

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİYOTEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

TEMEL BİYOTEKNOLOJİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANTİMİKROBİYAL ETKİLİ YENİ İNDOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özlem ÖZTÜRK CEYLAN

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Sibel SÜZEN

Ocak

2015

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının; akademik kural ve etik ilkelere bağlı kalınarak hazırlandığını, çalışmada yararlanılan ve bu çalışma ürünü olmayan bütün bilgiler için kaynak yayınlara atıfta bulunulmuş olduğunu beyan ederim.

Özlem ÖZTÜRK CEYLAN

ONAY

Prof. Dr. Sibel SÜZEN danışmanlığında Özlem ÖZTÜRK CEYLAN tarafından hazırlanan bu çalışma 16/01/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Nurten ALTANLAR

İmza:

Üye: Prof. Dr. Sibel SÜZEN

İmza:

Üye: Doç. Dr. Mehmet ALP

İmza:

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Aykut ÖZKUL

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ANTİMİKROBİYAL ETKİLİ YENİ İNDOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ VE BİYOLOİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özlem ÖZTÜRK CEYLAN

Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü

Danışman: Prof. Dr. Sibel SÜZEN

Özet

Hastane enfeksiyonu hastanede başka sağlık sorunları nedeniyle tedavi olan hastalarda enfeksiyon gelişmesidir. Enfeksiyonlar bakteri direnci yüzünden etkili antibiyotik olmaması nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilen tehlikeler arz etmektedir. Bu enfeksiyona neden olan en başlıca bakteriler günümüzde; MRSA (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*) ve VRE (vankomisine dirençli enterococcus)' dir. Gelecekte ise; VRSA (vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus*) ve çoklu dirençli enterokoklar olacaktır. Tedavide kullanılan antibiyotikler çok sınırlıdır ve bu konudaki çalışmalar hızla devam etmektedir. İndol halkası non-steroidal anti-enflamatuvar, analjezik, antipiretik gibi birçok ilaç grubunun yapısında yer alır. Son yıllarda indol halkası içeren yeni antimikrobiyal etkili bileşikler ile çalışmalar yapılmakta ve ümit verici sonuçlar alınmaktadır. Bu çalışma ile 17 adet yeni 2-metil indol-3-aldehit türevi bileşik sentezlenerek, saflaştırıldı ve kimyasal yapıları NMR, Mass ve FT-IR spektrometresi ve elementel analiz kullanılarak aydınlatıldı. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri tüp dilüsyon tekniği *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* isolate, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* ve *Candida albicans*'a karşı denenmiştir. Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) referans standart maddeler sultamisin, ampicilin, flukonazol ve siprofloksazin kullanılarak saptanmıştır.

2015, 123 sayfa

Anahtar Kelime: Antimikrobiyal aktivite, İndol, Hastane enfeksiyonu, MRSA, Sentez

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIE EVALUATION OF NEW ANTIMICROBIAL INDOLE DERIVATIVES

Özlem ÖZTÜRK CEYLAN

Ankara University Biotechnology Institute

Supervisor: Prof. Dr. Sibel SÜZEN

Abstract Text

Hospital infection is the development of infection on patients while being treated other health problems in hospital. Because of antibiotic resistance of bacteria, it is capable of resulting in death. The main bacteria that cause hospital infection today; MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) and VRE (vancomycin-resistant Enterococcus). In the future VRSA (Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) and multiple-drug resistant enterococci will be the cause hospital infection. Antibiotics are used for treatment is very limited and the work continues. Indole ring is present in many drugs group such as non-steroidal anti-inflammatory, analgesic, antipyretic. In recent years, there are studies with new antimicrobial effective compounds containing indole ring and receiving encouraging results. In this study 17 new 2-methylindole-3-aldehyde derivatives were synthesized, purified, chemical structure characterization was done using NMR, Mass and FT-IR spectrometer and elementary analysis. Antimicrobial activities using the 2-fold serial dilution technique against *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* isolate, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* and *Candida albicans*. The minimum inhibitory concentration (MIC) was determined for test compounds and for the reference standards sultamicillin, ampicillin, fluconazole and ciprofloxacin.

2015, 123 pages

Keywords: Antimicrobial activity Indole, Hospital infection, MRSA, synthesis.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime başladığım ilk günden beni destekleyerek tezimin bu aşamaya gelmesini sağlayan, bilgi birikimini ve emeğini benimle paylaşan, tüm gerekli materyalleri ihtiyacım olmadan sağlayan ve tezimde problem yaşamamı engelleyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sibel Süzen'e, elde ettiğim maddelerin doğruluğunu tespit etmemde analizleri ile destek olan A.Ü Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı sorumlusu sayın Prof. Dr. Hakan Göker'e, mikrobiyolojik çalışmalarımı gerçekleştiren sayın Prof. Dr. Nurten Altanlar'a, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, deneylerim ve çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlileri ve Yüksek Lisans/ Doktora öğrencilerine, deneylerim sırasında sürekli yanımda olan ve çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen, bana sabırla yardımcı olan eşim Selim Ceylan'a, her kararına saygı ve sevgi ile onay veren maddi manevi desteklerini asla ödemeyeceğim biricik annem ve babama, anneannem ve dedeme sonsuz saygılarımla teşekkür ederim.

Bu tez çalışması 109S099 nolu Tubitak projesi ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	I
ONAY	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
ÇİZELGELER DİZİNİ	XIII
DENKLEMLER DİZİNİ	XIV
ŞEMALAR DİZİNİ	XV
SİMGELER DİZİNİ	XVI
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	4
2.1. HASTALIK OLUSTURAN BAŞLICA PATOJENLER	4
2.1.1. PATOJEN NEDİR?	4
2.1.2. HASTALIK YAPAN BAŞLICA PATOJENLER.....	4
2.2 KEMOTERAPİ VE KEMOTERAPÖTİKLERE GİRİŞ	5
2.3. KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI	6
2.3.1. BAKTERİ HÜCRE DUVARI SENTEZİNİ İNHİBE EDEREK	6
2.3.2. BAKTERİ SİTOPLAZMA MEMBRAN PERMEABİLİTESİNİ BOZARAK	6
2.3.3. BAKTERİ RİBOZOMLARINDA PROTEİN SENTEZİNİ İNHİBE EDEREK.....	6
2.3.4. NÜKLEİK ASİT SENTEZİNİ BOZARAK.....	7
2.3.5. İNTERMEDİER METABOLİZMAYI BOZARAK (ANTİMETABOLİT ETKİ)	7
2.4. ANTİBİYOTİKLERİN KİMYASAL YAPILARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI	7
2.4.1. B- LAKTAM ANTİBİYOTİKLER.....	7
2.4.1.1. PENİSİLİNLER.....	7
2.4.1.2.SEFALOSPORİNLER.....	8
2.4.1.3. KARBAPENEMLER (İMİPENEM / MEROPENEM)	8
2.4.1.4. MONOBAKTAMLAR (AZTREONAM).....	9
2.4.1.5 B-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ.....	10
2.4.2. MAKROLİT ANTİBİYOTİKLER	10

2.4.3. TETRASIKLINLER	10
2.4.4. KLORAMFENİKOL VE TIAMFENİKOL	11
2.4.5. AMINOGLIKOZİDLER.....	11
2.4.6. SÜLFONAMİDLER.....	12
2.4.7. FLOROKINOLONLAR (DNA- GİRAZ İNHİBİTÖRLERİ)	12
<u>2.5. ANTİFUNGALLERİN SINIFLANDIRILMASI</u>	13
2.5.1 ANTİFUNGAL ANTİBİYOTİKLER	13
2.5.2. İMİDAZOL VE TRIAZOL TÜREVLERİ (AZOLLER)	13
2.5.3. ALİLAMİN TÜREVLERİ : TERBİNAFİN, NAFTİFİN	14
2.5.4. DİĞER ANTİFUNGAL ETKİLİ BİLEŞİKLER.....	14
<u>2.6. ANTİMİKROBİYEL İLAÇLARA DİRENC GELİŞMESİ</u>	14
2.6.1. DOĞAL DİRENC.....	15
2.6.2. ÇEVRE VE ŞARTLARA BAĞLI DİRENC	15
2.6.3. KAZANILMIŞ DİRENC.....	16
<u>2.7. ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARA DİRENC MEKANİZMALARI</u>	16
2.7.1. KROMOZOMAL MUTASYONLA OLUŞAN DİRENC	16
2.7.2. R- PLAZMİDLERİ [EPİZOM] VE TRANSPOZONLAR ARACILIĞI İLE REZİSTANS.....	16
<u>2.8. MRSA NEDİR ?.....</u>	18
2.8.1. <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	18
2.8.2. METİSİLİNE DİRENÇLİ <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> (MRSA).....	19
2.8.3. MRSA'NIN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYONLAR	20
2.8.4. MRSA ENFEKSİYONUNUN GÖRÜLME SIKLIĞI.....	21
2.8.5. MRSA İÇİN KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERİ	22
<u>2.9. ENTEROKOK</u>	22
2.9.1. ENTEROKOK NEDİR?.....	22
2.9.2. ENTEROKOK ENFEKSİYONLARI.....	23
2.9.3. VRE NEDİR	24
2.9.4. VRE İÇİN KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER.....	25
<u>2.10. MRSA VE VRE'YE KARŞI İNDOL GRUBU İÇEREN İLAC GELİŞTİRME ÇALIŞMALAR.....</u>	26
<u>2.11. İNDOL HALKASININ KİMYASAL ÖZELLİKLERİ</u>	38
2.11.1. İNDOL HALKASI	38
2.11.2. İNDOL HALKASININ GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	39
2.11.2.1. FİSCHER İNDOL SENTEZİ	39
2.11.2.2. LEİMGROBER-BATCHO İNDOL SENTEZİ	39
2.11.2.3. 2-ETİLANİLİNİN SIKLİZASYONU İLE.....	39
2.11.2.4. 2-ALKİLANİLİN TÜREVLERİ	40
2.11.2.5. 2-BROMOTRİFLOROASETANİLİD VE 1-ALKİNİN CUI/L-PROLİN	40

2.11.2.6. 2-ETİLANİLİN	40
2.11.3. İNDOL TÜREVLERİ.....	41
2.11.3.1. İNDOL-3-KARBOKSALDEHİT SENTEZİ.....	41
2.12. SCHİFF BAZLARININ KİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	42
3. GEREKÇE VE AMAÇ.....	43
4. MATERYAL VE YÖNTEM	44
4.1. MATERYAL.....	44
4.1.1. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER.....	44
4.1.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	44
4.2. YÖNTEM.....	45
4.2.1 SENTEZLENEN MADDELERİN ANALİTİK İNCELEMELERİ İÇİN UYGULANAN PROSEDÜRLER.....	46
4.2.1.1. KROMATOĞRAFİK ANALİZLER.....	46
4.2.1.2. ERİME NOKTASI TAYİNLERİ	46
4.2.1.3. ELEMENTEL ANALİZ TAYİNİ.....	46
4.2.1.4. ELEMANTEL ANALİZ.....	46
4.2.1.4.1. FT-IR SPEKTRA.....	46
4.2.1.4.2. NMR SPEKTRA (¹ H ve ¹³ C)	46
4.2.1.4.3. KÜTLE (MASS) SPEKTRA.....	46
4.2.1.5. BİYOLOJİK AKTİVİTE.....	47
5. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	48
5.1. BAŞLANGIÇ MADDESİ.....	48
5.1.1. 2-METİL-1 <i>H</i> -İNDOL-3-KARBOKSALDEHİT FENİL HİDRAZON TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZİ.....	48
5.1.1.1. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon.....	48
5.1.1.2. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon.....	52
5.1.1.3. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon	55
5.1.1.4. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon.....	58
5.1.1.5. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon.....	61
5.1.1.6. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon.....	64
5.1.1.7. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon.....	67
5.1.1.8. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon.....	70
5.1.1.9. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon.....	73
5.1.1.10. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon.....	76
5.1.1.11. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon.....	79
5.1.1.13. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon	82
5.1.1.14. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon	85
5.1.1.15. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon.....	88
5.1.1.16. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon.....	91
5.1.1.17. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon.....	94
5.1.2. N,N'-bis-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-iltetilen) hidrazin Türevlerinin Genel Sentezi.....	97

6. TARTIŞMA VE SONUÇ	100
KAYNAKLAR	105
ÖZGEÇMİŞ.....	122

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Penisilinlerin Genel Formülü	7
Şekil 2. Sefalosporin Genel Formülü	8
Şekil 3. Karbapenemlerin Genel Formülü	9
Şekil 4. Monobaktamların Genel Formülü	9
Şekil 5. Klavanik Asit Genel Formülü	10
Şekil 6. Tetrasiklin Genel Formülü	10
Şekil 7. Kloramfenikol Genel Formülü	11
Şekil 8. Tiamfenikol Genel Formülü	11
Şekil 9. Sülfonamid Genel Formülü	12
Şekil 10. Kinolonların Genel Formülü	13
Şekil 11. Amfoterisin B Kimyasal Yapısı	13
Şekil 12. İmidazol Halkası Kimyasal Yapısı	14
Şekil 13. Terbinafin Kimyasal Yapısı	14
Şekil 14. Naftifin Kimyasal Yapısı	14
Şekil 15. <i>S. aureus</i> Bakterisinin Elektron Mikroskobu Altında Renkli Görüntüsü	18
Şekil 16. MRSA'nın Elektron Mikroskobu Altında Görünümü	19
Şekil 17. MRSA'nın Elektron Mikroskobu Altında Renklendirilmiş Görünümü	20
Şekil 18. <i>Enterococcus sp.</i> Enfeksiyonun Akciğer Dokusu	23
Şekil 19. VRE'nin Renklendirilmiş Elektron Mikroskop Görüntüsü	24
Şekil 20. İndol-3-karbinolün Molekül Yapısı	26
Şekil 21. İndolisidin Molekülünün Kimyasal Yapısı	27
Şekil 22. 3-Piraniol indol Türevi	27
Şekil 23. İndol Türevi Bileşikler	27
Şekil 24. 2-aril-3-(1H-imidazol-1-il- ve 1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-indol	28
Şekil 25. (a) Bis-6-Arilindolo[1,2-c]kinazolin (b) 6-Arilindol[1,2c]kinazolin	28
Şekil 26. (a) 2-Aril sübtitüe indol, (b) 3-Aril sübtitüe indol, (c) 1,3,4,5-tetrahidropirano[4,3-b]indol	29
Şekil 27. N-Arisülfonilindol	29
Şekil 28. Furanilarilen arilsülfonilindolsülfonamidler	29
Şekil 29. Bis(indol) Metanol Türevi	30
Şekil 30. Pirazolilbisindol Türevi	30
Şekil 31. 3-Bromo-2,5-dihidro-1H-2,5-pirolidion	30
Şekil 32. 1-Benzil-3-(imidazol-1-il-metil)indol	31
Şekil 33. Kryptolepin	31
Şekil 34. [3-(4,5-Diaril-1H-imidazol-2-il)-1H-indol]	31
Şekil 35. İndolil pirimidin türevi bileşiklerin Kimyasal Yapısı	32
Şekil 36. 5 - Metil - N - (3 - oxo - 1 - thia - 4 - azaspiro [4.5] dec - 4 - yl) - 3 - fenil - 1H - indol - 2 Karboksamid türevi bileşiklerin Kimyasal Yapısı	32
Şekil 37. 2-(1H-indol-3il) tetrahidrokinolin Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı	32
Şekil 38. 3-Alkil- ve 3'-alkenil-3'-defenilldokatseksel Türevlerinin Kimyasal Yapısı	33
Şekil 39. N-{ (1E)-[4-(dimetilamino)fenil]metilen}benzene-1,2-diamin Molekül Şekli	33
Şekil 40. 2-[(1,3-benzotiazol-2-ilimino)metil] fenol türevi bileşiklerin Kimyasal Yapısı	34
Şekil 41. İndol-3-hidrazon (1a-1j-1p) türevi bileşiklerin Kimyasal Yapısı	37
Şekil 42. İndol Halkasının Molekül Şekli	38
Şekil 43. Doğada Bulunan Indol Türevlerinin Molekül Yapıları	38
Şekil 44. İndol-3-aldehit Molekül Yapısı	41
Şekil 45. Schiff Bazı (karbon-azot bağı)	42
Şekil 46. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit Kimyasal Formülü	48
Şekil 47. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon Kimyasal Formülü	48
Şekil 48. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon Kütle Spektrumu	50
Şekil 49. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon IR Spektrumu	50
Şekil 50. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	51
Şekil 51. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	51
Şekil 52. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	52
Şekil 53. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	53

Şekil 54. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon IR Spektrumu	53
Şekil 55. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	54
Şekil 56. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	54
Şekil 57. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	55
Şekil 58. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	56
Şekil 59. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon IR Spektrumu	56
Şekil 60. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	57
Şekil 61. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	57
Şekil 62. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	58
Şekil 63. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	59
Şekil 64. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon IR Spektrumu	59
Şekil 65. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	60
Şekil 66. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	60
Şekil 67. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	61
Şekil 68. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	62
Şekil 69. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon IR Spektrumu	62
Şekil 70. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	63
Şekil 71. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	63
Şekil 72. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	64
Şekil 73. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	65
Şekil 74. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon IR Spektrumu	65
Şekil 75. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	66
Şekil 76. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	66
Şekil 77. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	67
Şekil 78. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	68
Şekil 79. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon IR Spektrumu	68
Şekil 80. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	69
Şekil 81. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	69
Şekil 82. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	70
Şekil 83. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	71
Şekil 84. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon IR Spektrumu	71
Şekil 85. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	72
Şekil 86. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	72
Şekil 87. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	73
Şekil 88. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	74
Şekil 89. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon IR Spektrumu	74
Şekil 90. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	75
Şekil 91. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	75
Şekil 92. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	76
Şekil 93. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	77
Şekil 94. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon IR Spektrumu	77
Şekil 95. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	78
Şekil 96. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	78
Şekil 97. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	79
Şekil 98. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	80
Şekil 99. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon IR Spektrumu	80
Şekil 100. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	81
Şekil 101. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	82
Şekil 102. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	83
Şekil 103. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon IR Spektrumu	83
Şekil 104. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	84
Şekil 105. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	84
Şekil 106. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	85
Şekil 107. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	86
Şekil 108. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon IR Spektrumu	86
Şekil 109. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	87
Şekil 110. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	87
Şekil 111. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	88
Şekil 112. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	89

Şekil 113. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon IR Spektrumu	89
Şekil 114. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	90
Şekil 115. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	90
Şekil 116. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	91
Şekil 117. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	92
Şekil 118. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon IR Spektrumu	92
Şekil 119. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	93
Şekil 120. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	93
Şekil 121. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon Kimyasal Formülü	94
Şekil 122. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon Kütle Spektrumu	95
Şekil 123. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon IR Spektrumu	95
Şekil 124. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon ¹ H-NMR Spektrumu	96
Şekil 125. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon ¹³ C-NMR Spektrumu	96
Şekil 126. N,N'-bis-(2-metil-1H-indol-3-ilmetilen) hidrazin Kütle Spektrumu	97
Şekil 127. N,N'-bis-(2-metil-1H-indol-3-ilmetilen) hidrazin Kütle Spektrumu	98
Şekil 128. N,N'-bis-(2-metil-1H-indol-3-ilmetilen) hidrazin IR Spektrumu	98
Şekil 129. N,N'-bis-(2-metil-1H-indol-3-ilmetilen) hidrazin ¹ H-NMR Spektrumu	99
Şekil 130. N,N'-bis-(2-metil-1H-indol-3-ilmetilen) hidrazin ¹³ C-NMR Spektrumu	99

ÇİZELGELER DİZİNİ

<i>Çizelge 1. Hastalık Yapan Mikroorganizmalar ve Örnekleri</i>	4
<i>Çizelge 2. Antimikrobiyal İlaçlara Direnç Mekanizmaları ve Etkilenen Antibiyotikler</i>	17
<i>Çizelge 3. İndol Bileşiklerinin Türevleri</i>	35
<i>Çizelge 4. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon türevleri</i>	101
<i>Çizelge 5. Biyolojik Aktivite Sonuçları</i>	102

DENKLEMLER DİZİNİ

<i>Denklem 1. Fischer İndol Sentezi</i>	39
<i>Denklem 2. Leimgruber-Batcho İndol Sentezi</i>	39
<i>Denklem 3. Etilanilin Siklizasyonu İle İndol Sentezi</i>	40
<i>Denklem 4. 2-Alkilanilin Türevlerinden Hareketle İndol Sentezi</i>	40
<i>Denklem 5. 2-bromotrifloroasetanilid İle 1-Alkinin CuI/L-Proline Varlığında İndol Sentezi</i>	40
<i>Denklem 6. 2-Etilanilin Türevlerinin Siklizasyonu İle İndol Sentezi</i>	40
<i>Denklem 7. Vilsmeier-Haack Formülasyonu</i>	41

ŞEMALAR DİZİNİ

*Şema 1. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit hidrazon Türevlerinin Genel Sentezleri*_____ 45

SİMGELER DİZİNİ

<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
FT-IR	Fourier Transform InfraRed
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
KBr	Potasyum Bromür
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MRSA	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	Vankomisin Dirençli Enterekok
VRSA	Vankomisin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
YBU	Yoğun Bakım Ünitesi
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C-NMR	Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans
IV	Intravenöz
IM	Intramuskuler
UV	Ultraviole
Et-OH	Etanol
d ₆ -DMSO	Dötoredimetilsülfoksit

1. GİRİŞ

Hastane enfeksiyonu (hospital-acquired infection) ya da literatürde diğer kullanılan adı ile nosokomial enfeksiyon (nosocomial infection) hastanede başka sağlık sorunları nedeniyle tedavi olurken, hasta sağlık kuruluşuna başvurduğu sırada var olmayan veya kuluçka döneminde olmayan, refakatçi ve ziyaretçilerde de görülebilen enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar bakteri direnci yüzünden yeterli antibiyotik olmaması nedeniyle ölümlü sonuçlanabilen tehlikeler arz etmektedir. Hastane enfeksiyonları hasta hastaneden taburcu olduktan sonra da ortaya çıkabilir ya da sağlık personeline gelişen mesleki enfeksiyonlar da bu gruba dahil edilebilir (1). En çok karşılaşılan hastane enfeksiyonu tipleri üriner sistem enfeksiyonları, yara enfeksiyonları ve pnömoni olarak sıralanmakla beraber çok daha fazla sayıda enfeksiyon bu grupta yer almaktadır (2,3).

Hastane enfeksiyonları için başlıca risk faktörleri aşağıdaki gibi sınıflanmıştır (4)

1. Hastadan kaynaklanan faktörler: Prematüre doğum ya da düşük doğum ağırlığı, yaşlılık, immünosupresif ilaç kullanımı, obezite, yanık
2. Çevresel faktörler: Hastane temizlik koşulları
3. Sağlık personeline bağlı faktörler: hijyeni kurallarına uyum, ameliyat uygulamalar esnasında oluşan komplikasyonlar.

Hastanelerde antibiyotik direncinin yayılmasına etki eden önemli faktörler arasında düşük dozda ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanımı yer almaktadır. İdeal antibiyotik kullanımı için kesin hastalık tanısı yapılmalı, doğru antibiyotik; en uygun yoldan, uygun dozda, gerekli aralıklarla, uygun süreyle verilmelidir. Antibiyotiklerin gereksiz yere veya doğru olmayan biçimde kullanılması, bakterilerin direnç kazanmasına neden olabilir. Kazanılan antimikrobiyal direnç, enfeksiyona karşı antimikrobiyal ajanın etkisinin azalmasına veya yok olmasına neden olur. Bu durum sadece antibiyotiği uygun olmayan biçimde kullanan kişi açısından değil, sonradan dirençli bakteriye yakalanma riski olan herkes için tehlike oluşturmaktadır.

Hastane enfeksiyonlarının %70'inden fazlasının çoğul dirençli mikroorganizmalarla meydana geldiği tahmin edilmektedir. Hastane enfeksiyonlarından sorumlu tutulan gram pozitif bakteriler; günümüzde MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; metisiline dirençli *S. aureus*) ve VRE (vancomycin-resistant enterococci; vankomisine dirençli enterokoklardır (5). Ancak gelecekte VRSA ve çoklu dirençli enterokokların olacağı bildirilmektedir (6). Çoğul dirençli mikroorganizmaların isimleri sadece tek bir ajanı içerse de direnç birçok farklı gruptan antibiyotiği kapsamaktadır. Avrupa, Asya, Afrika, Orta Doğu ve Amerika'da yıllardır en sık saptanan çoğul dirençli patojen MRSA'dır (7).

Direnç kazanan antibiyotiklerin aktif olmayışı nedeniyle yeni ilaç araştırmalarına başlanmıştır. Yeni ve etkili bir antibiyotiğe ulaşmak için son yıllarda çalışmalara büyük hız verilmiştir. Bu çalışmalar içinde indol türevlerine ait antimikrobial çalışmalar da dikkati çekmektedir.

İndol (2,3-benzopirol) bir çok doğal maddenin yapısında bulunan heterosiklik bir halkadır. Bir çok terapötik maddenin içeriğinde yer aldığı için farmasötik açıdan önemli bir halka sistemidir (8ve9,10). Triptofan, serotonin, melatonin gibi önemli endojen maddelerin ana yapısını oluşturur.

Yeni ilaç geliştirme çalışmaları indol halkasına ve ona bağlanan yan zincirlerin önemini göstermiştir. Azometin grubu içeren hidrazon tipi bileşikler önemli bir sınıf oluşturur. hidrazon ve indol grubu bileşikler antimikrobiyal, antifungal, ağrı kesici, anti-enflamatuvar ve antitüberküloz aktivitede önemli rol oynamaktadır. Elektronca zengin halka sistemine sahip heterosiklik bileşikler ilaç moleküllerinde birçok biyolojik aktivitenin gözlenmesinde önemli rol oynarlar.

Hastane enfeksiyonuna neden olan en başlıca bakterilerin MRSA ve VRE olduğu bilinmektedir ve tedavide kullanılan antibiyotikler çok sınırlıdır. Bu konudaki çalışmalar hızla devam etmektedir. Son yıllarda indol halkası içeren yeni antimikrobiyal etkili bileşikler ile çalışmalar yapılmakta ve ümit verici sonuçlar alınmaktadır. Bu çalışma ile de yeni indol türevi bileşiklerin sentezleri, saflaştırılmaları, kimyasal yapılarının aydınlatılması ile antimikrobiyal aktivitelerinin tüp dilüsyon tekniği *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* isolate, *Escherichia*

coli, *Bacillus subtilis* ve *Candida albicans*'a karşı denenmesi gerçekleştirilmiştir. Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) referans standart maddeler sultamisin, ampisilin, flukonazol ve siprofloksazin kullanılarak saptanmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Hastalık Oluşturan Başlıca Patojenler

2.1.1. Patojen Nedir?

Mikroorganizmaların hastalık yapan türleri patojen mikroorganizma olarak tanımlanır. Başka bir deyişle hastalığa neden olan her türlü organizma ve maddelerdir. Bu terim çoğunlukla çok hücreli organizmaların işleyişini ve hücre bütünlüğünü bozan yapılar için kullanılır (11); ancak bunun yanında, tek hücrelileri etkileyen patojenler de vardır. Patojen kelimesi eski Yunanca'daki "pathos" (acı) ve "genesis" (oluşma) kelimelerinin birleşimidir.

2.1.2. Hastalık Yapan Başlıca Patojenler

Enfeksiyon hastalıklarına bulaşıcı hastalıklar, salgın hastalıklar da denilmektedir. Patojen mikroorganizmaların bir konakta var olmaları ve büyümeye başlamaları ile hastalık meydana gelebilir. Hastalık etmeninin bulaşması fiziksel temas, kontamine yiyecekler, vucut sıvıları, objeler veya vektör organizmalar gibi birçok yolla gerçekleşebilir. Hastalık yapan mikroorganizmalar 6 ana başlık altında toplanır.

Çizelge 1. Hastalık Yapan Mikroorganizmalar ve Örnekleri

Sınıf	Örnekler
Bakteri	<i>Escherichia coli</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Virüs	HIV , Hepatit A,B,C,D,E
Protozoa	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Plasmodium</i>
Mantar	<i>Candida</i> , <i>Tinea</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Parazit	Yuvarlak solucan , Tenya , Uyuz
Protein	Priyon

2.2 Kemoterapi ve Kemoterapötiklere Giriş

Kemoterapi kısaca ilaçla yapılan tedavi demektir. Bakteri, protozoa, mantar, kurt (helmint) veya virüslerin oluşturduğu enfeksiyon ya da tümörlerin tedavisine kemoterapi denir. Kemoterapi amacıyla kullanılan kimyasal bileşiklere ise kemoterapötik denir. Kemoterapötikler, patojen etmenlerin yol açtığı hastalıklarda tedavi amaçlı ve profilaktik amaçlı kullanılır. Çeşitli sınıflama yöntemleri vardır (12).

Hastalık etkenine göre kemoterapötiklerin sınıflaması: Antibakteriyeller, antifungaller, antihelmintikler, antimalaryaller, antiamibikler, antivirütikler, antineoplastikler ile antiseptik ve dezenfektanlar

Seçici toksik etki, antimikrobiyal ilaçta bulunması gereken en önemli özelliktir. Kimyasalın konağa zarar vermeden mikroorganizmanın çoğalmasını inhibe etmesi seçici toksik etki olarak tanımlanabilir. Bu etkinin farklılığı, insan ve mikroorganizma arasındaki biyolojik yapı ve metabolizma farklılığından sağlanmaktadır. Bakteri hücreleri ile insan hücreleri arasındaki farklar 4 bölüme ayrılır. Bunlar; hücre duvarı, hücre membranı, ribozomlar ve nükleik asittir.

Etki mekanizmalarına göre kemoterapötiklerin sınıflaması:

- Hücre duvarı sentezi inhibitörleri (Beta laktam antibiyotikleri, glikopeptidler gibi)
- Sitoplazmik membran geçirgenliğini bozanlar (Polipeptid antibiyotikleri, polien antimikotikler gibi)
- Protein sentezi inhibitörleri (Aminoglikozitler, tetrasiklin, kloramfenikol, likomisin, makrolitler gibi)
- Nükleik asit sentezi inhibitörleri (Sülfonamid, rifampisin, flusitozin, giraz inhibitörleri gibi)

Antimikrobiyal kemoterapi, günümüzde enfeksiyon hastalıkları tedavisinde önemli rol oynamaktadır. 1928 yılında Alexander Fleming 'in penisilini keşfetmesi ile antimikrobiyal ilaç geliştirme çalışmaları başlamıştır. Gelişimleri ile birlikte klinikteki uygulamaları da artmıştır (13).

Antimikrobiyel kemoterapikler 2 tipte aktivite gösterir. Bunlar, bakterial aktivite ve bakteriyostatik aktivitedir. Biyosidal bir ilaç bakterileri öldürür, bakteriyostatik bir ilaç ise, bakterilerin çoğalmasını durdurur.

2.3. Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları

2.3.1. Bakteri Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Ederek

Beta-laktam antibiyotiklerin beta-laktam halkasının üç boyutlu konumu, hücre duvarındaki N-asetil muramik asite bağlı pentapeptidin ucundaki D-alanin-D-alanine benzer. Bu benzerlikten peptidoglukan sentezinde rol oynayan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimleri, D-alanin yerine beta laktam antibiyotiğe bağlanırlar (14). Bu enzimler penisilin bağlayan protein(PBP) olarak adlandırılırlar. PBP, beta laktam antibiyotikle bağlanınca fonksiyonlarını göremez, hücre duvarı sentezlenemez ve bakterisit etki gösterirler. Bakterisit etki gösterirler. Gelişimini tamamlamış bakterilere etkisizdirler. Örnek: Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, basitrasin, vankomisin, teikoplanin, ristosetin, sikloserin

2.3.2. Bakteri Sitoplazma Membran Permeabilitesini Bozarak

Deterjan özelliğine sahip bazı antibiyotik ve antiseptikler, sitoplazma geçirgenliğini değiştirerek genel olarak da arttırarak hücre için yaşamsal önemi olan bileşiklerin dışarı sızmasına neden olarak bakterisit etki oluştururlar (15). Gelişimini tamamlamış bakterilere de etkilidirler. Örnek: Polimiksinler, amfoterisin b, gramisidin, nistatin, ketokonazol ve diğer imidazoller, flukonazol ve diğer triazoller.

2.3.3. Bakteri Ribozomlarında Protein Sentezini İnhibe Ederek

Ribozomlar bakteri hücresi için gereken her türlü protein ve enzimin sentezlendiği ünitelerdir. Hücre rRNA'sının % 80-90'ı ribozomlarda bulunur. Bakterilerin ribosomları 70S lik dir ve biri 30S, diğeri 50S olan iki asimetric fonksiyonel alt üniteden oluşur. Ökaryotiklerin 80S lik ribosome vardır ve 40S ve 60S olarak iki alt üniteden meydana gelmiştir. Bu gruptaki antibiyotikler protein sentezini, çeşitli basamaklarda etkileyerek bozarlar (16):

a. İnisiyasyon basamağında: Bakteri ribozomu 70S, 30S ve 50S'e ayrılır. Bu basamakta ilaçlar 30S alt birime bağlanırlar. b. Uzama basamağında: 50S alt basamağı üzerinden oluşur.

2.3.4. Nükleik Asit Sentezini Bozarak

Çoğu memeli hücrelerine de etkili olup antineoplastik olarak kullanılırlar. Memeli hücrelerine etkili olmayan kinolonlar ve rifamisinler antibiyotik olarak kullanılırlar. (17). Bu gruba giren yapılar : Kinolonlar, rifampisin, mitomisin, aktinomisin, doksorubisin, daunorubisin

2.3.5. İntermedier Metabolizmayı Bozarak (Antimetabolit Etki)

Bunlar bakteri metabolizması için gerekli olan bazı maddelerin (folik asid gibi) sentezini önlerler (18). Sülfonamidler, sulfonlar, izoniazid, PAS, etambutol, trimetoprim

2.4. Antibiyotiklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

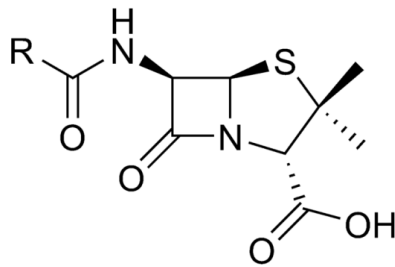
2.4.1. β - Laktam Antibiyotikler

Molekülünün antibakteriyel etkisinden sorumlu çekirdek kısmında β -laktam halkası içeren antibiyotiklere β -laktam antibiyotikler veya kısaca β -laktamlar adı verilir. Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar, 5- β -laktamaz inhibitörleri (klavamlar) olarak sınıflandırılır.

2.4.1.1. Penisilinler

Penisilin, 1928 yılında Londra'da Sir Alexander Fleming tarafından *Penicillium Notatum* adlı küften saflaştırılan bir antibiyotiktir (13). Bu madde, ilk olarak 1911 yılında bir İskandinav bilim adamı tanımlanmış olmakla beraber o yıllarda tedavi edici, iyileştirici gücü bilinmemekteydi. 1945 yılında Fleming'le birlikte Nobel Ödülünü kazanan Oxford'lu Florey ve Chain, penisilin kararlı olarak maddenin elde edilebilmesini temin etmişlerdir.

Bütün penisilinlerde temel yapı 6 amino penisilanik asittir. Antibakteriyel yapı için bu yapının bozulmamış olması gerekir.

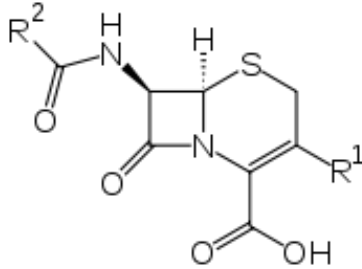


Şekil 1. Penisilinlerin Genel Formülü

Penisilinler, güçlü bakterisid etkileri yanında toksisiteleri nisbeten düşük olan ve sık kullanılan doğal ve yarı sentetik antibiyotiklerdir. İlk olarak doğal penisilin bulunmuş ve ilerleyen zaman içerisinde doğal penisilinlerin çeşitli sakıncalarını düzelteren yarı sentetik penisilinler geliştirilmiştir. Yarı sentetik penisilinler ya doğal penisilin yapısının kimyasal manüplasyonlarla değiştirilmesi ya da çoğu zaman olduğu gibi penisilin molekülünde ana iskeleti oluşturan 6-aminopenisilanik asid'e uygun bir yan zincir eklenmesi ile elde edilirler. Penisilinler, duyarlı bakterilerin murain'den oluşan hücre duvarını etkileyerek bakterisid etki gösterirler.

2.4.1.2.Sefalosporinler

Cephalosporium acremonium tarafından üretilen sefalosporin ilk kez 1948 yılında Sardinya'da İtalyan bilimadamı Giuseppe Brotzu tarafından izole edilmiş (19) ve ilk kez 1960'larda satışa sunuldu. Kimyasal yapıları bakımından ve antibakteriyal etki mekanizmaları yönünden penisilinlere benzerler. Sefalosporinlerin ana çekirdeğini sefem türevi olan 7-aminosefalosporanik asid oluşturur. Sefalosporinler kronolojik esasa dayanan ve antibakteriyel spektrumdaki gelişmeyi yansıması yönünden pratik değeri olan bir sınıflandırma şekline göre üç kuşak halinde sınıflandırılırlar. 1.kuşaktan 3.kuşağa, Gram (+) etkinlik azalır, Gram (-) etkinlik artar.



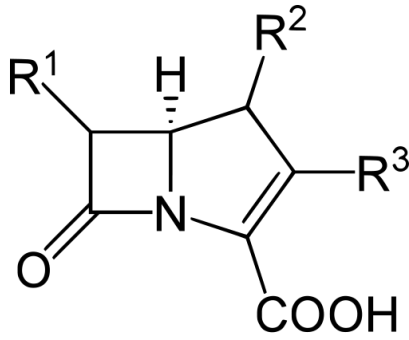
Şekil 2. Sefalosporin Genel Formülü

Sefalosporinler gerek yapısal ve gerekse etki bakımından penisilinleri andıran antibiyotiklerdir (20). Sefalosporinler, penisilin allerjisi bulunan kimselerde kullanılabilirler. Penisilinler gibi sefalosporinler de peptidoglikan sentezini bozarlar. Bakteristatik etkileri vardır.

2.4.1.3. Karbapenemler (İmipenem / Meropenem)

Spektrumları çok geniş antibiyotiklerdendir. Gram negatif, Gram pozitif aerob bakteriler ve anaerob bakterilere etkili olabilen karbapenemlerin klinik kullanımda olan üyeleri imipenem ve meropenemdir. Bu grup antibiyotikler diğer beta-laktam antibiyotikler gibi

alerjik reaksiyonlara neden olabilmekteler ve penisilinlerle karbapenemler arasında çapraz alerji görülebilmektedir.

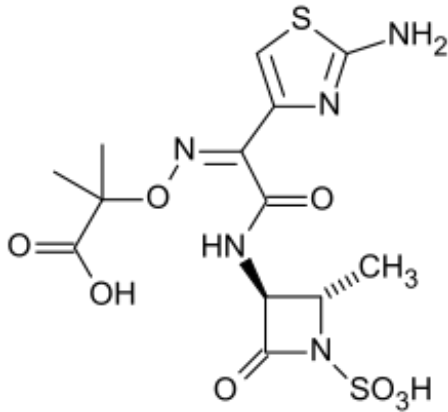


Şekil 3. Karbapenemlerin Genel Formülü

İmipenem klinik kullanıma ilk giren karbapenem türevi antibiyotiktir. Penisilin ve sefalosporinlere rezistan bakteri türlerinin çoğuna karşı etkilidir. Antibakteriyel spektrumu daha geniştir. Bu bakımdan 3. kuşak sefalosporinlere üstünlük gösterir. Halen mevcut beta-laktam antibiyotiklerin en geniş spektrumlusudur. İV yolla kullanılır. (21). Parenteral kullanılırlar. Bunlarda bütün beta laktamlar gibi MRSA ya etkisizdirler.

2.4.1.4. Monobaktamlar (Aztreonam)

Aztreonam antibakteriyel tedaviye ilk giren monobaktam ilaçtır. Tamamıyla sentetiktir. Nispeten dar spektrumludur. Gram (-) bakteri enfeksiyonlarında aminoglikozidler yerine kullanılabilir. İM yada İV yoldan verilir.

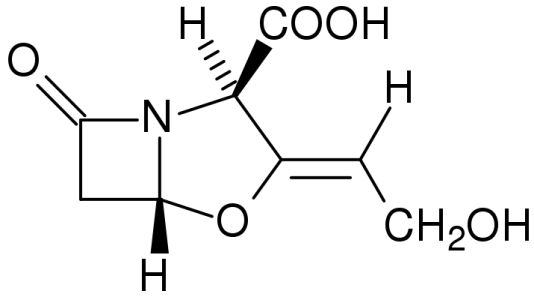


Şekil 4. Monobaktamların Genel Formülü

Beta- laktamlara ileri derecede dayanıklıdır. Beta- laktam antibiyotikler içinde en dar spektrumlu olanlardır. Diğer beta-laktamlarla çapraz alerji ilişkisi göstermediklerinden penisilin alerjisi olanlarda kullanılabilir (22).

2.4.1.5 β -Laktamaz Inhibitörleri

Klavamlar olarak sınıflandırılır.



