

Antibakteriyel Özelliğe Sahip Aminogliksimlerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi

Önder ALICI*¹, Şule KÖKTEN¹, İbrahim KARATAŞ¹, Erdoğan GÜNEŞ²

¹Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-Konya

²Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü-Konya

*Sorumlu yazar e-posta: oalici@selcuk.edu.tr

katrechemistry@hotmail.com

ikaratas@selcuk.edu.tr

erdogangunes@selcuk.edu.tr

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5982-5128>

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2413-1358>

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7024-7568>

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2833-5710>

Geliş Tarihi: 03.05.2021

Kabul Tarihi: 16.08.2021

Öz

Anahtar kelimeler

4-

Fenoksifenilklorgliksim;

Süstitüe-aminogliksim;

Anti-bakteriyel özellik;

Organik Sentez

Bu çalışmada önce difenileterin kloroasetilklorür ile $AlCl_3$ katalizörülüğündeki reaksiyonundan 4-kloroasetildifenileter sentezlenmiştir. Sonra bunun nitrosolama metoduyla isonitroso-4-asetildifenileteri ve hidroksilaminhidroklorür ile asidik ortamdaki reaksiyonundan 4-fenoksifenilklorgliksimi elde edildi. Daha sonra bu anti-fenoksifenilklorgliksimin 2-amino-4-feniltiazol ve 2-fluorenamin ile reaksiyonundan orijinal olarak süstitüe-aminogliksim türevleri sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin yapıları FT-IR ve 1H -NMR teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Ayrıca sentezlenen iki başlangıç maddesi, sentezlenen süstitüe-aminogliksim türevleri ve iki amin bileşiğinin, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (MSSA), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70603, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076 ve *Sarcina lutea* ATCC 9341 suşlarına karşı anti-bakteriyel özellikleri araştırıldı.

Synthesis of Aminoglyoximes with Antibacterial Properties and Investigation of Properties

Abstract

In this study, firstly 4-chloroacetyldiphenylether was synthesized from the reaction of diphenylether with chloroacetylchloride at $AlCl_3$ catalysis. Then, 4-phenoxyphenylchloroglyoxime was obtained from reaction of isonitroso-4-acetyldiphenylether and hydroxylamine hydrochloride. Subsequently, substituted-amino glyoxime derivatives were originally synthesized from the reaction of this phenoxyphenylchloroglyoxime with 2-amino-4-phenylthiazole and 2-fluorenamine. The structures of the obtained compounds were tried to be elucidated using FT-IR and 1H -NMR techniques. In addition, Anti-bacterial properties of two starting materials synthesized, substituted-aminoglyoxime derivatives synthesized and two amine compounds were investigated against the strains of *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (MSSA), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70603, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076 and *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Keywords

4-

Phenoxyphenylchloroglyoxime;

Substituted-amino glyoxime;

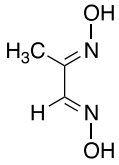
Anti-bacterial property;

Organic Synthesis

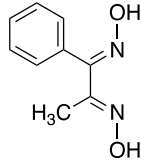
1. Giriş

Oksimler, basitçe aldehit veya ketonların hidroksilamin ile reaksiyonları sonunda oluşan ve yapısında karbon-azot çifte bağı bulunan bileşiklerdir. Oksim ismi, oksi-imin (C=NOH) grubunun kısaltmasıdır ve eğer aldehitten elde edilmişlerse aldoksim, ketondan elde edilmişlerse ketoksim olarak isimlendirilirler. Örneğin asetaldehit kullanılarak, asetaldoksim ve aseton kullanılarak asetonoksim. Yine bu maddeler "hidroksimino" eki kullanılarak da adlandırılabilirler. Örneğin aseton oksim bileşiği [CH₃-C(N-OH)-CH₃], 2-hidroksimino propanon olarak da isimlendirilmektedir. Yine oksimler, nitrozo bileşiklerinin yapı izomeri olduğu için bunların isimlendirilmesinde izonitroso terimi de kullanılabilir. Örneğin (C₆H₅-CO-CH=N-OH) bileşiği, l-hidroksiimino asetofenon olarak isimlendirildiği gibi isonitroso asetofenon olarak da isimlendirilmektedir (Smith 1966, Gök 1981).

Oksimlerin bir önemli sınıfı da dioksim yapılarıdır. Dioksim yapılarında bitişik karbonlarda iki oksim grubu bulundurlar. Bunlar α -; 1,2-; vic-; ve gli- oksimler şeklinde isimlendirilirler.



