	SAKARYA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ <i>SAKARYA UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE</i>	
	e-ISSN: 2147-835X Dergi sayfası: http://dergipark.gov.tr/saufenbilder	
	Geliş/Received 08.09.2016 Kabul/Accepted 23.01.2017	Doi 10.16984/saufenbilder.296820



Naftaleniloksipropanol türevi bazı bileşiklerin çok ilaca dirençli bakterilere karşı *in vitro* etkinliklerinin incelenmesi

Hayriye Genç^{1*}, Oğuz KARABAY², Mustafa Zengin¹

ÖZ

Bu çalışmada, α -Naftol bileşiğinden oksipropanolamin türevleri sentezlenmiş ve ÇİD (çoklu ilaca dirençli) bakterilere karşı aktiviteleri değerlendirilmiştir. Gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* ve Gram-negatif bakterilerden *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* suşları kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan **2a-d** bileşiklerinin sentezi için ilk olarak α -naftol ile epiklorohidrin reaksiyona sokularak 2-((naftalen-1-iloksi)metil)oksiran (**1**) bileşiği elde edilmiş ve ardından dört değişik amin türevi ile reaksiyona sokularak **2a-d** türevleri elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerden **2a**, **2b** ve **2c** her bir bakteri türüne karşı test edilen diğer antibakteriyellerden daha fazla antibakteriyel etkiye sahipken, **2d** bileşiği Gram-negatif bakterilere karşı ortalama veya altında bir etkinlik göstermiş, Gram-pozitif bakteri olan *S. aureus*' a karşı yüksek bir etkinlik sergilemiştir.

Anahtar Kelimeler: naftol, oksipropanolamin, antibakteriyel, ilaç direnci, çoklu ilaç direnci

Examination of *in vitro* activities of some naphthalenyloxypropanol derivatives against multi-drug resistant bacteria

ABSTRACT

Herein, oxipropanolamine derivatives from α -naphthol compound were synthesized and the activities against MDR (multi-drug resistant) bacteria were evaluated. Strains of *S. aureus* which is one of Gram-positive bacteria and *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* which are of Gram-negative bacteria were used. The tested bacteria are Gram-pozitif stain of *S. aureus* and Gram-negatif stains of *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*. For the synthesis of compounds **2a-d** which were used in the study, firstly 2-((naphthalen-1-yloxy)methyl) oxirane was obtained with the reaction of α -naphthol with epichlorohydrin and then reacted with four different amine groups to obtain **2a-d** derivatives. While the obtained compounds **2a**, **2b** and **2c** have more antibacterial activity than other tested antibacterials, the compound **2d** has shown moderate or blow antibacterial activity against Gram-negative bacteria, but has a high activity against gram-positive bacteria *S. aureus*.

Keywords: : naphthol, oxipropanolamine, antibacterial, drug resistance, multidrug resistance

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author

1 Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Sakarya – hayriyegenc@sakarya.edu.tr

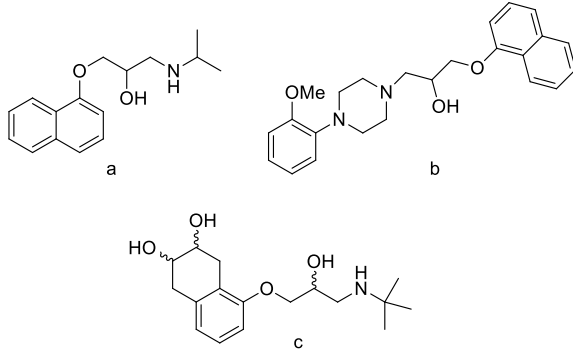
2 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Sakarya- okarabay@sakarya.edu.tr

3 Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Sakarya – mzengin@sakarya.edu.tr

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Antibakteriyel maddelere karşı gelişen direnç dünya çapında önemli bir sorundur. Bugün bazı bakterilerde gelişen direnç nedeniyle tedavi seçenekleri neredeyse tükenmiş ve özellikle hastane enfeksiyonu olan bakterilerde tedavi oldukça zor hale gelmiştir. Günümüzde yeni anti bakteriyellere ihtiyacımız eskiden olduğundan çok daha fazladır.

Oksipropanolaminlerin β -adrenoseptor antagonisti olarak kullanıldıkları uzun zamandır bilinmektedir [1-4]. Kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere hipertansiyon, tirotoksikoz, angina pectoris, kronik akciğer hastalıkları [5], deri enfeksiyonları [6] tedavisinde ve diüretik olarak [7] kullanılmaktadırlar. Alprenolol, Pindolol, naftol grubu taşıyan Propranolol [8] ve ilgili bileşikler bu türün en bilinen örnekleridir [9]. Nadolol, hipertansiyon ve anjina pectorisin tedavisinde kullanılan bir β -blokerdir, üç kiral merkeze sahiptir ve halen dört stereoisomerlerin eşit karışımı halinde pazarlanmaktadır [10]. Naftol grubu içeren ilaçlara örnek olarak yine alfa adrenoseptör agonisti olarak kullanılan Naftopidil [11] verilebilir. α -Naftol grubu taşıyan ilaç aktif maddelerden bazı örnekler Şekil 1' de verilmiştir.