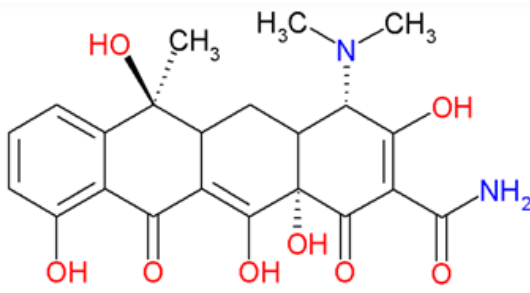
Şekil 5. Klavulanik Asit Genel Formülü

Beta laktam antibiyotiklerin çoğu Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin sentezlediği beta laktamaz enzimleri tarafından inaktive edilirler. Beta laktamaz inhibitörleri, beta laktam antibiyotiklerin beta laktamazlara duyarlı bölgelerine irreversibl olarak bağlanırlar ve antibiyotiğin beta laktamaz tarafından hidrolize edilmesini önlerler. Ayrıca bakterinin proteinlerine bağlanarak antibiyotiğin etkinliğini artırarak sinerjik etki sağlarlar. Başlıca beta laktamaz inhibitörleri; klavulanik asit ve penisillanik asit türevleri olan sulbaktam ve tazobaktamdır.(151)

2.4.2. Makrolit Antibiyotikler

Bakteri ribozomlarının 50S- alt birimindeki 23S- tRNA bağlanarak, aynı yere tRNA'nın bağlanmasını ve dolayısıyla peptid yan zincirin uzamasını önlerler. Örnek: Eritromisin, klaritromisin, azitromisin, spiramisin, rokitamisin, fluritromisin, kitasamisin, troleandomisin, rozaromisin, jozamisin, roksitromisin, diritromisin, karbomisin, miokamisin (23).

2.4.3. Tetrasiklinler

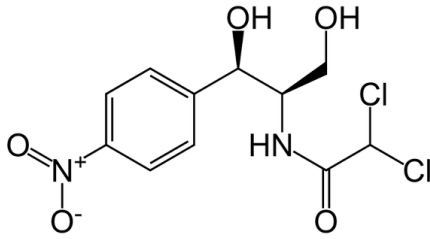


Şekil 6. Tetrasiklin Genel Formülü

Bakteri ribozomlarının 30S alt ünitesine bağlanarak aminoasid t-RNA'nın bağlanmasını bloke ederek protein sentezini inhibe ederler. Bakteriyostatik etkilidirler. En az selektif ve en geniş spektrumlu antibiyotiktirler. Tetrasiklin, oksitetrasiklin, demeklosiklin, metasiklin, doksisisiklin, minosiklin (24). Tetrasiklinler oldukça fazla sayıda ve çeşitli gruplardan bakterilere ve ayrıca riketsiyalara, klamidyalara, spiroketlere, mycoplasmalara, leptospiralara ve bazı protozoonlara karşı etkilidirler. Bu nedenle en geniş spektrumlu antibiyotiklerdendir.

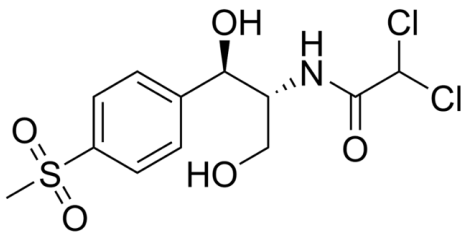
2.4.4. Kloramfenikol ve Tiamfenikol

Kloramfenikol, 4 önemli özelliği nedeni ile diğer antibiyotiklerin çoğuna göre üstünlüğü olan bir ilaçtır. Bu özellikler geniş spektrumlu oluşu, yan etki insidansının düşük oluşu, vücutta dağılımının iyi olması ve fiyatının ucuz olmasıdır. Ancak, çok seyrek de olsa ölümle sonuçlanan irreversible aplastik anemi yapması bu üstünlükleri üzerine gölge düşürür.



Şekil 7. Kloramfenikol Genel Formülü

Bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanırlar ve tRNA'nın bağlanmasını engelleyerek peptidil transferaz enzimini bloke ederler. Kloramfenikol ayrıca memeli hücrelerinde 70S ribozomları tarafından yapılan proteinleri de inhibe ederek aplastik anemiye neden olabilirler. Geniş spektrumlu ve bakteriyostatik etkilidirler (25).



Şekil 8. Tiamfenikol Genel Formülü

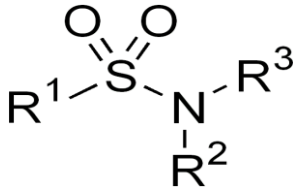
2.4.5. Aminoglikozidler

Bakteri ribozomlarının 30S ve 50S alt birimlerine irreversible bağlanarak, mRNA'nın uygun bağlanmasını önlerler. Böylece mRNA'nın taşıdığı mesajın yanlış okunmasına neden

olurlar. Streptomisin yalnız 30S alt birime bağlanır. Gentamisin, streptomisin, netilmisin, tobramisin, viomisin, isepamisin, arbekasin, amikasin, spektinomisin, neomisin, paromomisin, kanamisin, sisomisin, dibekasin (26).

Gram (-) aerobik basiller üzerine diğer antibiyotiklerden daha fazla etki göstermesi, hızlı bakterisid etki yapması, nisbeten ucuz ilaçlar olması üstünlükleridir. Terapötik indekslerinin küçük olması, ağız yolu ile kullanılamaması, nefrotoksik ve ototoksik etki potansiyellerinin bulunması, bakteride nisbeten çabuk direnç gelişimine neden olması sakıncalıdır. Aminoglikozidler esas olarak dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Bunlara en duyarlı olan bakteri grubu Gram (-) aerobik basillerdir.

2.4.6. Sülfonamidler



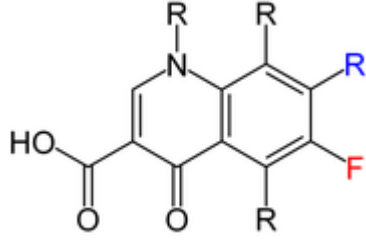
Şekil 9. Sülfonamid Genel Formülü

Sülfonamidler, p-aminobenzoik asit (PABA) analoglarıdır (antimetaboliti) ve dihidropteroat sentetaz enzimi için onunla yarışarak folik asid sentezine girerler ve folat sentezini inhibe ederler (27). Sonuçta bakterilerde RNA ve DNA sentezi bozulur. Bakteriyostatik etkilidirler. Trimetoprim, bu sentez yolağı üzerinde dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. (Sülfonamid + trimetoprim) kombinasyonu, örn. Ko- trimoksazol, folik asid sentez yolağında ardışık inhibisyonla bakterisid etki yaparlar. Örnek: Sulfisoksazol, sulfasitin, sulfametiazol, sulfadiazin, sulfametoksazol, sulfapiridin, sulfadoksin, sulfasetamid, sulfosalazin, mesalazin, olsalazin, balsalazin, sulfapiridin.

2.4.7. Florokinolonlar (DNA- Giraz İnhibitörleri)

Tamamen sentetik olan bu grubun ilk üyesi nalidiksik asiddir. Bakterisid etki gösterirler. Kinolonların etkisine maruz kalan bakteriler bölünemezler, anormal şekilde uzayıp ölürlür. Daha fazla Gram (-) ler olmak üzere Gram (+) bakterilere de etkilidirler.

Nalidiksik asid türevi olan florokinolonlar, DNA'yı negatif süpersarmal hale getiren DNA-giraz (topoizomeraz II) enzimini, alfa- alt birimine bağlanarak inhibe ederler (28).



Şekil 10. Kinolonların Genel Formülü

1.Kuşak: Nalidiksik asid, oksolinik asid, sinoksasin

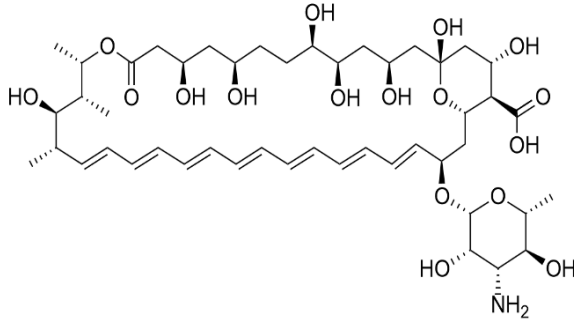
2.Kuşak: Pipedimik asid, flumekin

3.Kuşak (florokinolonlar): Siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin, fleroksasin, pefloksasin, amifloksasin, temafloksasin, lomefloksasin, enoksasin, rufloksasin.

2.5. Antifungallerin Sınıflandırılması

2.5.1 Antifungal Antibiyotikler

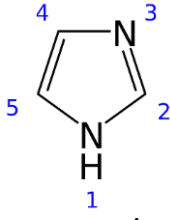
Duyarlı fungus türlerinin hücre membranında bulunan ergosterol'e irreversibl bağlanarak hücre membranının permeabilitesini bozmak suretiyle etki yapar. Sonuçta fungusid etki yaparlar. Örnek: Amfoterisin B, griseofulvin, nistatin, pimarisin (natamisin) (29)



Şekil 11. Amfoterisin B Kimyasal Yapısı

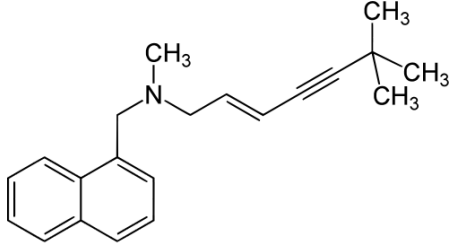
2.5.2. İmidazol Ve Triazol Türevleri (Azoller)

Azoller, lanosterol C-14 α - demetilaz enzimini inhibe edip, mantar hücre membranının bütünlü için gerekli ergosterol sentezini bozarlar (30). Sonuçta mantar hücrelerinin büyümeleri inhibe edilir, ayrıca hücre membran permeabiliteleri bozulur. Fungistatik etki gösterirler. Örnek: Ketokonazol, flukonazol, mikonazol, klotrimazol, itrakonazol, tiokonazol, bifonazol, oksikonazol, ekonazol, izokonazol, sulkonazol, terkonazol.

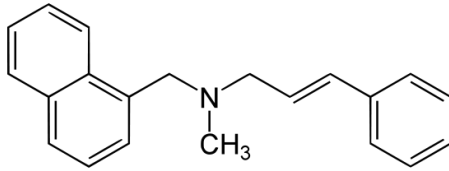


Şekil 12. İmidazol Halkası Kimyasal Yapısı

2.5.3. Alilamin Türevleri : Terbinafin, Naftifin



Şekil 13. Terbinafin Kimyasal Yapısı



Şekil 14. Naftifin Kimyasal Yapısı

2.5.4. Diğer Antifungal Etkili Bileşikler

- Sistemik Uygulananlar: Flusitozin (5- florositozin), potasyum iyodür, Hidroksistilbamidin
- Lokal Uygulananlar: Tolnaftat, Yağ asidleri (kaprilik asid, undesilenik asid), iyod, siklopiroks olamin, diğerleri: akrizorin, kliokinol, metil yeşili, tiabendazol, benzoik, asid, kükürt

2.6. Antimikrobiyel İlaçlara Direnç Gelişmesi

Direnç bakteri ve diğer mikroorganizma-ların bir özelliği olup, genel anlamıyla onların ilaç (antibiyotik) tarafından etkilenmemesi demektir. Klinikte kullanılan anlamıyla direnç, patojen mikroorganizma veya suşun, kemoterapötik ilacın kullanıldığı doz aralığında serumda meydana getirdiği yoğunluk düzeyinde, ilaç tarafından etkilenmemesi demektir.

Antimikrobiyel ilaçlara direnç, infeksiyon hastalıklarının tedavisini güçleştiren ve giderek artan bir sorundur. Antibiyotik direncinin kemoterapiden önce de varlığı bilinmektedir.

Direnç gelişimi toprak ve suda bulunan mikroorganizmalar tarafından doğal antibiyotiklerin sentezlenmesi kadar eskidir (31).

Direnç, bir mikroorganizmanın, antimikrobiyal ajanın öldürücü veya üremeyi engelleyici etkisinden korunabilme kapasitesidir.

Mikroorganizma direnci farklı nedenlerden dolayı sağlar. Bunlar doğal direnç, çevre ve şartlara bağlı direnç ve kazanılmış dirençdir.

2.6.1. Doğal Direnç

Bazı bakteri türleri belli bir ilaca doğal olarak dirençli olabilirler; bu durum doğal direnç diye bilinir. Bu olayın temelinde mikroorganizmaların metabolik olarak inaktif fazda bulunması veya ilacın etki mekanizmasına uygun hedef yapıların bulunmaması durumu vardır. Bu duruma örnek olarak hücre duvarı olmayan Mycoplasmaların beta-laktam antibiyotiklere olan direnci ve Mycobakterium tuberculosis'in kalsifiye odaklarda metabolizması yavaşlamış olarak uzun süre canlı kalabilmesi ve bunun sonucunda antitüberküloz ilaçlara dirençli olması, gram negatif bakterilerde ilacın dış membranlarından geçmemesi nedeniyle vankomisine karşı doğal olarak dirençli olması verilebilir verilebilir.

Doğal direnç bir organizma türünün genetik özelliği olan direnci tanımlamaktadır. Doğal direnç, mikroorganizmaların tür özelliği olarak ilacın hedefi olan yapıyı taşımamalarının veya ilacın yapısal bir özellikten dolayı hedefine ulaşamamasının bir sonucudur. Bu mikroorganizmalar ilacın hedefi olan yapıyı doğal olarak içermez veya türe özgü hücre özelliklerinden dolayı ilaç etki göstermez. Örnek olarak, gram negatif bakterilerde ilacın dış membranlarından geçmemesi nedeniyle vankomisine karşı doğal olarak dirençli olması verilebilir (32).

2.6.2. Çevre ve Şartlara Bağlı Direnç

Antimikrobiyal ajanın *in vitro* ve *in vivo* etkinliği arasındaki farkı gösterir. Doğal yaşam şartlarında bulunan etkenlerin laboratuvar ortamında bulunmaması nedeniyle antimikrobiyal ajan etki göstermeyebilir. Örnek olarak, birinci kuşak sefalosporinler kan-beyin bariyerini geçemedikleri için, etken mikroorganizmaya etkili bulunsalar bile menenjit tedavisinde kullanılmaz. Benzer Şekil de, düşük pH ve anaerobik koşullar aminoglikozidlerin *in vivo* etkinlerini kısıtlar (31).

2.6.3. Kazanılmış Direnç

Bu tür bakteri antibiyotik ile ilk temasa gelişinde etkilidir; ancak, temas süresi boyunca veya yinelenen temaslar sırasında bakteri popülasyonunda ilaca karşı direnç gelişir. Hemen her anti-mikrobik ilaca karşı er-geç direnç gelişebilir. Direnç gelişmesinin göstergesi, ilacın o mikroorganizmadaki minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimum bakterisid konsantrasyon (MBK) değerlerinin giderek yükselmesi-dir. Bundan dolayı, başlangıçta belirli bakterilere karşı oldukça düşük yoğunluklarda etkili olan bir antibakteriyel ilaç, kısa veya uzun bir süre sonra, aynı bakteri türüne karşı, bu yoğunluklarda etkisiz kalabilir. Direnç, bakterinin antibiyotiklere *in vitro* koşullar altında maruz kalması sonucu gelişebileceği gibi *in vivo* olarak, yani vücut içinde de gelişebilir. Antimikrobiyal ilaçlara direnç denildiğinde bahsedilen direnç bu sınıfa girmektedir (31).

2.7. Antimikrobiyal İlaçlara Direnç Mekanizmaları

2.7.1. Kromozomal Mutasyonla Oluşan Direnç

Plazmid aracılı rezistans daha seyrek gelişir.

- a. Tek aşamalı mutasyon [streptomisin tipi]: Antibakteriyel ilaçla bir veya birkaç temastan sonra birden direnç oluşur.
- b. Çok aşamalı mutasyon [penisilin tipi] : Direnç yavaş olarak ancak giderek artan şekilde oluşur (33).

2.7.2. R- Plazmidleri [Epizom] Ve Transpozonlar Aracılığı İle Rezistans

Bu tip rezistans sadece aynı tür bakteriler arasında değil, farklı türden bakteriler arasında da oluşmaktadır (34). (Epizom : Bakterinin ekstrakromozomal DNA parçasıdır ve rezistans ile ilgili genleri taşırlar. Transpozon : Epizomdan daha ufak, hareketli DNA parçalarıdır.)

R- plazmidlerinin taşınması :

- a. Transdüksiyon : Bakteriyofajlar, rezistans plazmidin taşınmasına aracılık eder.
- b. Transformasyon : Mikroorganizmanın lizisi sonucu ortama dökülen R- plazmidlerin doğrudan duyarlı mikroorganizma tarafından alınmasıdır.
- c. Konjugasyon : Bakteriler arasında oluşan sitoplazma köprüleri aracılığıyla R- plazmidleri duyarlı olana aktarılır.

Bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmesindeki mekanizmalar ve bunlardan etkilenen antibiyotiklere örnekler Çizelge 2 'de gösterilmiştir.

Çizelge 2 . Antimikrobiyal ilaçlara direnç mekanizmaları ve etkilenen antibiyotikler

Mekanizma	Etkilenen Antibiyotik
İlacın hedefine etkin yoğunlukta ulaşamaması	Beta-Laktamlar Aminoglikozitler Tetrasiklinler Kinolonlar
İlacın Enzimatik İnaktivasyonu	Beta-Laktamlar Aminoglikozitler Kloramfenikol
İlacın Bağlandığı Hedefin Değişimi	Beta-Laktamlar Kinolonlar Rifampin Glikopeptidler Makrolid
Yeni Bir Metabolik Yolun Kullanımı	Trimetoprim direnci

Antimikrobiyal ilaçlara direnç mekanizmalarını özetle açıklanırsa;

İlacın hedefine ulaşmaması : İlacın hücre içine alınımının azalması veya dışarı atılmasını çabuklaştıran/arttıran aktif pompa sistemleri aracılığı ile ilaç etki yerine ulaşamayabilir.

İlaç Etkinliğini Gideren (İlacı İnaktive Eden) Enzimlerin Üretimi: Antibiyotik direncinde temel mekanizma olarak gösterilebilir. Bakteriler antibiyotikleri hidroliz ederek direnç gelişimine yol açar.

İlacın Bakteri Hücresindeki Hedefinin Değiştirilmesi: Mutasyon sonucunda, antimikrobiyal ajana bağlanma afinitesi düşürölmüş olan ancak eski hücresel işlevini sürdüren yeni bir hedefin yapılması ile ilgilidir.

İlacın Hedefinin Dışında Yeni Bir Metabolik Yolun Geliştirilmesi: Bakterilerin basit hedeflerinin değişiminden farklı olarak ilaca duyarlı hedefe gereksinimi ortadan kaldıracak yeni bir metabolik yol geliştirmesi ile açıklanabilir.

Antimikrobiyal ilaçların bilinçsiz ve gereksiz kullanımı sonucunda, enfeksiyona neden olan bakteriler tarafından direnç kazanılmıştır. Direnç kazanan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, ölümcöl sonuçlar doğurabilmektedir. Günümüzde direnç kazanan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, nozokomiyal enfeksiyonlardır.

Yoğun Bakım Ünitelerinde hasta kapasitesi diğer ünitelere göre az olmasına rağmen enfeksiyon morbiditesi ve mortalitesi en fazla olan kliniklerdir. (35)

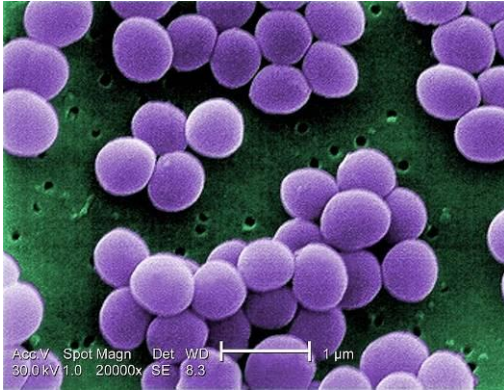
1986-1997 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri hastanelerinde “National Nosocomial Infection Surveillance (NNIC) hastanelerindeki yoğun bakım ünitelerinde bakteremi etkenleri arasında koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) % 33,5 ile, *Staphylococcus aureus* % 13,4 ile ve enterokoklar %12,8 ilk üç sırayı almaktadır. Nozokomiyal pnömonilerde görülen en sık bakteriler % 17,4 ile *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'dır. Cerrahi alan enfeksiyonlarında da enterokoklar, KNS'ler, *S. aureus* ilk üç sırayı almaktadır. (36,37)

Yoğun bakım ünitelerinde, antibiyotiklerin diğer kliniklere göre sık ve irrasyonel kullanılması nedeniyle hastane enfeksiyonuna neden olan patojenlerin daha yüksek oranda dirençli oldukları gözlenmiştir. (38,39)

2.8. MRSA Nedir ?

2.8.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus , normal insan florasının bir bölümünü oluşturan gram pozitif bir bakteridir (40). *S. aureus* fakültatif aerob, spor oluşturmeyen mikroskop altında üzüm salkımı şeklinde gözlenen bakteridir.



Şekil 15. *S. aureus* Bakterisinin Elektron Mikroskobu Altında Renkli Görünümü

S. aureus bakterisi ısıya dayanıklı toksin oluştururlar. Bakteri ısıl işlemlerle kolayca tahrip edilirken, toksini 100°C 'ye kadar aktivitesini korumaktadır.

S. aureus, insanların yaklaşık %20-30'nun taşımakta olduğu fakat bir kesik veya yaradan kana karışmadıkça genellikle enfeksiyona neden olmamaktadır. Ancak kana karıştıktan

sonra bütün vücuda yayılabilecek enfeksiyonlara neden olmaktadır. En sık görünen enfeksiyonları şu şekildedir :

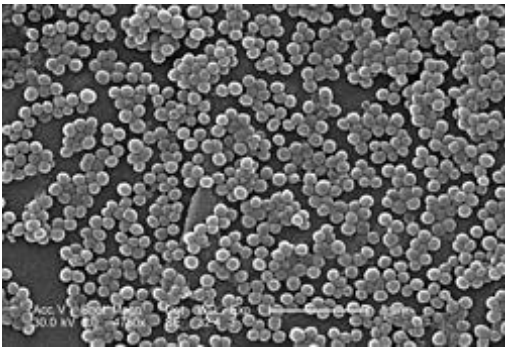
1. Follikülit
2. Karbonkül
3. İmpetigo
4. Mastit
5. Yara enfeksiyonları
6. Osteomyelit
7. Besin Zehirlenmesi
8. Toksik Şok Sendromu
9. Kavlanmış Deri Sendromu
10. Septisemi/ Endokardit
11. Pnömoni
12. Neonatal deri lezyonları

Enfeksiyonları insan kaynaklıdır. Enfeksiyon zincirinde diğer hayvanlar nadir olarak rol oynar.

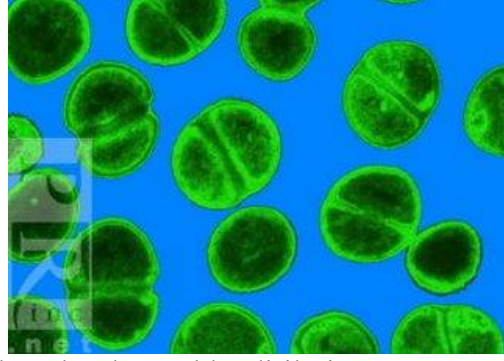
S. aureus ile yapılan bir çalışmada, yumuşak doku ve deri enfeksiyonlarının % 33'ünden, hastane kökenli pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının sırasıyla % 42 ve % 33'ünden, cerrahi yara enfeksiyonlarının % 33 ve üriner enfeksiyonların ise % 9'undan soyutlandığı bildirilmiştir. (41)

2.8.2. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Aureus bakterisinin penisilin benzeri antibiyotikler familyasına karşı direnç kazanmış bir suşudur. MRSA'da sağlıklı insanların burnuna ve derilerine yerleşir, zararsız olmakla birlikte yara veya kesiklerden vücuda girdiğinde enfeksiyona neden olmaktadır (42).



Şekil 16. MRSA'nın Elektron Mikroskobu Altında Görünümü



Şekil 17. MRSA'nın Elektron Mikroskobu Altında Renklendirilmiş Görünümü

2.8.3. MRSA'nın Neden Olduğu Enfeksiyonlar

Gerek toplum gerekse hastane kökenli enfeksiyonların en sık rastlanan etkenlerinden olup normal cilt florasında bulunabileceği gibi sağlıklı bireylerin 1/3'ünde burunda kolonize olabilen *S.aureus*, kan dolaşımı enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olabilen bir mikroorganizmadır (84).

MRSA'yı da içeren *S. aureus* enfeksiyonları normalde sivilce veya çıbanı andıran ufak şişlikler halinde başlamaktadır (44). Bu şişlikler kırmızı, kabarmış ve acı veren halde veya iltihaplı olabilir. Bazen enfeksiyon sadece deride kalırken bakteri vücudun içine doğru oyuk yaparak ilerleyebilmektedir. Bunun sonucunda kemiklerde, eklem bağlantı yerlerinde, cerrahi yaralarda, kan dolaşım sisteminde, akciğerlerde ve kalp kapakçıklarında enfeksiyona neden olmaktadır. Daha ciddi enfeksiyonlar için belirtiler ateşlenme, zorlukla nefes alma, terleme, solgunlaşma ve hızlı kalp atışları da olabilmektedir. Eğer kalp kapakçıkları enfekte olmuşsa belirtiler, göğüs ağrısı ve düzensiz kalp atışlarıdır. Bazı durumlarda aşırı kanama da meydana gelmektedir. (45)

MRSA, nezle ve grip gibi olduğu gibi öksürük ve hapşırma ile havaya saçılan virüslerle solunum yoluyla değil, deriden deriye temasla bulaşıyor ve derideki çizik, çatlak ve yaralar bulaşmada önemli rol oynuyor.

Toz ve çevresel yüzeyler gibi kuru ortamlar *S.aureus* için rezervuardır ve genel olarak gram pozitif koklar bu yüzeylere temasla kolaylıkla taşınabilir. Benzer şekilde eller veya eldivenlerdeki gram pozitif koklar da perde, kapı kolu, telefon, vantilatör, infüzyon pompası, beslenme tüpü gibi ekipmanlara temasla da bulaşabilir.

Hastanelerdeki hasta yoğunluğu, personel yetersizliği, sağlık personelinin olumsuz çalışma koşulları ve personel görevlerinde değişikliğe gidilmesi hastane kaynaklı enfeksiyonların artmasına neden olmaktadır.

2.8.4. MRSA Enfeksiyonunun Görülme Sıklığı

MRSA enfeksiyonlarına en sık hastanelerde rastlanmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda insanların ortak olarak kullandıkları alanlarda, bilinçsiz uygulamalar sonucunda MRSA enfeksiyonlarının görülme riski yükselmektedir (46).

MRSA ilk olarak 1960'lı yıllarda İngiltere'de tanımlanmış, daha sonra 1980'li yılların ortasında A.B.D.'inde incelenmiştir. Direnç çabuk gelişerek 1979 yılında % 2,4 olan görülme sıklığı 1991 yılında % 29'a yükselmiştir. Hastane ve diğer tesislerde MRSA'ya yakalanan hasta oranı % 10'nun altındayken % 65'e yükselmiştir. 1999 yılında A.B.D.'deki sağlık ünitelerinin % 50'sinden fazlasında MRSA olan *S. aureus* bakterisi izole edilmiştir. MRSA salgını özellikle anaokulu çağındaki çocuklarda görülmeye başlanmıştır. Araştırma sonucu bu çocukların bir kısmının kreşe gittiği tespit edilmiştir.

1997 yılında önce Japonya 'da daha sonra Amerika'da vankomisine duyarlılığı azalmış ilk *S.aureus* suşları, 2002 yılında ise ilk defa Amerika'da iki vankomisin dirençli *S.aureus* suşu saptanmıştır.

Uzun süreli bakım tesislerinde MRSA oranının % 25'ten % 35'e yükseldiği tespit edilmiştir. Bu oran ne kadar yükselmiş bile olsa, hastanelerde görülen orandan yüksek değildir.

MRSA görülme sıklığı ülkelere, bölgelere ve hastanelere, hatta aynı hastane içinde değişik servislere göre büyük farklılık göstermektedir. Örneğin; Danimarka'da ve Hollanda'da %1 olan MRSA oranı, İngiltere'de %45, Japonya'da %60'lara çıkabilmekte ve A.B.D. Eyaletlerinde %5 ile %40 arasında değişebilmektedir. Türkiye'de sorunlu mikroorganizma olarak 1980'li yılların başlarından itibaren görülmeye başlanmış ve 2006 yılında %46, 2007 yılında %30 olarak saptanmıştır.

Amerika'da yayınlanan bir rapora göre tedavi için hastaneye yatan hastanın yüzde 5'i bu bakteriyle karşılaşır. MRSA'nın 2005 yılında 94 bin insanın hastalanmasına ve bunların 19 bininin ölümüne yol açtığı biliniyor. AIDS'den bir yılda ölenlerin sayısının 17 bin olduğu dikkate alınır, bu bakterinin önemi daha iyi anlaşılacaktır.

MRSA, metisiline duyarlı *S. aureus*'dan daha kuvvetli değildir ancak tedavisinde daha büyük sorunlarla karşılaşmaktadır.

Avrupa'da, Asya'da, Afrika'da, Orta Doğu'da ve Amerika'da yıllardır en sık saptanan çoğul dirençli patojen MRSA'dır.

Metisiline duyarlı *S.aureus*, MRSA, VRE dahil entekoklar, gram negatif bakteriler yanık enfeksiyonlarında yaygın görülen patojenlerdir.

2.8.5. MRSA İçin Kullanılan Antibiyotikler

Hastanelerde antibiyotik direncinin yayılmasına etki eden önemli faktörler arasında düşük dozda ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanımı yer almaktadır. 3. Kuşak sefalosporinler (sefaperazon, seftizidim, sefotaksim, seftizoksım, seftriakson) ve kinolonlar (Siprofloksazin, levofloksazin, trovafloksazin, Nalidiksik asit) gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı MRSA kolonizasyonu ve enfeksiyonunda bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (47).

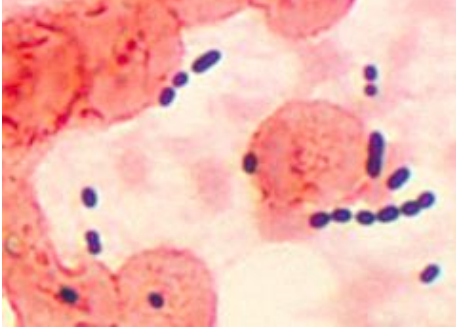
2.9. Enterokok

2.9.1. Enterokok Nedir?

Enterokoklar, streptokok cinsi içinde yer almaktaydı. Ancak birçok fenotipik özelliklerinin farklı oluşu ve tedaviye farklı yanıtları sonucunda ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır. (48) *Streptococcus faecalis* 1906 yılında Andrewes ve Horder tarafından, *Streptococcus faecium* ise 1919 yılında Orla-Jensen tarafından tanımlanmıştır. (49) İlk kez 1970 yılında Kalina, *Streptococcus faecalis* ve *S. Faecium*'un *Streptococcus* genusundan değişik bir genetik yapıya sahip olduğu düşüncesi ile farklı bir genusa alınmasını önermiştir. (50) 1984 yılında bu bakterilerin *Enterococcus* genusunda incelenmesini Schleifer ve Kilpper-Balz çalışmalarlarıyla sağlamış ve *Enterococcus Faecalis* ve *E. Faecium* yanı sıra genus içerisine daha da tür eklenmiştir.

(51) Eklenen bu cins içerisindeki bakteriler *E. durans*, *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. malodoratus*, *E. hirae*, *E. gallinarum*, *E. mundtii*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium*, *E. flavescens*, *E. dispar*, *E.sulfureus*, *E. saccharolyticus*, *E. columbae* ve *E. cecorum* gibi çeşitli türlere ayrılmıştır.

Enterokoklar tek, çiftler halinde veya kısa zincirler halinde bulunabilen gram pozitif koklardır. Gram boyamada agardaki kolonilerden yapıldığında kokbasıl şeklinde görülürler. Fakültatif anaerobdurlar. Birçok köken 10-45°C arasında üreyebilirler. Optimal üreme sıcaklığı 35°C'dir.



Şekil 18. Enterococcus sp. Enfeksiyonun Akciğer Dokusu

Zor çevresel koşullarda yaşamlarını sürdürebilir ve çoğalabilirler. Elverişsiz çevre şartlarında üremeye ve canlılıklarını sürdürmelerinden dolayı enterokoklar her yerde bulunurlar. Enterokoklar, insan dahil akciğer sıcakkanlı hayvanların barsaklarında, karın üreme yollarında, toprakta, yiyeceklerde, su, bitki, kuş ve böceklerde bulunur. Enterokoklar insanlarda gastrointestinal flora ile kadın genital florasının üyesidir. (52)

2.9.2. Enterokok Enfeksiyonları

İnsan gastrointestinal sistem normal flora mikroorganizmaları olan enterokokların ağız boşluğu, safra yolları ve genitoüriner sistemde kolonizasyon gösterdiği bilinmektedir. Immünsüpressif hastalarda, hastanede uzun süre kalanlarda ve daha önceden antibiyotik kullanan hastalarda enterokok enfeksiyonlarına eğilim artmaktadır. (53)

İnsanda enfeksiyonlardan başlıca iki tür sorumludur. Enfeksiyonların % 80-90' nından *Enterococcus faecalis* % 5-10' nundan ise *Enterococcus faecium* sorumludur. Diğer enterokok türleri enfeksiyonların % 5' inden daha azında etkindir.

Enterokokların neden olduğu başlıca enfeksiyonlar, bakteriyemi, cerrahi yara enfeksiyonu, üriner enfeksiyon ve endokardittir.

Normal barsak florasının bir elemanı oldukları için enterokoklar toplum veya hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilirler. Bu dönemlerde enterokok enfeksiyonlarının insanın kendi florasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Fakat 1970'li yıllardan sonra enterokokların çoğunlukla hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olduğu farkedildi. (48)

Son zamanlara kadar enterokok enfeksiyonlarının, insanların kendi florasından endojen olarak kaynaklandığı düşünülmekteydi. Ancak şimdiki dönemlerde enterokokların hastane enfeksiyon patojenleri arasında adlandırılmaktadır. Vankomisin, sefalosporin ve aminoglikozid gibi antibiyotiklerin sık kullanımı nozokomiyal enterokok enfeksiyonlarındaki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. (53)

Enterokokal enfeksiyonlar içerisinde *E. faecalis* ile oluşan enfeksiyonların oranı diğer türlere göre 10 kat fazladır. Ancak son zamanlarda, vankomisine dirençli enterokokların ortaya çıkması ile bu oran düşmüştür ve *E. Faecium* izolatları ön plana çıkmaya başlamıştır. (48)

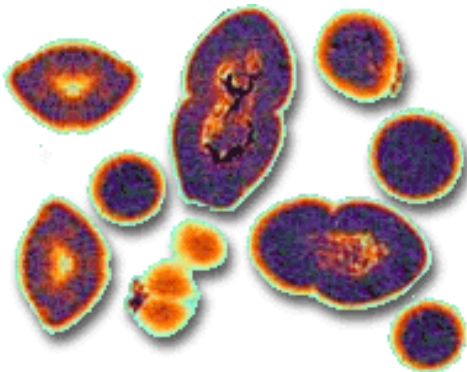
National Nosocomial Infections Study System (NNIS) sonuçları incelendiğinde ABD’de enfeksiyon etkeni olarak izole edilen enterokokların VRE’lerin oranı % 20’leri bulunduğu gözlenmiştir.

Avrupa’da VRE’nin kaynağı hayvan çiftlikleridir. ABD’de ise VRE kaynağı, hastane çalışanları ve hastaların elleri, stetoskop termometre ve ortak kullanılan tıbbi cihazlardır. ABD’de aşırı antibiyotik kullanımı Avrupa’da ise, hayvanlarda büyümeyi artırıcı olarak kullanılan ve bir glikopeptid türevi olan avoparsin’in kullanımının vankomisin direncinin artmasına neden olduğu kabul edilmiştir.

2.9.3. VRE Nedir ?

Vankomisine dirençli enterokoklar için en önemli rezervuar gastrointestinal sistem taşıyıcılığı bulunan hastalıklardır (54).

VRE enfeksiyonları genellikle gastrointestinal kolonizasyonu takiben gelişen endojen enfeksiyonlar olarak kabul edilse de, VRE’nin ekzojen yollarla da alınabileceği gösterilmiştir.



Şekil 19. VRE’nin Renklendirilmiş Elektron Mikroskop Görüntüsü

VRE , insandan insana temas yoluyla yayılır, genellikle de hastabakıcıların ellerinden yayılma görülür.

Hasta bakıcıların ellerinden,

1. Enfeksiyonlu hastanın vücuttan boşaltım yaptığı sırada kontaminasyon olabilir veya dışkı ile kirlenmiş eşyalara dokunulması ile kontaminasyon olur.
2. Canlı kalarak; klozet oturağı, taharet musluğu, kapı kolları, yatak başları, mobilyalar ve yatak sürgüleri gibi eşyalarda haftalarca yaşayabilirler.

Yukarıdaki nedenlerle kolaylıkla dağılırlar. Bu nedenler bilinçsiz ve yanlış uygulamalar ile artmaktadır. Kullanımda olan birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençli olmaları veya direnç geliştirebilme potansiyeline sahip olmaları, enterokokların hastane ortamında kolaylıkla yaşayabilmelerini sağlamaktadır (55).

MRSA ve VRE gibi enfeksiyona neden olan patojenler, hastane, okul ve ortak kullanım alanlarında görülme sıklıkları hızla artmaktadır. Bu artışın ana nedenleri arasında kullanım yanlışlığı ve korumasız uygulamalardan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonun dağılması gibi enfeksiyonun tedavisinde de çok büyük zorluklar vardır. Bu bakterilerin enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotik sayısı kısıtlıdır.

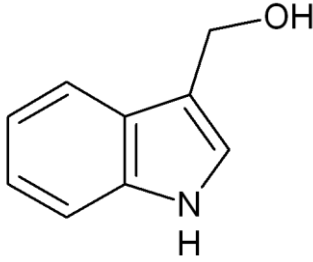
Penisilinler, aminoglikozidler ve glikopeptidler bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan başlıca antibiyotiklerdir. Enterokokların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde bakteridal etki elde etmek için, bir beta-laktam ya da glikopeptid gibi hücre duvarına etkili antibiyotikle birlikte aminoglikozid grubu bir antibiyotiğin kombinasyonu tercih edilir.(56)

2.9.4. VRE İçin Kullanılan Antibiyotikler

Enterokokal enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotik seçenekleri oldukça sınırlıdır. Beta-laktam (amoksisilin, ampisilin, metisilin vb) ve glikopeptid (vankomisin) antibiyotiklerin bakterisit etkisine enterokokların büyük çoğunluğu tolerans gösterdiği için, endokardit ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonların tedavisinde sinerjik etkileşimle bakterisit etkinlik elde edebilmek amacıyla aminoglikozidlerle (amikasin, gentamisin, kanamisin, neomisin, streptomisin vb) kombine tedavi önerilmektedir (57).

2.10. MRSA Ve VRE'ye Karşı Indol Grubu İçeren İlaç Geliştirme Çalışmalar

İndol-3-karbinol, antioksidanlı Cruciferae familyasının bitkisel besinler içeren üyelerinin doğal bir bileşenidir. Potansiyel kemopreventif özelliğindedir. İndol-3-karbinolin antimikrobiyel etkisi anti-bakteriyel ve anti-fungal olarak rapor edilmiş. Bir çalışma grubu (35) indol-3-karbinolün geniş spektrumlu antibakteriyel aktivitesini göstermiştir.

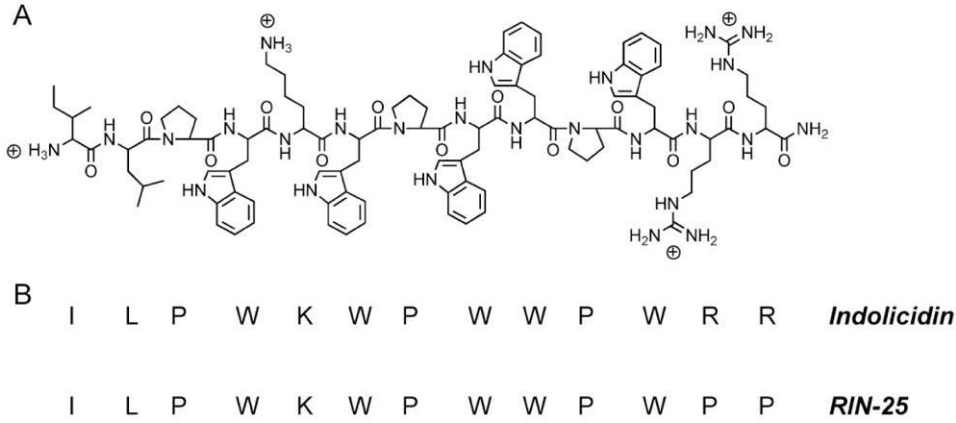


Şekil 20. İndol-3-karbinolün Molekül Yapısı

Çalışma gram pozitif bakterilerde antibakteriyel etkisinin gram negatiflere göre daha güçlü olduğunu belirtmektedir. İndol-3-karbinolün olası hedefi sitoplazmik membrandır.

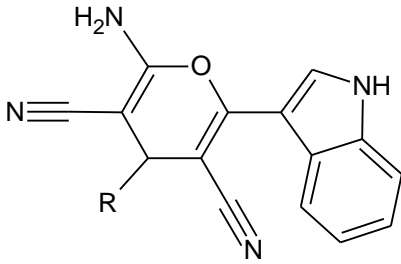
Sonuçlar, indol-3-karbinolün antibakteriyel etkisinin bakteri çeperinin lipopolisakkarit bariyeri üzerinde daha etkili olduğunu göstermiştir. İndol-3-karbinolün bakterisit potansiyelini açıklamak için MSRA üzerinden bir deney uygulanmıştır. Sonuçlar indol-3-karbinolün bakterisidal etkisini kanıtlamıştır. İndol-3-karbinol MDR (multidrug dirençli gram negatif bakteri) gösteren türlerde sınırlı veya zayıf bir antibakteriyel etkiye sahiptir. İzole edilmiş gram pozitif bakteriler, izole edilmiş gram negatiflerden indol-3-karbinole daha duyarlıdır.

Triptofanca zengin bir antimikrobiyel bir peptit olan indolisidin 13 amino grubuna sahiptir ve *S.aureus* ve de *E.coli*'ye karşı hayli aktiftir. İndolisidin ile yapılan başka bir çalışmada da (36); indolicidin kanal oluşumuyla sitoplazmik membran parçalanması sebebiyle ve dış membrandan geçerek gram(-) bakterileri öldürme yeteneğine sahiptir ve yapılan çalışmalara göre; indolisidin anti-fungal aktivitesi direk etkileşim yoluyla hücre membran yapısının parçalanmasına yol açar (58).



