Bu duruma en iyi örnek olan katalizörlerdir ve bunların endüstriyel alandaki etkisi günümüzde tanınmaktadır.

Koordinasyon bileşiklerinin en önemlileri arasında yer alan kompleksler, *vic*-dioksim kompleksleridir. Dioksim bileşiklerinin seçici özellikleri, 20. yüzyılın başlarında Tschugaeff tarafından keşfedildi ve geçiş metalleri ile koordinasyon bileşikleri incelenmiştir. Daha sonraki diğer yıllarda β_{12} koenzimi örnek olarak uygulanarak bu bileşiklerle ilgili çeşitli çalışmalara yer verilmiştir.

vic-Dioksim ve metal kompleksleri, zengin fiziksel, kimyasal özellikleri, reaktiviteleri ve tıp, biyoorganik sistemler ve kataliz, elektrokimyasal ve elektrooptik sensörler alanlarında birçok önemli kimyasal işlemdeki potansiyel uygulamalarından dolayı güncel ilgi alanına girmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin analitik, biyokimyasal, antifungal, antibakteriyel, antimikrobiyal reaktifler ve ayrıca ağır metallerin ekstraksiyonu için yüksek yetenekleri ve gittikçe daha fazla önem kazanmakta ve boya olarak kullanılmaları nedeniyle dikkat çekmektedir.

1.1. Oksimler ve Genel Özellikleri

Oksimler, keton ve aldehitlerin hidroksilaminle (NH_2OH) reaksiyonu sonucunda açığa çıkan yapısında karbon-azot çifte bağı ve hidroksil grubu (R-C=N-OH) bulunduran bileşiklerdir (merkez atoma bağlı çok yönlü ligandlar). Bu bileşiklerde iki oksim grubu var ise bu yapıya 'dioksim' adı verilir. Eğer iki oksim grubu komşu karbonlara bağlanmış ise bu yapıya '*vic*-dioksim' adı verilir. Koordinasyon bileşiklerinde ligand olarak en fazla monooksimler ve *vic*-dioksimler uygulamada yer almıştır.

Oksimler; suda çözünmesi az olan, çoğunlukla herhangi bir renge sahip olmayan, orta dereceli sıcaklıkta eriyen katı maddeler olup, küçük molekül ağırlıklı olanlar dikkate değer derecede uçucu özelliğe sahiptirler. Aşağıdaki kısımda mono oksimlerin ve dioksimlerin genel formülleri yer almaktadır.



Şekil 1.1. Monooksim ve dioksim genel formülleri gösterimi

Ayrıca yapılarında azometin (C=N) grubuna sahip olması nedeniyle zayıf baz, hidroksil (-OH) grubuna sahip olması [OH grupları üzerindeki oynak protonlar] nedeniyle de zayıf asit özelliğini gösterirler (Chakravorty, 1974) . Oksimler yapılarındaki N ve O atomlarının olması sebebiyle iyi derecede hidrojen bağı yapabilme özelliğini barındırırlar.

Bu nedenle amfoter özelliğe sahip olan oksimler, hem çok kuvvetli bazların seyreltik çözeltilerinde hem de derişik mineral asitlerde kolaylıkla çözünürler. Çünkü oksim bileşikleri termal olarak kararsız olduklarından bozunarak erime özelliğine sahiptir. Ama su ile seyreltme durumlarında ise çökelme meydana gelir. Dolayısıyla bu maddelerin HCl (hidroklorür) tuzlarının kristalleri açığa çıkmaktadır.

Oksimler ve metal kompleks türleri ile ilgili ilk araştırmalar, 1907'de Tschugaeft adlı bilim insanının dimetilglioksim, Ni(II) kompleksini sentezlemesiyle başlangıç yapmıştır. Günümüzde ise dimetilglioksim, nikel tayin bulmada kullanılan bir madde haline gelmiştir. Ayrıca diklorogliokSimler haricindeki diğer dioksim bileşiklerinin organik çözücüler içerisinde yaklaşık üç-dört ay gibi bir zaman diliminde bozunmaya uğramadığı görülmüştür (Köse, 2016).

vic-Dioksim yapısında yer alan -keto grupları asidik özelliği gücünü çoğaltır. Dolayısıyla *vic*-dioksim kompleks türleri monooksim kompleks türlerine nazaran dikkate değer derecede daha asidik özellik gösterirler. Buna göre basit oksimlerin pKa'ları 10-12 arasında, *vic*-dioksimlerin pKa'ları 7-10 arasında değişmektedir. Aşağıda bazı oksimlerin ve *vic*-dioksimlerin pKa'ları verilmiştir (Bordwell ve Ji, 1992).

Oksim	pK_a
Asetonoksim	12,42
3-pentanonoksim	12,60
Asetaldehitoksim	12,30

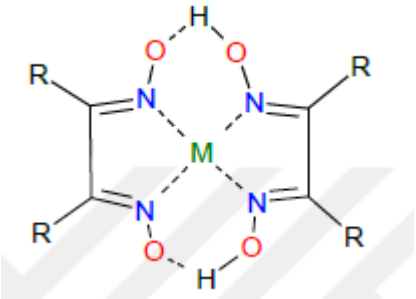
Şekil 1.2. Oksimlerde pKa değerleri gösterimi

Oksim	pK_a
Dihidroksiglioksim	6,81±0,02 8,66±0,05
Difenilglioksim	8,50±0,05
Glioksim	8,88±0,05
Difürilglioksim	9,51±0,02
Dimetilglioksim	10,14±0,03

Şekil 1.3. Vic- dioksimlerde pKa değerleri

vic-Dioksim metal kompleks türleri, koordinasyon bileşiklerinin ilk araştırma alanıdır ve yıllar boyunca kapsamlı olarak üzerinde çalışmalar ve incelemeler yapılmıştır. *vic*-Dioksimler ve türevlerinin oluşturduğu ligandlar önemli bir alana sahip olup, geçiş metalleri ile kompleks açığa çıkarırlar.

vic-Dioksim bileşiklerindeki (-NOH) yapısı komşu karbonlara bağlı durumdadırlar. Ayrıca oksimlerde (–OH) grubunun C=N etrafındaki duruş pozisyonu geometrik izomeriye sebep olmaktadır. *vic*-Dioksimler, merkezlerinde kobalt(II), bakır(II) ve nikel(II) gibi geçiş metalleri olan atomlar kare düzlem geometrik yapıdaki bileşikleri açığa çıkarırlar. Aşağıdaki kısımda *vic*-dioksim metal kompleks türlerinin genel gösterimi yer almıştır.



Şekil 1.4. *vic*-Dioksim metal kompleksinin yapısı gösterimi

Oksimler biyolojik, analitik, anorganik, biyokimya endüstriyel kimya, tarım, eczacılık, yakıt sanayi ve birçok dalda değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Oksim bileşiklerinin metallerin yarayışsız forma dönüşmelerini engelleyici şelat oluşturabilme, oksijen tutucu ve biyolojik aktivite olarak kendiliğinden parçalanabilme özelliklerine sahip olduğu bilinmektedir. Bu özelliklerin haricinde biyolojik reaksiyonlarda yarattığı harika etkileri sebebiyle kapsamlı olarak bilinmekte ve sürekli değişime uğrayan teknolojik gelişmelere bağlı olarak yeni uygulama alanları yer almaktadır.

1.1.1. Oksimlerin Adlandırılması

Oksim; kendi ismini, “oksi-imin’’ isminin kısaltılmasıyla almıştır. Geçmiş zamanlarda daha rahat ve kolaylık olması amacı ile bazı keton ve aldehitlerden meydana gelen oksim grupları, bu keton ve aldehitlerin adlarının son kısmına “oksim” kelimesi konularak adlandırılıyordu.

Günümüzde de bunların adlandırılmaları türetildikleri aldehit ve ketonların sonun oksim kelimesi ilave edilerek yapılır (benzaldoksim, benzofenoksim asetonoksim vb.). Ayrıca ana grupta yer alan keton ve aldehit olması koşulu ile “hidroksiamino’’ adı ile de adlandırılmaktadır. Bunun dışında oksim grupları, nitrozo bileşiklerinin yapısal izomeri olduğundan dolayı bunların adlandırılmasında ‘‘izonitroso’’ terimi de kullanılır (Singh ve ark., 1979).

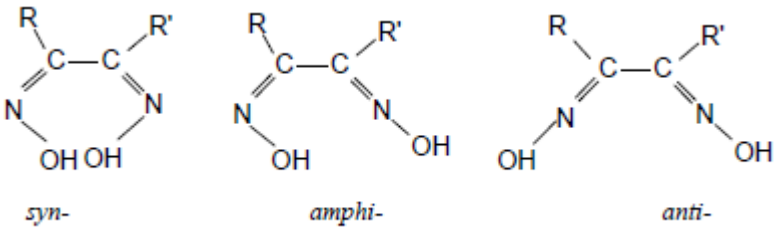
Kimya da genel olarak izomerlik tanımlarında *cis*- ve *trans*- terimleri kullanılmaktadır. Bunların yerine ise oksim gruplarında ‘‘*anti*’’ ve ‘‘*syn*’’ adlı terimler uygulamalarda kullanılmaktadır. Basit oksim gruplarında syn formunda –OH grubu ile H atomu aynı konumlarda yer alırken, *anti* formunda ise –OH grubu ve H atomu ters konumlarda yer alırlar (Nesmeyanov ve Nesmeyanov, 1974). Aşağıdaki kısımda benzaldoksimin geometrik izomerleri verilmiştir.



syn-benzaldoksim *anti*-benzaldoksim

Şekil 1.5. Benzaldoksim geometrik izomerleri gösterimi

Keton türevleri ve ‘‘ketoksim’’ gruplarının yer aldığı madde türlerinde bu *syn* ve *anti* ekleri, uygulamada kullanılan sübstitüentlerin bulunduğu konuma göre seçilmektedir (Serin, 1980). *vic*-Dioksimler gruplarında ise bu ön ekler, OH ‘ların birbirine nazaran durumlarına bağlı olarak değişiklik gösterir. OH gruplarının birbirine olan konumlarına göre *syn-*, *amphi-* ve *anti-* izomerleri uygulamalarda kullanılmaktadır. Aşağıdaki kısımda sırasıyla *syn-*, *amphi-*, ve *anti-* formları verilmiştir.



syn- *amphi-* *anti-*

Şekil 1.6. *Syn- , amphi- , anti-* formları gösterimi

Çoğu zaman *‘amfi’* yapıya sahip olan dioksimler, *‘anti’* yapıya sahip olan dioksimlere kıyasla yüksek enerjili halde olduğu görülmüştür. Dolayısıyla daha az kararlı bir yapıda olduğu söylenebilir. Bu sebepten dolayı, *syn* ve *amfi* formlarının erime noktası, *anti* formunun erime noktasından daha azdır (Smith, 1966; Nesmeyanov ve Nesmeyanov, 1974). Aşağıdaki kısımda bazı oksimlerin erime ve kaynama noktaları verilmiştir.

Oksim	Erime Noktası(°C)	Kaynama Noktası(°C)
CH_2=N-OH	-	84
CH_3-CH=NOH	47(13)	115
CH_3-CH=N-OCH_3	-	47,5
$(CH_3)_2$C=N-OH	61	135
$(C_6H_5)_2$C=N-OH	144	-
$(C_6H_5)_2$C=N-OCH_3	61	-
$(C_6H_5)_2C=N^+(CH_3)O^-$	103	-

Şekil 1.7. Oksimlerin erime ve kaynama noktaları gösterimi

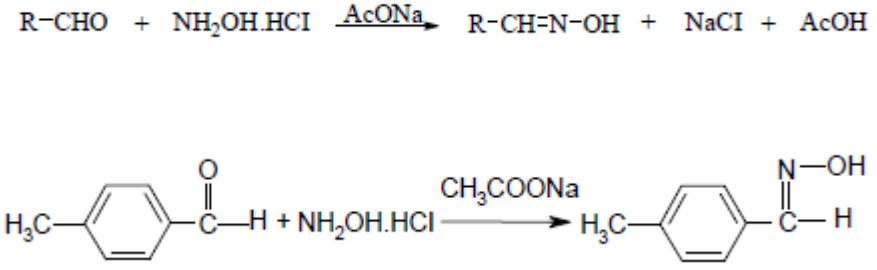
Ayrıca oksim türlerinin *anti* formu, diğerlerine göre organik reaksiyonların sentezi için daha kolay ve uygun durumdadır. Birçok reaksiyonların metaller ile kompleks oluşumu bu formda meydana gelir.

1.1.2. Oksimlerin Eldesi

Oksimlerin çeşitli elde ediliş yolları yer almaktadır. Öneme sahip çeşitli metotların aşağıdaki kısımlarda açıklanmasına yer verilmiştir.

1.1.2.1. Aldehit ve Ketonların Hidroksilamin ile Reaksiyonundan Oksim Sentezi

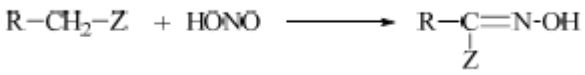
Oksim türleri genel olarak keton ve aldehitlerin hidroksilaminle olan kondenzasyon reaksiyonuna göre açığa çıkarılmıştır. Bu tepkime genellikle su- alkol olan ortamda, oda sıcaklığından kaynama sıcaklığına kadar çeşitli sıcaklıklarda ve uygun pH'larda açığa çıkarılır (Milios ve ark., 2006) (Bierlein ve Lingafelter, 1951)



Şekil 1.8. Aldehit ve ketonların hidroksilamin ile reaksiyonundan oksim sentezi gösterim

1.1.2.2. Nitrosolanma Yöntemi ile Oksim Sentezi

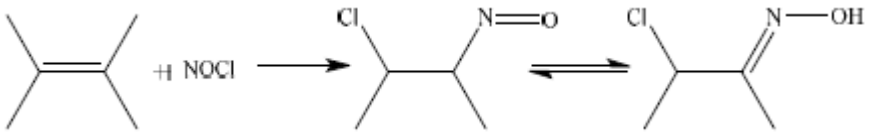
Bu yöntem özellikle *α*-ketoksimlerin hazırlanmasında oldukça etkilidir. Aktif metilen grubuna ihtiyaç duyar ve bu aktif metilen gruplu bileşiklerden yararlanılarak reaksiyon gerçekleştirilir (Burakevich ve ark., 1971); (Uçan ve Mirzaogiu, 1990).