Metilglioksım



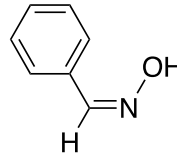
Fenilmetilglioksım

Şekil 1. Glioksimlerin yapısı ve isimleri

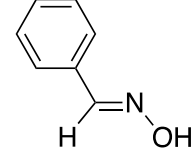
Oksimlerin -OH grubundaki H'nin yerine R- veya R-CO- grubunun geçmesiyle oksimlerin O-alkil veya O-açıl izomerleri oluşmaktadır. Bu yapıları (C₆H₅)₂C=N-O-CH₂CH₃, O-etilasetofenonoksim ve C₆H₅-CH=N-O-COCH₃, O-asetilbenzaldoksim örnek olarak verilebilir. Yine oksimlerin -O-R türevlerindeki, alkil grubunun O üzerinden, N üzerine geçmesiyle de bir başka oksim türevi olan nitronlar oluşmaktadır. Oksimlerin bu nitron izomerlerine örnek olarak benzofenon-N-metil oksim (α,α' -difenil-N-metil nitron) verilebilir [(C₆H₅)₂N⁺(CH₃)-O⁻] (Smith 1966, Gök 1981).

Oksimler, yapılarındaki =N-OH grubunun hareketli protonundan dolayı hem zayıf asidik, hemde azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektron çiftinden dolayı zayıf bazik özellik gösterirler. Yani oksimler amfoter özelliğe sahiptirler. Basit oksimlerin pKa'ları 10-12 arasında, 1,2-dioksimlerin pKa'ları ise 7-10 arasında değişiklik göstermektedir (Chakravorty 1974, Kurtoğlu ve Serin 2006).

Oksimler, yapılarında (C=N) çift bağından dolayı alkenlerdeki *cis-trans* izomerine benzer olarak, *syn-anti* izomeri görülür (Burakevich *et al.* 1971). Günümüzde ise oksimlerin bu *syn-anti* izomer isimlendirmeleri *Cahn-Ingold-Prelog* sistemine göre *E/Z* olarak belirtilir (Patai 1970, Purtaş 2006).



Z-Benzaldoksim



E-Benzaldoksim

Şekil 2. Aldoksimlerin izomer yapıları

Oksimler, kimyanın birçok alanında değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Özellikle dioksimler, geçiş metalleri ile kolay kompleks oluştururlar ve bu metal iyonlarının spektrofotometrik tayininde türevlendirici madde olarak sıklıkla kullanılırlar (Sing *et al.* 1979, Akiba and Freisher 1982, Keeney and Asare 1984). Ayrıca bazı oksim ve türevleri fotoğraf, boya, kauçuk endüstrisi, motor yağlarının, boya, epoksit reçinelerin, lastiklerin vb. bazı özelliklerinin iyileştirilmesi için katkı maddesi olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Kara 1995).

Yine birçok oksim ve onların alkil ve amino türevleri fizyolojik ve biyolojik aktif özelliklere sahip oldukları bilinmektedir (Leclerc *et al.* 1977, Leclerc *et al.* 1980, Massolini *et al.* 1989).

Oksim ve oksim eterler, yapılarında taşıdıkları gruplardan dolayı geniş bir farmakolojik aktivite sahiptirler ve tedaviye girmiş pekçok ilaç örneği vardır. Örneğin, arilfuril ketoksim ve eterleri ile fenil piridil ketoksiminler de *antifungal-antibakteriyel* aktivite gösteren bileşikler olarak literatüre geçmiştir (Massolini *et al.* 1989, Massolini *et al.*

1996). Yine Bozdağ vd. (1998) tarafından hazırladıkları asetofenon, haloperidol ve primaperon oksim eterleri antidepresan etki gösterdiği bildirilmiştir. Bazı siklik ariliden ketoksimlerin sitotoksik etkileri, 55 insan tümörüne karşı değerlendirilmiş, birçok neoplastik hastalıkta, özellikle de lösemide selektif toksisite gösterdiği bulunmuştur (Dimmock *et al.* 1994).

