Yüksek Lisans Tezi

Lutfive YURTSEVEN

BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BAZI RODANİN TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Hazırlayan
Lutfiye YURTSEVEN

Danışman
Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK

Yüksek Lisans Tezi

Şubat 2014
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ BÖLÜMÜ

BAZI RODANİN TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

(Yükseklisans Tezi)

Hazırlayan
Lutfiye YURTSEVEN

Danışman
Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FYL-2012-4163 Kodlu proje ile desteklenmiştir.

Şubat 2014
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Lutfiye YURTSEVEN

İmza : 

YÖNERGEYE UYGUNLUK

Bazı Rodanin Türevlerinin Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Lutfiye YURTSEVEN İmza

Danışman

Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK İmza

BİYOLOJİ ABD Başkanı

Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ

Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK danışmanlığında **Lutfiye YURTSEVEN** tarafından hazırlanan "**Bazı Rodanin Türevlerinin Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi** " adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

07 /02 / 2014

(Tez savunma sınav tarihi yazılacaktır.)

JÜRİ:

Danışman	: Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK	.....
Üye	: Doç.Dr. Fatma ÖZTÜRK KÜP	.....
Üye	: Doç.Dr. Ş. Hakan ÜNGÖREN	.....

ONAY:
Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 11/02/2014 tarih ve 2014/08-37 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

11 / 02 / 2014

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Kâzım KEŞLİOĞLU

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca farklı bakış açıları ve bilimsel katkılarıyla beni aydınlatan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve bu günlere gelmemde en büyük katkı sahibi sayın hocam Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalıştığım bileşiklerin sentez basamaklarını yapan kimyager Doç. Dr. Ş. Hakan ÜNGÖREN ve öğrencisine teşekkür ederim.

Aynı laboratuarı paylaştığımız çalışma arkadaşım Abit YAŞAR'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince sabır göstererek beni maddi ve manevi daima destekleyen aileme, arkadaşlarım Yasemin ÖZDEMİR, Oğuzhan KOCA ve Gözde ŞAHİNGÖZ'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca; bu tez çalışmasına maddi destek veren Erciyes Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: FYL-2012-4163) teşekkür ederim.

Lutfiye YURTSEVEN

Kayseri, Şubat 2014

BAZI RODANİN TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Lutfiye YURTSEVEN
Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Şubat 2014
Danışman: Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK

ÖZET

Bu çalışmada 3-aril-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4,5-dion dan türetilen yirmi beş yeni Rodanin türevinin biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemi ile belirlenmiştir. Sonuçlar DPPH absorbsiyonunun % inhibisyonu olarak belirtilmiştir. Test edilen bileşikler arasında (5Z)-5-(2-oksopropilidin)-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-one (RW3) en yüksek antiradikal aktiviteye sahipken (% 90,76 ± 0,3), (2Z,5Z)-3-fenil-2,5-bis(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4-one (RW23) en düşük antiradikal aktiviteye (% 4,96 ± 0,1) sahiptir. Sentez edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri 13 adet bakteri, 1 adet maya ve 1 adet küfü içeren 15 adet mikroorganizmaya karşı agar difüzyon ve en düşük inhibe edici konsantrasyon (MIC) yöntemi ile incelenmiştir. Test edilen bakteriler arasında bileşiklere karşı en dirençli bakteriler *Escherichia coli, Mycobacterium smegmatis, Salmonella typhimurium, Proteus mirabilis* ve *Yersinia enterocolitica*'dır. Test edilen bileşikler arasında mikroorganizmalara karşı en etkili olan bileşikler etil (4Z)-3-okso-4-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden) bütanat (RW4), (3*E*)-3-(4-okso-3-fenil-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)pirrolidin-2,5-dion (RW5), etil (4Z)-4-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden]-3-oksobütanat (RW16) ve (3Z)-3-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden] pirrolidin-2,5-dion (RW17) olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan elde edilen sonuçların yeni ilaç etken maddelerinin tasarımı, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi, yapılarının aydınlatılması ve aktivite çalışmaları konusunda gerçekleştirilen araştırmalara katkı sağlayacağına inanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rodanin türevleri, Wittig reaksiyonları, Antioksidan aktivite, DPPH, Antimikrobiyal aktivite.

DETERMINATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SOME RHODANINE DERIVATIVES

Lutfiye YURTSEVEN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

M.Sc. Thesis, February 2014

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sevil ALBAYRAK

ABSTRACT

In this study, biologic activities of new twenty five rhodanine derivatives derived from 3-aryl-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4,5-dione were investigated. The antioxidant activities of the novel compounds were investigated by DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) assay. The results were determined as % inhibition of DPPH absorption. Among of the tested compounds (5Z)-5-(2-oxopropylidene)-3-phenyl-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one (RW3) had the highest level of antiradical activity (% 90,76 ± 0,3), while (2Z,5Z)-3-phenyl-2,5-bis(phenylimino)-1,3-thiazolidin-4-one (RW23) had the least level of antiradical activity (% 4,96 ± 0,1). All the synthesized compounds were investigated for antimicrobial activities against 15 species of microorganisms containing thirteen bacteria, one yeasts and one fungal strain by agar diffusion and minimum inhibitory concentration assays. *Escherichia coli, Mycobacterium smegmatis, Salmonella typhimurium, Proteus mirabilis* and *Yersinia enterocolitica* were observed to be the most resistant bacteria among the tested bacteria. It was determined that ethyl (4Z)-3-oxo-4-(4-oxo-3-phenyl-2-tioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene) butanoate (RW4), (3*E*)-3-(4-oxo-3-phenyl-2-thioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene) pyrrolidine-2,5-dione (RW5), ethyl (4Z)-4-[3-(4-methylphenyl)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidine]-3-oxobutanoate (RW16) and (3Z)-3-[3-(4-methylphenyl)-4-oxo-2-tioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene] pyrrolidine-2,5-dione (RW17) were the most effective compounds against microorganisms among the synthesized compounds.

It is believed that the results obtained from this study will contribute to the research on the design of new pharmaceutical active substances, development of synthesis methods, structure elucidation and activity studies.

Keywords: Rhodanine derivatives, Wittig reactions, Antioxidant activity, DPPH, Antimicrobial activity.

İÇİNDEKİLER

BAZI RODANİN TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Sayfa

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI……i

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI……ii

KABUL VE ONAY SAYFASI……...iii

TEŞEKKÜR……iv

ÖZET……v

ABSTRACT……vi

İÇİNDEKİLER……vii

KISALTMALAR…….....x

TABLOLAR LİSTESİ…….....xi

ŞEKİLLER LİSTESİ……..xii

GİRİŞ……1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Test Edilen Rodaninlerin Kimyasal Yapıları ve Özellikleri……..13

1.1.1. RW1'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……...13

1.1.2. RW2'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……13

1.1.3. RW3'ün Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……..14

1.1.4. RW4'ün Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……..14

1.1.5. RW5'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……...15
1.1.6. RW6'nın Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……15
1.1.7. RW7'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……16
1.1.8. RW8'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……...16
1.1.9. RW9'un Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……..17
1.1.10. RW11'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……17
1.1.11. RW12'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……...18
1.1.12. RW13'ün Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……....19
1.1.13. RW14'ün Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……....19
1.1.14. RW15'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri…….....20
1.1.15. RW16'nın Kimyasal Yapısı ve Özellikleri ……..20
1.1.16. RW17'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……...21
1.1.17. RW18'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri…….....21
1.1.18. RW19'un Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……....22
1.1.19. RW20'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……...23
1.1.20. RW21'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri…….....23
1.1.21. RW23'ün Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……....24
1.1.22. RW26'nın Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……...25
1.1.23. MNT1'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……....25
1.1.24. RWC15A'nın Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……26
1.1.25. RWC15B'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri……26
1.2. Yapılan Literatür Çalışmaları……...……27

2. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Araştırma Materyallerinin Temini..... 34
2.2. Antiradikal Aktivitenin Belirlenmesi 34
2.3. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi…….....35
2.3.1. Agar difüzyon metodu ile…….....35
2.3.2. MIC metodu ile……...…….....36

2.4. İstatistiksel Analizler…….....37

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Test edilen Rodaninlerin Antiradikal Aktiviteleri..... 38

3.2. Test edilen Rodaninlerin Antimikrobiyal Aktiviteleri..... 40

3.2.1. Agar difüzyon sonuçları…….....40

3.2.2. Rodaninlere ait MIC değerleri…….....45

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1. Tartışma Sonuç ve Öneriler..... 58

KAYNAKLAR..... 68

ÖZGEÇMİŞ..... 75

KISALTMALAR VE SİMGELER

%	Yüzde
^{o}C	Santigrat Derece
^{o}	Derece
m	Metre
g	Gram
mg	Miligram
ml	Mililitre
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
mM	Milimolar
Tris-HCL	Tris Hidroklorik Asit
ANOVA	Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
RSS	Resazurin Sodium Salt
GAE	Gallik asit eşiti
AAE	Askorbik asit eşiti
BHA	Bütillenmiş hidroksi anisol
BHT	Bütillenmiş hidroksi toluen
QSAR	Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1. Test edilen Rodaninlerin antiradikal aktivitesi 39
Tablo 3.2. Test edilen Rodaninlerin *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı antimikrobiyal aktivitesi … 41
Tablo 3.3. Test edilen Rodaninlerin bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesi 44
Tablo 3.4. Test edilen Rodaninlerin bakterilere karşı MIC (mg ml^{-1}) değerleri 47
Tablo 3.5. Test edilen Rodaninlerin *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı MIC (mg ml^{-1}) değerleri 48
Tablo 3.6. Tetrasiklin'in Gram (-) bakterilere karşı MIC değerleri 49
Tablo 3.7. Tetrasiklin'in Gram (+) bakterilere karşı MIC değerleri 50
Tablo 3.8. Natamisin'in *C. albicans* ve *A. parasiticus*' a karşı MIC değerleri 50
Tablo 3.9. Test edilen bileşiklerin *A. hydrophila*'ya karşı MIC değerleri 51
Tablo 3.10. Test edilen bileşiklerin *K. pneumoniae*'e karşı MIC değerleri 52
Tablo 3.11. Test edilen bileşiklerin *M. morganii*'ye karşı MIC değerleri 53
Tablo 3.12. Test edilen bileşiklerin *P. aeruginosa'*ya karşı MIC değerleri 53
Tablo 3.13. Test edilen bileşiklerin *B. cereus*'a karşı MIC değerleri 54
Tablo 3.14. Test edilen bileşiklerin *B. subtilis*'e karşı MIC değerleri 55
Tablo 3.15. Test edilen bileşiklerin karşı *L. monocytogenes*'e karşı MIC değerleri ... 56
Tablo 3.16. Test edilen bileşiklerin *S. aureus*'a karşı MIC değerleri 56
Tablo 3.17. Test edilen bileşiklerin *C. albicans*'a karşı MIC değerleri 57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Bazı Rodanin türevleri ve biyoaktiviteleri 3
Şekil 2. a) 5-olefin sübstitüe b) 5-iminosübstitüe rodaninlerin günümüze kadar uygulanmış sentez metotları 4
Şekil 3. Rodanin sentezi için önerilen yeni metot 4
Şekil 1.1. Rodanin (1), tiyazolidine-2,4-dione (2) ve pseudotiyohidantasyon 7
Şekil 1.2. Tez kapsamında sentezlenen rodanin türevlerinin iskelet yapıları ……...12
Şekil 1.3. RW1'in kimyasal yapısı 13
Şekil 1.4. RW2'nin kimyasal yapısı 13
Şekil 1.5. RW3'ün kimyasal yapısı 14
Şekil 1.6. RW4'ün kimyasal yapısı 14
Şekil 1.7. RW5'in kimyasal yapısı 15
Şekil 1.8. RW6'nın kimyasal yapısı 15
Şekil 1.9. RW7'nin kimyasal yapısı 16
Şekil 1.10. RW8'in kimyasal yapısı 16
Şekil 1.11. RW9'un kimyasal yapısı 17
Şekil 1.12. RW11'in kimyasal yapısı 18
Şekil 1.13. RW12'nin kimyasal yapısı 18
Şekil 1.14. RW13'ün kimyasal yapısı 19
Şekil 1.15. RW14'ün kimyasal yapısı 19
Şekil 1.16. RW15'in kimyasal yapısı 20
Şekil 1.17. RW16'nın kimyasal yapısı 21
Şekil 1.18. RW17'nin kimyasal yapısı 21
Şekil 1.19. RW18'in kimyasal yapısı 22
Şekil 1.20. RW19'un kimyasal yapısı 22
Şekil 1.21. RW20'nin kimyasal yapısı 23
Şekil 1.22. RW21'in kimyasal yapısı 24
Şekil 1.23. RW23'ün kimyasal yapısı 24
Şekil 1.24. RW26'nın kimyasal yapısı 25
Şekil 1.25. MTN1'in kimyasal yapısı 25
Şekil 1.26. RWC15A'nın kimyasal yapısı 26

Şekil 1.27. RWC15B'nin kimyasal yapısı 27
Şekil 1.28. 1,2,4-triyazol-3-tiyon türevleri ……...……..31
Şekil 3.1. Çalışılan Rodaninlerin DPPH yöntemi ile belirlenen antiradikal aktiviteleri 40
Şekil 4.1. Bu çalışmada sentezlenen rodaninlerin gruplandırılması 60

GİRİŞ

Antimikrobiyal ajanlar olarak mevcut antibiyotiklere karşı patojenik bakteriler tarafından geliştirilen direnç dünya çapında hızla büyük bir problem oluşturmaktadır. Bakteri direnci ile başa çıkmak için yeni bileşiklerin tasarımı günümüzde antimikrobiyal araştırmaların en önemli alanlarından birini oluşturmuştur. Buna ek olarak, birincil ve fırsatçı fungus enfeksiyonları, bağışıklık sistemi zayıflamış hastaların sayısının artmasından dolayı hızlı bir şekilde yayılmaya devam etmektedir. Bilindiği gibi, insan hücresi ve fungusun biyokimyasal benzerliği sadece seçici aktivite için bir engel yaratmaz, aynı zamanda kolay bir şekilde kazanılan direnç saf ve etkili antifungal ajan gelişiminde karşılaşılan temel problemdir [1].

Heterohalkalı bileşikler doğada çok geniş bir şekilde dağılmaktadır ve yaşam için temeldir. İlaçların büyük bir çoğunluğu, zirai ilaçlar, gıda katkı maddeleri ve tatlandırıcılar hetarohalkalı bileşiklerdir [2].

Tiyazol bileşiklerinin organik kimyada önemi iyi bilinmektedir. Özellikle, (5Z)-5-benziliden-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin, bunlar Rodaninler olarak da adlandırılır ve onların anologlarının çeşitli biyolojik aktiviteleri 20. yüzyılın başlarından beri bilinmektedir. Rodanin ve rodanin türevleri içerdikleri N-C=S yapısından dolayı; antidiyabetik [3, 4], antiviral [4, 5], antimikrobiyal [6] gibi biyolojik aktivitelere sahiptirler. Klinik uygulamalarda çeşitli glitazonlar ve epalrestatın tip II diyabet ve diyabet komplikasyonlarının tedavisi için kullanıldığından beri rodaninler ve tiyazolidin-2,4-dionlar heterohalkalı bileşiklerin farmakolojik olarak önemli bir sınıfı olmuştur. Son yıllarda rodaninlerin çeşitli ilaç kullanımına ait aktivitelerinin olduğu görülmüştür. Rodaninlerin en iyi bilinen farmakojikal aktiviteleri arasında onların antidiyabetik ajanlar olarak, özellikle insuline bağlı olmayan Diabetes Mellitus tedavisinde ve alzaymır hastalığı dahil çoğu hastalık durumunda suçlanılan bir enzimin

(kathepsin-D ve aspartil proteaz) peptidsiz inhibitörü olarak kullanımı vardır. 50 yıldan daha fazla süre, rodaninlerin antimikrobiyal aktiviteleri bilindiğinden beri, bu heterohalkalıya bağlı antibakteriyal ajanları tasarlamak için birçok girişimler olmuştur [7].

Rodaninlerin yapısının diğer ilginç özelliği ise onların metal iyonlarına doğru verici yetenekleridir. Bunun yanında bazı soy metal iyonlarının analizi için seçici ve duyarlı olan [4], rodanin türevleri korozyon engelleyici olarak da kullanılırlar [8]. Rodaninler ve türevlerinin Pt grubunun elementleri için yüksek hassas reaktifler ve Pb ve Hg için seçici reaktifler olarak kullanıldığı rapor edilmiştir [2].

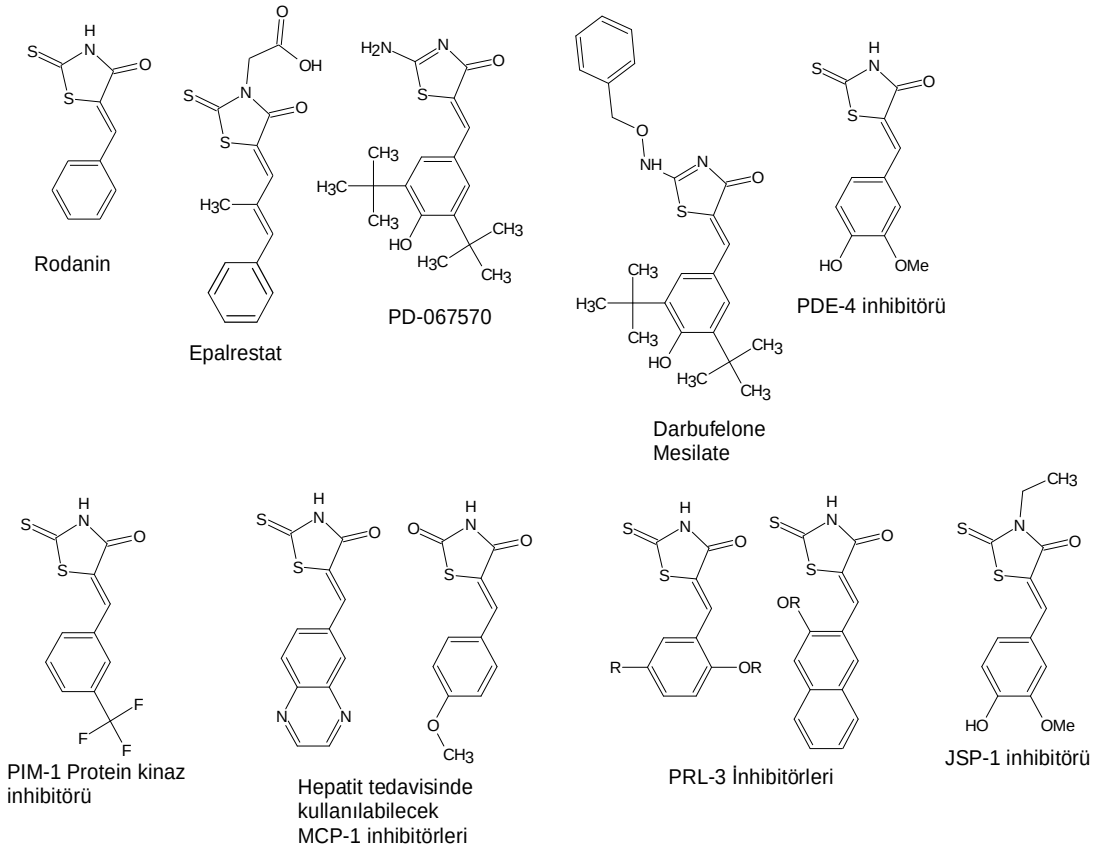
Bu özellikleri dolayısıyla yeni Rodanin türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve biyoaktivite çalışmaları güncel ve detaylı bilimsel araştırmalara konu olmaktadır. Rodaninlerin sentezinde birkaç metot kullanılmaktadır. Bu çalışmada yeni rodaninlerin sentezi için ilk kez Wittig reaksiyonları göz önünde bulundurulmuştur. Yöntem klasik metotlara bir alternatiftir ve çok sayıda rodanin türevinin kolay bir şekilde sentezini sağlamıştır. Ayrıca Wittig reaksiyonlarının farklı atomlara eklenmiş karboniller üzerine seçiciliği hakkında bilgi sağlanacaktır.

Sentezlenen bu tür bileşiklerin hem antimikrobiyal hem de antifungal özellikleri 25 yeni bileşik üzerinde araştırılmıştır. Böylece deneysel olarak yapı-aktivite bağıntısı ortaya konulabilmiştir. Elde edilen sonuçların bu konuda yapılan teorik QSAR (Quantitative structure–activity relationship) çalışmalarına da önemli bir veri sağlayacağına inanılmaktadır.

Wittig ve aza-Wittig reaksiyonları ile çözelti ortamında sentezi yapılan bileşikler, yeniden kristallendirme veya kromatografi ile saflaştırılmıştır. Yapıları $^{1}H/^{13}C$-NMR, IR ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir.