Şekil 1.9 . Nitrosolanma yöntemi ile oksim sentezi gösterimi

1.1.2.3. Olefinlere NOCl Katılması ile Oksim Sentezi

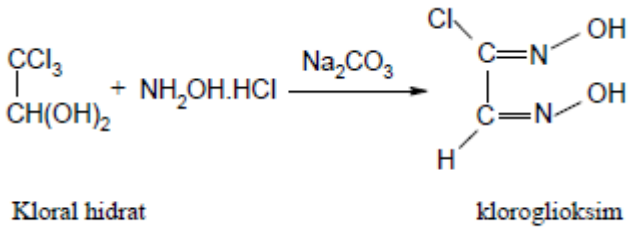
NOCl'nin olefinlere katılması ile önce *β*-halonitrozo bileşiği oluşur ama bu sadece birbirini takip eden N ve C atomlarının bulunmasıyla ve H atomunun olmadığı durumlarda stabil olması beklenir. Ayrıca oksijene bağlı hidrojen atomu varlığında bunun tautomerleşmesi ile daha kararlı olan oksime dönüşür (Milios ve ark., 2006).



Şekil 1.10. Olefinlere NOCl katılması ile oksim sentezi gösterimi

1.1.2.4. Kloralhidrat ile Hidroksilamin Reaksiyonundan *vic*-Dioksim Sentezi

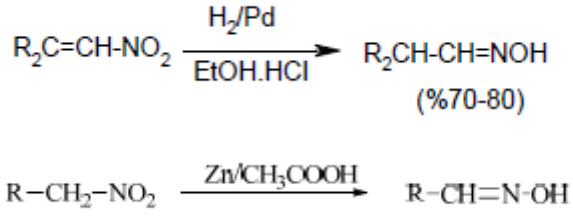
vic-Dioksimlerde büyük öneme sahip olan kloroglioksimler, hidroksilaminle kloralhidratın bazik ortamdaki tepkimesinden dolayı doğrudan açığa çıkarılır (Hesse ve Krehbiel, 1955); (Uçan, 2002).



Şekil 1.11. Kloralhidrat ile hidroksilamin reaksiyonundan vic-dioksim sentezi gösterimi

1.1.2.5. Alifatik Nitro Bileşiklerin İndirgenmesi ile Oksim Sentezi

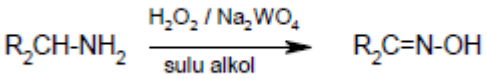
Bu yöntemde indirgenmelerde kalay klorür, alüminyum amalgamı, alkol ve çinko vb. araçlar uygulamalarda kullanılır. α-Hidrojeni bulunduran alifatik nitro bileşikleri H_2/Pt katalizörü ile etanol ve HCl varlığında oksimlere indirgenirler. (Smith, 1966; Milios ve ark., 2006).



Şekil 1.12. Alifatik nitro bileşiklerin indirgenmesi ile oksim sentezi gösterimi

1.1.2.6. Primer aminlerin yükseltgenmesiyle oksim sentezi

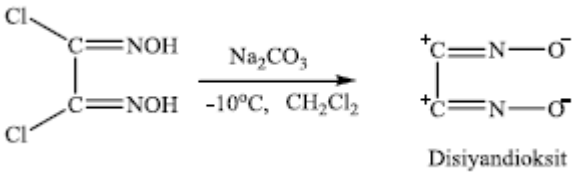
Sodyum tungstat katalizörlüğündeki primer aminler, alkollü ortamda hidrojen peroksit (H_2O_2) ile yükseltgenme olaylarında oksimler açığa çıkar. (Smith, 1966).



Şekil 1.13. Primer aminerin yükseltgenmesiyle oksim sentezi gösterimi

1.1.2.7. Disiyan-di-*N*-oksit katılmasıyla oksim sentezi

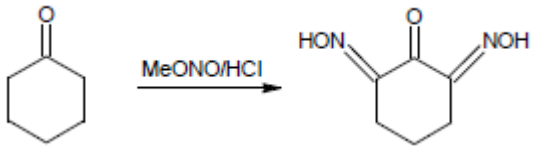
Bu metod, dioksim türlerinin açığa çıkması için oldukça yararlı ama çok tehlikelidir. Dolayısıyla dikkatli olunması gerekir. 'Grundman' adlı bilim insanı arkadaşlarıyla birlikte yaptıkları çalışmada bazik olan ortamda antidiklorogliksimden faydalanarak disiyan-di-*N*-oksiti açığa çıkarmışlardır (Grundmann ve ark., 1965). Ayrıca aminlere ve 1,2-diaminlere siyonojen-di-*N*-oksit katılması sebebiyle sübstitüe amin oksim türleri açığa çıkmıştır.



Şekil 1.14. Disiyan-di-*N*-oksit katılmasıyla oksim sentezi gösterimi

1.1.2.8. Alkil nitrit ile ketonların reaksiyonundan oksim sentezi

Halka yapıya sahip keton grubu olan siklohegzanon ile metil nitritin, hidroklorik asitli ortamda gerçekleştirilen reaksiyondan dioksimlerin sentezi mümkün hale gelir.



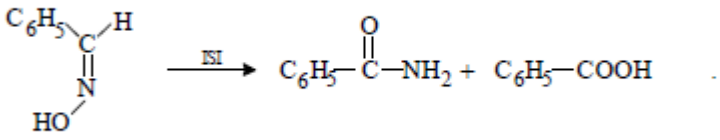
Şekil 1.15. Alkil nitrit ile ketonların reaksiyonundan oksim sentezi gösterimi

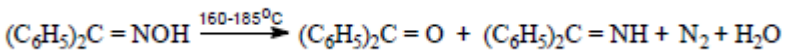
1.1.3. Oksimlerin Reaksiyonları

Oksim ve türevleri, bulundurdukları aktif atomlar nedeniyle reaksiyon vermeye oldukça yatkın bileşik gruplarıdır. Bu bileşik gruplarının bazı reaksiyon türleri aşağıdaki kısımda yer almaktadır.

1.1.3.1. Isı ve Işık Etkisi

Oksim ve türevleri yeterince kararlı bileşik gruplarıdır. Ancak fazla zamanda ışık, ısı, hava ortamlarında bulunduklarında bozunma ve kararmalar ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucu, azotlu ve karbonil bileşik grupları oluşur. Örneğin benzofenon oksim devamlı ısıya maruz bırakılırsa ve bu ısı etkisinden dolayı bozunma durumunda, amonyak, azot, imin ve benzofenona ayrışır. (Smith, 1966).

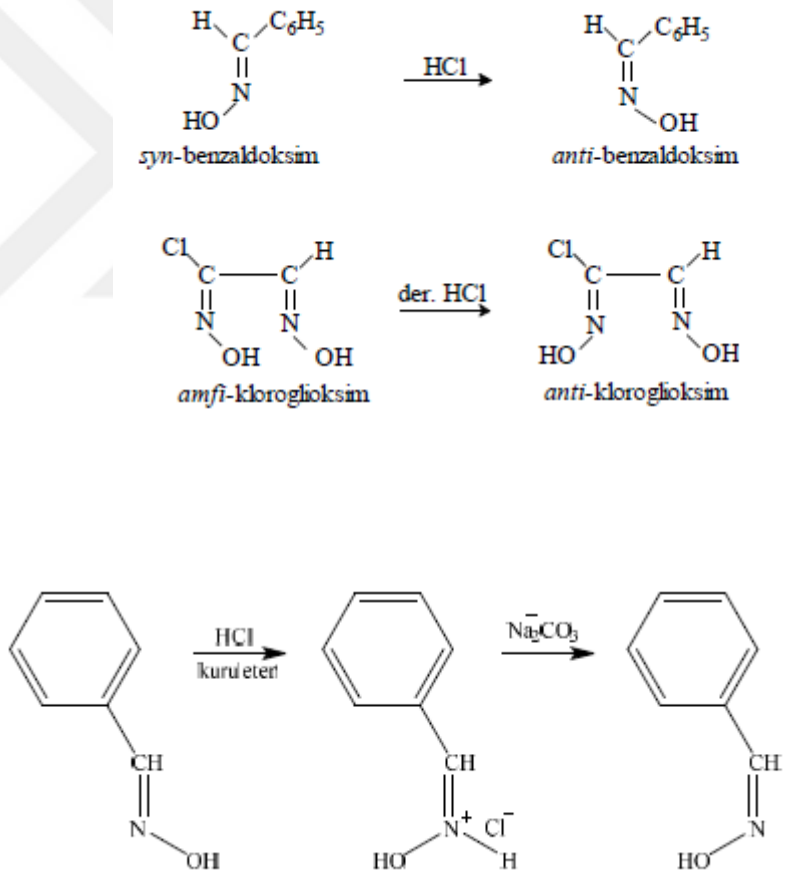




Şekil 1.16. Oksimlerin ısı ve ışık etkisiyle reaksiyonları gösterimi

1.1.3.2. Asitlerin etkisi

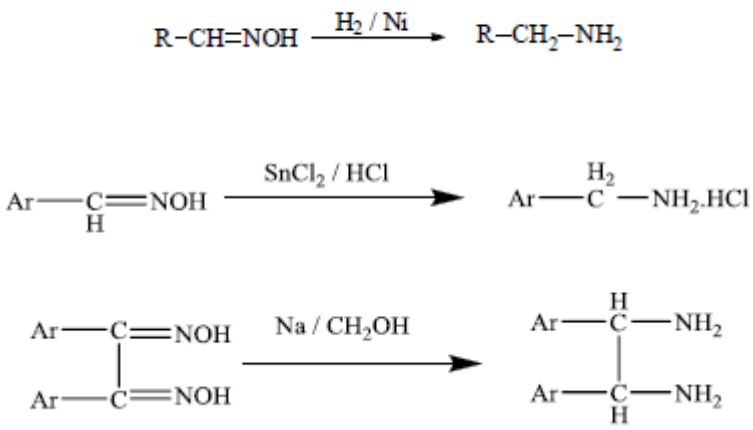
Oksim ve türevleri, kuvvetli derecede mineral asitler ile tuzlara dönüşüm gerçekleştirirler. Ortaya çıkan bu tuzlar rahatlıkla izole edilebilirler. Ayrıca yine asitlerin etkisi ile izomerik dönüşüm gerçekleştirirler. Bunların *amfi* ve *syn* izomerik yapıları, derişik hidroklorik asit ile tepkimeye girdiklerinde *anti* izomerlerine dönüşüm gerçekleşir. (Kukushkin ve ark., 1997).



Şekil 1.17. Oksimlerin asitlerin etkisiyle reaksiyonları gösterimi

1.1.3.3. Oksimlerin indirgenmesi

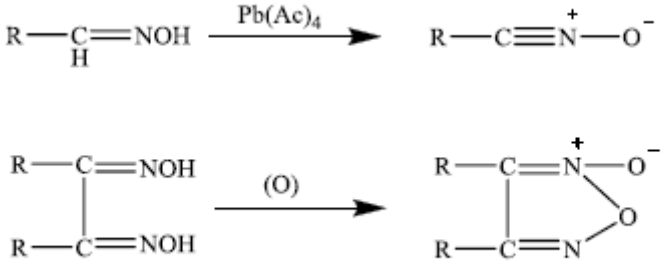
Oksimler, $SnCl_2$, Ni, Pd ve Pt katalizörlüğünde H_2, $LiAlH_4$, $ZnCl_2$/HCl gibi indirgenme reaktifleri ile imin kısmından geçerek, primer amin gruplarına kadar indirgenme olayı gerçekleştirirler. *vic*-Dioksim de rahatlıkla daimin gruplarına kadar indirgenme gerçekleştirir (Smith, 1966; Chakravorty, 1974). Ketoksimler ise, primer aminin yanında sekonder aminlere de indirgenebilirler.



Şekil 1.18. Oksimlerin indirgenmesi reaksiyonları gösterimi

1.1.3.4. Oksimlerin yükseltgenmesi

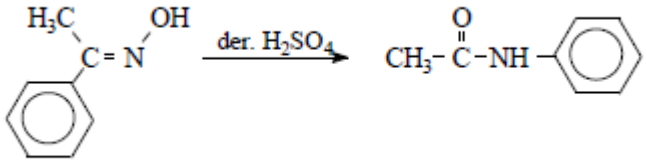
Aldoksimler rahatlıkla yükseltgenebilirken, mono oksimler rahatlıkla yükseltgenemezler. Aldoksimin yükseltgenebilmesi için ise ortam sıcaklığının -78 ^{0}C olması gerekir. Bu yükseltgenme sonucunda da nitril oksitler oluşur. *vic*-Dioksimlerin ise yükseltgenmesi sonucu furoksonlar meydana gelir. (Chakravorty, 1974; Serin, 1980; Kukushkin ve ark., 2000; de Lijser ve ark., 2002; Hamamoto ve ark., 2007).