Şekil 1. Naftol grubu içeren ilaç aktif maddeleri (a) Propranolol: β -adrenoseptor antagonisti; (b) Naftopidil: alfa adrenoseptör agonisti; (c) Nadolol: β -bloker (Drug active compounds including Naphthol (a) Propranolol β -adrenoceptor Antagonist; (b) Naftopidil: alpha adrenoceptor agonist; (c) Nadolol: β -blocker)

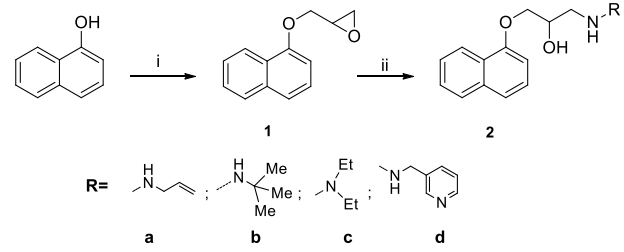
Diğer taraftan, literatürde naftol içeren bazı antibakteriyel türler de mevcuttur [12-13]. Nafsilin, naftifin, tolnaftat, terbinafin olarak bilinen ilaçlar mikrobiyal enfeksiyonun kontrolünde hayati rol oynamaktadır. Diğer birkaç sentetik türevin de kayda değer antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [14].

Bu bilgilerden yola çıkarak, sentezini hedeflediğimiz naftol içeren oksipropanolamin türevlerinin (**2a-d**) kuvvetli antibakteriyel özelliklere sahip olması gerektiği düşünülmüştür. Bu nedenle, naftol içeren

oksipropanolamin türevleri sentezlenmiş ve bu moleküllerin antibakteriyel özellikleri araştırılmıştır.

2. DENEYSEL BÖLÜM (EXPERIMENTAL PART)

α -Naftol epiklorhidrin ile muamelesinden 2-((naftalen-1-iloksi)metil)oksiran ve ardından epoksit halkasının amin bileşikleriyle açılmasıyla da Naftaleniloksipropanol türevlerinin eldesi gerçekleştirildi (Şekil 2) [15].



Şekil 2. **1** ve **2a-d** maddelerinin sentezi için izlenen yol (i) Epiklorohidrin, NaOH/su, 82-85 °C, 0.5 saat; (ii) Amin bileşiği, doymuş K_2CO_3 çözeltisi, oda sıcaklığı, 16 saat. (The route to synthesis of compounds **1** and **2a-d** (i) Epichlorohydrin, NaOH/water, 82-85 °C, 0.5 h; (ii) Amine compound, saturated K_2CO_3 , room temperature, 16 h)

2.1 2-((naftalen-1-iloksi)metil)oksiran (**1**) Sentezi (Synthesis of 2-((naphthalen-1-yloxy)methyl)oxirane)

Naftol (1.01g, 7 mmol) bileşiğinin 10ml epiklorohidrin çözeltisi, hızlıca karıştırılan sodyum hidroksitin (0.80g, 7 mmol) sudaki (10ml) çözeltisi üzerine 30 dk içinde ilave edildi. Organik faz 20ml etil asetat ile yıkıldı ve doymuş tuz çözeltisi (2x15ml) ile yıkandı. Daha sonra $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu ve epiklorohidrinin fazlası vakumda (20–25 mmHg) destillenecek uzaklaştırıldı. Yağsı renksiz yapıya sahip **1** nolu ürün %94 verimle (1.32g) elde edildi.

2.2 Naftol İçeren Oksipropanolamin Türevlerinin (**2a-d**) Sentezi (Synthesis of Oxylpropanolamine Derivatives Containing Naphthol)

1 nolu bileşik (1mmol), doymuş K_2CO_3 sulu çözeltisi (2ml) içerisindeki çözünmesi sağlandı. 3mmol ilgili amin bileşiği bu çözeltiliye ilave edildi. Oda sıcaklığındaki karışım 16 saat, hızlıca karıştırıldı. Her bir reaksiyon için süre TLC ile takip edildi. Sonrasında karışım etil asetat (10ml) ve su (2x10ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldı ve susuz $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakumda buharlaştırıldı. Yüksek verimle elde edilen bileşiklerin yapısı 1H ve ^{13}C NMR ile analiz edildi.

1-(alilamino)-3-(naftalen-1-iloksi)propan-2-ol (**2a**): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.84-3.05 (dd, 2H, J 7.34,

11.8Hz), 3.31-3.33 (d, 2H, J 5.76 Hz), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 3H), 5.19-5.23(d, 2H J 10.24 Hz), 5.87-5.94(m, 1H), 6.80-6.83(d, 1H, J 7.45 Hz), 7.35-7.38(d, 1H, J 7.59 Hz), 7.45-7.49(m, 3H), 7.78-7.81(d, 1H, J 8.44 Hz), 8.24-8.25(d, 1H, J 6.26 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_c 51.62, 52.54, 68.74, 70.87, 105.16, 116.52, 120.89, 122.05, 125.50, 125.77, 126.06, 127.78, 134.73, 136.74, 154.54.