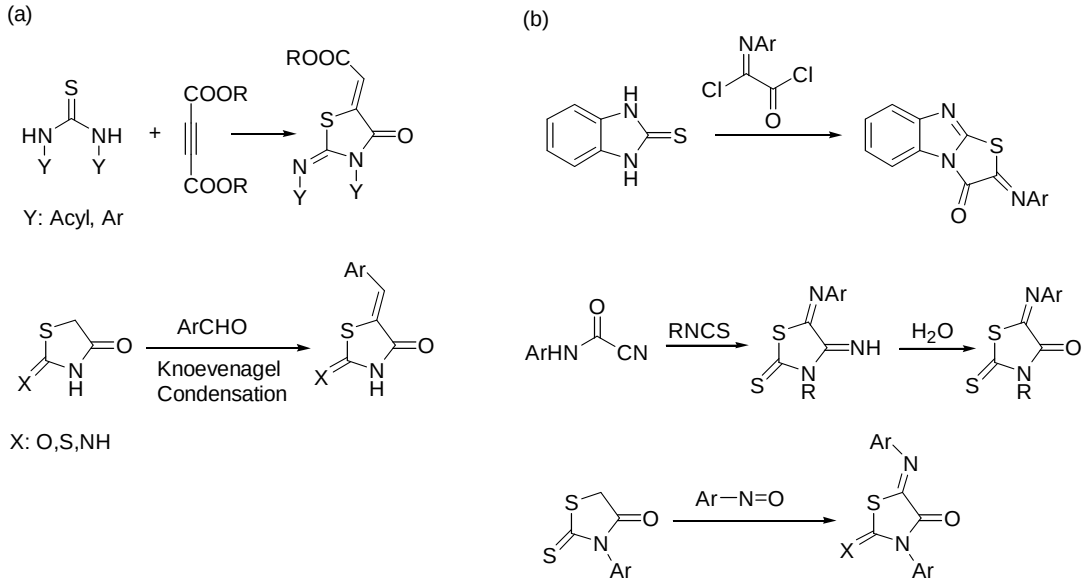
Literatür incelendiğinde, hemen hemen tüm rodanin türevlerinin geniş bir spektrumda biyoaktivitelere sahip oldukları görülmektedir (Şekil 1) [9, 10]. Örneğin Epalrestat, diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan bir bileşiktir. Darbufelone mesilate, yüksek dozlarda bile ülserik etki göstermeksizin anti-inflamatuar ve anti-artritik etkiye sahip bir moleküldür. PD-067570 bir prostaglandin inhibitörüdür. Rodanin iskeletine sahip diğer

bazı moleküllerin, HCV NS3 proteaz, β-laktamaz, PMT1 mannosil transferaz, PRL-3 ve JSP-1 fosfataz, PIM1 protein kinaz enzimlerini inhibe ettiği bildirilmiştir. Sadece rodaninler değil aynı zamanda birçok 1,3-tiyazolidin türevlerinin de; antikonvulsant, sedatif, antidepresant, anti-inflamatuar, antihipertansif, antihistaminik, anti-artritik etkilere sahip oldukları rapor edilmiştir. Bu kadar geniş bir aralıkta biyoaktivite gösteren rodanin türevleri ayrıcalıklı bileşikler olarak sıfatlandırılmaktadır.



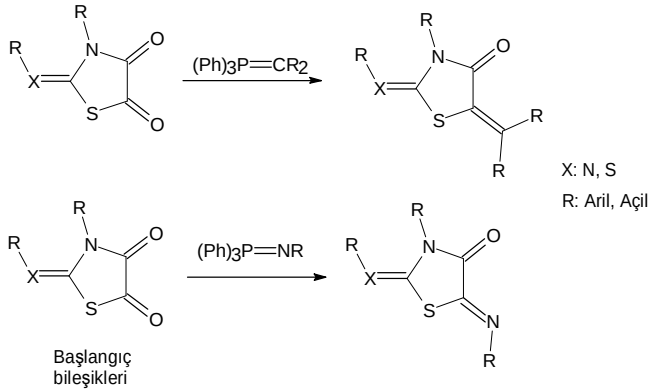
Şekil 1. Bazı rodanin türevleri ve biyoaktiviteleri.

5-aril/alkilimino-sübstitüelenmiş rodaninler literatürde çok az sayıda bulunmaktadır. Bu türevlerin elde edilmesi için üç metot uygulanmış ancak bu üç metot ile az sayıda preparat hazırlanmıştır [11, 12]. Bu metotlar kısaca Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. a) 5-olefin sübstitüe b) 5-iminosübstitüe rodaninlerin günümüze kadar uygulanmış sentez metotları

Bu çalışmalar ile rodaninlerin hem 5-olefin hem de 5-imino sübstitüelenmiş türevleri tek basamak reaksiyonda kolay bir şekilde Wittig ve aza-Wittig reaksiyonundan Bozok Üniversitesinde hazırlanmıştır. Yöntem bu güne kadar kullanılan metotlardan farklılığı nedeniyle alternatif rodanin türevlerinin elde edilmesine imkân sağlamıştır. Yöntemin kısa bir şeması Şekil 3'de görülmektedir.



Şekil 3. Rodanin sentezi için kullanılan yeni metot.

Çalışmanın kapsamında hazırlanmış yeni preparatlara ait antibakteriyal ve antifungal özelliklerin belirlenmesi, seçkin bir biyoaktif bileşiği literatüre kazandırabilir. Literatürde çok sayıda heterohalkalı bileşik, antibakteriyal ve antifungal ajan olarak

önerilmektedir. Ancak tiyazol halkasının bu konuda bilinen üstün etkileri nedeniyle her sentezlenen yeni tip preparat test edilip değerlendirilmelidir. Bu amaçla agar difüzyon [13] ve MIC metodu [14] ile gerekli testler yapılmıştır.

Çalışma sonuçlarının yeni ilaç etken maddelerinin tasarımı, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi, yapılarının aydınlatılması ve aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesi konusunda önemli veriler sağladığı görülmektedir.

1. BÖLÜM

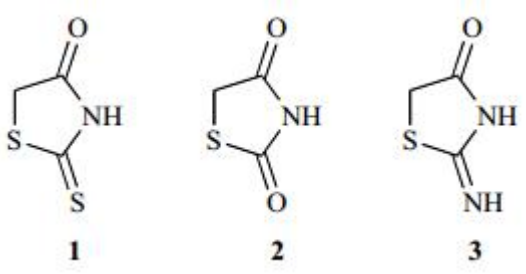
GENEL BİLGİLER

İlaç sektörü her geçen gün gelişmektedir. Tedavide kullanılan ilaçlar arasında antimikrobiyal olanlar önemli bir yeri kapsamakta olup bu ilaçlar ile mikroorganizma mücadelesinde ciddi sorunlar yaşanmaktadır. Kemoterapötiklere karşı mikroorganizmaların bir süre sonra direnç oluşturmaları başta olmak üzere ilaçlarda var olan yan etkiler sürekli olarak yeni ve farklı mekanizmalar ile etki edebilecek moleküllerin ortaya konmasına ihtiyaç göstermektedir [15].

Organik kimyada önemli bir yeri olan heterohalkalı sistemler (halka yapısında karbon dışında; N, O, S gibi heteroatom ihtiva eden bileşikler) ve bunların sübstitüe türevleri endüstriyel ve tıbbi alanda son derece yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [16].

Bu heterohalkalılar arasında, iki sınıf özellikle ilgi çekicidir; 2-tiyokso-4-oksazolidinler ve 2-tiyokso-4-tiyazolidinolar (rodaninler) [2]. Tiyazoller ve onların türevlerinin antibakteriyal, antifungal ve anti-inflamatuar gibi çeşitli biyolojikal aktiviteler ile ilişkili oldukları bulunmuştur [17].

2-Tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiği Rodanin olarak bilinir ve benzer yapıya sahip 1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve de 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on (pseudotiyohidantoin) Rodanin türevleridir. Bu iskelete sahip heterohalkalı bileşikler ilaç araştırmalarında önemli bir grup bileşik sınıfını oluşturmaktadır (Şekil 1.1) [18].



Şekil 1.1. Rodanin (1), tiyazolidine-2,4-dion (2) ve pseudotiyohidantoin (3).

Rodaninlerin önemi; troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone gibi bileşiklerin Tip 2 Diyabetes Mellitus'un tedavisi için klinikte kullanılmasıyla ortaya çıkmıştır. Bir Rodanin türevi olan epalrestat, Aldoz redüktaz enziminin güçlü inhibitörüdür. Aynı zamanda nöropati, nefropati ve katarakt gibi diyabetik komplikasyonların tedavisi için piyasada mevcuttur. Malesef, yukarıda belirtilen ilaçların çoğu sıklıkla kardiyovaskular, karaciğer ve hematolojikal toksisite ile bağlantılı yan etkiye sahiptir. Bu nedenle, onların özelliklerini geliştirmek ve yan etkilerini azaltmak için geniş araştırmalara hala ihtiyaç vardır [18].

Rodaninlerin ve onların analoglarının farklı biyolojikal aktiviteleri 20. yüzyılın başlarından beri bilinmektedir. Rodanin iskeletine dayalı yeni antidiyabetik ajanların araştırılması sırasında bu tür bileşiklerin yeni aktiviteleri bulunmuştur. Örneğin, 5-ariliden-rodaninler çeşitli prokaryotik ve ökaryotik hedeflere karşı başarılı sonuçlar göstermiştir. Rodaninler aynı zamanda çoğunlukla difosfat yerine geçen bileşikler olarak da kullanılmaktadır [7].

Rodaninlerin antibakteriyal, antifungal, antiviral, antimalariyal, böcek öldürücü, herbisidal, antitümör, anti-inflamatuar ve kardiyotonik aktivitelere sahip oldukları rapor edilmiştir. Rodaninler potansiyel olarak diyabet, obezite, alzaymır hastalığı, kistik fibroz, trombositopeni, kanser, uyku, ruh hali ve merkezi sinir sistemi hastalıkları tedavisinde kullanılabilmektedir [18].

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yararlanmak üzere araştırmacıların dikkatini çeken heterohalkalı yapılardan biri de benzimidazol halkasıdır. Benzimidazol halkası purin çekirdeğini taşıyan adenin ve guanin izosteri olup, purin antimetaboliti olabilir.

Bu nedenle, canlı sistemlerde benzimidazol halkasının biyopolimerlerle kolayca etkileşim gösterebileceği düşünülmektedir. Vitamin B12 (siyanokobalamin)'in yapısında doğal olarak da yer alan benzimidazol çekirdeği, günümüzde bazı farklı ilaç gruplarının etken maddesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle son 10 yılda benzimidazollerin antibakteriyel aktiviteleri üzerine birçok araştırma yapılmaktadır [19].

Son yirmi beş yıl içinde, antimikrobiyal direncin bir sonucu olarak mikrobiyal enfeksiyon oranı dünya üzerinde korkutucu düzeyde artmıştır. Bağışıklığı baskılanmış hastaların artan sayısı bu artışa katkı sağlayan en büyük faktörler olan kanser kemoterapisi, organ nakli ve HIV enfeksiyonunun bir sonucudur. Bu sağlık problemleri mevcut kullanılan antibiyotiklere karşı direnç geliştiren patojenik mikroorganizmalara karşı etkili antimikrobiyal bileşiklerin yeni bir sınıfını bulmayı ve sentezlemeyi gerektirmektedir. 1,2,4-triyazolların tedavi edici önemi kanıtlanmıştır. Bunlar arasında, triyazol halkalar ya da triyazol kaynaştırılmış bileşikler içeren bi- ve poliheterohalkalı bileşiklerin yanı sıra 1,2,4-triyazol halka içeren basit moleküller vardır. Örneğin, 1,2,4-triyazol ve 1,3,4-tiyadiazol halkaları ya da iki 1,2,4-triyazol halkalarından oluşan bazı bi-heterohalkalı bileşikler, antimikrobiyal bileşikler olarak Bayrak "vd" tarafından sentez edilmiştir [20].

Ribavirin (antiviral ajan), Rizatriptan (antimigren ajan), Alprazolam (anksiyolitik ajan), Flukonazol ve Itraconazol (antifungal ajan) gibi bazı ilaçlar günümüzde kullanılan triazol çekirdeğine sahip etkili moleküllere en iyi örneklerdendir [21].

Literatür incelemelerinde piperazin ya da morfolin halkasının antimikrobiyal aktivite için önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Örneğin, mikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan önemli antibiyotikler olan Linezolid, Eperezolid, AZD2563 ve Itrakonazol, yapılarında piperazin ya da morfolin halkası içermektedir. Onlar aynı zamanda oksazolidinon ya da 1,2,4-triyazol halkası gibi bir azol halkası da içermektedir. 1,2,4-Triyazol halkasından oluşan Vorozol, Letrozol ve Anastrozol gibi diğer önemli tedavi ediciler, akciğer kanserinin tedavisi için kullanılmaktadır [20].

Oksijen, yaşam için vazgeçilmez bir molekül olmasına rağmen aynı zamanda vücut içinde reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olmaktadır. Reaktif oksijen türleri

metabolizmaya zarar verebilecek bir dizi reaksiyonu başlatır ve bunlar canlı için aynı zamanda bir tehdit unsuru haline gelmektedir. Serbest radikallerin oluşumu organizmada oksijen kullanımı sırasında ortaya çıkmaktadır. Eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküller hücrelerin zarar gördüğü reaksiyonlar dizisini başlatır. Organizmada serbest radikaller gerek normal metabolik faaliyetlerin bir yan ürünü olarak, gerekse radyasyon, ilaçlar ve diğer zararlı kimyasalların etkisi ile oluşmaktadır. Serbest radikallerin başlattığı bu zincirleme reaksiyonlar dizisi, antioksidanlar tarafından durdurulucaya kadar devam etmektedir. Yapılan araştırmalar, antioksidanların serbest radikalleri nötralize ederek hücrelerin zarar görmesine engel olduklarını ortaya koymuştur [22].

Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta şu gibi ciddi hasarlara neden olabilirler;

- Hücre membranı proteinlerini yıkarak hücreleri öldürmek,
- Membran lipit ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engellemek,
- Nükleus membranını geçerek nükleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek,
- Bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek bağışıklık sisteminin etkisini azaltmak [23].

Antioksidanlar serbest radikallerin indüklediği oksidatif hasarı önleyen bileşiklerdir [24].

Reaktif oksijen türleri (ROT) tarafından oluşan oksidatif stres, başta kalp damar hastalıkları, kanser, diyabet, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok kronik ve dejeneratif hastalığın ortaya çıkmasında rol almaktadır. Reaktif oksijen türleri aşırı derecede oluştuğu zaman yağların, şekerlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonu gerçekleşebilir. Bu biyomoleküllerin oksidasyonu oksidatif strese yol açmakta ve alzaymır, kanser, parkinson gibi birçok dejeneratif hastalığa ve kronik sorunlara yol açmaktadır. Birçok doğal bileşik, özellikle fenolik bileşikler metal şelasyon, lipit oksidasyonunu engelleme ve serbest radikalleri temizleme gibi önemli etkilere

sahiptirler. Bu antioksidanlar vücutta üretilen veya diyet olarak alınan antioksidanlardır. Antioksidan bakımından zengin olan gıdaların tüketiminin kanserin, nörodejeneratif hastalıkların, kalp hastalıklarının, iltihabın ve yaşlanmaya bağlı problemlerin önlenmesinde önemli rolünün olduğu görülmüştür [25].

Böylece antioksidan tedavi yukarıda bahsedilen hastalıkların tedavisinde önem kazanmıştır [24]. Antioksidanların önemi göz önünde bulundurularak yeni antioksidanların keşfine çalışılmaktadır. Birçok özelliği olan rodaninlerin antioksidan özellikleri merak konusu olmuştur ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Epishina “et al”ı 1999 yılında Rodanin ve onların türevlerinin antiradikal aktivitelerini çalışmışlardır [26].

Dünya’da en ciddi sağlık problemlerinin birinin kanser olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, son birkaç on yıl içinde araştırmacılar kanserin tedavisi için etkili kliniksel yöntemler bulmayı görev edinmişlerdir. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin kullanımı dışında kanserin tedavisi için önemli bir seçenek hala yoktur. Kanser hücreleri çoğu biyokimyasal süreçte, özellikle de hücrelerin gelişmesi ve bölünmesinin kontrolü boyunca normal hücrelerden farklıdır. Kanserin tedavisi ve kanserden korunmada büyük gelişmeler olmuştur ama, kemoterapötik ajanlar genellikle metabolik bir şekilde aktif ya da hızlı bir şekilde çoğalan hücrelere hareket ederken kanserli ve normal hücreler arasında ayrım yapamaz. 5-Fluorourasil, Cisplatin, Paclitaksel ve Docetaksel gibi birçok kemoterapötik ajanlar halen kanserin tedavisi için kullanılıyorken, bu hastalık hala inatçı ve ölümcüldür. Bu nedenle, yeni antikanser ajanları ve kanser tedavisinde yeni yöntemlerin araştırılması alanları hayli aktiftir. Potansiyel kamoterapötik ajanların araştırılmasında heterohalkalı yapılar içeren antikanser ajanların geliştirilmesi üzerine odaklanılmıştır. Tiyazolidin halkaları çoğu insan kanser hücrelerine karşı antikanser ajanların yeni sınıflarını geliştirmek için yapı iskeleti olarak kullanılmıştır. Tiyazolidin türevleri arasında, tiyazolidin-2,4-dion ve rodanin içeren çok sayıda bileşik yeni potansiyel antikanser ajanları olarak kaydedilmiştir [27].

Önemli benzimidazoller arasındaki tiyabendazol, fuberidazol, karbendazim, benomil, mekarbenzid, sipendazol'ün düşük konsantrasyon da hücre bölünmesini inhibe ederek fungustatik, yüksek dozlarda ise fungusit etkili oldukları bildirilmiştir [19].

Pneumocystis carinii, AIDS gibi immünim sistemin yetersizliği sonucu ortaya çıkan hastalıklarda sıklıkla enfeksiyonlara neden olmaktadır. Tedavide mevcut kullanılan ilaçların (pentamidin ve trimethoprim-sülfametoksazol gibi) yan etkileri nedeniyle özellikle AIDS'li hastalarda, *P. carinii*'nin hem profilaksisi hem de tedavisi için yeni ilaçlara gereksinim vardır. Benzimidazol türevlerinin, diğer mikroorganizma mikrotübüllerine karşı etki gösterdiğinin bilinmesi [28] ve bu türevlerin helmintlere karşı yüksek inhibitör aktivite gösterirken, memeli hücrelerine karşı düşük toksisiteli olmaları nedeni ile, Bartlett "et al"ı bu bileşikleri *P. carinii*'ye karşı test etmişlerdir. Test edilen ilaçlar içerisinde parbendazol'ün 0.1 µg ml^{-1} konsantrasyon ile en etkili türev olduğu ve tiyabendazol' ün ise ancak 10 µg ml^{-1} konsantrasyonda etki gösterdiği bildirilmiştir. Albendazol'ün 0,5 µg ml^{-1}, sentezledikleri diğer bileşiklerin ise 1 µg ml^{-1} konsantrasyonlarında etkili olduklarını bulmuşlardır [29].

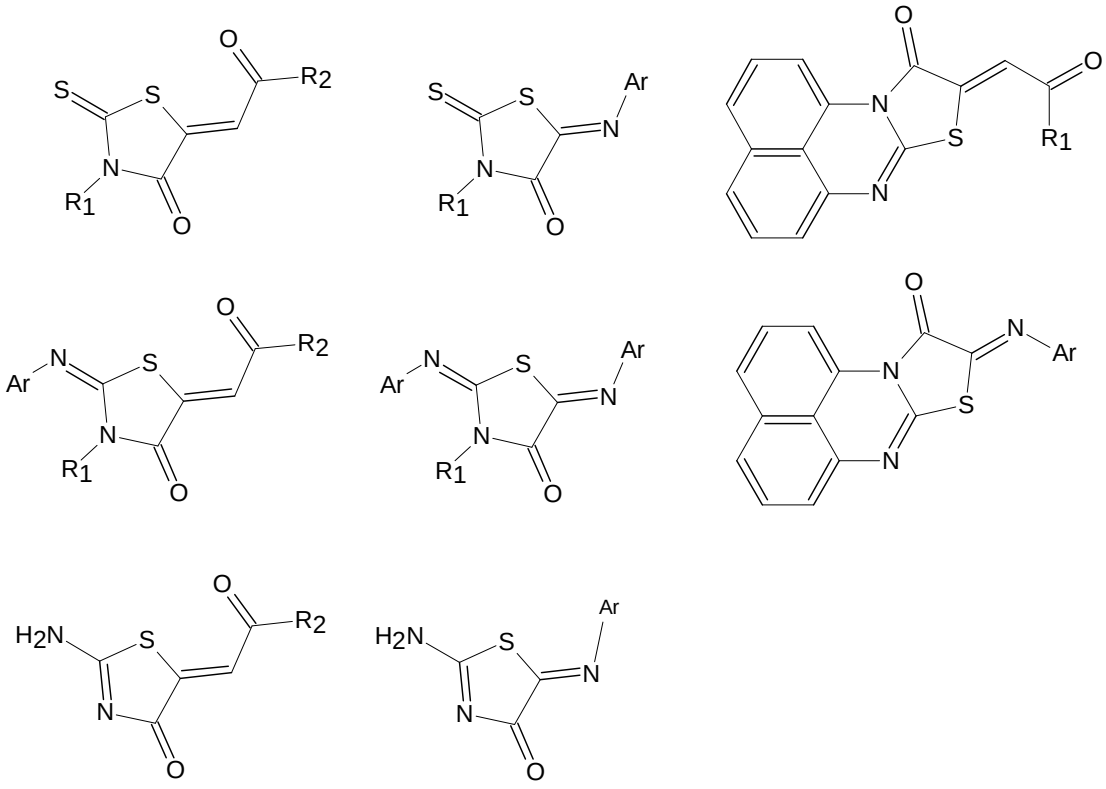
Cryptococcus neoformans, AIDS'li hastalarda sistemik mikozise neden olmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde intravenöz yolla kullanılan ve bilinen en toksik antibiyotiklerden olan amfoterisin B dışında fazla bir alternatif olmaması nedeni ile oral kullanıma uygun ve toksik olmayan yeni antikriptokokal bileşiklere ihtiyaç vardır. Antihelmentik aktivitesi iyi bilinen ve halen piyasada da bulunabilen benzimidazol türevlerinin fırsatçı mantar *C. neoformans*'a karşı etkisi *in vitro* ortamda ve Amfoterisin B ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. *C. neoformans*, C-2 de karbamat yerine tiyazol halkası taşıyan tiyabendazole karsı dirençli iken, ilk karbamat benzimidazol olan parbendazole duyarlı olarak bildirilmiştir. Fenbendazolün test edilen bileşikler içerisinde en güçlü olduğu ve etkisinin Amfoterisin B'den iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [30].

Tiyabendazol ve karbendazim'in kimyasal yapıları farklı olmasına rağmen mitoz bölünmenin potansiyel inhibitörleri olmaları nedeniyle, aktivite için benzimidazol halka sisteminin gerekli olduğu bildirilmiştir [31].

Geffken “et al” tarafından yapılan çalışmada oksazolidinonlar mantar öldürücü aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Özellikle, 2-tiyokso-4-oksazolidinonlar tarımsal fungusitler olarak kullanılmıştır [32].