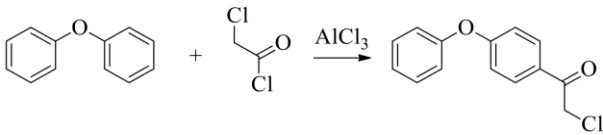
Bu çalışmada önce, difenilelerin gerekli reaktifler kullanılarak, biz dizi reaksiyonları sonucu 4-fenoksifenilklorogliksimi sentezlendi. Sonra bunun 2-amino-4-feniltiyazol ve 2-fluorenamin ile reaksiyonundan, yeni sübstitüe-aminoglikosim türevleri sentezlendi. Bileşiklerin yapıları hem literatür bilgileri ile hem de FT-IR ve ¹H-NMR teknikleri kullanılarak aydınlatılmaya çalışıldı.

Sentezlenen sübstitüe-aminoglikosim türevlerinin anti-bakteriyel özellikleri, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (MSSA), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70603, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076 ve *Sarcina lutea* ATCC 9341 standart suşlarına karşı araştırıldı.

2. Materyal ve Metot

2.1. 4-Kloroasetildifenileter Sentezi (I)

Bu maddenin sentezi literatürde belirtildiği gibi gerçekleştirildi(Cavallini *et al.* 1963, Coşkun ve Yılmaz 2008).



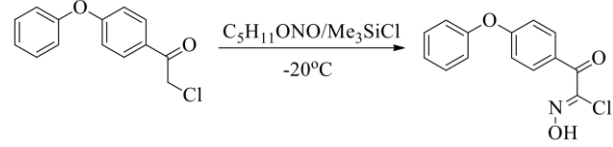
Şekil 3. 4-Kloroasetildifenileter'in Sentez Şeması

Bir soğutucu sistemi (-10 °C) üzerine yerleştirilen 250 mL'lik balona, 40 mL diklormetan, 0.1 mol AlCl₃ ve 0.1 mol asetilklorür ilave edildi. Bu karışım üzerine, 40 mL diklorometanda çözülmüş 0.1 mol difenileter yavaş yavaş damlatıldı. Yaklaşık 2 saat sonra oluşan koyu renkli karışım bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Sonra karışım 300 g buz ve 5 ml der. HCl üzerine karıştırılarak ilave edildi ve pH: 5-6 oluncaya kadar su ile yıkandı. Elde edilen açık sarı katı madde, eter-hekzan (1/2) karışımından kristallendirildi.

E.n: 54-56 °C [lit. 56-57 °C]; Verim: % 62

2.2. 4-Fenoksifenilhidroksimoil klorür Sentezi (II)

4-Fenoksifeniloksihidroksimoil klorür veya [N-hidroksil-2-okso-2-(4-feniloksofenil) asetimido klorür] olarak isimlendirilen bu bileşik, literatür bilgilerinden uyarlanarak sentezlendi (Mohammed and Nagendrappa 2003, Coşkun ve Yılmaz 2008).



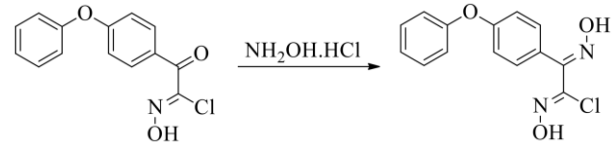
Şekil 4. 4-Fenoksifenilhidroksimoil klorür'in Sentez Reaksiyonu

100 mL'lik üç boyunlu bir balona, 20 mL diklorometanda çözülmüş 10 mmol 4-kloroasetildifenileter -20 °C ye kadar soğutularak üzerine 5 mL diklorometanda çözülmüş 11 mmol Me₃SiCl ilave edildi. Bu çözelti içerisinde 30 dakika süreyle kuru HCl gazı geçirildi. Sonra 11 mmol izopentilnitrit ilave edilerek bir süre karıştırıldı. Daha sonra karışım 1 gün bekletildi ve yeterince heksan ilave edilerek çökmesi sağlandı. Oluşan kristaller eter-hekzan (1/2) karışımından tekrar kristallendirildi.

E.n: 125-127 °C [lit. 128 °C]; Verim: % 74

2.3. 4-Fenoksifenilklorogliksin Sentezi (III)

4-Fenoksifenilklorogliksin veya [N-hidroksil-2-(hidroksiimino)-2-(4-feniloksofenil)-asetimido klorür] olarak isimlendirilen bu madde, literatür bilgilerine göre sentezlenmiştir (Karipcin *et al.*, 2006; Yılmaz, 2007).