1-(tert-butilamino)-3-(naftalen-1-iloksi)propan-2-ol (**2b**): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_H 1.13(s,9H), 2.77-2.98 (dd, 2H, J 8.64, 10.71Hz), 2.93(dd,1H), 4.14 (s, 1H), 4.14-4.24 (m, 3H), 6.80-6.83(d, 1H, J 7.45 Hz), 7.35-7.38(d, 1H, J 7.59 Hz), 7.45-7.49(m, 3H), 7.78-7.81(d, 1H, J 8.44 Hz), 8.24-8.25(d, 1H, J 6.26 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_c 29.38, 29.38, 29.38, 45.13, 50.60, 68.90, 70.98, 105.12, 120.79, 122.10, 125.47, 125.81, 126.09, 126.6, 127.76, 134.74, 154.65.

1-(dietilamino)-3-(naftalen-1-iloksi)propan-2-ol (**2c**) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_H 1.06-1.19(t, 6H, J 7.11 Hz), 2.52-2.65(q, 4H, J 7.11Hz), 2.61-2.66(m,3H),4.14 (s, 1H), 4.14-4.24 (m, 2H), 6.80-6.83(d, 1H, J 7.45 Hz), 7.35-7.38(d, 1H, J 7.59 Hz), 7.45-7.49(m, 3H), 7.78-7.81(d, 1H, J 8.44 Hz), 8.24-8.25(d, 1H, J 6.26 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_c 12.30, 12.30, 47.52, 47.52, 56.42, 6.20, 70.92, 105.06, 120.71, 122.25, 125.42, 125.89, 126.10, 126.64, 127.71, 134.74, 154.78.

1-(naphthalen-1-yloxy)-3-((pyridin-3-ylmethyl)amino)propan-2-ol (**2d**): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_H 2.84-2.90 (dd, 2H, 8.03, 10.8Hz), 3.83 (s,2H), 4.01-4.26 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 3H), 6.80-6.83(d, 1H, J 7.45 Hz), 7.35-7.38(d, 1H, J 7.59 Hz), 7.45-7.49(m, 3H), 7.64(s,1H), 7.78-7.81(d, 1H, J 8.44 Hz), 8.24-8.25(d, 1H, J 6.26 Hz), 8.41-8.49(d, 2H, J 4.81 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_c 51.43, 51.85, 65.89, 70.86, 105.16, 120.90 121.97, 123.74, 125.50, 126.04, 126.68, 127.78, 135.65, 136.14, 148.14, 148.69, 149.76, 155.72.

2.3 Kökenler ve Üretim Koşulları (Strains and Growth Conditions)

Sentezlenen bileşikler *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *S. aureus* suşlarına karşı test edildi. Her bakteriden elde edilen toplamda 20 suş Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarından temin edildi. İzolatların antibiyotik duyarlılık profilleri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) nün tavsiyelerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile değerlendirildi [16]. *A. baumannii* *P. aeruginosa* ve *S. aureus* suşları ve bazı *E. coli* suşlarının çoklu ilaca direnç (ÇİD) gösterdikleri bilinmektedir [17]. Kullanılan izolatlar çalışma tarihine kadar -80° C

sıcaklıkta saklandı. Çalışmadan önce her suş iki gün üst üste 37 °C' de %5 kanlı agarda subkültür edildi. Bakteriyel süspansiyon 0.5 McFarland 0.5 (1.5 x 10⁸ cfu/ml) (DIN EN 1040, 2005) bulanıklığına eşit olacak şekilde tryptone soya broth (TSB) (Oxoid, Basingstoke, UK) içerisinde hazırlandı. Bütün suşlar agar kuyu difüzyon yöntemi ile çalışıldı [18].

2.4 Agar Kuyu Difüzyon Yöntemi (Agar Well Diffusion Method)

Her bir Mueller-Hinton agar plakları üzerine, mikroorganizmalar ile çizgiler atılarak inoküle edildi. Bu yöntem inokulumun eşit dağılımını sağlamak için her seferinde plakayı yaklaşık 60° döndürerek 2 kez daha tekrarlandı. Son aşamada ağarın kenarları da temizlendi. Agar katılaştıktan sonra, sekiz milimetre çaplı çukurlara delindi ve 50 uL test maddesi (10 mg/ml EtOH) ile dolduruldu.18 ila 24 saat boyunca 37 °C' de inkübe edildi. Daha sonra, plakalar bakteriyel büyüme inhibisyonu açısından inhibisyon zon çapının cetvelle ölçülmesiyle belirlendi.