Şekil 1.19. Oksimlerin yükseltgenmesi reaksiyonları gösterimi

1.1.3.5. Beckmann çevrilmesi

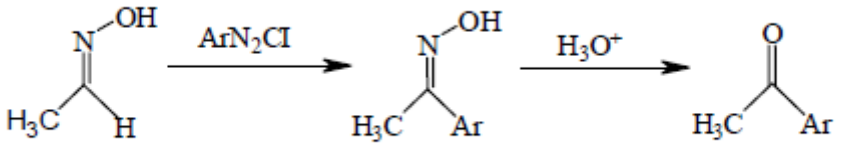
Bu çevrilme durumu oksimin asit katalizörlerle amidlere dönüşme reaksiyonudur. Keto oksim türleri hidroklorik asit (HCl), sülfürük asit (H_2SO_4) gibi kuvvetli olan asitlerle ya da fosfor pentaklorür, fosfor pentaoksit varlığında dönüşüm gerçekleştirir. Oksimin trans konumundaki aril ya da alkil türleri azot atomuna başvurarak *N*-sübstitüe amid türleri gerçekleşir. Örneğin, asetofenonoksim grubu, H_2SO_4 tesiri ile Beckmann çevrilmesine başvurarak aset anilid türünü meydana getirir (Tüzün, 1999).



Şekil 1.20. Oksimlerin beckmann çevrilmesi reaksiyonları gösterimi

1.1.3.6. Oksimlerin diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonları

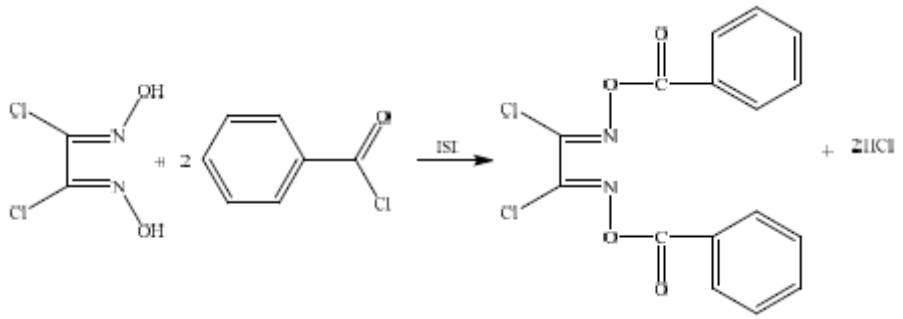
Diazonyum bileşik türleri, bazlık karakterlidir ve oksimlere karşı elektrofilik tesirde bulunması ile azot atomuna eğilim gösterirler. Asetaldoksim türünün diazonyum tuzuyla tepkimesinden asetofenon oksimler meydana gelir. Ayrıca asetofenon oksimin asidik ortamdaki hidrolize uğramasıyla aril metil keton bileşik türü oluşmaktadır.



Şekil 1.21. Oksimlerin diazonyum tuazları ile kenetlenme reaksiyonları gösterimi

1.1.3.7. Açilleme reaktifleri ile reaksiyonları

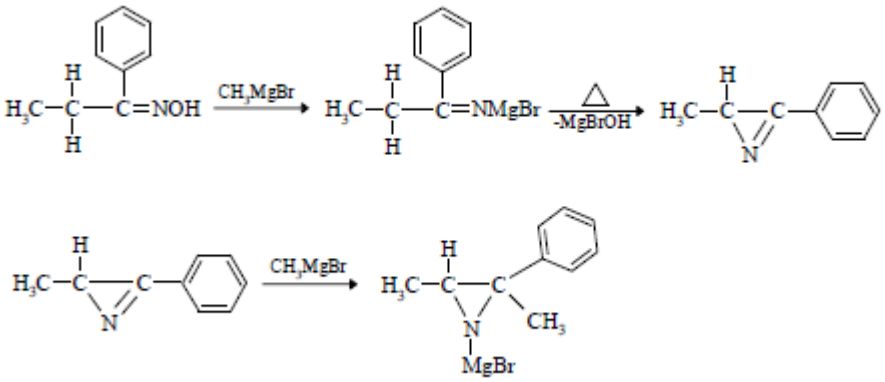
Açilleme reaktifleriyle bu reaksiyondan mono açil türevleri açığa çıkar. Fakat açilleme reaktifleri kuvvetli asit türleri bulundururlarsa reaksiyonun açığa çıkması oldukça zor durum haline gelir. Oksimlerin açillerle verdiği bileşikler daha çok mono açil yapısına sahiptir. Bu yapısının dışında okzalen oluşumu reaksiyonları meydana gelir. Okzalen oluşumu reaksiyonları halka kapanmasının meydana geldiği bir reaksiyondur. (Yashunsky ve ark., 2001; Albrecht ve ark., 2005; Wipf ve ark., 2005; Milios ve ark., 2006). Reaksiyonlar sonucunda oluşan açil türevi kararsız bileşik türevidir. Dolayısıyla bazik bir ortamda hidroliz durumu oluşur ve tekrar oksimlere dönşebilirler. (Freeman, 1979).



Şekil 1.22. Oksimlerin açilleme reaktifleri ile reaksiyonları gösterimi

1.1.3.8. Grignard reaktifleri ile reaksiyonları

Bu reaksiyonlarında eğer ortamda α-hidrojeni varsa aziridin magnezyum türevi açığa çıkar.(Smith, 1966).

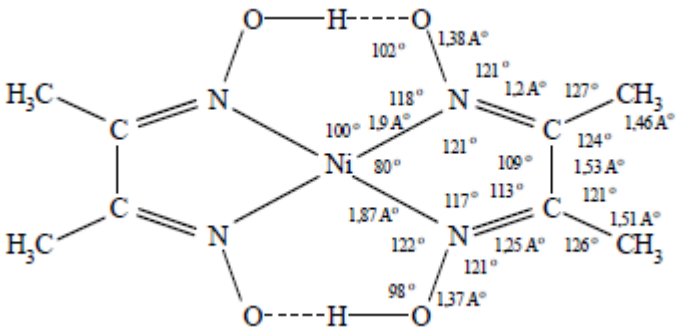


Şekil 1.23. Oksimlerin grignard reaktifleri ile reaksiyonları gösterimi

1.1.4. Oksimlerin Kompleksleri

Oksim türleri (en önemlisi *vic*-dioksim), geçiş ve alkali metallerle kolaylıkla kompleks oluştururlar. Ayrıca bu kompleks türlerinin kararlı yapıda olması, oksimin yapısal özelliğine bağlı olmasıdır. Koordinasyon kompleks türlerinden *vic*-dioksimlerden elde edilen kompleks türleri, ilgi çeken yapıda olmaları ve farklı özellikleri taşımaları nedeniyle çok önemlidir.

Bu konu ile ilgili araştırmalar öncelikle Tschugaeff adlı bilim insanı tarafından Ni geçiş elementinin dimetilglioksimle kompleksinin izole edilmesiyle başlangıç yapmıştır. Tschugaeff, bu reaksiyon sonucu kırmızı renge sahip çözünemeyen bir bileşik oluşturduğunu bulmuştur. Ayrıca bu çalışmalar günümüze kadar artarak devam etmiştir ve bu sayede birçok farklı yapıda oksim kompleksleri sentezlenmiş, bu yapılar araştırmaya tabi tutulmuştur (Jones ve ark., 2002). Aşağıdaki kısımda nikel dimetilglioksim kompleksi yapısının şekli, bağ uzunluğu ve bağ açılarıyla birlikte verilmiştir.



Şekil 1.24. Dimetilglioksim Ni(II) kompleksinin yapısı gösterimi

vic-Dioksim türlerinin nikel kompleksleri, bu yüzyıldan beri dikkat çekmiştir. Dolayısıyla meraka neden olmuştur. Dimetilglioksimin nikelin kantitatif tayininde kullanılması, bu ilgi ve merakın esas nedeni olmuştur (Godycki ve Rundle, 1953). Aldoksimlerin izomerleri Ni(II) ile değişik renkte ve özelliklerde kompleks türleri açığa çıkarır.

Çoğunlukla *vic*-dioksimler *anti* formuyla kiremit rengi, *amfi* formuyla ise yeşile benzer sarı renge sahip kompleks türleri açığa çıkarır (Smith, 1966; Burakevich ve ark., 1971; Aihara ve ark., 1985; Ertas ve ark., 1987; Yuksel ve ark., 2008). Ama kompleksler *anti* ve *amfi* formların dönüşürken enerjilerinin az olması nedeniyle birbirlerine dönüşüm gerçekleştirirler.

Ayrıca günümüzde *vic*-dioksimin geçiş metalleri ile yaptığı komplekslerinin yapıları çeşitli tekniklerle, özellikle de X-ray yöntemi yani tek kristal X ışını ile açığa çıkmıştır. Aşağıdaki kısımda bazı oksim gruplarının bağ açıları ve bağ uzunlukları ile vic-dioksim kompleks türlerinin sadece bağ uzunlukları tablolar halinde verilmiştir (Chakravorty, 1974).

Bileşik	Bağ Uzunluğu(A^o)		Bağ Açısı(^{o})
	C=N	N-O	<C=N-O
Formaldoksim	1.27	1.40	110
Formamidoksim	1.28	1.41	110
Asetonoksim	1.29	1.36	111
Glioksim	1.28	1.39	111
Dimetilglioksim	1.27	1.38	114

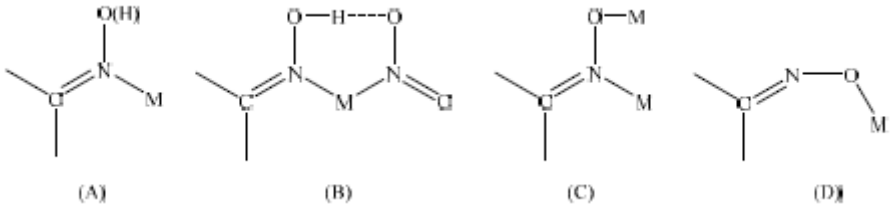
Şekil 1.25. Bazı dioksim gruplarının bağ uzunlukları ve bağ açıları gösterimi

	Bağ uzunluğu(A^o)			
Bileşik	M-N	C=N	N-O	H···O
$Ni(Hg)_2$	1.88	1.29	1.35	2.45
$Pd(Hg)_2$	1.97	1.30	1.34	2.63
$Pt(Hg)_2$	1.99	1.31	1.35	2.66
$Ni(Hdmg)_2$	1.85	1.29	1.36	2.40
$Pd(Hdmg)_2$	1.96	1.31	1.35	2.59

Şekil 1.26. Bazı vic-dioksim gruplarının bağ uzunlukları ve bağ açıları gösterimi

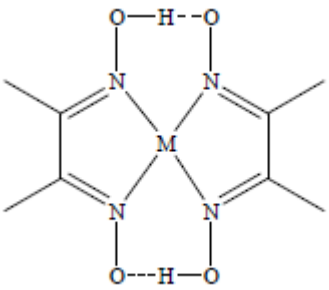
Oksim komplekslerinin büyük çoğunluğunda metallerle koordinasyon genellikle azot atomu üzerinden olmaktadır. Ama özellikle dioksimler, metal kompleksleri oluştururken oksijen ve azot atomundan bağlı kalabildiği gibi her ikisinden de

kolaylıkla bağlı kalabilir. (Kukushkin ve ark., 1997; Prushan, 2001; Yashunsky ve ark., 2001; Smith ve ark., 2003; Jones, 2004; Milios ve ark., 2006; Davidson ve ark., 2007). Aşağıdaki kısımda çeşitli metal oksim bağ oluşumu olasılıkları şekilleri verilmiştir.



Şekil 1.27. Çeşitli metal oksim bağ oluşumu olasılıkları şekilleri gösterimi

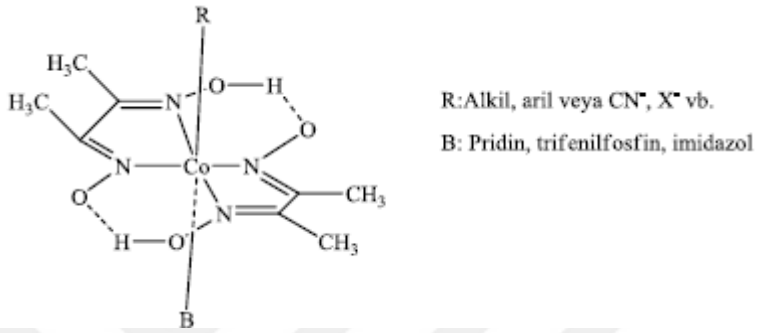
Bu komplekslerde, metal ile dioksimdeki dört tane azot atomu çoğunlukla aynı düzlemde yer almaktadır. İki dimetilglioksim bir kare düzlem oluşturur ve her bir dioksimin oksim türlerinde yer alan bulunan H atomları, bir hidrojen köprüsü oluşturarak dayanıklı ve kuvvetli bir yapı meydana getirmektedir. Sonucunda polar hidrojen köprüleri oluşur ve bu hidrojen köprüleri komplekslerin kararlılık durumunu çoğaltır. Ayrıca su içerindeki çözünmelere engel olur. Hidrojen köprülerinin iki oksijen atomuna mesafeleri birbirlerine eşit olduğu görülür (Godycki ve Rundle, 1953). Ayrıca bu iki oksijen atomu arasındaki mesafeler X-ray difraksiyon analizi ile açığa çıkarılmıştır. Aşağıdaki kısımda oksim metal kompleksinde oluşan hidrojen köprüleri şekli verilmiştir.



Şekil 1.28. Oksim metal kompleksinde oluşan hidrojen köprüleri şekli gösterimi

Yine biyokimyasal çeşitli reaksiyonların ispat edilmesi için önemli bir durum olarak görülen bir olay ise, Tschugaeff adlı bilim insanının 1907 senesinde yaptığı çalışmada dimetilglioksimin Co(III) ile reaksiyona girdiği komplekslerin izole edilmesidir. Co(II) kompleksi su içerisinde çözünüp hava yardımıyla Co(III)'e yükseltgenerek ürün meydana getirmiştir. Meydana gelen bu ürün, hidroklorik asit (HCl) ile kristallendirilir. Dolayısıyla 'Tris(oksamidoksim)Co(III) triklorür" ayrılır.