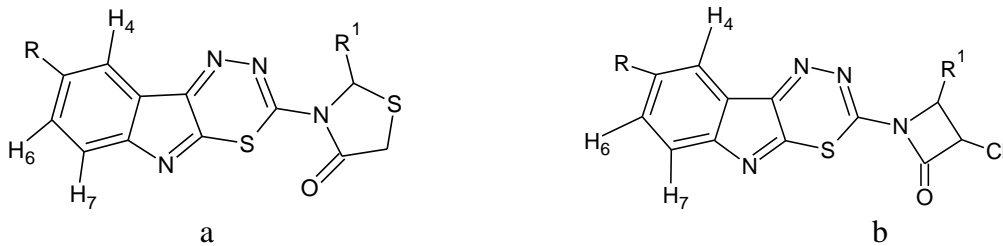
Şekil 21. İndolisidin Molekülünün Kimyasal Yapısı

3-piranil indoller'in sentezi; 3-siyanoasetil indole, değişik aromatik aldehitlerin Knoevenagel-Michael denilen bir dizi reaksiyondan oluşan basit ve uygun bir metolla başarılmıştır. Son zamanlarda sentezlenmiş 3-piranil indoller antimikrobiyal, antioksidan, antikanser aktiviteler açısından değerlendirilmiştir. Standart ilaçlarla karşılaştırıldığı zaman bazı bileşikler MCF-7 meme kanser hücre topluluklarına karşı iyi bir antikanser aktivitesi göstermiştir (59).



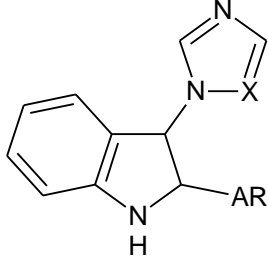
Şekil 22. 3-Piranil indol Türevi

Bazı yeni 5-metoksi/etoksi-2,3-[2-(3-kloro-2-okso-4-sübstitüe-aril-1-azetidini)-1,3,4-tiyadiazino]indoller ve 5-metoksi/etoksi-2,3-[2-(2-sübstitüe-aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)1,3,4-tiyadiazino]indoller ; 5-metoksi/etoksi-2,3-[2-sübstitüe-benzilidini)1,3,4-tiyadiazino]indoller kullanılarak sentezlenmiştir. Aşağıda formülü verilen üyeler yüksek antibakteriyel ve antifungal özellikler göstermiştir (60).



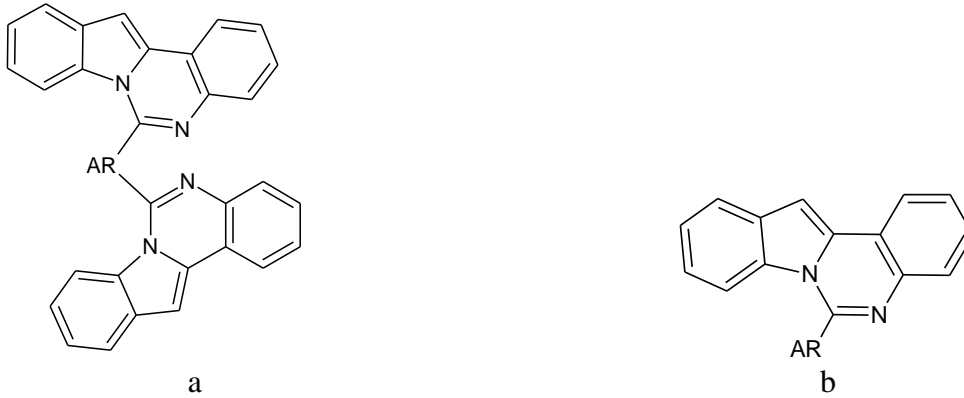
Şekil 23. İndol Türevi Bileşikler **a.**5-metoksi/etoksi-2,3-[2-(3-kloro-2-okso-4-sübstitüe-aril-1-azetidini)-1,3,4-tiyadiazino]indol **b.**5-metoksi/etoksi-2,3-[2-(2-sübstitüe-aril-4-okso-1,3-tiazolidin-3-il)-1,3,4-tiyadiazino]indol

2-aril-3-(1H-imidazol-1-il- ve 1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-indol türevi bileşikler invitro antifungal ve antimikrobiyal aktiviteleri için sentezlenmiş ve test edilmiştir. Bu indol türevleri candidaya karşı antifungal aktivite göstermemekle beraber *Mycobacterium tuberculosis* referans H37 Rv suşuna karşı iyi bir antitüberküloz aktivite sergilemiştir (61).



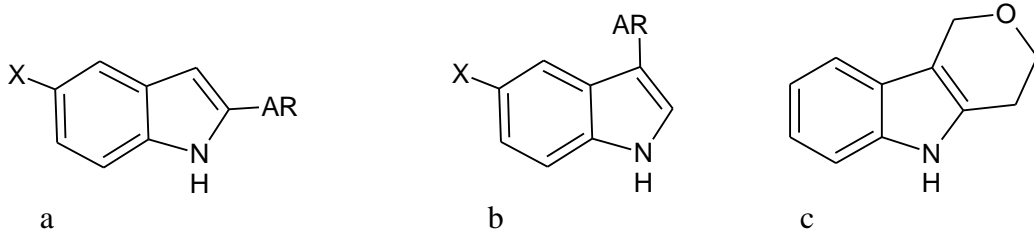
Şekil 24. 2-aril-3-(1H-imidazol-1-il- ve 1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-indol

İndolo[1,2-c]kinazolin'in yeni seri türevleri 2-(o-amino fenil)indol ve değişik arilaldehitlerin reaksiyonu ile iyi bir verim ile hazırlanmıştır. Bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR kütle spektral çalışmalar ve elementel analiz ile doğrulanmıştır. Ampisilin ve ketokonazol referans bileşiklerine karşı sentezlenmiş bileşenler belirgin aktiviteler göstermişlerdir (62).



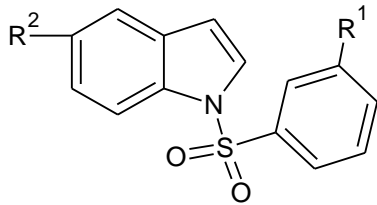
Şekil 25. Aril Indol Türevi Bileşiklerin Genel Formülü a. Bis-6-arilindolo[1,2-c]kinazolin b. 6-Arylindolo[1,2c]kinazolin

2 ve 3 aril süstitüe serisi ile 1,3,4,5-tetrahidropirano[4,3-b]indol'ler indol ve 5 – metoksiindol' den sentezlenmiştir. 2 aril indoller iyot ve magnezyum oksit kullanılarak 1-fenilsülfonil indolün türevlerinden elde edilmiştir. 2 ve 3 aril indollerin bazıları gram-pozitif mikroorganizma olan *Bacillus cereus*'a karşı önemli aktivite (3.9 lg/mL) göstermiştir (63).



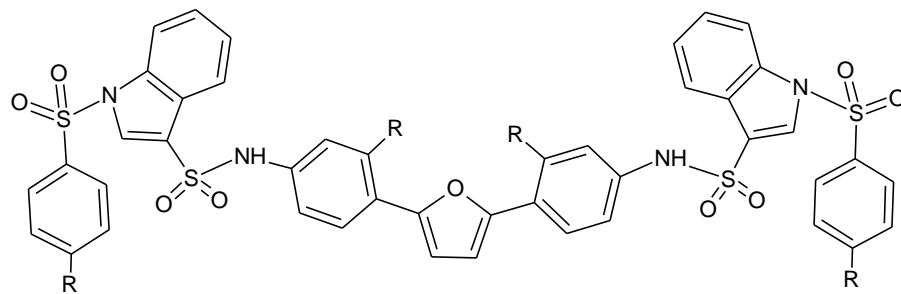
Şekil 26. a.2-Aril süstitüe indol Genel Formülü b. 3-Aril süstitüe indol Genel Formülü c. 1,3,4,5-tetrahidropirano[4,3-b]indol Genel Formülü

HIV-1 virüsü aktivitesini değerlendirmek amacıyla N-arisülfonilindoller laboratuvar ortamında ilk kez HIV-1 inhibitörü olarak sentezlenmiştir. N-(3-nitrobenzen)sülfonil-6-metilindol ve N-(3-nitrobenzen)sülfonilindol bileşiklerinin yüksek anti-HIV-1 aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (64).



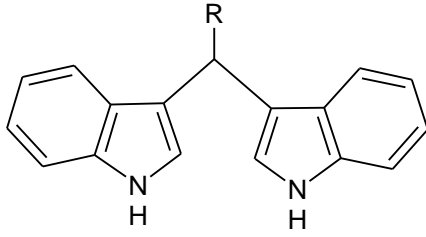
Şekil 27. N-arisülfonilindol

Furanilarilen arilsülfonilindolsülfonamid serisi bileşikler bromasyon, redüksiyon, ariflsülfonilasyon, klorosülfonilasyon ve kondensasyon reaksiyonlarını da içeren çok aşamalı sentetik protokoller yoluyla sentezlenmiştir. İlk değerlendirme olarak 2 kat seri seyreltme yöntemi kullanılarak *B. subtilis*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, ve *K. pneumoniae* gibi bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivite test edilmiştir. Metoksi ve kloro süstitüe türevi bileşiklerin daha aktif olduğu ispatlanmıştır. Bazı bileşiklerin de streptomisine dirençli organizmalara karşı daha iyi aktive sergilediği bulunmuştur (65).



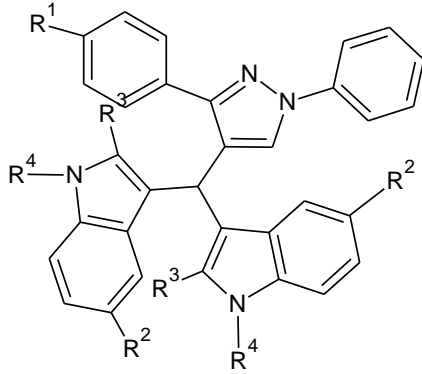
Şekil 28. Furanilarilen arilsülfonilindolsülfonamidlerin Genel Formülü

Bis(indol) metanollerin sentezleri için; alüminyum triflat (0.5 mol%)'in yeni bir katalizör gibi kullanılması sonucu çok yönlü ve yararlı bir metod geliştirilmiştir. Ayrıca, sentezlenmiş bazı bileşikler antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri gibi etkileri açısından değerlendirilmiştir. Bileşiklerin çoğu iyi inhibitör aktivite göstermiştir (66).



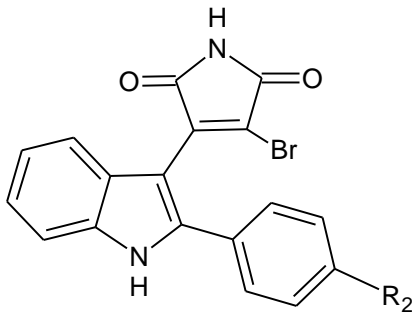
Şekil 29. Bis(indol) Metanol Türevi Genel Formülü

Bir seri pirazolilbisindol türevi, bileşik süstitüe pirazol aldehitler'le süstitüe indoller'in fosfotungstik asid eşliğinde tepkimeye girmesiyle sentezlenmiştir. Sentezlenmiş pirazolilbisindoller antimikrobiyal aktiviteler yönünden değerlendirilmiştir. Pirazolilbisindollerin patojenik mantarların büyümeleri üzerinde ki etkisi açığa çıkarılmıştır. Bir çok bileşikte mükemmel antifungal aktivite ortaya çıkmıştır (67).



Şekil 30. Pirazolilbisindol Türevi Genel Formülü

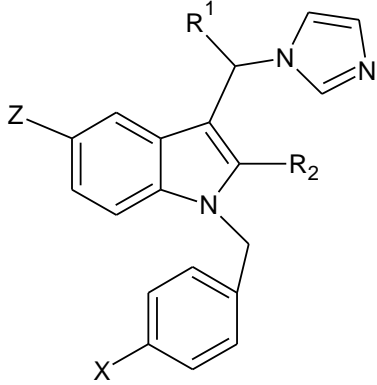
3-bromo-2,5-dihidro-1H-2,5-pirolidion ve indol yapılarını içeren bileşiklerin *S.aureus* ve diğer bazı gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu bileşikler, vankomisin ve siprofloksasin gibi genel antibiyotiklerden daha düşük minimal inhibisyon konsantrasyonu sergilemiştir (68).



Şekil 31. 3-Bromo-2,5-dihidro-1H-2,5-pirolidion

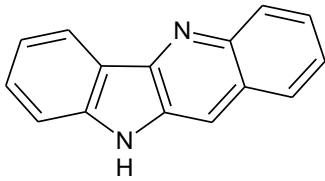
Bir seri 1-benzil-3-(imidazol-1-il-metil)indol türevi ılımlı reaksiyon koşulları altında sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri test edilmiştir. Tüm bu bileşikler insan fungal patojeni olan *C. albicans* ve *A. fumigatus*'a karşı *in vitro* olarak değerlendirilmiştir.

Referans olarak ise amfoterisin B, *fluconazol* ve itrakonazol kullanılmıştır. Bu bileşiklerin çoğu *C. albicans*'a karşı önemli antifungal etki göstermiştir. *A. fumigatus*'a karşı inhibitör aktivitesi itrakonazoldan daha yüksek bir değerde bulunmuştur (69).



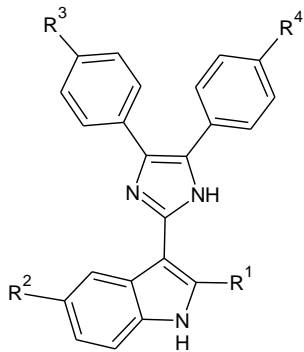
Şekil 32. 1-Benzil-3-(imidazol-1-il-metil)indol

Kryptolepin yeni antifungal bileşik olarak geliştirilmiştir. SAR teknolojisi kullanılarak dizayn edilen bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal spektrumu daha fazla fırsatçı mikroorganizmayı kapsamıştır. 2-süstitüe indolokinolinler antifungal olarak değerlendirildiğinde birçoğunun etkisi yüksek bulunmuştur (70).



Şekil 33. Kryptolepin

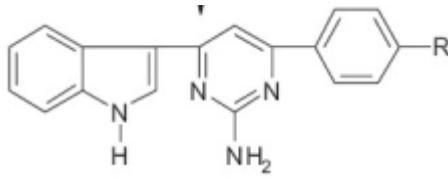
Yeni bir seri [3-(4,5-diaril-1H-imidazol-2-il)-1H-indol] bileşiği MRSA'lara karşı sentezlenmişlerdir. En aktif bileşik olan 3-(4,5-bis(4-florofenil)-1H-imidazol-2-il)-5-bromo-1H-indolün gram-pozitif suşların tamamının büyümelerini inhibe ettiği görülmüş ama vankomisine dirençli *E. faecalis* ve VRE içeren testte gram-negatiflere karşı herhangi bir aktivite görülmemiştir (71).



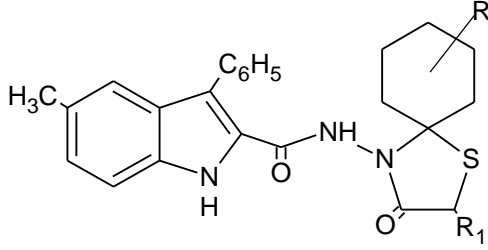
Şekil 34. [3-(4,5-Diaril-1H-imidazol-2-il)-1H-indol]

İndol türevi bileşiklerde yapılan *in vitro* araştırmalar sonucunda MRSA ve diğer gram pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal etki gözlenmiştir. (72)

Yeni geliştirilen indolil pirimidin türevi bileşikler siproflaksazine karşı yapılan antibakteriyel aktivite test sonucunda yüksek konsantrasyonlarda farklı bakterilere karşı çok iyi inhibisyon alanı oluşturmuşlardır. Yapısal aktivite ilişkileri incelendiğinde halojen, nitro ve metoksi gruplarının varlığı gram pozitif bakterilere karşı aktiviteyi arttırmıştır. (73)



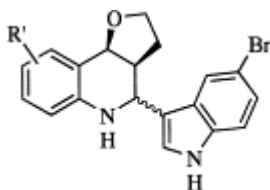
Şekil 35 . İndolil pirimidin Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı



Şekil 36. 5 - Metil - N - (3 - oxo - 1 - thia - 4 - azaspiro [4.5] dec - 4 - il) - 3 - fenil - 1H - indol - 2 Karboksamid Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı

İndol türevlerini üzerinde yapılan antibakteriyel, antiinflamatuvar, antiproliferatif etki çalışmaları sonucunda 2-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)karbonil)-5-kloro-1H-indol ve 2-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)karbonil)-5-bromo-1H-indol adlı bileşiklerin yüksek aktivitede antibakteriyel etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. 2-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)karbonil)-5-kloro-1H-indol ve 2-((5-(4-florofenil)-1,3,oxadiazol-2-il)-7-nitro-1H-indol adlı bileşiklerin antifungal aktivitesi gözlenmiştir.

Gram pozitif bakterilerin direnç kazanması sonucunda oluşan enfeksiyonlara tedavi için araştırılan yeni antibakteriyel grupların araştırılması çalışmasında, 2-(1H-indol-3-il) tetrahidrokinolin adlı bileşik MRSA'ye karşı aktif olduğu ve glikopeptide orta düzeyde dirençli *S. aureus* ve benzer nedenlerle VRE karşı aktif olduğu gözlenmiştir. (74)



Şekil 37. 2-(1H-indol-3il) tetrahidrokinolin Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı

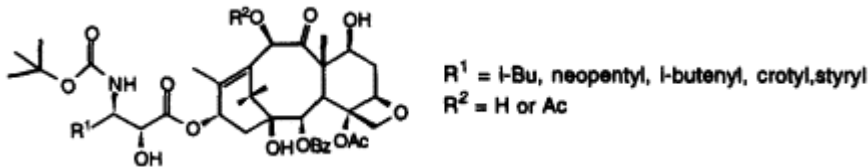
Schiff bazlarının çok geniş çalışma alanları mevcuttur. Boya endüstrisinde özellikle tekstilde boyacılığında, iyot seçici elektrot yapımında kullanılmaktadır. Günümüzde schiff bazlarının endüstri ve biyolojik sistemlerdeki önemi giderek artmaktadır. Bazı metal kompleksleri, ilaç sanayisinde, hastalıkların teşhis ve tedavisinde önem kazanmıştır. Özellikle kükürt içeren Schiff bazı metal komplekslerinin antikanser özelliği, bu maddelerin üzerine dikkat edilmesini sağlamaktadır.

Schiff bazlı metal kompleksleri, organizmalarda α -aminoasitlerin elde edilmesi konusunda önemi ile, antitümör ve antimikrobiyal aktiviteleriyle biyolojik olarak öneme sahip kimyasallardır. (75)

Tiyosemicarbazonların metallerle verdiği komplekslerin çok geniş biyolojik özellik göstermesi bu ligandlara önemli yer kazandırmıştır. (76)

Schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivitesine sahip olmasından dolayı da tıpta önemi artmakta ve kanser mücadelede reaktif olarak kullanılmaktadır. (77)

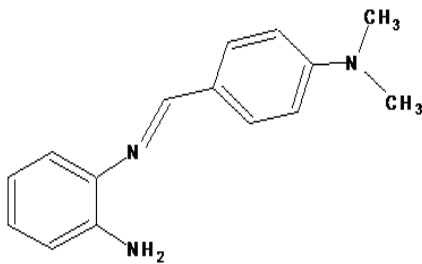
Farelerle yapılan *in vivo* çalışmalar ile schiff bazlarının *Ascites carcinoma* virüsünde yüksek antivitede antikanser etkisi gözlenmiştir. (78)



Şekil 38. 3-Alkil- ve 3'-alkenyl-3'-defenilldoketaxel Türevlerinin Kimyasal Yapısı

Schiff bazı platin komplekslerinin antitümöral aktivitesi yapılan çalışmalarla gözlenmiştir. (79)

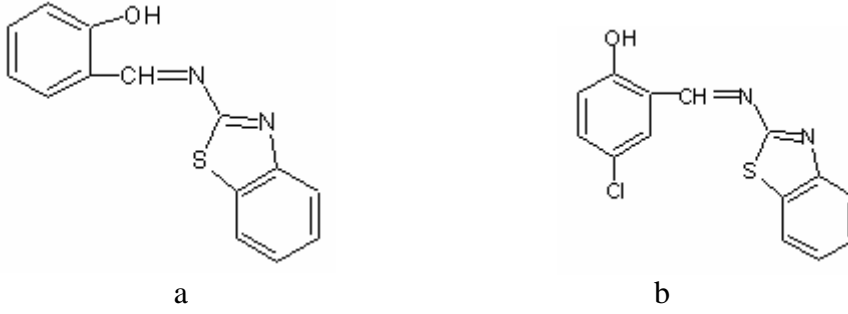
Yapılan bir diğer araştırma da ise schiff bazı nitro ve halo türevlerinin antimikrobiyal, antitümöral aktivite gösterdiği gözlenmiştir (80,81,82).



Şekil 39. N-((1E)-[4-(dimetilamino)fenil]metilen)benzene-1,2-diamin Molekül Formülü

Schiff bazlarının farklı oranlarda antimikrobiyal aktivite gösterdiği farklı bir çalışma ile de gösterilmiştir. (83)

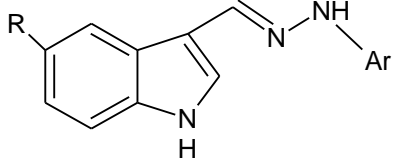
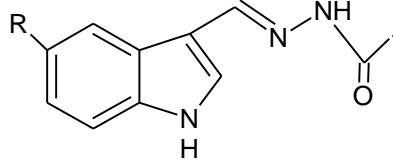
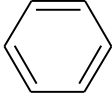
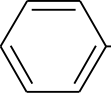
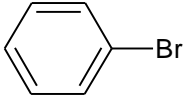
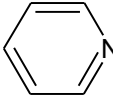
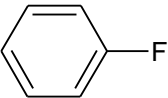
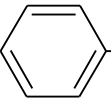
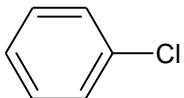
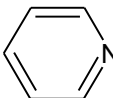
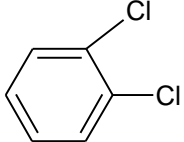
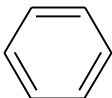
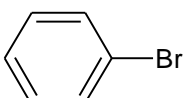
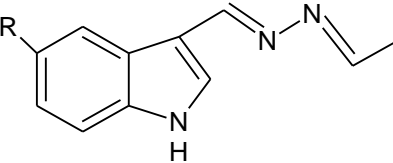
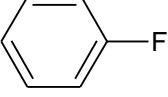
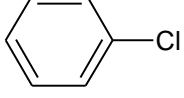
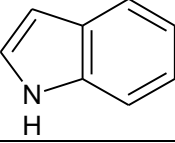
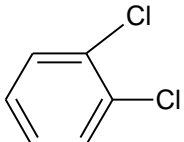
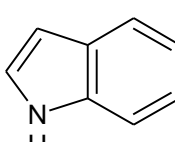
Schiff bazlı bileşikler bakteri ve mantarlar ile etkileşir. Bu bileşiklerin biyolojik aktivitesi yapıdaki kimyasal özelliklere, reseptöre ilgisine, biyolojik sisteme ve hedef organizmanın konumuna bağlıdır.



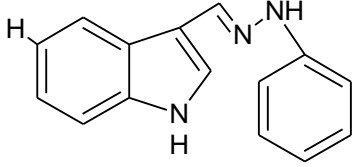
Şekil 40. 2-[(1,3-benzotiazol-2-ylimino)metil] fenol Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı
a.2-[(1,3-benzotiazol-2-ylimino)metil] fenol b.2-[(1,3-benzotiazol-2-ylimino)metil]-4-klorofenol

Aminoasit schiff bazlarının antibakteriyal ve antifunga aktiviteleri üzerinde çalışma yapılmıştır. İndol ve hidrazon tipi bileşikler, ilaç dirençli mikrobik enfeksiyonlara karşı etkili bir bileşiği bulmak için yeni ilaç gelişimi için önemli bir bileşik sınıfını oluşturmaktadır. İndol-3-aldehid ve 5-bromoindol-3-aldehid hidrazit ve hidrazonlarının dilüsyon tekniğiyle *Staphylococcus aureus*, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), *E. coli*, *Bacillus subtilis* ve *Candida albicans* suşlara karşı *in vitro* antibantimikrobiyal değerlendirilmiştir. Elde edilen bileşikler ve referans standartlar sultamisilin, ampisilin, flukonazol ve siprofloksasin için MİK değerleri belirlenmiştir. (84)

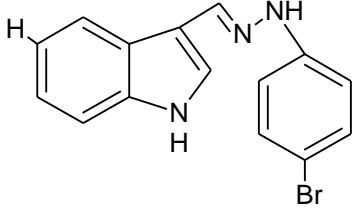
Çizelge 3. İndol Bileşiklerinin Türevleri (84)

I. Yapı Türevleri			II. Yapı Türevleri		
					
Kod	R	Ar	Kod	R	Ar
1a	H		1k	H	
1b	H		1l	H	
1c	H		1m	Br	
1d	H		1n	Br	
1e	H		III. Yapı Türevleri		
1f	Br				
1g	Br				
1h	Br		Kod	R	Ar
1i	Br		1o	H	
1j	Br		1p	Br	

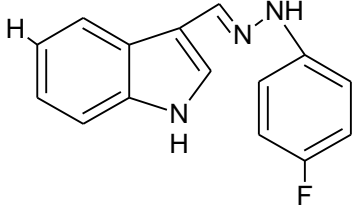
Yapılan çalışmalar sonucunda, 1*H*-indol-3-karboksialdehit fenil hidrazon, 1*H*-indol-3-karboksialdehit (3-bromofenil) hidrazon, 1*H*-indol-3-karboksialdehit (4-florofenil) hidrazon, 1*H*-indol-3-karboksialdehit (3,4-diklorofenil) hidrazon, 5-Bromo-1*H*-indol-3-karboksialdehit fenil hidrazon ve 5-Bromo-1*H*-indol-3-karboksialdehit (3,4-diklorofenil) hidrazon bileşikleri MRSA standartına ve MRSA izolatına karşı ampisiline göre daha güçlü etki göstermiştir.



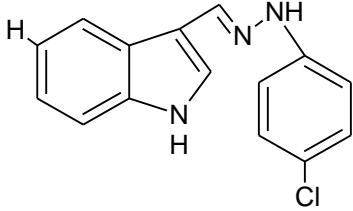
a. 1*H*-indol-3-karboksialdehit fenil hidrazon



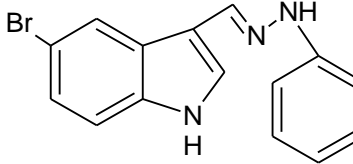
b. 1*H*-indol-3-karboksialdehit (4-bromofenil) hidrazon



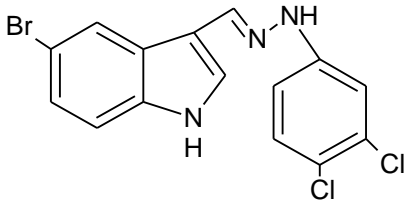
c. 1*H*-indol-3-karboksialdehit (4-florofenil) hidrazon



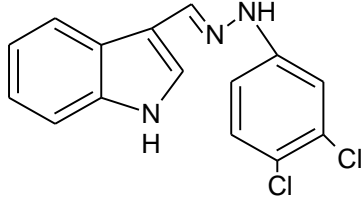
d. 1*H*-indol-3-karboksialdehit (4-klorofenil) hidrazon



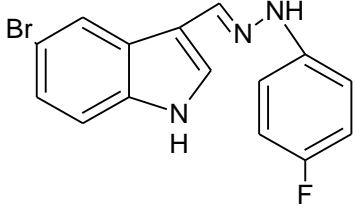
e. 5-Bromo-1*H*-indol-3-karboksialdehit fenil hidrazon



f. 5-Bromo-1*H*-indol-3-karboksialdehit (3,4-diklorofenil) hidrazon



g. 1H-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon



h. 5-Bromo-1H-indol-3-karboksialdehit (4-florofenil) hidrazon

Şekil 41. İndol-3-hidrazon Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı

Bacillus subtilise karşı yapılan çalışmada (84), 1H-indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon, 1H-indol-3-karboksaldehit (4-florofenil) hidrazon, 1H-indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon, 5-Bromo-1H-indol-3-karboksialehit fenil hidrazon ve 5-Bromo-1H-indol-3-karboksialehit (3,4-diklorofenil) hidrazon bileşiklerinin ampisiline göre daha güçlü sonuçlar verdiği gözlenmiştir.

İndol türevi bileşiklerinin biyolojik aktivitelerinin halkaya halojen girişi ile arttırdığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda schiff bazlarının antimikrobiyel aktivitesinde halojen atomlarının önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Araştırmalarda indol nikotinik asit hidrazitleri bazı türevlerinde kayda değer aktivite göstermezken indol anisik asit hidrazinlerinin iyi aktivite göstermiştir.

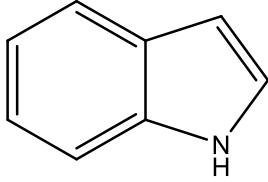
Klinik mikrobiyolojik ve antibakteriyel araştırmalarda, ilaca dirençli patojenlerin önemi artmaktadır. İndol ve hidrazon tipi bileşiklerin, çoklu ilaç dirençli mikrobiyal enfeksiyonlara karşı etkili maddeler için yapılan araştırmalarda önemli bir sınıf oluşturmaktadır. Yapılan çalışmada, 1H-Metilindol-3-karboksaldehit hidrazon türevlerinin, *Staphylococcus aureus*, metisilin-dirençli *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* suşlarına karşı seyreltme tekniği kullanılarak *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. MİK değerleri elde edilen bileşikler ve sultamisilin, ampisilin, flukonazol ve siprofloksasin adlı referans standartlar için test edilmiştir. (85) Yapılan testler sonucunda, 6,25-100 mikrogram / ml MİK değerlerine sahip olan geniş bir aktivite spektrumları elde edilmiştir. Aromatik yapıya, flor ve klor gibi halojenlerin eklenmesiyle bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin arttığı tespit edilmiştir.

2.11. İndol Halkasının Kimyasal Özellikleri

2.11.1. İndol Halkası

İndol erime noktası 52° olan renksiz kristalli bir katıdır. Taş kömürü katranında bulunur.

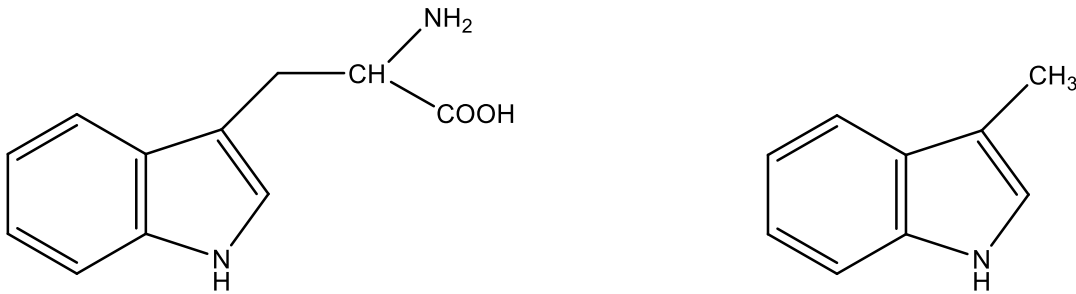
Pirol halkasının benzen halkasıyla kondensasyonundan indol oluşur. Bir diğer adı benzopiroldür.



Şekil 42. İndol Halkasının Molekül Şekli

İndol (2,3-benzopirol) birçok doğal maddenin yapısında bulunan heterosiklik bir halkadır. Bir çok terapötik maddenin içeriğinde yer aldığı için farmasötik açıdan önemli bir halka sistemidir (8).

İndol halkası (benzopirol) doğada birçok bileşikte bulunur. Triptofan, serotonin, melatonin gibi önemli endojen maddelerin ana yapısını oluşturur. Bir amino asit olan triptofan, β -indolil alanindir. Bunun bir metaboliti olan skatol, β -metilindoldür ve insan dışkısında bulunur.



Şekil 43. Doğada bulunan bazı indol türevlerinin molekül Yapıları a. Triptofan b. Skatol

İndol halkası yapısındaki azot atomu nedeniyle baz gibi düşünülse de sadece zayıf bazik karakterdedir ve asitler karşısında tuzlarını zorlukla oluşturur. Azot atomunun elektronları halka içinde delokalize olur. Bu delokalizasyon nedeniyle indol halkası 3. konumundan elektrofilik süstitüsyonlara açıktır. İnsanda melatonin hormonuna karşılık bitkide indol-3-asetik asit bulunmaktadır.

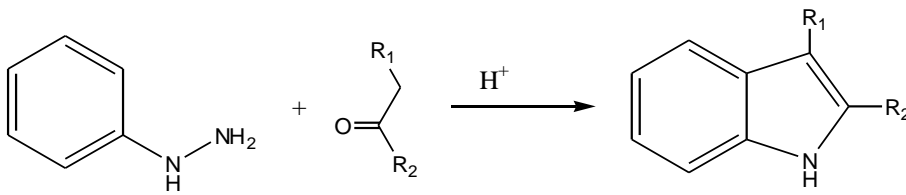
Elektronca zengin yapısı nedeniyle indol kolayca okside olur. 2. ve 3. karbonları arasındaki çifte bağ nedeniyle sikloadisyon reaksiyonlarına açıktır. İndol ve türevi bileşikler karbon

bazlı elektrotlar aracılığı ile oksitlenebilirler. Elektrokimyasal çalışmalar ile geliştirilen voltametrik yöntem sonucu indol yapısının oksidasyonunun azot atomundan başladığı ve benzen halkasının hidrosilasyonu ile sonlandığı gösterilmiştir (86,87). Bu yöntem ile *in vitro* olarak indol ve türevi bileşiklerin olası metabolitleri tespit edilebilir.

2.11.2. İndol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

İndol halkasının sentezi için birçok sentez yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan en önemli olan iki yöntem aşağıda verilmiştir.

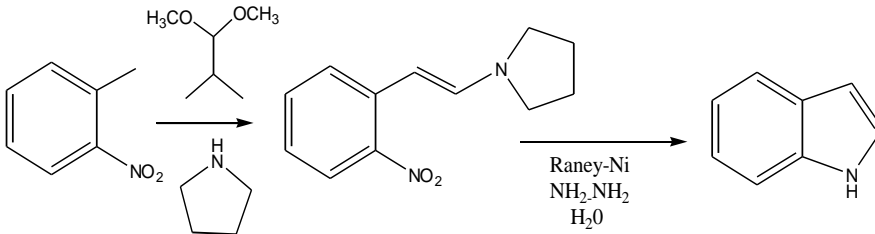
2.11.2.1. Fischer İndol Sentezi



Denklem 1. Fischer Indol Sentezi

En eski indol sentez yöntemlerinden biridir. 2. ve 3. konumda süstitüentler istenen indol türevlerinin sentezi için idealdir (88).

2.11.2.2. Leimgruber-Batcho İndol Sentezi



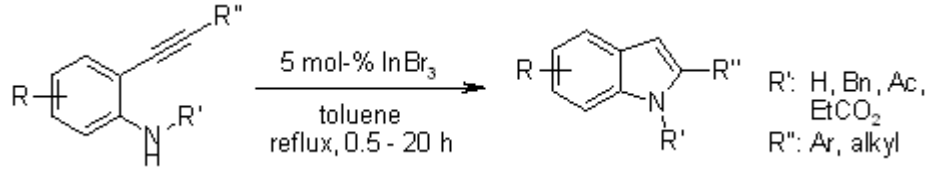
Denklem 2 . Leimgruber-Batcho Indol Sentezi

İndol ve süstitüe indollerin sentezi için etkili ve yüksek verimli bir yöntemdir.

Bu yöntemlerin yanısıra son yıllarda yapılmış yeni indol sentez yöntemleri 2.11.2.3, 2.11.2.4, 2.11.2.5 ve 2.11.2.6 maddelerde belirtilmektedir.

2.11.2.3. 2-Etilanilinin Siklizasyonu İle

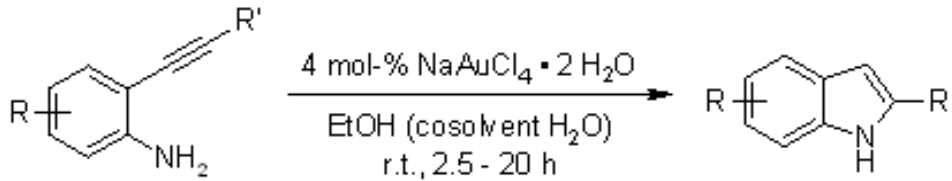
2-Etilanilinin siklizasyonu ile 1. ve 2. konumlardan ve ayrıca indolün fenil halkası üzerinde süstitüentler bulunan indol halkası sentezi (89) tarafından gerçekleştirilmiştir.



Denklem 3. 2-Etilanilinın Siklizasyonu İle Indol Sentezi

2.11.2.4. 2-Alkılanilin Türevleri

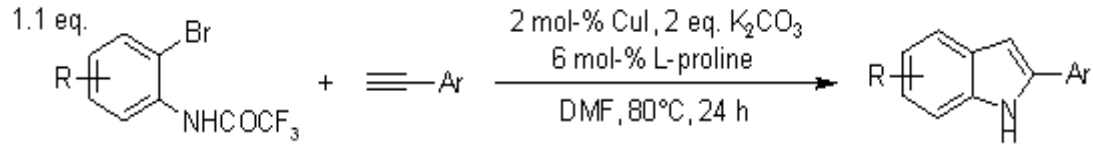
2-alkılanilin türevlerinden hareketle diğer bir indol sentez metodu (90) tarafından gerçekleştirilmiştir.



Denklem 4. 2-Alkılanilin Türevlerinden Hareketle Indol Sentezi

2.11.2.5. 2-bromotrifloroasetanilid ve 1-Alkinin CuI/L-Prolin

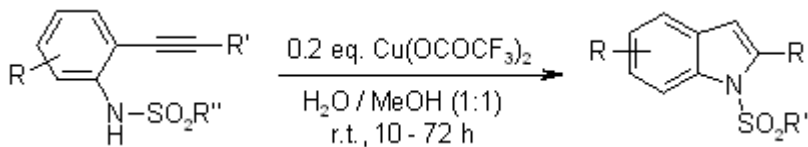
2-bromotrifloroasetanilid ile 1-alkinin CuI/L-prolin varlığında verdiği reaksiyon ürünü indol türevlerini vermektedir (91).



Denklem 5. 2-bromotrifloroasetanilid ile 1-Alkinin CuI/L-Proline Varlığında Indol Sentezi

2.11.2.6. 2-Etilanilin

2-etilanilin türevlerinin bakır katalizörlüğünde verdiği siklizasyon ürünü indollerdir (92).



Denklem 6. 2-Etilanilin Türevlerinin Siklizasyonu İle İndol Sentezi

Yeni ilaç geliştirme çalışmaları indol halkasına ve ona bağlanan yan zincirlerin önemini göstermiştir. Azometin grubu içeren hidrazon tipi bileşikler önemli bir sınıf oluşturur.

hidrazon ve indol grubu bileşikler antimikrobiyal, antifungal, ağrı kesici, anti-enflamatuvar ve antitüberkuloz aktivitede önemli rol oynamaktadır.

Elektronca zengin halka sistemine sahip heterosiklik bileşikler ilaç moleküllerinde birçok biyolojik aktivitenin gözlenmesinde önemli rol oynarlar.

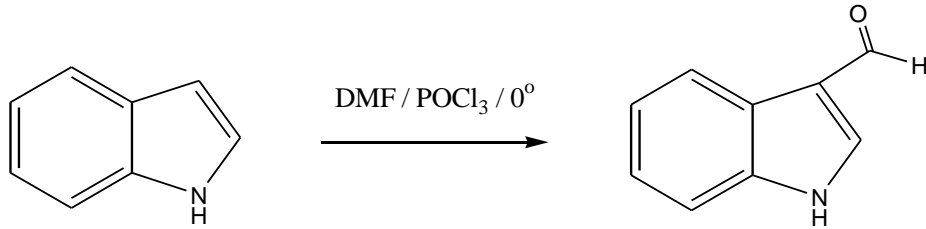
2.11.3. İndol Türevleri

İndol türevlerinin bir çok çalışma ile mantar enfeksiyonları üzerinde azaltıcı etki yaratarak antimikrobiyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

2.11.3.1. İndol-3-Karboksaldehit Sentezi

Vilsmeier-Haack Formülasyonu

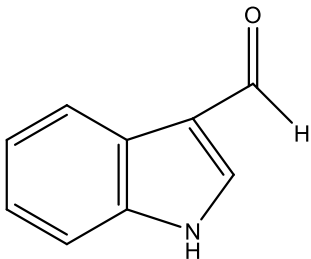
Çok kullanılan bir yöntemdir. İndol 3. karbondan elektrofilik süstitüsyona açık olduğu için kolay yürür (88).



Denklem 7. Vilsmeier-Haack Formülasyonu

İndol-3-karboksaldehit schiff baz analogunu biyolojik aktivitesi için yapılan çalışmada, Schiff bazlarının *B. subtilis*, *P. Fluorescence*, *S. aureus*, *A. Niger*, *C. albicans* ve *T. Rubrum* bakterilerine karşı antimikrobiyel etkisi gözlenmiştir. 3-(3H-İmidazol-4-yl)-2-[(1H-indol-3-ylmethilen)-amino]-propiyonik asit ve 2-[(1H-İndol-3-ylmethilen)-amino]-pentanoik asit ürünleri sentezlenmiş ve *P. Fluorescence* ve *S. aureus* bakterilerine karşı iyi aktivite gösterdiği belirlenmiştir. (93)

İndol-3-aldehit antimikrobiyel özelliklerin araştırmasında öncülük etmiş bir moleküldür.