3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA (RESULTS AND DISCUSSIONS)

Geniş bir yelpazede bulaşıcı ajanlara karşı gelişen Antibakteriyel direnç, halk sağlığını tehdit etmesi nedeniyle çeşitli sektörler ve birçok ülke için endişe kaynağı olmuştur ve görülmemiş bir hızla bütün dünya üzerinde yayılmaktadır. Antibiyotikler artık işe yaramaz hale gelirse yaygın enfeksiyon türleri ve küçük yaralanmalar sonucu insanlar ölebilir ve bu durumda modern tıbbın başarıları hiçbir işe yaramayacaktır. Bu bir kıyamet senaryosu olmaktan çok gerçek bir olasılıktır [19]. Gram-pozitif bakterilerden biri olan *S. aureus* yüksek klinik etkiye sahip iyi bilinen direnç taşıyıcıları arasında yer almaktadır ve tedavisi yeni alternatif ilaçlarla mümkün olabilmektedir. Fakat, Gram-negatif bakterilerden *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* mevcut veya muhtemel antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiş durumdadır [20].

Bu tip dirençli bakterilere karşı elimizde etkin seçenekler bulunmaması nedeniyle **1** ve **2a-d** bileşiklerinin hastane kökenli ve dirençli olan bakterilere karşı antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. Her bakteriden (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, and *S. aureus*) 20 suşun **1** ve **2a-d** bileşiklerine ve hali hazırda ilaç olarak kullanılan Cefazidime, Amikacin, Ciprofloxacin, Imipenem, Gentamicin, Ampicillin/sulbactam, Piperacillin/Tazobactam gibi ilaç türlerine karşı duyarlılığı test edilmiştir. Bakterilerden bazı *E.Coli* suşları hariç hepsi çoklu ilaca dirençli bakterilerdir. Bu suşların antibiyotik direnç profilleri sırasıyla Tablo 1, 2, 3 ve 4' de verilmiştir.

A. baumannii suşları ile yapılan denemelerde, ara ürün olan **1** nolu bileşiğin ortalama zon çapı sıfıra yakın iken, bütün Naftaleniloksipropanoller (**2a-d**) için inhibisyon zon çapı 15 mm' den yüksektir. Ortalama zon çapları

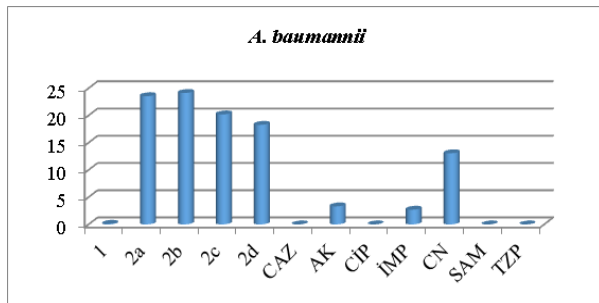
incelendiğinde en yüksek antibakteriyel etkiyi **2a** (24 mm) ve **2b** (24 mm) bileşiklerinin gösterdiği belirlenirken, onları sırasıyla **2c** (20 mm) ve **2d** (18 mm) takip etmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. **1** ve **2a-d** bileşiklerinin *A. baumannii* bakterisine karşı disk difüzyon duyarlılık testi sonuçları (Disk diffusion susceptibility test results of **1** and **2a-d** compounds against *A. baumannii*)

	1	2a	2b	2c	2d	CAZ	AK	CİP	İPM	CN	SAM	TZP
1	0	25	25	20	20	0	10	0	0	20	0	0
2	0	25	22	20	20	0	0	0	0	20	0	0
3	0	25	27	20	20	0	0	0	15	0	0	0
4	0	22	25	22	20	0	0	0	15	0	0	0
5	16	23	21	18	15	0	0	0	16	0	0	0
6	0	30	25	24	22	0	0	0	14	0	0	0
7	0	30	30	25	20	0	20	0	15	15	0	0
8	0	25	22	17	23	0	0	0	10	0	0	0
9	0	22	25	20	20	0	10	0	0	20	0	0
10	0	22	27	17	20	0	0	0	0	0	0	0
11	0	22	25	19	0	0	10	0	0	20	0	0
12	0	20	22	17	17	0	0	0	0	15	0	0
13	0	22	25	21	20	0	0	0	0	20	0	0
14	0	20	20	16	18	0	0	0	0	17	0	0
15	0	24	20	20	15	0	0	0	0	15	0	0
16	0	25	25	20	15	0	0	0	0	20	0	0
17	0	25	21	22	20	0	0	0	0	10	0	0
18	0	21	25	20	22	0	10	0	0	25	0	0
19	0	25	25	20	20	0	0	0	0	20	0	0
20	0	20	25	25	22	0	0	0	0	0	0	0
ORT	1	24	24	20	18	0	3	0	4	12	0	0

CAZ: ceftazidime, AK:Amikacin, CIP: ciprofloxacin, İPM:İmipenem, CN: Gentamicin, SAM: Ampicillin/sulbactam, TZP: Piperacillin/ Tazobactam

Yaptığımız test sonuçlarına göre ortalama zon çaplarına baktığımızda, **2a-d** bileşiklerinin her biri *A. baumannii* suşlarına karşı ticari ilaç olarak kullanılan türlerden daha yüksek aktiviteye sahiptir. En yüksek antibakteriyel etkiyi alil amin grubunu taşıyan **2a** ve tert-bütül grubu taşıyan **2b** türevleri göstermiştir. Diğer taraftan, bu türlerin, antibakteriyel etkinliğinin bilinen ilaçlardan çok daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 3).