Bu komplekslerin formülleri yine aynı bilim insanının yaptığı $CoX(D_2H_2)B$ olarak ortaya atılmıştır. Bu kısımda X; bir asit anyonudur (Cl^-, Br^-, vb.). Yine bu kısımda B ise; bir organometalik ya da organik bazı (imidazol, piridin vb.) ifade etmektedir. Bu komplekslerde önceden açık bir formül gösterilmiyordu. Ama buna rağmen bu yapının 'oktahedral' olduğu X ışınlarından faydalanarak öngörü oluşturmaktadır (Schrauzer ve Windgassen, 1966; Bekaroglu ve ark., 1978). Aşağıdaki kısımda kobalt dimetilglioksim kompleksinin yapısı verilmiştir.

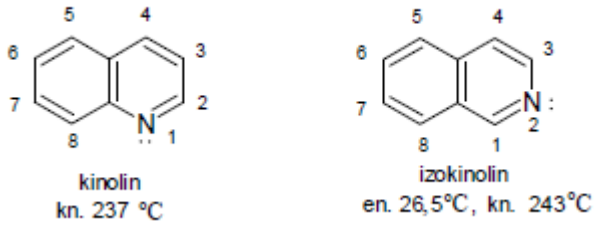


Şekil 1.29. Kobalt dimetilglioksim kompleksinin yapısı şekli gösterimi

1.2. KİNOLİNLER

1.2.1. Kinolinlerin Genel Özellikleri

Kinolin, piridin ile benzen halkasının birbirleriyle birleşmiş gibi göründüğü hetero halkalı bir bileşik türüdür. Dolayısıyla kinolinlerin, benzopiridin olarak da isimlendirilmesinin nedeni budur. Naftaline benzerler ve en önemlileri kinolin ve izokinolin olarak bilinir. Fakat N atomu, C-1 veya C-2 de bulunan CH'ın yerini almıştır. Aşağıdaki kısımda kinolin ve izokinolin maddelerinin şekilleri verilmiştir.



Şekil 1.30. Kinolin ve izokinolin maddeleri şekilleri gösterimi

Kinolin maddesi, 1834 yılında, izokinolin ise 1885 yılında Runge 'nin araştırmasının sonucu ilk defa kömürün katranından doğal yollarla izole edilmesiyle

açığa çıkmıştır. Kinolin, 239ºC kaynama sıcaklığına sahip, heterosiklik, aromatik, organik bir bileşiktir. Ayrıca derin kokulu, renksiz ve nemi çekme özelliğine sahip sıvı maddedir. İzokinolin, 24ºC erime sıcaklığına sahip, aromatik ve heterosiklik yapılı katı bir bileşik türüdür. Her iki madde de bazik özelliktedir. Aynı bileşik daha sonra kinin'in alkalilerle yüksek sıcaklıkla parçalanmasından ortaya çıkmıştır (Acheson, 1967).

Benzen ve piridin halkalarından oluşan kinolin ve izokinolin bileşikleri, benzopiridinler ve azanaftalinler olarak da bilinir. Dolayısıyla bileşiklerin kimyası bakımından ilginç olarak kabul edilir. Aynı zamanda kinolinin molekül formülü C_9H_7N 'dir ve bu grubun basit üyesi olarak bilinir.

1.2.2. Kinolinlerin Kullanım Alanları

Kinolin bileşikleri, kapsamlı biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu nedenle sentez çalışmaları araştırmasında konusu geçmektedir. Dolayısıyla kinolin bileşiklerinin sentezi ile ilgili çok kez uygun çalışmalar yer almaktadır.

Doğada pek çok bitkide kinolin türevi alkoloide rastlanır. Bu durum, kinolinlerin tıp dalında uygulamalarını ortaya atmıştır. Örneğin, yıllar önce bir ağaç türü olan kınakına bitkisinden meydana gelen kinin maddesi, sıtma (malarya) hastalığının tedavisi için kullanılmakta olan doğal yapılı kinolin türleridir (Craig ve Pearson, 1971).

Kinin maddesi, örnek alınarak kinolin türevli yeni ilaç türleri açığa çıkmıştır ve sıtma dışında bazı hastalıklarının tedavisi için sağlık(tıp) dallarında çok önemli bir uygulama alanı olmuştur. Ayrıca sıtma tedavisinin bir diğer uygulamasında yer alan klorokin ile amodiakin ile büyük öneme sahip boyar madde türü (en önemlisi kinolin sarısı) olan siyanin, yapay kinolin türleridir. Bu arada kinolin türevlerinin, antitümör, antibakteriyel, antiparazit, antiprotozoal, antifungal antihipertansiyon vb. olarak aktivite gösterdikleri çalışmalarda yer almıştır.

Tıp alanının yanı sıra; tarım kimyasalı, boya sanayisi, polimer kimyası, analitik kimya antioksidan, korozyon inhibitörü, metalürjik proses gibi bir çok uygulamada kinolin kullanılmaktadır. Örneğin; tarım alanında, bir kinolin türevi olan 7-klorokinolin, zararlı ot mücadelesi çerçevesinde minimum çevre kirliliği avantajıyla etkili bir herbisit olarak kullanılmaktadır.

Boya sektörü alanında kinolin boyaları olarak bilinen, tekstil dalında, vernik renklendirmede ve gıda boyaları gibi maddelerde kullanılan kinolin ve onun türevlerinden biri de kinolin sarısıdır. Analitik kimya dalında ise kinolin ve türevlerinin

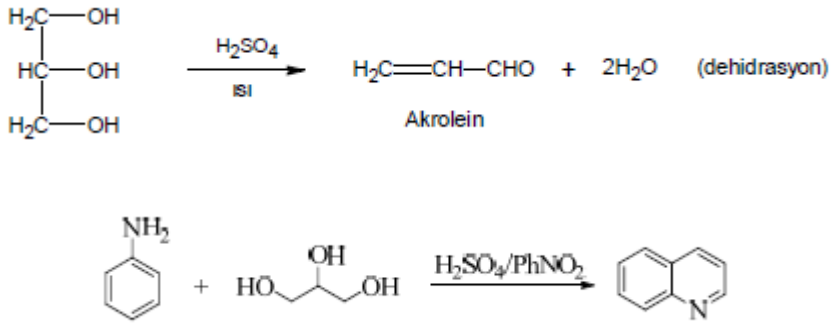
şelat oluşturduğu bilinmektedir. Dolayısıyla bu özelliği sık sık kullanılmaktadır. Ayrıca kinolinlerin anatomik uygulamalar için polimer kimyasında reçine çözücü olarak kullanıldığı bilinmektedir.

1.2.3. Kinolin Sentez Yöntemleri

Kinolin ve türevleri ile ilgili çeşitli sentez yöntemler mevcuttur. Bunların en genel olanı Skraub kinolin sentezi yöntemidir. Aşağıda bazı kinolin sentez yöntemlerine yer verilmiştir.

1.2.3.1. Skraup sentez yöntemi

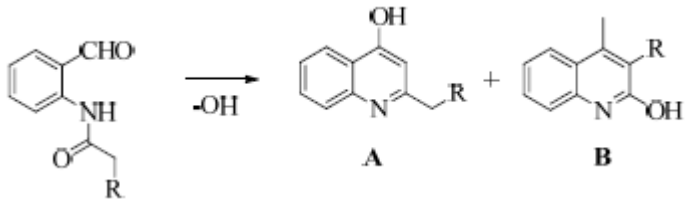
Skraup sentezinde, bir arilamin örneği olan anilinin gliserin, derişik H_2SO_4(sülfürik asit) ve arsenat asidi ya da nitrobenzen gibi yükseltgeyici ajanla ısıtılmasıyla kinolin açığa çıkmıştır. Bu sentezin çok daha etkili olması için çoğunlukla demirsülfat maddesi kullanılmaktadır. Bu sentezde ilk olarak gliserinin derişik sülfürik asitle dehidratasyonundan ‘‘akrolein’’ bileşiği açığa çıkar ve bunun aniline katılmasından sonra halkalaşma meydana gelir.



Şekil 1.31. Skraup sentez yöntemi gösterimi

1.2.3.2. Camps sentez yöntemi

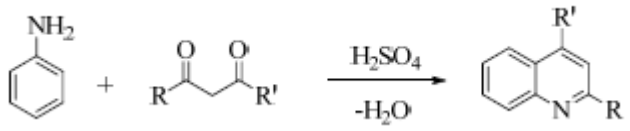
Camps sentezi, o-açilaminoasetofenonun hidroksit (OH) iyonunun kullanılmasıyla iki farklı hidroksi kinoline dönüştürüldüğü kimyasal sentez yöntemidir.(A ve B ürünü) (Jones ve ark., 2007).



Şekil 1.32. Camps sentez yöntemi gösterimi

1.2.3.3. Combes sentez yöntemi

Combes sentezi, sübstitüe olmayan anilinlerin β-diketonlarla sübstitüe ketonları bir schiff bazının halka açılma reaksiyonundan sonra oluşturmak üzere kondensasyona uğradığı bir sentez yöntemidir (Born, 1972).



Şekil 1.33. Combes sentez yöntemi gösterimi

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Literatür Özetleri

Çalışmalarda keto oksimler, dioksimler, amino oksimler ve bunların türevleri ile çeşitli metal kompleksleri hakkında detaylı ve geniş bilgi verilmiştir (Chakravorty, 1974).

Disiyan-di-*N*-oksit bileşiğinden yararlanarak 1,3- difenil-2-tiyooksa-4,5-*bis*(hidroksimino)-imidazoli isimli farklı bir dioksim bileşik türünü açığa çıkarmışlardır. Ayrıca açığa çıkan dioksimin ligandının *amfi* ve *anti* yapılarını meydana çıkarmışlardır. Yine Ni(II), gibi geçiş metali kompleks türlerinin *amfi* ve *anti* yapılarını meydana çıkararak farklı analitik ve spektroskopik yöntemlerle bu yapı türlerini açığa çıkarmışlardır (Serin, 1980).

Bu çalışmada farklı bir *vic*-dioksim ligandını ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca ortaya çıkan ligandın metal iyonlarıyla kompleks türlerini ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca bu kompleks türlerini spektroskopik yöntemlerle açıklamışlardır (Güzel ve ark., 1997).

Bu çalışmada diklorglioksim ile 1,2-siklopentil–4-aza-6-amino hekzen reaksiyonundan (LH_2) ligantını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca *vic*-dioksim yapılarını spektroskopik yöntemlerle açıklamışlardır (Sekerci, 1999).

Bu çalışmada 4-benzilpiperazin ve *anti*-klorglioksimin tepkimeleri sonucunda 4-benzilpiperazinglioksim'i meydana getirerek oluşan bu ligandın Ni(II) ile kompleks türünü ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca bu kompleks türlerini spektroskopik yöntemlerle açıklamışlardır (Macit ve ark., 2000).

Bu çalışmada, 1-Amino-4-(11-kloro-3,6,9 trioksaundesiloksi) benzen, anti-diklorglioksim ve sodyum karbonat etanol içerisinde etkileştirilerek, di[4-(11-kloro-3,6,9-trioksaundesiloksi) fenilamino]glioksim isimli *vic*-dioksim ligandı elde edilmiştir. Bu ligantın, Cu(II), Ni(II) ve Co(II) kompleks yapıları izole edilmesiyle açığa kavuşmuştur (Kurtoğlu ve Serin, 2001).

Yaptığı tez çalışmasında antibakteriyel özellikte yeni glioksim bileşikleri sentezlemiştir. Bu amaç doğrultusunda, birçok bakteri türüne karşı etkili olduğu bilinen kinolinlerin glioksim türevleri sentezlemiştir. Bunun için; kloralhidrattan çıkarak hidroksilamin hidroklorür ile *amfi*-klorogloksim sentezlemiş, derişik hidroklorik asit yardımı ile bu amfi izomer *anti*-klorogloksime çevrilmiştir. Daha sonra bu madde çeşitli amino kinolinler ile reaksiyona sokularak aminoglioksim türevleri sentezlenmiştir (Sevgi, 2004).

Bu çalışmada kumarin içeren yeni *vic*-dioksim ligandı (*S,S-bis*-[4-metilkumarinil]-ditiyoglioksim) ve mono ve dinükleer komplekslerini (nikel(II), bakır(II) ve kobalt(II) açığa çıkarmışlardır. Açığa çıkan bu bileşiklerin yapısı farklı elementel analiz yöntemleri uygulanarak aydınlatılmıştır (Özer ve ark., 2008).

Bu çalışmada piperazin birimleri içeren yeni *vic*-dioksim ve Ni(II) kompleksi hazırlandı ve karakterize edildi. Yeni oluşturulan bileşiklerin karakterizasyonu elementel analiz, FT-IR, 1D NMR (^{1}H, ^{13}C, DEPT), 2D NMR (HMBC), ESI kütle spektrometresi, TG / DTA, X-ışını kristalografisi ile yapıldı (Yılmaz ve ark., 2010).

Bu çalışmada önemli bir redoks aktif ikame edicisi, anti-beta-ferrosiletilaminogiloksim ve anti-beta-ferrosiletilaminophenilglisoksim taşıyan iki yeni *vic*-dioksim ligand sentezlendi ve bunların Ni(II), Cu(II) ve Co(II) ve kompleksleri elde edildi (Deveci ve Arslan, 2011).