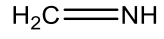


Şekil 44. İndol-3-aldehit Molekül Yapısı

2.12. Schiff Bazlarının Kimyasal Özellikleri

Schiff bazları, primer aminlerin aldehit ve ketonlarla kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan ürünlerdir. İlk kez 1869 yılında Alman kimyager Hugo Schiff tarafından elde edilmiştir. Çok esnek ve değişken yapıya sahiptirler.

Schiff bazı, karbon-azot çift bağıdır. Bu nedenle azometin grubu olarakta adlandırılırlar.



Şekil 45. Schiff Bazı (karbon-azot bağı)

3. GEREKÇE VE AMAÇ

Bakterilerin mutasyon geçirerek antibiyotiklere karşı rezistans kazanması günümüzde tedavisi hemen hemen imkansız hale gelen ölümcül hastane enfeksiyonuna neden olmaktadır. Bakteriler mutasyon geçiren genetik bilgilerini plasmid değişimi yoluyla transfer edebilmektedir. Bir kaç rezistans kazanmış gen taşıyan bakteriler ise multirezistans özelliğine sahip olmaktadır. Rezistans kazanan bakterilere karşı acilen yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Bakterilerde gelişen rezistans problemi son yıllarda yeni anti-bakteriyel moleküllerin geliştirilerek bakteriler ile mücadele yöntemleri yenilenmelidir. (94). Bu amaçla hem ilaç endüstrisi hem de üniversiteler ve araştırma laboratuvarları araştırmalar yapmaktadır. Indol grubu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri bilinmektedir (95,96). Bakterilerin metabolik yollarında indol halkası ve türevlerine benzer yapılar bulunmaktadır. Bu benzerlikten yararlanılarak, sentezlenen indol türevlerinin bakterilerin metabolik yollarına katılabileceği ve bakteri gelişim sistemini inhibe edebileceği düşünülmektedir.

Bu bilgiler ışığında sentezlenecek indol türevi ilaç etken maddeleri antibakteriyel etkili yeni ilaç etken maddesi geliştirilmesini sağlayacaktır. Sentezlenen bileşikler üzerinde gerçekleştirilecek yapı aydınlatma çalışmalarını içeren tez çalışmamız NMR, Mass, IR spektrometrelerini ile yorumlanacaktır. Ayrıca *in-vitro* biyolojik aktivite çalışmaları ile mikrobiyolojik açıdan sentezlenen moleküller yorumlanabilecektir.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Materyal

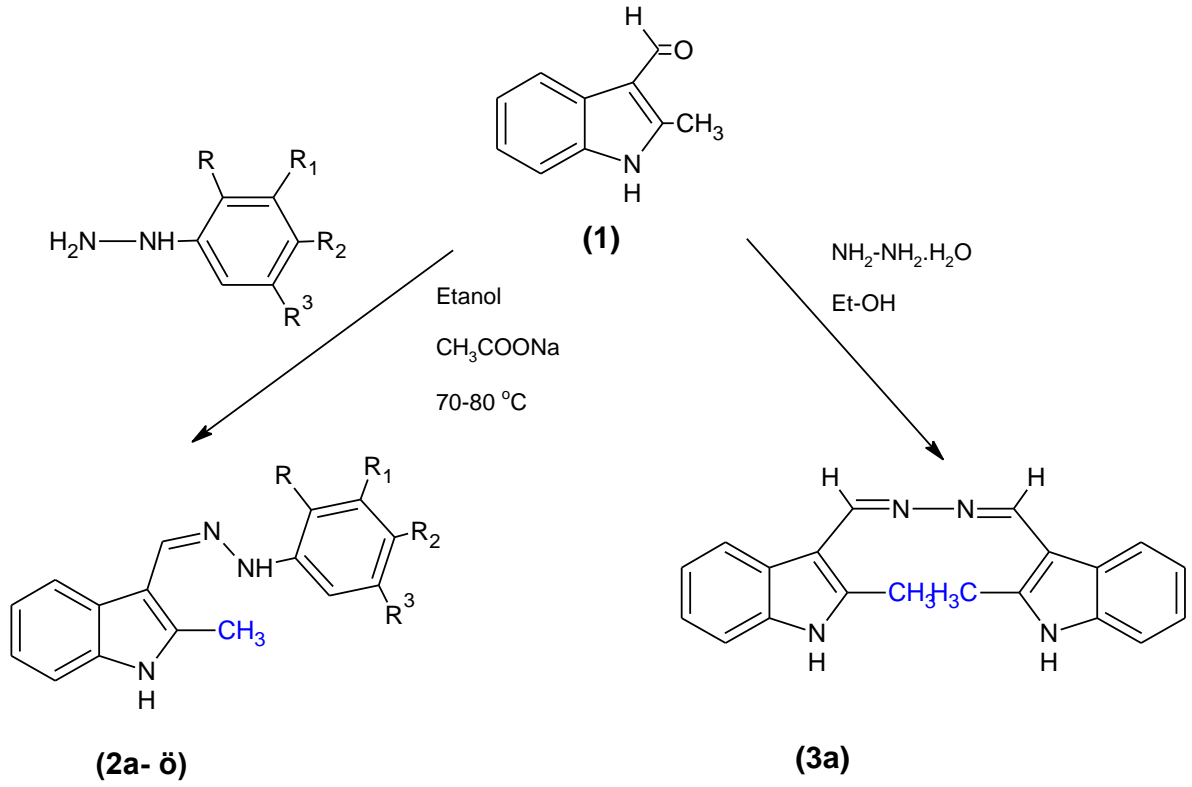
4.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Hassas terazi (Sartorius – CP 2245), geri çeviren soğutucu, döner buharlaştırıcı (Büchi Heating Bath B – 490 ve Rotavapor R-200), kurutma etüvü (Specac), Vakum etüvü (Vacuotem – Selecta), çeşitli cam laboratuvar malzemeleri, alüminyum silika gel plakları (Merck), desikatör, eppendorf tüpler, İTK yürütme tankı, süzgeç kağıdı (Orta gözenek) (Merck), çeşitli boyda magnet, ısıtıcılı manyetik karıştırıcı (Bunsen Agitador Megnetico MC8 ve ARE magnetic stirrer).

4.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (Aldrich),fenil hidrazin hidroklorür(Riedel De Haen), 2,3-Dimetilfenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 2,5-diklorofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 3-florofenil hidrazin hidroklorür (Acros), 2-klorofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 3-klorofenil hidrazin hidroklorür (Acros,Aldrich), 4-klorofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 3,4-diklorofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 3,5-diklorofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 2,4-diklorofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 2,4-dimetilfenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 2-bromofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 3-bromofenil hidrazin hidroklorür (Acros Organics), 4-bromofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 2-florofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich,Acros), 2,4-diflorofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 2,5-diflorofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), 3,5-diflorofenil hidrazin hidroklorür (Aldrich), İsonikotinic asit hidrazidi (Merck), Anisik asit hidrazidi (Aldrich), Sodyum Asetat (Aldrich), Hidrazin Hidrat (Aldrich), Silikagel (Merck), KBr (Aldrich),Etil Asetat (Sigma-Aldrich), Hekzan (Sigma-Aldrich).

4.2. Yöntem



- | | |
|----------------|-------------|
| R | : Cl, Br, F |
| R ₁ | : Cl, Br, F |
| R ₂ | : Cl, Br, F |
| R ₃ | : Cl, Br, F |

Şema 1 . 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit hidrazon Türevlerinin Genel Sentezleri

4.2.1 Sentezlenen Maddelerin Analitik İncelemeleri İçin Uygulanan Prosedürler

4.2.1.1. Kromatografik Analizler

Tez çalışması süresince, sentez reaksiyonları gerçekleştirilirken, reaksiyonların izlenmesi, bitiş sürelerinin saptanması ve saflıklarının değerlendirilmesi amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) yönteminden yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel 60 GF 254 (Merck) ile kaplanmış 0,2 mm kalınlığında hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır. Plaklardaki madde lekelerinin belirlenmesi için UV (CAMAG) -254 nm dalga boyu ışığından faydalanılmıştır. Sentezlenen ürünlerin saflaştırılması amacıyla, gerektiğinde Kolon Kromatografisi yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla durgun faz olarak Silicagel 60, 230-400 mesh (Merck) hareketli faz olarak da İTK için belirlenen solvan sistemi (Heksan: Etilasetat ; 2:1; 3:1; 4:1) kullanılmıştır.

4.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen tüm bileşiklerin erime noktası ölçümleri Electrothermal 9100 cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar incelenmiş ve düzeltilmeden verilmiştir.

4.2.1.3. Elementel Analiz Tayini

Sentezlenen sonuç ürünlerin Elementel Analizleri LECO CNHS 932 cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.2.1.4. Elementel Analiz

4.2.1.4.1. FT-IR Spektra: Sentezlenen ürünlerin FT-IR spektral analizleri Jasco 420 Fourier FT-IR Spektrofotometresinde gerçekleştirilmiştir.

4.2.1.4.2. NMR Spektra (¹H ve ¹³C): Sentezlenen ürünlerin ¹H ve ¹³C NMR spektral analizleri Varian Mercury 400 FT-NMR Spektrometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.2.1.4.3. Kütle (Mass) Spektra: Sentezlenen ürünlerin Mass analizleri, Waters ZQ mikromass LC-MS spektrometresinde, Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.2.1.5. Biyolojik Aktivite

Antimikrobiyal etki tayini için Mikro Dilüsyon yöntemi kullanılmıştır (58,72,98). -20 °C'ta stoklanmış olarak saklanan bakteriler Müeller Hinton Broth (MHB), *C. albicans* ise Sabouraud Dekstroz Broth (SDB) besiyerlerine pasajlanarak 16-48 saat 35-37°C de inkübe edilerek kültürler tazeleneyecektir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerinin saptanmasında kullanılan mikroorganizmalar, Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü'nden temin edilmiştir. Çalışmada *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 10231, MRSA standart ve MRSA isolat kullanılmıştır.

Deneyin Yapılışı

Antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri belirlenecek olan maddenin ve standart antibiyotik maddelerin homojen bir süspansiyon oluşturacak Şekil de çözünmesini sağlamak için Mutlak Etanol (Riedel-de Haen®) ve DMSO (Riedel-de Haen®) kullanılmıştır. Testte kullanılan çözücülerin de uygulanan dilüsyonlarda kontrolleri yapılmıştır. Standart antibiyotik maddeler olarak, ampisilin trihidrat (Paninkret Chem.-Pharm.), flukonazol (Nobel İlaç), sultamisilin T pfizer Ve siprofloksazin kullanılmıştır.

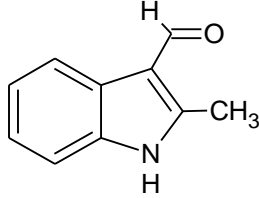
Minimum inhibisyon değerlerinin (MİK) tespit edilebilmesi için 96 kuyucuklu Microtiter Plate® mikropleytlerde mikrodilüsyon yöntemi, Clinical and Laboratory Institute (CLSI) protokolüne göre çalışılmıştır. Tüm kuyucuklara 100µl besiyeri koyulduktan sonra her maddenin 1000µg/ml solüsyonundan ilk kuyucuklara eklenip çift katlı dilüsyon yapılmıştır. Dilüsyon sonrasında tüm kuyucuklara 10µl 10⁶ hücre/ml bakteri ve 10µl 10⁵ hücre/ml mantar süspansiyonundan eklenerek bakteriler 37°C'ta 24 saat, mantarlar 35°C'ta 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası üremenin olduğu ilk kuyucuktan bir önceki kuyucuktaki madde miktarı, MİK değeri olarak tespit edilmiştir. Tüm çalışmalar en az 3 kez tekrarlanmıştır.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI

5.1. Başlangıç Maddesi

Sentez başlangıç maddesi olarak 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit kullanılmıştır.

Başlangıç maddesi sentezlenmemiştir, ticari olarak temin edilmiştir.

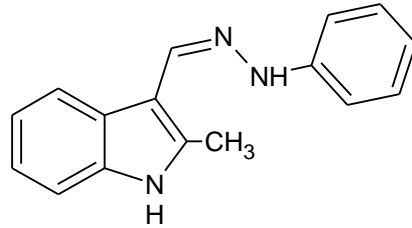


Şekil 46. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit Kimyasal Formülü

5.1.1. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon Türevlerinin Genel Sentezi

1 mmol 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. Hazırlanan çözeltiliye, 1.3 mmol fenil hidrazin hidroklorür veya türevleri ile 0.4 g (4.88 mmol) sodyum asetat'ın distile suda hazırlanan çözeltisi eklenir. Reaksiyon su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika karıştırılır ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile kontrol edilerek belirlenir (97). Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Gerekliğinde elde edilen kristaller EtOH dan tekrar kristallendirilerek saflaştırılır. Kristaller vakum etüvde kurutularak işlem tamamlanır.

5.1.1.1. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon



Şekil 47. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 1.3 mmol fenil hidrazin hidroklorür ve 0.4 g (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim : %99,21)

Elemental Analiz	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ · 0,5 H ₂ O		
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	74,39	6,24	16,26
Sonuç :	74,21	5,81	15,58

Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 250 (M+1 %100)

IR Spektrumu (KBr Disk) cm⁻¹

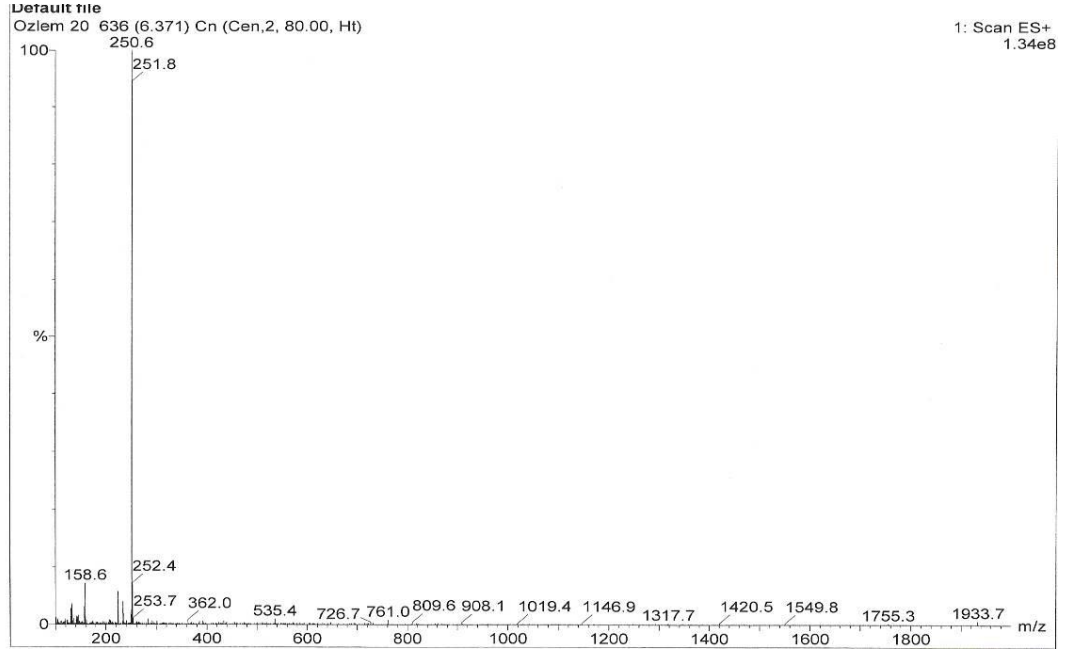
1598 C = N (azometin) gerilim bandı, 3379 N – H gerilim bandı

¹H–NMR Spektrumu (d₆-DMSO) δ ppm

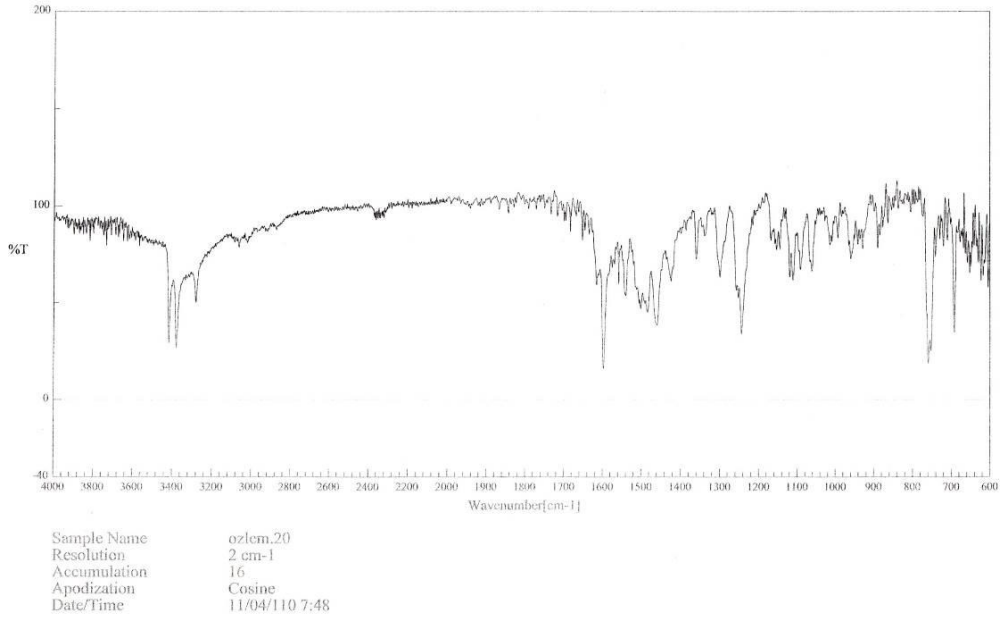
2.51 (s, 3H, CH₃) , 6.67 (t, 1H, J_o=7.6 Hz, H4') , 7.03 (d, 2H, J_o=7.6 Hz, H-2'-6') ,
 7.09-7.13 (m, 2H, H-3'-5'), 7.22 (t, 2H, J_o=7.6 Hz, H-5,6) , 7.31-7.34 (m, 1H, H-7) ,
 8.15-8.16 (m, 1H, H-4) , 8.18 (s, 1H, azometin-CH) , 9.83 (s, 1H, hidrazin-NH) , 11.33
 (s, 1H, indol-NH)

¹³C–NMR Spektrumu (d₆-DMSO) δ ppm

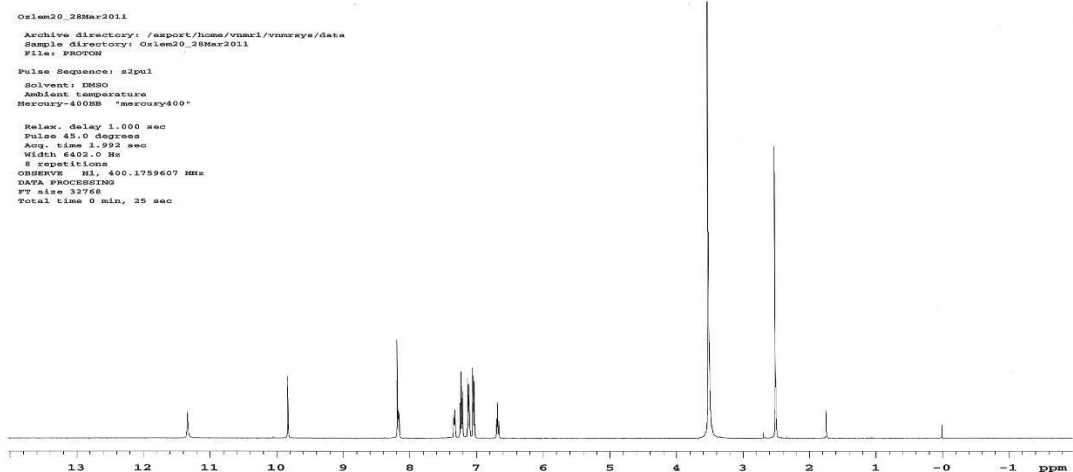
12.2, 108.9, 111.4, 111.9, 118.0, 120.5, 121.2, 122.0, 126.1, 129.8, 135.2, 136.3, 137.2,
 146,9



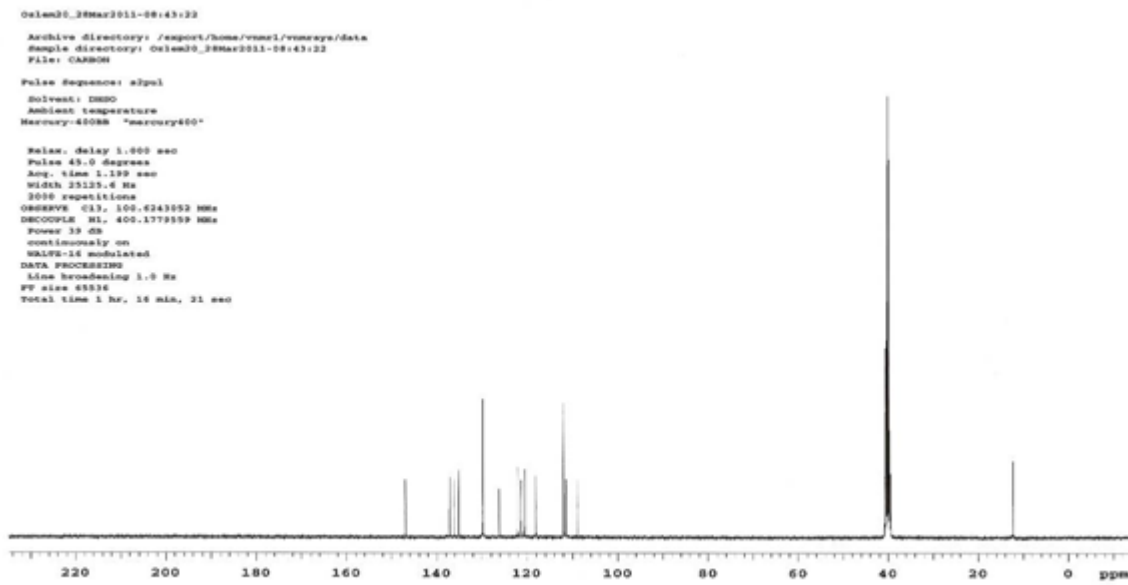
Şekil 48. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon Kütle Spektrumu



Şekil 49. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon IR Spektrumu

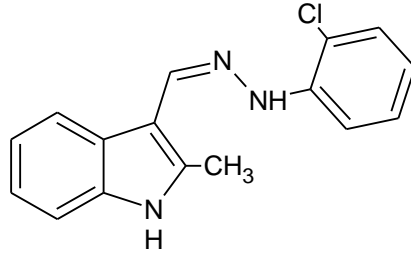


Şekil 50. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 51. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.1.2. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon



Şekil 52. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 227,5 mg (1.3 mmol) 2-klorofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim : %63,30)

Elemental Analiz	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ Cl		
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67,72	4,94	14,82
Sonuç :	67,16	4,99	14,56

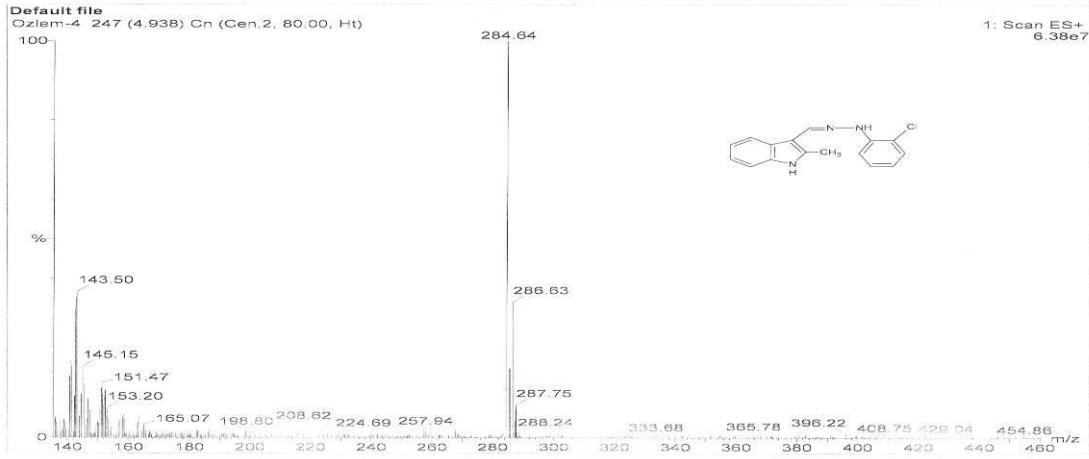
Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 284 (M+1 %100), 286 (M+1+2, %34)

IR Spektrumu (KBr Disk) cm⁻¹

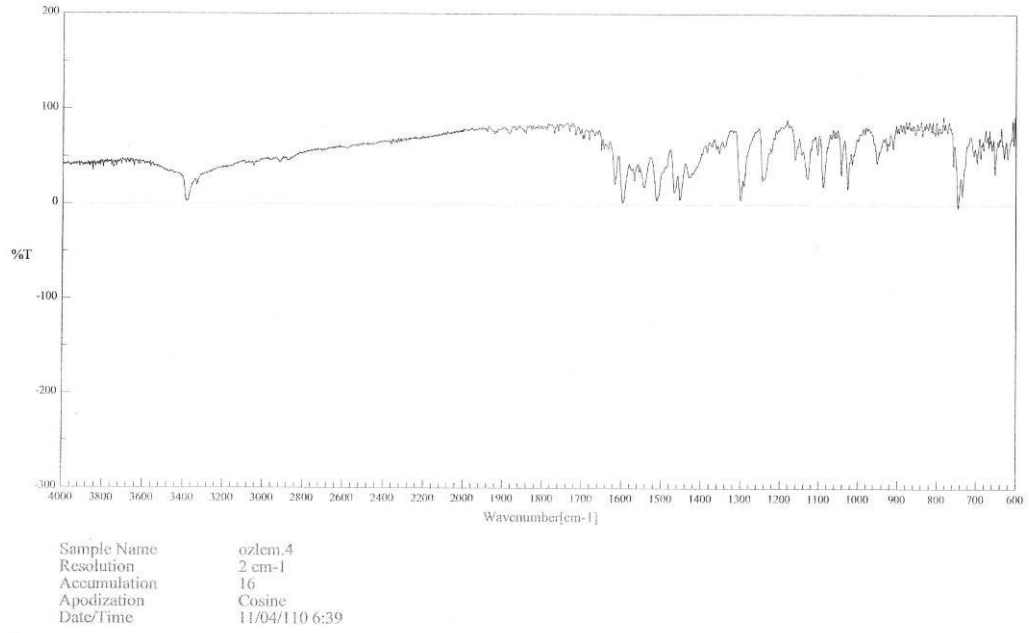
1598 C = N (azometin) gerilim bandı, 3385 N – H gerilim bandı

¹H-NMR Spektrumu (d₆-DMSO) δ ppm 2.51 (s, 3H, CH₃), 6.71 (t, 1H, J_o=7.6 Hz, H-5'), 7.10-7.13 (m, 2H, H-5-6), 7.28-7.35 (m, 3H, H-7, 3',4'), 7.54 (d, 1H, J_o=8.4 Hz, H-6'), 8.14-8,17 (m, 1H, H-4), 8.63 (s, 1H, azometin-CH), 9.31 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.42 (s, 1H, indole NH)

¹³C-NMR Spektrumu (d₆-DMSO) δ ppm 11.45, 107.97, 110.74, 112.88, 115.29, 117.96, 119.89, 120.47, 121.31, 125.23, 128.02, 129.07, 135.68, 137.75, 138.60, 142,01



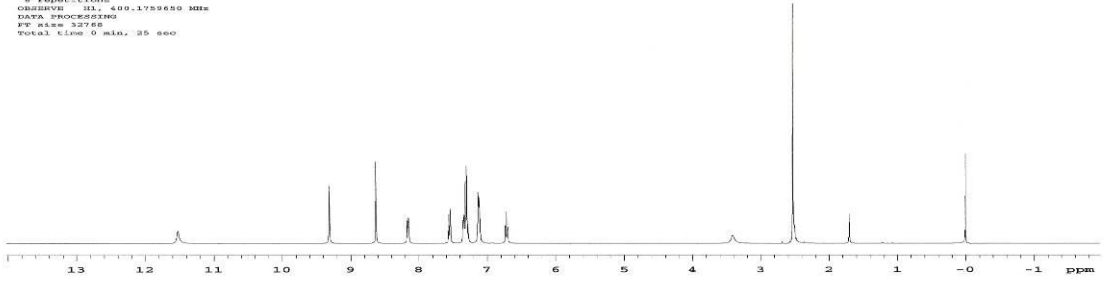
Şekil 53. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



Şekil 54. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon IR Spektrumu

```
OSLEM-4_04Mar2010
Archive directory: /export/home/vms1/vmsrps/data
Sample directory: OSLEM-4_04Mar2010
File: PROTON

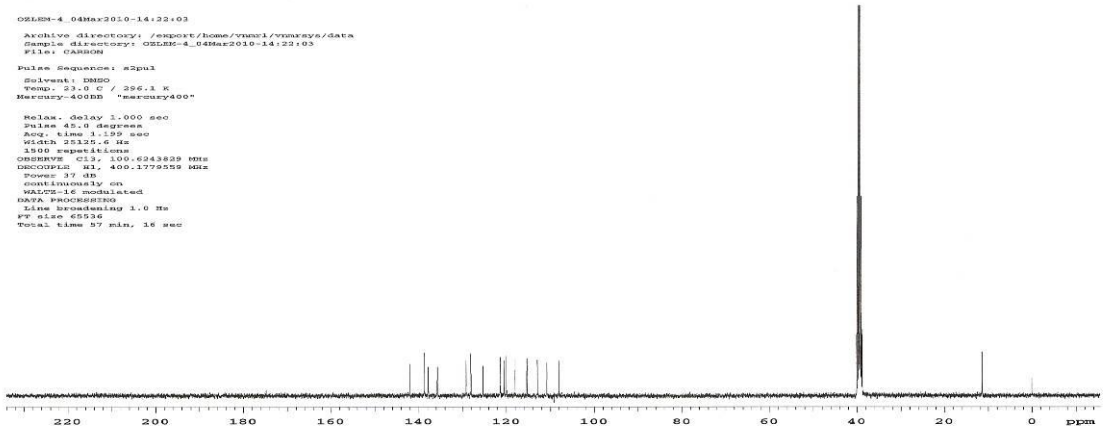
Pulse Sequence: #2pul
Solvent: DMSO
Temp: 23.0 C / 296.1 K
Nuc1: 1H
P1: 1.000 sec
P1dch: 4.000 sec
Acq. time: 1.592 sec
Width: 6400.0 Hz
SFO: 400.175850 MHz
REPEATS: 8
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec
```



Şekil 55. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu

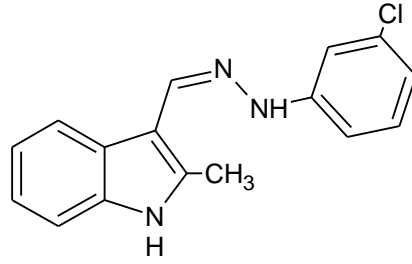
```
OSLEM-4_04Mar2010-14:22:03
Archive directory: /export/home/vms1/vmsrps/data
Sample directory: OSLEM-4_04Mar2010-14:22:03
File: GAMMA

Pulse Sequence: #2pul
Solvent: DMSO
Temp: 23.0 C / 296.1 K
Nuc1: 13C
P1: 1.000 sec
P1dch: 4.000 sec
Acq. time: 1.199 sec
Width: 23327.6 Hz
SFO: 100.6243829 MHz
REPEATS: 16
DECOUPLE: s1, 400.1778259 MHz
Power: 17 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 07 min, 16 sec
```



Şekil 56. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.1.3. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon



Şekil 57. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 227,5 mg (1.3 mmol) 3-klorofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim : %99,68)

Elemental Analiz $C_{16}H_{14}N_3Cl \cdot 0.35H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65,84	5,14	14,39
Sonuç :	65,86	4,90	14,26

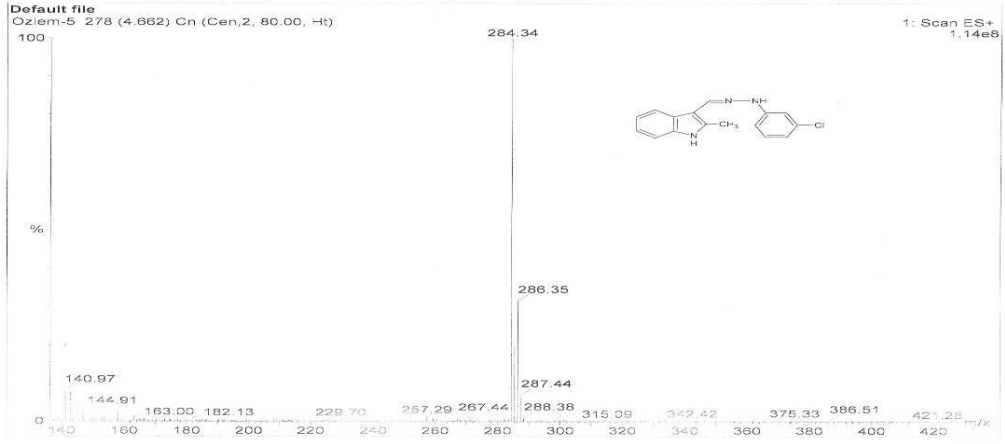
Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 284 (M+1, %100), 286 (M+1+2, %32)

IR Spektrumu (KBr Disk) cm^{-1}

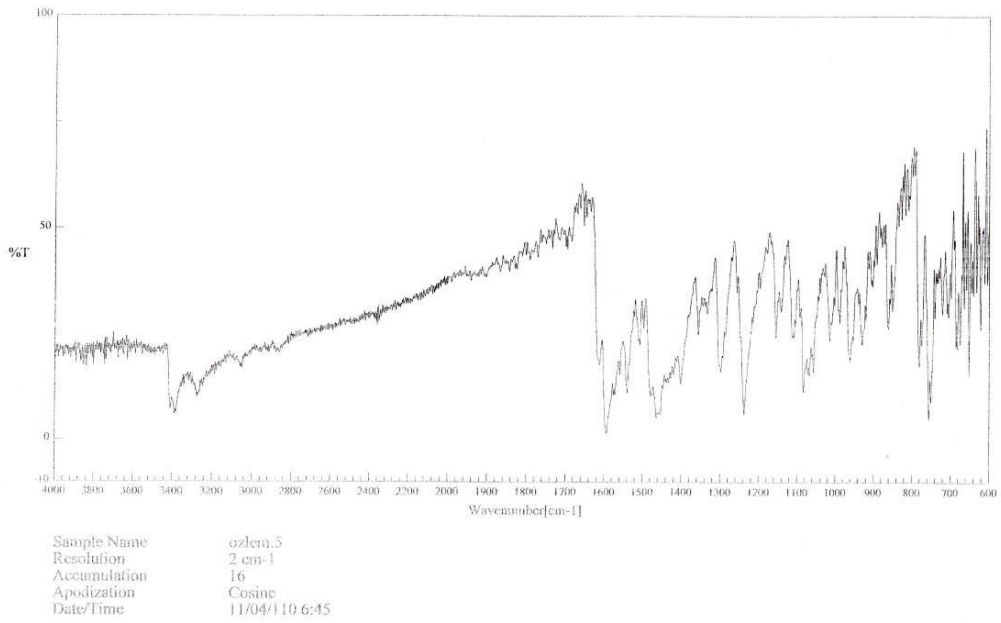
1593 C = N (azometin) gerilim bandı, 3386 N – H gerilim bandı

1H -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm 2.50 (s,3H,CH₃), 6.67 (dd, 1H, $J_o=8$ Hz, $J_m=1.2$ Hz, H-6'), 6.96 (dd, 1H, $J_o=8$ Hz, $J_m=1.2$ Hz, H-4'), 7.04-7.14 (m, 3H, H-5,6, 2'), 7.21 (t, 1H, $J_o=8$ Hz, H-5), 7.32-7.35 (m, 1H, H-7), 8.11-8.13 (m, 1H, H-4), 8.22 (s, 1H, azometin-CH), 10.11 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.41 (s, 1H, indol-NH)

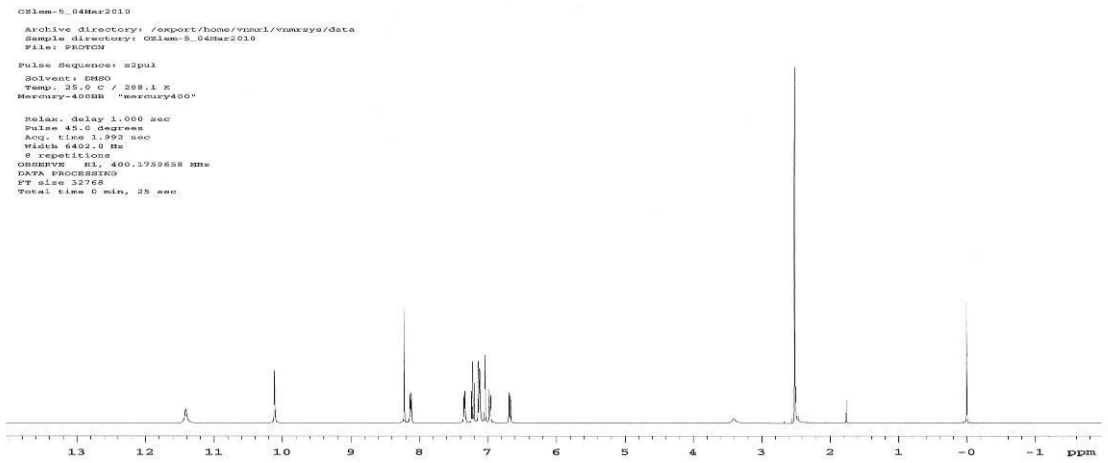
^{13}C -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm 12.25, 108.66, 110.63, 111.12, 111.49, 117.27, 120.62, 121.07, 122.09, 126.05, 131.34, 134.45, 136.35, 136.62, 137.88, 148.32



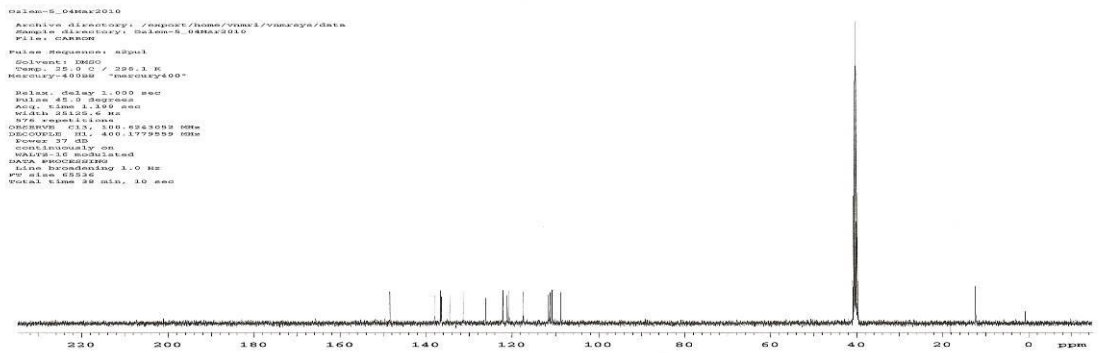
Şekil 58. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



Şekil 59. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon IR Spektrumu

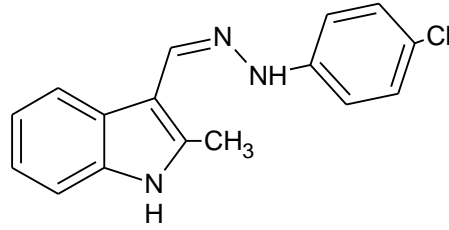


Şekil 60. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 61. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.1.4. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon



Şekil 62. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 227,5 mg (1.3 mmol) 4-klorofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutulularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:%64,48)

Elemental Analiz $C_{16}H_{14}N_3Cl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67,73	4,94	14,82
Sonuç :	66,89	4,69	14,46

Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 284 (M+1,% 100), 286 (M+1+2,% 34)

IR Spektrumu (KBr Disk) cm^{-1}

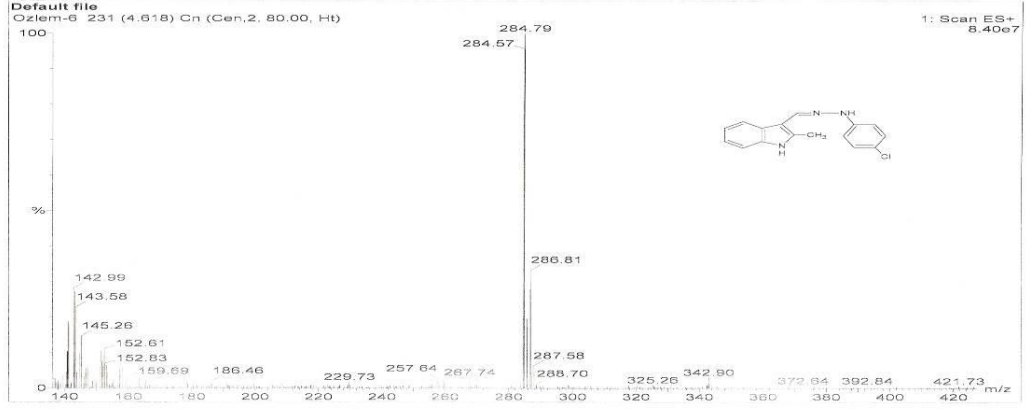
1595 C = N (azometin) gerilim bandı, 3379 N – H gerilim bandı