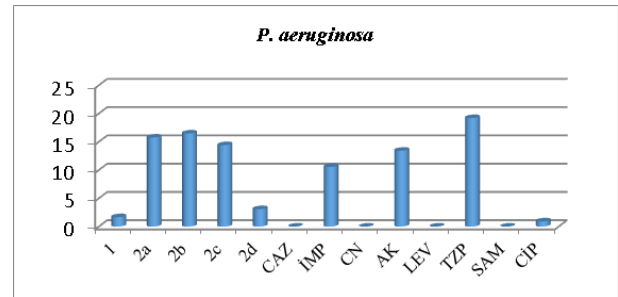


Şekil 3. Çeşitli antimikrobiallerin *A. baumannii* klinik izolatlarına karşı ortalama disk difüzyon hassasiyet (Mean disc diffusion sensitivity of various antimicrobials to clinical isolates of *A. baumannii*).

P. aeruginosa suşlarına karşı yapılan testlerde inhibisyon zon çapı **2a** (16 mm), **2b** (17 mm) ve **2c** (14

mm) bileşikleri için yaklaşık 15 mm iken ara ürün olan **1** bileşiği için 2 mm' dir (Tablo 2).

P. aeruginosa suşlarına karşı **1** nolu bileşiğin etkin olmadığı söylenebilir. **2a-c** bileşiklerinin ticari ilaçlarla karşılaştırıldıklarında ortalama bir aktiviteye sahip oldukları görülmektedir. **2d** bileşiğinin ise çok düşük bir aktiviteye sahip olduğu söylenebilir (Şekil 4).



Şekil 4. Çeşitli antimikrobiallerin *P. aeruginosa* klinik izolatlarına karşı ortalama disk difüzyon hassasiyeti. (Mean disc diffusion sensitivity of various antimicrobials to clinical isolates of *P. aeruginosa*)

E.coli suşlarına karşı yapılan testlerde, **2a**, **2b** ve **2c** maddeleri için inhibisyon zon çapı 20 mm' den büyüktür. Ortalama zon çapları değerlendirildiğinde, en

Tablo 2. **1** ve **2a-d** bileşiklerinin *P. aeruginosa* suşlarına karşı disk difüzyon duyarlılık testi sonuçları (Disk diffusion susceptibility test results of **1** and **2a-d** compounds against *P. aeruginosa* strains)

	1	2a	2b	2c	2d	CAZ	İPM	CN	AK	LEV	TZP	SAM	CİP
1	0	17	16	12	0	0	0	0	10	0	20	0	0
2	0	17	18	11	0	0	0	0	10	0	10	0	0
3	0	19	22	15	0	0	0	0	10	0	12	0	0
4	15	14	21	10	0	0	0	0	10	0	18	0	0
5	0	11	17	15	16	0	0	0	0	0	16	0	0
6	0	19	17	17	0	0	10	0	15	0	20	0	0
7	0	15	17	12	0	0	15	0	15	0	20	0	0
8	0	17	13	11	0	0	10	0	15	0	20	0	0
9	0	17	11	10	10	0	12	0	15	0	20	0	0
10	0	10	12	8	0	0	15	0	15	0	20	0	0
11	10	17	20	22	0	0	12	0	15	0	20	0	0
12	0	17	15	0	0	0	12	0	12	0	20	0	0
13	17	18	22	18	24	0	0	0	10	0	17	0	0
14	0	17	17	12	0	0	12	0	12	0	20	0	15
15	0	15	22	12	0	0	10	0	15	0	20	0	0
16	0	17	17	18	0	0	14	0	16	0	20	0	0
17	0	15	16	12	0	0	15	0	15	0	15	0	0
18	0	17	17	12	0	0	10	0	16	0	20	0	0
19	0	15	15	30	0	0	16	0	16	0	20	0	0
20	0	15	15	22	0	0	8	0		0	20	0	0
ORT	2	16	17	14	3	0	9	0	13	0	18	0	1

CAZ: ceftazidime, İPM:İmipenem, CN: Gentamicin, AK:Amikacin, LEV: Levofloksasin; TZP: Piperacillin/Tazobactam, SAM: Ampicillin/sulbactam, CİP: ciprofloxacin

iyi aktiviteyi **2b** (26 mm) bileşiği göstermiştir. **2a** (25 mm) bileşiği de yine çok yakın bir zon çapı oluşturmuştur. **2c** bileşiği ise ortalama 22 mm inhibisyon zon çapına sahiptir. **2d** bileşiği bu bakterie karşı da beklenen etkiyi gösterememiştir (Tablo 3).

Naftaleniloksipropanollerin (**2a-d**), *S. aureus* suşlarına karşı disk difüzyon duyarlılık testi sonuçları Tablo 4' de özetlenmiştir. Bileşiklerden her biri 20 mm inhibisyon zon çapından daha yüksek zon çapı oluşturmuştur. Aktivite sırası **2b** (26 mm), **2a** (23 mm), **2c** (22 mm) ve **2d** (21 mm) dir.