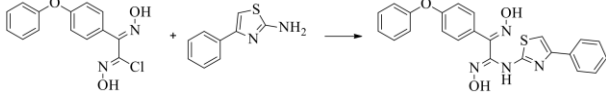
Şekil 5. 4-Fenoksifenilklorogliksin'in Sentez Reaksiyonu

100 mL'lik bir balonda 10 mmol 4-fenoksifeniloksihidroksimoil klorür 25 mL alkolde çözüldü ve 15 mmol NH₂OH.HCl'nin sudaki çözeltisi karıştırılarak ilave edilerek, yaklaşık 6 saat geri soğutucu altında 40 °C'de karıştırıldı. Sonra karışım 4 gün kendi halinde bekletildi, çöken madde süzüldü, su ile yıkandı ve etanolden tekrar kristallendirildi.

E.n: 180-182 °C [lit. 188 °C]; Verim: %72

2.4. 4-Feniltiyazol-2-aminofenoksifenilgliksim Sentezi (IV)

Bu madde [N'-hidroksi-2-(hidroksimino)-2-(4-fenoksifenil)-N-(4-fenil tiyazol-2-yl)asetimitamit], literatür bilgilerinden faydalanılarak orijinal olarak sentezlenmiştir (Taş *et al.* 2004, Özdamar 2015).



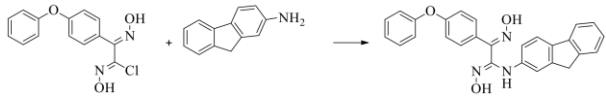
Şekil 6. 4-Feniltiyazol-2-aminofenoksifenilgliksim'in Sentez Reaksiyonu

100 mL'lik bir balonda, 10 mmol fenoksifenilklorgliksimin 30 mL etilalkol'deki çözeltisi 0 °C' ye soğutuldu ve üzerine 20 mL 1 N Na₂CO₃ çözeltisi ilave edildi. Daha sonra, 12 mmol 2-amino-4-feniltiyazol'un 20 mL diklormetandaki çözeltisi ilave edildi ve oluşan karışım önce 0 °C'de, sonra oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan sarımsı çökelek süzüldü, önce eter, sonra su ile yıkandı ve etanol-su karışımından (1/4) tekrar kristallendirilerek, vakumlu etüvde 60 °C'de kurutuldu.

E.n: 167 °C; Verim: % 68

2.5. 2-fluorenaminofenoksi fenilgliksim Sentezi (V)

Bu madde [N-(9H-fluoren-2-yl)-N'-hidroksi-2-(hidroksiimino)-2-(4-fenil oksofenil) asetimidamit], benzer literatür bilgilerinden uyarlanarak orijinal olarak sentezlenmiştir (Taş *et al.* 2004, Özdamar *et al.* 2015).



Şekil 7. 2-fluorenaminofenoksi fenilgliksim'in Sentez Reaksiyonu

Soğutucu düzeneğine yerleştirilmiş 100 mL' lik bir balonda, 11 mmol 2-fluorenamin'in 20 mL THF'daki çözeltisi konularak -15 °C'ye kadar soğutuldu, üzerine 1,50 mL trietilaminin 10 mL THF'daki çözeltisi ilave edildi. Sonra karışıma, 10 mmol 4-fenoksifenilklorgliksim'in 30 mL THF'daki çözeltisi

damla damla ilave edildi ve karışım aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamında çöken madde (tuz) süzüldükten sonra, elde edilen organik fazın çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak yağimsı bir tabaka elde edildi. Bunun üzerine diklormetan ilave edilerek çözünmesi sağlandı ve üzerine yeterince n-hekzan ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzüldü, n-hekzan ve eter ile yıkandı ve izopropil alkolden tekrar kristallendirildi.