1H -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm

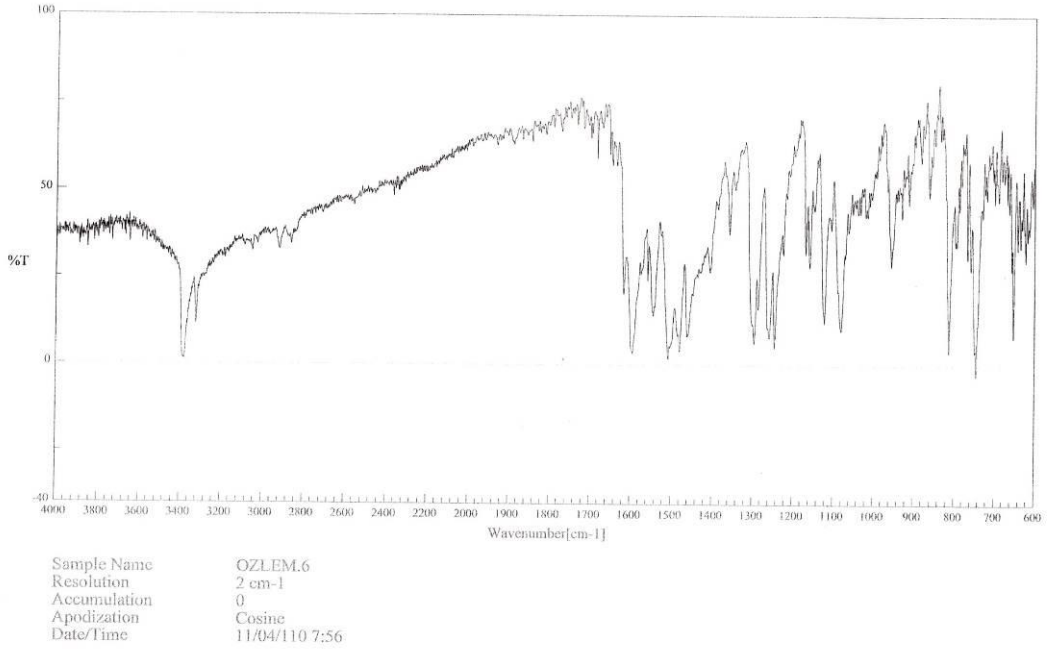
2.50 (s, 3H, CH₃), 7.02 (d, 2H, $J_o=8.8$ Hz, H-2'-6'), 7.09-7.11 (m, 2H, H-5-6), 7.23 (d, 2H, $J_o=8.8$ Hz, H-3'-5'), 7.30-7.33 (m, 1H, H-7), 8.10-8.12 (m, 1H, H-4) 8.17 (s, 1H, azometin-CH), 9.95 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.31 (s, 1H, indol-NH)

^{13}C -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm

11.44, 107.97, 110.63, 112.50, 119.77, 120.25, 120.39, 121.26, 125.25, 128.74, 135.25, 135.52, 136.77, 145.03



Şekil 63. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehyt (4-klorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



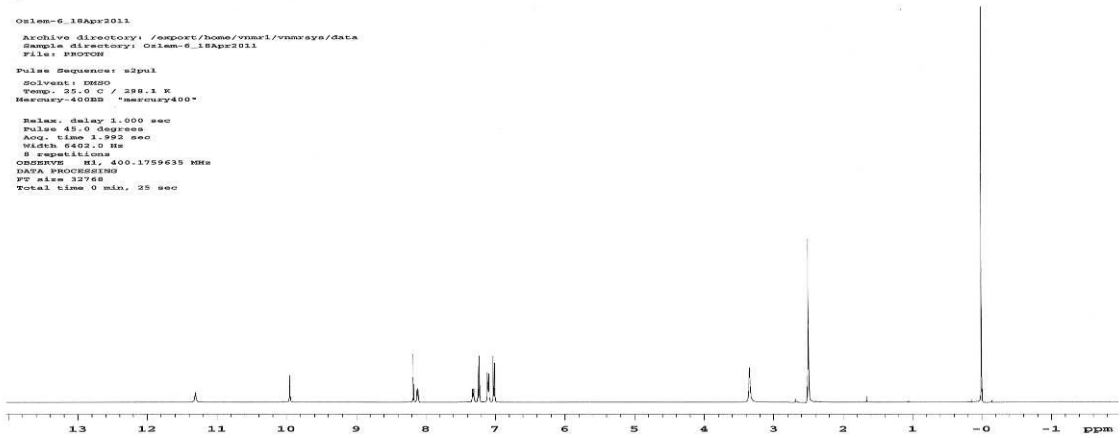
Şekil 64. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehyt (4-klorofenil) hidrazon IR Spektrumu

```

Oslem-6_18Apr2011
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrswa/data
Sample directory: Oslem-6_18Apr2011
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Temp: 25.0 C / 298.1 K
Nucleus: 1H
P1: 1.000 sec
Pulse: 45.0 degrees
Acq. time: 1.992 sec
Width: 6422.0 Hz
SFO: 400.146353 MHz
REPEATS: 8
OBSERVE: H1, 400.1759635 MHz
DATA PROCESSING
FT time: 32768
Total time: 0 min, 25 sec

```



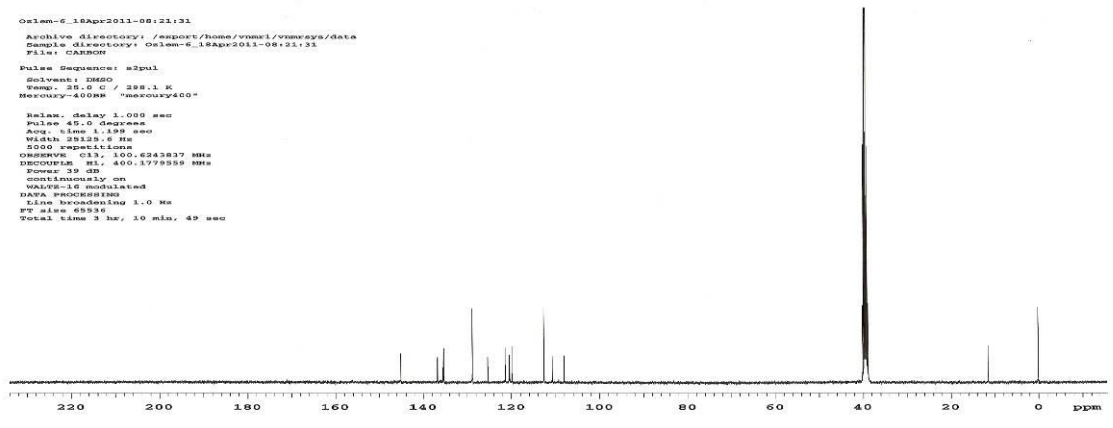
Şekil 65. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu

```

Oslem-6_18Apr2011-08:21:31
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrswa/data
Sample directory: Oslem-6_18Apr2011-08:21:31
File: CARBON

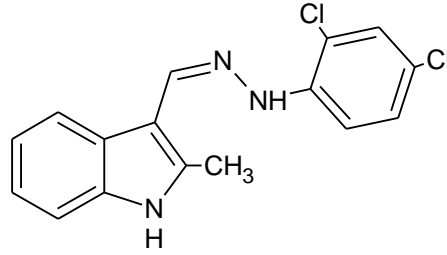
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Temp: 25.0 C / 298.1 K
Nucleus: 13C
P1: 1.000 sec
Pulse: 45.0 degrees
Acq. time: 1.198 sec
Width: 25125.6 Hz
SFO: 100.6243817 MHz
REPEATS: 5000
OBSERVE: C13, 100.6243817 MHz
DECOUPLE: H1, 400.1779859 MHz
Pulse: 30 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening: 1.0 Hz
FT time: 65936
Total time: 3 hr, 10 min, 49 sec

```



Şekil 66. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.1.5. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon



Şekil 67. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 277,6 mg (1.3 mmol) 2,4-diklorofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutulularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim : %70,36)

Elemental Analiz $C_{16}H_{13}N_3Cl_2$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60,38	4,09	13,21
Sonuç :	59,89	4,16	13,00

Kütle Spektromu m/z (ESI) : 318 (M+H, %100), 320 (M+H+2, %65), 322 (M+H+4, %13)

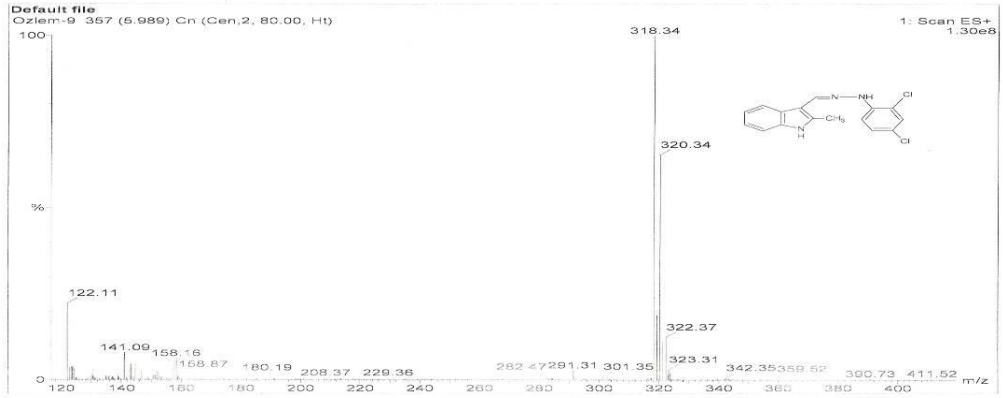
IR Spektromu (KBr Disk) cm^{-1}

1594 C = N (azometin) gerilim bandı, 3380 N – H gerilim bandı

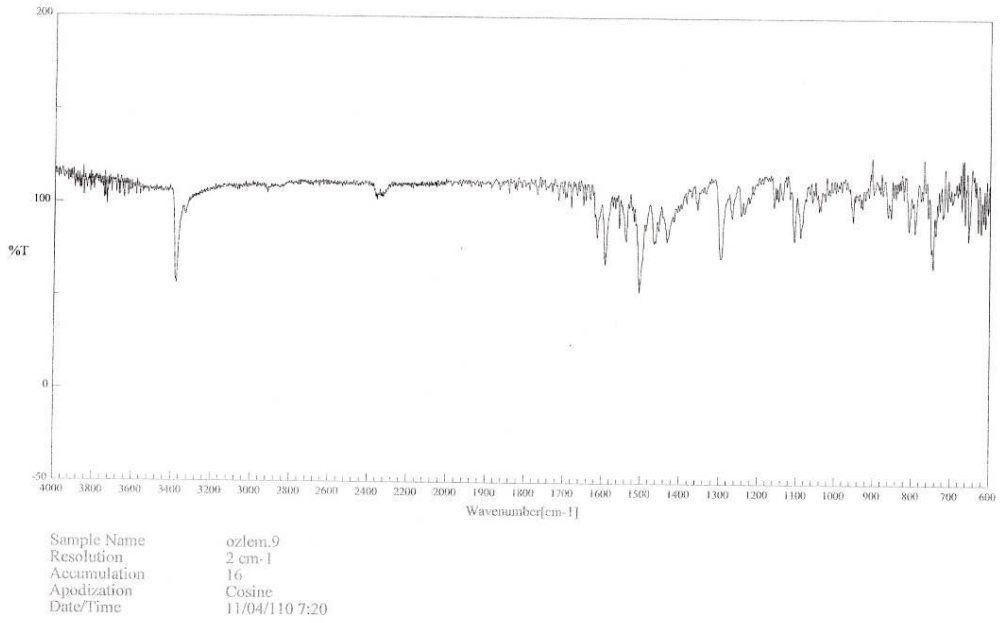
1H -NMR Spektromu (d_6 -DMSO) δ ppm

2.52 (s, 3H, CH₃), 7.11-7.14 (m, 2H, H-5-6), 7.33-7.36 (m, 1H, H-7), 7.42 (d, 1H, $J_m=2$ Hz, H-3'), 7.52 (d, 2H, $J_o=8.8$ Hz, H-5',6'), 8.12-8.14 (m,1H,H-4), 8.64 (s, 1H, azometin-CH), 9.45 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.38 (s, 1H, indol-NH)

^{13}C -NMR Spektromu (d_6 -DMSO) δ ppm 12.2, 108.6, 111.5, 114.5, 116.5, 120.8, 121.1, 121.2, 122.2, 125.9, 128,8, 129.1, 136.4, 138.9, 140.1, 141.9



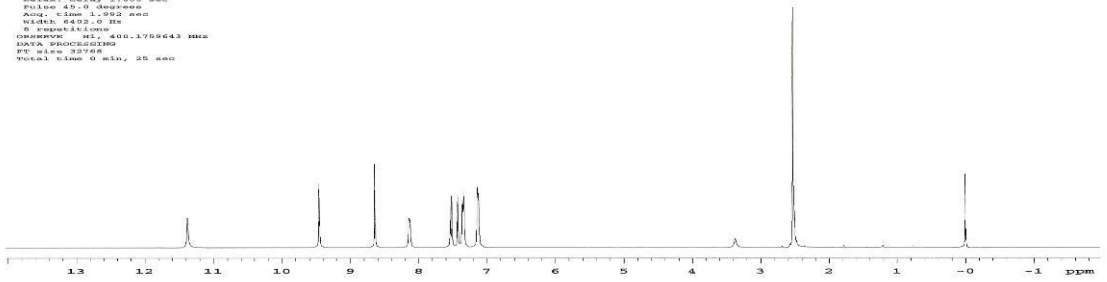
Şekil 68. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



Şekil 69. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon IR Spektrumu

```
Oslem-9_04Mar2010
Archive directory: /export/home/vmar1/vmar05s/data
Sample directory: Oslem-9_04Mar2010
File: PROTON

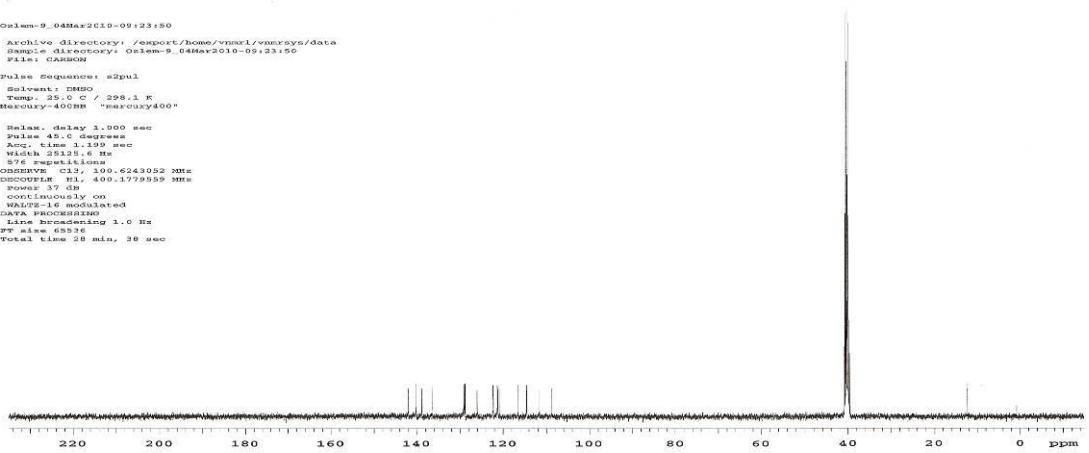
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Temp: 25.0 C / 298.1 K
Nuc1: 1H
P1: 12.000 nsec
Pulse delay: 3.000 sec
Pulse: 42.0 nsec
Acq. time: 1.952 sec
NUC1: 400.146 MHz
S: 8
Sweep: 1.000 Hz
DATA PROCESSING
FT file: 3768
Total time: 0 min, 25 sec
```



Şekil 70. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu

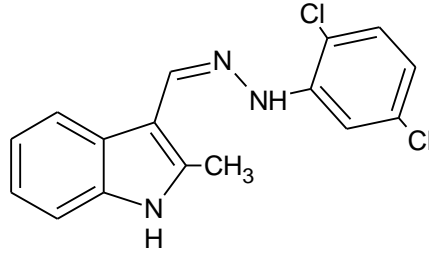
```
Oslem-9_04Mar2010-09:23:50
Archive directory: /export/home/vmar1/vmar05s/data
Sample directory: Oslem-9_04Mar2010-09:23:50
File: CARBON

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Temp: 25.0 C / 298.1 K
Nuc1: 13C
P1: 12.000 nsec
Pulse delay: 3.000 sec
Pulse: 42.0 nsec
Acq. time: 1.199 sec
NUC1: 100.626 MHz
S: 576
Sweep: 1.000 Hz
DATA PROCESSING
FT file: 40516
Total time: 28 min, 26 sec
```



Şekil 71. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

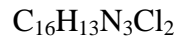
5.1.1.6. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon



Şekil 72. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 277,6 mg (1.3 mmol) 2,5-diklorofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim: %60,31)

Elemental Analiz



	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60,38	4,09	13,21
Sonuç :	60,21	4,26	13,12

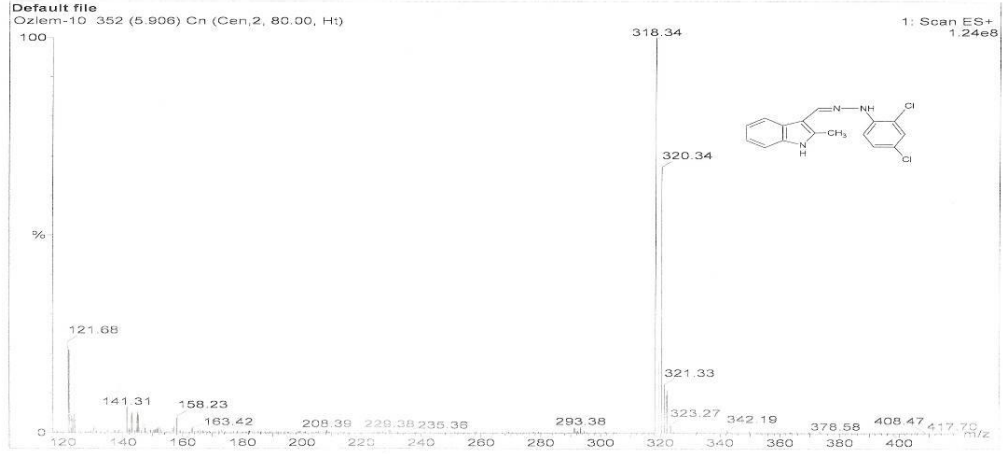
Kütle Spektromu m/z (ESI) : 318 (M+H, %100), 320 (M+H+2, %68), (M+H+4, %12)

IR Spektromu (KBr Disk) cm^{-1}

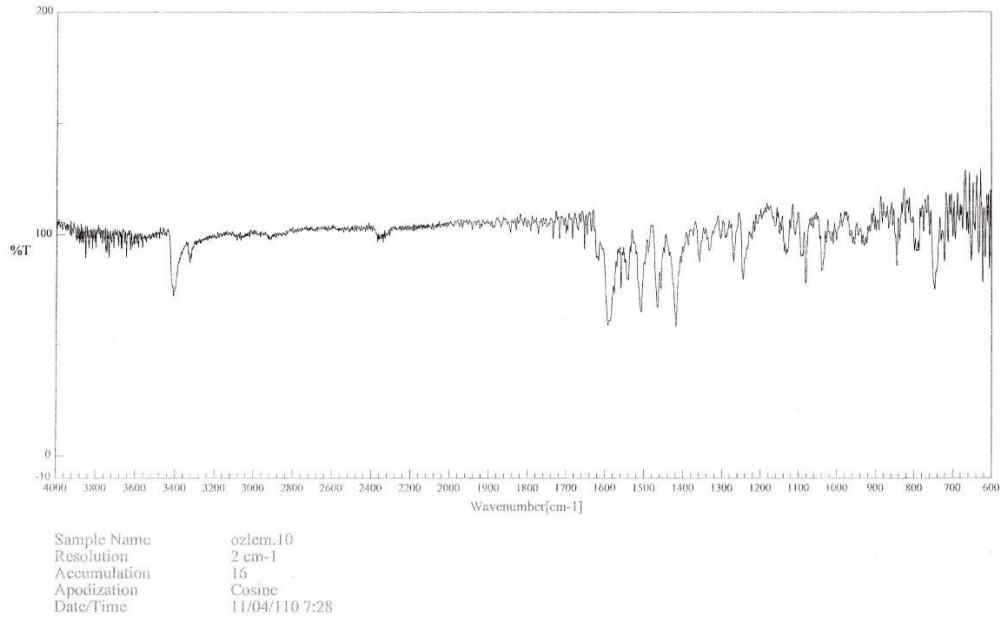
1591 C = N (azometin) gerilim bandı, 3408 N – H gerilim bandı

1H -NMR Spektromu (d_6 -DMSO) δ ppm 2.54 (s, 3H, CH_3), 6.74 (dd, 1H, $J_o=8.4$ $J_m=2.4$ H-4'), 7.14-7.15 (m, 2H, H-5-6), 7.32-7.37 (m, 2H, H-3',7), 7.46 (d, 1H, $J_m=2$ Hz, H-6'), 8.09-8.11 (m, 1H, H-4), 8.68 (s, 1H, azometin-CH), 9.59 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.42 (s, 1H, indol-NH)

^{13}C -NMR Spektromu (d_6 -DMSO) δ ppm 12.24, 108.51, 111.61, 112.62, 114.65, 117.91, 120.8, 120.91, 122.26, 125.92, 131.23, 133.43, 136.42, 139.20, 140.74, 143.76

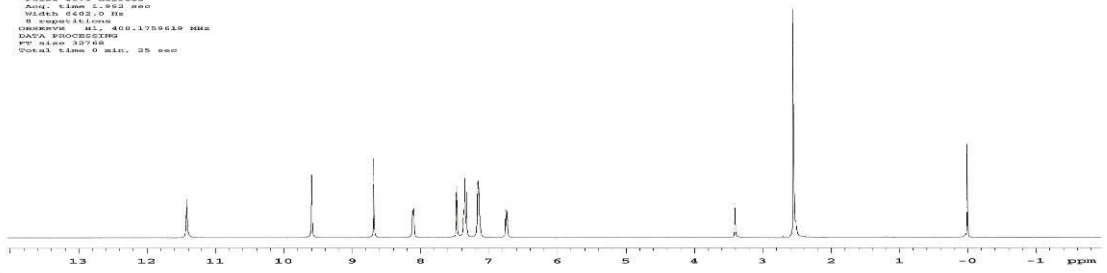


Şekil 73. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



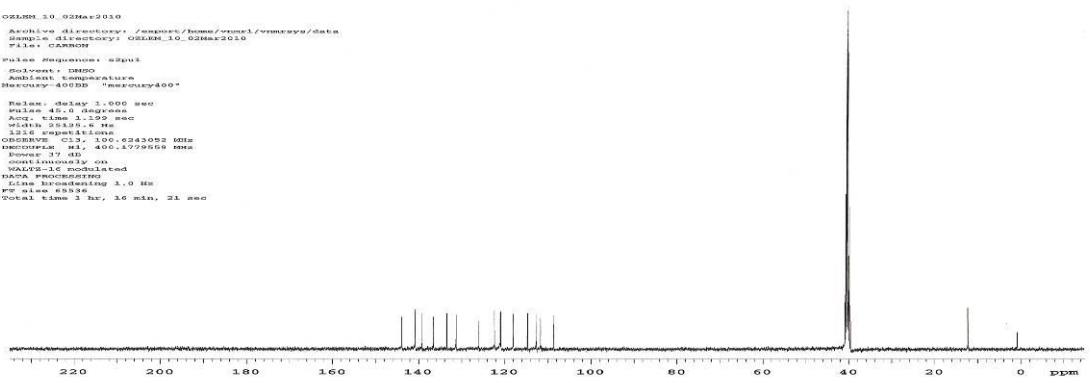
Şekil 74. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon IR Spektrumu

```
OSLEM-10_02tae2010
Archive directory: /export/home/ramel/ramelnyx/data
Sample directory: OSLEM-10_02tae2010
File: 000000
Pulse Sequence: zgpg3
Solvent: DMSO
Acquisition temperature
Frequency: 400MH "magnety400"
Relax. delay: 3.000 sec
Pulse 45.0 deg
Acq. time: 1.392 sec
Width: 6400.0 Hz
SFO: 400.146
OBSERVE: H1, 400.145649 MHz
DATA PROCESSING
PC: 0100 30768
Total time: 0 min, 20 sec
```



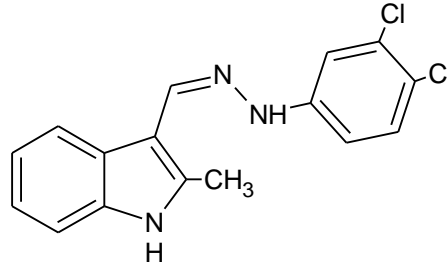
Şekil 75. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu

```
OSLEM-10_02tae2010
Archive directory: /export/home/ramel/ramelnyx/data
Sample directory: OSLEM-10_02tae2010
File: 000000
Pulse Sequence: zgpg3
Solvent: DMSO
Acquisition temperature
Frequency: 400MH "magnety400"
Relax. delay: 3.000 sec
Pulse 45.0 deg
Acq. time: 1.199 sec
Width: 6400.0 Hz
SFO: 400.146
OBSERVE: C13, 100.628002 MHz
INOCHEM: H1, 400.145649 MHz
Pulse: 17 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
PC: 0100 60836
Total time: 3 hr, 16 min, 21 sec
```



Şekil 76. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.1.7. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon



Şekil 77. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü
159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 277,6 mg (1.3 mmol) 3,4-diklorofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutulularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:%90,14)

Elemental Analiz $C_{16}H_{13}N_3Cl_2 \cdot 0,25H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	59,55	4,21	13,02
Sonuç :	60,34	4,16	13,13

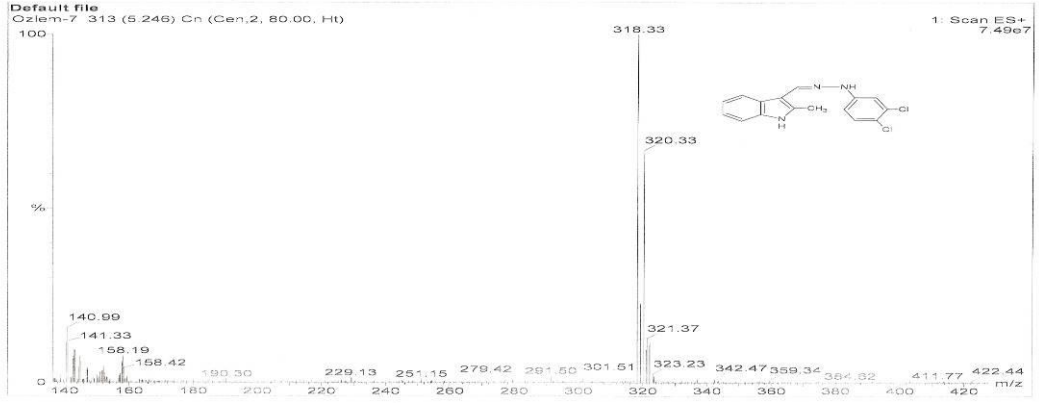
Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 318 (M+H, %100), 320 (M+H+2, %66), 322 (M+H+4, %12)

IR Spektrumu (KBr Disk) cm^{-1}

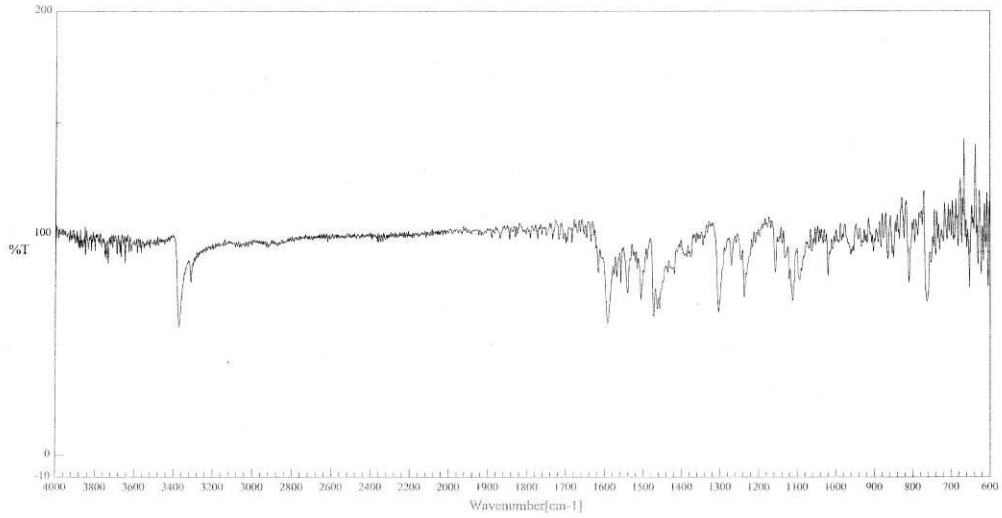
1592 C = N (azometin) gerilim bandı, 3371 N – H gerilim bandı

1H -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm 2.53 (s, 3H, CH_3), 6.99 (dd, 1H, $J_o=8.4$ Hz, $J_m=2$ Hz, H-6'), 7.11-7.16 (m, 2H, H-5,6), 7.20 (d, 1H, $J_m=2.4$ Hz, H-2'), 7.33-7.36 (m, 1H, H-7), 7.41 (d, 1H, $J_o=9.2$ Hz, H-5'), 8.12-8.14 (m, 1H, H-4), 8.23 (s, 1H, azometin-CH), 10.17 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.36 (s. 1H, indol-NH)

^{13}C -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm 11.51, 107.80, 110.77, 111.49, 111.93, 117.70, 119.98, 120.34, 121.42, 125.27, 130.79, 131.44, 135.60, 136.52, 137.48, 146.10



Şekil 78. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



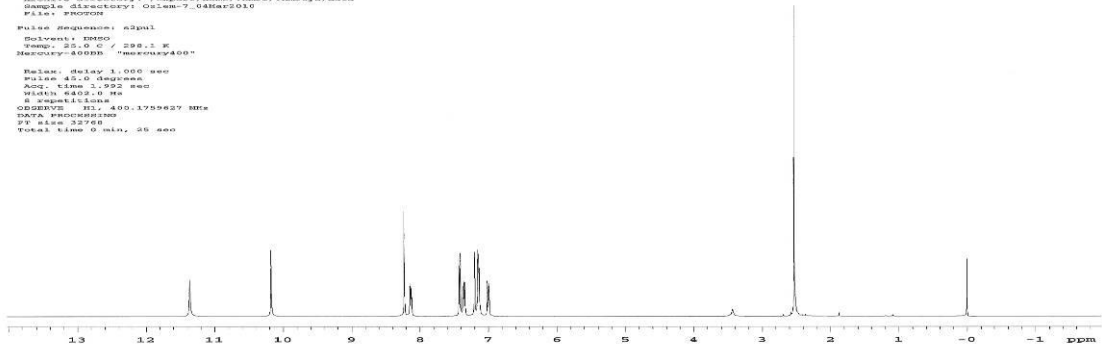
Sample Name OZLEM.7
Resolution 2 cm-1
Accumulation 0
Apodization Cosine
Date/Time 11/04/110 8:04

Şekil 79. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon IR Spektrumu

```

Ozlem-7_04Mar2010
Acquire directory: /export/home/vms1/vmsnyc/data
Sample directory: Ozlem-7_04Mar2010
File: F00000
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: DMSO
Temp: 30.0 C / 298.1 K
Nuc1: 1H
P1: 1.000 sec
P1 DELTA: 45.000 sec
Acq. time: 1.992 sec
SFO: 400.146300 MHz
F2: 400.146300 MHz
OBSERVE: H1: 400.175527 MHz
DATA PROCESSING
PC FILE: 00000
Total time: 0 min, 26 sec

```

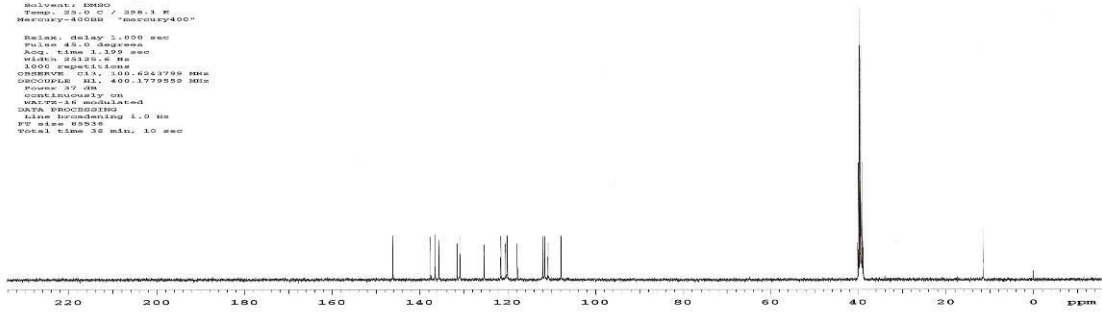


Şekil 80. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon ¹H-NMR spektrumu

```

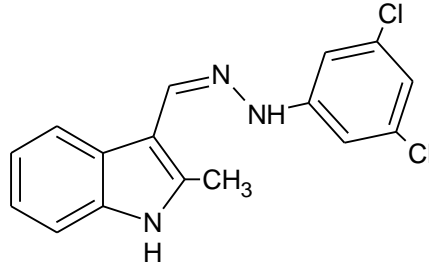
Ozlem-7_04Mar2010-10:21:53
Acquire directory: /export/home/vms1/vmsnyc/data
Sample directory: Ozlem-7_04Mar2010-10:21:53
File: F00000
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: DMSO
Temp: 30.0 C / 298.1 K
Nuc1: 13C
P1: 1.000 sec
P1 DELTA: 45.000 sec
Acq. time: 1.992 sec
SFO: 100.626179 MHz
F2: 100.626179 MHz
OBSERVE: C13: 100.626179 MHz
DSCOUPL: H1: 400.177555 MHz
Pulse: 3V, 10n
CONTINUOUSLY ON
MAGNET: 10, modulated
DATA PROCESSING
PC FILE: 00000
Total time: 33 min, 10 sec

```



Şekil 81. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,4diklorofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.1.8. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon



Şekil 82. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü
159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 277,6 mg (1.3 mmol) 3,5-diklorofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutulularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:%91)

Elemental Analiz $C_{16}H_{13}N_3Cl_2$.

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60,38	4,09	13,21
Sonuç :	60,36	4,19	13,17

Kütle Spektromu m/z (ESI) : 318 (M+H, %100), 320 (M+H+2, %63), 322 (M+H+4, %12)

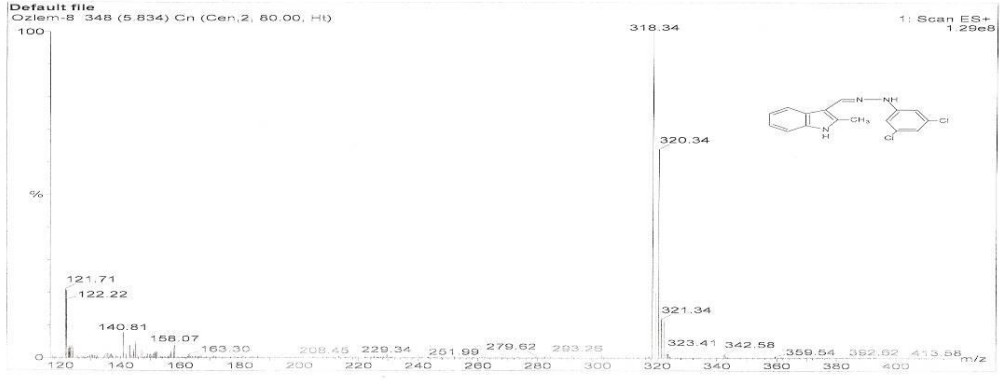
IR Spektromu (KBr Disk) cm^{-1}

1586 C = N (azometin) gerilim bandı, 3406 N – H gerilim bandı

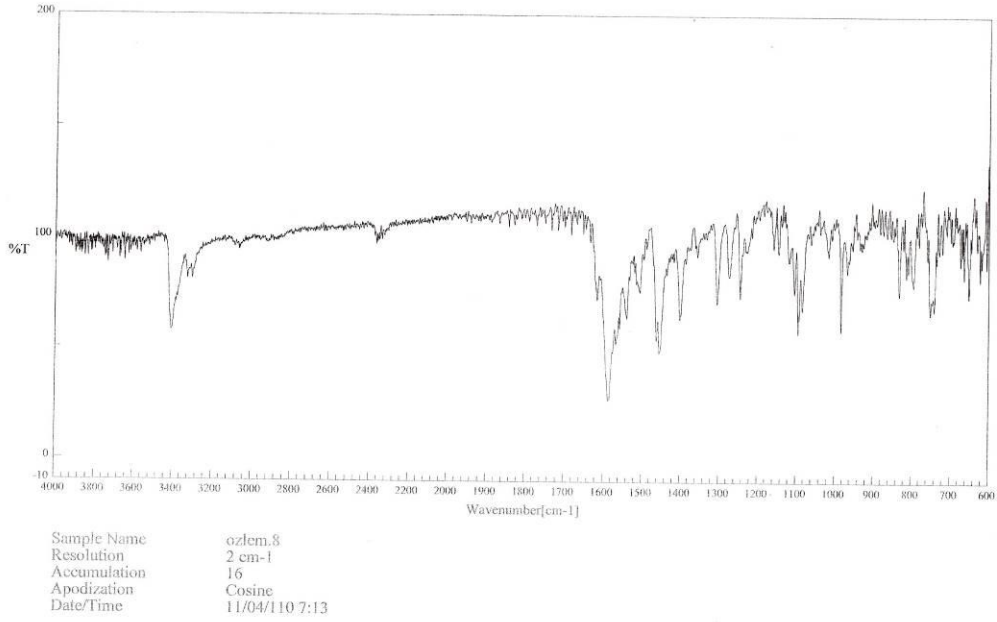
1H -NMR Spektromu (d_6 -DMSO) δ ppm

2.51 (s, 3H, CH₃), 6.75 (s, 1H, H-4'), 6.95 (d, 2H, J_m=1.2 Hz, H-2'-6'), 7.12-7.14 (m, 2H, H-5-6), 7.33-7.35 (m, 1H, H-7), 8.06-8.08, (m, 1H, H-4), 8.20 (s, 1H, azometin-CH), 10.28 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.38 (s, 1H, indol-NH)

^{13}C -NMR Spektromu (d_6 -DMSO) δ ppm 12.26, 108.35, 109.93, 111.56, 116.42, 120.8, 120.93, 122.23, 125.95, 135.28, 136.31, 137.94, 138.63, 148.82



Şekil 83. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu

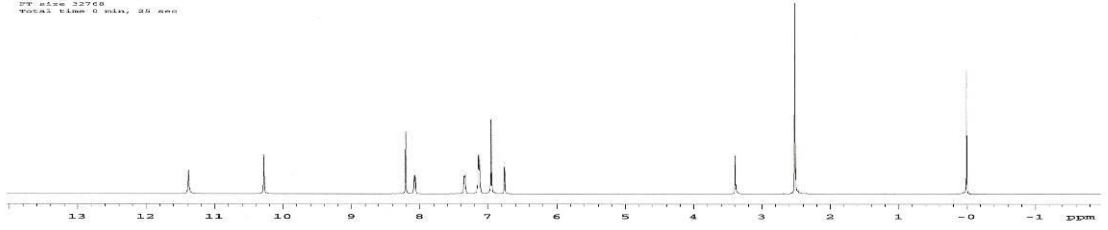


Şekil 84. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon IR Spektrumu


```

Ozlem-0_03Mar2010
Archive directory: /export/home/ramel/ramelnya/data
Sample directory: Ozlem-0_03Mar2010
File: smp001
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: DMSO
Temp: 22.0 C / 294.1 K
Nucleus: 13C
P1: 12.000
P1 delay: 1.000 sec
Pulse: 15.0 degrees
Acq. time: 1.392 sec
RG: 640.0 Hz
SFO: 101.625 MHz
NUC1: 13C
NUC2: 1H
PC: 1.000
Total time: 0 min, 22 sec

```

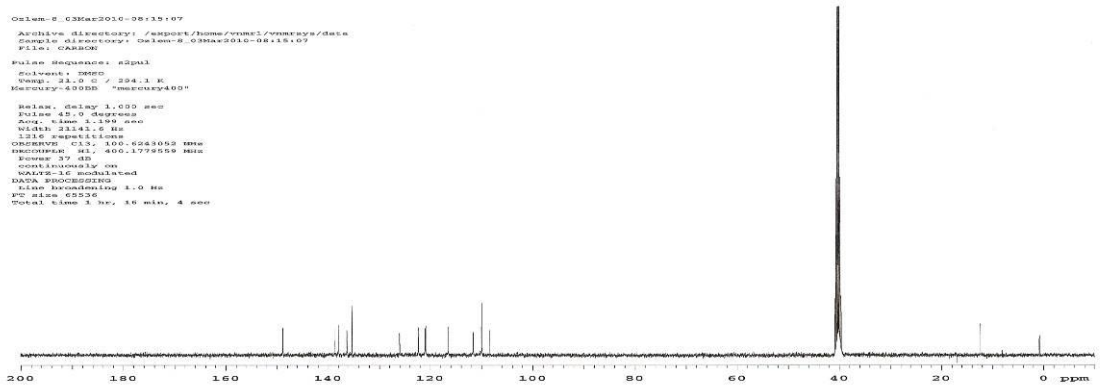


Şekil 85. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu

```

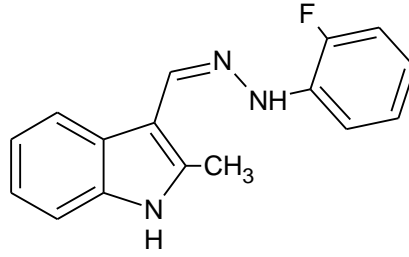
Ozlem-0_03Mar2010-0613107
Archive directory: /export/home/ramel/ramelnya/data
Sample directory: Ozlem-0_03Mar2010-0613107
File: CARBON
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: DMSO
Temp: 22.0 C / 294.1 K
Nucleus: 13C
P1: 12.000
P1 delay: 1.000 sec
Pulse: 15.0 degrees
Acq. time: 1.392 sec
RG: 640.0 Hz
SFO: 101.625 MHz
NUC1: 13C
NUC2: 1H
PC: 1.000
Total time: 1 hr, 16 min, 4 sec

```



Şekil 86. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

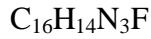
5.1.1.9. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon



Şekil 87. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 211,4 mg (1.3 mmol) 2-florofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:% 60,90)

Elemental Analiz



	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60,38	4,09	13,21
Sonuç :	60,21	4,26	13,12

Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 268 (M+1 %100)

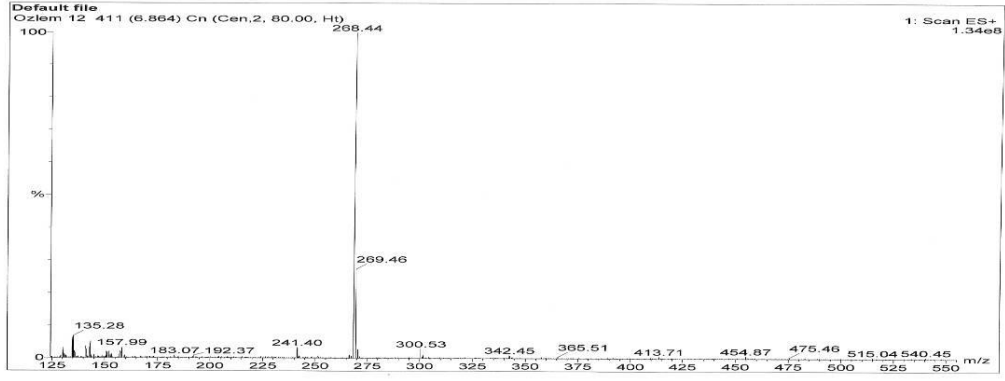
IR Spektrumu (KBr Disk) cm^{-1}

1620 C = N (azometin) gerilim bandı, 3376 N – H gerilim bandı

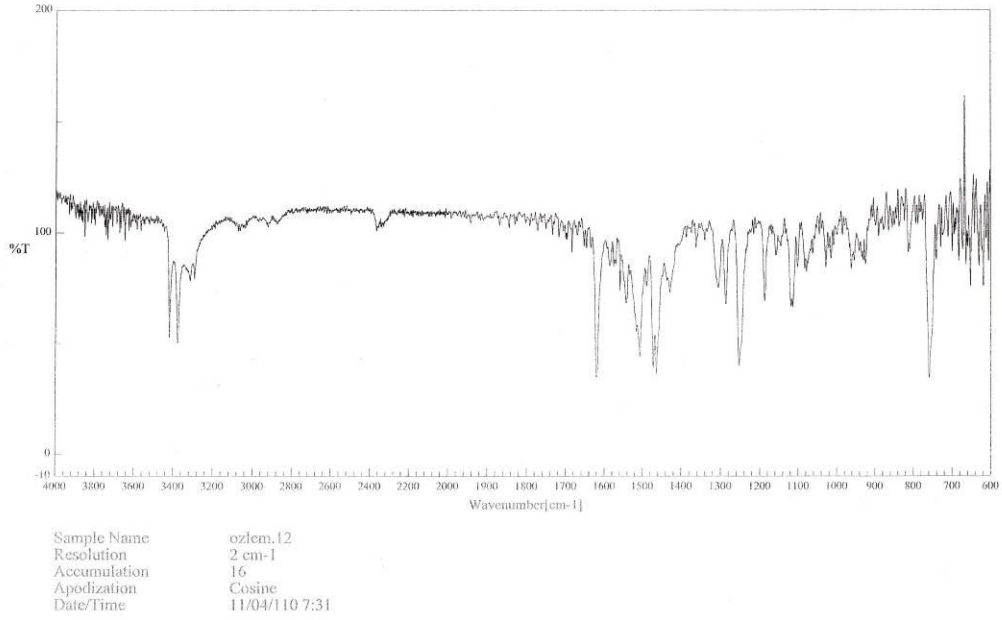
1H -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm

2.57 (s, 3H, CH₃), 6.67-6.68 (m, 1H, H-4'), 7.08-7.15 (m, 4H, H-5,6,3',6'), 7.32-7.34 (m, 1H,H-7), 7.49 (t, 1H, J_o=8Hz, H-5'), 8.14-8.17 (m, 1H, H-4), 8.47 (s, 1H, azometin-CH), 9.63 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.42 (s, 1H, indol-NH)

^{13}C -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm 12.21, 108.83, 111.46, 113.61, 115.38, 117.63, 120.61, 121.26, 122.06, 125.69, 126.01, 135.13, 136.38, 138.13, 148.37, 150.73

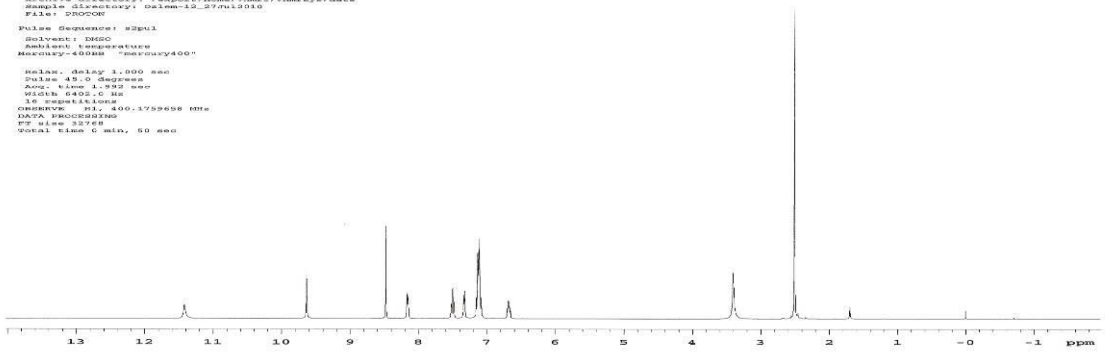


Şekil 88. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



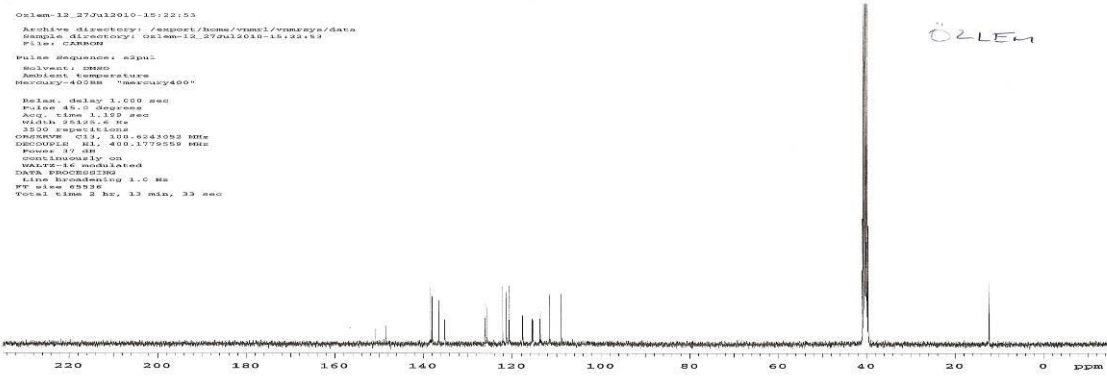
Şekil 89. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon IR Spektrumu

```
Ozlem-12_27012010
Acquire directory: /export/home/vms1/vmsraya/data
Sample directory: Ozlem-12_27012010
File: 00000
Pulse Sequence: zgpg1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Recovery: 40000 "marussy400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 4421.0 Hz
15 Scans
ORIGIN: F1, 400.175568 MHz
DATA PROCESSING
F2 line 30768
Total time 5 min, 50 sec
```



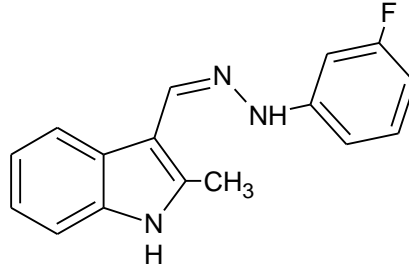
Şekil 90. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu

```
Ozlem-12_27012010-15:22:53
Acquire directory: /export/home/vms1/vmsraya/data
Sample directory: Ozlem-12_27012010-15:22:53
File: 00000
Pulse Sequence: zgpg1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Recovery: 40000 "marussy400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.150 sec
Width 6544.0 Hz
320 Scans
ORIGIN: F1, 300.624202 MHz
DECOUPLE: H1, 400.175559 MHz
Pulse 17 Hz
Continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
F2 line 62320
Total time 2 hr, 13 min, 33 sec
```



Şekil 91. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.1.10. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon



Şekil 92. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 211,4 mg (1.3 mmol) 3-florofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:%99,70)

Elemental Analiz $C_{16}H_{14}N_3F \cdot 0,45H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	69,77	5,45	15,25
Sonuç :	70,05	5,28	14,98

Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 268 (M+1 %100)

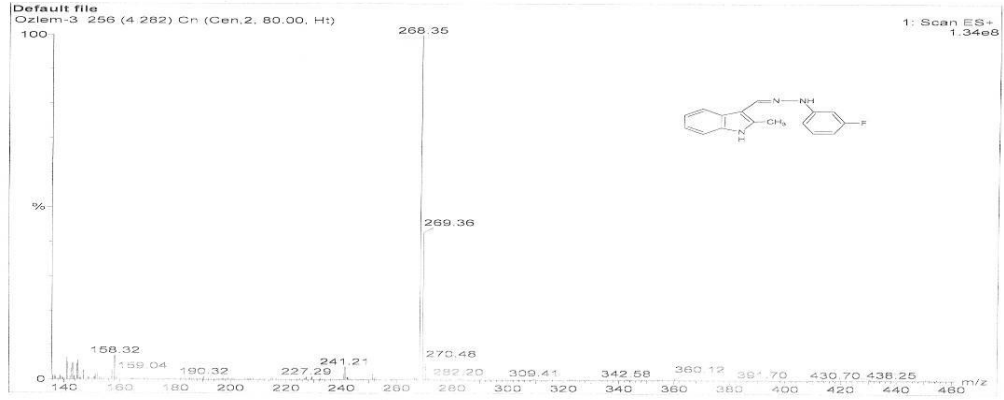
IR Spektrumu (KBr Disk) cm^{-1}

1610 C = N (azometin) gerilim bandı, 3382 N – H gerilim bandı

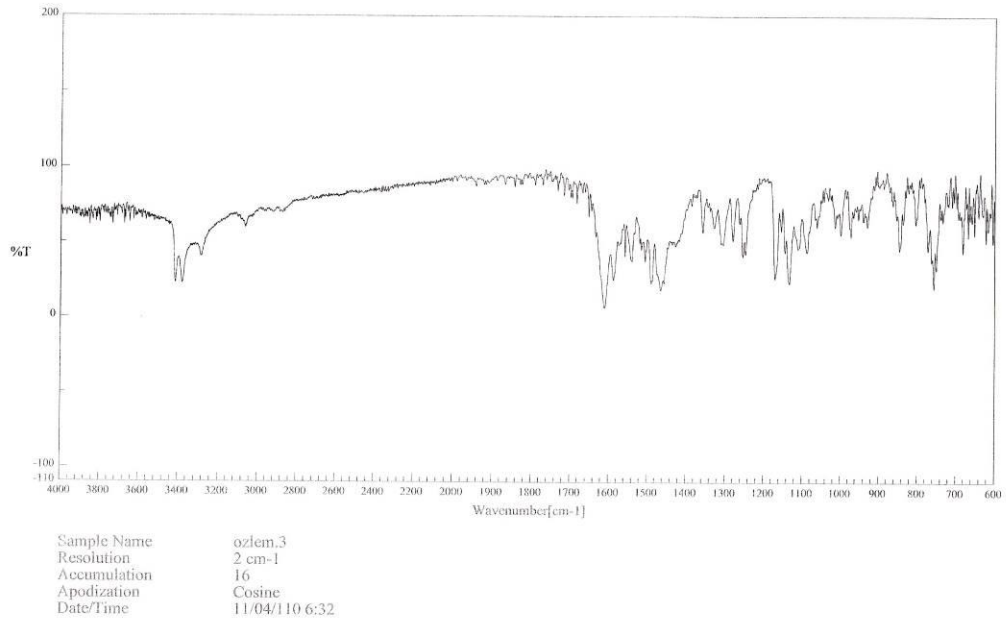
1H -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm

2.50 (s, 3H, CH_3), 6.44 (t, 1H, $J_o=8Hz$, H-5'), 6.77-6.81 (m, 2H, H-2',4'), 7.09-7.34 (m, 4H, H-5,6,7,6'), 8.10-8.13 (m, 1H, H-4), 8.19 (s,1H,azometin-CH), 10.11 (s,1H,hidrazin-NH), 11.40 (s,1H,indol-NH)

^{13}C -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm 11.45, 97.40, 103.14, 107.35, 107.89, 110.69, 119.84, 120.34, 121.29, 125.25, 130.47, 135.56, 137.03, 148.09, 162.21, 164.59

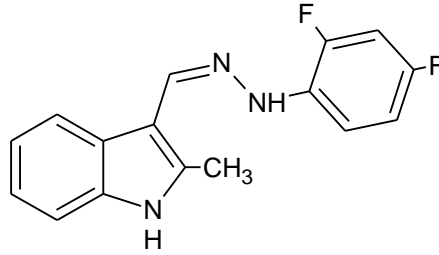


Şekil 93. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



Şekil 94. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon IR Spektrumu

5.1.1.11. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon



Şekil 97. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü
159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 234,8 mg (1.3 mmol) 2,4-diflorofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutulularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:%51,74)

Elemental Analiz $C_{16}H_{13}N_3F_2 \cdot 0,45C_2H_5OH \cdot 0,45H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	64,61	5,32	13,37
Sonuç :	64,72	4,64	13,01

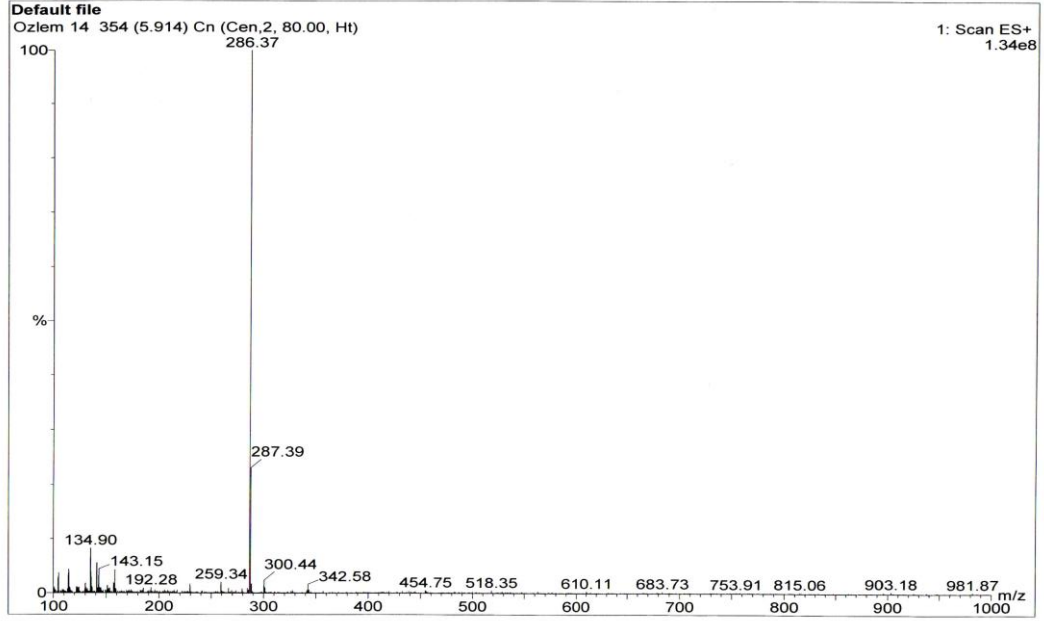
Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 286 (M+1 %100)

IR Spektrumu (KBr Disk) cm^{-1}

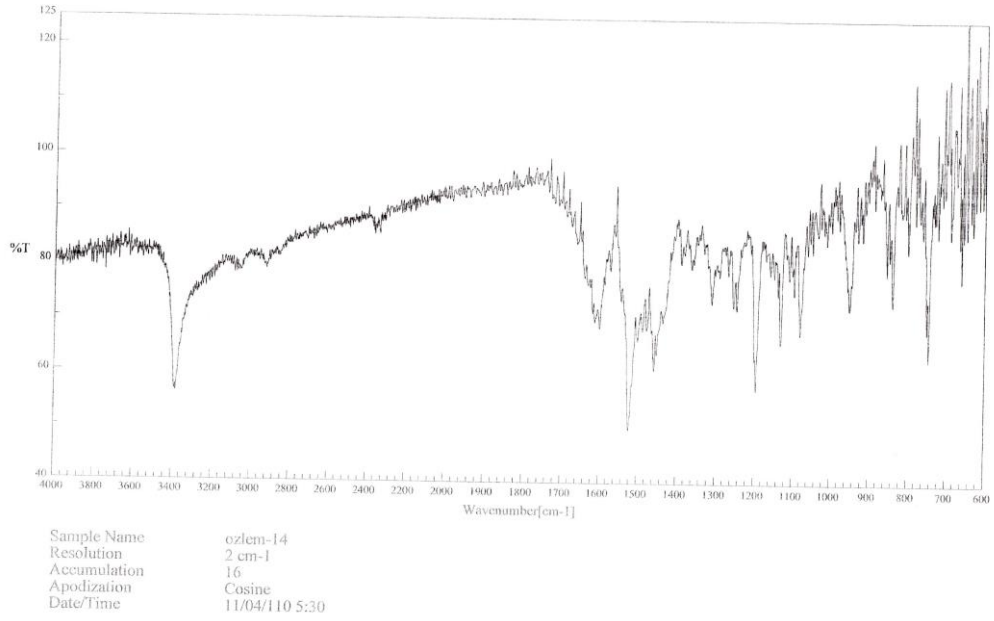
1600 C = N (azometin) gerilim bandı, 3382 N – H gerilim bandı

1H -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm

2.52 (s, 3H, CH_3), 7.02-7.20 (m, 4H, H-5,6,3',6'), 7.32-7.34 (m, 1H, H-7), 7.43-7.49 (m, 1H, H-5'), 8.12-8.14 (m, 1H, H-4), 8.45 (s, 1H, azometin-CH), 9.56 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.32 (s, 1H, indol-NH)



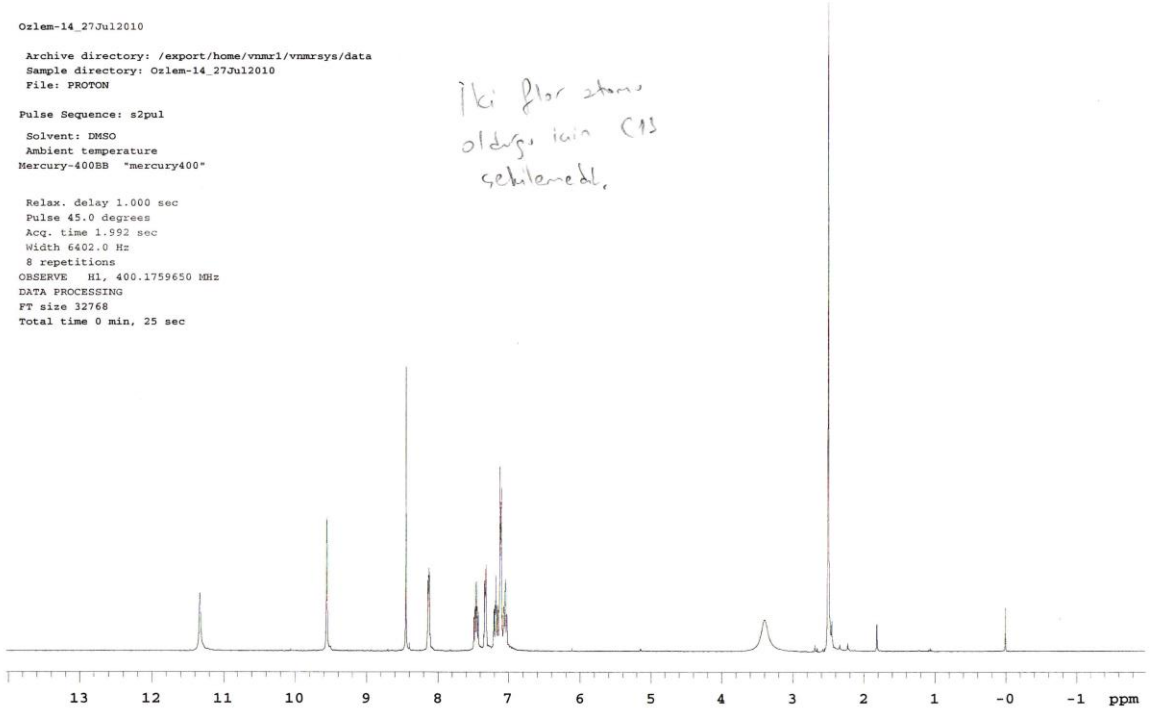
Şekil 98. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



Şekil 99. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon IR Spektrumu

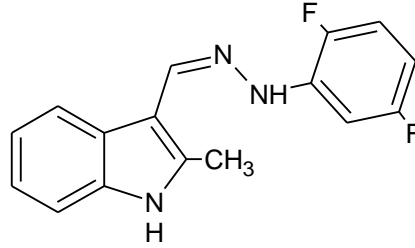
Ozlem-14_27Jul2010
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: Ozlem-14_27Jul2010
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.592 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759650 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

İki flor atomu
olduğu için C13
seklemedi.



Şekil 100. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu

5.1.1.13. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon



Şekil 101. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 234,8 mg (1.3 mmol) 2,4-diflorofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutulularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:%46,80)

Elemental Analiz	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ F ₂		
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67,37	4,56	14,74
Sonuc :	66,86	4,52	13,94

Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 286 (M+1 %100)

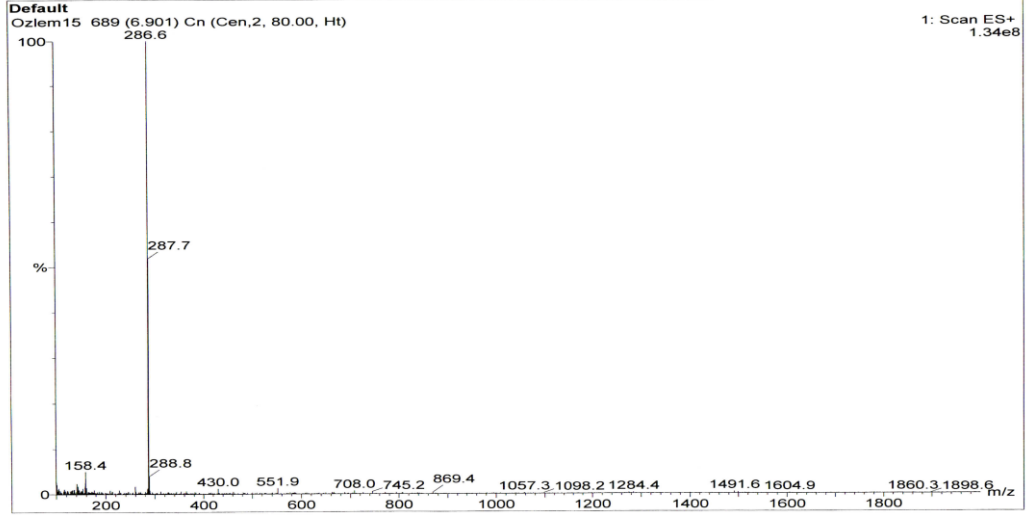
IR Spektrumu (KBr Disk) cm⁻¹

1634 C = N (azometin) gerilim bandı, 3407 N – H gerilim bandı

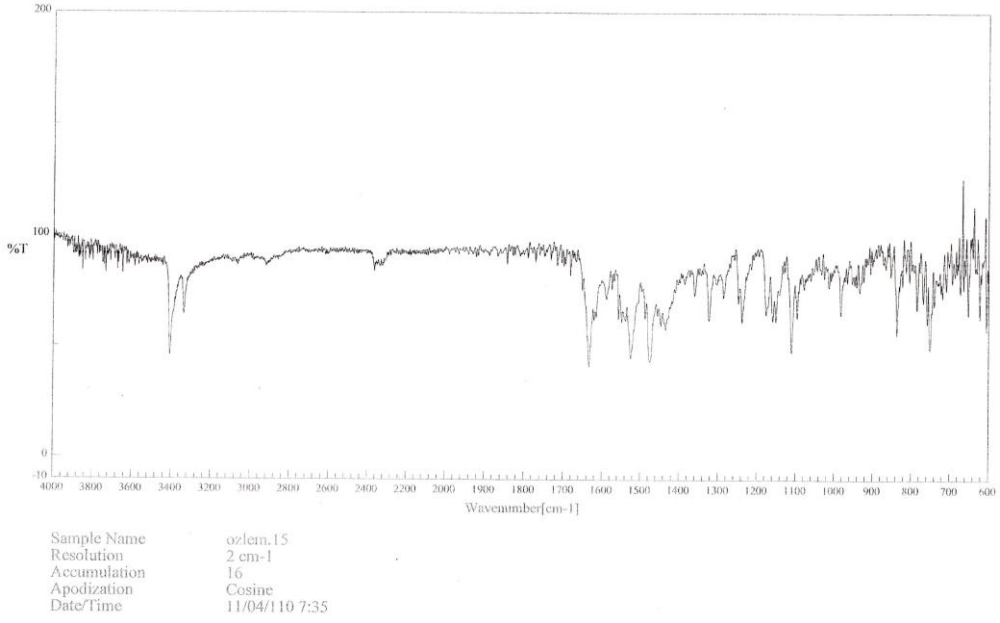
¹H-NMR Spektrumu (d₆-DMSO) δ ppm

2.54 (s, 3H, CH₃), 6.44 (m, 1H, H-6'), 7.10-7.18 (m, 4H, H-5,6,3',4'), 7.32-7.35 (m, 1H, H-7), 8.09-8.11 (m, 1H, H-4), 8.49 (s, 1H, azometin-CH), 9.93 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.40 (s, 1H, indol-NH)

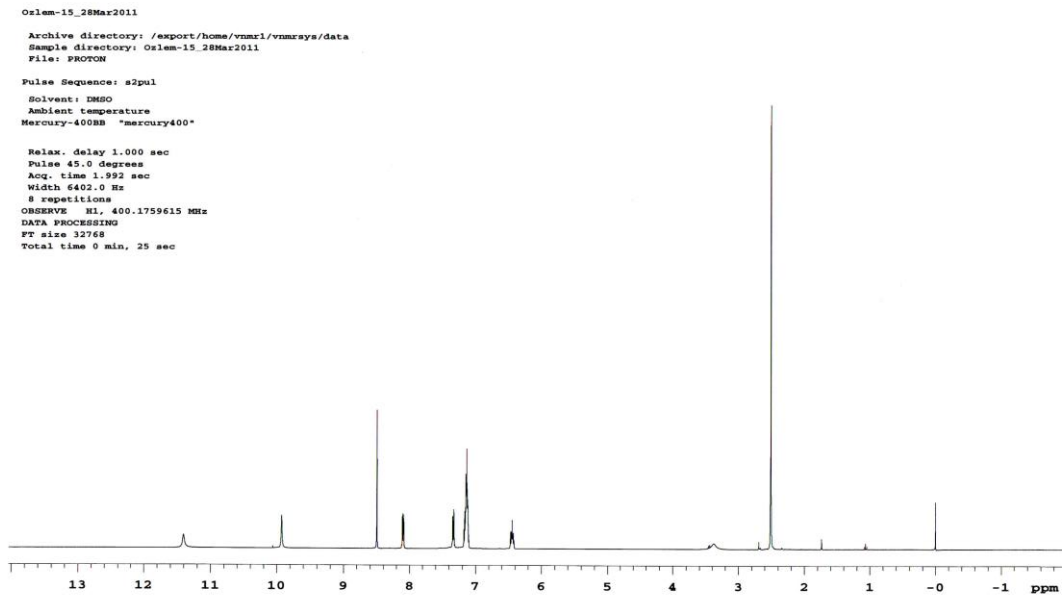
¹³C-NMR Spektrumu (d₆-DMSO) δ ppm 12.2, 99.8, 102.6, 108.6, 111.5, 116.3, 120.9, 122.2, 125.9, 136.4, 136.6, 139.5, 144.6, 146.9, 158.9, 161.2



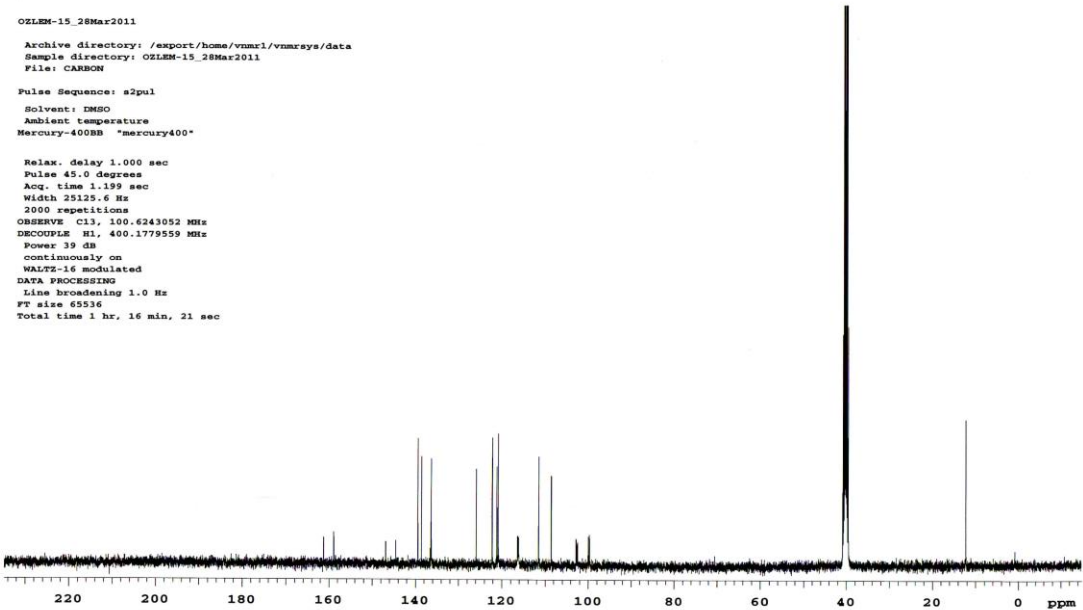
Şekil 102. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



Şekil 103. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon IR Spektrumu

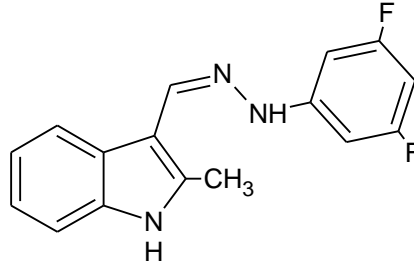


Şekil 104. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 105. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.1.14. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon



Şekil 106. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 234,8 mg (1.3 mmol) 3,5-diflorofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:%57,93)

Elemental Analiz $C_{16}H_{13}N_3F_2 \cdot 0,45H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65,50	4,77	14,32
Sonuç :	65,82	4,54	14,30

Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 286 (M+1 %100)

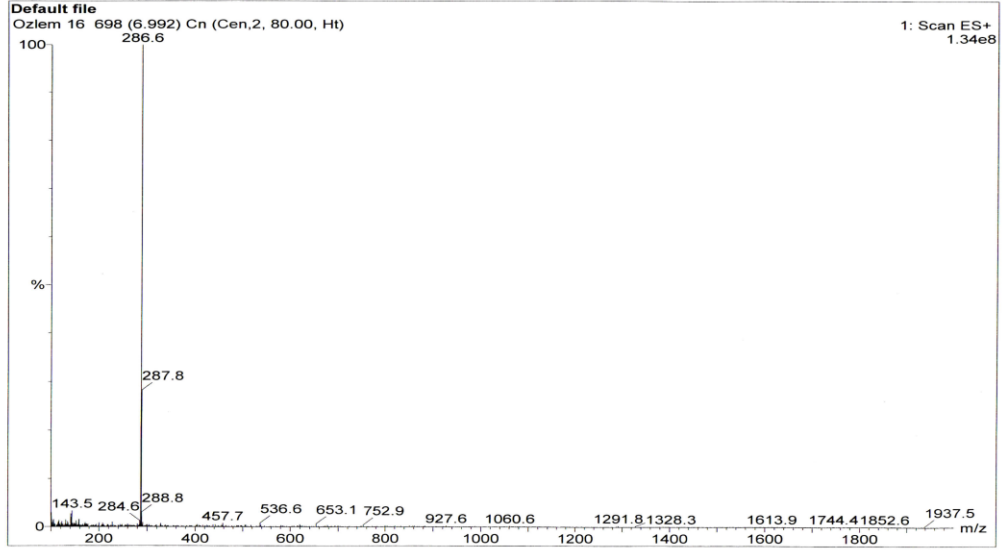
IR Spektrumu (KBr Disk) cm^{-1}

1624 C = N (azometin) gerilim bandı, 3390 N – H gerilim bandı

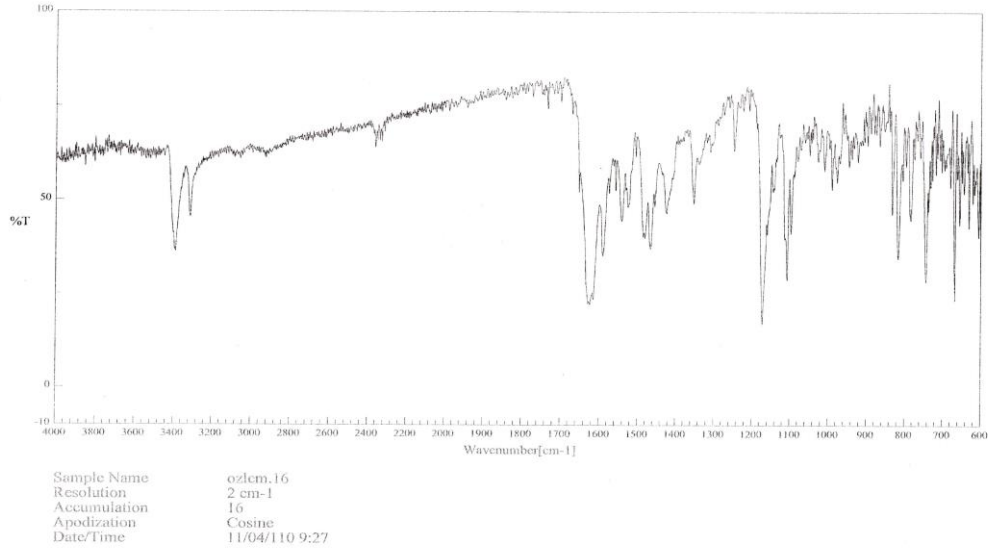
1H -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm

2.56 (s, 3H, CH₃), 6.36-6.41 (m, 1H, H-4'), 6.61 (dd, 2H, J_m=2Hz, J_o=10.4Hz, H-2'-6'), 7.12-7.14 (m, 2H, H-5,6), 7.33-7.35 (m, 1H, H-7), 8.08-8.10 (m, 1H, H-4), 8.22 (s, 1H, azometin-CH), 10.38 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.40 (s, 1H, indol-NH)

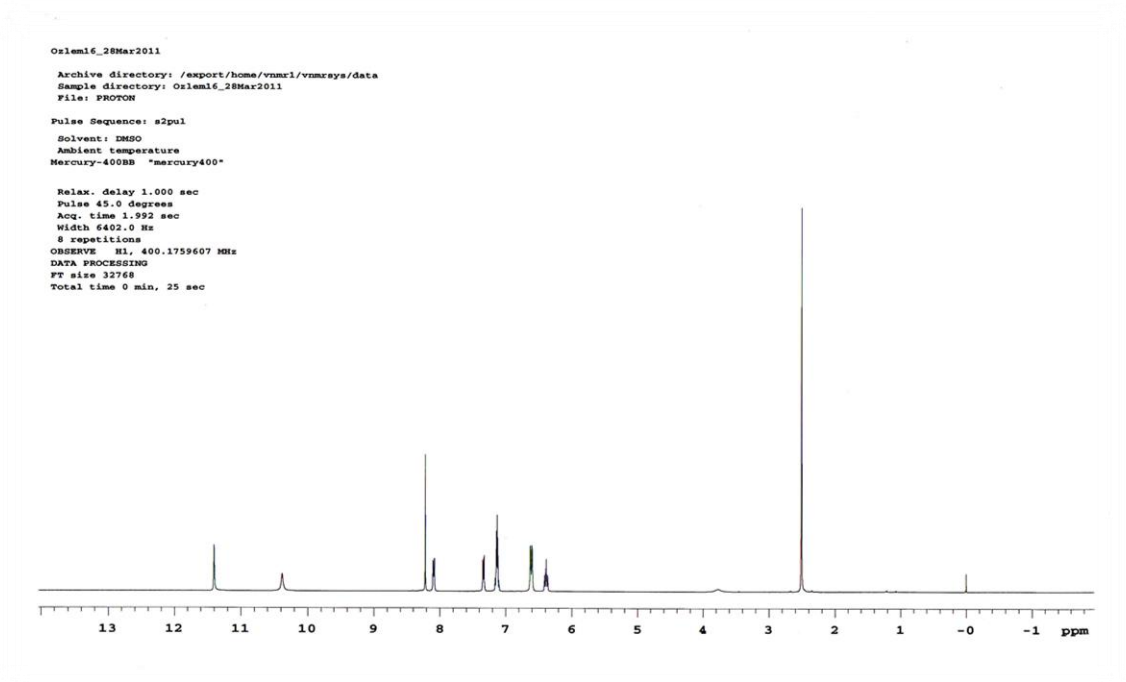
^{13}C -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm 12.22, 92.31, 94.48, 108.37, 111.50, 120.93, 122.17, 125.94, 136.30, 137.42, 138.45, 149.30, 163.02, 165.42



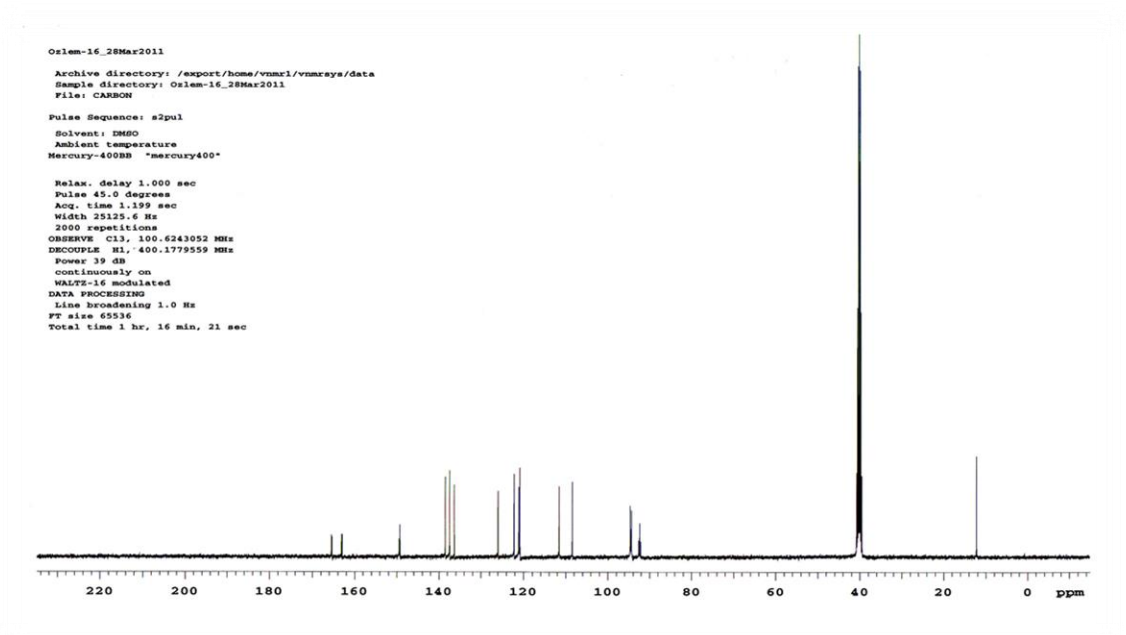
Şekil 107. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



Şekil 108. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon IR Spektrumu

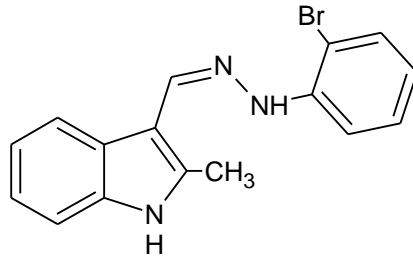


Şekil 109. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 110. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.1.15. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon



Şekil 111. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 290,6 mg (1.3 mmol) 2-bromofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:%67,08)

Elemental Analiz $C_{16}H_{14}N_3Br \cdot 0,35H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	57,44	4,42	12,56
Sonuç :	57,68	4,33	12,52

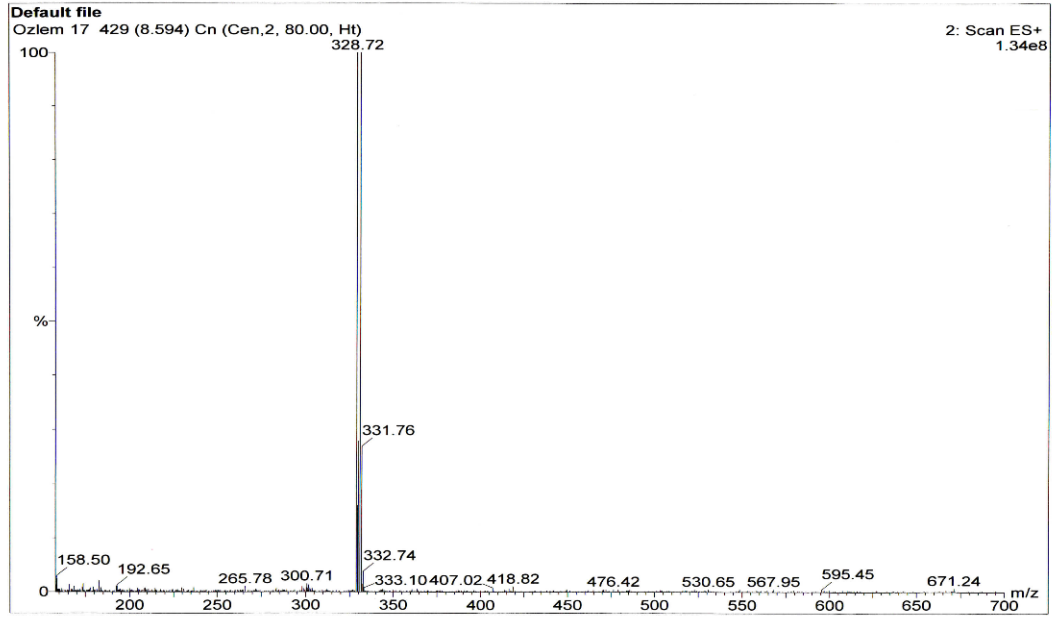
Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 328 (M+H, % 100), 330 (M+H+2 %99)