Rodaninler kükürtle işaretleme ajanları ve boya sentezinde aracılar olarak kullanılmışlardır. Rodaninlerin ve onların türevlerinin Pt grubunun elementleri için yüksek bir şekilde hassas ajanlar ve Pb ve Hg için seçici ajanlar olarak kullanıldıkları rapor edilmiştir [2].

Bu tez kapsamında biyolojik olarak aktif bu bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla hazırlanan, bileşikler elde edilmiş ve Şekil 1.2’de iskelet yapıları belirtilmiştir.



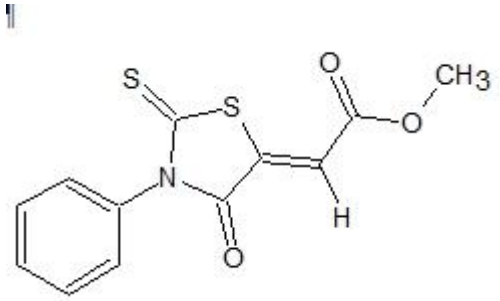
Şekil 1.2. Tez kapsamında sentezlenen rodanin türevlerinin iskelet yapıları.

Yeni Wittig ve aza-Wittig reaksiyonları yöntemi ile yukarıda iskelet yapıları belirtilen tiyazollerin, -Ar ve -R gruplarının değiştirilmesi suretiyle, çok sayıda türevlerini elde etmek mümkün olmuştur. Bu sayede çok sayıda preparatın sentezi yapılmıştır.

1.1. Test Edilen Rodaninlerin Kimyasal Yapıları ve Özellikleri

1.1.1 RW1'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Metil (2Z)-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-yilidin) asetat



Şekil 1.3. RW1'in kimyasal yapısı

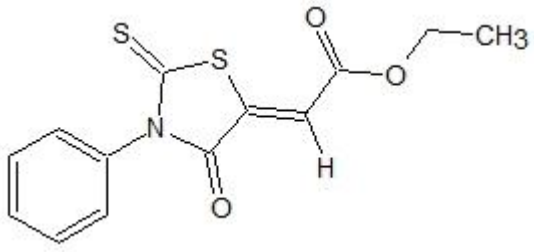
Moleküler formülü = $C_{12}H_9NO_3S_2$

Formül ağırlığı = 279.3368

Bileşim = C (% 51.60) H (% 3.25) N (% 5.01) O (% 17.18) S (% 22.96)

1.1.2 RW2'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Etil (2Z)-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-yilidin) asetat



Şekil 1.4. RW2'nin kimyasal yapısı

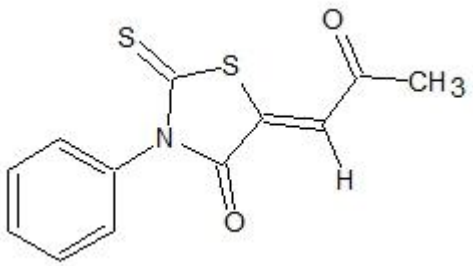
Moleküler formülü = $C_{13}H_{11}NO_3S_2$

Formül ağırlığı = 293.3634

Bileşim = C (% 53.22) H (% 3.78) N (% 4.77) O (% 16.36) S (% 21.86)

1.1.3 RW3'ün Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-5-(2-oksopropilidin)-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.5. RW3'ün kimyasal yapısı

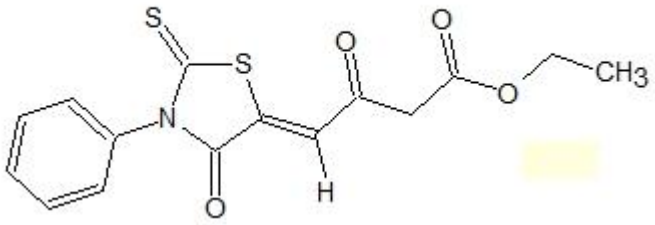
Moleküler formülü = $C_{12}H_9NO_2S_2$

Formül ağırlığı = 263.3374

Bileşim = C (% 54.73) H (% 3.44) N (% 5.32) O (% 12.15) S (% 24.35)

1.1.4 RW4'ün Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Etil (4Z)-3-okso-4-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-ilidin) bütanat



Şekil 1.6. RW4'ün kimyasal yapısı

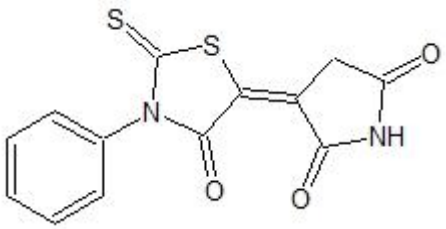
Moleküler formülü = $C_{15}H_{13}NO_4S_2$

Formül ağırlığı = 335.4001

Bileşim = C (% 53.72) H (% 3.91) N (% 4.18) O (% 19.08) S (% 19.12)

1.1.5. RW5'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(3*E*)-3-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-ilidin) pirrolidin-2,5-dion



Şekil 1.7. RW5'in kimyasal yapısı

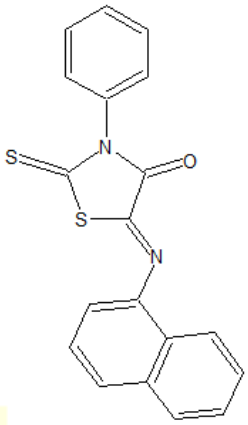
Moleküler formülü = $C_{15}H_8N_2O_3S_2$

Formül ağırlığı = 304.3463

Bileşim = C (% 51.30) H (% 2.65) N (% 9.20) O (% 15.77) S (% 21.07)

1.1.6. RW6'nın Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5*Z*)-5-(1-naftilimino)-3-fenil-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.8. RW6'nın kimyasal yapısı

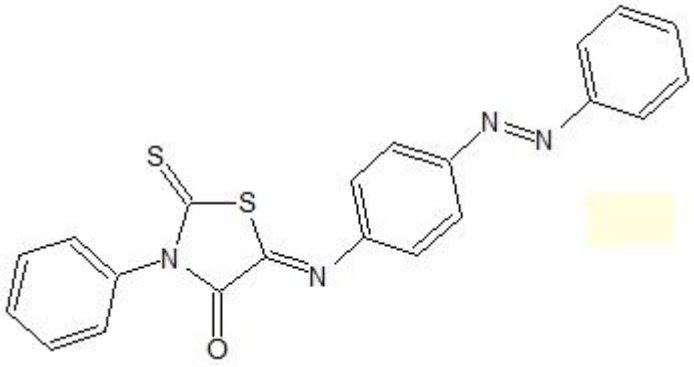
Moleküler formülü = $C_{19}H_{12}N_2OS_2$

Formül ağırlığı = 348.4435

Bileşim = C (% 65.49) H (% 3.47) N (% 8.04) O (% 4.59) S (% 18.41)

1.1.7. RW7'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-3-fenil-5-({4-[(*E*)-fenildiazenil] fenil}imino)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.9. RW7'nin kimyasal yapısı

Moleküler formülü = $C_{21}H_{14}N_4OS_2$

Formül ağırlığı = 402.4942

Bileşim = C (% 62.67) H (% 3.51) N (% 13.92) O (% 3.98) S (% 15.93)

1.1.8. RW8'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-5-[(4-bromfenil) imino]-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-one



Şekil 1.10. RW8'in kimyasal yapısı

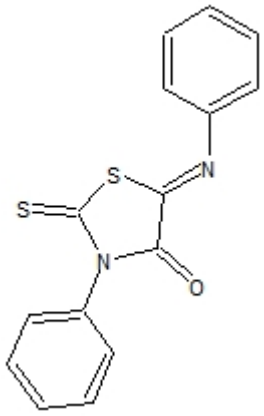
Moleküler formülü = $C_{15}H_9BrN_2OS_2$

Formül ağırlığı = 377.2808

Bileşim = C (% 47.75) H (% 2.40) Br (% 21.18) N (% 7.43) O (% 4.24) S (% 17.00)

1.1.9. RW9'un Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-3-fenil-5-(fenilimino)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.11. RW9'un kimyasal yapısı

Moleküler formülü = $C_{15}H_{10}N_2OS_2$

Formül ağırlığı = 298.3848

Bileşim = C (% 60.38) H (% 3.38) N (% 9.39) O (% 5.36) S (% 21.49)

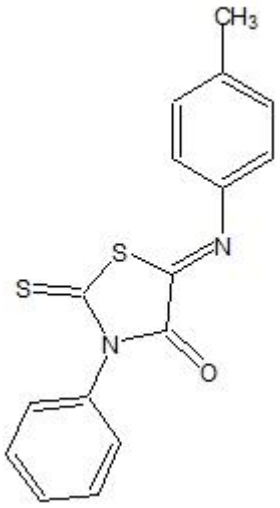
1.1.10. RW11'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-5-[(4-metilfenil)imino]-3-fenil-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on

Moleküler formülü = $C_{16}H_{12}N_2OS_2$

Formül ağırlığı = 312.4114

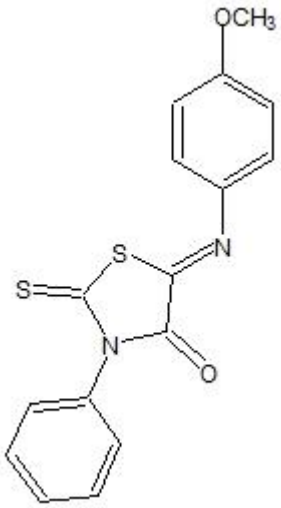
Bileşim = C (% 61.51) H (% 3.87) N (% 8.97) O (% 5.12) S (% 20.53)



Şekil 1.12. RW11'in kimyasal yapısı

1.1.11. RW12'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-5-[(4-metoksifenil)imino]-3-fenil-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.13. RW12'nin kimyasal yapısı

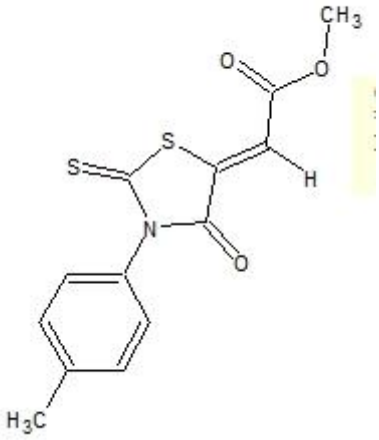
Moleküler formülü = $C_{16}H_{12}N_2O_2S_2$

Formül ağırlığı = 328.4108

Bileşim = C (% 58.52) H (% 3.68) N (% 8.53) O (% 9.74) S (% 19.53)

1.1.12. RW13'ün Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Metil (2Z)-[3-(4-metilfenil) 4-okso-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden] asetat



Şekil 1.14. RW13'ün kimyasal yapısı

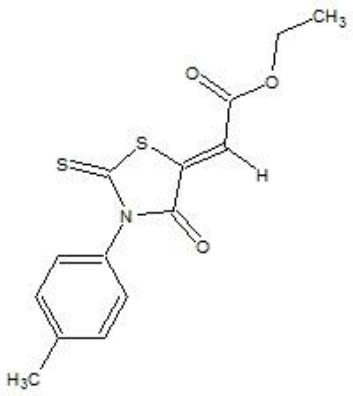
Moleküler formülü = $C_{13}H_{11}NO_3S_2$

Formül ağırlığı = 293.3634

Bileşim = C (% 53.22) H (% 3.78) N (% 4.77) O (% 16.36) S (% 21.86)

1.1.13. RW14'ün Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Etil (2Z)-[3-(4-metilfenil) 4-okso-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-5-yiliden] asetat



Şekil 1.15. RW14'ün kimyasal yapısı

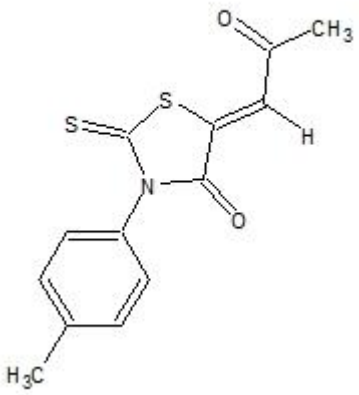
Moleküler formülü = $C_{14}H_{13}NO_3S_2$

Formül ağırlığı = 307.39

Bileşim = C (% 54.70) H (% 4.28) N (% 4.56) O (% 15.61) S (% 20.88)

1.1.14. RW15'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-3-(4-metilfenil)-5-(2-oksopropilidin)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.16. RW15'in kimyasal yapısı

Moleküler formülü = $C_{13}H_{11}NO_2S_2$

Formül ağırlığı = 277.364

Bileşim = C (% 56.29) H (% 4.00) N (% 5.05) O (% 11.54) S (% 23.12)

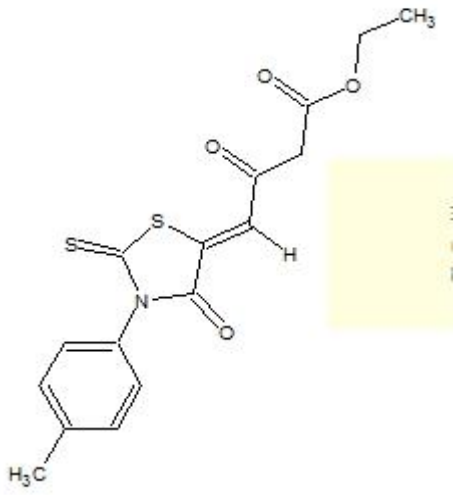
1.1.15. RW16'nın Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Etil (4Z)-4-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden]-3-oksobütanat

Moleküler formülü = $C_{16}H_{15}NO_4S_2$

Formül ağırlığı = 349.4266

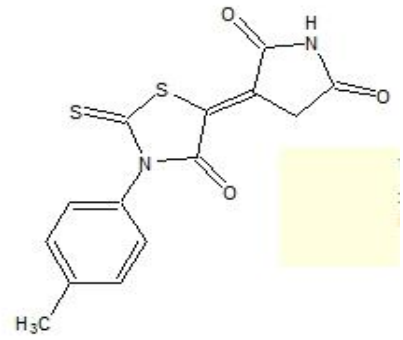
Bileşim = C (% 55.00) H (% 4.33) N (% 4.01) O (% 18.32) S (% 18.35)



Şekil 1.17. RW16'nın kimyasal yapısı

1.1.16. RW17'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(3Z)-3-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden] pirrolidin-2,5-dion



Şekil 1.18. RW17'nin kimyasal yapısı

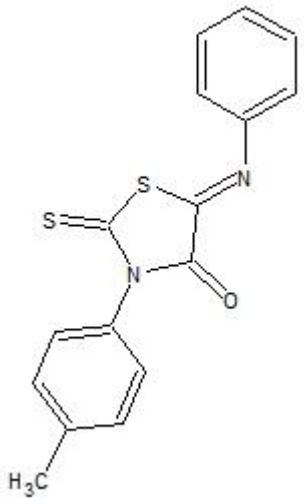
Moleküler formülü = $C_{14}H_{10}N_2O_3S_2$

Formül ağırlığı = 318.3729

Bileşim = C (% 52.82) H (% 3.17) N (% 8.80) O (% 15.08) S (% 20.14)

1.1.17. RW18'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-3-(4-metilfenil)-5-(fenilimino)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.19. RW18'in kimyasal yapısı

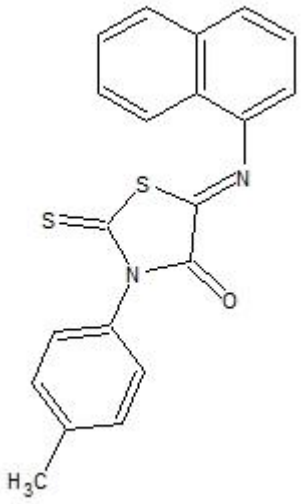
Moleküler formülü = $C_{16}H_{12}N_2OS_2$

Formül ağırlığı = 312.4114

Bileşim = C (% 61.51) H (% 3.87) N (% 8.97) O (%5.12) S (% 20.53)

1.1.18. RW19'un Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-3-(4-metilfenil)-5-(1-naftalimino)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.20. RW19'un kimyasal yapısı

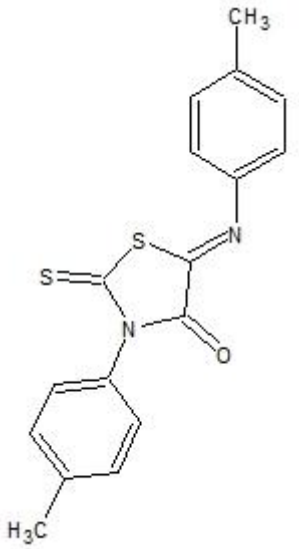
Moleküler formülü = $C_{20}H_{14}N_2OS_2$

Formül ağırlığı = 362.47

Bileşim = C (% 66.27) H (% 3.89) N (% 7.73) O (%4.41) S (% 17.69)

1.1.19. RW20'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-3-(4-metilfenil)-5-(1-naftalimino)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.21. RW20'nin kimyasal yapısı

Moleküler formülü = $C_{17}H_{14}N_2OS_2$

Formül ağırlığı = 326.4379

Bileşim = C (% 62.55) H (% 4.32) N (% 8.58) O (%4.40) S (% 19.65)

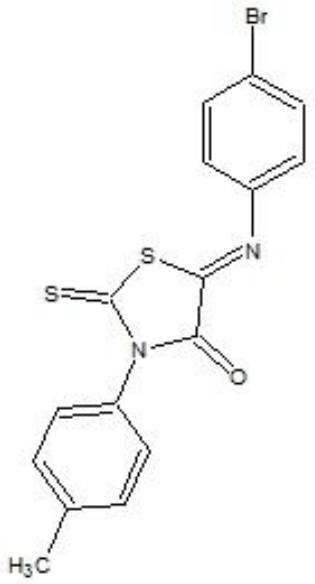
1.1.20. RW21'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5Z)-5-[(4-bromfenil) imino]-3-(4-metilfenil)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on

Moleküler formülü = $C_{16}H_{11}BrN_2OS_2$

Formül ağırlığı = 391.3074

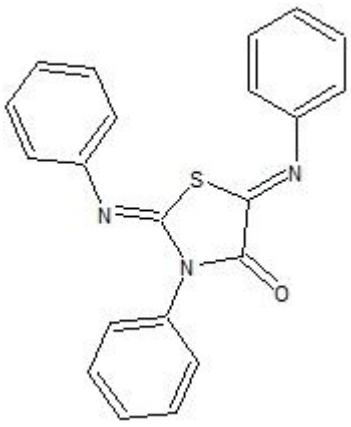
Bileşim = C (% 49.11) H (% 2.83) Br (% 20.42) N (% 7.16) O (%4.09) S (% 16.39)



Şekil 1.22. RW21'in kimyasal yapısı

1.1.21. RW23'ün Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(2Z,5Z)-3-fenil-2,5-bis(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.23. RW23'ün kimyasal yapısı

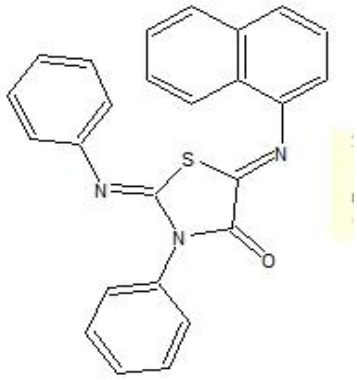
Moleküler formülü = $C_{21}H_{15}N_3OS$

Formül ağırlığı = 357.4294

Bileşim = C (% 70.57) H (% 4.23) N (% 11.76) O (%4.48) S (% 8.97)

1.1.22. RW26'nın Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(2Z,5Z)-5-(1-naftalinlimino)-3-fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.24. RW26'nın kimyasal yapısı

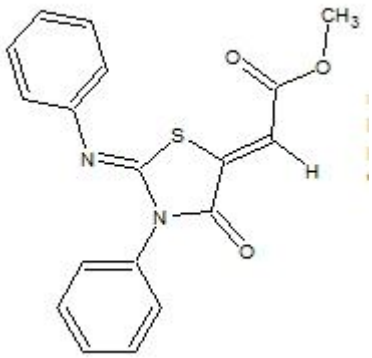
Moleküler formülü = $C_{25}H_{17}N_3OS$

Formül ağırlığı = 407.4881

Bileşim = C (% 73.69) H (% 4.21) N (% 10.31) O (% 3.93) S (% 8.87)

1.1.23. MNT1'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Metil (2Z)-[(2Z)-4-okso-3-fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-5-ilidine] asetat



Şekil 1.25. MTN1'in kimyasal yapısı

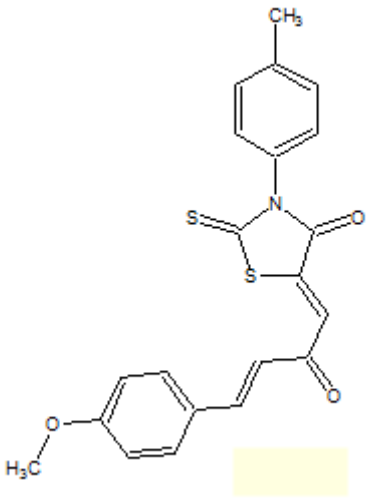
Moleküler formülü = $C_{18}H_{14}N_2O_3S$

Formül ağırlığı = 338.3814

Bileşim = C (% 63.69) H (% 4.17) N (% 8.28) O (% 14.18) S (% 9.48)

1.1.24. RWC15A'nın Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5*Z*)-5-[(3*E*)-4-(4-metoksifeni)-2-oksobut-3-en-1-iliden]-3-(4-metilfenil)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.26. RWC15A'nın kimyasal yapısı

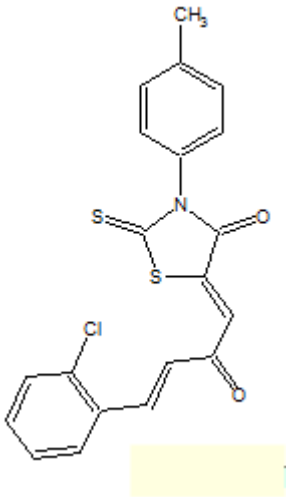
Moleküler formülü = $C_{21}H_{17}NO_3S_2$

Formül ağırlığı = 395.4966

Bileşimi: = C (% 63.77) H (% 4.33) N (% 3.54) O (% 12.14) S (% 16.22)

1.1.25. RWC15B'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

(5*Z*)-5-[(3*E*)-4-(2-klorofenil)-2-oksobut-3-en-1-iliden]-3-(4-metilfenil)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on



Şekil 1.27. RWC15B'nin kimyasal yapısı

Moleküler formülü = $C_{20}H_{14}ClNO_2S_2$

Formül ağırlığı = 399.9154

Bileşim = C (% 60.07) H (% 3.53) Cl (% 8.87) N (% 3.50) O (% 8.00) S (% 16.04)

1.2. Yapılan Literatür Çalışmaları

Bandgar "et al" pirazol kalkonların yeni bir serisini sentezleyip anti-inflamatuar, antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir. Tüm bileşiklerin TNF-a ve IL-6 inhibitör yöntemi ile anti-inflamatuar, DPPH serbest radikal temizleme yöntemi ile antioksidan ve agar difüzyon yöntemi ile patojenik bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. On bileşikten üç tanesinin umut vadeden IL-6 inhibitör etki (% 35–70 inhibisyon, 10 µM), serbest radikal temizleme etkisi (% 25–35 inhibisyon) ve çeşitli konsantrasyonlarda (MIC 100 µg ml^{-1}ve 250 µg ml^{-1}) antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir [24].