Tablo 3. **1** ve **2a-d** bileşiklerinin *E.coli* suşlarına karşı disk difüzyon duyarlılık testi sonuçları. (Disk diffusion susceptibility test results of **1** and **2a-d** compounds against *E.coli* strains)

	1	2a	2b	2c	2d	CAZ	İPM	CN	AK	TZP	SAM	CİP
1	0	22	23	22	10	8	20	0	15	15	8	0
2	0	25	26	22	12	20	25	12	15	20	0	12
3	0	30	30	23	12	15	18	10	12	15	0	20
4	0	25	26	22	15	20	22	8	15	22	15	15
5	0	30	28	20	10	12	35	15	17	25	0	0
6	0	25	25	25	15	17	20	12	15	20	0	16
7	0	30	26	25	17	16	22	15	12	17	0	0
8	0	25	23	18	10	18	30	12	15	25	16	0
9	0	20	16	0	0	15	30	15	17	20	12	0
10	0	25	30	20	0	0	20	0	14	18	8	0
11	0	30	25	22	15	17	27	17	22	25	0	25
12	0	25	25	25	15	17	20	15	17	17	0	25
13	0	25	30	25	15	0	20	0	15	17	0	0
14	0	25	30	25	0	25	25	15	15	22	0	17
15	0	30	32	30	0	0	30	17	17	25	0	0
16	0	27	32	25	15	0	30	12	15	25	0	0
17	0	20	25	20	12	18	20	14	15	20	0	25
18	0	30	35	25	14	0	25	0	17	20	0	0
19	0	20	24	23	18	20	25	15	20	25	0	22
20	0	20	22	20	15	25	30	17	25	28	0	30
21	10	22	22	20	15	25	25	0	20	25	0	0
22	10	22	27	22	18	25	30	0	20	25	0	25
ORT	1	25	26	22	12	14	25	10	17	21	3	11

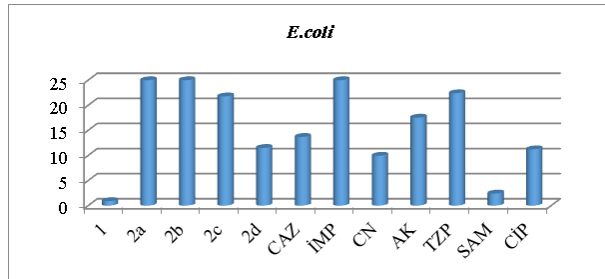
CAZ: ceftazidime, İPM:İmipenem, CN: Gentamicin, AK:Amikacin, TZP: Piperacillin/Tazobactam, SAM: Ampicillin/sulbactam, CİP: ciprofloxacin

Toblo 4. **1** ve **2a-d** bileşiklerinin *S. aureus* suşlarına karşı disk difüzyon duyarlılık testi sonuçları. (Disk diffusion susceptibility test results of **1** and **2a-d** compounds against *S. aureus* strains)

	1	2a	2b	2c	2d	VA	TEC	CİP	OX	E	P	SAM	GN	CRO	SXT
1	10	25	30	21	20	16	14	17	15	20	30	30	16	17	20
2	10	20	25	23	18	16	15	20	10	0	30	25	15	15	0
3	10	22	25	20	17	15	15	22	10	20	15	17	17	18	25
4	10	22	22	20	20	17	15	20	10	25	17	20	18	18	20
5	0	25	27	25	20	18	15	20	8	24	12	22	20	18	20
6	12	25	26	22	21	18	15	22	0	20	14	14	15	0	12
7	12	25	25	23	20	18	18	25	10	0	20	20	20	18	25
8	10	24	25	20	20	18	18	20	12	20	20	20	18	20	22
9	12	25	22	20	20	15	15	10	12	20	20	20	20	20	15
10	10	21	30	20	20	15	15	23	0	20	16	20	17	20	22
11	20	26	26	20	20	17	17	27	0	22	12	12	20	0	20
12	0	24	30	22	22	15	15	20	0	20	12	15	15	15	10
13	10	21	24	21	20	15	15	22	0	20	10	15	15	15	20
14	10	22	26	20	30	15	17	22	0	20	17	18	17	17	20
15	15	24	25	20	21	16	15	22	10	20	17	20	15	17	20
16	10	22	25	22	19	15	16	25	0	25	15	17	18	15	20
17	10	25	25	24	20	20	15	10	0	0	15	22	20	10	25
18	0	25	27	20	23	18	17	20	0	22	16	20	17	15	20
19	10	21	27	19	21	17	15	0	0	0	0	0	12	0	0
20	10	22	25	20	20	16	15	22	0	24	20	15	20	0	24
21	10	25	25	21	20	16	15	25	0	20	10	17	25	17	0
22	10	22	26	23	24	15	15	20	0	20	25	27	15	17	0
23	10	20	25	22	20	18	16	22	8	20	15	18	18	15	20
24	10	25	27	25	20	12	15	25	0	0	10	12	16	13	22
25	10	21	25	25	20	17	17	28	0	20	12	15	18	18	18
ORT	10	23	26	22	21	16	16	20	4	17	16	18	17	14	17