IR Spektrumu (KBr Disk) cm^{-1}

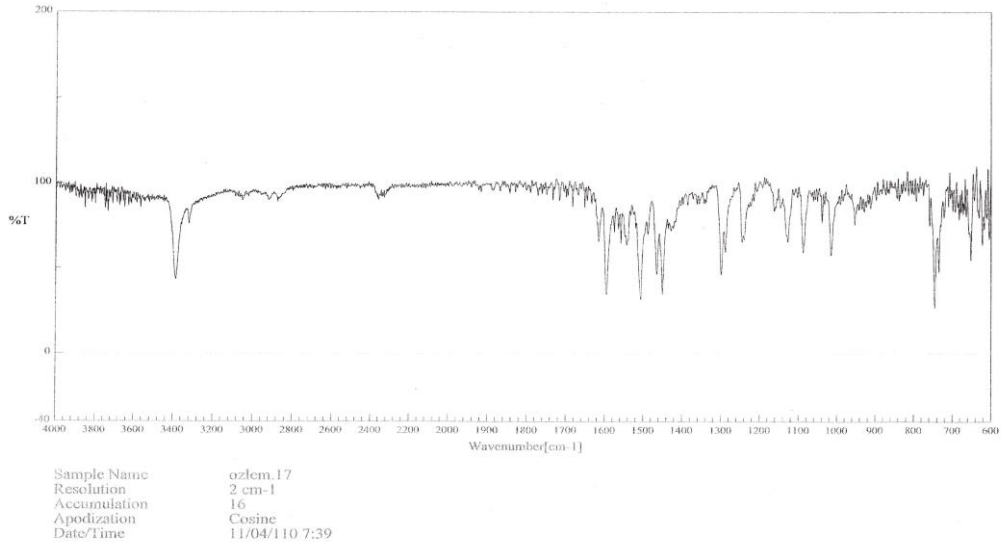
1596 C = N (azometin) gerilim bandı, 3386 N – H gerilim bandı

1H -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm 2.52 (s, 3H, CH_3), 6.66 (td, 1H, $J_m=1.6Hz$, $J_o=7.6 Hz$, H-4'), 7.11-7.13 (m, 2H, H-5,6), 7.32-7.36 (m, 2H, H-7,5'), 7.46 (dd, 1H, $J_m= 1.2Hz$, $J_o= 8Hz$, H-3'), 7.52 (dd, 1H, $J_m= 1.6Hz$, $J_o= 8Hz$, H-6'), 8.13-8.15 (m, 1H, H-4), 8.63 (s, 1H, azometin-CH), 9.07 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.34 (s, 1H, indol-NH)

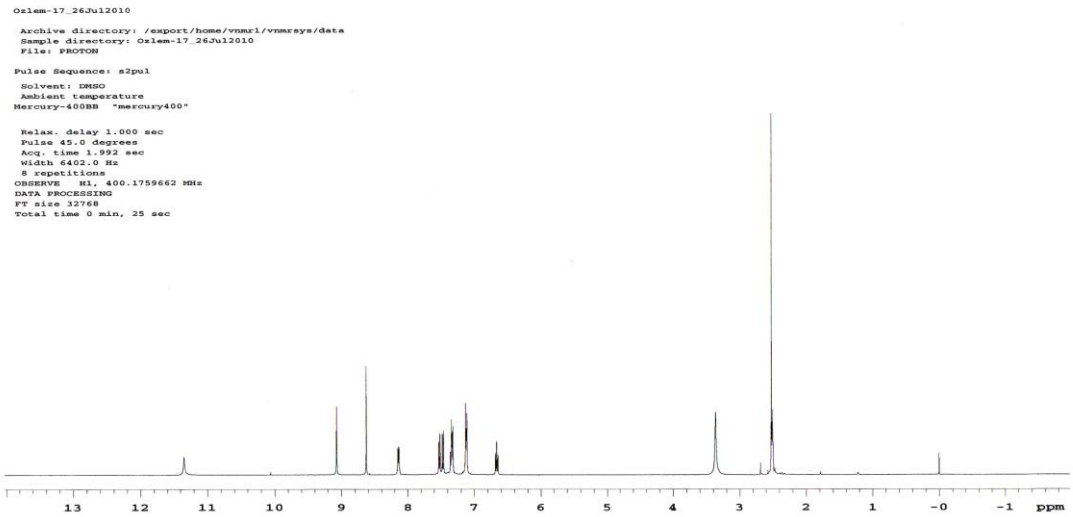
^{13}C -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm 12.22, 106.06, 108.76, 111.46, 114.10, 119.51, 120.70, 121.24, 122.13, 126.01, 129.35, 133.07, 136.41, 138.56, 139.52, 143.75



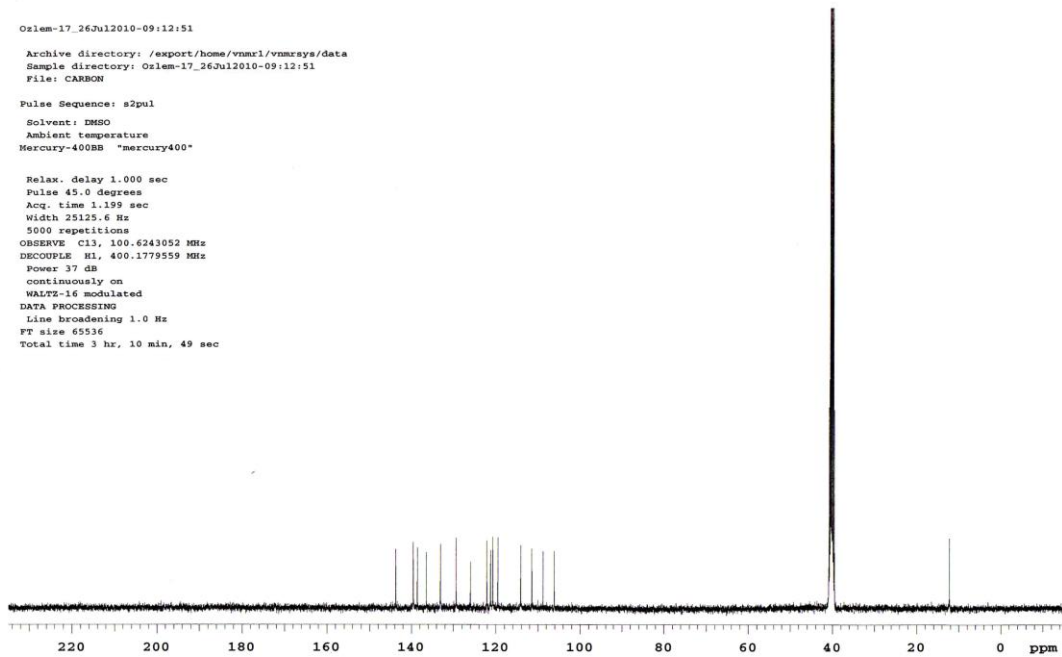
Şekil 112. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon Kütle Spektromu



Şekil 113. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon IR Spektromu

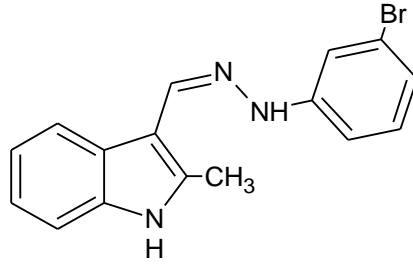


Şekil 114. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 115. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.1.16. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon



Şekil 116. 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon Kimyasal Formülü
159 mg (1 mmol) 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 290,6 mg (1.3 mmol) 3-bromofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1H-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:%43,92)

Elemental Analiz	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ Br-0,2C ₂ H ₅ OH-0,45H ₂ O		
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	57,00	4,69	12,16
Sonuç :	57,25	4,17	11,65

Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 328 (M+H, %98), 330 (M+H+2, %100)

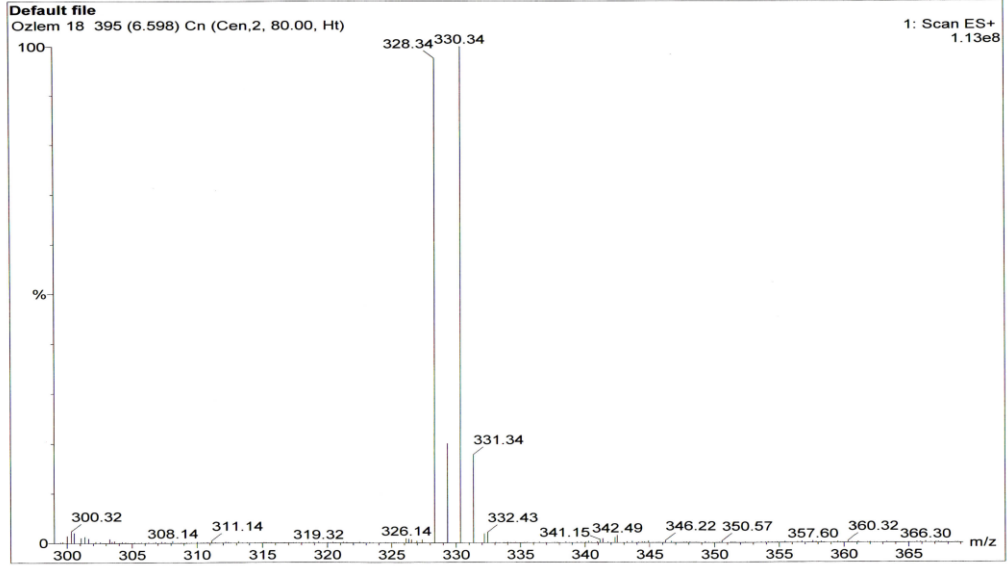
IR Spektrumu (KBr Disk) cm⁻¹

1592 C = N (azometin) gerilim bandı, 3378 N – H gerilim bandı

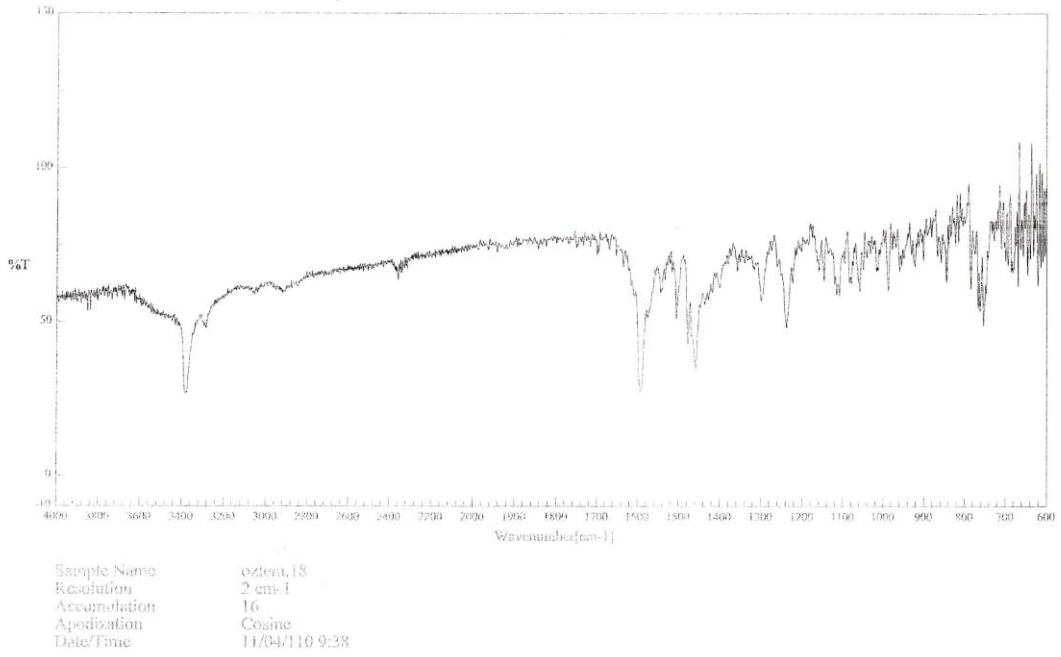
¹H-NMR Spektrumu (d₆-DMSO) δ ppm

2.52 (s, 3H, CH₃), 6.80 (d, 1H, J_o= 7.6 Hz, H-6'), 6.98 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H-4'), 7.10-7.18 (m, 4H, H-5,6,2',5'), 7.32-7.36 (m, 1H, H-7), 8.08-8.11 (m, 1H, H-4), 8.18 (s, 1H, azometin-CH), 10.02 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.30 (s, 1H, indol-NH)

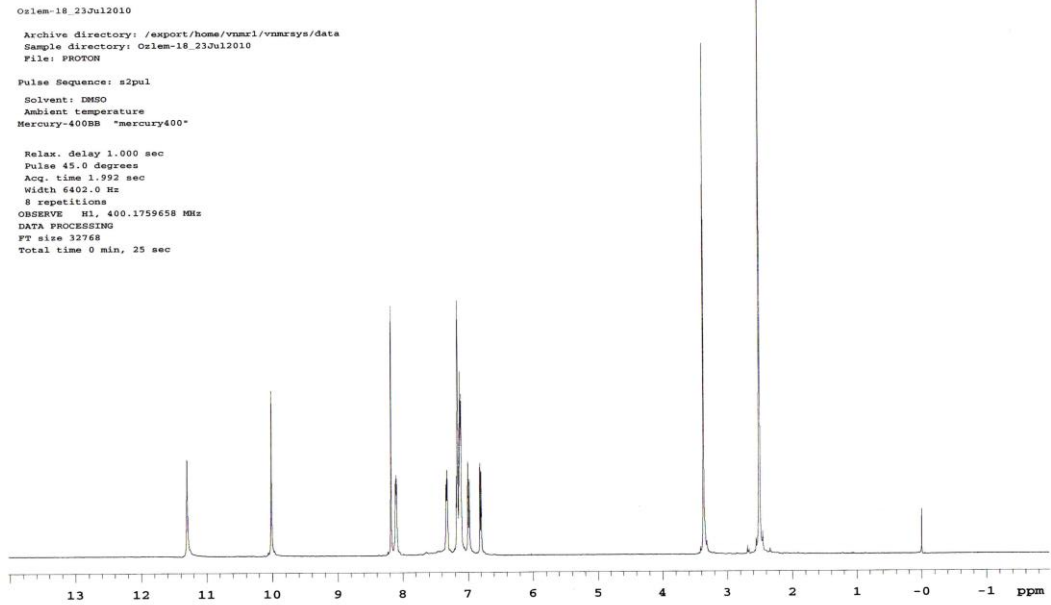
¹³C-NMR Spektrumu (d₆-DMSO) δ ppm 12.2, 108.65, 110.98, 111.47, 114.04, 120.20, 120.65, 121.04, 122.12, 123.09, 126.04, 131.69, 136.46, 136,6, 137.86, 148.41



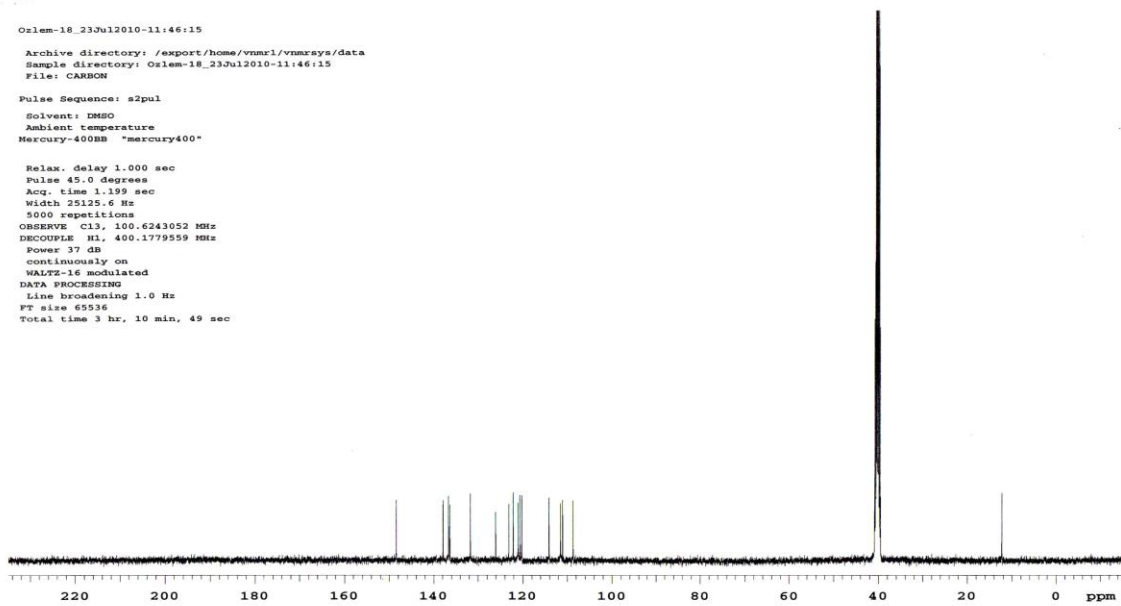
Şekil 117. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



Şekil 118. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon IR Spektrumu

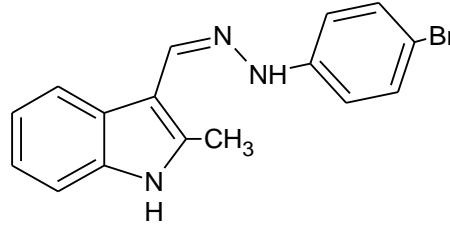


Şekil 119. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 120. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon ^{13}C -NMR Spektrumu

5.1.1.17. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon



Şekil 121. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon Kimyasal Formülü

159 mg (1 mmol) 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit 8 mL EtOH içinde çözülür. 290,6 mg (1.3 mmol) 4-bromofenil hidrazin hidroklorür ve 400 mg (4.88 mmol) sodyum asetat 10 mL distile suda çözülür ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit içerisine eklenir. Oluşan çökelekli karışım, su banyosu içinde geri soğutucu altında 70-80 °C da 30 dakika reaksiyona sokulur ve reaksiyonun bitiş süresi İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülerek ayrılır. Kristaller vakum etüvde kurutulularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim:%56,15)

Elemental Analiz $C_{16}H_{14}N_3Br \cdot 0,4H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	57,29	4,44	12,52
Sonuç :	57,49	4,39	12,26

Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 328 (M+H, % 100), 330 (M+H+2, %98)

IR Spektrumu (KBr Disk) cm^{-1}

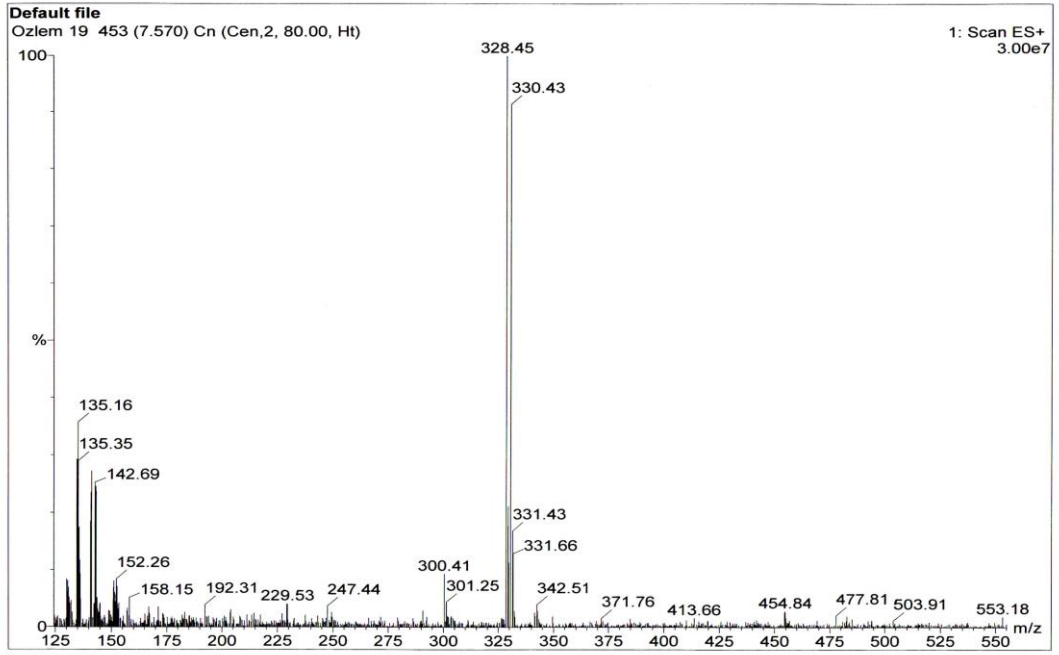
1592 C = N (azometin) gerilim bandı, 3388 N – H gerilim bandı

1H -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm .

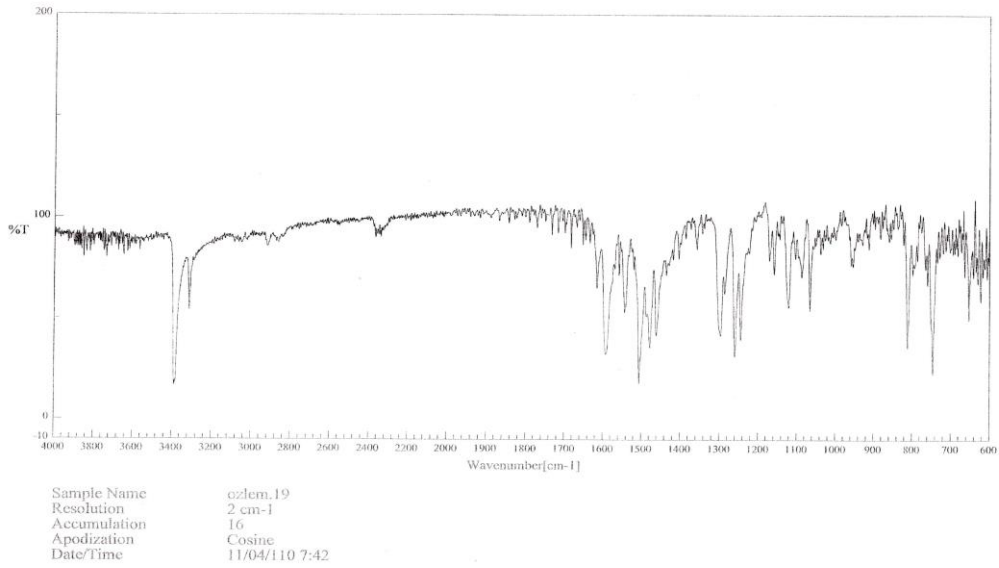
49 (s, 3H, CH₃), 6.97 (d, 2H, $J_0 = 8.4$ Hz, H-2'-6'), 7.09-7.11 (m, 2H, H-3',5'), 7.31-7.36 (m, 3H, H- H-5,6,7), 8.10-8.13 (m, 1H, H-4), 8.18 (s, 1H, azometin-CH), 9.99 (s, 1H, hidrazin-NH), 11.36 (s, 1H, indol-NH)

^{13}C -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm

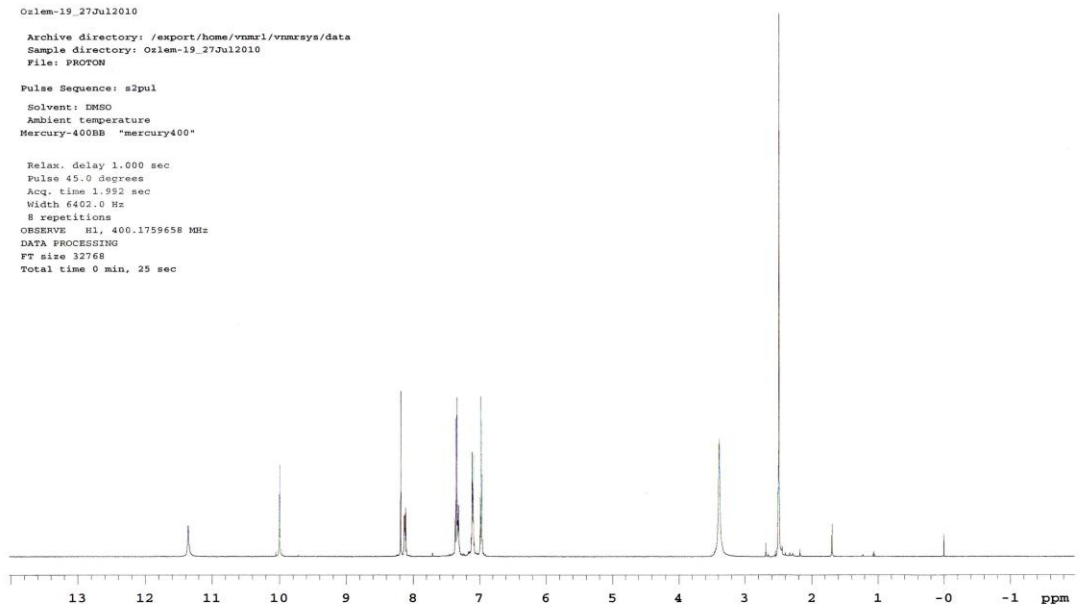
12.22, 108.7, 110.9, 111.5, 114.0, 120.2, 120.7, 121.0, 122.1, 123.1, 126.0, 131.7, 136.3, 136.6, 137.9, 148.4



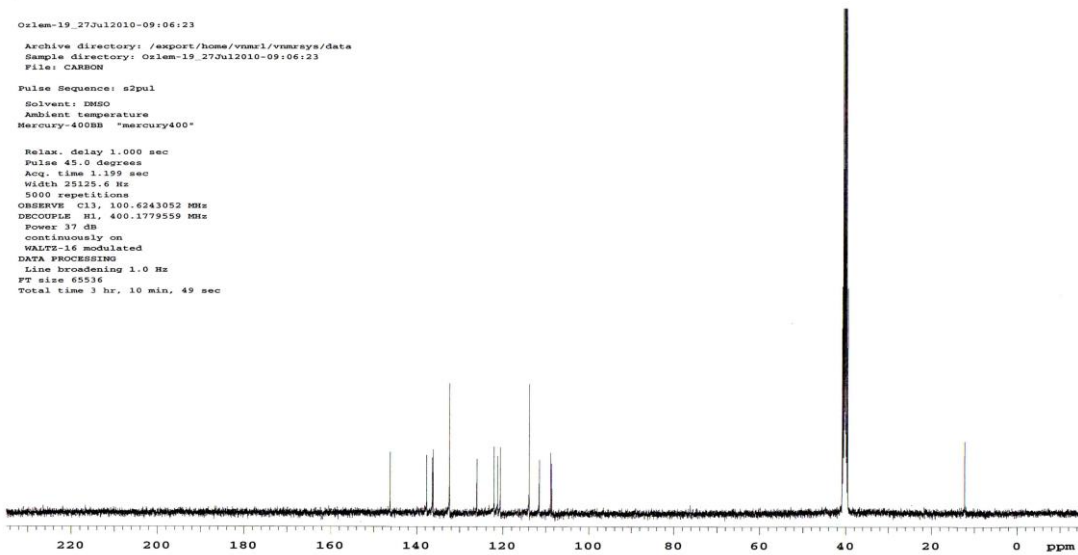
Şekil 122. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon Kütle Spektrumu



Şekil 123. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon IR Spektrumu



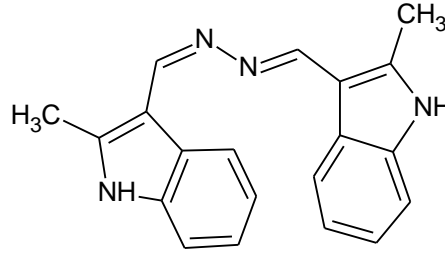
Şekil 124. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehyt (4-bromofenil) hidrazon ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 125. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehyt (4-bromofenil) hidrazon ¹³C-NMR Spektrumu

5.1.2. N,N'-bis-(2-metil-1H-indol-3-ilmetilen) hidrazin Türevlerinin Genel Sentezi

1 mmol 2-metil-1H-indol-3-karboksaldehit ile 0,5 mmol hidrazin hidrat 20 ml etanol içinde su banyosunda 4 saat süre ile reaksiyona sokulur. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek süzülür ve etanolden kristallendirilir. Kristaller vakum etüvde kurutulularak işlem reaksiyon verimi hesaplanır. (Verim : %99,74)



Şekil 126. N,N'-bis-(2-metil-1H-indol-3-ilmetilen) hidrazin Kimyasal Formülü

Elemental Analiz

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	76,43	5,73	17,83
Sonuç :	54,46	7,27	17,09

Kütle Spektrumu m/z (ESI) : 315 (M+1 %100)

IR Spektrumu (KBr Disk) cm^{-1}

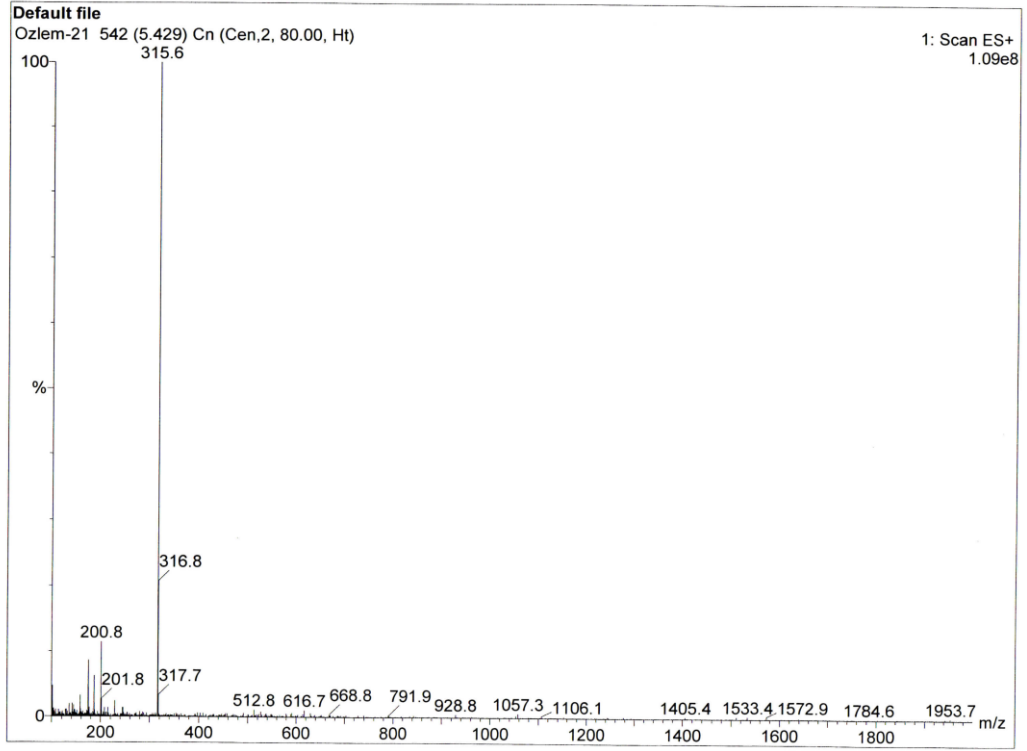
1619 C = N (azometin) gerilim bandı, 3391 N – H gerilim bandı

^1H -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm

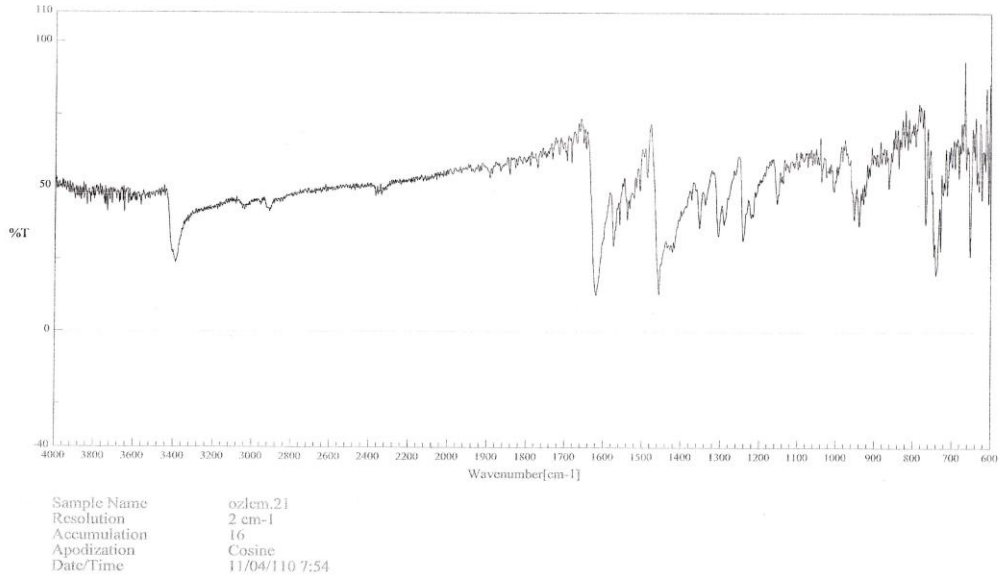
2.51 (s, 6H, CH_3), 6.98 (t, 2H, $J_0=7.6\text{Hz}$, H-5,5'), 7.04 (t, 2H, $J_0=7.6\text{ Hz}$, H-6,6'), 7.28 (d, 2H, H-7,7'), 7.97 (d, 2H, $J_0= 7,6\text{ Hz}$, H-4,4'), 8.18 (s, 2H, azometin-NH), 11.33 (s, 2H, indol-NH)

^{13}C -NMR Spektrumu (d_6 -DMSO) δ ppm

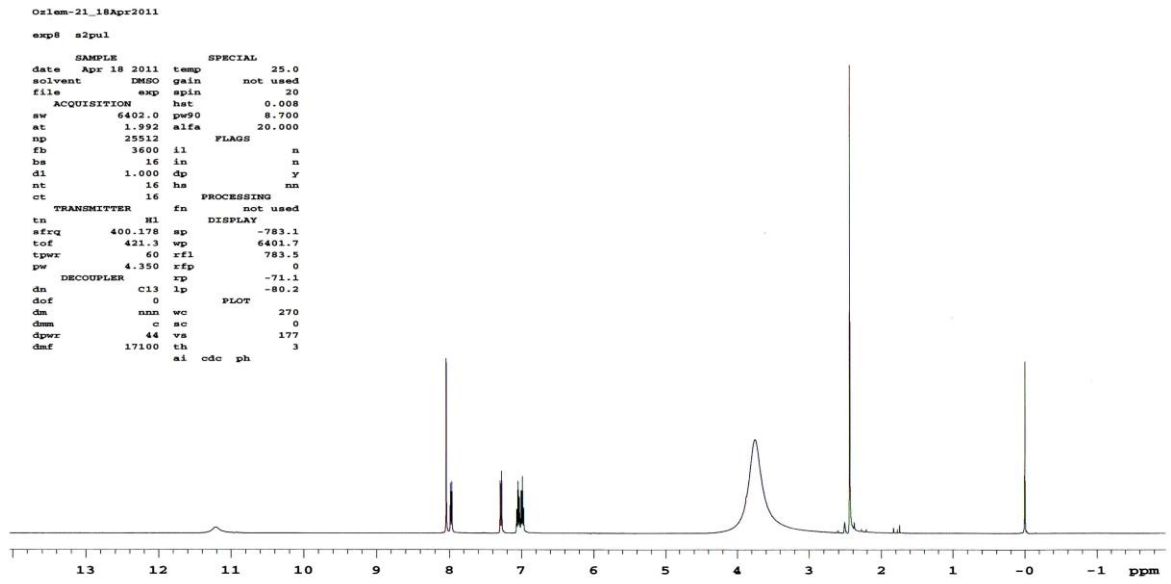
12.10, 108.98, 111.18, 119.97, 121.17, 121.63, 126.41, 136.00, 136.2, 138.19



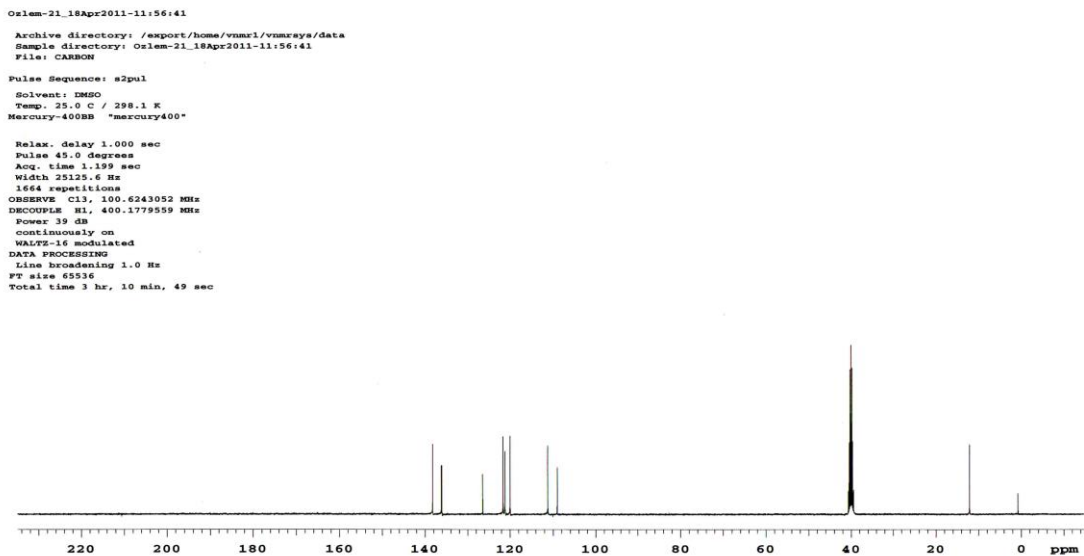
Şekil 127. N,N-bis-(2-metil-1H-indol-3-iletillen) hidrazin Kütle Spektrumu



Şekil 128. N,N-bis-(2-metil-1H-indol-3-iletillen) hidrazin IR Spektrumu



Şekil 129. N,N-bis-(2-metil-1*H*-indol-3-ilmetilen) hidrazin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 130. N,N-bis-(2-metil-1*H*-indol-3-ilmetilen) hidrazin ¹³C-NMR Spektrumu

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışma ise, özellikle çoklu ilaç direnci kazanan suşlara karşı güçlü aktivite gösteren yeni antimikrobiyal bileşikler sentezlenmek istenmiştir. İndol ve hidrazon tipi bileşikler, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı etki gösterebilen bir sınıf oluşturmaktadır. Bu iki grubun birleşmesi ile elde edilen hidrazonlarda bu etkinin devamı ya da daha fazlası hedeflenmiştir.

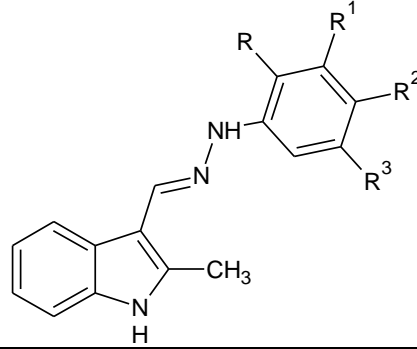
İndol hidrazon tipi yeni bileşğimizi oluşturulurken, 2 konumu metil grubu (CH₃) ile zenginleştirilmiş indol halkası 3. konumda ise amid yan zinciri yerine çeşitli hidrazid türevleri bağlanarak imin yapısı oluşturulmuştur.

İmin yapısının yan zincirlerini fenil aromatik halkası ve fenil halkasına 2 konumundan, 3,4 ve 5 konumlarından bağlanmış halojenlerce zenginleştirerek antimikrobiyal etkisinin artırılması ön görülmüştür. Tasarım yapılan bileşikler Çizelge 4’de görülmektedir.

Sentezi yapılan bileşikler elemental analiz, FT-IR Spektroskopisi, kütle spektroskopisi, NMR Spektroskopisi ile aydınlatıldı. Kimyasal analizi yapıldıktan sonra, sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitesi *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, MRSA standart ve MRSA isolate standart suşlarına karşı ampisilin trihidrat, flukonazol, sultamisilin T ve siprofloksazin standart antibiyotik maddeler kullanılarak test edildi. Böylelikle sentez edilen indol türevlerinin antibakteriyal aktiviteleri, etki güçleri iyi bilinen etken maddelere karşı kıyaslaması yapılarak incelendi.

Yaptığımız tez çalışması sonucunda, umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen indol türevlerinin antibakteriyal sonuçları, dikkate alınabilecek etki göstermiştir.