Prakash "et al" farklı aromatik aldehidlere sahip imesatinin yoğunlaştırılması sayesinde yeni bir seri isatin sentezlemişlerdir. Bu imesatinler, p-fenilinediamin ve isatinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin, DPPH, nitrik oksit ve hidrojen peroksit radikal temizleme aktivitelerini gözlemlemişlerdir [33].

Alagawadi “et al” yaptıkları çalışmada 2,4-tiyazolidindion türevlerini sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir. Sentezledikleri bütün bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini *in vitro* da değerlendirmişlerdir. Sonuçta bileşiklerin çoğunun test edilen mikroorganizmalara karşı yüksek ya da orta derecede aktivite gösterdiğini bulmuşlardır [34].

Tomasic “et al” yaptıkları çalışmada rodanin temelli bileşiklerin çoğunu bakterilere özgü enzimleri hedef alarak seçici toksisiteyi başarmak ve direncin üstesinden gelmek amacıyla sentez etmişlerdir. Rodaninlerin *Staphylococcus aureus*’a (inhibisyon zonu 8,1 – 8,4 mm) karşı *Escherichia coli* (inhibisyon zonu 4,1 – 5,6 mm)’den daha güçlü aktivite sergilediğini belirtmişlerdir. Rodanin türevleri ve onların metal komplekslerinin *S. aureus* (MIC = 200 µg ml^{-1}) ve *Pseudomonas aeruginosa* (MIC = 200 µg ml^{-1})’ya karşı aktif olduklarını ve aynı zamanda *Bacillus subtilis* (MIC > 200 µg ml^{-1}) ve *E. coli* (MIC > 200 µg ml^{-1})’ye karşı zayıf aktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir [18].

Chen “et al” yaptıkları çalışmada rodanin-3-asetik asit türevlerini sentezlemiş ve antibakteriyal aktivitelerini test etmişlerdir. Antibakteriyal aktiviteyi MIC yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin bazılarının Gram (+) bakterilere karşı önemli derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiğini, bileşiklerin *S. aureus*’a karşı standart ilaç olan norfloksasiniden daha aktif, oksasilinden ise daha az aktif olduğunu belirlemişlerdir. Bileşiklerin Gram (-) bakteri olan *E. coli* CCARM 1924 yada *E. coli* CCARM 1356’nın gelişimini 64 mg ml^{-1} konsantrasyonunda inhibe edemediği de kaydedilmiştir [35].

Aly “et al” çalışmalarında 4-amino antiprin’in asetilasyonu ile mükemmel verimde 4-asetamid pirazolon sentezlemişlerdir. 4- asetamid pirazolon’ı çeşitli mikroorganizmalara karşı yüksek biyolojik aktivitesi bulunması beklenen antiprin parça içeren yeni heterohalkalı bileşiklerin bugüne kadar bilinmeyen farklı tiplerinin sentezi için bir başlangıç materyali olarak kullanmışlardır. Sonuç olarak bileşiklerin çoğunun Penisilin G ve Streptomisin ile karşılaştırıldığında Gram (-) bakterilerden *E. coli* ve *P. aeroginoca*’ya, Gram (+) bakterilerden *B. subtilis* ve *S. aureus*’a karşı etkili olduklarını bulmuşlardır. Çalışılan bileşiklerin yapı ve biyolojik aktivite ilişkisi değerlendirildiğinde yüksek antimikrobiyal aktivitenin 4-aminoantiprin halkası içeren

nitrojen atomuna bağlanan tiyofen, klor grupları, $–COCH_3$ ve $-CH_3$ gibi biyolojik olarak aktif grupların ve pirazol grubunun varlından kaynaklandığı belirtilmiştir [36].

Habib "et al", benzimidazol halkasının 1. konumunda triyazol-5-tiyon, tiyadiazol ve tiyazolin halka sistemlerini taşıyan türevleri antimikrobiyal açıdan test ettiklerinde bu bileşiklerin *S. aureus, E. coli* ve *C. albicans'*a karşı 14- 22 mm lik inhibisyon zon çapı ile antimikrobiyal etki gösterdiklerini fakat hiçbirisinin referans bileşik Streptomisin ile kıyaslandığında *S. aureus* ve *E. coli'* ye karşı daha üstün bir aktivite sağlayamadığını bildirmişlerdir [37].

Al-Abdullah "et al", 6-fenil-2,4-disübstitüe primidine-5-karbonitrillerin yeni bir serisi olarak, 2-sübstitüe tiyo-6-fenil-3,4-dihidro-4-oksopiramidin-5-karbonitriller (5a-d, 6, 7a-d, 8), 2-(4-klorobenziltiyo)-4-kloro-6-fenilpiramidin-5-karbonitril (9), 2-(4-klorobenziltiyo)-4-ariltiyo-6-fenilpiramidin-5-karbonitriller (10a-d) ve 2-(4-klorobenziltiyo)-4-arylamino-6-fenilpiramidin-5-karbonitriller (11a-d) sentez etmişler ve sentezlenen bileşiklerin bazı Gram (+) ve Gram (-) bakterilere ve patojenik bir fungus olan *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. Yaptıkları bu çalışma sonucu bileşikler 5b, 5c, 6, 7a, 7b, 7c, 9 ve 11a'nın özellikle test edilen Gram (+) bakterilere karşı belirgin aktivite gösterdiğini ve bileşikler 6, 7c, 7d ve 9'un *C. albicans*'a karşı zayıf aktivite gösterdiğini bulmuşlardır [38].

Ashok "et al" yeni 2- (ariliden/5-arilfurfuriliden)-5- (4-metiltiyofenil)-6- karbethoksi-7-metil- 5H -tiyazolo [2,3-b] pirimidin-3 (1H)-ones'ın bir serisini sırasıyla 4- (4 metiltiyofenil)- 5- karbethoksi-6-metil- 3,4-dihidropirimidin-2 (1H) -tiyone, monokloroasatik asit ve arilaldehidler/arilfurfuraldehidleri içeren üç komponentli reaksiyonlar (MCR) ile sentezlemişlerdir. Yeni sentez edilen bileşikler, IR, 1H NMR, kütle spektral çalışmalar ve elemental analizler ile karakterize edilmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri gözlenmiştir. Bu bileşiklerin *E. coli* (ATCC-25922), *S. aureus* (ATCC-25923), *P. aeruginosa* (ATCC-27853) ve *Klebsiella pneumoniae* olmak üzere 4 bakteri suşuna karşı antibakteriyal aktiviteleri disk difüzyon yöntemi ile gözlemlenmiştir. *Aspergillus flavus* (NCIM No. 524), *Aspergillus fumigatus* (NCIM No. 902), *C. albicans* (NCIM No. 3100) ve *Penicillium marneffei*'ye karşı antifungal aktiviteleri seri dilüsyon yöntemi ile gözlenmiştir. Yeni sentezlenen bu bileşiklerin test edilen organizmalara karşı orta

dereceden iyiye kadar değişen derecede antimikrobiyal aktivite gösterdikleri, yeni sentezlenen bileşikler arasında, 4-bromofenilfuranil parçası taşıyan bileşiğin en gelecek vadeden antimikrobiyal ve antifungal aktiviteyi gösterdiği belirtilmiştir [17].

Atabey yaptığı çalışmada antibakteriyal etkileri olduğu bilinen 2-arilamino-1*H*-benzimidazol ve ayrıca biyoizoster halkalar olan benzotiyazol, benzoksazol türevlerini sentezlemiş ve bu türevlerin *S. aureus* ATCC 25923 ve *S. aureus* ATCC 43300 (Metisiline dirençli *S. aureus* = MRSA)'a karsı antibakteriyal etkilerini incelemişlerdir. Sentezledikleri iki bileşiğin *S. aureus* ATTC 25923 ve metisilin dirençli *S. aureus*'a karsı referans seçilen ampisilin ve sultamisilin'den bile üstün potansiyel antibakteriyal aktiviteye sahip olduklarını, ayrıca imidazol azot atomu üzerinde bulunan etil, butil, p-klorofenil ve grupları ile aktivitenin tamamen ortadan kalktığı bildirilmiştir [19].

Giardia lamblia, diyare salgınlarının başlıca nedenidir. Metronidazol, kuinakrin ve furazolidon *G. lamblia* kaynaklı diyare salgın enfeksiyonun tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır. Ancak mevcut yan etkileri, normal bağırsak florasını etkilemeleri, fazla absorbsiyonları, intestinal enfeksiyonlara karşı etkilerinin sınırlı olması ve potansiyel karsinojenezis etkileri nedeni ile Edlind "et al", antihelmentik olarak etkinliği kanıtlanmış olan mebendazol, tiyabendazol ve albendazolün, *G. lamblia*'ya karşı etkinliğini incelemişlerdir. Mebendazol bağırsaktan absorbe olmaması nedeniyle intestinal enfeksiyon tedavisi için son derece uygundur. Aynı zamanda mebendazol oldukça az yan etkiye sahiptir ve normal bağırsak florasına karşı etkisizdir. Albendazol kısmi olarak absorbe olur ve nonintestinal helment formlarına da etkilidir. Metronidazol ve kuinakrin için IC_{50} değerleri sırası ile 1.5 µg ml^{-1} ve 0.2 µg ml^{-1} iken, araştırmacıların incelemeleri sonucunda albendazol için IC_{50}= 0.031 µg ml^{-1} ve mebendazol için IC_{50}= 0.045 µg ml^{-1} değerleri ile son derece yüksek aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur. Albendazol ve mebendazol, metronidazol'den 30-50 kez, kuinakrin'den de 30-40 kez daha aktif bulunmuştur. Tiyabendazol (IC_{50} = 3.9 µg ml^{-1}) bir nonkarbamat benzimidazol olarak daha az aktif bulunmuştur [28].

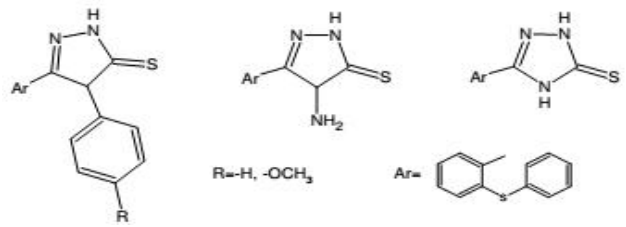
Küçükbay "vd", benzimidazol, benzotiyazol ve imidazol yapısında bileşikler sentezleyip antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Benzotiyazol türevlerinin Gram (+) bakterilere karşı çok etkili olduğu bildirilmekle birlikte, bazı benzimidazol türevlerinin Gram (+) bakterilerden *S. aureus* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı önemli

antibakteriyel aktivite gösterirken bileşiklerin hiçbirisinde Gram (-) bakterilere karşı önemli bir etki bulunmamıştır. Araştırmacılar, bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesinin bakteri hücre duvarı yapısı ile ilgili olabileceği sonucuna da dikkat çekmişlerdir [39].

Özden "vd", daha önce antibakteriyal aktiviteleri test edilmiş bir seri benzimidazol ve imidazopiridin türevleri üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışmaları sonucunda *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı olan aktivitenin lipofilik sübstitüentler ile arttığını ve ideal lipofilik karakterin (log *P*) 4.9 civarında olduğunu bildirilmişlerdir. Bunun yanı sıra elektron çekici sübstitüentlerin etkiyi azalttığı; bileşikler metilen grubuna sahip olduğunda *B. subtilis*'e karşı olan aktivitenin azaldığı; daha az lipofilik karakterde sübstitüentler yer aldığında ise *P. aeruginosa*' ya karşı biyolojik aktivitenin daha da arttığı bildirilmiştir [40].

Habib "et al", benzimidazol türevlerinin geniş bir biyolojik aktivite spektrumu göstermesinden hareketle bir seri oksadiazol-1-ilbenzimidazol türevi bileşikler sentezlemişler ve yaptıkları antimikrobiyal incelemeler sonucu 1. konumda oksadiazol halkası taşıyan bileşiklerin *S. aureus* ve *E. coli*' ye karşı orta derecede antibakteriyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [41]. Yine aynı araştırmacı grubu 1. konumda triyazolo çekirdeği taşıyan türevlerde yapmış oldukları incelemeler sonucu antimikrobiyal aktiviteye rastlanmakla birlikte bu aktivitenin standart olarak kullanılan antibiyotiklerden daha üstün olmadığını bildirmişlerdir [42].

Vicini "et al", yaptıkları çalışmalarında 2-aminotiyazolden hareketle yeni 2 -tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişler ve Gram (+), Gram (-) bakteriler ve mayalara karşı antimikrobiyal etkinliklerini incelemişlerdir. Bileşiklerin Gram (+) mikroorganizmalara ve Gram (-) *Haemophilus influenza*'ya karşı etkinlik gösterirken Gram (-) *E. coli*'ye karşı etki göstermediklerini saptamışlardır [43].
Almasirad "et al", Şekil 1.28'de formülü verilen 1,2,4-triyazol-3-tiyon türevlerini sentezlemişler, antikonvülsan ve kas gevşetici aktivitelerini incelemişlerdir [44].



Şekil 1.28. 1,2,4-triyazol-3-tiyon türevleri

Bayrak “vd”, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oksadiyazol, 1,3,4-tiyadiyazol ve/yada morfolin, piperazin halkaları içeren bazı heterohalkalı bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerden birkaç tanesi hariç çoğunun iyi antimikrobiyal etki gösterdiklerini belirtmişlerdir. Aynı zamanda yapısında bir piridinil halkası içeren bileşiklerin heterohalkalı yapıda ki nitrojen atomunun pozisyonundan dolayı farklı antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir [20].

Demirbaş “vd” yaptıkları çalışmada bazı yeni 1-(5-fenilamino-[1,3,4]tiyadiazol-2-yl)metil-5-okso-[1,2,4]triyazol ve 1-(4-fenil-5-tiyokso-[1,2,4]triyazol-3-yl)metil-5-okso-[1,2,4]triyazol türevlerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerin DMSO’da 1 mg ml^{-1} konsantrasyonunda hazırladıkları stok çözeltilerinden bazıları denenen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki gösterirken, antifungal bir etkisine rastlamamışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri iki bileşiğin akciğer kanserine karşı antitimör etkisini gözlemişlerdir [45].

Demirbaş “vd” yaptıkları diğer bir çalışmada 1,3,4-tiyadiazol-2-ilmetil-1,2,4-triyazol türevlerini sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezledikleri bileşikleri DMSO’da çözmüş ve 10 mg ml^{-1} konsantrasyonun da stok çözeltiler hazırlamışlardır. Bu antimikrobiyal aktivite çalışmasında bileşiklerin bazılarının çeşitli mikroorganizmalara karşı iyi aktivite gösterdiğini gözlemişlerdir [46].

Kadi “et al”, yeni sentezledikleri 5-(1-adamantil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antimikrobiyal ve anti-inflamatuar aktivitesini incelemişlerdir. Bazı Gram (+) ve Gram (-) bakterilerin yanı sıra, patojenik maya olan *C. albicans*’a karşı test etmişlerdir [47].

Masoud “et al”, potansiyel farmakotoksikolojikal profile sahip yeni antiviral ve antikanser ajanların araştırılmasında, yeni benzimidazol halka sistemine sahip 2-tiyokso-4-tiyazolidinon yanı sıra 2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemeyi amaçlamışlardır. Bu bileşiklerin antikanser aktivitelerinin yanı sıra antiviral aktivitelerini de gözlemişlerdir. Aynı zamanda bazı yeni tiyazolidinone türevlerinin sentezi tanımlanmışlardır. Bu araştırmacılar test edilen bileşiklerin hiçbirinin Hepatit C virüs replikasyonuna karşı inhibitör aktivite göstermediğini, 2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevinin insan kolon kanseri hücresi HCT 116 ve insan hepatocellüler karsinom HEPG2 hücresine karşı önemli antiproliferatif aktivite gösterirken, test

ettikleri altı tiyazolidinon türevinin akciğer adenokarsinom hücresi MCF7'ye karşı standart ilaç Doksorubisin ile karşılaştırıldığında daha az antiproliferatif aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [48].

2. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. Araştırma Materyallerinin Temini

Rodaninlerin sentezinde birkaç metot kullanılmaktadır. Bu çalışma da yeni Rodaninlerin sentezi için ilk kez Wittig reaksiyonları göz önünde bulundurulmuştur. Yöntem klasik metotlara bir alternatiftir ve çok sayıda Rodanin türevinin kolay bir şekilde sentezini sağlamıştır.

Rodaninlerin hem 5-olefin hem de 5-imino sübstitüelenmiş türevleri tek basamak reaksiyonda kolay bir şekilde Wittig ve aza-Wittig reaksiyonundan hazırlanabilmiştir. Çalışmamızda kullanılan bileşiklerin sentez basamakları yardımcı araştırmacılarımız, Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Ş. Hakan ÜNGÖREN ve Y. Lisans öğrencisi tarafından yapılmıştır.

2.2. Antiradikal Aktivitenin Belirlenmesi

Antiradikal aktivite DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemine göre Shimadzu Marka spektrofotometre kullanılarak belirlenmiştir [49]. Radikalin karakteristik mor renginde meydana getirilen renk değişikliğinin spektrofotometre ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Bileşiklerin DMSO ile 1 mg ml^{-1} konsantrasyonun da çözeltileri oluşturulmuştur. Hazırlanan çözeltilerden 50 µl alınarak deney tüplerine aktarılmıştır. Üzerlerine 450 µl Tris-HCL ve 1 ml 0,1 mM DPPH radikalinin metanol ile hazırlanan çözeltisi eklendikten sonra vorteks ile karıştırılıp oda sıcaklığında, karanlıkta 2 saat bekletilmiştir. Aynı işlem bileşik yerine çözücü içeren bir kör tüpü için eş zamanlı olarak tekrarlanmıştır. Karışımların absorbans değerleri 517 nm dalga boyunda okunmuştur. Her bileşik için ölçümler üç kez tekrarlanmıştır ve sonuçların ortalaması

alınmıştır. Çözeltilerinin serbest radikal temizleyici etkisi DPPH absorbsiyonunun % inhibisyonu olarak belirtilmiştir. Bu değer aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

Antiradikal Aktivite (% İnhibisyon) = 100 x (1-Örnek Çözelti Absorbansı/Kör Çözelti Absorbansı)

Aynı işlemler pozitif kontrol olarak kullanılan sentetik antioksidan olan BHT (Bütillenmiş hidroksi toluen) için tekrarlanmıştır.

2.3. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi

2.3.1. Agar difüzyon metodu ile

Rodanin bileşiklerinin antimikrobiyal aktivite denemeleri agar difüzyon yöntemi [13] ile yapılmıştır. Bu çalışmada test organizması olarak 5 adet Gram (+) ve 8 adet Gram (-) olmak üzere toplam 13 adet bakteri, 1 adet maya ve 1 adet küf içeren toplam 15 mikroorganizma kullanmıştır. Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar *Aeromonas hydrophila* ATCC7965, *Bacillus cereus* RSKK 863, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736, *Listeria monocytogenes* 1/2B, *Mycobacterium smegmatis RUT***,** *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* BC 3624, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella typhimurium* NRRLE 4463, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Yersinia enterocolitica* ATCC 1501 bakterileri, *Candida albicans* ATCC 1223 ve *Aspergillus parasiticus* DSM 577'dır. Bu mikroorganizmalar Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü'nden sağlanmıştır.

Stok kültürlerden, bakteriler Nutrient sıvı besiyerine, maya Malt (MEB) sıvı besiyerine ve küf Patoto Dextrose sıvı besiyerine aşılanarak, *Y. enterocolitica*, maya ve küfler 27 ^{o}C 'de, diğer mikroorganizmalar ise 35 ^{o}C 'de 24 saat inkübasyona bırakılarak üretilmiştir. Sıvı ortamlarda geliştirilen her mikroorganizma kültüründen, tekrar yukarıdaki sıvı ortamları içeren tüplere, %1 oranında bakteri kültürü aşılanarak 18 saat inkübe edilmiştir. Gelişen bu mikroorganizmaların gelişme eğrileri belirlenerek 10^{6}-10^{7} kob ml^{-1} mikroorganizma içerecek şekilde gerekirse aynı steril sıvı besiyeri ile seyreltilmiştir.

Her mikroorganizma, içerisinde 25 ml steril besiyeri (Bakteriler için Mueller Hinton Agar, maya için Malt Extract Agar ve küfler için Patoto Dextrose Agar) içeren 43-45 ^{o}C sıcaklıkta bulunan erlenmayerdeki besiyerine %1 oranında aşılanmıştır. Mikroorganizma kültürüyle aşılama yapılmış agarlar, 9 cm'lik petri plaklarına dökülerek, katılaştıktan sonra 4 ^{o}C'de yaklaşık 1 saat bekletilmiştir. Hazırlanan bu besiyerleri, yapısı kanıtlanan bileşiklerin ve standart antibiyotiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır.