Bu çalışmada, yeni bir (*E, E*) -dioksim, S,S'-*bis* (2-asetofenon) ditiyoglikoksim, dikloroglikoksimin tioasetofenon ile reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Metal: ligand oranına (1: 2) sahip mononükleer Ni (II) kompleksi hazırlandı ve daha sonra hidrojen köprülü Ni (II) kompleksi ve bor triflorür eterat ile Ni (II) kompleksi köprülü BF_2 (+) elde edildi (Kabay ve ark., 2012).

Bu çalışmada, *vic*-dioksim grupları ((LH_2)-H-1: 5-metil-2-furfural hidrazon glisoksim, (LH_2)-H-2: 3-asetilpiridin hidrazon glikoksim ve (LH2) -H-3 taşıyan üç yeni heteroaromatik hidrazon türevi: 4-asetilpiridin hidrazon glisoksim) ve bunların Ni (II), Cu(II) ve Co(II) kompleksleri hazırlandı. Element analizi, jel geçirgenlik kromatografisi (GPC), FT-IR, UV, H^{1} NMR ve C^{13} NMR ile karakterize edildi (Babahan ve ark., 2013).

Yaptığı çalışmada 3 farklı keto oksim bileşiği (isonitrosoasetofenon, 1-isonitroso-1-sasetil naftalin, isonitroso-4-asetilbifenil) ile fenilendiaminleri (1,2-fenilendiamin,4-kloro-1,2-fenilendiamin,4-metil-1,fenilendiamin) kullanarak klasik yöntemler ile kinoksalin türevlerini sentezlemiş ve bazı fiziksel özelliklerini incelemiştir (Hepbay, 2013).

Bu çalışmada, yeni *vic*-dioksim ligand ve onun Ni(II), Cu(II), Co (II), Cd(II) ve Zn(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu yeni bileşiklerin tümü elementel analiz, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, HMQC, MS ve manyetik duyarlılık ölçümleri ile karakterize edildi (Deveci, 2013).

Bu çalışmada, tiyosemikarbazon grubu içeren yeni *vic*-dioksim ligandları (L_1H_2 ve L_2H_2) sentezlenmiş ve bunların Ni(II), Cu(II) ve Co(II) iyonları ile kompleksleri

hazılanmıştır. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, HMQC, MS kullanılarak yapıları karakterize edilmiştir (Babahan ve ark., 2014).

Bu çalışmada yeni bir *vic*-dioksim ligandı ve Ni(II) kompleksi sentezlemişler ve spektroskopik tekniklerle yapısını aydınlatmıştır. Sentezlenen bileşiklerin NMR titrasyon tekniği kullanılarak anyon sensör özllikleri araştırılmıştır (Taner, 2014).

Yaptığı tez çalışmasında, klorofenilglioksim elde etmişlerdir. Sonra bu oksim klorürünün bazı kinolin ve kinoksalin aminler (4- amino-kinaldin, 2-aminobenzotiyazol, 2-amino-4-feniltiyazol 6-Amino-kinoksalin) ile reksiyonundan yeni oksim türevleri sentezlendi. Bu kinolin ve kinoksalin oksim türevlerinin anti-kanser özellikleri araştırıldı. Yine bu oksim türevlerinin Nikel^{+2} tuzları ile kompleks yapıları izole edildi. Elde edilen maddelerin yapıları FT-IR ve ^{1} H-NMR teknikleri kullanılarak aydınlatılmaya çalışıldı (Bayram, 2015).

Bu çalışmada tiyosemikarbazon birimleri içeren iki yeni vicinal dioksim ligandları sentezlenmiş ve ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, heteronükleer çoklu kuantum korelasyonu, kütle spektroskopisi ve UV kullanılarak karakterize edilmiştir. Ayrıca, homotrinükleer nikel(II), bakır(II) ve kobalt(II) 3:2'lik bir metal-ligand oranına sahip kompleksler hazırlandı (Babahan ve ark., 2017).

Yapılan bu çalışmada, *vic*-dioksim ligand, (1E, 2E) -2- (hidroksiimino)-N'- [(1E) -2-okso-2-feniletiliden] etanhidroksihidrazid ve bu ligandın Cu(II) ve Ni(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin, Caco-2 heterojen insan epitel kolorektal adenokarsinom hücreleri üzerindeki in vitro sitotoksik ve apoptotik etkileri değerlendirildi (Çelik ve ark., 2019).

Yapılan çalışmada genel olarak dioksimlerin genel sentetik metotlarını ve dioksimlerin uygulamalarına (metal komplekslerinin uygulamaları) kısa bir genel bakış sağlamıştır. Dioksimlerin metallerle kompleksleşme özellikleri birçok araştırmalara yer verilmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal ve theranostik ajanlar gibi çok çeşitli uygulamaları gösterilmiştir (Motaleb ve Selim, 2019)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- 8-aminoglioksim
- N-klorosüksinimid
- Glioksim
- N,N-Dimetilformamid
- $CuCl_2.2H_2O$
- $NiCl_2.6H_2O$
- LiCl
- $MgSO_4$
- Etanol
- Kloroform
- n-Hekzan
- Etilasetat

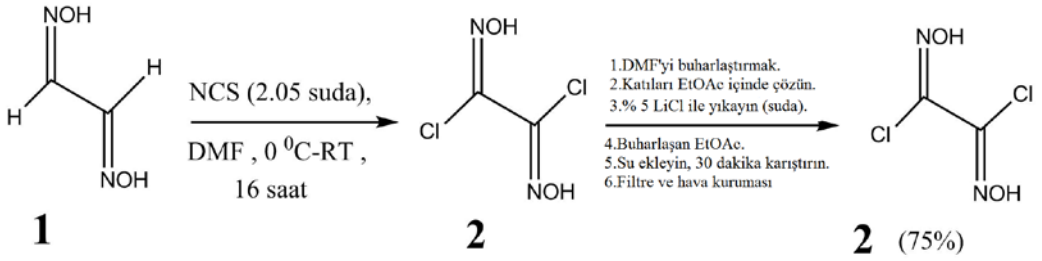
3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi (FT-IR)
- Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (1H NMR)
- Erime Noktası Tayin Cihazı
- pH-metre Cihazı
- Manyetik Karıştırıcılı Isıtıcı
- Elektronik Teraziler
- Vakum Desikatörü
- Mc Farland cihazı (Biosan Den-1)
- Mikroplaka okuyucu (BioTek µQuant)
- Otomatik dispenser (BioTek MicroFill)
- İnkübatör (Nüve EN 055)

3.2. Yöntem

3.2.1. Diklorglioksim Sentezi

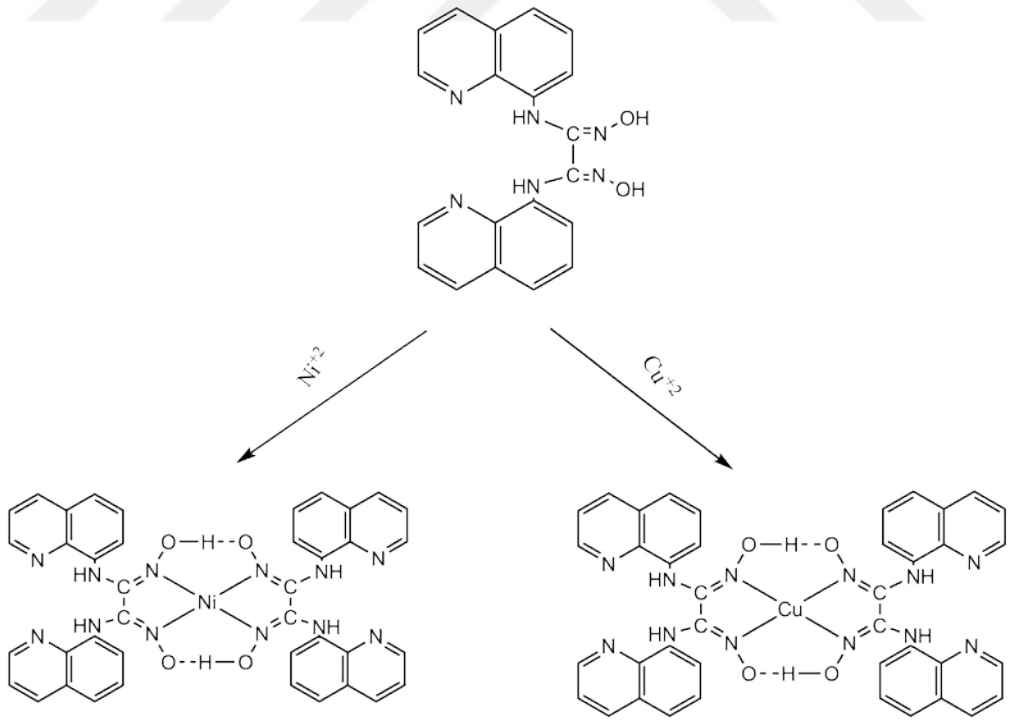
Diklorglioksim bileşiği literatürdeki metot kullanılarak yüksek verimle sentezlemiştir (Wingard ve ark., 2016).



Şekil 3.1. Diklorglioksim Sentez Yöntemi

3.2.2 *vic*-Dioksim Ligandı ve Komplekslerinin Sentezi

Bu çalışmada 8-aminokinolin *vic*-Dioksim ligandı sentezlenerek, elde edilen ligandların nikel(II) ve bakır(II) kompleksleri hazırlanmıştır.



Şekil 3.2. vic-Dioksim Ligandı ve Komplekslerinin Sentezi

3.2.3. Biyolojik Çalışmada Kullanılan Materyaller

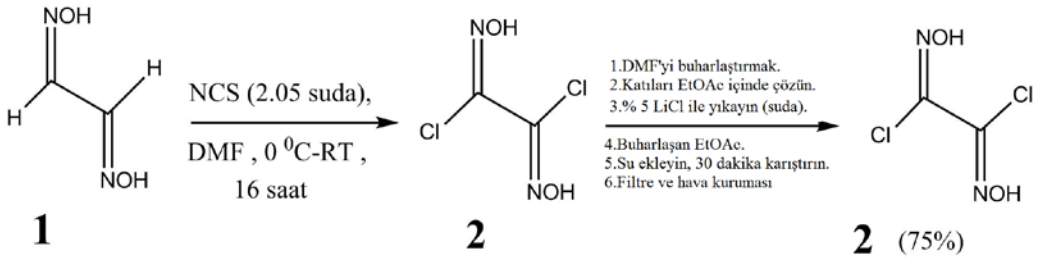
Çalışmada kullanılan mikroorganizmalardan *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, VRE *Enterococcus faecalis* ATCC 51299, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella enteritidis ATCC 13076* bakterileri standart suşlardır ve Selçuk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu kültür koleksiyonundan temin edilmiştir. Müeller Hinton Broth, Müeller Hinton Agar besiyerleri Merck firmasından temin edilmiştir.

Disk difüzyon çalışmasında kullanılan steril antibiyotik emdirilmemiş 6 mm çaplı boş diskler Oxoid firmasından, Vankomisin (VA, 30 mcg) ve Klaritromisin (CLR, 15 mcg), Bioanalyse firmasından temin edilmiştir.

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Diklorglioksim Sentezi

Mekanik bir karıştırma çubuğu bulunan 1000 mL'lik yuvarlak dipli bir şişeye, glioksim (30.0 g, 0.341 mol) ve 340 mL DMF ilave edildi. Glioksim çözündükten sonra, çözelti bir buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu ve N-klorosüksinimid (95.2 g, 0.699 mol) 2 saat boyunca sekiz eşit kısımda ilave edildi. Son kısım eklendikten sonra, reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırıldı, buz banyosu yavaşça oda sıcaklığına ısıtıldı. 70 °C' de bir döner buharlaştırıcı yardımı ile mümkün olduğu kadar DMF düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Ham katı, 400 mL EtOAc içerisinde çözündürüldü ve elde edilen organik faz, % 5' lik bir sulu LiCl çözeltisi (3x333 mL) ile yıkandı. Organik faz, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve süzüldü. EtOAc, 40 ° C'de döner bir buharlaştırıcı yardımı ile indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Oluşan beyaz katı, 700 mL su içerisinde süspanse edildi ve 30 dakika boyunca kuvvetlice karıştırıldı. Bu süre zarfında, su rengi renksizden yeşile değişmiştir. Beyaz katı süzüldü ve 1 saat boyunca vakum altında bırakılmıştır. Bu malzeme gece boyunca bir duman başlığı içinde havayla kurutuldu ve ince beyaz bir toz halinde 40.1 g (% 75) diklorogliokSim (2) elde edildi.



Şekil 4.1 Diklorglioksim Sentez Yöntemi

Mp (dec.) = 203 °C

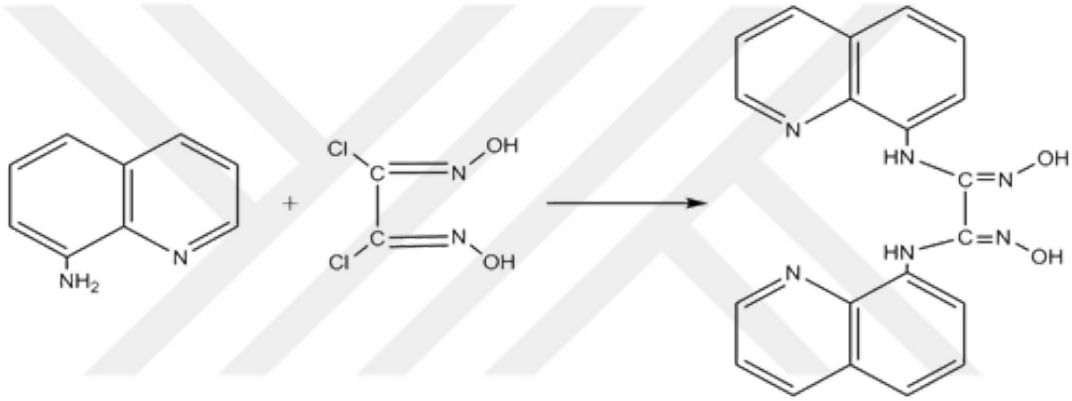
IR: *v*OH = 3243 (s) cm^{-1},

^{1}H NMR (DMSO-d6), δ: 13.12 (s, 2H, −NOH),

^{13}C NMR (DMSO-d6), δ: 130.7.