Çizelge 4. 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon Türevleri



No	Madde	Kod	R	R ¹	R ²	R ³
1	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit fenil hidrazon	2a	H	H	H	H
2	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon	2b	Cl	H	H	H
3	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3-klorofenil) hidrazon	2c	H	Cl	H	H
4	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (4-klorofenil) hidrazon	2d	H	H	Cl	H
5	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon	2e	Cl	H	Cl	H
6	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2,5-diklorofenil) hidrazon	2f	Cl	H	H	Cl
7	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon	2g	H	Cl	Cl	H
8	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon	2h	H	Cl	H	Cl
9	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon	2i	F	H	H	H
10	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3-florofenil) hidrazon	2j	H	F	H	H
11	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon	2k	F	H	F	H
12	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon	2l	F	H	H	F
13	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon	2m	H	F	H	F
14	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (2-bromofenil) hidrazon	2n	Br	H	H	H
15	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (3-bromofenil) hidrazon	2o	H	Br	H	H
16	2-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksaldehit (4-bromofenil) hidrazon	2ö	H	H	Br	H
17	N,N'-bis-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-ilmetylen) hidrazin	3a				

Çizelge 5. Biyolojik Aktivite Sonuçları

		<i>S. aureus</i> <i>MİK (µg/ml)</i>	<i>MRSA standart</i> <i>MİK (µg/ml)</i>	<i>MRSA Isolate</i> <i>MİK (µg/ml)</i>	<i>E. coli</i> <i>MİK (µg/ml)</i>	<i>B. subtilis</i> <i>MİK (µg/ml)</i>	<i>C. albicans</i> <i>MİK (µg/ml)</i>
1	2a		100	100	50	50	25
2	2b	50	3.125	3.125	50	50	50
3	2c	25	25	25	50	50	50
4	2d	50	50	50	50	100	50
5	2e	3.125	3.125	3.125	50	50	12.5
6	2f	100	50	50	50	100	50
7	2g	12.5	12.5	12.5	50	25	25
8	2h	6.25	6.25	6.25	50	12.5	12.5
9	2i	6.25	25	25	12.5	12.5	6.25
10	2j	25	25	25	50	50	50
11	2k	50	50	50	12.5	50	6.25
12	2l	12.5	25	25	25	25	3.125
13	2m	25	12.5	12.5	50	50	6.25
14	2n	100	100	100	50	50	6.25
15	2o	100	50	50	50	50	3.125
16	2ö	100	100	100	50	50	12.5
17	3a	100	100	100	12.5	100	50
	Sultamisilin T	0.39	25	25	25	0.78	-
	Ampisilin	0.78	50	50	50	50	-
	Flukonazol	-	-	-	-	-	0.78
	Siprofloksazin	0.78	6.25	12.5	0.19	0.09	-

MRSA standartı ve MRSA isolate suşlarına karşı yapılan testlerde, 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon (3,125 µg/ml), 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon (3,125 µg/ml), 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,4-diklorofenil) hidrazon (12,5µg/ml), 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon (6,25µg/ml) ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon (12,5µg/ml) bileşikleri, sultamisilin T (25µg/ml) ve ampisilin (50µg/ml) antibiyotiklerine göre daha güçlü antibakteriyal aktivite göstermiştir. Aynı suşlara karşı yapılan testlerde, 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-klorofenil) hidrazon (3,125 µg/ml), 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon (3,125 µg/ml) ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon (6,25µg/ml) bileşiklerinin siprofloksazin (12,5µg/ml) standart antibiyotiğinden daha aktif olduğu gözlenmiştir.

E.coli suşuna karşı yapılan testlerde, 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon (12,5µg/ml), 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,4-diflorofenil) hidrazon (12,5µg/ml) ve N,N'-bis-(2-metil-1*H*-indol-3-ilmetlen) hidrazin (12,5µg/ml) bileşikleri sultamisilin T (25µg/ml) ve ampisilin (50µg/ml) antibiyotiklerine göre daha güçlü antibakteriyal aktivite göstermiştir.

S. aureus suşuna karşı 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,4-diklorofenil) hidrazon (3,125µg/ml) bileşiği, sultamisilin T, Ampisilin ve Siprofloksazin (<1µg/ml) antibiyotiklerine göre ılımlı sonuçlar gösterdiği düşünülmektedir.

C. albicans suşuna karşı 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2,5-diflorofenil) hidrazon (3,125µg/ml) ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diflorofenil) hidrazon (3,125µg/ml) bileşikleri flukonazol (<1µg/ml) antibiyotiğiyle kıyaslandığında ılımlı sonuçlar göstermiştir.

B. subtilis suşuna karşı yapılan biyolojik testlerde, 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (3,5-diklorofenil) hidrazon (12,5µg/ml) ve 2-Metil-1*H*-indol-3-karboksaldehit (2-florofenil) hidrazon (12,5µg/ml) bileşikleri ampisilin (50µg/ml) antibiyotiğine göre güçlü bir etki gösterdiği izlenmiştir.

Yapılan tüm çalışmalarla indol halkasının 3 konumunda bulunan yan zincir, antibakteriyel aktiviteyi etkilediği düşünülmektedir. Yan zincirin halojen iyonları karşılaştırıldığında klor iyonunun brom iyonlarına göre daha antibakteriyel etki kazandırdığı düşünülmektedir. Aynı zamanda yan zincire flor iyonlarının eklenmesi ise, sentezlenen bileşiklerin antifungal etkisinin arttığı düşünülmektedir.

Bu çalışma ile indol ve hidrazon türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin göz önünde bulundurarak yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve yeni tedavi yöntemlerinde ışık tutacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 Lobdell KW, Stamou S, Sanchez JA. Hospital-acquired infections. *Surg Clin North Am.* 2012;92(1):65-77.
- 2 Lewis SS, Walker VJ, Lee MS, Chen L, Moehring RW, Cox CE, Sexton DJ, Anderson DJ. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 ;35(12):1452-7
- 3 Jayaraman SP, Askari R, Bascom M, Liu X, Rogers SO Jr, Klompas M. Differential impact of infection control strategies on rates of resistant hospital-acquired pathogens in critically ill surgical patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2014 ;15(6):726-32
- 4 Sydnor ERM, Perl TM. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. *Cli Microbiology Reviews* 2011;24(1):141-173.
- 5 Simor AE, Williams V, McGeer A, Raboud J, Larios O, Weiss K, Hirji Z, Laing F, Moore C, Gravel D; Community and Hospital Infection Control Association–Canada. Prevalence of colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant Enterococcus and of Clostridium difficile infection in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013, 34(7):687-93.
- 6 Lebreton F, van Schaik W, Manson McGuire A, Godfrey P, Griggs A, Mazumdar V, Corander J, Cheng L, Saif S, Young S, Zeng Q, Wortman J, Birren B, Willems RJL, Earl AM, Gilmore MS. Emergence of epidemic multidrug-resistant Enterococcus faecium from animal and commensal strains. *mBio* 2013, 4(4):e00534-13.
- 7 Rivera AM, Boucher HW. Current Concepts in Antimicrobial Therapy Against Select Gram-Positive Organisms: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Penicillin-Resistant Pneumococci, and Vancomycin-Resistant Enterococci. *Mayo Clinic Proceedings* 2011;86(12):1230-1243.
- 8 Süzen S, Büyükbingöl E, Evaluation of Anti-Hiv Activity of 5-(2-Phenyl-3'- Indolyl)-2-Thiohydantoin. *II Farmaco.* 1998, (53):525-527.

- 9 Süzen S, Buyukbingol E, Anti-Cancer Activity Studies Of İndolalthiohydantoin (PIT) On Certain Cancer Cell Lines. *Farmaco*. 2000, (55) :246-8.
- 10 Süzen S, Ates-Alagöz Z, Püsküllü O, Antioxidant Activities of Indole And Benzimidazole Derivatives. *Fabad J. Pharm. Sci*. 2000, (25):113-119.
- 11 Stuart K, Brun R, Croft S, Fairlamb A, Gürtler RE, McKerrow J, Reed S, Tarleton R. Kinetoplastids: related protozoan pathogens, different diseases. *J Clin Invest*. 2008,118(4),1301–1310.
- 12 Akgün H. ve ark. *Farmasötik Kimya Cilt II, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Ders Kitabı*.
- 13 Ligon BL. Sir Alexander Fleming: Scottish researcher who discovered penicillin. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004 ;15(1):58-64.
- 14 Ghooi RB, Thatte SM. Inhibition of cell wall synthesis--is this the mechanism of action of penicillins? *Med Hypotheses*. 1995, 44(2):127-31.
- 15 Rank G.H., Robertson A, Phillips K. Reduced plasma membrane permeability in a multiple cross-resistant strain of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Bacteriol*. May 1975; 122(2): 359–366.
- 16 Simonetta Sperti, Lucio Montanaro, Alessandro Mattioli, and Fiorenzo Stirpe. Inhibition by ricin of protein synthesis *in vitro*: 60S ribosomal subunit as the target of the toxin (Short Communication). *Biochem J*. 1973; 136(3): 813–815.
- 17 I G Wilson. Inhibition and facilitation of nucleic acid amplification. *Appl Environ Microbiol*. 1997; 63(10): 3741–3751.
- 18 Jonathan Kuhn, *Antimicrob. Agents Chemother*. 1977, (12): 3322-327.
- 19 Bo G. Giuseppe Brotzu and the discovery of cephalosporins. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6 Suppl 3:6-9.

- 20 Buynak JD. The discovery and development of modified penicillin- and cephalosporin-derived beta-lactamase inhibitors. *Curr Med Chem.* 2004, 11(14):1951-64.
- 21 Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011;55(11):4943-4960.
- 22 Sykes RB, Wells JS, Parker WL, Koster WH, Cimarusti CM. Aztreonam: discovery and development of the monobactams. *N J Med.* 1986 Spec No:8-15.
- 23 Yap M-NF. The Double Life of Antibiotics. *Missouri medicine* 2013;110(4):320-324.
- 24 Chopra I, Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2001;65(2):232-260.
- 25 Izard T, Ellis J. The crystal structures of chloramphenicol phosphotransferase reveal a novel inactivation mechanism. *The EMBO Journal* 2000;19(11):2690-2700.
- 26 Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol.* 2000 ;5(1):3-22.
- 27 Lacey, K.W. Mechanism of action of trimethoprim and sulphonamides: relevance to synergy *in vivo* . *J. Antimicrob. Chemother.* 1979, 5 (Supplement B): 75-83.
- 28 Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother.* 2003 51 Suppl 1:13-20.
- 29 Calderone R, Sun N, Gay-Andrieu F, Groutas W, Weerawarna P, Prasad S, Alex D, Li D. Antifungal drug discovery: the process and outcomes. *Future Microbiol.* 2014;9(6):791-805.
- 30 Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect.* 2004 ;10 Suppl 1:1-10.

- 31 Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* : MMBR 2010;74(3):417-433.
- 32 Martínez JL. Natural Antibiotic Resistance and Contamination by Antibiotic Resistance Determinants: The Two Ages in the Evolution of Resistance to Antimicrobials. *Frontiers in Microbiology* 2012;3:1.
- 33 Martinez JL, Baquero F. Mutation Frequencies and Antibiotic Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;44(7):1771-1777.
- 34 Kruse H, Sørum H. Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. *Applied and Environmental Microbiology* 1994;60(11):4015-4021.
- 35 Wilke A, Gündeş SG, Türkiye’de Enfeksiyon kontrol programları ve uygulamaları. *Aktüel Tıp Dergisi*. 2001,(6):1-6.
- 36 Ulusoy, Sercan, Yoğun Bakım Ünitesinde Gram-Pozitif Mikroorganizmalar Ve Direnç Sorunu *Yoğun Bakım Derg*. 2003, (3.2):118-128.
- 37 Tekeli E. Yoğun Bakım Enfeksiyonlarının Dünü, Bugünü, Yarını (Değişen Profili). *Yoğun Bakım Dergisi*. 2002;2(Ek 1):9-13.
- 38 Namıduru M, Karaoğlan İ, Göksu S, Dikensoy Ö, Karaoğlan M Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olan Bakteriler Ve Antibiyotiklere Direnç Durumları *Enfeksiyon Dergisi*. 2003,(17): 039-044
- 39 Spencer Kw, The Abcs Of Cpr-Again. *Plastic Surgical Nursing*. 2006,(26):5-9
- 40 Chan AH, Wereszczynski J, Amer BR, Yi SW, Jung ME, McCammon JA, Clubb RT. Discovery of *Staphylococcus aureus* sortase A inhibitors using virtual screening and the relaxed complex scheme. *Chem Biol Drug Des*. 2013 ;82(4):418-28.

- 41 Meriç M, Willke A, Çağlayan C, Toker K Intensive care unit-acquired infectipns: Incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. Jpn J Infect Dis. 2005,(58):297-302
- 42 Pantosti A, Venditti M. What is MRSA? Eur Respir J. 2009;34(5):1190-6.
- 43 Song JH, Hsueh PR, Chung DR, Ko KS, Kang CI, Peck KR, Yeom JS, Kim SW, Chang HH, Kim YS, Jung SI, Son JS, So TM, Lalitha MK, Yang Y, Huang SG, Wang H, Lu Q, Carlos CC, Perera JA, Chiu CH, Liu JW, Chongthaleong A, Thamlikitkul V, Van PH; on behalf of the ANSORP Study Group. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. J Antimicrob. Chemother. 2011, 66(5):1061-1069.
- 44 Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Clin Infect Dis.Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. 2004 15;39(6):776-82.
- 45 Phoenix J, Hampton R et.al. Antibiotic -Resistant Infections and MRSA National Research Center for Women & Families Issue Brief 2007 :
- 46 David MZ, Daum RS. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. Clinical Microbiology Reviews 2010;23(3):616-687.
- 47 Kim ES, Lee HJ, Chung GT, Lee YS, Shin DH, Jung SI, Song KH, Park WB, Kim NJ Park KU, Kim EC, Oh MD, Kim HB. Molecular Characterization of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in Korea. J Clin Microbiol. 2011, 49(5): 1979-82.
- 48 Soysal A, Enterokoklar. Çocuk Enf Derg. 2007,(1):39-42
- 49 Yıldırım M Enterokoklar ve Enterokoklarla Gelisen Enfeksiyonlar Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007,(2):46-52

- 50 Kalina AP. The taxonomy and nomenclature of enterococci. *Int J Syst Bacteriol.* 1970,(20):185-189
- 51 Schlifer K, Kilpper-Balz R, *International Journal Of Systematic Bacteriology.* 1984,(34):31-34
- 52 Facklam RR, Sahm DF, Martins Teizeira L. *Enterococcus.* In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC (eds), *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed, ASM Press, Washington D.C ,1999 : 297-305
- 53 Moellering RC, JR *Enterococcus species, Streptococcus bovis and Leuconostoc species.* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Fifth edition. New York Churchill Livingstone 2005:2411-2421
- 54 Orsi GB, Ciorba V. Vancomycin resistant enterococci healthcare associated infections. *Ann Ig.* 2013, 25(6):485-92.
- 55 Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: We Can't Get There from Here. *Clin Infect Dis.* 2011, 52(8): 969-74.
- 56 Moellering RC, *Enterococcus Species, Streptococcus bovis, and Leuconostoc Species* Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 2000,5(2):2147-2153.
- 57 Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of Antibiotics on Nosocomial Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Antimicrobial Agents and hemotherapy* 2002;46(6):1619-1628.
- 58 Lee DG, Kim HK, Kim SA, Park Y, Park S and et. al. Fungicidal effect of indolicidin and its interaction with phospholipid membranes *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2003,(305):305-310

59 Neelakandan V.L. , Prakasam T.A, K. M. Noorulla B, Paramasivan. T. Perumal A. InCl₃ mediated one-pot multicomponent synthesis, anti-microbial, antioxidant and anticancer evaluation of 3-pyranyl indole derivatives. *Bioorg. Med. Chem Lett* 2010, 20:5054--5061.

60 Kumar V, Sharma S.K, Singh S, Kumar A., Sharma S. Synthesis and Evaluation of Novel Indolylthiadiazinoazetidiones and Indolylthiadiazinotiazolidinones as Antimicrobial Agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2010, (343): 98–107.

61 Zampieri D, Mamolo MG, Laurini E, Scialino G, Banfi E, Vio L. 2-Aryl-3-(1H-Azol-1-yl)-1H-Indole Derivatives: A New Class of Antimycobacterial Compounds – Conventional Heating in Comparison with MW-Assisted Synthesis. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2009,(342): 716 – 722.

62 Rohini R, Reddy P.M, Shaner K, Hu A, Rayinder V. Antimicrobial study of newly synthesized 6-substituted indolo[1,2-c]quinazolines. *Eur.J. Med. Chem.* 2010, (45):1200–1205.

63 Tlabo C. Leboho A, Joseph P. Michael A, Willem A. L. Van Otterlo A, Sandy F. Van Vuuren B, Charles B. De Koning A. The synthesis of 2- and 3-aryl indoles and 1,3,4,5-tetrahydropyrano[4,3-b]indoles and their antibacterial and antifungal activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, (19): 4948–4951.

64 Ling-Ling F, Wu-Qing L, Hui X, Liu-Meng Y, Min L Yong-Tang Z. Anti Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Agents 3. Synthesis and *in vitro* Anti-HIV-1 Activity of Some N-Arylsulfonylindoles. *Chem. Pharm. Bull.* 2009, 57(8): 797—800.

65 Chennan R, In-Sook L, Young-Woo K. Novel Furanylarylene Arylsulfonylindolesulfonamides: Synthesis and Their Antibacterial Evaluation. *Chem. Pharm. Bull.* 2009, 57(6): 591—596.

66 Kamal A, Khan M.N.A, Reddy K.S.R Srikanth Y.V.V, Ahmed S.K, Kumar K.P Murthy U.S.N. An efficient synthesis of bis(indolyl)methanes and evaluation of their antimicrobial activities. *J. Enz Inh Med. Chem* 2009, 24(2): 559–565.

67 Sivaprasad G, Perumal A.P.T , , Prabavathy A.V.R Mathivanan N. Synthesis and antimicrobial activity of pyrazolylbisindoles—Promising anti-fungal compounds. *Bioorg Med. Chem.* 2006, *Lett* 16: 6302–6305.

68 Mahboobi S, Eichhorn E, Winkler M, Sellmer A, Mollmann U. Antibacterial activity of a novel series of 3-bromo-4-(1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-2,5-pyrroledione derivatives - An extended structure - activity relationship study. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, (43): 633-656.

69 Na Y.M, Le Borgne M, Pagniez F, Le Baut G, Le Pape P. Synthesis and antifungal activity of new 1-halogenobenzyl-3-imidazolylmethylindole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2003, (38): 75-/87.

70 Ablordeppey S.Y, Fan P, Li S., Clarkb A.M Hufford C.D. Substituted Indoloquinolines as New Antifungal Agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, (10): 1337–1346,.

71 Al-Qawasmeh R.A, Huesca M, Nedunuri V, Peralta R, Wright J, Lee Y, Young A. Potent antimicrobial activity of 3-(4,5-diaryl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indole derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, (20):3518–3520.

72 Raed A, Huesca M, Nedunuri V, Peralta R, Wright J, Lee Y and Young A Potent Antimicrobial Activity of 3-(4, 5-Diaryl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indole Derivatives Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* 2010,(20):3518-3520

73 Panda S, Chowdary P, Synthesis Of Novel Indolyl- Pyrimidine Antiinflammatory Antioxidant And Antibacterial Agents. *Indian Jour. Of Pharmaceutical Sciences.* 2008: 208 - 214

74 Hoemann MZ, Xie RL, Rossi RF, Meyer S, Sidhu A, Cuny GD, Hauske JR Potent *in vitro* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* activity of 2-(1H-indol-3-yl)tetrahydroquinoline derivatives *Bioorg Med Chem Lett.* 2002;12(2):129-132.

- 75 Grabaric Z, Koprivanac N, Mesinovic A, Parac-Osterman D, Grabaric S, Characterisation of Mn(n) complexes with 2-(2-pyridylmethyleneamino)phenol and their dyeing properties *Journal of the Society of Dyers and Colourists*.1993,(109):199–201
- 76 Francoa E, López-Torresa E, Mendiola MA, Sevilab MT Synthesis, spectroscopic and cyclic voltammetry studies of copper(II) complexes with open chain, cyclic and a new macrocyclic thiosemicarbazones. *Polyhedron*. 2000, (19):441-445
- 77 Muetterties EL, Rhodin TN, Band E, Brucker GF ,Pretzar WR, Clusters and surfaces. *Chem Rev*. 1979, (79):91 - 137
- 78 Patel VK, Vasanwala AM, and Jejurkar C R, Synthesis of mixed Schiff base complexes of Cu (II) and Ni (II) and their spectral, magnetik and antifungal studies. *Indian Journal of Chemistry*. 1989, (28A):719-721.
- 79 Ojima I, Duclosa O, Kuduka S, Chung-Ming S, Slatara J, Lavelleb F, Veitha J, Bernackia R, Synthesis and biological activity of 3' -alkyl- and 3' -alkenyl-3' -dephenyldocetaxels. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1994, (4):2631-2634
- 80 Chaudhari TD, Subnis SS, *Bull Haskine Inst*. 1986,(4):85
- 81 Joseyphus RS, Nair MS, Antibacterial and Antifungal Studies on Some Schiff Base Complexes of Zinc(II). *Mycobiology* 2008 ;36(2):93-98
- 82 Dhara D. patel and Ashish patel. Synthesis and Antibacterial Activity of M (II) N-[4 dimethyleamino] benzylidene benzene 1,2, diamine Complex. *Jour of Phar Science and Technology*. 2011 Vol. 4 (4).
- 83 Yilmaz İ, Synthesis, characterization and antimicrobial activity of the Schiff bases derived from 2,4-disubstituted thiazoles and 3-methoxysalicylaldehyde, and their cobalt(II), copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes. *Transition Metal Chemistry*. 2003,(28):399-404.

- 84 Gurkok G, Altanlar N, Suzen S, Investigation of Antimicrobial Activities of Indole-3-Aldehyde Hydrazone/Hydrazone Derivatives. *Chemotherapy*. 2009;(55):15-9.
- 85 Shirinzadeh H, Altanlar N, Yucel N, Ozden S, Suzen S. Antimicrobial evaluation of indole-containing hydrazone derivatives. *Z Naturforsch C*. 2011;66(7-8):340-4.
- 86 Süzen S, Demircigil T, Büyükbingöl E, Özkan S, Electroanalytical Evaluation And Determination Of 5-(3'-Indolyl)-2-Thiohydantoin Derivatives By Voltammetric Studies: Possible Relevance To *In vitro* Metabolism. *New J. Chem*. 2003,(27):1007-1011.
- 87 Süzen S, Bozkaya P, Çoban T, Nebioğlu D, Investigation of *In vitro* Antioxidant Behaviour of Some 2-Phenylindole Derivatives: Discussion On Possible Antioxidant Mechanisms And Comparison With Melatonin. *J. Enzyme Inh. Med. Chem*. 2006(4):405-411.
- 88 Büyükbingöl E, Süzen S, Klopman G. Studies On The Synthesis And Structure-Activity Relationships of 5-(3'-Indolal)-2-Thiohydantoin Derivatives As Aldose Reductase Enzyme Inhibitors. *Farmaco*. 1994,49(6):443-7.
- 89 Sakai N, Annaka K, Fujita A, Sato A, Konakahara T, InBr₃-Promoted Divergent Approach to Polysubstituted Indoles and Quinolines from 2-Ethynylanilines: Switch from an Intramolecular Cyclization to an Intermolecular Dimerization by a Type of Terminal Substituent Group. *J. Org. Chem*. 2008, (73): 4160-4165.
- 90 Arcadi A, Bianchi G, Marinelli F, Gold(III)-Catalyzed Annulation of 2-Alkynylanilines: A Mild and Efficient Synthesis of Indoles and 3-Haloindoles. *Synthesis* 2004:610-618.
- 91 Liu F, Ma D, Assembly of Conjugated Enynes and Substituted Indoles via CuI/Amino Acid-Catalyzed Coupling of 1-Alkynes with Vinyl Iodides and 2-bromotrifluoroacetanilides. *J. Org. Chem*. 2007, (72):4844-4850.

- 92 Hiroya K, Matsumoto S, Sakamoto T, New Synthetic Method for Indole-2-carboxylate and Its Application to the Total Synthesis of Duocarmycin SA. *Org. Lett.* 2004, (6) : 2953–2956
- 93 Sinha D, Tiwaria K, Singha S, Shukla G, Mishra P, Chandrab H, Mishra A, Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2008, (84): 160–165
- 94 Saghir S, Faiz M, Saleem M, Younus A, Aziz H. Characterization And Anti - Microbial Susceptibility Of Gram - Negative Bacteria Isolated From Bloodstream Infections Of Cancer Patients On Chemotherapy In Pakistan. *Indian J Med Microbiol.* 2009,27(4):341-7
- 95 Sung W. And Lee Dg. (2008) Mechanism Of Decreased Susceptibility For Gram-Negative Bacteria And Synergistic Effect With Ampicillin Of Indole-3-Carbinol *Biol. Pharm. Bull.* 31 (9): 1798- 1801.
- 96 Rodríguez-Argüelles Mc, Mosquera-Vázquez S, Tourón-Touceda P, Sanmartín-Matalobos J, García-Deibe Am, Belicchi-Ferrari M, Pelosi G, Pelizzi C, Zani F. Complexes Of 2-Thiophenecarbonyl And Isonicotinoyl Hydrazones Of 3-(N-Methyl)Isatin. A Study Of Their Antimicrobial Activity. *J Inorg Biochem.* 2007,101(1):138-47.
- 97 Kidwai M, Negi N, Gupta SD, Synthesis and antifertility activity of 1,5-diaryl-3 (3'-indolyl)formazans. *Chem. Pharm. Bull.* 1994, (42): 2363–2364.
- 98 Kuş C, Altanlar N, Bazı Morfolinobenzimidazol Türevlerinin Antimikrobiyal Etkileri Üzerine Çalışmalar . *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi.* 2006,(34) : 237 - 244
- 99 Güzel O, Terzioğlu N, Çapan G, Salman A, Synthesis And Biological Evaluation Of New 5-Methyl-N-(3-Oxo-1-Thia-4-Azaspiro[4.5]-Dec-4-Yl)-3-Phenyl-1H-İndole-2-Carboxamide Derivatives. *Arkivoc.* 2006, (xii) 98-110
- 100 Abubshait S, An Efficient Synthesis and Reactions of Novel Indolyl-Pyridazinone Derivatives with Expected Biological Activity. *Molecules.* 2007,(12):25-42

- 101 Rani P, Srivastava VK, Kumar A, Synthesis and antiinflammatory activity of heterocyclic indole derivatives Eur J Med Chem. 2004,39(5):449-52
- 102 Yamamoto Y, Kurazono M, A new class of anti-MRSA and anti-VRE agents: preparation and antibacterial activities of indole-containing compounds Bioorg Med Chem Lett. 2007,17(6):1626-1628
- 103 Clarke EGC, Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-modern material. The Pharmaceutical Press.1974:452
- 104 Data S, Banerjee P, Banerjee RD, Sarkar GM, Saha SK, Dey K, Maiti RK, Sen SK, Bhar JK, Antimicrobial, insect sterilizing and ovicidal activity of some oxo-vanadium(IV) and oxo-vanadium(V) complexes. Agents Actions. 1982,12(4):543-51.
- 105 Rao NS, Reddy MG, Studies on the synthesis, characterisation and antimicrobial activity of new Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes of Schiff base derived from ninhydrin and glycine. Biol Met. 1990;3(1):19-23.
- 106 Kim C, Yoong-He L, Synthesis and evaluation of uracil-6-carboxaldehyde Schiff bases as potential antitumor agents, Korean J. of Med. Chem. 1992 ,2(1).
- 107 Karalı N, Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-nitroindole-2,3-dione derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry 2002 (37):909-918
- 108 Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Oruç E, Unsalan S, Kandemirli F, Shvets N, Rollas S, Anatholy D, Synthesis and characterization of novel hydrazide-hydrazones and the study of their structure-antituberculosis activity. Eu. J. Med. Chem. 2006 (41) : 1253-1261
- 109 Mark S Wilke ,Andrew L Lovering¹, Natalie Cj Strynadka B-Lactam Antibiotic Resistance: A Current Structural Perspective Current Opinion In Microbiology. 2005,(8): 525-533
- 110 Ünal S, Gram Pozitif Enfeksiyonların Tedavisinde Yeni Ajanlar. Ankem Derg. 2008,(22):297-306

111 Demirağ K, Erişkin Ve Pediatrik Temel Yaşam Desteğinde Değişiklikler. 13. Ulusal Yoğun Bakım Kongre Kitabı 2006:70- 81

112 Süzen S, Topics In Heterocyclic Chemistry, Bioactive Heterocycles V, Antioxidant Activities Of Synthetic Indole Derivatives And Possible Activity Mechanisms, Khan, M.T.H. 2007,(11).

113 Süzen S, Recent Developments of Melatonin Related Antioxidant Compounds. Com Chem High T Synt. 2006, (6):409-419.

114 Süzen S, Ateş-Alagöz Z, Demircigil T, Özkan S, Synthesis And Analytical Evaluation By Voltammetric Studies Of Some New Indole-3-Propionic Acid Derivatives. II Farmaco. 2001, (56):835-840.

115 Suliphal Devara Mathada B, Bennikallu Hire Mathada M, Synthesis And Antimicrobial Activity Of Some 5-Substituted-3-Phenyl-Nbeta-(Substituted-2-Oxo-2h-Pyrano[2,3-B]Quinoline-3-Carbonyl)-1h-İndole-2-Carboxyhydrazide. Chem Pharm Bull 2009,57(6):557-60

116 Zer Y, Bayram A, Balcı İ, Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirasyon örneklerindenen sık izole edilen bakteriler ve çeşitli anti-biyotiklere direnç durumları İnfek Derg. 2001, (15) : 307-10.

117 Leboho Tc, Michael Jp, Van Otterlo Wa, Van Vuuren Sf, De Koning Cb. The Synthesis Of 2- And 3-Aryl İndoles And 1,3,4,5-Tetrahydropyrano[4,3-B]İndoles And Their Antibacterial And Antifungal Activity. Bioorg Med Chem Lett. 2009, (19) : 4948-4951.

118 Çetinkaya Sardan Y, Enterokoklarla Gelisen Enfeksiyonlar. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi. 2002, (5) : 61-67

119 Korten V, In Willke TA, Söyletir G, Doganay M (eds) Enterokoklar Enfeksiyon Hastalıkları. İkinci baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. 2002, (2) : 1497 - 1506

120 Söyletir G, Çerikçioğlu N, Söyletir G, Doganay M (eds) Streptokok İnfeksiyonları İkinci baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. 2002, (2) : 1467 - 1497

121 Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BETA LAKTAM, Leclercq R. Influence of oral gly-copeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant entero-cocci. J Infect Dis. 1996, (173): 1129-1136

122 Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yulug N, Yenidoganlarda vankomisin dirençli enterokokların fekal taşıyıcılığı. ANKEM Dergisi. 1999, (13) : 7-11

123 Bhardway N, Saraf S, Sharma P, Kumar.Synthesis P, Evaluation And Characterization Of Some 1,2,3 Oxadiazoles As Antimicrobial Agents. E. Journal Of Chem. 2009, (4): 1133-38

124 Sonar V, Crooks P , Synthesis And Antitubercular Activity of A Series of Hydrazone And Nitrovinyl Analogs Derived From Heterocyclic Aldehydes. J. Enzyme Inh. Med. Chem. 2009, (24) : 117-124

125 Doğanay M, Ünal S, Şardan Y, Hastane Enfeksiyonları 2013 Bilimsel Tıp Yayınları

126 Linden PK, Pokrywka M, Krystofiak S. The effect of ICU cohorting on the cross infection rates of vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Crit Care Med 1994, (22): A228

127 Willey BM, Kreishwirth BN, Simor AE, Williams G, Servier R, Phillips A, Low DE. Detection of vancomycin resistance in Enterococcus species. J Clin Microbiol 1992, (30):1621-1624

128 Sümerkan B, Streptococcus Pneumoniae Ve Enterokoklarda Antibiyotik Direnci 2003-2004 Türkiye Haritası ANKEM Derg 2005 (19) :61-65.

- 129 Robert C, Moellering RC, Enterococcus species, In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R eds, Strepto-coccusbovis and Leuconostoc spesies. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious disease. 6th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:2411-7.
- 130 Siemann S, Evanoff DP, Marrone L, Clarke AJ, Viswanatha T, Dmitrienko GI, N-Arylsulfonyl Hydrazones As Inhibitors Of Imp-1 Metallo- β -Lactamase. Antimicrobial Agents And Chemotherapy 2002 (46) : 2450-2457
- 131 Esen A, Bazı Schiff Bazlarının Antimikrobiyal Aktiviteleri Ankara Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi 2006 : 13 -15
- 132 Cihaner S, İndol- Aminoasit Türevi Yeni İlaç Etken Maddelerinin Sentezleri ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi 2009
- 133 Hoemann Mz, Xie Rl, Rossi Rf, Meyer S, Sidhu A, Cuny Gd, Hauske Jr. Potent In Vitro Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Activity Of 2-(1h-İndol-3-Yl)Tetrahydroquinoline Derivatives. Bioorg Med Chem Lett. 2002, 12(2):129-32.
- 134 Ogata M, Ueda Jy, Hoshi M, Hashimoto J, Nakashima T, Anzai K, Takagi M, Shin-Ya K. A Novel İndole-Diterpenoid, Jbır-03 With Anti-Mrsa Activity From Dichotomomyces Cejpıi Var. Cejpıi Nbrç 103559. J Antibiot 2007,60(10):645-8.
- 135 Vairappan Cs, Kawamoto T, Miwa H, Suzuki M. Potent Antibacterial Activity Of Halogenated Compounds Against Antibiotic-Resistant Bacteria. Planta Med. 2004,70(11):1087-90.
- 136 Saghir S, Faiz M, Saleem M, Younus A, Aziz H. Characterization And Anti - Microbial Susceptibility Of Gram - Negative Bacteria İsolated From Bloodstream Infections Of Cancer Patients On Chemotherapy İn Pakistan. Indian J Med Microbiol. 2009,27(4):341-7.

137 Sung W. And Lee Dg. (2008) Mechanism Of Decreased Susceptibility For Gram-Negatif Bacteria And Synergistic Effect With Ampicillin Of Indole-3-Carbinol Biol. Pharm. Bull. 31 (9): 1798- 1801.

138 Rodríguez-Argüelles Mc, Mosquera-Vázquez S, Tourón-Touceda P, Sanmartín-Matalobos J, García-Deibe Am, Belicchi-Ferrari M, Pelosi G, Pelizzi C, Zani F. Complexes Of 2-Thiophenecarbonyl And Isonicotinoyl Hydrazones Of 3-(N-Methyl)Ísatin. A Study Of Their Antimicrobial Activity. J Inorg Biochem. 2007,101(1):138-47.

139 Clinical And Laboratory Standards Institute (ClSI) (Formerly Nccls): Performance Standards For Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard, M2-A9. Clinical And Laboratory Standarts Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, Usa, (2006).

140 Clinical And Laboratory Standards Institute (ClSI) (Formerly Nccls): Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing; 16th Informational Supplement. ClSI M100-S16. Clinical And Laboratory Standarts Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, Usa, (2006).

141 Clinical And Laboratory Standards Institute (ClSI) (Formerly Nccls): Reference Method For Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Yeast; Approved Standard, M27-A. Clinical And Laboratory Standarts Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, Usa, (2006).

142 Semiannual Report, Aggregated Data From The Nosocomial Infections Surveillance (Nnis) System, December 1999.

143 Schaberg Dr, Culver Dh, Gaynes Rp, Major Trends In The Microbial Etiology Of Nosocomial Infection. Am J Med 1991;91(Suppl 3b):725-8.

144 Hiramatsu K. Reduced Susceptibility Of *Staphylococcus aureus* To Vancomycin-Japan. Mmwr 1997; (46): 624-626.

145 Cdc Update: *Staphylococcus aureus* With Reduced Susceptibility To Vancomycin-United States, Mmwr 1997; (46) :756-766.

146 Cdc Update: *Staphylococcus aureus* With Reduced Susceptibility To Vancomycin-United States, 1997. Mmwr 1997; (46): 813-815.

147 Moellering Rc. Emergence Of Enterococcus As A Significant Pathogen. Clin Infect Dis 1992;(14):1173-1178.

148 Cdc. *Staphylococcus aureus* Resistant To Vancomycin-United States. Mmwr 2002;(51):565-567.

149 Akdeniz S, Yoğun Bakımda Enfeksiyon Kontrol Hemşiresinin Rol. Yoğun Bakım Dergisi 2002;(2) : 9-13

150 Süzen, S, Büyükbingöl, E. Evaluation of Anti-HIV Activity of 5-(2-phenyl-3'-Indolyl)-2-thiohydantoin. II Farmaco. 1998, (53): 525-527.

151 Pérez-Llarena FJ, Bou G. Beta-lactamase inhibitors: the story so far. Curr Med Chem. 2009;16(28):3740-65.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Özlem ÖZTÜRK CEYLAN

Doğum Yeri: Çanakkale

Doğum Tarihi: 16/11/1984

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu

Lise: Bahçelievler Deneme Lisesi (1998-2001)

Lisans: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2002-2006)

İş Tecrübesi

Kurumu:	Görevi:	Yılları:
Orfoz Sağlık Hizmetleri	Mesul Müdür	2009-2011
Provet Veteriner Ürünleri	Kalite Güvence Soru.	2012
Mistav İlaç	Mesul Müdür	2013 – 2014
Özsel İş Güvenliği	Şirket Sahibi	2013 ---

Yayımlar

SCI'da Yer Alan Makaleler: -

Hakemli Dergilerde Yer Alan Makaleler: -

Uluslararası Kongrelerde Sunulan Bildiriler:

Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi 28-30 Kasım 2014 Haliç Kongre Merkezi / İstanbul
Antimikrobiyal Etkili Yeni İndol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Biyolojik Aktivitelerinin
Değerlendirilmesi

Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler: -

Antimikrobiyal Etkili Yeni İndol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Özlem Öztürk Ceylan¹, Nurten Altanlar², Sibel Süzen¹

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan, Ankara Türkiye

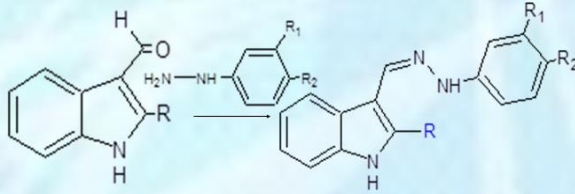
²Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan, Ankara Türkiye
ozturkozlem@gmail.com

GİRİŞ: Hastane enfeksiyonu hastanede başka sağlık sorunları nedeniyle tedavi olurken enfeksiyon gelişmesidir. Enfeksiyonlar bakteri direnci yüzünden yeterli antibiyotik olmaması nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilen tehlikeler arz etmektedir.

Bu enfeksiyona neden olan en başlıca bakteriler günümüzde; MRSA (metisiline dirençli Staphylococcus aureus) ve VRE (vankomisine dirençli enterococcus) dir. Gelecekte ise; VRSA (vankomisine dirençli Staphylococcus aureus) ve çoklu dirençli enterokoklar olacaktır. Tedavide kullanılan antibiyotikler çok sınırlıdır ve bu konudaki çalışmalar hızla devam etmektedir.

MATERYAL-METOT: Bir çok fizyolojik aktiviteye sahip olan indol ve hidrazon türevi bileşiklerin son yıllarda antibakteriyel aktivite çalışmaları ivme kazanmıştır.

Bu çalışmada indol halkası çeşitli fenil hidrazin türevleri ile birleştirilerek bir seri yeni indol-3-aldehid fenil hidrazon türevleri sentezlenmiş, kromatografik yöntemlerle saflaştırıldıktan sonra kimyasal yapı aydınlatmaları ¹H, ¹³C NMR, Kütle ve IR Spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

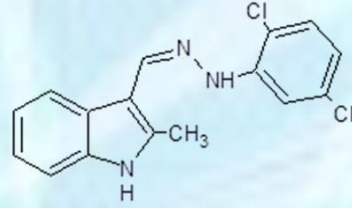


Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri S.aureus, MRSA isolate and standat, E. Coli, B. Subtilis C. Albicans mikroorganizmalarına karşı tüp dilüsyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

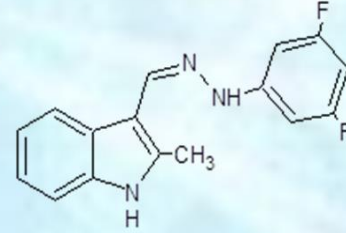
KAYNAKLAR :

- Öztürk Ceylan Ö, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya ABD Yüksek Lisans Tezi
Gurkok G, Altanlar N, Suzen S, Investigation Of Antimicrobial Activities Of Indole-3-Aldehyde Hydrazone Derivatives. Chemotherapy. 2009;(55) : 15-9.
Süzen S, Büyükbıngöl E, Evaluation Of Anti-Hiv Activity Of 5-(2-Phenyl-3'- Indolyl)-2-Thiohydantoin. Il Farmaco 1998 (53) :525-527.
Süzen S, Demircigil T, Büyükbıngöl E, Özkan S, Electroanalytical Evaluation And Determination Of 5-(3'-Indolyl)-2-Thiohydantoin Derivatives By Voltammetric Studies: Possible Relevance To In Vitro Metabolism. New J. Chem., 2003 (27) :1007-1011.
Süzen S, Bozkaya P, Çoban T, Nebioğlu D, Investigation Of In Vitro Antioxidant Behaviour Of Some 2-Phenylindole Derivatives: Discussion On Possible Antioxidant Mechanisms And Comparison With Melatonin. J. Enzyme Inh. Med. Chem. 2006 (4) : 405-411.
Büyükbıngöl E, Süzen S, Klopman G. Studies On The Synthesis And Structure-Activity Relationships Of 5-(3'-İndolal)-2-Thiohydantoin Derivatives As Aldose Reductase Enzyme Inhibitors. Farmaco. 1994,49(6):443-7.

SONUÇ VE TARTIŞMA: Biyolojik değerlendirmesi yapılan bileşikler arasında p-klorofenil ve o-bromofenil hidrazon türevi olan moleküller MRSA izolat ve standart suşlarına karşı Sültamisin T ve Ampisilinden çok daha etkili bulunmuşlardır.



Bu yapıları 3,5 diklorofenil sübtitüe türevi izlemiştir. m-bromofenil türevi olan bileşik ise Sültamisin T ve Ampisilin ile aynı etkiyi göstermiştir.



Ayrıca 2,4-diflorofenil ve 3,5-diflorofenil sübtitüe türevlerin E. Coli karşısında etki potansiyelinin Sültamisin T ve Ampisilin den fazla olduğu gözlenmiştir.

Geri kalan bileşikler ise bu iki suşa karşı Sültamisin T ve Ampisilin kadar etki göstermişlerdir. Sentezlenen yeni indol türevi bileşiklerin birçoğunda MRSA izolat ve standart suşlarına karşı aktivite gözlenmesi ümit verici bulunmuştur. Bu bileşiklerle daha ileri biyolojik aktivite çalışmaları planlanmaktadır.

Bu çalışma Tübitak 109S099 No lu projesi ile desteklenmiştir.