Bileşiklerin Dimetil sülfoksit (DMSO) ile 10 mg ml^{-1} konsantrasyonun da stok çözeltileri hazırlanmıştır. DMSO ayrıca negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Antimikrobiyal etkinin belirlenmesi amacıyla Agar Difüzyon Yöntemi uygulanılmıştır. Agar difüzyon yöntemi için, bakteri aşılanarak buzdolabında bir saat süreyle bekletilen petri kutularındaki taze besiyerine, korkborla (mantar delici) 6 mm çapında kuyucuklar açılarak bu kuyucuklara, uygun konsantrasyonlar da hazırlanmış çözeltilerden 50 µl pipetlendikten sonra *Y. enterocolitica*, maya ve küf 27 ^{o}C 'de, diğer mikroorganizmalar ise 35 ^{o}C'de 18-24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Meydana gelen inhibisyon zonların çapı mm cinsinden ölçülmüştür. Her deneme iki tekrar şeklinde gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin antimikrobiyal etkisi hakkında fikir vermesi amacıyla pozitif kontrol olarak Tetrasiklin (10 mg ml^{-1}) Sigma T3258-T6 kullanılmıştır. Ayrıca maya ve küf için Natamisin (30 mg ml^{-1}) Delvocid DMS kullanılmıştır.

2.3.2. MIC metodu ile

Agar difüzyon yönteminde bakterilere karşı etkili olduğu tespit edilen bileşiklerin en düşük inhibe edici konsantrasyonları (MIC) 96 kuyucuklu pleytler kullanılarak mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Test bileşiklerinin MIC değerleri Resazurin Sodium Salt (RSS) kullanılarak kolorimetrik yöntemle belirlenmiştir [14]. Bileşikler 10 mg ml^{-1} konsantrasyon da stok solusyonlar elde etmek için dimetil sülfoksid (DMSO) ile çözülmüştür. Karşılaştırma amaçlı test edilen Tetrasiklin ve Natamisin 1 mg ml^{-1} konsantrasyon da stok solusyonlar elde etmek için etanol ile çözülmüştür. Bu solusyonlar mikrotiter pleytteki ilk kuyucuğa eklenmiş ve daha sonra çalışılacak

bakteriler için Mueller Hinton Broth besiyeri ile, maya ve küf için Malt Extract Broth besiyeri ile iki kat dilüsyonlar şeklinde devam eden kuyucuklarda seyreltilmiştir. Bileşikler için son konsantrasyonlar 0,078 ile 5 mg ml^{-1} arasındadır. Test ettiğimiz antibiyotikler için ise son konsantrasyonlar 7,8 ile 500 µg ml^{-1} arasındadır. Daha sonra seyreltilen örnekler (100 µl), hem büyüme hem de steril kontrol (steril besiyeri ve DMSO, ve hiçbir antibakteriyel ajan) 96 kuyucuklu pleytlere dağıtılmıştır. Bakteri süspansiyonları yaklaşık 10^5 kob ml^{-1} olacak şekilde hazırlandı ve mikrotitrasyon pleytlerine ilave edildi. Pleytler *Y. enterocolitica*, maya ve küf 27 ^oC 'de, diğer mikroorganizmalar ise 37 ºC'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon periyodu sonunda RSS'ın alkolik solusyonu pleytlere ilave edilerek aynı sıcaklıkta inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında bakteri gelişiminin olduğu kuyucuklar pembe renk almaktadır. Büyümenin gözlenmediği ilk konsantrasyon en düşük inhibe edici konsantrasyon (MIC) olarak belirlenmiştir.

2.4. İstatistiksel Analizler

Denemelerden elde edilen verileri değerlendirmek için ortalamalar arasındaki farkları belirlemede Varyans analizi, uygulamalar arasında fark olduğu durumlarda ise Duncan testi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, SPSS 10.0 [50] istatistik programı kullanılarak varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Test edilen Rodaninlerin Antiradikal Aktiviteleri

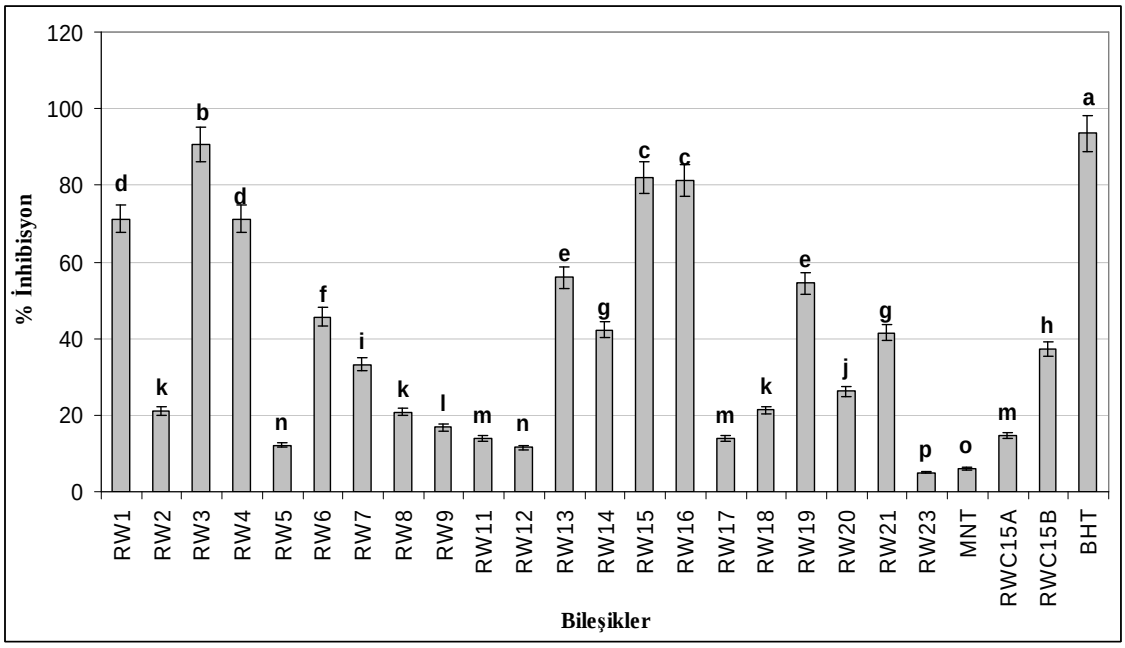
Çalışılan Rodaninlerin antiradikal aktivitesi DPPH yöntemi ile ölçülmüş, sonuçlar % inhibisyon olarak belirtilmiştir ve sentetik antioksidan olan BHT'nin % inhibisyon değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışılan Rodaninlere ait DMSO ile hazırlanmış çözeltilerin % inhibisyon değerleri Tablo 3.1'de ve Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Çalışılan Rodaninlere ait % inhibisyon değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,00$). Elde edilen değerler Tablo 3.1'de ve Şekil 3.1'de standart antioksidan BHT'nin değeri ile karşılaştırmalı olarak verilmiştir. 1 mg ml^{-1} konsantrasyonun da test edilen Rodaninlerin içinde RW3 en yüksek antiradikal aktiviteye sahip iken RW23 en düşük antiradikal aktiviteye sahiptir. RW3'den sonra en yüksek antiradikal aktiviteyi sırası ile RW15 ve RW16 gösterirken, test edilen bileşiklerden RW26 çalışılan konsantrasyonda antiradikal aktivite göstermemiştir. Test edilen konsantrasyonda RW1, RW2, RW3, RW4, RW5, RW6, RW7, RW8, RW9, RW11, RW12, RW13, RW14, RW15, RW16, RW17, RW18, RW19, RW20, RW21, RW23, MNT, RW15A, RW15B ve BHT'nin % inhibisyon değerleri sırasıyla % 71,16 ± 0,8; 21,07 ± 0,4; 90,76 ± 0,3; 71,24 ± 0,4; 12,09 ± 0,4; 45,68 ± 1,0; 33,29 ± 0,9; 20,81 ± 0,2; 16,75 ± 1,8; 13,82 ± 2,2; 11,57 ± 0,3; 55,88 ± 0,6; 42,22 ± 0,5; 82,05 ± 0,6; 81,16 ± 0,3; 13,85 ± 0,7; 21,28 ± 0,4; 54,39 ± 0,2; 26,28 ± 0,2; 41,51 ± 1,3; 4,96 ± 0,1; 6,08 ± 0,1; 14,84 ± 0,4; 37,29 ± 0,8 ve 93,63 ± 0,1 olarak kaydedilmiştir.

Tablo 3.1. Test edilen Rodaninlerin antiradikal aktivitesi

Bileşiğin Adı	% İnhibisyon*	**Bileşiğin Adı**	% İnhibisyon*
RW1	71,16 ± 0,8 [d]	**RW2**	21,07 ± 0,4 [k]
RW3	90,76 ± 0,3 [b]	**RW4**	71,24 ± 0,4 [d]
RW5	12,09 ± 0,4 [n]	**RW6**	45,68 ± 1,0 [f]
RW7	33,29 ± 0,9 [i]	**RW8**	20,81 ± 0,2 [k]
RW9	16,75 ± 1,8 [l]	**RW11**	13,82 ± 2,2 [m]
RW12	11,57 ± 0,3 [n]	**RW13**	55,88 ± 0,6 [e]
RW14	42,22 ± 0,5 [g]	**RW15**	82,05 ± 0,6 [c]
RW16	81,16 ± 0,3 [c]	**RW17**	13,85 ± 0,7 [m]
RW18	21,28 ± 0,4 [k]	**RW19**	54,39 ± 0,2 [e]
RW20	26,28 ± 0,2 [j]	**RW21**	41,51 ± 1,3 [g]
RW23	4,96 ± 0,1 [p]	**MNT**	6,08 ± 0,1 [o]
RWC15A	14,84 ± 0,4 [m]	**RWC15B**	37,29 ± 0,8 [h]
BHT	93,63 ± 0,1 [a]		

(*) Her bir sütunda aynı küçük harflerle gösterilen değerlerin ortalamaları varyans analizi ve Duncan testine göre % 5 düzeyinde istatistiksel olarak önemli değildir (F = 2012,534, df = 24, p = 0,0).



Şekil 3.1. Çalışılan Rodaninlerin DPPH yöntemi ile belirlenen antiradikal aktiviteleri. Her bir sütunda aynı küçük harflerle gösterilen değerlerin ortalamaları varyans analizi ve Duncan testine göre % 5 düzeyinde istatistiksel olarak önemli değildir (F = 2012,534, df = 24, p = 0,0).

3.2. Test edilen Rodaninlerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

3.2.1 Agar difüzyon sonuçları

Çalışılan Rodaninlerin antimikrobiyal aktiviteleri 10 mg ml^{-1} konsantrasyonunda agar difüzyon yöntemi ile 15 farklı mikroorganizmaya karşı denenmiştir. Test edilen Rodanin türlerinin maya ve küflere karşı antimikrobiyal aktivite sonuçları Tablo 3.2'de, bakterilere karşı olan antibakteriyal aktivite sonuçları ise Tablo 3.3'de gösterilmiştir.

Test edilen Rodanin bileşiklerinin *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı antimikrobiyal aktivite çalışma sonuçları Tablo 3.2'de verilmiştir. Test edilen bileşikler arasında sadece RW5, RW17, RW20 ve RW23 *C. albicans*'a karşı etkili olmuştur. RW5, RW17, RW20 ve RW23'nin *C. albicans*'ın gelişimi üzerine inhibisyon zonları sırasıyla 11,0 ± 0,0; 12,5 ± 0,7; 7,5 ± 0,7 ve 14 ± 0,0 mm'dir. Tablo 3.2'de görüldüğü gibi *C. albicans*'a karşı en etkili olan bileşik RW23'tür. Pozitif kontrol olarak kullanılan Natamisin 30 mg

ml^{-1} konsantrasyonun da 24,0 ± 0,0 mm inhibisyon zonu ile etkili olmuştur. Natamisin *A. parasiticus*'a karşı ise 27,0 ± 0,0 mm inhibisyon zonu ile etkili olmuştur. RW20'nin test edilen bakterilere ve küfe karşı etki göstermezken sadece *C. albicans*'a karşı (7,5 ± 0,7 mm) inhibe edici etkiye sahip olduğu bulunmuştur. RW23 test edilen bakterilerin hiçbirine karşı etkili olmamıştır. *C. albicans*'a karşı 14,0 mm'lik inhibisyon çapı ile etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca *A. parasiticus*'a karşı test edilen bileşikler arasında tek etkili olan bileşik 12,0 mm'lik inhibisyon çapı ile RW23 olarak bulunmuştur.

Tablo 3.2. Test edilen Rodaninlerin *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı antimikrobiyal aktivitesi

Mikroorganizma	**Rodanin Bileşikleri (10 mg ml^{-1})**				**Natamisin (30 mg ml^{-1})**
	RW5	**RW17**	**RW20**	**RW23**	
Maya					
C. albicans	11,0 ± 0,0*	12,5 ± 0,7	7,5 ± 0,7	14,0 ± 0,0	24,0 ± 0,0
Küf					
A. parasiticus	-	-	-	12,0 ± 0,0	27,0 ± 0,0

-: İnhibisyon yok

*: İnhibisyon zonlarına 6 mm delik çapı dahil edilmiştir.

Tablo 3.3'de görüldüğü gibi test edilen 8 farklı Gram (-) bakteri arasından Rodaninler'e karşı en hassas olan bakteriler *A. hydrophila, K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* iken, test edilen bileşiklerin hiçbirisi *E. coli, S. typhimurium, P. mirabilis* ve *Y. enterocolitica*'ya karşı etkili olmamıştır. Test edilen 5 farklı Gram (+) bakteri arasından Rodaninler'e karşı en hassas olan bakteriler *B. cereus, B. subtilis, L. monocytogenes* ve *S. aureus* iken, test edilen bileşiklerin hiçbirisi *M. smegmatis*'e karşı eltili olmamıştır.

RW1, RW9, RW11, RW12, RW13, RW14, RW18, RW19, RW21, RW26, MNT1, RWC15A ve RWC15B bileşiklerinin test edilen konsantrasyon da çalışılan mikroorganizmalardan hiçbirine karşı etkili olmadığı gözlenmiştir (Tablolarda belirtilmemiştir).

RW2 test edilen Gram (-) bakterilerin hiçbirine etkili değilken, Gram (+) bakteriler arasında sadece *S. aureus'*a karşı (7,0 ± 0,0 mm) düşük bir etki göstermiştir. Test edilen diğer mikroorganizmalara karşı çalışılan konsantrasyon da herhangi bir etkisi görülmemiştir.

RW3 test edilen mikroorganizmalar arasında Gram (+) bakterilerden sadece *L. monocytogenes* (7,0 ± 0,0 mm) ve *S. aureus* (9,0 ± 0,0 mm)'a karşı inhibe edici etki göstermiştir. Gram (-) bakteriler arasında ise RW3'ün sadece *K. pneumoniae* (10,0 ± 0,0 mm) ve *P. aeruginosa* (7,5 ± 0,0 mm)'ya karşı etkili olduğu bulunmuştur. RW3'ün *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı etkili olmadığı belirlenmiştir.

RW4'e karşı Gram (-) bakteriler arasından en dirençliler *E. coli, M. morganii, P. mirabilis, S. typhimurium* ve *Y. enterocolitica* olmuştur. Diğer Gram (-) bakterilerden *A. hydrophila, K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı sırasıyla 13, 0 ± 1,4; 13, 0 ± 1,4 ve 13,5 ± 0,0 mm inhibisyon zonu ile etkili olmuştur. RW4'e karşı Gram (+) bakteriler arasından en dirençli olan *M.* smegmatis'tir. Diğer Gram (+) bakterilerden ise *B. cereus, B. subtilis, L. monocytogenes* ve *S. aureus*'a karşı sırasıyla 9,5 ± 0,7; 10,0 ± 0,0; 12,0 ± 0,0 ve 11,5 ± 0,7 mm inhibisyon zonu ile etkili olmuştur. RW4 test edilen *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı herhangi bir inhibe edici etki göstermemiştir.

Test edilen mikroorganizmalar arasında Gram (-) bakterilerden RW5'e karşı en dirençliler *E. coli, P. mirabilis, S. typhimurium* ve *Y. enterocolitica* iken, en hassas olan *A. hydrophila'*dır (11,0 ± 0,0 mm). Gram (+) bakterilerden RW5'e karşı en dirençli olan *M. smegmatis,* iken, en hassas olan *B. cereus'*dur (12,0 ± 1,4 mm). Ayrıca RW5 *C. albicans'*a karşı inhibe edici (11,0 ± 0,0 mm) etki göstermiş, *A. parasiticus*' a karşı inhibe edici etki göstermemiştir.

RW7 test edilen mikroorganizmalar arasından Gram (-) bakterilerden sadece *A. hydrophila* ve *P. aeruginosa'*ya karşı (sırasıyla 9,5 ± 0,7 ve 9,0 ± 1,4 mm) inhibe edici etki gösterirken, Gram (+) bakterilerden sadece *B. cereus'*a karşı (7,0 ± 0,0 mm) düşük inhibe edici etki göstermiştir. *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı etkili olmamıştır.

RW8'e karşı test edilen mikroorganizmalar arasında Gram (-) bakterilerden hiçbirine karşı etkili olmazken, Gram (+) bakterilerden de sadece *B. cereus* (9,0 ± 0,0 mm)'a

karşı etkili olmuştur. *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı da etkili olmadığı gözlenmiştir.

RW15, Gram (-) bakterilerden sadece *K. pneumoniae* (8,0 ± 0,0 mm)'ya karşı inhibe edici etki göstermiştir. Gram (+) bakterilerden ise sadece *L. monocytogenes* ve *S. aureus*'a karşı (7,0 ± 0,0 mm ve 9,0 ± 0,0 mm, sırasıyla) etkili olmuştur. *C. albicans* ve *A. parasiticus*' a karşı etkisi gözlenmemiştir.

RW16'ya karşı Gram (-) bakteriler arasından en dirençliler *E. coli, S. typhimurium, P. mirabilis* ve *Y. enterocolitica* olmuştur. En hassas olan bakteriler ise 11,0 mm'lik inhibisyon çapı ile *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'dır. RW16'ya karşı Gram (+) bakteriler arasından en dirençli olan *M. smegmatis'*tir. En hassas olan bakteri ise *B. cereus* ve *L. monocytogenes* (9,0 ± 0,0 mm) olarak bulunmuştur. RW16 test edilen *C. albicans* ve *A. parasiticus*' a karşı herhangi bir inhibe edici etki göstermemiştir.
RW17'ye karşı Gram (-) bakteriler arasından en dirençliler *E. coli, S. typhimurium, P. mirabilis* ve *Y. enterocolitica* olmuştur. En hassas olan bakteriler ise 12,5 mm'lik inhibisyon çapı ile *P. aeruginosa*'dır. RW17'ye karşı Gram (+) bakteriler arasından en hassas olan bakteriler *B. cereus* (9,5 ± 0,7 mm) *B. subtilis* (12,5 ± 0,7 mm) ve *L. monocytogenes* (12,5 ± 0,7 mm) olarak bulunmuştur. Diğer test edilen Gram (+) bakterilere karşı herhangi bir etki gözlenmemiştir. RW17'nin *M. morganii*'ye karşı inhibe edici etkisi (11,5 ± 0,7 mm), karşılaştırmak amaçlı kullanılan antibiyotik Tetrasiklin'in inhibe edici etkisine (18,0 ± 0,7 mm) en yakın bileşik olarak tespit edilmiştir. Tablo 3.2'de görüldüğü gibi RW17 *C. albicans'*a karşı 12,5 mm'lik inhibisyon çapı ile antimikrobiyal aktivite göstermiştir. *A. parasiticus*'a karşı antimikrobiyal etkisi bulunmamıştır.

Test edilen bileşikler arasından bakterilere karşı en etkili olanların RW4, RW5, RW16 ve RW17 olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 3.3. Test edilen Rodaninlerin bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesi

Mikroorganizma adı	**Rodanin Bileşikleri (10 mg ml^{-1})**									**Tetrasiklin (10 mg ml^{-1})**
Gram (-)	**RW2**	**RW3**	**RW4**	**RW5**	**RW7**	**RW8**	**RW15**	**RW16**	**RW17**	
A. hydrophila	-	-	13,0 ± 1,4	11,0 ± 0,0	9,5 ± 0,7	-	-	10,5 ± 0,7	12,0 ± 1,4	25,0 ± 0,0
E. coli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26,0 ± 0,0
K. pneumoniae	-	10,0 ± 0,0*	13,0 ± 1,4	10,5 ± 0,7	-	-	8,0 ± 0,0	11,0 ± 0,0	11,5 ± 0,7	25,0 ± 0,0
M. morganii	-	-	-	9,5 ± 0,7	-	-	-	10,0 ± 0,0	11,5 ± 0,7	18,0 ± 0,0
P. mirabilis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21,0 ± 0,0
P. aeruginosa	-	7,5 ± 0,7	13,5 ± 0,7	10,0 ± 0,0	9,0 ± 1,4	-	-	11,0 ± 0,0	12,5 ± 0,7	23,0 ± 0,0
S. typhimurium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18,0 ± 0,0
Y. enterocolitica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29,0 ± 0,0
Gram (+)										
B. cereus	-	-	9,5 ± 0,7	12,0 ±1,4	7,0 ± 0,0	9,0 ± 0,0	-	9,0 ± 0,0	9,5 ± 0,7	33,0 ± 0,0
B. subtilis	-	-	10,0 ± 0,0	10,5 ± 0,7	-	-	-	8,0 ± 0,0	12,5 ± 0,7	30,0 ± 0,0
L. monocytogenes	-	7,0 ± 0,0	12,0 ± 0,0	10,0 ± 0,0	-	-	7,0 ± 0,0	9,0 ± 0,0	12,5 ± 0,7	27,0 ± 0,0
M. smegmatis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17,0 ± 0,0
S. aureus	7,0 ± 0,0	9,0 ± 0,0	11,5 ± 0,7	11,0 ± 0,0	-	-	9,0 ± 0,0	7,75 ± 0,4	-	22,0 ± 0,0

-: İnhibisyon yok

*: İnhibisyon zonlarına 6 mm delik çapı dahil edilmiştir.