4.2. 1,2 bis [8-aminokinolin]-*vic*-dioksim Sentezi (HL_1)

anti-Dikloro glioksim (0.157 g, 0.1 mmol) 15 ml etanolde çözülüp, -10 ^oC' ye kadar soğutulmuş ve 15 ml etanolde çözünmüş olan 8-aminokinolin (0,14 g, 0,1 mmol) ve 0,1 ml trietilamin çözeltisi üzerine eklenmiştir. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 4 saat karıştırıldı. Rengi gittikçe koyulaşan çözeltiye hacminin 5 katı kadar saf su ilave edilince kahverengi çökeltiler meydana geldi. Belli bir zaman daha karıştırılan karışım süzüldü, suyla yıkandı ve vakumda kurutuldu. Bu oksim bileşiği etanol-su karışımından kristallendirilmiştir.



Şekil 4.2. HL_1 Ligandının Sentez Yöntemi

% Verim : %72

Renk : Açık Kahverengi

Kapalı formül : $C_{20}H_{16}N_6O_2$

M.A. : 372

Erime noktası : 185 ^oC

IR (mmax/cm^{-1}) : 3230 (O-H), 3420 (N-H), 1674 (C=N), 1579-1513 (C=C, Ar), 1050 (N-O)

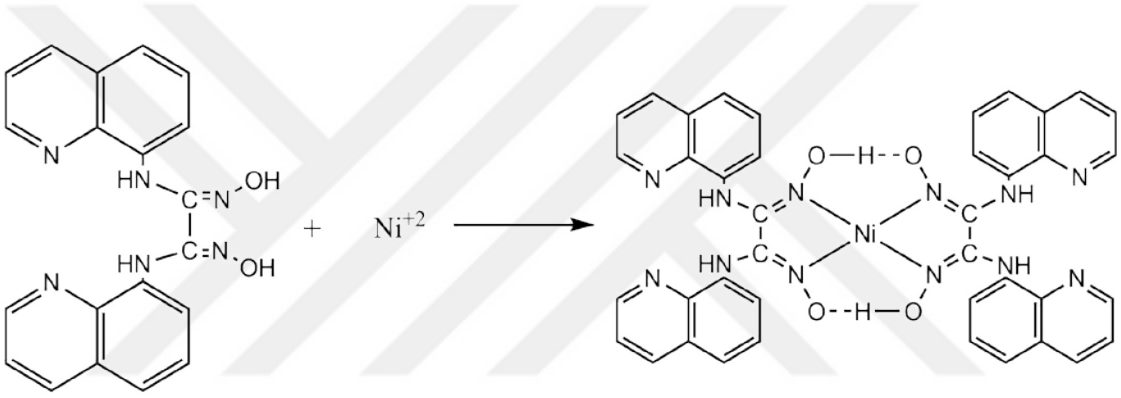
^1H NMR (DMSO) δ ppm: 10.73 (s, 2H, -OH), 7.98 (s, 2H, -NH), 7.59-6.55 (m, 12H,ArH)

^{13}C NMR (DMSO-d6): d(ppm): 141.71 (–C=N–OH), 125.87, 125.84, 121.84, 121.82, 121.16. 121.13, 115.38, 115.36 (Ar–C).

4.3. Metal Komplekslerinin Sentezi

4.3.1 $Ni(HL_1)_2$ Kompleksinin Eldesi

HL_1 (0.156g, 0.42 mmol) ligandı 20 mL etanolde çözülmüş ve 5 ml etanolde çözülmüş nikel(II) klorür hekza hidrat (0.0420g, 0.21 mmol) çözeltisi üzerine yavaş yavaş eklenmiştir. Bu karışım, oda sıcaklığında % 1 NaOH ile pH'ı 7 olacak şekilde karıştırıldı. Daha sonra geri soğutucu altında 50 ˚C ısıtılarak 1 saat karıştırıldı. Tepkime sonunda çözelti oda sıcaklığına kadar soğutuldu, süzülerek kurutuldu**.**



Şekil 4.3 $Ni(HL_1)_2$ kompleksi eldesinin gösterimi

% Verim : %65

Renk : Sarı

Kapalı formül : $C_{40}H_{30}N_{12}O_4Ni$

M.A. : 800

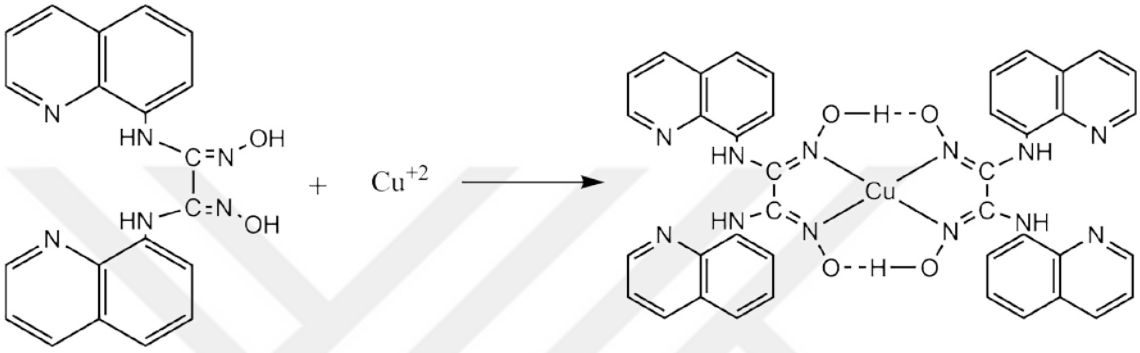
Erime noktası : > 300 ^oC

IR (mmax/cm^{-1}) : 3245 (N-H), 1600(C=N), 1589-1502 (C=C, Ar), 1020 (N-O).

^1H NMR (DMSO) δ ppm : 14.06 (s,2H, O–HO), 7.95 (s, 4H, -NH), 7.45-6.55 (m, 24H,-ArH)

4.3.2.Cu(HL_1)$_2$ Kompleksinin Eldesi

HL_1 (0.156g, 0.42 mmol)) ligandı 20 mL etanolde çözülmüş ve 5 ml etanolde çözülmüş bakır(II) klorür di hidrat (0.0420g, 0.21 mmol) çözeltisi üzerine yavaş yavaş eklenmiştir. Bu karışım, oda sıcaklığında %1 NaOH ile pH'ı 7 olacak şekilde karıştırıldı. Daha sonra geri soğutucu altında 50 ˚C ısıtılarak 1 saat karıştırıldı. Tepkime sonunda çözelti oda sıcaklığına kadar soğutuldu, süzülerek kurutuldu.



Şekil 4.4. Cu(HL_1)$_2$ kompleksi eldesinin gösterimi

% Verim :42

Renk :Sarı

Kapalı formül :$C_{40}H_{30}N_{12}O_4Cu$

M.A. : 805.5

Erime noktası : > 300 ^oC

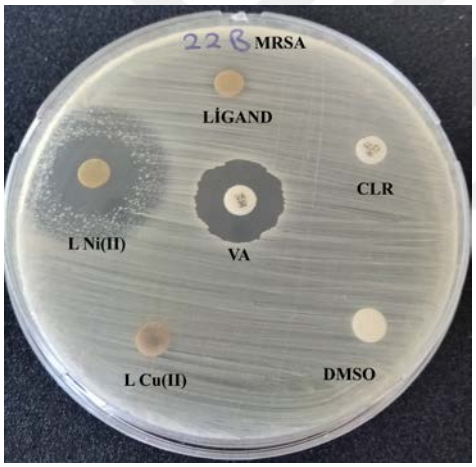
IR (mmax/cm^{-1}) : 3258 (N-H), 1620(C=N), 1582-1502 (C=C, Ar), 980(N-O)

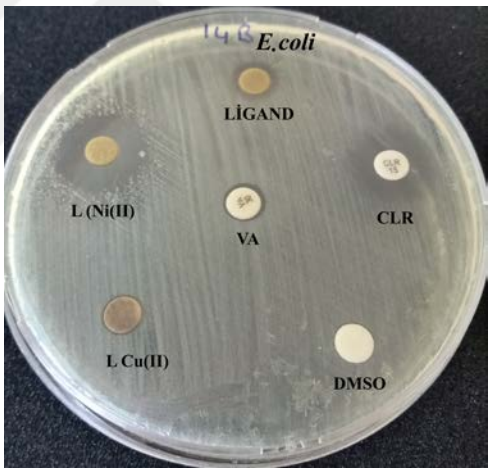
4.4. Disk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite tayini

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin belirlenmesinde Bauer ve ark. (1966) yöntemi kullanılmıştır (Bauer ve ark., 1966). Bu amaçla 3 adet gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, VRE *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) ve 3 adet gram-negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076) olmak üzere 6 mikroorganizma ile çalışılmıştır.

Deney için sentezlenen maddelerin steril şartlarda 20 mg/mL konsantrasyonunda DMSO ile stok çözeltileri hazırlandı. Bakteriler için besiyeri olarak Mueller-Hinton

Agar (MHA) kullanılmıştır. MHA hazırlanıp sterilize edildikten sonra steril petrilere 4 mm kalınlıkta olacak şekilde döküldü. Katılaşan agar üzerine Mc. Farland No: 0,5 (10^8 cfu/mL) yoğunluğuna Müeller Hinton Broth kullanılarak ayarlanmış bakteri kültürlerinden 100 µL eklenerek steril eküvyonla homojen bir şekilde yayıldı. Steril antibiyotik emdirilmemiş 6 mm çaplı (Oxoid) diskler petrilere yerleştirilerek sentezlenen maddelerin stok çözeltilerinden 10 µL emdirildi. Böylelikle her bir diskte 200 µg madde olacak şekilde her bir maddenin diskleri hazırlandı. Pozitif kontrol olarak Vankomisin (VA, 30 mcg) ve Klaritromisin (CLR, 15 mcg), Negatif Kontrol olarak sadece DMSO emdirilmiş disk kullanıldı. Besiyerleri 37˚C' de 24 saat inkübe edilmiş ve bu süre sonunda disk sınırından inhibisyon zonunun bittiği, bakteri üremesinin başladığı sınıra kadar olan dairesel çap mm olarak ölçüldü. Bakteriler üzerinde denenen maddelerin zon çapları Çizelge 5.2'de verildi. Deneyler iki tekrarlı ve sonuçlar ortalama olarak verilmiştir.

a-) 

b-) 

Şekil 4.5 Disk diffüzyon metoduna göre maddelerin bazı bakterilerin üremesi üzerindeki inhibisyon zonları. a-) MRSA *Staphylococcus aureus,* b-) *Escherichia coli*

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu

Oksim bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, C=N gerilim titreşimine ait bandların 1600–1665 cm^{-1} aralığında, N-O titreşim bandlarının 940-885 cm^{-1} aralığında ve O-H titreşim bandlarının 3500-3200 cm^{-1} aralığında olduğu gözlenmiştir. Karbon üzerinde değişik fonksiyonel grup olması halinde, konjugasyona bağlı olarak C=N gerilme bandları, çok az bir kayma ile, 1610-1670 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir (Keeney ve ark., 1984)

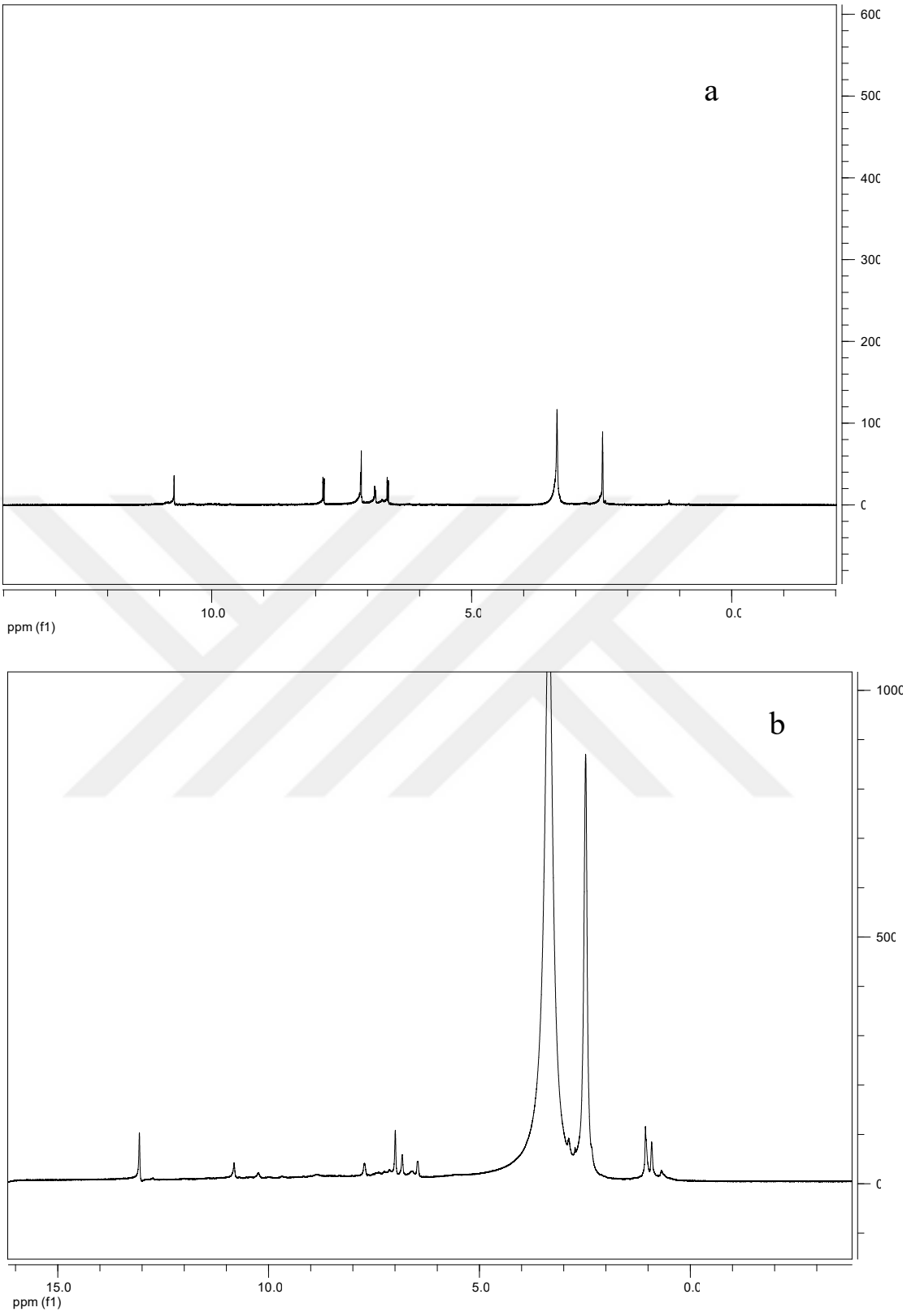
Anti-diklorogliokSim bileşiğinin FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3300-3100 cm^{-1}' de (O-H), 1619 cm^{-1}' de (C=N), 1408 cm^{-1}' de (N-O), 998 cm^{-1}' de (C-C) ve 664 cm^{-1}' de (C-Cl) gerilme titreşimlerine ait piklerin görülmüştür. Bu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde 13.12 ppm'de (-OH) grubuna ait singlet pik görülmektedir. Bu değerler literatürlerle uyum içerisindedir.