VA: Vancomycin, TEC: Teicoplanin, CIP: ciprofloxacın, OX: Oxacillin, E: Erythromycin, P:Penicillin, SAM: Ampicillin/sulbactam, CN: Gentamicin, CRO:Ceftriaxone, SXT: Trimethoprim-sulfamethoxazole

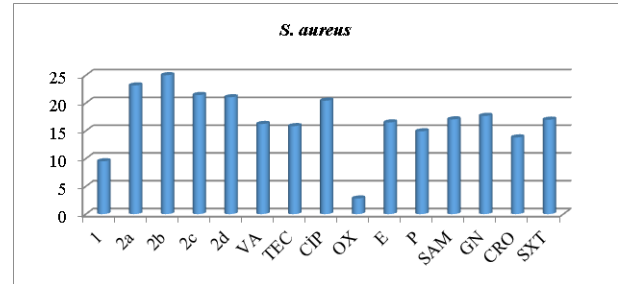
Test edilen bileşiklerden **2a**, **2b** ve **2c** bileşiklerinin *E.coli* suşlarına karşı oldukça etkili oldukları belirlenmiştir. **2d** bileşiği ise beklenen aktiviteyi gösterememiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Çeşitli antimikrobiallerin *E. coli* klinik izolatlarına karşı ortalama disk difüzyon hassasiyeti (Mean disc diffusion sensitivity of various antimicrobials to clinical isolates of *P. aeruginosa*)

S. aureus suşlarına karşı disk difüzyon duyarlılık testi sonuçları **2a-d** bileşiklerinin her birinin oldukça yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduklarını göstermektedir. Test sonuçlarına göre ticari ilaçlardan olan Ciprofloksasinden bile daha fazla etkinlik göstermişlerdir. **2d** bileşiği *S. aureus* bakterisine karşı

diğer bakterilerden daha fazla etkinlik göstermiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Çeşitli antimikrobiallerin *S. aureus* klinik izolatlarına karşı ortalama disk difüzyon hassasiyeti (Mean disc diffusion sensitivity of various antimicrobials to clinical isolates of *S. aureus*)

Fenoksipropanolamin bileşikleri uzun yıllardır β -adrenoseptör [21] ilaç olarak kullanılmalarına rağmen antibakteriyel özelliklerine dair yapılan çalışmalar çok kısıtlıdır. Elde edilen sonuçlara göre, bu bileşiklerin hastane kaynaklı bakteri enfeksiyonlarında bir alternatif olarak test edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ (CONCLUSION)

Naftol grubu taşıyan oksipropanollerin çeşitli ÇİD (çok ilaca dirençli bakteriler) bakterilerine karşı aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bunlar Gram-pozitif bakteri olan *S. aureus* ve Gram-negatif bakteriler *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* suşlarıdır. Bileşiklerden tersiyer amin ile sentezlenmiş Naftaleniloksiopropanol türevi **2b** en etkili bileşik olarak belirlenmiştir. Alil amin ile sentezlenen **2a** bileşiği **2b** bileşiğine yakın bir aktivite sergilemiştir. Etil amin ile hazırlanan **2c** bileşiği de aktivite sıralamasında üçüncüdür. Fakat, ticari olarak satılan antibakteriyellerle karşılaştırıldığında ortalamanın üstünde bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. Bu bileşikler arasında etkinliği en düşük olan pridin grubu taşıyan **2d** bileşiğidir ama o da *S. aureus* ve *A. baumannii* bakterilerine karşı oldukça etkili olarak sınıflandırılabilir. Bütün bileşiklerin antibakteriyel etkileri *P. aeruginosa* bakterisine karşı en düşüktür. Bu maddelerin çeşitli ve yeni incitme testlerle değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Ancak, elde edilen veriler oldukça önemli bir çıkış noktasıdır. Test edilen bileşikler hastane kaynaklı ÇİD bakterilere karşı belirgin bir etkinlik göstermiştir. Bu maddenin yapısal olarak hali hazırda kullanılan β -bloker ilaçlarla çok benzer olması nedeniyle test edilen ÇİD bakterileri için ileri araştırmalar ve *in vitro* etkinlik testleri yapıldığı takdirde ilaç olarak kullanımlarının mümkün olduğu düşünülmektedir.

Kaynakça (References)

- [1] M. C. Carre, A. Youlassani ve P. Caubere, "Synthesis of a novel series of (aryloxy)propanolamines: new selective .beta.2-blocking agents" *J. Med. Chem.*, cilt 27, no. 6, pp. 792-799, Haz. 1984.
- [2] D. Mauleón, M. D. Pujol, ve G. Rosell. "B-Adrenergic antagonists: N-alkyl and N-amidoethyl (arylalkoxy) propanolamines related to propranolol." *Eur. J. Med. Chem.*, cilt 23. no. 5, pp. 421-426, Eyl.1988.
- [3] P. J. Machin, D. N. Hurst, R. M. Bradshaw, L. C. Blaber, D. T. Burden ve M. A. Rosemary, ".beta.1-Selective adrenoceptor antagonists. 3. 4-Azolyllinked phenoxypropanolamines" *J. Med. Chem.*, cilt 27, no. 4, pp. 503-509, Nis 1984.
- [4] A. F. Crowther, R. Howe, B. J. McLoughlin, K. B. Mallion, B. S. Rao, L. H. Smith ve R. W. Turner, ".beta.-Adrenergic blocking agents. 12. Heterocyclic compounds related to propranolol" *J. Med. Chem.*, cilt 15, no. 3, pp. 260-266, Mar 1972.
- [5] G., Bazylak ve L.J. Nagels, "A novel potentiometric approach for detection of beta-adrenergics and beta-adrenolytics in high-

performance liquid chromatography" *II Farmaco*, cilt 58, no. 8, pp. 591-603, Agu 2003.

- [6] J. B. Wechsler, C. L. Hsu ve P. J. Bryce, "IgE-mediated mast cell responses are inhibited by thymol-mediated, activation-induced cell death in skin inflammation" *J. Allergy Clin. Immunol.*, cilt 133, no. 6, pp. 1735-1743, Haz 2014.
- [7] V. Cecchetti, A. Fravolini, F. Schiaffella, O. Tabarrini, G. Bruni, ve G. Segre, "o-Chlorobenzenesulfonamidic derivatives of (aryloxy) propanolamines as .beta.-blocking/diuretic agents" *J. Med. Chem.* cilt 36, no. 1, pp. 157-161, Haz 1993.
- [8] J. E. Oatis, M. P. Russell, D. R. Knapp ve T. Walle, "Ring-Hydroxylated Propranolol: Synthesis and P-Receptor Antagonist and Vasodilating Activities of the Seven Isomers, » *J. Med. Chem.* cilt 24, no 3, pp. 299-354, Mar 1981.
- [9] C. Kaiser, T. Jen, E. Garvey, W. D. Bowen, . D. F. Colella ve . J. R. Wardell Jr., "Adrenergic agents. 4. Substituted phenoxypropanolamine derivatives as potential .beta.-adrenergic agonists" *J. Med. Chem.*, cilt 20, no. 5, pp. 687-692, Eki 1977.
- [10] X. Wang ve C. B. Ching, "Determination of the Competitive Adsorption Isotherms of Nadolol Enantiomers by an Improved h-Root Method" *Ind. Eng. Chem. Res.*, cilt 42, no. 24, pp. 6171-6180, Eki 2003.
- [11] T. Nishizaki, T. Kanno, A. Tsuchiya, Y. Kaku, T. Shimizu ve A. Tanaka, "1-[2-(2-Methoxyphenylamino)ethylamino]-3-(naphthalene-1-yloxy)propan-2-ol May Be a Promising Anticancer Drug" *Molecules*, cilt 19, no. 12, pp. 21462-21472, Kas 2014.
- [12] G. Sabitha, K. Arundhathi, K. Sudhakar, B. S. Sastry ve J. S. Yadav, "A novel three-component one-pot reaction involving β -naphthol, aldehydes, and urea promoted by TMSCl/NaI" *J. Heterocyclic Chem.*, cilt 47, no. 2, pp. 272-275, Haz 2010.
- [13] P. K. Sahu, P. K. Sahu, D. Thavaselvam, . A. M. Alafeefy ve D. D. Agarwal, "Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of 2-aminobenzothiazolomethyl naphthol derivatives" *Med. Chem. Res.*, cilt 24, no. 2, pp. 725-736, Şub 2015.
- [14] Y. B. Rokade ve R. Z. Sayyed, "Naphthalene derivatives: A new range of antimicrobials with high therapeutic value" *Rasayan J. Chem*, cilt 2, no. 4, pp. 972-980, Eki 2009.
- [15] H. S. Bevinakatti ve A. A. Banerji, "Practical chemoenzymic synthesis of both enantiomers of propranolol" *J. Org. Chem*, cilt 56, no. 18, pp. 5372-5375, Agu 1991.

- [16] M. A. Wikler, "Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth informational supplement" Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), WAYNE, PA, Haz 2008.
- [17] A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, D. L. Peterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Webwr ve D. L. Monnet, "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance" *Clin. Microbio.l Infect.*, cilt 18, pp. 268-281, Tem 2012.
- [18] E. N. Nen, "Chemical disinfectants and antisepticsquantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity of chemical disinfectants and antiseptics used in food, industrial, domestic, and institutional areas-test method and requirements (phase 1)" European committee for standardization, Brussels , Haz 1997.
- [19] World Health Organization, "Antimicrobial resistance: 2014 global report on surveillance" Geneva, Switzerland, 2014 pp. xxii - 232.
- [20] U. Theuretzbacher, "Global antibacterial resistance: The never-ending story" *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, cilt 1, no. 2, pp. 63-69, Mar 2013.
- [21] S.N. Louis, T.L. Nero, D. Iakovidis, G.P. Jackman ve W.J. Louis, "LK 204–545, a highly selective β 1-adrenoceptor antagonist at human β -adrenoceptors" *Eur. J. Pharmacol.*, cilt 367, no. 2, pp. 431-435, Şub 1999.