3.2.2. Rodaninlere ait MIC değerleri

Agar difüzyon yönteminde bakterilere karşı etkili olduğu tespit edilen ekstrelerin en düşük inhibe edici konsantrasyonları (MIC) 96 kuyucuklu pleytler kullanılarak mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir.

Tablo 3.4'de test edilen bileşiklerin bakterilere karşı minimum inhibe edici değerleri (mg ml^{-1}) ve Tablo 3.5'de test edilen bileşiklerin *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı MIC değerleri (mg ml^{-1}) verilmiştir.

Tablo 3.4'de görüldüğü gibi RW2 test edilen mikroorganizmalardan MIC = 5 mg ml^{-1} değeri ile sadece *S. aureus'*a karşı etkili olmuştur.

RW3'ün test edilen Gram (-) bakterilerden *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı elde edilen MIC değeri aynı olmakla birlikte, 1,25 mg ml^{-1} olarak belirlenmiştir. RW3 test edilen Gram (+) bakterilerden *S. aureus*'a karşı MIC = 2,5 mg ml^{-1} değeri ile etkili olmuştur. *L. monocytogenes*'e karşı MIC değeri 10,0 mg ml^{-1}'dir.

RW4'ün test edilen Gram (-) bakterilerden *A. hydrophila, K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı elde edilen MIC değerleri sırasıyla 2,5; 10,0ve 0,31 mg ml^{-1} olarak belirlenmiştir. RW4 test edilen Gram (+) bakterilerden *B. cereus, B. subtilis, L. monocytogenes* ve *S. aureus*'a karşı sırasıyla MIC = 2,5; 10,0; 0,08 ve 2,5 mg ml^{-1} değerleri ile etkili olmuştur.

RW5'in test edilen Gram (-) bakterilerden *A. hydrophila, K. pneumoniae, M. morganii* ve *P. aeruginosa*'ya karşı elde edilen MIC değerleri sırasıyla 2,5; 1,25; 2,5 ve 0,63 mg ml^{-1} olarak belirlenmiştir. RW5'in test edilen Gram (+) bakterilerden *B. cereus, B. subtilis, L. monocytogenes* ve *S. aureus*'a karşı sırasıyla MIC = 1,25; 0,63; 0,16 ve 2,5 mg ml^{-1} değerleri ile etkili olduğu tespit edilmiştir. *C. albicans*'a karşı da etkili olan RW5'in bu mikroorganizmaya karşı MIC değeri 0,31 mg ml^{-1} olarak belirlenmiştir.

RW7'nin test edilen Gram (-) bakterilerden *A. hydrophila* ve *P. aeruginosa*'ya karşı elde edilen MIC değeri aynı olmakla birlikte, 2,5 mg ml^{-1} olarak belirlenmiştir. RW7 test edilen Gram (+) bakterilerden sadece *B. cereus*'a karşı MIC = 5,0 mg ml^{-1} değeri ile etkili olmuştur.

RW8 MIC = 2,5 mg ml^{-1} değeri ile test edilen mikroorganizmalardan sadece *B. cereus*'a karşı etkili olmuştur.

RW15 test edilen Gram (-) bakterilerden sadece *K. pneumoniae*'ye ve test edilen Gram (+) bakterilerden ise *L. monocytogenes* ve *S. aureus*'a karşı aynı MIC = 2,5 mg ml^{-1} değeri ile etkili olmuştur.

RW16 test edilen Gram (-) bakterilerden *A. hydrophila, K. pneumoniae, M. morganii* ve *P. aeruginosa*' ya karşı sırasıyla 1,25; 2,5; 0,63 ve 0,63 mg ml^{-1} MIC değerleri ile etkili olduğu tespit edilmiştir. RW16 test edilen Gram (+) bakterilerden *B. cereus, B. subtilis, L. monocytogenes* ve *S. aureus*'a karşı MIC = 2,5 mg ml^{-1} değeri ile etkili olmuştur.

RW17 test edilen Gram (-) bakterilerden *A. hydrophila, K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*' ya karşı MIC = 0,63 mg ml^{-1} değeri ile, *M. morganii*'ye karşı MIC = 1,25 mg ml^{-1} değeri ile etkili olmuştur. RW17 test edilen Gram (+) bakterilerden *B. cereus, B. subtilis* ve *L. monocytogenes*'ye karşı sırasıyla 0,63; 1,25 ve 1,25 mg ml^{-1} MIC değeri ile etkili olmuştur. Ayrıca *C. albicans*'a karşı MIC değeri 2,5 mg ml^{-1} olarak belirlenmiştir.

Tablo 3.4'de görüldüğü gibi test edilen bileşikler arasında *L. monocytogenes*'e karşı en etkili MIC = 0,08 mg ml^{-1} değeri ile RW4 olmuştur ve RW4'e karşı en hassas bakterinin *L. monocytogenes* olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak test edilen bileşikler arasından RW17'nin test edilen bakterilerden *A. hydrophila, K. pneumoniae, P. aeruginosa* ve *B. cereus*'a 0,63 mg ml^{-1} MIC değeri ile en etkili olduğu söylenebilir. RW5'e karşı en hassas bakterinin *L. monocytogenes* olduğu 0,16 mg ml^{-1} MIC değeri ile belirlenmiş olup, RW5'in çalışılan mikroorganizmalara karşı en etkili bileşik olduğu gözlenmiştir.

Tablo 3 4. Test edilen Rodaninlerin bakterilere karşı MIC (mg ml^{-1}) değerleri

Mikroorganizma adı	Rodanin Bileşikleri								
Gram (-)	**RW2**	**RW3**	**RW4**	**RW5**	**RW7**	**RW8**	**RW15**	**RW16**	**RW17**
A. hydrophila	-	-	2,5	2,5	2,5	-	-	1,25	0,63
E. coli	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K. pneumoniae	-	1,25	10,0	1,25	-	-	2,5	2,5	0,63
M. morganii	-	-	-	2,5	-	-	-	0,63	1,25
P. mirabilis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P. aeruginosa	-	1,25	0,31	0,63	2,5	-	-	0,63	0,63
S. typhimurium	-	-	-	-	-	-	-	-	
Y. enterocolitica	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gram (+)									
B. cereus	-	-	2,5	1,25	5,0	2,5	-	2,5	0,63
B. subtilis	-	-	10,0	0,63	-	-	-	2,5	1,25
L. monocytogenes	-	10,0	0,08	0,16	-	-	2,5	2,5	1,25
M. smegmatis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S. aureus	5,0	2,5	2,5	2,5	-	-	2,5	2,5	-

-: İnhibisyon yok

Tablo 3.5'de görüldüğü gibi RW20 MIC = 5,0 mg ml^{-1} değeri ile test edilen mikroorganizmalardan sadece *C. albicans*'a karşı etkili olmuştur.

RW23 MIC = 2,5 mg ml^{-1} değeri ile test edilen mikroorganizmalardan *C. albicans*'a karşı etkili olmuştur. Ayrıca *A. parasiticus*'a karşı tek etkili bileşik olarak bulunan RW23'ün bu mikroorganizmaya karşı MIC değeri >10,0 mg ml^{-1} olarak belirlenmiştir.

Tablo 3.5'de görüldüğü üzere RW5'in 0,31 mg ml^{-1} MIC değeri ile *C. albicans*'a karşı en etkili bileşik olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3.5. Test edilen Rodaninlerin *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı MIC (mg ml^{-1}) değerleri

Mikroorganizma	**Rodanin Bileşikleri**			
	RW5	**RW17**	**RW20**	**RW23**
Maya				
C. albicans	0,31	2,5	5,0	2,5
Küf				
A. parasiticus	-	-	-	10,0

-: İnhibisyon yok

Tablo 3.6'da Tetrasiklin'in çalışılan Gram (-) bakterilere karşı minimum inhibe edici değerleri (µg ml^{-1}) verilmiştir. Tetrasiklin'in *A. hydrophila*, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye karşı MIC değerleri <7,8 µg ml^{-1}'dir. Aynı şekilde *P. aeruginosa* ve *Y. enterocolitica*'ya karşı MIC değerleri 15,6 µg ml^{-1} olarak bulunurken, *P. mirabilis* ve *M. morganii*'ye karşı MIC değerleri 31,3 µg ml^{-1} olarak bulunmuştur. Son olarak *S. typhimurium*'a karşı MIC değerleri 62,5 µg ml^{-1} olarak belirlenmiştir. Tablo 3.4'de verilen bileşiklerin çalışılan Gram (-) bakterilere karşı MIC değerleri ile Tetrasiklin'in MIC değerleri ile kıyaslandığında bileşiklerin Gram (-) bakteriler üzerinde inhibe edici etkilerinin standart antibiyotik Tetrasiklin'e göre çok daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 3.6. Tetrasiklin'in Gram (-) bakterilere karşı MIC değerleri

Konsantrasyon µg ml^{-1}	Gram (-)							
	A. hydrophila	***E. coli***	***K. pneumoniae***	***M. morganii***	***P. mirabilis***	***P. aeruginosa***	***S. typhimurium***	***Y. enterocolitica***
500	-	-	-	-	-	-	-	-
250	-	-	-	-	-	-	-	-
125	-	-	-	-	-	-	-	-
62,5	-	-	-	-	-	-	-	-
31,3	-	-	-	-	-	-	+	-
15,6	-	-	-	+	+	-	+	-
7,8	-	-	-	+	+	+	+	+
Kontrol	+	+	+	+	+	+	+	+
	Tetrasiklin							

-: Gelişme yok
+: Gelişme var

Tablo 3.7'de Tetrasiklin'in çalışılan Gram (+) bakterilere karşı MIC değerleri µg ml^{-1} olarak verilmiştir. *B. subtilis*'e karşı MIC değeri <7,8 µg ml^{-1} olarak belirlenmiştir. *B. cereus* ve *L. monocytogenes*'e karşı MIC değerleri 62,5 µg ml^{-1} olarak bulunurken, *M. smegmatis* ve *S. aureus*'a karşı MIC değerleri 125 µg ml^{-1} olarak bulunmuştur. Test edilen bileşikler arasında sadece RW4'ün *L. monocytogenes*'e karşı MIC değeri (0,08 mg ml^{-1}) Tetrasiklinin *L. monocytogenes*'e karşı MIC değerine (62,5 µg ml^{-1}) yakındır. Tablo 3.4'de verilen bileşiklerin çalışılan Gram (+) bakterilere karşı MIC değerleri ile Tetrasilin'in MIC değerleri ile kıyaslandığında diğer tüm bileşiklerin Gram (+) bakteriler üzerinde inhibe edici etkilerinin standart antibiyotik Tetrasiklin'e göre çok daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 3.7. Tetrasiklin'in Gram (+) bakterilere karşı MIC değerleri

Konsantrasyon ($\mu g\ ml^{-1}$)	**Gram (+)**				
	B. cereus	***B. subtilis***	***L. monocytogenes***	***M. smegmatis***	***S. aureus***
500	-	-	-	-	-
250	-	-	-	-	-
125	-	-	-	-	-
62,5	-	-	-	+	+
31,3	+	-	+	+	+
15,6	+	-	+	+	+
7,8	+	-	+	+	+
Kontrol	+	+	+	+	+
	Tetrasiklin				

-: Gelişme yok
+: Gelişme var

Tablo 3.8. Natamisin'in *C. albicans* ve *A. parasiticus*' a karşı MIC değerleri

Konsantrasyon ($\mu g\ ml^{-1}$)	***C. albicans***	***A. parasiticus***
500	-	+
250	-	+
125	-	+
62,5	-	+
31,3	+	+
15,6	+	+
7,8	+	+
Kontrol	+	+
	Natamisin	

-: Gelişme yok
+: Gelişme var

Tablo 3.8'de Natamisin'in *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı MIC değerleri (µg ml^{-1}) verilmiştir. Natamisin'in *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı MIC değerleri sırasıyla 62,5 ve >1000 µg ml^{-1} olarak belirlenmiştir. *C. albicans*'a karşı RW5, RW17, RW20 ve RW23'ün MIC değerleri Natamisin'in MIC değerinden çok daha fazladır. *A. parasiticus*'a karşı RW23'ün MIC değeri Natamisin'in MIC değerinden fazladır.

Tablo 3.9'da test edilen bileşiklerin Gram (-) bakterilerden *A. hydrophila*'ya karşı MIC değerleri (mg ml^{-1}) verilmiştir. Tablo 3.9'da agar difüzyon yönteminde *A. hydrophila*'ya karşı etkili olduğu tespit edilen RW4, RW5, RW7, RW16 ve RW17'nin *A. hydrophila*'yı inhibe edeci en düşük konsantrasyonları sırasıyla 2,5; 2,5; 2,5; 1,25 ve 0,63 mg ml^{-1} olarak tespit edilmiştir. Tablo 3.9'da görüldüğü gibi *A. hydrophila*'ya karşı inhibe edici etkisi olan bileşikler arasında en düşük MIC değerine sahip olan bileşik RW17 (0,63 mg ml^{-1})'dir. RW17'den sonra *A. hydrophila*'ya karşı inhibe edici etkisi en fazla olan bileşik MIC = 1,25 mg ml^{-1} değeri ile RW16 olmuştur.

Tablo 3.9. Test edilen bileşiklerin *A. hydrophila*'ya karşı MIC değerleri

Konsantrasyon (mg ml^{-1})	RW4	RW5	RW7	RW16	RW17
5,0	-	-	-	-	-
2,5	-	-	-	-	-
1,25	+	+	+	-	-
0,63	+	+	+	+	-
0,31	+	+	+	+	+
0,16	+	+	+	+	+
0,08	+	+	+	+	+
Kontrol	+	+	+	+	+
			A. hydrophila		

-: Gelişme yok
+: Gelişme var

Tablo 3.10'da test edilen bileşiklerin Gram (-) bakterilerden *K. pneumoniae*'e karşı MIC değerleri (mg ml^{-1}) verilmiştir. Tablo 3.10'da agar difüzyon yönteminde *K. pneumoniae*'e karşı etkili olduğu tespit edilen RW3, RW4, RW5, RW15, RW16 ve RW17'nin *K. pneumoniae*'yı inhibe edeci en düşük konsantrasyonları sırasıyla 1,25; 10,0; 1,25; 2,5; 2,5 ve 0,63 mg ml^{-1} olarak tespit edilmiştir. Tablo 3.10'da görüldüğü gibi *K. pneumoniae*'e karşı inhibe edici etkisi olan bileşikler arasında en düşük MIC değerine sahip olan bileşik RW17 (0,63 mg ml^{-1})'dir.

Tablo 3.10. Test edilen bileşiklerin *K. pneumoniae*'e karşı MIC değerleri

Konsantrasyon(mg ml^{-1})	RW3	RW4	RW5	RW15	RW16	RW17
5,0	-	+	-	-	-	-
2,5	-	+	-	-	-	-
1,25	-	+	-	+	+	-
0,63	+	+	+	+	+	-
0,31	+	+	+	+	+	+
0,16	+	+	+	+	+	+
0,08	+	+	+	+	+	+
Kontrol	+	+	+	+	+	+
			K. pneumoniae			

-: Gelişme yok
+: Gelişme var

Tablo 3.11'de test edilen bileşiklerin Gram (-) bakterilerden *M. morganii*'ye karşı MIC değerleri (mg ml^{-1}) verilmiştir. Tablo 3.11'de agar difüzyon yönteminde *M. morganii*'ye karşı etkili olduğu tespit edilen RW5, RW16 ve RW17'nin *M. morganii*'yi inhibe edeci en düşük konsantrasyonları sırasıyla 2,5; 0,63 ve 1,25 mg ml^{-1} olarak tespit edilmiştir. Tablo 3.11'de görüldüğü gibi *M. morganii*'ye karşı inhibe edici etkisi olan bileşikler arasında en düşük MIC değerine sahip olan bileşik RW16 (0,63 mg ml^{-1})'dır.

Tablo 3.11. Test edilen bileşiklerin *M. morganii*'ye karşı MIC değerleri

Konsantrasyon (mg ml^{-1})	RW5	RW16	RW17
5,0	-	-	-
2,5	-	-	-
1,25	+	-	-
0,63	+	-	+
0,31	+	+	+
0,16	+	+	+
0,08	+	+	+
Kontrol	+	+	+
		M. morganii	

Tablo 3.12'de test edilen bileşiklerin Gram (-) bakterilerden *P. aeruginosa'*ya karşı MIC değerleri (mg ml^{-1}) verilmiştir. Tablo 3.12'de agar difüzyon yönteminde *P. aeruginosa'*ya karşı etkili olduğu tespit edilen RW3, RW4, RW5, RW7, RW16 ve RW17'nin *P. aeruginosa*'yı inhibe edeci en düşük konsantrasyonları sırasıyla 1,25; 0,31; 0,63; 2,5; 0,63 ve 0,63 mg ml^{-1} olarak tespit edilmiştir. Sonuçta *P. aeruginosa'*ya karşı en etkili bileşiklerin 0,63 mg ml^{-1} MIC değerleri ile RW5, RW16 ve RW17 olduğu bulunmuştur.

Tablo 3.12. Test edilen bileşiklerin *P. aeruginosa'*ya karşı MIC değerleri

Konsantrasyon (mg ml^{-1})	RW3	RW4	RW5	RW7	RW16	RW17
5,0	-	-	-	-	-	-
2,5	-	-	-	-	-	-
1,25	-	-	-	+	-	-
0,63	+	-	-	+	-	-
0,31	+	-	+	+	+	+
0,16	+	+	+	+	+	+
0,08	+	+	+	+	+	+
Kontrol	+	+	+	+	+	+
			P. aeruginosa			

Tablo 3.13'de test edilen bileşiklerin Gram (+) bakterilerden *B. cereus*'a karşı MIC değerleri (mg ml^{-1}) verilmiştir. Tablo 3.13'de agar difüzyon yönteminde *B. cereus*'a karşı etkili olduğu tespit edilen RW4, RW5, RW7, RW8, RW16 ve RW17'nin *B. cereus*'u inhibe edeci en düşük konsantrasyonları sırasıyla 2,5; 1,25; 5,0; 2,5; 2,5 ve 0,63 mg ml^{-1} olarak tespit edilmiştir. Tablo 3.13'de görüldüğü gibi *B. cereus*'a karşı inhibe edici etkisi olan bileşikler arasında en düşük MIC değerine sahip olan bileşik RW17 (0,63 mg ml^{-1})'dir. Bu bakteriye karşı inhibe edici etkisi en az olan bileşiğin RW7 (5,0 mg ml^{-1}) olduğu bulunmuştur.

Tablo 3.13. Test edilen bileşiklerin *B. cereus*'a karşı MIC değerleri

Konsantrasyon(mg ml^{-1})	RW4	RW5	RW7	RW8	RW16	RW17
5,0	-	-	-	-	-	-
2,5	-	-	+	-	-	-
1,25	+	-	+	+	+	-
0,63	+	+	+	+	+	-
0,31	+	+	+	+	+	+
0,16	+	+	+	+	+	+
0,08	+	+	+	+	+	+
Kontrol	+	+	+	+	+	+
			B. cereus			

-: Gelişme yok
+: Gelişme var

Tablo 3.14'de test edilen bileşiklerin Gram (+) bakterilerden *B. subtilis*'e karşı MIC değerleri (mg ml^{-1}) verilmiştir. Tablo 3.14'de agar difüzyon yönteminde *B. subtilis*'e karşı etkili olduğu tespit edilen RW4, RW5, RW16 ve RW17'nin *B. subtilis*'i inhibe edeci en düşük konsantrasyonları sırasıyla 10,0; 0,63; 2,5 ve 1,25 mg ml^{-1} olarak tespit edilmiştir. Tablo 3.14'de görüldüğü gibi *B. subtilis*'e karşı inhibe edici etkisi olan bileşikler arasında en düşük MIC değerine sahip olan bileşik RW5 (0,63 mg ml^{-1})'dir.

Tablo 3.14. Test edilen bileşiklerin *B. subtilis*'e karşı MIC değerleri

Konsantrasyon(mg ml^{-1})	RW4	RW5	RW16	RW17
5,0	+	-	-	-
2,5	+	-	-	-
1,25	+	-	+	-
0,63	+	-	+	+
0,31	+	+	+	+
0,16	+	+	+	+
0,08	+	+	+	+
Kontrol	+	+	+	+
	B. subtilis			

-: Gelişme yok
+: Gelişme var

Tablo 3.15'de test edilen bileşiklerin Gram (+) bakterilerden *L. monocytogenes*'e karşı MIC değerleri (mg ml^{-1}) verilmiştir. Tablo 3.15'de agar difüzyon yönteminde *L. monocytogenes*'e karşı etkili olduğu tespit edilen RW3, RW4, RW5, RW15, RW16 ve RW17'nin *L. monocytogenes*'i inhibe edeci en düşük konsantrasyonları sırasıyla 10,0; 0,08; 0,16; 2,5; 2,5 ve 1,25 mg ml^{-1} olarak tespit edilmiştir. Tablo 3.15'de görüldüğü gibi *L. monocytogenes*'e karşı inhibe edici etkisi olan bileşikler arasında en düşük MIC değerine sahip olan bileşik RW4 (0,08 mg ml^{-1})'dür.

Tablo 3.16'da test edilen bileşiklerin Gram (+) bakterilerden *S. aureus*'a karşı MIC değerleri (mg ml^{-1}) verilmiştir. Tablo 3.16'da agar difüzyon yönteminde *S. aureus*'a karşı etkili olduğu tespit edilen RW2, RW3, RW4, RW5, RW15 ve RW16 bileşiklerinden RW2'nin MIC değeri 5,0 mg ml^{-1} iken; RW3, RW4, RW5, RW15 ve RW16'nın *S. aureus*'a karşı MIC değerleri 2,5 mg ml^{-1} olarak belirlenmiştir.

Tablo 3.15 . Test edilen bileşiklerin *L. monocytogenes*'e karşı MIC değerleri

Konsantrasyon(mg ml^{-1})	RW3	RW4	RW5	RW15	RW16	RW17
5,0	+	-	-	-	-	-
2,5	+	-	-	-	-	-
1,25	+	-	-	+	+	-
0,63	+	-	-	+	+	+
0,31	+	-	-	+	+	+
0,16	+	-	-	+	+	+
0,08	+	-	+	+	+	+
Kontrol	+	+	+	+	+	+
			L. monocytogenes			

-: Gelişme yok
+: Gelişme var

Tablo 3.16. Test edilen bileşiklerin *S. aureus*'a karşı MIC değerleri

Konsantrasyon (mg ml^{-1})	RW2	RW3	RW4	RW5	RW15	RW16
5,0	-	-	-	-	-	-
2,5	+	-	-	-	-	-
1,25	+	+	+	+	+	+
0,63	+	+	+	+	+	+
0,31	+	+	+	+	+	+
0,16	+	+	+	+	+	+
0,08	+	+	+	+	+	+
Kontrol	+	+	+	+	+	+
			S. aureus			

Tablo 3.17'de test edilen bileşiklerin *C. albicans*'a karşı MIC değerleri (mg ml^{-1}) verilmiştir. Tablo 3.17'de agar difüzyon yönteminde *C. albicans*'a karşı etkili olduğu tespit edilen RW5, RW17, RW20 ve RW23'ün *C. albicans*'ı inhibe edeci en düşük konsantrasyonları sırasıyla 0,31; 2,5; 5,0 ve 2,5 mg ml^{-1} olarak tespit edilmiştir. Tablo 3.17'de görüldüğü gibi *C. albicans*'a karşı inhibe edici etkisi olan bileşikler arasında en düşük MIC değerine sahip olan bileşik RW5 (0,31 mg ml^{-1})'dir.

Tablo 3.17. Test edilen bileşiklerin *C. albicans*'a karşı MIC değerleri

Konsantrasyon(mg ml^{-1})	RW5	RW17	RW20	RW23
5,0	-	-	-	-
2,5	-	-	+	-
1,25	-	+	+	+
0,63	-	+	+	+
0,31	-	+	+	+
0,16	+	+	+	+
0,08	+	+	+	+
Kontrol	+	+	+	+
		C. albicans		

-: Gelişme yok
+: Gelişme var

4. BÖLÜM

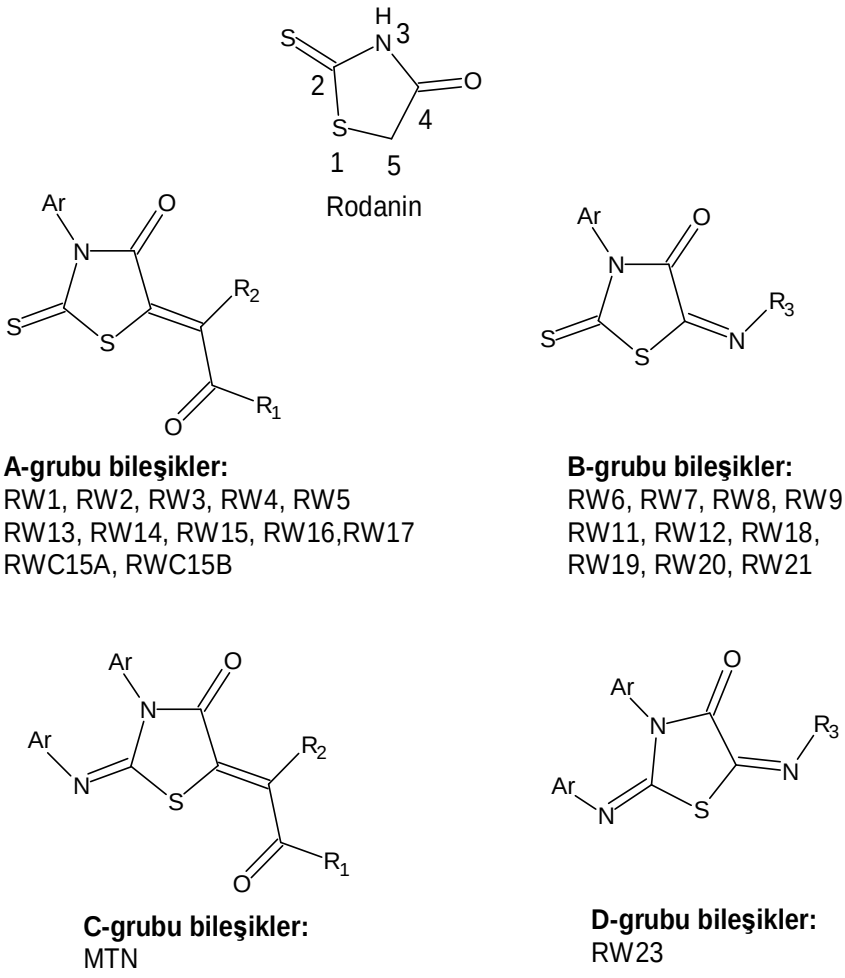
TARTIŞMA SONUÇ VE ÖNERİLER

Son 25 yılda, tüm dünyada antimikrobiyal direncin artmasından dolayı mikrobiyal enfeksiyon vakalarında artış alarm seviyesindedir. Kanser kemoterapisi, organ nakli ve HIV enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan çok sayıdaki immün sistemi baskılanmış hastalar bu artıştaki önemli faktörlerdendir [20]. Ayrıca son yıllarda çoklu ilaç dirençli Gram (-) ve Gram (+) patojen bakterilerin sebep olduğu yaşamı tehdit eden enfeksiyonlardan etkilenen insan populasyonu hızla artmaktadır [51-53]. Mikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılan farklı etki mekanizmalı çok sayıda antimikrobiyal ilaç olmasına rağmen mikrobiyal enfeksiyonlar hala dünyaca yaygın bir problemdir. Artan ölümün antimikrobiyal dirençle ilişkili olduğunu gösteren birçok delil mevcuttur. Mikrobiyal direncin yanında ilaçların toksik yan etkileri bulunmaktadır. Bununla beraber uzun süreli kullanım özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda ciddi sağlık problemlerine neden olabilir [52]. Sağlık problemleri şu an kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirmiş patojen mikroorganizmalara karşı etkili ve çoklu ilaç dirençli enfeksiyonlarla baş edebilecek yeni antimikrobiyal bileşiklerin araştırılmasını ve sentezlenmesini gerektirmektedir [1, 20, 45, 46, 51, 54,]. Özelliklede inorganik temelli bileşiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü inorganik antibakteriyel ajanlar stabilite, toksisite, hazırlama yöntemi v.s. açılardan organik olanlara göre daha avantajlıdır [53].

Buna ilave olarak immun sistemi baskılanmış hastalardan dolayı fungal enfeksiyonlar da hızla artmaktadır. Bilindiği kadarıyla sadece seçici aktivite için bir engel oluşturan insan hücresi ile fungus formalarının biyokimyasal benzerliği değil aynı zamanda kolaylıkla kazanılan direnç etkili ve güvenli antifungal ajanların geliştirilmesinde esas problemlerdir [1].

Son zamanlarda heterohalkalı bileşikler özellikleri ve uygulamaları açısından detaylı şekilde incelenmektedir. Bu bileşikler arasında tiyazol ve tiyazolidin türevleri özellikle son yıllarda dikkat çekmektedir. Tiyazol ve tiyazolidin yan grupları geniş spektrumlu biyoaktiviteye sahip farklı kimyasal yapıda bir seri bileşik oluşturmada önemli rol oynamaktadır. Bununla beraber tiyazolidin türevleri bazı patojenik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlu hastaları tedavi etmek için antibakteriyel ajanlar olarak kullanılabilir [55]. Önceki çalışmalarda rodanin ve türevlerinin, antidiyabetik [3, 4], antiviral [4, 5], antimikrobiyal [6], anestezik, analjezik, hipnotik, antituberkülostik, antileukemik, pestisid [16] gibi birçok biyolojik aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur. Ancak yapılan literatür taramalarına göre bizim çalışmamızda yeni sentezlenen Rodaninlerin antimikrobiyal aktivitesi ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Witting reaksiyonu ile ilk defa sentezlemiş rodaninlerin *A. hydrophila*, *B. cereus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *M. smegmatis***,** *M. morganii*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium*, *S. aureus*, *Y. enterocolitica* bakterileri, *C. albicans* ve *A. parasiticus*'a karşı antmikrobiyal aktivitesi ilk kez bu çalışma ile belirlenmiştir. Yeni sentezlenen rodanin türevlerinin biyoaktivitelerinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiş ve bu sonuçlar diğer araştırmacıların bulgularıyla karşılaştırılarak detaylı bir şekilde tartışılmıştır. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre yeni sentezlenen rodanin bileşiklerinin bazıları özellikle *P. aeruginosa*'a karşı önemli derecede antimikrobiyal etki göstermiştir. Aynı zamanda sentezlenen bileşiklerin test edilen mikroorganizmalara karşı en düşük inhibe edici konsantrasyonları (MIC) belirlenmiş ve yapı aktivite ilişkileri tartışılmıştır. Yaptığımız antiradikal aktivite belirleme çalışmamız sonucunda ise test ettiğimiz yeni rodanin türevlerinin yüksek antiradikal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Böylece ileri yapısal optimizasyon ve yeniden düzenleme gerçekleştirilirse potansiyel terapötik olarak kullanılabilir. İleriki çalışmalarda her bir türevin steryoizomerlerinin sentezi ve değerlendirilmesi gerçekleştirilebilir.

Şekil 4.1'de görüldüğü gibi yeni geliştirilen yöntemle sentezlenen rodanin türevleri, dört farklı gruba tasnif edilebilir.



Şekil 4.1. Bu çalışmada sentezlenen rodaninlerin gruplandırılması

DPPH stabil serbest radikaldir ve bileşiklerin radikal temizleme aktivitesinin belirlenmesinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Çünkü DPPH yöntemi hızlı, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Bu yöntem elektron veya hidrojen veren antoksidan bileşik tarafından DPPH radikalinin indirgenmesi ile mor renkli çözeltisinin renginin sarıya (difenil pikrilhidrazin) dönüşmesini temel almaktadır. Mordan sarıya renk değişiminin derecesi spektrofotometrik olarak 517 nm'de ölçülmektedir. Renk değişiminin derecesi antioksidan bileşiğin hidrojen verebilme yeteneğini dolayısıyla antiradikal aktivitesini yansıtmaktadır [56].

Yaptığımız DPPH çalışmasında BHT'nin % inhibisyon değeri 93,63 ± 0,1 olarak bulunmuştur. Test ettiğimiz rodaninler arasında RW3'ün en yüksek (%90,76 ± 0,3) ve BHT'ye (%93,63) en yakın antiradikal aktiviteye sahip olduğu, RW23'ün ise en düşük (% 4,96 ± 0,1) antiradikal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Bu grupların antiradikal aktivite-yapı ilişkisi incelendiğinde şu sonuçlar çıkarılabilir. C ve D grubu bileşikler oldukça düşük aktivite göstermiştir. En düşük antiradikal aktiviteye sahip olan RW23 ve MNT'nin % inhibisyon değerleri sırasıyla 4,96 ± 0,1 ve 6,08 ± 0,1 olarak bulunmuştur. Bu grup bileşiklerde halkaya C-2 konumundan bir imino grubu bağlanmıştır ve C-2 konumunda azot bağlı olmasının rodaninlerin antiradikal aktivitesine katkısı yoktur.

A ve B grubu bileşiklerde olduğu gibi rodanin halkasının C-2 atomuna bir kükürt atomu bağlanması ile antiradikal aktivitede artış meydana gelmiştir. A ve B grubu bileşikler karşılaştırıldığında; halkanın C-5 atomuna azot yerine karbon bağlanması ile antiradikal aktivite dikkate değer bir şekilde artmaktadır. A grubu bileşikler en fazla antiradikal aktivite gösteren rodanin türevleridir. Bu grup için de RW3 en yüksek antiradikal aktiviteye (%90,76 ± 0,3) sahiptir. Bileşiklerin antiradikal aktiviteleri standart bileşik BHT ile karşılaştırıldığında RW3'ün antiradikal aktivitesinin aynı konsantrasyondaki BHT'ninkine (%93,63) oldukça yakın olduğu görülmektedir.

A grubu rodanin türevlerinin kendi aralarındaki yapı-aktivite bağıntısı incelendiğinde; halka dışında kalan karbonil grubuna (C=O) sırası ile metin (-CH=), metilen ($-CH_2-$) ve metil ($-CH_3$) gruplarının bağlanması incelenen aktiviteleri dikkate değer ölçüde arttırmıştır.

Prakash "et al" yaptıkları çalışmada sentezledikleri bileşiklerden 3-(4-(3,4,5-trimetoksi benzilidenamino)fenilimino) indolin-2-one'nın elektron verici gruplarının varlığından dolayı en yüksek antioksidan aktivite gösterdiğini ve 3-(4-(4-nitrobenzilidenamino)fenilimino) indolin-2-one'nın elektron geri alan grup varlığından dolayı en düşük antioksidan aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir [33]. Bizim çalışmamızda rodanin halkasının C-2 atomuna bir kükürt atomu bağlanması ile antiradikal aktivitede artış meydana gelmiştir.

Bandgard “et al” sentezledikleri 1-(2,4-dimetoksi-fenil)-3-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-yl)-propenon türevlerini BHA standartıyla (%66.78) karşılaştırdıklarında orta derecede iyi antioksidan aktivite gösterdiğini DPPH yöntemi ile tespit etmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin % inhibisyon değerlerinin %15 ile %35 arasında olduğunu belirtmişlerdir. Bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin elektron ya da hidrojen atomu verme yetenekleriyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bunun da bileşiklerin daha yüksek antioksidan aktivite göstermesinin sebebi olabileceğini önermişlerdir [24]. Bizim yaptığımız çalışmada test edilen bileşiklerin 1 mg ml^{-1} konsantrasyonunda % inhibisyon değerleri %4,96 ile %90,76 arasında değişmektedir.

Zia-ur-Rehman “et al” çalışmalarında 4-hidroksi-N’-(benziliden)-2H-benzo[*e*][1,2]tiyazin-3-karbohidrazid 1,1-dioksit’in yeni bir serisini sentezlemiş ve biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Antioksidan aktivite çalışmasını DPPH yöntemi ile yapmışlardır. Sonuç olarak bileşiklerin neredeyse hepsinin önemli derecede antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Yapı-aktivite ilişkisini incelediklerinde elektron veren grupların sayı ve gücü ile aktivitenin genellikle arttığını bulmuşlardır. Karbohidrazidlerin benzen halkasındaki hidroksil ve metoksi gruplarına sahip bileşiklerin daha aktif olduğunu saptamışlardır [57].

Çalışmamızda sentezlenen bileşiklerin bazı bakteri, maya ve küfe karşı etkileri incelendiğinde yapı-aktivite ilişkisi için şunlar söylenebilir: Bizim çalışmamızda test edilen rodanin türevlerinin DMSO’lu çözeltilerinin önemli derecede antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ve Gram (-) bakterilere karşı daha etkili olduğu bulunmuştur. Bileşiklerin çözücüsü olarak kullanılan saf DMSO’nun mikroorganizmalara karşı etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir. RW1, RW9, RW11, RW12, RW13, RW14, RW18, RW19, RW21, RW26, MNT1, RWC15A ve RWC15B bileşikleri test edilen konsantrasyon da çalışılan mikroorganizmalardan hiçbirine karşı etkili olmamıştır. Test edilen bakteriler arasında Gram (-) bakterilerden *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. typhimurium* ve *Y. enterocolitica*’ya, Gram (+) bakterilerden *M. smegmatis*’e karşı çalıştığımız hiçbir bileşik inhibe edici etki göstermemiştir. Çalışılan Rodanin türevlerine karşı en hassas bakterilerin *A. hydrophila*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *B. cereus*, *L. monocytogenes* ve *S. aureus* olduğu, test edilen bileşikler arasından bakterilere karşı en etkili olanların RW4, RW5, RW16, RW17 ve en az etkili olanların ise RW2, RW8 ve RW20 olduğu

tespit edilmiştir. Test edilen bileşikler arasında sadece RW5, RW17, RW20 ve RW23 *C. albicans*'a karşı etkili olmuştur ve bu bileşikler arasında en etkili olanı RW23 (14,0 ± 0,0 mm) olarak tespit edilmiştir. Test ettiğimiz bileşikler arasında *L. monocytogenes*'e karşı en etkili olan MIC = 0,08 mg ml^{-1} değeri ile RW4 olmuştur. Bileşikler arasında sadece D grubunda bulunan 2,5-imino substitüe tiyazolidin (RW23) bileşiği *A. parasiticus*'a karşı 12,0 ± 0,0 mm zon çapıyla etkili olmuştur.

Hem A hem de B grubu bileşiklerden RW5, RW17, RW20 ve RW23 test edilen maya (*C. albicans*) karşı etkilidir. Bununla birlikte *C. albicans*'a karşı en yüksek inhibitor etkiyi D grubu bileşiği olan RW23 (14 ± 0,0 mm) göstermiştir. A grubu bileşiklerden olan RW5 test edilen mikroorganizmalara karşı en etkili olan bileşiktir.

A grubu bileşikler arasında ki ilişki incelendiğinde halkanın C-5 atomuna bağlı bir karbonil grubunun bulunması ile hem antimikrobiyal etki artmış hem de etkili olunan bakteri cinsi artmıştır. Sonuç olarak A grubu bileşikler üzerine antibakteriyel etkinin daha da artırılması için çalışmalar devam edecektir.

Zia-ur-Rehman "et al" çalışmalarında sentezledikleri 4-hidroksi-N'-(benziliden)-2H-benzo[*e*][1,2]tiyazin-3-karbohidrazid 1,1-dioksit'in yeni serisini, ayrıca *E. coli, B. subtilis, Shigella flexneri, S. aureus, P. aeruginosa* ve *Salmonella typhi'*ye karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelemiş ve bileşiklerin hiçbirinin *E. coli, B. subtilis* ve *P. aeruginosa'*ya karşı aktif olmadığını gözlemişlerdir. Yapı-aktivite ilişkisine baktıklarında elektron veren gruplara sahip bileşiklerin daha aktif olduğunu belirtmişlerdir [57]. Bizim çalıştığımızda test edilen bileşikler *B. subtilis, S. aureus* ve *P. aeruginosa'*ya karşı önemli derecede etkili olmuşlardır. Bu çalışma sonuçlarına benzer olarak bileşiklerin hiçbirisi de *E. coli* ve *Salmonella typhimurium*'a karşı antibakteriyal etkiye sahip değildir.

Ayrıca Bandgard "et al" sentezledikleri bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini agar difüzyon yöntemiyle incelemişlerdir. Bu bileşiklerin çoğunun denenen küflere (*Aspergillus flavuswas, A. niger, Trichoderma viridae*) karşı kontrol olarak kullanılan antibiyotik Nistatin'den daha iyi aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Yine 100 µg ml^{-1} konsantrasyonunda test edilen bileşiklerin çoğunun *E. coli, B. subtilis* ve *S. aureus'*a karşı etkili olduğunu, *K. pneumoniae* ve *P. vulgaris*'e karşı daha azının etkili olduğunu

bulmuşlardır. Pozitif kontrol olarak bakterilere karşı denedikleri Tetrasiklin'e (10 µg ml^{-1} konsantrasyonunda inhibisyon zonu 17 mm) en yakın değeri *S. aureus*'a karşı 1-(2,4-dimetoksi-fenil)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-yl]-propenon bileşiğinin (inhibisyon zonu 15 mm) gösterdiğini tespit etmişlerdir. Analiz verilerinden yaptıkları SAR (yapı aktivite ilişkisi) çalışmasına göre, yapısında elektron verici gruplar (OCH_3 > CH_3 > F > Br > Cl) bulunan bileşiklerin antimikrobiyal etkisinin arttığını belirtmişlerdir [24]. Bizim çalışmamızda *A. parasiticus*'a karşı denenen bileşiklerden sadece RW23 (MIC değeri= 10 mg ml^{-1}) etkili olmuştur. *K. pneumoniae* ise bizim çalıştığımız bileşiklere karşı en hassas bakterilerden biri olarak bulunmuştur. Benzer olarak bizim çalışmamızdaki yapı-aktivite analizlerinde bileşiklerin yapısındaki halka dışında kalan karbonil grubuna (C=O) sırası ile metin (-CH=), metilen (-CH_2-) ve metil (-CH_3) gruplarının bağlanmasının incelenen aktiviteleri dikkate değer ölçüde arttırdığı görülmektedir.

Xu "et al" çalışmalarında rodanin-3-yağ asidi içeren 1,3-diyaril pirazol türevlerini sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. Test ettikleri bileşiklerin çoğunun, özellikle klor ve brom içerenlerin Gram (+) bakterilere karşı iyi antimikrobiyal etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışma sonucumuza benzer şekilde test ettikleri bileşiklerin hiçbirisi Gram (-) bakteri olarak denedikleri *E. coli*'ye karşı inhibitör etki göstermemiştir. Xu "et al" yaptıkları çalışmada bir rodanin-3-pentanoik asit taşıyan (Z)-5-(5-((3-(2,4-diklorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-yl)metilen)-4-okso-2-tiyoksotiyazolidin-3-yl) pentanoik asitin Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)'a karşı standart ilaçlar olarak kullanılan Norfloksasin ve Oksasilin'den daha güçlü (MIC= 2 mg ml^{-1}) aktivite gösterdiğini tespit etmişler ve antimikrobiyal aktivitenin fenil halkası üzerinde ki *p*-CH3, 2,4-$(CH_3)_2$, *m*-OCH_3, *p*-OCH_3, *o*-OCH_3 gruplarının pozisyonu tarafından belirlendiğini bildirmişlerdir [58].

Alagawadi "et al" 2,4-tiyazolidinedion türevlerini sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Denedikleri bileşikler arasında 7 tanesinin *S. aureus* ve *Enterococcus faecalis*'a karşı (MIC = 4- 32 µg ml^{-1}) iyi aktivite gösterdiğini ve bileşiklerin bazılarının *C. albicans*'a karşı (MIC = 1- 4 µg ml^{-1}) iyi antifungal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak, 6-*p*-klorofenil ve 6-*p*-bromfenil türevlerinin varlığının 5-[(2-(3,4,5-trimetoksifenil)-6-arilimidazo [2,1-b] [1,3,4] tiyadiyazol-5-yl)

metiliden]-1,3-tiyazolidin-2, 4-dione serisinin aktivitesini arttırdığını tespit etmişlerdir [34]. Bizim çalıştığımız test edilen bileşiklerden sadece dört tanesi (RW5, RW17, RW20 ve RW23) *C. albicans*'a karşı MIC = 0,31-5 mg ml^{-1} değerleri arasında aktivite göstermiştir.

Isloor "et al" sentezledikleri 4[(3-substituted-1Hpirazol-4-yl)metileneamino]-5-substituted-2-[(4-methilpiperzin-1-yl)metil]-2H-1,2,4-triyazol-3(4H)-tiyon türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini MIC yöntemi ile *B. subtilis, E. coli S. aureus* ve *P. aeruginosa* bakterilerine ve *C. albicans*'a karşı incelemişlerdir. Yapısında *p*-klor'a sahip bileşiklerin test edilen mikroorganizmaların hepsine karşı en yüksek inhibitör etki gösterdiğini bulmuşlardır. Benzer şekilde fenil halkasında *p*-metoksi ve metil gruplarına sahip bileşiklerin *P. aeruginosa'*ya karşı önemli derecede aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda N-metilpiperazin motifinin varlığının biyoaktiviteye net olarak katkı sağladığını kaydetmişlerdir [21]. Bizim çalışmamızda A grubu bileşikler (RW3, RW4, RW5, RW16 ve RW17) *P. aeruginosa'*ya karşı daha etkili olmuşlardır.

Demirbaş "vd" yaptıkları çalışmada 1-(5-fenilamino-[1,3,4]tiyadiazol-2-yl)methil-5-okso-[1,2,4]triyazol ve 1-(4-fenil-5-tiyokso-[1,2,4]triyazol-3-yl)methil-5-okso-[1,2,4] triyazol türevlerini sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. 5-okso-[1,2,4]triyazol yada [1,3,4]tiyadiyazol-2-yl-5-okso-[1,2,4]triyazol halkasında metil grubu içeren bileşiklerin *E. coli, P. aeruginosa, K. pneumonia* ve *B. subtilis* üzerinde etkili olduğunu ancak denenen mayalara karşı hiçbir etki göstermediklerini saptamışlardır. 5-tiyokso-[1,2,4]triyazol-3-yl-5-okso-[1,2,4]triyazolin 3 pozisyonunda bir *n*-propil grubu içeren bileşiğin sadece *C. albicans* ve *C. tropicalis'*e karşı düşük aktivite (<5.5 mm) gösterdiğini belirtmişlerdir [45].

Gandle "et al" çalıştıkları rodanin türevleri ve onların metal komplekslerinin *S. aureus* (MIC = 200 µg ml^{-1}) ve *P. aeruginosa* (MIC = 200 µg ml^{-1})'ya karşı aktif olduğunu, aynı zamanda *B. subtilis* (MIC > 200 µg ml^{-1}) ve *E. coli* (MIC > 200 µg ml^{-1})'ye karşı zayıf aktiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır [59]. Bizim çalıştığımız bileşiklerin hiçbiri *E. coli*'ye karşı inhibe edici etki göstermemiştir. Ayrıca *S. aureus*'a karşı etkili olduğu tespit edilen bileşiklerinden RW2'nin MIC değeri 5,0 mg ml^{-1} iken; RW3, RW4, RW5, RW15 ve RW16'nın *S. aureus*'a karşı MIC değerleri 2,5 mg ml^{-1} olarak belirlenmiştir.

Test ettiğimiz bileşiklerin *P. aeruginosa'*ya karşı MIC değerleri 2,5-0,31 mg ml^{-1} arasında bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre RW4, RW5, RW16 ve RW17'nin *B. subtilis*'e karşı MIC değerleri 10,0-0,63 mg ml^{-1} arasında değişmektedir.

Bayrak "vd" bazı yeni 1,2,4-triyazol türevlerini sentezledikleri ve antimikrobiyal aktivitelerini inceledikleri çalışmada 5-{[(4-fenil-5-piridin-4-yl-4H-1,2,4-triyazol-3-yl)tiyo]-metil}-1,3,4-oksadiyazol-2-tiyol'ün 1,3,4-oksadiyazol halkasının *S. aureus, B. cereus, Candida tropicalis* and *C. albicans'*a karşı zayıf antimikrobiyal aktiviteye sebep olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca 5-{[(4-fenil-5-piridin-4-yl-4H-1,2,4-triyazol-3-yl) tiyo]metil}-3-{[(2-morfolin-4-yletil) amino]metil}-1,3,4-oksadiyazol-2(3H)-tiyon'un sadece *E. coli*'ye karşı zayıf (6 mm) aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Sonuçlarına göre yapılarında piridinil halkası içeren bileşiklerin heterohalkalı yapıda nitrojen atomunun pozisyonundan dolayı çeşitli derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir [20]. Bizim çalıştığımız bileşiklerin 6 tanesi (RW2 inhibisyon zonu 7,0 ± 0,0 mm, RW3 inhibisyon zonu 9,0 ± 0,0 mm, RW4 inhibisyon zonu 11,5 ± 0,7 mm, RW5 inhibisyon zonu 11,0 ± 0,0 mm, RW15 inhibisyon zonu 9,0 ± 0,0 mm, RW16 inhibisyon zonu 7,75 ± 0,4 mm) *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterirken *E. coli*'ye karşı hiçbiri aktivite göstermemiştir.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre yeni sentezlenen ve ilk defa bu çalışma ile antimikrobiyal aktiviteleri belirlenen rodanin türevlerinden RW1, RW9, RW11, RW12, RW13, RW14, RW18, RW19, RW21, RW26, MNT1, RWC15A ve RWC15B hariç diğerlerinin bilinen antimikrobiyal ilaçlarla karşılaştırıldıklarında iyi ve orta derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Sonraki çalışmalarda bu bileşiklerin antimikrobiyal etki mekanizmaları daha ayrıntılı şekilde araştırılabilir. Ayrıca bileşiklerin çoğu önemli derecede antioksidan aktivite göstermiştir. Çalıştığımız rodaninlerin halka dışında kalan karbonil grubuna (C=O) sırası ile metin (-CH=), metilen ($-CH_2-$) ve metil ($-CH_3$) gruplarının bağlanması incelenen aktiviteleri dikkate değer ölçüde arttırmıştır.

Birçok araştırmacı tarafından değişik zamanlarda gerçekleştirilen benzer çalışma sonuçlarının birbirinden farklı olması test edilen bileşiklerin yapılarının, değişken

gruplarının, kullanılan çözücülerin, yöntemin, mikroorganizmaların ve konsantrasyonun farklı olmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, rodaninler geniş spektrumlu farmakolojikal aktiviteleri ve yapısal farklılıklarından dolayı yeni ilaçların keşfinde önemli bileşikler olarak kalacaklardır. Dahası, bu öncül çalışma rodaninlerin özellikle enzim inhibisyonu gibi geniş spektrumlu farmakolojikal aktivitelerinin araştırılmasını teşvik edicidir. Aynı zamanda, rodanin temelli bileşiklerin etki mekanizması, özgünlük ve seçiciliğinin incelenmesi gerekmektedir. Bu çalışmalar ışığında Rodaninlerin antimikrobiyal aktivite ve fizikokimyasal özellikleri arasında ki ilişkiyi tanımlamak için ileri çalışmalar gerçekleştirilebilir.

Ayrıca çalışma sonuçlarının eczacılık başta olmak üzere birçok alanda sentezi kolay ve verimi yüksek yeni bileşiklerin kullanılmasına yönelik artan çalışmalara katkı sağlayacağına inanılmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda aktivitesi tespit edilen bileşiklerin toksisite, antikanserojen, antiproliferatif ve antidiyabetik vb. aktivite testleri gerçekleştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Saravanan, J., Mohan, S., Roy, J. J., 2010. Synthesis of some 3-substituted amino-4,5-tetramethylene thieno[2,3-d][1,2,3]-triazin-4(3H)-ones as potential antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry, 45** : 4365-4369.
2. Yılmaz, E. M., 2008. Axialy chiral N-(O-aryl)-2-thioxo-oxazolidine-4-one and rhodanine derivatives, enantiomeric separation and determination of racemization bariers. **Boğaziçi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri**, **143,** İstanbul.
3. Momose, Y., Meguro, K., Ikeda, H., Hatanakan, S. O., Shoda, T., 1991. Studies on antidiabetic agents, X. Synthesis and biological activities of pioglitazone and related compounds**. Chemical & Pharomacevtical Bulletin, 39 :** 14-40.
4. Pourreza, N., Rastegarzadeh, S., 2001. Simultaneous determination of gold and palladium with 5(*p*-dimethylaminobenzylidene)rhodanine by using the H-point standard addition method in micellar media. **Analytica Chimica Acta, 437** : 273-280.
5. Sudo, K., Matsumoto,Y., Matsishima, M., Fujiwara, M., Konno, K., 1997. Novel hepatitis C virus protease inhibitors: thiazolidine derivatives. **Biochemical and Biophiysical Research Communications, 18 :** 238-643.
6. Habib, N. S., Rida, S. M., Badawey, E. A. M., Fahmy, H. T. Y., Ghozlan, H. A., 1997a. Synthesis and antimicrobial activity of rhodanine derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, **32:**759.
7. Tomasic, T., Zidar, N., Mueller-Premru, M., Kikelj, D., Masic, L. P., 2010. Synthesis and antibacterial activity of 5-ylidenethiazolidin-4-ones and 5-benzylidene-4,6-pyrimidinediones. **European Journal of Medicinal Chemistry, 45** : 1667–1672.
8. Solmaz, R., Kardaş, G., Yazıcı, B., Erbil, M., 2005. Inhibition Effect of Rhodanine for Corrosion of Mild Steel in Hydrochloric Acid Solution. **Protection of Metals, 41:** 581-585.
9. Shin, D., Lee, J., Hahn, H. G., 2010. Intermolecular alkyl/aryl exchange of 2-iminothiazoles with isothiocyanates and isocyanates: scopes and limitations. **Tahedron, 66** : 5707–13.

10. Gabillet, S., Lecercle, D., Loreau, O., Carboni, M., Dezard, S., Gomis, J. M., Taran, F., 2007. Phosphine-Catalyzed Construction of Sulfur Heterocycles. **Organic Letters, 9 :** 925–7.
11. Lozinskii, M. O., Shivanyuk, A. F., Pelkis, P. S., 1971. Synthesis of heterocyclic compounds on the basis of carboxylic acid arylamides. **Journal Chemistry of Heterocyclic Compounds, 7** : 439–42.
12. Bhuiyan, M. D., Teshome, A., Gainsford, G. J., Ashraf, M., Clays, K., Asselberghs, I., Kay, A. J., 2010. Synthesis, characterization, linear and non-linear optical (NLO) properties of some Schiff's bases. **Optical Materials, 32** : 669–72.
13. Özyanık, M., Demirci, S., Bektaş, H., Demirbaş, N,. Demirbaş, A., Karaoğlu, Ş. A., 2012. Preparation and antimicrobial activity evaluation of some quinoline derivatives containing an azole nucleus. **Turk Journal Chemistry, 36** : 233 – 246.
14. Sarker, S. D., Nahar, L., Kumarasamy, Y., 2007. Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, and its application in the *in vitro* antibacterial screening of phytochemicals. **Methods, 42** : 321–324.
15. Göktaş, F. U., 2008. Bazı imidazo[1,2-a]piridin türevlerinin sentezleri ve antimikrobiyal özellikleri üzerine çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 387.
16. Akkoca, N., 2006. Biyolojik aktivite gösteren heterohalkalı bileşiklerin sentezlenmesi. Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 73.
17. Ashok, M., Holla, B. S., Kumari, N. S., 2007. Convenient one pot synthesis of some novel derivatives of thiazolo[2,3-b]dihydropyrimidinone possessing 4-methylthiophenyl moiety and evaluation of their antibacterial and antifungal activities. **European Journal of Medicinal Chemistry, 42** : 380-385.
18. Tomasic, T., Masic, L. P., 2009. Rhodanine as a Privileged Scaffold in Drug Discovery. **Current Medicinal Chemistry, 13** : 1596-1629(34).
19. Atabey, D., 2006. Bazı Yeni 2-Arilamino-1H-Benzimidozal Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatmaları ve *Staphylococcus aureus* ve Metisilin-Rezistans *Staphylococcus aureus* (MRSA) Türlerine Karşı Antimikrobiyal Etkilerinin

İncelenmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 195.

20. Bayrak, H., Demirbaş, A., Karaoğlu S. A., Demirbaş, N., 2009a. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities. **European Journal of Medicinal Chemistry, 44** : 1057-1066.
21. Isloor, A. M., Kalluraya, B., Shetty, P., 2009. Regioselective reaction: Synthesis, characterization and pharmacological studies of some new Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry, 44** : 3784–3787.
22. Gökpınar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., Durmaz, Y., 2006. Algal Antioksidanlar**. Ege Üniversitesi Su ürünleri Dergisi**, **23** (1/1): 85-89.
23. Serteser, A., Gök, V., 2003. Doğal Antioksidanların Biyoyararlılığı. **3. Gıda Mühendisliği Kongresi**, Ankara, 83-98, 2-4 Ekim.
24. Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Gawande, N. M., Khobragade, C. N., 2009. Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17** :8168–8173.
25. Thomas, R. H., Bernards, M. A., Drake, E. E., Guglielmo, C. G., 2009. Changes in the antioxidant activities of seven herb- and spice-based marinating sauces after cooking. **Journal of Food Composition and Analysis**, **23** (3): 244-252.
26. Epishina, L. V., Filippenko, T. A., Nikolaevskii, A. N., Artemova, V. V., Marshtupa, V. P., 1999. Antioxidation Properties of Rhodanine and Its Analogs and Derivatives. Donetsk State University, Donetsk, Ukraine.
27. Azizmohammadia, M., Khoobi, M., Ramazani, A., Emami, S., Zarrin, A., Firuzi, O., Miri, R., Shafiee, A., 2013. 2H-chromene derivatives bearing thiazolidine-2,4-dione, rhodanine or hydantoin moieties as potential anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry, 59:** 15-22.
28. Edlind, T. D., Hang, T. L., Chakraborty, P. R., 1990. Activity of the Anthelmintic Benzimidazoles againts *Giardia lamblia In Vitro* . **The Journal of Infectious Diseases**, **162** :1408-1411.
29. Bartlett, M. S., Edlind, T. D., Durkin, M. M., Shaw, M. M., Queener, S. F., Smith, J. W., 1992. Antimicrotubule Benzimidazoles Inhibit In Vitro Growth of

Pneumocystis carini. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, **36**(4) : 779-782.

30. Cruz, M. C., Bartlett, M. S., Edlind, T. D., 1994. *In Vitro* Susceptibility of the Opportunistic Fungus *Cryptococcus neoformans* to Anthelmintic Benzimidazoles. **Antimicrobial Agents and Chemotheraphy, 38**(2) : 378-380.
31. Davidse, L. C., Flach, W., 1978. Interaction of Thiabendazole with Fungal Tubulin. **Biochimica et Biophysica Acta, 543** : 82-90.
32. Geffken, D., Rayner, D., 1993. Fungicidal oxazolidinones. **US Patent**, **5** : 223-523.
33. Prakash, C. R., Panneerselvam, T., Raja, S., 2010. Synthesis and evaluation of antioxidant activities of some indole-2,3-dione derivatives and analogs**.** **Toxicological & Environmental Chemistry, 92 :** 1397-140.
34. Alagawadi, K. R., Alegaon, S. G., 2011. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new 2,4-Thiazolidinediones bearing imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole moiety. **Arabian Journal of Chemistry, 4** : 465-472.
35. Chen, Z. H., Zheng, C. J., Sun, L. P., Piao, H. R., 2010. Synthesis of new chalcone derivatives containing a rhodanine-3-acetic acid moiety with potential anti-bacterial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry, 45** : 5739-5743.
36. Aly, H. M., Saleh, N. M., Elhady, H. A., 2011. Design and synthesis of some new thiophene, thienopyrimidine and thienothiadiazine derivatives of antipyrine as potential antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry, 46** : 4566-4572.
37. Habib, N. S., Abdel-Hamid, S., El–Hawash, M., 1989. Synthesis of Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. **Il Farmaco, 44**(12) : 1225 – 1232.
38. Al-Abdullah, E. S., Al-Obaid, A. M., Al-Deeb, O. A., Habib, E. E., El-Emam, A. A., 2011. Synthesis of novel 6-phenyl-2,4-disubstituted pyrimidine-5-carbonitriles as potential antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry, 46** : 4642-4647.
39. Küçükbay, H., Çetinkaya, E., Durnaz, R., 1995. Synthesis and Antimicrobial Activity of Substituted Benzimidazole, Benzothiazole and Imidazole Derivatives. **Arzneimittel-Forsch / Drug Research**, **45**(12) :1331-1334.

40. Özden, S., Ertepınar, H., Geban, Ö., 1995. QSAR Study on Antibacterial Effects of Benzimidazole and Imidazopyridine Derivatives. **Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 60** : 2178-2187.

41. Habib, N. S., Soliman, R., Ashour, F. A., El-Taiebi, M., 1997b. Synthesis and Antimicrobial Testing of Novel Oxadiazolylbenzimidazole Derivatives. **Pharmazie, 52 :** 746-749.

42. Habib, N. S., Rida, S. M., Badawey, E. A. M., Fahmy, H. T. Y., Ghozlan, H. A., 1997c. Synthesis and biological investigations of some novel thiazolylbenzimidazoles, and benzimidazolyl-thiazolo [4,5-d]pyrimidines. **Pharmazie, 52** : 346-350.

43. Vicini, P., Geronikaki, A., Anastasia, K., Incerti, A., Zani, F., 2006. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14**: 3859-3864.

44. Almasirad, A., Vousooghi, N., Tabatabi, S. A., Kebriaezadeh, A., Shafie, A., 2007. Synthesis, anticonvulsant and muscle relaxant activities of substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-tiazole. **Acta Chimica Slovenica, 54 :** 317-324.

45. Demirbaş, N., Karaoğlu, Ş. A., Demirbaş, A., Sancak, K., 2004. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry, 39** : 793–804.

46. Demirbaş, A., Karaoğlu, Ş. A., Demirbaş, N., Şahin, D., 2009. Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities. **European Journal of Medicinal Chemistry, 44** : 2896–2903.

47. Kadi, A. A., Al-Abdullah, E. S., Shehata, I. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., El-Emam, A. A., 2010. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry, 45** : 5006-5011.

48. Masoud, G. N., Youssef, A. M., Abdel Khalek, M. M., Abdel Wahab, A. E., Labouta, I. M., Hazza, A. B., 2013. Design, synthesis, and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives substituted with benzimidazole ring as

potential chemotherapeutic agents**. Medicinal Chemistry Research, 22 :** 707–725.

49. Lee, S. K., Mbwambo, Z. H., Chung, H., Luyengi, L., Gamez, E. J., Mehta, R. G., Kinghorn, A. D., Pezzuto, J. M., 1998. Evaluation of the antioxidant potential of natural products. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, **1** (1) : 35-46.
50. SPSS; SPSS Version 10.0., 2001. SPSS Inc, 233 S. Wacker Drive, Chcago, Illiois.
51. Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N., Karaoglu, Ş. A., 2009b. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **44** : 4362–4366.
52. Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N., Karaoglu, Ş. A., 2010. Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities. **European Journal of Medicinal Chemistry, 45 :** 4726-4732.
53. Ghosh, S., Kaushik, R., Nagalakshmi, K., Hoti, S. L., Menezes, G. A., Harish, B. N., Vasan, H. N., 2010. Antimicrobial activity of highly stable silver nanoparticles embedded in agar–agar matrix as a thin film. **Carbohydrate Research, 345** : 2220–2227.
54. Khobragade, C. N., Bodade, R. G., Konda, G. S., Dawane, S. B., Manwar, A. V., 2010. Synthesis and antimicrobial activity of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry, 45** : 1635–1638.
55. Song, Z. C., Ma, G. Y., Lv, P. C., Li, H. O., Xiao, Z. P., Zhu, H. L., 2009. Synthesis, structure and structure–activity relationship analysis of 3-tert-butoxycarbonyl-2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as potential antibacterial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry, 44** : 3903–3908.
56. Abdel-Hameed, E. S. S., 2009**.** Total phenolic contents and free radical scavenging activity of certain Egyptian *Ficus* species leaf samples. **Food Chemistry, 114** (4) : 1271-1277.
57. Zia-ur-Rehmana, M., Choudary, J. A., Elsegood, M. R. J., Siddiqui, H. L., Khan, K. M., 2009. A facile synthesis of novel biologically active 4-hydroxy-N'-(benzylidene)-2H-benzo[e][1,2]thiazine-3-carbohydrazide 1,1-dioxides. **European Journal of Medicinal Chemistry, 44** : 1311–1316.

58. Xu, L. L., Zheng, C. J., Sun, L. P., Miao, J., Piao, H. R., 2012. Synthesis of novel 1,3-diaryl pyrazole derivatives bearing rhodanine-3-fatty acid moieties as potential antibacterial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry, 48** : 174-178.

59. Gandhe, S., Gautam, M. D., 2004. Synthesis and microbial activity of 5-(2-methyl-4-N-cyanoethyl-N-benzenesulphonyl aminobenzylidene) rhodanine and its metal complexes. **Asian Journal Chemistry, 16** : 261-4.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Lutfiye YURTSEVEN

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 29 Ağustos 1987/ Ankara

Tel: +90 312 3310870 / 0554 5799821

Email: yurtseven.lutfiye@gmail.com

Yazışma Adresi: Barıştepe Mah. 737. Sok. No:169/12 Yenimahalle/ ANKARA

EĞİTİM

Derece	**Kurum**	**Mezuniyet Tarihi**
Yüksek Lisans	EÜ Fen Bilimler Enstitüsü	-
Lisans	EÜ Fen Bilimler Biyoloji	2011
Lise	Şentepe (YDA) Lisesi, Ankara	2005

YABANCI DİL

İngilizce