HL_1 bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde; 3230 cm^{-1} (O-H), 1674 cm^{-1} (C=N), 1579-1513 (C=C, Ar), 1050 cm^{-1} (N-O), 3420 cm^{-1} (N-H) gerilimlerine ait pikler görülmektedir. Ligandın sentezlendiğini gösteren en önemli veri, 1674 cm^{-1}'de (C=N) gerilmelerine ait piklerdir. Bunun yanında 3420 cm^{-1}'de gözlenen kinolin grubuna bağlı (N-H) gerilimine ait piklerin bu bileşikte ortaya çıkması, *anti*-diklorogliokSim bileşiğinde 664 cm^{-1}'de gözlenen (C-Cl) gerilimine ait pikin kaybolması, ve 1579-1513 cm^{-1}'deki aromatik halkadaki (C=C) gerilmesine ait keskin piklerin varlığı, kinolin bileşiğinin *anti*-diklorogliokSim bileşiğine bağlandığını açık bir şekilde göstermektedir. Sentezlenen komplekslerde gözlenen C=N; 1600-1620 cm^{-1}ve N-O; 1020-980 cm^{-1} gerilme titreşimlerindeki kaymaların nedeni; metal ligant bağının azot atomundaki elektron çifti üzerinden gerçekleştiğini gösterir. Ligantta 3230'da görülen O-H pikleri komplekslerde kaybolurken, 1700 cm^{-1} civarında çıkan pikler ise oluşan H- bağının [O-H…O] bir sonucudur (Çizelge 5.1).

Çizelge 5.1 Sentezlenen maddelerin karakteristik FT-IR bantları (cm^{-1})

Bileşik	*ν*(NH)	*ν*(OH)	*ν*($C_{Har.}$)	*ν*(OH..O)	*ν*(C=N)	ν(NO)
HL_1	3420	3230	1579	-	1674	1050
$Ni(HL_1)_2$	3245	-	1589	1710	1600	1020
$Cu(HL_1)_2$	3258	-	1582	1721	1620	980

HL_1 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde; 7.98 ppm'de (NH) 'a ait singlet pik, 7.59-6.55'de kinolin halkalarına (Ar CH) ait multiplet pikler gözlenmiştir. 10.73 ppm'de, aynı kimyasal çevrelere sahip olduğundan singlet olarak çıkması beklenen *anti* konumundaki (O-H) pikleri gözlenmiştir (Çizelge 5.2). Bu veriler incelendiğinde HL_1 ligandının sentezlendiği belirlenmiştir (Şekil 5.1). Bu değerler literatürle uyum içerisindedir (Ozkan ve ark., 2005; Yildirim ve ark., 2007). Ligandın ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde oksim gruplarına (-C=NOH) ait karbonlar 141.71 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik bölgedeki karbonlar ise 125-115 ppm aralığında gözlenmiştir. Gözlenen değerler literatürde sentezlenen benzer bileşiklerle uyum içindedir (Macit ve ark., 1998; Köysal ve ark., 2004).



Şekil 5.1 Sentezlenen a) ligand b) Ni (II) kompleksinin ^{1}H NMR spektrumu

Çizelge 5.2 Sentezlenen ligand ve Ni (II) kompleksinin ^{1}H NMR değerleri (δ, ppm)

Bileşikler	O-H …. O	O-H	N-H	$CH_{Arom.}$
HL_1	-	10.73	7.98	7.59-6.55
$Ni(HL_1)_2$	14.06	-	7.95	7.45-6.55

5.2. Sentezlenen Maddelerin Biyolojik Aktiviteleri

Sentezlenen 3 yeni kinolin türevi dioksim ve kompleksin *in-vitro* antibakteriyel etkilerinin belirlenmesi amacı ile "Disk Difüzyon Yöntemi" kullanılmıştır. Bu amaçla 3 adet gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, VRE *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) ve 3 adet gram-negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076) olmak üzere 6 mikroorganizma ile çalışılmıştır.

Bauer ve ark. (1966) disk difüzyon metodu takip edilerek gerçekleştirilen antibakteriyel etki sonuçları Çizelge 5.3'de verilmiştir. Sentezlenen maddelerin antibakteriyel etkileri Vankomisin (VA, 30 mcg) ve Klaritromisin (CLR, 15 mcg), standart antibiyotikleriyle karşılaştırılmıştır. Negatif Kontrol olarak da DMSO emdirilmiş diskler kullanılarak çözücünün antibakteriyel etkisinin olup olmadığı test edilerek herhangi bir etki göstermediği bulunmuştur.

Çizelge 5. 3. Sentezlenen maddelerin disk difüzyon metoduna göre antibakteriyel aktiviteleri*

	Gram-pozitif bakteriler			***Gram-negatif bakteriler***		
Madde	***S. a*** **5**	**MRSA 22**	**VRE 2**	***E. c*** **14**	***P.a*** **13**	***S.e*** **19**
HL_1	7	-	-	9	-	8
$Ni(HL_1)_2$	14	16	13	18	13	16
$Cu(HL_1)_2$	-	-	-	-	-	-
VA	17	17	12	8	20	17
CLR	25	-	-	15	20	13
DMSO	-	-	-	-	-	-

* : Değerler, 6 mm'lik disk çapı dâhil inhibisyon zonlarının çaplarını (mm) göstermektedir.
S. a : *Staphylococcus aureus ATCC 29213*
MRSA : Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus ATCC 43300*
VRE : *Vankomisine dirençli Enterococcus faecalis ATCC 51299*
E. c : *Escherichia coli ATCC 25922*
S. e : *Salmonella enteritidis ATCC 13076*
P. a : *Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853*
VA : Vankomisin (VA, 30 mcg)
CLR : Klaritromisin (CLR, 15 mcg)
DMSO : Dimetil sülfoksit (negatif kontrol)
- : Etkisiz

Sonuçlar incelendiğinde sentezlenen ligandın (HL_1) beklenenin aksine antibakteriyel etki göstermediği bulunmuştur. Ligandın, 9 mm zon çapı değeriyle test edilen bakteriler içerisinde en duyarlı olduğu bakteri *Escherichia coli* olmuştur. 8 mm ve 7 mm zon çaplarıyla sırasıyla *Salmonella enteritidis ve Staphylococcus aureus* bakterileri üzerinde düşük bir etki göstermiştir. Ligandın Ni^{+2} kompleksi olan $Ni(HL_1)_2$ bileşiği test edilen bütün bakterilere karşı önemli bir antibakteriyel etki göstermiştir. Özellikle gram negatif bir patojen olan *Escherichia coli*'ye 18 mm zon çapı ile kontrol antibiyotiklerinden daha fazla etki göstererek dikkat çekmiştir. Hastane enfeksiyonlarında ciddi bir tehlike oluşturan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) bakterisine karşı da 16 mm zon çapı ile kayda değer bir etki gözlenmiştir. Yine gram pozitif bir hastane enfeksiyon etmeni olan vankomisine dirençli *Enterococcus faecalis* (VRE) bakterisine karşı 13 mm zon çapı ile önemli bir etki gözlenmiştir. Özellikle son zamanlarda VRE ye karşı artan oranda antibiyotik direnci rapor edilmekte ve tedavi seçenekleri gittikçe azalmaktadır (O'Driscoll ve Crank, 2015). Ligandın Cu^{+2} kompleksi olan $Cu(HL_1)_2$ bileşiğinin antibakteriyel etkisi incelendiğinde hiçbir bakteriye etki göstermediği görülmektedir. Ni kompleksinin önemli bir etki gösterdiği şartlarda Cu kompleksinin hiçbir etki göstermemesi araştırılması gereken ilginç bir sonuçtur. Mevcut literatürlerde metal kompleksleri yoluyla bakteriyel hücre ölümünün olası nedenleri arasında hücre duvarı sentezi inhibisyonu, hücre zarı bozulması, nükleik asit sentezi inhibisyonu, protein sentezi inhibisyonu ve DNA etkileşimleri bulunmaktadır (Poulter ve ark., 2011; Polo-Cerón, 2019). Bakteriyel hücre zarı, katyonik metal kompleksleri için koordinasyon merkezi oluşturan anyonik polimerden oluşur. Bu metal komplekslerinin hücre zarı ile etkileşimi, bakteriyel hücrenin hayatta kalması için önemli olan normal fizyolojik ve kimyasal işlevleri bozar. Metal iyonları, spesifik peptid yan zincirinin oksidasyonu için bir katalizör görevi görür ve sağlıklı bakteri hücresinin hücresel aktivitesini inhibe eder. Metal komplekslerinin ayarlanabilir redoks özellikleri reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırır ve fosfoester bağlarının hidrolizini sağlar aynı zamanda DNA'ya zarar verir ve hücre büyümesi için önemli olan enzim aktivitelerini önler (Bazaka ve ark., 2015). Çalışmamızda elde edilen Ni kompleksine spesifik antibakteriyel etkinin ileri çalışmalar ile aydınlatılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada diklorglioksim bileşiğinden yola çıkılarak kinolin içeren yeni oksim ligandı ve bunların Cu(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ligand ve komplekslerin yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve FT-IR çalışmaları ile aydınlatılmıştır. Çalışmanın son kısmında sentezlenen ligand ve komplekslerin *in-vitro* antibakteriyel etkileri "Disk Difüzyon Yöntemi" kullanılarak incelenmiştir. 3 adet gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, VRE *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) ve 3 adet gram-negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076) olmak üzere 6 mikroorganizma ile çalışılmıştır.

Sentezlenen ligand ve komplekslerin potansiyel biyoaktif özellikleri nazokomiyal patojenler olarak bilinen ve antibiyotiklere direnç kazanma potansiyelleri yüksek olan bir dizi gram negatif ve pozitif bakteri üzerinde denenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde ilginç olarak ligand ve Cu(II) kompleksinin etkisiz yada düşük etki göstermesine rağmen Ni(II) kompleksinin kayda değer etki gösterdiği bulunmuştur. Ni(II) kompleksi bütün bakterilere karşı 13 mm zon çapı üzerinde etki göstermekle birlikte özellikle *Escherichia coli*'ye 18 mm zon çapı ile kontrol antibiyotiklerinin üzerinde etki göstermiştir.

Nikel kompleksinin gösterdiği bu ilginç antibakteriyel özellik, daha kapsamlı çalışmaların yapılması için teşvik edicidir.

KAYNAKLAR

Acheson, R. M., 1967, An introduction to the chemistry of heterocyclic compounds, Interscience Publishers New York, NY, p.

Aihara, M., Nishi, Y., Omatsu, H. ve Nonaka, Y., 1985, The electrochemical behavior of BR2-linked Bis (glyoximato) nickel (II) complexes in a nonaqueous solvent, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 58 (2), 757-758.

Albrecht, U., Gerwien, K. ve Langer, P., 2005, Synthesis of 6-hydroxymethyl-5, 6-dihydro-4H-1, 2-oxazines by one-pot-cyclization of dilithiated oximes with epibromohydrin, *Tetrahedron letters*, 46 (6), 1017-1019.

Babahan, I., Coban, E. P. ve Biyik, H., 2013, Synthesis, characterisation and antimicrobial activities of vic-dioxime derivatives containing heteroaromatic hydrazone groups and their metal complexes, *Maejo International Journal of Science and Technology*, 7 (1), 26-41.

Babahan, I., Özmen, A., Orhan, N., Kazar, D. ve Değirmenci, E. H., 2014, Synthesis, characterization, and in vitro anti-neoplastic activity of novel vic-dioximes bearing thiosemicarbazone side groups and their mononuclear complexes, *Bioorganic chemistry*, 53, 92-98.