E.n: 175-178 °C; Verim: %70

2.6. Sübstitüe-aminofenoksifenilgliksimlerin Antibakteriyel Aktiviteleri

Bu çalışmada sentezlenen, 4-fenoksifeniloksohidroksimil klorür (II), 4-fenoksifenilklorgliksim (III), 4-Feniltiyazol-2-aminofenoksifenilgliksim [N'-hidroksi-2-(hidroksimino)-2-(4-fenoksifenil)-N-(4-feniltiyazol-2-yl)asetimitamit] (IV), 2-fluorenaminofenoksifenilgliksim [N-(9H-fluoren-2-yl)-N'-hidroksi-2-(hidroksiimino)-2-(4-fenil oksofenil)asetimidamit] (V) ve sentezlerde kullanılan 2-amino-4-feniltiyazol (VI) ile 2-amino fluoren (VII) bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri yönünden incelemeleri yapılmıştır. Bunun için *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (MSSA), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70603, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076 ve *Sarcina lutea* ATCC 9341 standart suşları kullanıldı. Bu testlerde kullanılan standart suşlar, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi ve çalışma aynı laboratuvarında gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitesini belirlemek amacıyla sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. Testlerde kullanılan standart mikroorganizmalar, Brain-Hearth Infusion Broth besiyerine ekilerek, 37 °C'de bir gece inkübasyona bırakıldı. Testlerde steril U tabanlı mikroplyetlerin her kuyucuğuna 100 µl Mueller-Hinton Broth besiyeri ilave edildi. Bir gecelik inkübasyondan sonra BHIB besiyerinde üreyen suşlar, steril serum fizyolojik içerisinde bulanıklık dereceleri 0.5 Mc Farland (10⁸ koloni oluşturan birim/ml) olacak şekilde ayarlandı. Kuyucuklardaki inokulumun son konsantrasyonu

5x10⁵ kob/ml ve kimyasal maddelerin konsantrasyonu ise (II) 7.25-0.00354 mg/ml, (III) 8.0-0.00390 mg/ml, (IV) 10.0-0.00488 mg/ml, (V) 6.5-0.00317 mg/ml, (VI) 6.0-0.00293 mg/ml ve (VII) 6.25-0.00305 mg/ml olarak uygulandı. Pozitif kontrol olarak Gentamisin antibiyotiği kullanıldı. Pleytler 37 °C'de ve 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her kuyucuğa 20 µl 2,3,5-trifenil tetrazolyumklorit (%0,5) solüsyonu eklenerek, 37 °C'de 30 dk tekrar inkübasyona bırakıldı. Bu inkübasyon sonunda gözle görülebilir bir üremenin olmadığı, yani pembe-kırmızı renk vermeyen son kuyucuk Mik (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) olarak değerlendirildi (Arda 2000, Zengin *et al.* 2014).

Çizelge 1. Test bileşiklerin standard mikroorganizmalara karşı belirlenen Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri

Test Mikroorganizmaları	Maddelerin MİK Değerleri (mg/ml)						Gentamisin'in MİK Değeri (µg/ml)
	II	III	IV	V	VI	VII	
Escherichia coli ATCC 25922	-	-	-	-	-	-	2.44
Pseudomonas aeruginosa ATCC	1.81	2.0	1.15	2.5	1.56	-	9.76
Staphylococcus aureus ATCC 25923	0.014	0.5	0.43	0.02	-	1.62	2.44
Klebsiella pneumoniae ATCC	1.81	1.0	1.74	2.5	-	0.81	2.44
Salmonella enteritidis ATCC 13076	1.81	-	-	-	-	-	4.88
Sarcina lutea ATCC 9341	0.056	-	-	0.078	-	-	4.88

Çizelge-1'de verilen değerlerden, maddelerin 0.014-4.9 mg/ml konsantrasyon aralığında değişen oranlarda antimikrobiyal aktivite gösterdikleri belirlendi. Minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri, kontrol antibiyotiği ile kıyaslandığında, bazı maddelerin bazı bakterilere karşı güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre çalışmada kullanılan maddelerin hiçbirinin *E. coli* standart suşuna karşı herhangi bir etki göstermediği tespit edilmiştir. II, ve V no'lu bileşiklerin Gram (+) olan *S. aureus* ve *S. lutea* standart bakterilerine karşı yüksek

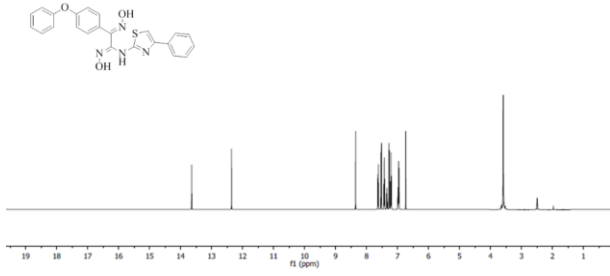
antibakteriyel aktivite gösterdiği görülmüştür. II no'lu bileşiğin Gram (-) *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *S. enteritidis* bakterilerine karşı 1.81 mg/ml konsantrasyonda etkili olduğu görülmüştür. V no'lu bileşiğinin *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* bakterilerine karşı 2.5 mg/ml konsantrasyonda etkili olduğu, fakat *S. enteritidis* bakterisine etki etmediği görülmüştür. IV numaralı bileşiğin ise Gram (+) *S. aureus* standart bakterisine 0.43 mg/ml konsantrasyonda etkili olduğu görülürken, *P. aeruginosa* bakterisine 1.15 mg/ml konsantrasyonunda, Gram (-) *K. pneumoniae* bakterisine 1.74 mg/ml konsantrasyonda etkili olduğu belirlenmiştir. Satın alınarak sentezlerde doğrudan kullanılan VII numaralı amin bileşiği *S. aureus* ve *K. pneumoniae* bakterilerine karşı 1.62 ve 0.81 mg/ml konsantrasyonda, VI numaralı amin bileşiğinin ise, sadece *P. aeruginosa* bakterisine 1.56 mg/ml konsantrasyonda etki gösterdiği tespit edilmiştir. Çizelge-1'den görüldüğü gibi, yapısında hem oksim grubu hem de klor atomu bulunduran 4-fenoksifeniloksihidraksimoil klorür (II) ve 4-fenoksifeniloksihidraksimoil (III) bileşikleri *S. aureus* bakterisine karşı oldukça etkilidirler. Sentezlerde satın alınarak kullanılan 2-aminobenzotiyazol ve 2-aminofluoren (VI ve VII) bileşikleri bakteriler üzerine yeterince etkili değilken, 4-fenoksifeniloksihidraksimoil bağlanmış hallerinin (IV ve V) daha etkili olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, Çizelge 1'de de görüldüğü gibi, test edilen II ve V no'lu maddelerin Gram (+) bakterilere karşı daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları söylenebilir.

3. Bulgular

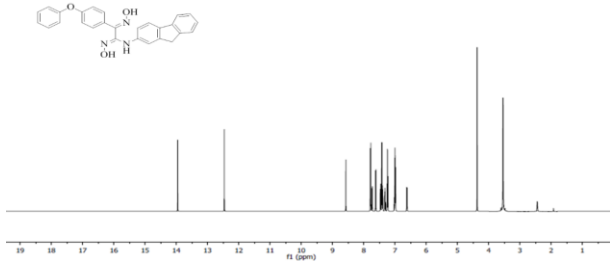
Bu çalışmada, 4-fenoksifeniloksihidraksimoil ve bunun bazı aromatik aminler ile reaksiyonundan, yeni sübstitüe-aminoglikosim bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Bunun için önce, difenileterin kloroasetilklorür ile AlCl₃ katalizörlüğündeki reaksiyonundan 4-kloroasetildifenileter (I), sonra bunun nitrosolama metoduyla 4-fenoksifeniloksihidraksimoil klorür (II) ve hidroksilaminhidroklorür ile reaksiyonundan 4-fenoksifeniloksihidraksimoil (III) literatür bilgileri veya onların yardımı ile elde edildi (Cavallini *et al.* 1963, Coşkun ve Yılmaz 2008, Mohammed and

Nagendrappa 2003, Karıpcin *et al.* 2006, Yılmaz 2007). Daha sonra bu 4-fenoksifenilklorglikosimin, 2-amino-4-feniltiyazol ve 2-fluorenamin ile reaksiyonundan yine benzer literatür bilgileri ışığında orijinal olarak sübtitüe-aminoglikosim bileşikleri sentezlenmiştir (Taş, 2004; Özdamar, 2015). Orijinal olarak elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR değerleri incelendiğinde (Şekil 8 a-b), oksim gruplarına ait O-H pikleri, 13.60-12.60 ppm; N-H pikleri, 8.43-8.17 ppm; C-H (arom); 8.01-7.09 ppm; C-H (alif.), 4.35-1.39 ppm değerleri arasında yer almaktadır. Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR değerleri literatürde verilen benzer bileşikler ile uygunluk göstermektedir (Kleinspehn *et al.* 1967, Silverstein *et al.* 1974, Balcı 2004).

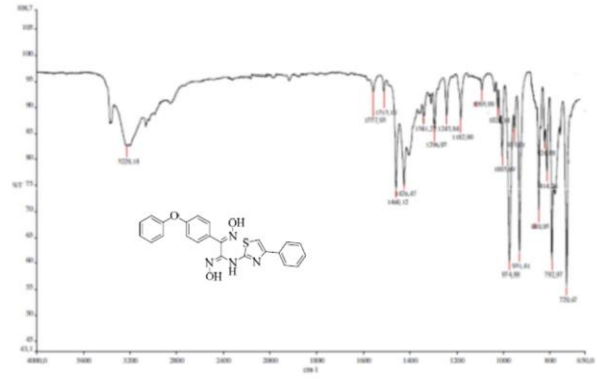


Şekil 8a. 4-Feniltiyazol-2-aminofenoksifenilgliksim'in ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

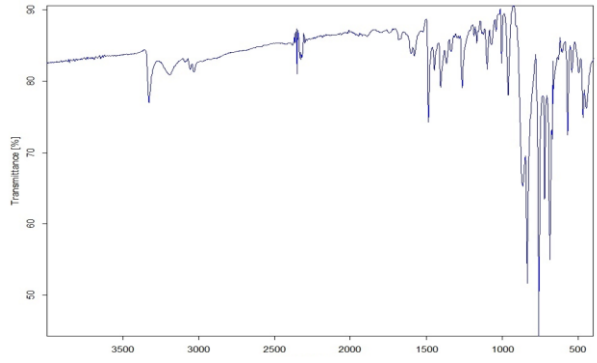


Şekil 8b. 2-Fluorenaminofenoksifenilgliksim'in ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

Elde edilen bileşiklerin FT-IR gerilme titreşim değerleri (Şekil 9 a-b); N-H: 3400-3342; O-H: 3260-3120; C-H (arom): 3050-3010; C=N: 1650-1600; C=C (arom): 1490-1450; C-O (eter): 1150-1050 ve N-O: 965-900 cm⁻¹dir. Bu değerler, benzer çalışmalar ile uyum halindedir (Gül ve Bekaroğlu 1983).



Şekil 9a. 4-Feniltiyazol-2-aminofenoksifenilgliksim'in FT-IR Spektrumu



Şekil 9b. 2-Fluorenaminofenoksifenilgliksim bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Çalışmada sentezlenen başlangıç maddeleri ile orijinal olarak sentezlenen iki bileşiğin ve satın alınarak sentezlerde kullanılan iki maddenin (II, III, IV, V, VI ve VII) antibakteriyel aktiviteleri, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enteritidis* ve *Sarcina lutea* suşlarına karşı yapılmıştır. Özellikle, yapısında hem oksim grubu hem de klor atomu bulunduran 4-fenoksifeniloksihidraksimoil klorür (II) ve 4-fenoksifenilklorglikosim (III) bileşiklerinin *S. aureus* bakterisine karşı oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Yine sentezlerde satın alınarak kullanılan 2-amino-4-feniltiyazol ve 2-aminofluoren (VI ve VII) bileşiklerinin bakteriler üzerine yeterince etkili değilken, 4-fenoksifenilklorglikosime bağlanmış hallerinin (IV ve V) daha etkili olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, test edilen maddelerden II ve V no'lu bileşiklerin Gram (+) bakterilere karşı daha yüksek anti bakteriyel aktiviteye sahip oldukları söylenebilir.

Teşekkür

Bu çalışma, 14201012 nolu Araştırma Projesi olarak Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından mali olarak desteklenmiştir.

4. Kaynaklar

Akiba, K. and Freisher, H., 1982. The Role of the Solvent in Equilibrium and Kinetic Aspect of Metal Chelate Extractions. *Analytica Chimica Acta*, **136**, 329-337.

Arda, M., 2000. Temel Mikrobiyoloji. Medisan Yayınevi, No: 46, 2. Baskı, Ankara, 1-80.

Balçı, M., 2004. Nükleer Manyetik Spektroskopisi. ODTÜ Yayıncılık, 452, Ankara, 10-50.

Bozdağ, O, Gümüsel B, Demirdamar R, Büyükbingöl E, Rolland, Y, Ertan R., 1998. Synthesis of some novel oxime ether derivatives and their activity in the 'behavioral despair test', *European Journal of Medicinal Chemistry*, **33**, 133-141.

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**, 1-4.

Cavallini, G., Massarani, E., Nardi, D., Mauri, L., Tenconi, F., Pacchiano, F., and Mantegazza, P., 1963. "Antibacterial Agents. Some New Halomethyl Aryl Ketones" *Journal of Medicinal Chemistry*, **6**(5), 573-578.

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

Coşkun, A. and Yılmaz, F., 2008. Synthesis and characterization of 4-(alkylaminoisonitrosoacetyl)diphenyl ether and some of their metal Complexes, *Turkish Journal of Chemistry*, **32**, 305-312.

Dimmock, J.R., Sidhu, K.K., Chen, M., Li, J, Quail, J.W., Allen, T.M, ve Kao, G.Y., 1994. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Some Cyclic Arylidene Ketones and Related Oximes, Oxime Esters, and Analogs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **83**(6), 852-858.

Gök, Y., 1981. Yeni α -Dioksim sentezleri, geometrik izomerleri ve bazı metallerle kompleks formasyonlarının incelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 110.

Gül, A., and Bekaroğlu, O., 1983. Syntheses of NN'-bis(4'-benzo[15-crown-5])diaminoglyoxime and its complexes with Copper(II), Nickel(II), Cobalt(II), Cobalt(III), Palladium(II), Platinum(II), and Uranyl(VI), *Journal of The Chemical Society-dalton Transactions*, **12**, 2537-2541.

Kara, A., 1995. Çeşitli oksimlerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 68.

Karipcin, F., Arabalı, F. and Karataş, I., 2006. Synthesis and characterization of 4-aryl- aminobiphenylglyoximes and their complexes, *Journal of the Chilean Chemical Society*, **51**(3), 982-985.

Keeney, M.E. ve Asare, K.O., 1984. Transition Metal Hydroxyoxime Complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, **59**, 141-201.

Kleinspehn, G.G., Jung, J.A. and Studniaez, S.A., 1967. The Chemical Shift of the Hydroxyl Proton of Oxime in Dimethyl Sulfoxide, *The Journal of Organic Chemistry*, **32**(2), 460-462.

Kurtoğlu, M. ve Serin, S., 2006. Oksimler: Sentezi, Reaksiyonları ve Metal Kompleksleri, *KSÜ-Fen ve Mühendislik Dergisi*, **9**(2), 25-32, Kahramanmaraş.

Lecterc, G., Mann, A. and Schwartz, J., 1980. Synthesis and adrenergic bloking activity of new aliphatic oxime ethers, *Journal of Medicinal Chemistry*, **23**(6), 620-624.

Lecterc, G., Mann, A., Wermuth, C.G., Bieth, N. and Schwartz, J., 1977. Synthesis and adrenergic bloking activity of a novel class aromatic oxime ethers, *Journal of Medicinal Chemistry*, **20**(12), 1657-1662.

Massolini G, Kitsos M, Gandini C., Caccialanza G, 1989. Fungicidal activity of a series of phenyl pyridyl ketoximes and their O-acetyl derivatives, *Pesticide Science*, **26**, 209-214.

- Massolini G, Carmellino ML, Baruffini A, 1996. Fungicidal activity of arylfuryl ketoximes, *Farmaco (Societa Chimica Italiana: 1989)*, **51**(4), 287-292.
- Mohammed, A.H. ve Nagendrappa, G., 2003. A remarkably simple α -oximation of ketones to 1,2-dione monooximes using the chlorotrimethylsilane–isoamyl nitrite combination, *Tetrahedron Letters*, **44** (13), 2753-2755.
- Özdamar, H.N., Alıcı, Ö. ve Karataş, İ., 2015. New amino-keto oxime derivatives: Synthesis and Characterization, *Journal of Selçuk University Natural and Applied Science*, **4**(4), 1-6, Konya.
- Patai, S., 1970. The chemistry of Carbon-Nitrogen double bond, 360, Interscience Publisher, London, 1-100.
- Purtaş, F., 2006. Suda çözünebilir yeni vic-dioksim ligandı ve bazı metal Komplekslerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, 83.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C. ve Morrill, T.C., 1974. Spectrometric identification of organic compounds, John Wiley, 159-229.
- Singh, R.B., Garg, B.S. ve Singh, R.P., 1979. Oximes as spectrophotometric reagents-a review. *Talanta*, **26**(6), 425–444.
- Smith, P.A.S., 1966. The Chemistry of Open-chain Organic Nitrogen Compounds: Derivatives of oxidized nitrogen: hydrazines to nitrates, **V.2**, New York, 28-68.
- Taş E., Ulusoy M. ve Güler M., 2004. Synthesis, characterization and redox properties of a new vic-dioxime and its transition metal complexes, *Transition Metal Chemistry*, **29**, 180–184.
- Yılmaz, F., 2007. Fenoksifenilglioksim ve bazı geçiş metal komplekslerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 89.
- Zengin, G., Uysal, A., Güneş, E., Aktümsek, A., 2014. Survey of phytochemical composition and biological effects of three extracts from a wild plant. A potential source for functional food ingredients and drug formulations. *PLOS ONE*, **9**(11): 1-13.