Babahan, I., Özmen, A. ve Aslan, K., 2017, Synthesis and use of dioxime ligands for treatment of leukemia and colon cancer cells, *Applied Organometallic Chemistry*, 31 (11), e3752.

Bauer, A. W., Kirby, W. M. M., Sherris, J. C. ve Turck, M., 1966, Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method, *American Journal of Clinical Pathology*, 45 (4_ts), 493-496.

Bayram, N., 2015, Kinolin ve kinoksalin aminoglioksimlerin sentezi, bunların nikel kompleksleri ve antikanser özelliklerinin incelenmesi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Bazaka, K., Jacob, M., Chrzanowski, W. ve Ostrikov, K., 2015, Anti-bacterial surfaces: natural agents, mechanisms of action, and plasma surface modification, *Rsc Advances*, 5 (60), 48739-48759.

Bekaroglu, Ö., Sarisaban, S., Koray, A., Nuber, B., Weidenhammer, K., Weiss, J. ve Ziegler, M., 1978, The crystal structure of tris (oxamide oxime) cobalt (III) trichloride, Co (C2H6N4O2) 3Cl3, *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 34 (12), 3591-3593.

Bierlein, T. K. ve Lingafelter, E., 1951, The crystal structure of acetoxime, *Acta Crystallographica*, 4 (5), 450-453.

Bordwell, F. G. ve Ji, G. Z., 1992, Equilibrium acidities and homolytic bond dissociation energies of the HO bonds in oximes and amidoximes, *The Journal of Organic Chemistry*, 57 (11), 3019-3025.

Born, J. L., 1972, Mechanism of formation of benzo [g] quinolones via the Combes reaction, *The Journal of Organic Chemistry*, 37 (24), 3952-3953.

Burakevich, J. V., Lore, A. M. ve Volpp, G. P., 1971, Phenylglyoxime. Separation, characterization, and structure of three isomers, *The Journal of Organic Chemistry*, 36 (1), 1-4.

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

Craig, J. ve Pearson, D., 1971, Potential antimalarials. 7. Tribromomethylquinolines and positive halogen compounds, *Journal of medicinal chemistry*, 14 (12), 1221-1222.

Çelik, T. A., Sarikavakli, N. ve Aslantürk, Ö. S., 2019, In vitro cytotoxic and apoptotic effect of vic-dioxime ligand and its metal complexes, *Applied Organometallic Chemistry*, 33 (4), e4818.

Davidson, M. G., Johnson, A. L., Jones, M. D., Lunn, M. D. ve Mahon, M. F., 2007, Titanium (IV) complexes of oximes–Novel binding modes, *Polyhedron*, 26 (5), 975-980.

De Lijser, H. P., Fardoun, F. H., Sawyer, J. R. ve Quant, M., 2002, Photosensitized regeneration of carbonyl compounds from oximes, *Organic letters*, 4 (14), 2325-2328.

Deveci, P. ve Arslan, U., 2011, Synthesis of novel ferrocene containing vic-dioxime ligands and their Ni (II), Cu (II) and Co (II) complexes: Spectral, electrochemical and biological activity studies, *Journal of organometallic chemistry*, 696 (23), 3756-3763.

Deveci, P., 2013, Synthesis, spectroscopic and cyclic voltammetry studies of novel azacrown ether containing vic-dioxime ligand and its Ni (II), Cu (II), Co (II), Cd (II) and Zn (II) complexes, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 77 (1-4), 319-325.

Ertas, M., Ahsen, V., Gül, A. ve Bekâroğlu, Ö., 1987, Synthesis of a novel [10] ferrocenophanedioxime with bridge heteroatoms and of its nickel (II) complex, *Journal of organometallic chemistry*, 335 (1), 105-108.

Freeman, P., 1979, Less Known Reactions of Oximes, *Chem. Rev*, 93 (4).

Godycki, L. E. ve Rundle, R., 1953, The structure of nickel dimethylglyoxime, *Acta Crystallographica*, 6 (6), 487-495.

Grundmann, C., Mini, V., Dean, J. M. ve Frommeld, H.-D., 1965, Dicyan-di-N-oxyd, *Ann. Chem*, 687 (1), 191-214.

Güzel, B., Serindag, O. ve Serin, S., 1997, Synthesis of a Novel Diazo Functionalised Oxime Ligand and Its Cu (II) and Fe (III) Complexes, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 27 (2), 301-309.

Hamamoto, H., Suzuki, Y., Takahashi, H. ve Ikegami, S., 2007, Direct transformation of benzilic amines to carbonyls using polyacrylamide-bound tungstate under phase-transfer catalysis conditions, *Tetrahedron letters*, 48 (24), 4239-4242.

Hepbay, Ç., 2013, Bazı kinoksalin türevlerinin sentezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Hesse, G. ve Krehbiel, G., 1955, Die Nitrosierung einiger Chlorketone, ein neuer Weg zu Hydroxamsäurechloriden, *Chemische Berichte*, 88 (1), 130-133.

Jones, C. P., Anderson, K. W. ve Buchwald, S. L., 2007, Sequential Cu-catalyzed amidation-base-mediated camps cyclization: A two-step synthesis of 2-Aryl-4-quinolones from o-halophenones, *The Journal of Organic Chemistry*, 72 (21), 7968-7973.

Jones, J. T., Pelham, B. W., Mirenberg, M. C. ve Hetts, J. J., 2002, Name letter preferences are not merely mere exposure: Implicit egotism as self-regulation, *Journal of Experimental Social Psychology*, 38 (2), 170-177.

Jones, R., 2004, Uniting experiment and theory: the development and application of theoretical molecular models to nickel (II) tris (oxime) amine complexes, *University of Cincinnati*.

Kabay, N., Altunbaş, A. K., Mısır, M. N. ve Gök, Y., 2012, The synthesis and characterization of novel (E, E)-dioxime and its nickel (II) complexes containing compartmental and twofold macrocyclic moieties, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 74 (1-4), 285-291.

Keeney, M., Osseo-Asare, K. ve Woode, K., 1984, Transition metal hydroxyoxime complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, 59, 141-201.

Köysal, Y., Işık, Ş., Sarıkavaklı, N. ve Erduran, F., 2004, anti-1-(Benzylamino) glyoxime, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 60 (4), o515-o516.

Köse, R., 2016, Oksim Esaslı Cu(II) ve Ni(II) Komplekslerinin Sentezi ve Potansiyel Superoksit Dismutaz Enzim Aktivitelerinin İncelenmesi, *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi*, 107.

Kukushkin, V. Y., Nishioka, T., Tudela, D., Isobe, K. ve Kinoshita, I., 1997, Hydrogen-bonding patterns in oxime/oximato platinum (II) species providing the formation of one-dimensional chains, two-dimensional networks, and cages, *Inorganic Chemistry*, 36 (27), 6157-6165.

Kukushkin, V. Y., Pakhomova, T. B., Bokach, N. A., Wagner, G., Kuznetsov, M. L., Galanski, M. ve Pombeiro, A. J., 2000, Iminoacylation. 3. Formation of Platinum (IV)-Based Metallaligands Due to Facile One-End Addition of v ic-Dioximes to Coordinated Organonitriles1-3, *Inorganic Chemistry*, 39 (2), 216-225.

Kurtoğlu, M. ve Serin, S., 2001, Synthesis and complex formation of di [4-(11-chloro-3, 6, 9-trioxaundecyloxy) phenylamino] glyoxime, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 31 (7), 1229-1237.

Macit, M., Bati, H. ve Bati, B., 1998, Synthesis and spectroscopic characterization of four new substituted piperazineglyoximes and their complexes with some transition metals, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 28 (5), 833-841.

Macit, M., BATI, H. ve Bati, B., 2000, Synthesis of 4-benzyl-1-piperazineglyoxime and its use in the spectrophotometric determination of nickel, *Turkish Journal of Chemistry*, 24 (1), 81-88.

Milios, C. J., Stamatatos, T. C. ve Perlepes, S. P., 2006, The coordination chemistry of pyridyl oximes, *Polyhedron*, 25 (1), 134-194.

Motaleb, M. A. ve Selim, A. A., 2019, Dioximes: Synthesis and biomedical applications, *Bioorganic chemistry*, 82, 145-155.

Nesmeyanov, A. ve Nesmeyanov, N., 1974, Fundamentals of Org. Chem.

O'Driscoll, T. ve Crank, C. W., 2015, Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management, *Infection and drug resistance*, 8, 217-230.

Ozkan, E., Canpolat, E. ve Kaya, M., 2005, Synthesis of new glyoxime derivatives, characterization and investigation of their complexes with Co (II), Ni (II), and Cu (II) metals and thermal studies, *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 31 (7), 506-510.

Özer, M., Kandaz, M., Özkaya, A. R., Bulut, M. ve Güney, O., 2008, Fluorescent vic-dioxime-type ligand and its mono-and dinuclear complexes: The preparation, spectroscopy, and electrochemistry of its various complexes, *Dyes and Pigments*, 76 (1), 125-132.

Polo-Cerón, D., 2019, Cu (II) and Ni (II) Complexes with New Tridentate NNS Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterisation, DNA Interaction, and Antibacterial Activity, *Bioinorganic chemistry and applications*, 2019.

Poulter, N., Donaldson, M., Mulley, G., Duque, L., Waterfield, N., Shard, A. G., Spencer, S., Jenkins, A. T. A. ve Johnson, A. L., 2011, Plasma deposited metal Schiff-base compounds as antimicrobials, *New Journal of Chemistry*, 35 (7), 1477-1484.

Prushan, M. J., 2001, Thioether-oxime complexes of nickel (II) and copper (II), *Drexel University*.

Schrauzer, G. ve Windgassen, R., 1966, Alkylcobaloximes and their relation to alkylcobalamins, *Journal of the American Chemical Society*, 88 (16), 3738-3743.

Sekerci, M., 1999, The synthesis and characterisation of a new symmetrical 8, 9-bis (hydroxyimino)-and its, *South African Journal of Chemistry*, 52.

Serin, S., 1980, 1,3-difenol-2-tio-4,5-bishidroksimino 1,2,4,5-tetrahidro imidazol eldesi geometrik izomerleri ve bazı tranzisyon metalleri ile kompleks formasyonları, *Karadeniz Teknik Üniversitesi*, Fen Bilimleri Enstitüsü, 89.

Sevgi, F., 2004, Amino Kinolinlerin Glioksim Türevlerin Sentezi Ve

Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 75.

Singh, R., Garg, B. ve Singh, R., 1979, Oximes as spectrophotometric reagents—a review, *Talanta*, 26 (6), 425-444.

Smith, A. G., Tasker, P. A. ve White, D. J., 2003, The structures of phenolic oximes and their complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, 241 (1-2), 61-85.

Smith, P. A. S., 1966, The Chemistry of Open-chain Organic Nitrogen Compounds: Derivatives of oxidized nitrogen: hydrazines to nitrates, WA Benjamin, p.

Taner, B., 2014, Novel vic-dioxime ligand containing calix [4] pyrrole moiety: synthesis, characterization, anion binding studies and complexation with Ni (II), *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 79 (1-2), 75-81.

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

Uçan, H. İ. ve Mirzaogiu, R., 1990, Synthesis and complex formation of six new unsymmetrical vic-dioximes, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 20 (4), 437-449.

Uçan, S. Y., 2002, İminooksimli Schiff Bazlarının Sentezi ve Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi, *Niğde Üniversitesi*, 110.

Wingard, L. A., Guzmán, P. E. ve Sabatini, J. J., 2016, A Chlorine Gas-Free Synthesis of Dichloroglyoxime, *Organic Process Research & Development*, 20 (9), 1686-1688.

Wipf, P., Fletcher, J. M. ve Scarone, L., 2005, Microwave promoted oxazole synthesis: cyclocondensation cascade of oximes and acyl chlorides, *Tetrahedron letters*, 46 (33), 5463-5466.

Yashunsky, D., Morozova, Y. V. ve Ponomarev, G., 2001, Chemistry of Metal Complexes of Oximes of meso-Formylporphyrins. Oxidative Cyclization to Metal Complexes of Hydroxy-1, 2-oxazinochlorins, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37 (3), 380-381.

Yildirim, B., Özcan, E. ve Deveci, P., 2007, New glyoxime derivatives and their transition metal complexes, *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 33 (6), 417-421.

Yılmaz, A., Taner, B., Deveci, P., Obalı, A. Y., Arslan, U., Şahin, E., Uçan, H. I. ve Özcan, E., 2010, Novel bioactive vic-dioxime ligand containing piperazine moiety: Synthesis, X-ray crystallographic studies, 2D NMR applications and complexation with Ni (II), *Polyhedron*, 29 (15), 2991-2998.

Yuksel, F., Gürek, A. G., Durmuş, M., Gürol, İ., Ahsen, V., Jeanneau, E. ve Luneau, D., 2008, New insight in coordination of vic-dioximes: Bis-and tris (E, E-dioximato) Ni (II) complexes, *Inorganica Chimica Acta*, 361 (8), 2225-2235.

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	HAKAN KOYUNCU
Uyruğu	**:**	T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	KONYA / 17-06-1989
Telefon	**:**	0546 449 68 29
Faks	**:**	
e-mail	**:**	hakankoyuncu1989@gmail.com

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	ZEKİ ÖZDEMİR LİSESİ, MERAM, KONYA	2007
Üniversite	:	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ, YAHŞİHAN, KIRIKKALE	2014
Yüksek Lisans	:	SELÇUK ÜNİVERSİTESİ, SELÇUKLU, KONYA	2020
Doktora	:		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**
2016-2019	TEDEM KOLEJİ, KONYA	FEN BİLİMLERİ ÖĞRETMENİ
2019-	SÜLEYMAN UĞUR SITKI ORTAOKULU, HAKKARİ	FEN BİLİMLERİ ÖĞRETMENİ

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR