

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**1-FENİL-2-(1*H*-İMİDAZOL-1-İL)ETANON OKSİM ESTERLERİNİN SENTEZİ  
VE BİYOLOJİK ETKİLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Ecz. Sibel YURTOĞLU**

**Farmasötik Kimya Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA  
2020**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**1-FENİL-2-(1H-İMİDAZOL-1-İL)ETANON OKSİM ESTERLERİNİN SENTEZİ  
VE BİYOLOJİK ETKİLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Ecz. Sibel YURTOĞLU**

**Farmasötik Kimya Programı**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN**

**ANKARA**

**2020**

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

1-FENİL-2-(1H-İMİDAZOL-1-İL)ETANON OKSİM ESTERLERİNİN SENTEZİ VE  
BİYOLOJİK ETKİLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Öğrenci: Sibel YURTOĞLU

Danışman: Prof.Dr. Selma SARAÇ TARHAN

Bu tez çalışması 03/02/2020 tarihinde jürimiz tarafından "Farmasötik Kimya Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

  
Prof. Dr. Ayla BALKAN

Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı:

  
Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN


Hacettepe Üniversitesi

Üye:

  
Prof. Dr. Birsen TOZKOPARAN

Hacettepe Üniversitesi

Üye:

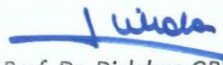
  
Prof. Dr. Erhan PALASKA

Hacettepe Üniversitesi

Üye:

  
Dr. Öğr. Üyesi İnci Selin DOĞAN  
Karadeniz Teknik Üniversitesi

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur. 19 Şubat 2020

  
Prof. Dr. Diclehan ORHAN  
Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

28.1.02...12020

(İmza)

Öğrencinin Adı SOYADI

Sibel YILDOĞAN

*(Handwritten signature)*

<sup>1</sup> "Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.


Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

**ETİK BEYAN**

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

03 / 02 / 2020



Ecz. Sibel YURTOĞLU

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi esnasında, değerli bilgi ve katkıları ile süreci yöneten ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyerek bugünlere gelmemi sağlayan, benim için bir hocadan fazlası olan değerli danışman hocam Sayın. Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN'a,

Sunduğu imkanlar için Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayla BALKAN'a,

Tez çalışmalarımdeki değerli katkıları ve yol göstericiliği için Prof. Dr. Sevim DALKARA'ya,

Bugüne kadar öğrettikleri için minnettar olduğum, çalışmamın her anında desteğini esirgemeyen ve tezimin moleküller modelleme çalışmalarına katkılarından ötürü Sayın Arş. Gör. Dr. Ecz. Suat SARI'ya,

Bileşiklerimizin kütle spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Erhan PALASKA'ya, NMR spektrumları ve eleman analizlerindeki katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

Bileşiklerimizin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Arzu KARAKURT'a,

Bileşiklerimizin antimikrobiyal duyarlılık testlerini yapan Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Didem KART'a,

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Çalışmalarım boyunca, ilgi ve sabırla yanımda olan aileme ve değerli eşim Mehmet YURTOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Yurtoğlu, S. 1-Fenil-2-(1H-imidazol-1-il)etanon Oksim Esterlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkileri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2020.** Bu çalışmada azol grubu antifungallerin genel yapıları dikkate alınarak tasarlanan bir seri 1-fenil-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim ester türevinin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemler ve eleman analizleri ile aydınlatılmış, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Tüm bileşiklerin, çalışılan Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel aktivitelerinin standart bileşik gentamisine kıyasla çok düşük olduğu görülmüştür. Bileşiklerden sorbik asit esteri türevi bileşik **5c**'nin (MİK: 4 µg/mL) *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'e karşı standart bileşik flukonazole (MİK: 0,5 µg/mL) yakın aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ester yapısını oluşturan alkil zincirinin tipi ve büyüklüğü ile antifungal aktivite arasındaki yapı-aktivite ilişkisi incelenmiş; ancak oksim ester yapısını oluşturan zincirin yapısal özellikleri ile antifungal aktivite arasında kurallara bağlanabilecek belirgin bir ilişki kurulamamıştır. Moleküler kenetleme çalışmalarında, azol grubu antifungal ilaçların hedef enzimi olan CYP51 enziminin *C. albicans*'a ait homoloji modeli kullanılmıştır. Sorbik asit türevinin CACYP51'in aktif bölgesine yerleştiği ve azol grubu antifungal bileşiklerin CYP51 enzimini inhibe ettiği gerçeğine uygun olarak, enzim inhibisyonu için moleküler belirleyicileri sağladığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** (arilalkil)azol, oksim ester, antifungal, antibakteriyel, moleküler kenetleme

*Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) (Proje no: 113S060) ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje No: TDK-2017-14965, 014 D09 301 001-703 ve TPT-2015-6794) tarafından desteklenmiştir.*



**ABSTRACT**

**Yurtoglu, S., Studies on Synthesis and Biological Effects of 1-Phenyl-2-(1H-imidazol-1-yl) ethanone oxime esters , Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2020.** In this study, a series of 1-phenyl-2-(1H-imidazol-1-yl) ethanone oxime ester derivatives that are designed based on the general structure of azole group antifungals was synthesized. Their structures were elucidated by using spectral methods and elemental analysis results and also, antibacterial and antifungal activities were evaluated. The antibacterial activities of all compounds against studied Gram (+) and Gram (-) bacteria were found to be very low compared to the standard compound gentamicin. Sorbic acid ester derivative, compound **5c**, (MIC: 4 µg/mL) was found to show similar activity against to *C. albicans* and *C. parapsilosis* to the standard compound fluconazole (MIC: 0.5 µg/mL). The structure-activity relationship between the type and the length of the alkyl chain of the oxime ester structure and the antifungal activity was investigated; however, no clear relationship could be established between the structural properties of the alkyl chain and the antifungal activity. Molecular docking studies were performed in the light of crystallographic data, which provide detailed insights into binding and molecular determinants of azoles in CYP51 binding site. Molecular docking studies showed that compound **5c** fit in the active site of CYP51 and fulfilled the molecular determinants for the enzyme's inhibition, in line with the fact that azole antifungals inhibit fungal CYP51.

**Keywords:** (aryllalkyl)azole, oxime ester, antifungal, antibacterial, moleküler docking

*This study was funded by The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK) (Grant no: 113S060) ve Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Grant no: TDK- 2017-14965, 014 D09 301 001-703, and TPT-2015-6794).*

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xviii
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>8</b>
2.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar	8
2.1.1. Antibakteriyel ilaçlar	9
2.2. Fungal Enfeksiyonlar	16
2.2.1. Antifungal ilaçlar	18
2.3. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri	35
2.4. Moleküler Modelleme ve Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı	38
2.4.1. Moleküler Modelleme	38
2.4.2. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı	38
2.5. (Arialkil)azol Yapısındaki Oksim Esterleri	41
2.5.1. Asetofenonun bromlanması (Fenaçil bromür eldesi)	41
2.5.2. İmidazolün 2-Halojenoariletanon Türevleri ile N-Alkilasyonu	44
2.5.3. Oksimler	46
2.5.4. Oksim Esterleri	50
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>70</b>
3.1. Kimyasal Çalışmalar	70
3.1.1. Materyal	70
3.1.2. Başlangıç Maddelerinin Sentez Yöntemleri	70
3.1.3. Sonuç Bileşiklerinin Sentezi	71

3.1.4. Analitik Yöntemler	71
3.1.5. Spektrometrik Yöntemler	72
3.2. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	73
3.2.1. Mikrodilüsyon Yöntemi	73
3.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları	75
<b>4. BULGULAR</b>	<b>77</b>
4.1. Kimyasal Çalışmalar	77
4.2. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	90
4.2.1. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları	90
4.2.2. Antifungal Aktivite Çalışmaları	90
4.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları	91
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>93</b>
5.1. Kimyasal Çalışmalar	95
5.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	95
5.1.2. Sonuç Bileşiklerinin Sentezi	98
5.1.3. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması	100
5.2. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	106
5.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları	107
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>109</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>111</b>
<b>8. EKLER</b>	
<b>EK-1:</b> Tez Çalışması ile İlgili Poster Bildirileri	
<b>EK-2:</b> Tez Çalışması ile İlgili Ulusal ve Uluslararası Patentler	
<b>EK-3:</b> Orijinallik Ekran Görüntüsü	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>5-FC</b>	5-Florositozin
<b>5-FU</b>	5-Florourasil
<b>ABC</b>	ATP-Binding Cassette
<b>AIDS</b>	Acquired Immune Deficiency Syndrome
<b>AZL</b>	Azol grubu antifungal ilaçlar
<b>CLSI</b>	Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>CoA</b>	Koenzim A
<b>COX-1</b>	Siklooksijenaz-1
<b>COX-2</b>	Siklooksijenaz-2
<b>DAF</b>	Dietil azodiformat
<b>DCC</b>	Disikloheksilkarbodiimid
<b>DCU</b>	Disikloheksilüre
<b>DEAD</b>	Dietil azodikarboksilat
<b>DIC</b>	Diizopropilkarbodiimit
<b>DKM</b>	Diklorometan
<b>DMAP</b>	4-(N,N-Dimetilamino)piridin
<b>DMF</b>	Dimetilformamit
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>ECM</b>	Ekstrasellüler Matriks
<b>ECN</b>	Ekinokandinler
<b>EDC</b>	N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimit hidroklorür
<b>ETSP</b>	Epilepsy Therapy Screening Program
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GC</b>	Gaz kromatografisi
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>HOBt</b>	1-Hidroksibenzotriazol
<b>HPLC</b>	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
<b>INH</b>	İzoniazit

<b>IPC</b>	İnozitol fosfoseramit
<b>MAPK</b>	Mitogen Activated Protein Kinase
<b>MES</b>	Maksimal elektroşok
<b>MFS</b>	Major Facilitator Superfamily
<b>MHA</b>	Mueller-Hinton agar
<b>MHB</b>	Mueller-Hinton buyyon
<b>MİK</b>	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
<b>MRSA</b>	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>NBS</b>	N-Bromosüksinimit
<b>NIH</b>	National Institute of Health
<b>NMM</b>	N-Metilmorfolin
<b>NMR</b>	Nükleer Manyetik Rezonans
<b>PABA</b>	p-Aminobenzoik asit
<b>PAS</b>	p-Aminosalisilik asit
<b>POL</b>	Polienler
<b>PTSA</b>	p-Toluensülfonik asit
<b>QSAR</b>	Kantitatif yapı-aktivite ilişkileri
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>ScM</b>	Subkütan metrazol
<b>TEA</b>	Trietilamin
<b>THF</b>	Tetrahidrofuran
<b>TPP</b>	Trifenilfosfin
<b>UV</b>	Ultraviyole

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Azol grubu antifungal ilaçlara örnekler.	4
1.2. Azol grubu antifungal ilaçların temel yapılarında bulunan farmakoforik gruplar.	5
1.3. 1-Fenil-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil 4-bifenilkarboksilat (27).	5
1.4. 1-Fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanol esterleri (28).	6
1.5. 1-(4-Kloro/1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il))/(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim esterleri (29, 30).	6
1.6. <i>E</i> -3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-1-fenilpropan-1-on O-4-klorobenzoil oksim.	7
2.1. İlk geliştirilen antibakteriyel bileşiklere örnekler.	10
2.2. $\beta$ -Laktam antibiyotiklerinin genel yapıları.	12
2.3. İmidazol halkası taşıyan antibakteriyel bileşiklere örnekler.	16
2.4. Fungus biyofilm direncinin moleküler mekanizmaları. a) Biyofilimde bulunan ekstrasellüler matriks (ECM) tabakası, antifungal ilaçları bağlayarak veya penetrasyonunu azaltarak hücreleri korur. b) Membran taşıyıcı sistem ABC ve MFS dışa atım pompaları antifungal molekülleri hücre dışına atarak, hücre içi konsantrasyonlarını azaltır. c) ERG, Cyp51 ve FKS1 genlerindeki mutasyon çapraz dirence neden olacak şekilde ilaç hedefini değiştirir. d) Antifungal basınç, aktive olmuş kalsinörin gibi stres yanıtlarını indükler ve bununla başa çıkma tepkileri çeşitli sinyal dönüştürücülerin up-regülasyonu ile meydana gelir. Tabloda, farklı direnç genleri ve fonksiyonları ile etkiledikleri antifungal bileşikler görülmektedir (Ramage ve ark. (66)'ından değiştirilerek alınmıştır).	19
2.5. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 'den uyarlanan ergosterol biyosentezinin basamakları. Biyosentezde rol alan genler sol, inhibitörler sağ tarafta gösterilmiştir. [CoA=koenzim A, Onyewu ve ark. (70)'ndan değiştirilerek alınmıştır].	21
2.6. Ergosterol biyosentezi.	22
2.7. Hem kofaktörünün yapısı.	22
2.8. Ketokonazol üzerinde <i>C. albicans</i> -CYP51'e bağlanan azollerin farmakofor gruplarının şematik gösterimi. (A) Demir bağlayıcı grup, (B) Aromatik grup, (C) Sekonder aromatik grup, (D) Ek hidrofobik grup (27).	23
2.9. İlk geliştirilen imidazol türevi azol antifungaller.	24

<b>2.10.</b>	Birinci kuşak triazol grubu azol antifungaller.	25
<b>2.11.</b>	İkinci kuşak triazol grubu azol antifungaller.	26
<b>2.12.</b>	Son kuşak triazol grubu azol antifungaller.	26
<b>2.13.</b>	Allilamin grubu antifungal bileşikler.	27
<b>2.14.</b>	Morfolin türevi amorolfinin kimyasal yapısı.	28
<b>2.15.</b>	Polien antibiyotiklere örnekler.	29
<b>2.16.</b>	Sfingolipit biyosentez inhibitörü aureobasidin A'nın kimyasal yapısı.	30
<b>2.17.</b>	Klinikte kullanılan ekinokandin türevleri.	32
<b>2.18.</b>	Kitin sentez inhibitörü nikkomisin kimyasal yapısı.	33
<b>2.19.</b>	Nükleik asit sentez inhibitörü bileşiklere örnekler.	34
<b>2.20.</b>	Mikrotübül biyosentez inhibitörü griseofulvinin kimyasal yapısı.	34
<b>2.21.</b>	Protein sentez inhibitörü sordarinin kimyasal yapısı.	35
<b>2.22.</b>	(Arilalkil)azol yapısı taşıyan oksim esterlerinin genel sentezi.	41
<b>2.23.</b>	Asetofenonun bromlanmasıyla fenaçil bromür eldesi.	42
<b>2.24.</b>	Çeşitli ariletanon türevlerinin doğrudan bromlanması.	42
<b>2.25.</b>	Çeşitli ariletanon türevlerinin bakır bromür ile bromlanması.	42
<b>2.26.</b>	Asetofenonun NBS ile bromlanması.	43
<b>2.27.</b>	Immediata ve Day'in (131) yöntemine göre 2-bromo-1-(2-naftil)etanonun sentezi.	43
<b>2.28.</b>	Asetofenondan oksidatif klorlama yöntemi ile fenaçil klorür sentezi.	44
<b>2.29.</b>	İmidazolün sentezi.	44
<b>2.30.</b>	İmidazol halkasının sınır şekilleri.	44
<b>2.31.</b>	İmidazolün alkil halojenürlerle N-alkilasyon reaksiyonu.	45
<b>2.32.</b>	İmidazolün alkil halojenürlerle N-alkilasyon reaksiyonunda yan ürün oluşumu.	45
<b>2.33.</b>	Oksimler ve yapısal izomerleri.	46
<b>2.34.</b>	Oksim bileşiklerinin isimlendirilmesine örnekler.	47
<b>2.35.</b>	Karbonil bileşiklerinin hidroksilamin ile verdiği iki basamaklı oksim reaksiyonu.	49
<b>2.36.</b>	Ketonların hidroksilamin hidroklorür ile oksim türevlerine dönüştürülmesi.	49
<b>2.37.</b>	Steglich esterleştirme reaksiyonu ile oksim esterlerinin sentezi.	50

<b>2.38.</b>	Ketoksimlerin karboksilik asitlerle DCC varlığında esterleştirilmesi.	51
<b>2.39.</b>	Karboksilik asitlerin DCC varlığında esterleştirilmesinde oluşan O-açıl ara ürünü ve 1,3-çevrilme ürünü N-açılıre türevi.	51
<b>2.40.</b>	Steglich esterleşme reaksiyonu ile oksim ester sentezine bir örnek.	52
<b>2.41.</b>	EDC (dehidrasyon ajanı) ve HOBt (açıl transfer ajanı) ile oksim ester sentezi.	52
<b>2.42.</b>	Mitsunobu reaksiyonu ile oksim esterlerinin sentezi.	53
<b>2.43.</b>	Karboksilik asit anhidritleriyle çözücü kullanmadan oksim ester sentezi.	53
<b>2.44.</b>	Karboksilik asit anhidritleriyle çözücü kullanılarak oksim ester sentezi.	54
<b>2.45.</b>	Karboksilik asit anhidritleriyle çözücü olarak THF kullanılarak oksim ester sentezi.	54
<b>2.46.</b>	Asit anhidritlerle piridin katalizör kullanılarak yapılan oksim ester sentezi.	55
<b>2.47.</b>	Asetik anhidritle piridin varlığında oksim ester sentezi.	55
<b>2.48.</b>	Menton oksimin karboksilik asit anhidriti veya asit halojenürle esterleştirilmesi.	56
<b>2.49.</b>	Açıl halojenür, DMAP ve piridin varlığında oksim ester sentezi.	56
<b>2.50.</b>	Oksimat ve açıl halojenürle oksim ester sentezi.	57
<b>2.51.</b>	Oksimatlarla yapılan oksim ester sentezine bir örnek.	57
<b>2.52.</b>	Oksim esterlerinin nitro bileşiklerinin izosiyanatlar ve karboksilik asit anhidriti ile reaksiyonundan elde edilmesi.	58
<b>2.53.</b>	Karbonil bileşiği olarak dihidrofurandion türevleri kullanarak oksim esterlerinin sentezi.	58
<b>2.54.</b>	PS-C ve PS-D lipaz enzimleriyle katalizlenen oksim ester sentezi.	58
<b>2.55.</b>	O-asetil oksim türevinden keton elde edilmesi.	60
<b>2.56.</b>	Oksim esterlerinde karbon-azot çifte bağının redüksiyonu.	60
<b>2.57.</b>	Oksim esterlerinin diboranla redüksiyonu.	60
<b>2.58.</b>	Oksim esterlerde karbon-azot çifte bağına allil bromür katımı.	61
<b>2.59.</b>	Beckmann çevrilmesi ile oksimlerden amit elde edilmesi.	61
<b>2.60.</b>	O-Asetil oksimlerde paladyum katalizli C-H arilasyonda in situ Beckmann çevrilmesi ile amin oluşumu.	62
<b>2.61.</b>	Benzofenon oksimden diaçilanilin türevinin oluşumu.	62



2.62.	Asetofenon O-asetiloksim ve 1,2-difeniletinden hareketle izokinolin halkasının kapatılması.	62
2.63.	O-Pentaflorobenzoil oksimlerden metal katalizör kullanarak 2,3-disübstitüe indol halkasının kapatılması.	63
2.64.	Oksim esterlerinin UV ışınları ile fotokimyasal uyarılmaları sonucu oluşan ürünler.	63
2.65.	<sup>1</sup> H-NMR spektroskopisi ile oksim esterlerinin E/Z izomerlerinin belirlenmesinde önemli gruplar.	65
2.66.	Ketoksimlerin kütle spektrumunda gözlenen Beckmann çevrilmesi ile oluşan aroil katyonu.	65
2.67.	Oksimlerin kütle spektrumlarında gözlenen parçalanma ürünleri.	66
2.68.	Antifungal etkili oksim ve oksim esterleri.	66
5.1.	Bileşik 5a-I'nin genel sentez yöntemi.	94
5.2.	2-Bromo-1-feniletanonun (Bileşik 2) sentezi.	96
5.3.	Asetofenonun (Bileşik 1) asit katalizli bromlama reaksiyonunun mekanizması.	96
5.4.	2-(1H-İmidazol-1-il)-1-feniletanonun (Bileşik 3) sentezi.	96
5.5.	İmidazolün 2-bromo-1-feniletanon (Bileşik 2) ile N-alkilasyon reaksiyonunun mekanizması.	97
5.6.	2-(1H-İmidazol-1-il)-1-feniletanon oksimin (Bileşik 4) sentezi.	97
5.7.	2-(1H-İmidazol-1-il)-1-feniletanon oksimin (Bileşik 4) sentez reaksiyonunun mekanizması.	98
5.8.	2-(1H-İmidazol-1-il)-1-fenil etanonoksim ester türevlerinin (Bileşik 5a-I) sentezi.	99
5.9.	2-(1H-İmidazol-1-il)-1-feniletanon oksim ester türevlerinin (Bileşik 5a-I) Steglich esterleştirme reaksiyonu ile sentezinin mekanizması.	100
5.10.	Bileşik 5g'nin IR spektrumu.	101
5.11.	Bileşik 5h'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	103
5.12.	Bileşik 5i'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.	104
5.13.	Bileşik 5g'nin kütle spektrumu.	105
5.14.	Bileşik 5a-I'nin kütle spektrumlarında gözlenen başlıca pikler.	106
5.15.	CACYP51 (renkli kurdele) aktif bölgesi (A), Bileşik 5c'nin (yeşil çubuk-küre) moleküler kenetleme ile tahmin edilen bağlanma biçimi ile VT1166'nin (gri çubuk-küre) kristal yapıdaki bağlanma biçimi (B), Bileşik 5c'nin CACYP51 aktif bölgesinde etkileştiği amino asit artıkları	108

(gri çubuk) (C).

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>1.1.</b>	Tez kapsamında sentezi yapılan 1-fenil-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-etanon oksim ester türevleri.	7
<b>2.1.</b>	Bakteriyostatik ve bakterisit etkili antibakteriyel ilaçlara örnekler.	11
<b>2.2.</b>	Antifungal ilaçların etki yeri ve mekanizmaları (Lewis RE (68)'den değiştirilerek alınmıştır).	20
<b>4.1.</b>	Bileşik <b>5a-I'</b> nin antibakteriyel aktiviteleri (MİK, µg/mL cinsinden).	90
<b>4.2.</b>	Bileşik <b>5a-I'</b> nin antifungal aktiviteleri (MİK, µg/mL cinsinden).	91
<b>4.3.</b>	Bileşiklerin kenetlenme skorları (kcal/mol).	92
<b>4.4.</b>	Bileşik <b>5c'</b> nin AutoDock'dan elde edilen reseptör etkileşimleri.	92
<b>5.1.</b>	Sentezi yapılan bileşiklerin reaksiyon verimleri ve erime dereceleri.	95

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda görülme sıklığı giderek artış gösteren fungal enfeksiyonlar, enfeksiyon hastalıklarının üzerinde en çok çalışılan, güncel konularından biridir (1). Avrupa ve Amerika'da yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarının yaklaşık %17'sini fungal enfeksiyonlar oluşturmaktadır (2). Fungal enfeksiyonlarda ciddi bir artış gözlenmesinin en önemli nedenleri insan bağışıklık yetmezliği virüsünün (*Human Immunodeficiency Virus, HIV*) oluşturduğu kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (*Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS*), prematürite, primer immün yetmezliği ile hematolojik transplantasyonlar, organ transplantasyonları ve kanser gibi durumlarda immün sistemi baskılayıcı ilaçların kullanılması ve bunların sonucu olarak da immünosupresif kişilerin sayısının artmasıyla hayatı tehdit eden invaziv fungal enfeksiyonların gelişmesidir. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde inatçı, yaşamı tehdit eden fungal enfeksiyonlar daha kolay gelişmektedir (3-6). Fungal enfeksiyonlar her yıl dünya genelinde, HIV/AIDS ve eşlik eden diğer hastalıklarla birlikte, 1.500.000'den fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır (7).

Fungal enfeksiyonlar bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde derin dokulara nüfuz edebilir veya sistemik hale gelebilir. Genellikle hastane koşullarında ortaya çıkan ve ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan bu enfeksiyonlar, giderek ilaçlara karşı dirençli hale gelmektedir (8, 9). İnvaziv fungal enfeksiyonlardan genellikle *Candida* ve *Aspergillus* türleri sorumludur. Ayrıca, antifungal ilaçlara direnç gösteren bazı *Cryptococcus*, *Pneumocystis* ve *Mucorales* türleri de ölümcül enfeksiyonlara neden olmaktadır (10, 11). Ölüm oranları invaziv kandidiyaziste %30-40, dissemine kriptokokozis ve invaziv aspergilloziste %20-30'dur ve giderek artış göstermektedir (5).

En yaygın görülen fungal enfeksiyonlar *Candida* türlerinin neden olduğu kandidiyazistir. *Candida albicans* nozokomiyal kandidiyaziste en sık izole edilen türdür (12). Sistemik ve invaziv kandidiyaziste, *C. albicans* dışında, *C. glabrata* ve *C. krusei* gibi ilaçlara doğal direnç kazanmış *Candida* türlerine de rastlanmaktadır (13). Bu

nedenle sistemik kandidiyazisin tedavisi giderek zorlaşmakta ve mortalite oranları artmaktadır (14).

Günümüzde fungal enfeksiyonların klinik tedavisinde polienler, azol grubu antifungaller, ekinokandinler ve flusitozin olmak üzere dört grup bileşikten yararlanılmaktadır (5, 7, 15):

Bunlardan polien yapısındaki amfoterisin B geniş spektrumlu fungusit etkili bir bileşiktir; lipit formülasyonu ile konakçı üzerindeki toksisitesi azaltılmıştır. İmidazol (flukonazol) veya triazol halkası (itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve isavukonazol) taşıyan geniş spektrumlu azoller, hem profilakside hem de tüm vücut bölgelerine yayılmış invaziv maya ve küf enfeksiyonlarının ve endemik mikozların tedavisinde kullanılırlar. AIDS, nakil alıcıları ve yeni onkolojik tedaviler döneminde geliştirilen bu grup bileşikler, oral veya intravenöz yolla uygulanırlar. Azoller, aynı anda birden fazla endikasyon için çok sayıda ilaç kullanan hastalarda (polifarmasi) karmaşık ilaç-ilaç etkileşimlerine ve nispeten güvenli olmalarına rağmen, birçok yan etkiye sahiptirler. Genellikle mayalara karşı fungustatik etki gösteren bu grup bileşiklerin, invaziv enfeksiyonlarda başarılı bir tedavi için uzun süre kullanılması gerekir. Üçüncü grup ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin ve nidulafungin) olup, antifungal ilaçların en yenisidir. Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozlamamanın kolay olması, mayalara karşı geniş spektrumlu fungusit etkisi ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin/konakçı toksisitesinin düşük olması bu grubu günümüzde invaziv kandidiyazis tedavisinde lider konumuna getirmiştir. Son olarak, flusitozin, öncelikle kriptokokal meningoensefalit için amfoterisin B ile kombinasyon halinde kullanılan bir ilaç olup, dünya çapında sınırlı kullanım ve dağıtıma sahiptir.

Klinikte kullanılan mevcut ilaçlara rağmen, günümüzde hala yeni antifungal ilaçların geliştirilmesine, var olan ilaçların daha iyi kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni antifungal ilaç geliştirme çalışmalarının amacı çok çeşitli olup, aşağıdaki şekilde özetlenebilir (5, 15):

Günümüzde uygulanan tedavilerde tedavi süresi uzun olup, hasta uzun süre ilaca maruz kalmaktadır. Bu nedenle sistemik invaziv mikozların tedavisinde, gözlenen

yüksek ölüm oranlarının azaltılması ve daha hızlı fungusit etki gösteren ilaçlar kullanılarak tedavi süresinin kısaltılması ve maliyetin azaltılması ilaç geliştirme çalışmalarında öncelikli olmuştur (16, 17).

İlaç kullanım sıklığı profilaksiyi etkilediğinden, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri iyileştirilmiş yeni bileşiklere gereksinim duyulmuştur (18).

Antifungal kemoterapide de, bütün kemoterapilerde olduğu gibi, bir yarar/zarar oranı vardır; toksisite ve yan etkiler nedeniyle tedavinin başarısı oldukça azalmaktadır (5, 19). Bu nedenle, mevcut antifungal ilaçların konakçı üzerindeki toksik etkileri, yan etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşimleri azaltılmaya çalışılmıştır.

Mevcut ilaçlarla birlikte kullanıldığında sinerjik etki sağlayarak yüksek antifungal etki gösteren, mevcut ilaçlardan farklı etki mekanizmasına sahip yeni ilaçları geliştirmek amacıyla çalışmalar yapılmıştır (5).

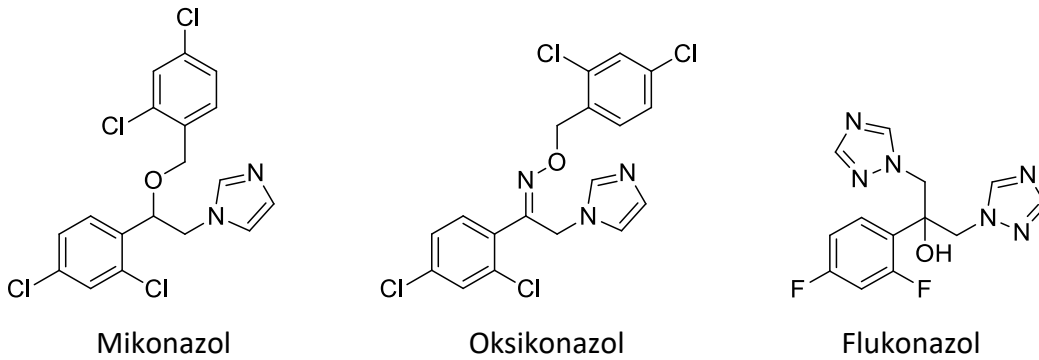
Fungus hücrelerinin memeli hücrelerine benzerliği, sadece fungal hücrelere seçici ilaçların geliştirilmesini zorlaştırmakta ve bu durum fungusit ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır (15).

Bunlara ek olarak, fungal enfeksiyonlarda mevcut ilaçlara karşı giderek artan direnç de tedavide başarısızlığa neden olan önemli bir sorundur. Mevcut ilaçlara karşı gelişen direncin önlenmesi, antifungal tedavinin daha etkili ve güvenli olmasının sağlanması amacıyla yeni bileşiklerin tasarlanması ve geliştirilmesine gereksinim duyulmuştur (15, 19).

Antifungal ilaç geliştirme ile ilgili son çalışmalar, insan konakçıda patojen fungusların virulansında rol oynayan mekanizmalar ve antifungal tedavide yeni hedeflerle ilgili bilgileri sağlamıştır (5, 7, 15).

Geliştirilen antifungal ilaçların çoğunu fungusun hücre zarını hedef alan polien grubu ve azol grubu ilaçlar oluşturmaktadır. Polien grubu antifungaller yüksek toksisite gösterirken, azollerin etki spektrumları sınırlıdır (20). Bunların dışında kalanlar, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezini ve hücre bölünmesini inhibe eden farklı yapıdaki bileşikler veya son yıllarda geliştirilen ekinokandin veya morfolin gruplarının üyeleridir (21).

Azol grubu antifungal ilaçlar (Şekil 1.1.), güvenlik profilleri ve yüksek terapötik indeksi nedeniyle yaşamı tehdit eden fungal enfeksiyonların tedavisinde, temel ilaç grubu olarak kabul edilirler (22). Bu gruptaki ilaçların sistemik etkili olmaları, oral yolla etki göstermeleri, yavaş metabolize olmaları, yan etkilerinin diğer antifungallere kıyasla daha az olması ve etkilerinin bazı fungal enzimlere spesifik olması önemli üstünlükleridir. Ancak bu grupta yüksek farmakokinetik değişkenlik ve ilaç etkileşim riskleri bulunmaktadır. Ayrıca *Candida* enfeksiyonlarının görülme sıklığının artmasıyla birlikte mevcut azol grubu antifungal ilaçlara karşı direnç gelişmiştir (23-25).



**Şekil 1.1.** Azol grubu antifungal ilaçlara örnekler.

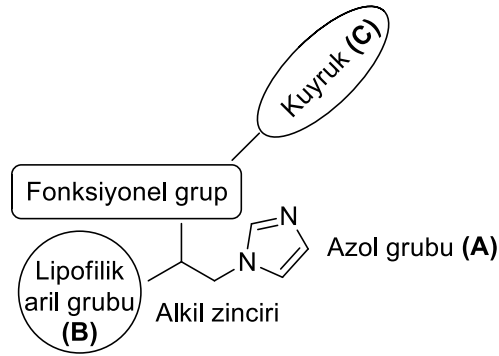
Azol grubu antifungal ilaçlar, fungus hücre zarının temel bileşenlerinden olan ergosterol biyosentezini, lanosterol 14- $\alpha$  demetilaz enziminin (CYP51) inhibisyonu ile engellerler. Azol antifungallerin yapılarında bulunan azol halkasının azotu ile enzimin hem kofaktöründeki demir atomu arasında meydana gelen koordinasyon bağları inhibisyonun gerçekleşmesinde önemlidir (26).

Azol grubu antifungallerin yapısında temel olarak üç farmakoforik grup bulunur:

**(A)** Hem ile koordinasyon bağı yapan, 1*H*-imidazol veya 1*H*-1,2,4-triazol gibi bir azol halkası,

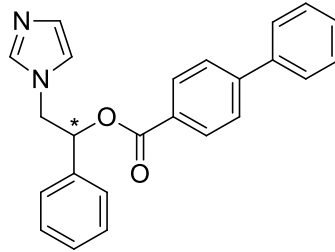
**(B)** Katalitik bölgedeki amino asit artıklarıyla hidrofobik etkileşmeye giren, azol halkasına iki karbonlu alkil zinciri ile bağlanmış lipofilik aril grubu ve,

**(C)** Alkil zinciri üzerinde yer alan, katalitik bölgenin girişine kadar olan kısımdaki amino asit artıklarıyla etkileşmeye giren “kuyruk” kısmı (Şekil 1.2.) (27).



**Şekil 1.2.** Azol grubu antifungal ilaçların temel yapılarında bulunan farmakoforik gruplar.

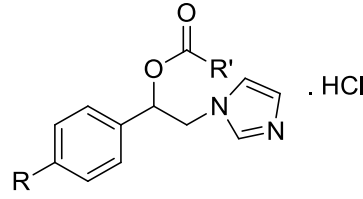
Azol grubu antifungallerin yukarıda belirtilen temel yapılarının modifikasyonu, antifungal aktivite göstermesi beklenen yeni bileşiklerin geliştirilerek, antimikrobiyal etkilerinin incelendiği çok sayıda çalışma yapılmıştır (27-30). Bunlardan De Vita ve ark.'nın (27) yaptığı bir çalışmada sentezi yapılan 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün 4-bifenilkarboksilik asit esterinin levojir enansiyomerinin bazı *Candida* türlerine karşı flukonazolden çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.3.).



**Şekil 1.3.** 1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 4-bifenilkarboksilat (27).

Doğan ve ark.'nın (28) yaptığı bir çalışmada, sentezi yapılan çeşitli 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol ester türevlerinden, 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün 4-bifenilkarboksilik asit esterini ile 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün valerik asit, 4-fenilbutanoik asit, sinamik asit ve 4-bifenilkarboksilik asit esterlerinin *C. albicans*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis*'e karşı önemli derecede aktivite gösterdiği bulunmuştur (Şekil 1.4.).



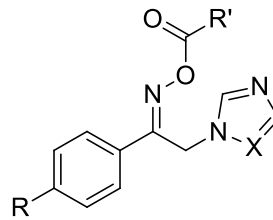


**R :** H, Cl

**R' :** CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, CH=CHCH=CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**Şekil 1.4.** 1-Fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterleri (28).

Alkol esterlerinde güçlü antifungal aktivite gözlenmesi nedeniyle, oksim ester türevi bileşiklerin de antifungal etkili olabileceği düşünülmüş ve lipofilik aril grubu olarak 4-klorofenil/4-triflorometilfenil, azol grubu olarak 1*H*-imidazol veya 1*H*-1,2,4-triazol halkaları taşıyan, oksim ester yapısında çok sayıda bileşiğin sentezi yapılarak antifungal etkileri incelenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (29, 30) (Şekil 1.5.).



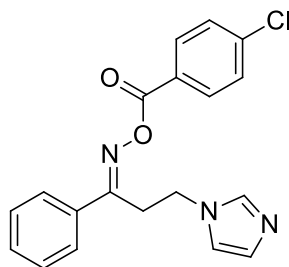
**R :** Cl, CF<sub>3</sub>

**R' :** Çeşitli alkil, aril ve arilalkil grupları

**X :** CH, N

**Şekil 1.5.** 1-(4-Kloro/1-(4-Triflorometilfenil))-2-(1*H*-imidazol-1-il)/(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim esterleri (29, 30).

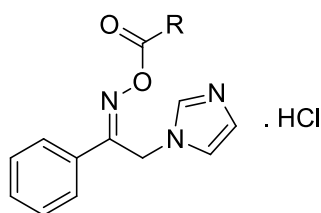
Attia ve ark.'nın (31) 3-(1*H*-imidazol-1-il)propan-1-on oksim esterleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, *E*-3-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenilpropan-1-on *O*-4-klorobenzoil oksim türevinin (MİK: 0,0054 µmol/mL) *C. albicans*'a karşı mikonazol (MİK: 0,0188 µmol/mL) ve flukonazolden (MİK>1,6325 µmol/mL) daha etkili olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.6.).



**Şekil 1.6.** *E*-3-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenilpropan-1-on *O*-4-klorobenzoil oksim (31).

Literatür bilgileri ve araştırma grubumuzun önceki çalışmalarından elde edilen bulgulardan hareketle, bu tez çalışmasında azol antifungallerin genel yapıları dikkate alınarak, azol grubu olarak **(A)** 1*H*-imidazol halkası, lipofilik aril grubu olarak **(B)** fenil halkası ve iki karbonlu alkil zincirine **(C)** bağlı kuyruk kısmında oksim ester yapısı taşıyan oniki yeni 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon oksim ester türevinin sentezinin yapılarak, antifungal etkilerinin tayin edilmesi ve ester yapısını oluşturan alkil zincirinin tipi ve büyüklüğü ile antifungal aktivite arasında bir ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır (Tablo 1.1.). Bazı (arilalkil)azol türevlerinde antibakteriyel etki de gözlemlendiği için (32), sentezi yapılan bileşiklerin antibakteriyel etkileri de tayin edilmiştir. Ayrıca aktif bulunan bileşiğin fungus CYP51 enziminin aktif bölgesi ile etkileşimi moleküler kenetleme çalışmaları ile gösterilmiştir.

**Tablo 1.1.** Sentezi yapılan 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon oksim ester türevleri.



Bileşik No.	R	Bileşik No.	R
<b>5a</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>5g</b>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>5b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>5h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>5c</b>	CH=CHCH=CHCH <sub>3</sub>	<b>5i</b>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>5d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>5j</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>5e</b>	CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5k</b>	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
<b>5f</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5l</b>	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Bakteriler, morfolojik olarak farklı büyüklük ve şekillerde (küre, basil, ipliksi veya spiral) olabilen, tek hücreli prokaryotik mikroorganizmalardır. Hücre yapıları dıştan içe doğru; hücre duvarı, hücre zarı ve sitoplazmadan oluşur. Hücre duvarı, peptidoglikan yapısındadır. Bazı bakteri türlerinde, hücre duvarının dış kısmında, kapsül adı verilen koruyucu bir tabaka daha bulunur. Fosfolipit yapısındaki hücre zarı seçici geçirgen özellik gösterir ve besin alış verişinde rol oynar. Bakteriler prokaryot olduklarından, sitoplazmalarında nadiren zarlı organel bulunur. Hücre çekirdeği, mitokondri, kloroplast ile ökaryotlarda bulunan Golgi cisimciği ve endoplazmik retikulum gibi organeller yoktur. Solunum ve fotosentez olayları için gerekli enzimler, içe doğru kıvrımlar yapan hücre zarı üzerinde bulunur. Bakterilerin genetik materyali tek bir dairesel kromozomdan oluşur. Bu kromozom sitoplazmada yer alan ve nükleoit olarak isimlendirilen düzensiz şekilli bir cismin içinde yer alır. Nükleoitte DNA ve RNA bulunur (33, 34).

Gram boyama tekniği kullanılarak, bakteriler hücre duvarı ve hücre membranının geçirgenliğine göre, Gram (+) ve Gram (-) bakteriler olmak üzere iki gruba ayrılır. Kristal viyole, iyot-lugol çözeltisi, %96'lık etil alkol (veya eter-aseton) ve safranin (karşıt boya) kullanılarak yapılan Gram boyama tekniğinde, mor renkli bakteriler Gram (+), pembe-kırmızı renkli bakteriler ise Gram (-) olarak değerlendirilir. Gram boyamasının muhtemel mekanizması, iki hücre duvarı tipinin geçirgenliğinin farklı olması ile açıklanır: Gram (+) bakteriler, peptidoglikan yapısındaki kalın hücre duvarları nedeniyle, kristal viyole/iyot kompleksini tutma özelliğine sahiptir. Gram (-) bakterilerin ince bir peptidoglikan tabakasından oluşan hücre duvarı boyaları tutamaz. Gram (-) bakterilerde peptidoglikan tabakasının dışında lipopolisakkarit yapısında bir dış zar bulunur (35).

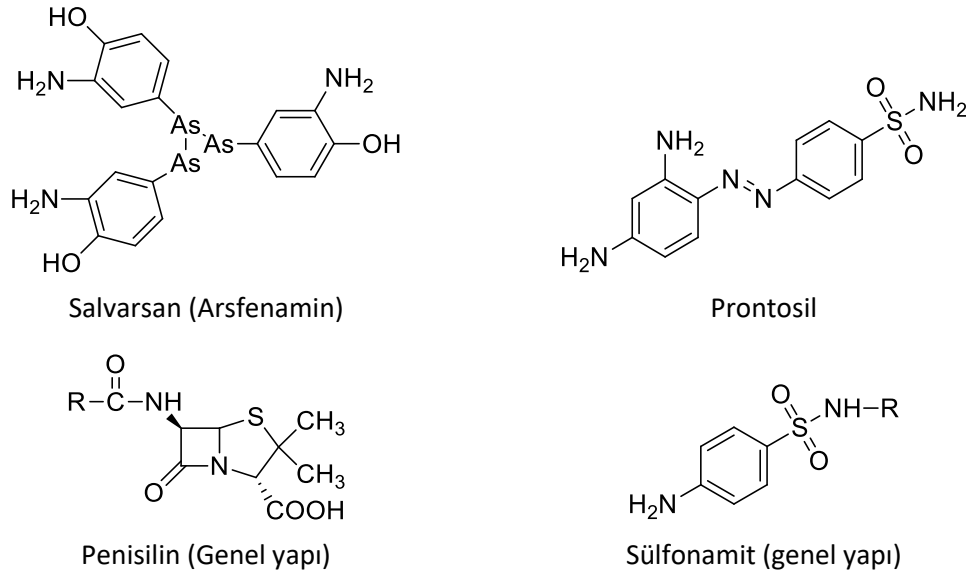
Bakteriler toprak, kaplıca ve deniz suları, yer kabuğu ve radyoaktif atıklar gibi farklı ortamlarda gelişebilir. İnsan vücudunda, özellikle deride ve sindirim sisteminde

çok sayıda bakteri bulunur (36). Bunların bir kısmı, probiyotikler gibi, faydalı bakterilerdir (37); büyük bir kısmı da bağışıklık sisteminin koruyucu etkisi nedeniyle zararsızdır. Bazı patojen bakteriler kolera, difteri, tifo, frengi, şarbon, cüzzam, veba, tüberküloz ve zatürre gibi enfeksiyonlara neden olurlar (38). En yaygın görülen ölümcül bakteriyel hastalıklar solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Bunlardan tüberküloz dünyada Güney-Doğu Asya ve Sahraaltı Afrika ülkelerinde yaygın görülen, en çok öldüren on hastalık arasında yer alan, bulaşıcı bir hastalıktır. 2015 yılında dünya genelinde 10.4 milyon kişi tüberküloza yakalanmış ve bunların 1.8 milyonu yaşamını kaybetmiştir (39).

### **2.1.1. Antibakteriyel ilaçlar**

Antibakteriyel bileşiklerin keşfi 1909 yılında Paul Ehrlich'in, sifilisin erken döneminde etkili olan organoarsenik bileşiği salvarsanı (arsfenamin) bulmasıyla başlamıştır (40, 41) (Şekil 2.1.).

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan en önemli ilaç grubu antibiyotiklerdir. Penisilin, 1928 yılında *Staphylococcus aureus* kültür vasatına havadan gelen sporların bakterileri öldürdüğünü tesadüfen fark eden İskoç bakteriyolog Alexander Fleming tarafından bulunmuştur. Fleming kültür vasatındaki küfö izole ederek, *Penicillium* cinsine ait olduğunu tespit etmiş; kültür filtratının stafilokoklar ve diğer gram-pozitif patojenler üzerinde antibakteriyel etkiye sahip olduğunu bulmuştur. Fleming bulgularını 1929 yılında yayınlamış; imkânlarının kısıtlı olması nedeniyle penisilini saflaştıramamıştır. Penisilinin izolasyonu, saflaştırılması, üretimi ve klinik çalışmaları 1940 yılında Florey ve Chain (42) tarafından yapılmıştır (Şekil 2.1.).



**Şekil 2.1.** İlk geliştirilen antibakteriyel bileşiklere örnekler.

1932 yılında Alman patoloğ ve bakteriyolog Gerhard Domagk, sülfamidokrisoidin (Prontosil) olarak isimlendirilen bir boyanın streptokoklar üzerinde antibakteriyel etki gösterdiğini, *in vitro* etkisiz olan bileşiğin sadece hayvanlarda etkili olduğunu bulmuştur. Daha sonra 1935 yılında Fransız bilim adamlarının, prontosilinin *in vivo* başarısının hayvanlarda biyotransformasyon sonucu oluşan sülfonamitten kaynaklandığını açıklamalarıyla, 2 yıl içinde çok sayıda sülfonamit türevi geliştirilmiştir (42) (Şekil 2.1.). Tüm bu gelişmeler diğer antibakteriyel ilaçların keşfi için yol gösterici olmuştur.

Antibakteriyel ilaçlar etki derecelerine, bakteri hücreindeki etki noktalarına ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar (34, 43). Etki derecelerine göre bakteriyostatikler (bakterinin üremesini ve gelişmesini yavaşlatanlar) ve bakterisitler (bakterilerin hücre çeperini ve hücre zarını hedefleyerek, bakterileri yok edenler) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bu gruplar ve ilaç örnekleri Tablo 2.1.'de verilmiştir.

**Tablo 2.1.** Bakteriyostatik ve bakterisit etkili antibakteriyel ilaçlara örnekler.

Bakteriyostatik antibakteriyel ilaçlar	Bakterisit antibakteriyel ilaçlar
Sülfonamidler	Penisillinler (Penisilin V, Penisilin G, Prokain penisilin G, benzatin penisilin G, metisilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin)
Amfenikoller (Kloramfenikol)	Karbapenemler (İmipenem, meropenem)
Spektinomisin	Dejenere penisilinler (Aztreonam)
Trimetoprim	$\beta$ -Laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörleri (Tikarsilin klavulanat, piperasilin-tazobaktam)
Glisiklinler (Tigesiklin)	Sefalosporinler (Sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve sefepim)
Makrolidler (Eritromisin, klaritromisin ve azitromisin)	Aminoglikozitler (Gentamisin, tobramisin ve amikasin)
Oksazolidinler (Linezolid)	Kinolonlar ve florokinolonlar (Levofloksasin, siprofloksasin ve oksifloksasin)
Tetrasiklinler (Doksisiklin, tetrasiklin ve minosiklin)	Glikopeptitler (Vankomisin)
	Polimiksinler (Polimiksin B ve kolistin)

Antibakteriyel ilaçlar bakteri üzerindeki etki noktalarına göre beş gruba ayrılırlar (34, 43):

1. Bakteri hücre duvarının sentezini bozanlar

Örneğin:  $\beta$ -Laktam antibiyotikleri (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar), glikopeptitler (vankomisin, teikoplanin), sikloserin, fosfomisin ve polipeptit antibiyotikler (basitrasin)

2. Bakteriyel protein sentezini inhibe edenler

Örneğin: Aminoglikozit antibiyotikler (Streptomisin, neomisin, gentamisin, kanamisin, amikasin, tobramisin), kloramfenikol, tetrasiklinler ve makrolitler (eritromisin)

3. Sitoplazma membranının geçirgenliğini artırırlar

Örneğin: Polipeptit antibiyotikler ve polien antibiyotikler (amfoterisin)

4. Nükleik asit sentezini bozanlar (Genetik materyale etki edenler)

Örneğin: Sülfonamidler, diaminobenzilpirimidinler, giraz inhibitörleri (florokinolonlar), rifampisin ve flusitozin

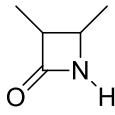
5. Antimetabolitler (İntermediyer metabolizmayı bozarak etki edenler)

Örneğin: Sülfonamidler, trimetoprim, p-aminosalisilik asit (PAS) ve izoniazit (INH)

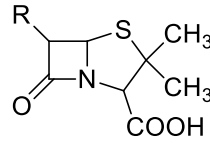
Antibakteriyel ilaçlar, yapılarının farklı olması nedeniyle, farklı terapötik davranışlar gösterdiklerinden kimyasal yapılarına göre bir sınıflandırmaya gereksinim duyulmuştur. Bu sınıflandırma, benzer yapıya sahip bileşiklerin benzer toksisite, etkinlik ve diğer ilgili özelliklere sahip olması nedeniyle de önemlidir. Kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar:

### **$\beta$ -Laktam grubu antibiyotikler**

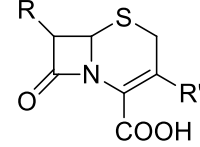
Dört üyeli  $\beta$ -laktam halkası taşıyan bileşiklerdir.  $\beta$ -Laktam halkasına bağlı yan zincir veya kondanse halkalarla farklılık gösterirler (Şekil 2.2.). Penisilin türevleri, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler bu grupta yer alır. Antibakteriyel etkilerini bakteri hücre duvarının sentezini bozarak gösterirler (43, 44).



$\beta$ -Laktam halkası



Penisilinler (Penam yapısı)



Sefalosporinler (Sefem yapısı)

**Şekil 2.2.**  $\beta$ -Laktam antibiyotiklerinin genel yapıları.

Antimikrobiyal aktiviteyi artırmak amacıyla, penam ve sefem temel yapılarında değişiklikler yapılarak, çeşitli türevler geliştirilmiştir. Penisilinler ciddi alerjik reaksiyonlara ve anafilaktik şoka neden olabilirler. Penisilin G, Penisilin V ve aminopenisilinler (ampisilin, amoksisilin) yaygın kullanılan penisilin türevleridir. Klavulanik asit, sulbaktam gibi  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri ile kombine edilerek de kullanılırlar (44).

Sefalosporinlerde temel yapının 3. ve 7. konumunda yapılan değişiklikler sonucu, sefazolin (1. kuşak), sefuroksim (2. kuşak), seftriakson (3. kuşak), sefepim (4. kuşak) ve seftobiprol (5. kuşak) gibi çok sayıda bileşik klinik kullanıma girmiştir. 5.

kuşak sefalosporinler metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonlarına etkilidirler (43, 44).

### **Aminoglikozitler**

Aminoglikozitlerde temel yapı aminosiklitoldür. Aminosiklitole iki amino oz glikozidik bağla bağlanmıştır. Aminoglikozitlere örnek olarak streptomisin, gentamisin, sisomisin, netilmisin, kanamisin, amikasin, neomisin, tobramisin, toframisin, spektinomisin ve paromomisin verilebilir (44).

Hem Gram (+) hem de Gram (-) bakterilere karşı bakterisit etkilidirler. Geniş spektrumlu olmalarına rağmen esas kullanım alanları *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram (-) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlardır. Bakteri ribozomlarının 30S alt birimini etkileyerek protein biyosentezini inhibe ederler. Ribozomal bağlanma bölgesinde toplanan bileşiklerin, bakteri hücresinin translasyonunu önlemesi ve yanlış amino asit zincirinin oluşması sonucunda bakteriyel membran işlevini göremez; sitoplazmanın dışarı dökülmesiyle bakteri ölür (44).

### **Makrolitler**

Bu grubun prototip bileşiği eritromisin, 14 üyeli lakton halkasına glikozidik bağla iki oz molekülünün (kladinoz ve desozamin) bağlanmasıyla oluşmuştur. Klaritromisin ve azitromisin, eritromisinin yarı sentetik türevleridir.

Gram (+) ve Gram (-) bakterilere etki gösteren makrolitler, etkilerini 50S ribozomal RNA'ya bağlanarak, protein sentezini inhibe etmek suretiyle gösterirler (44).

### **Tetrasiklinler**

Tetrasiklinler dört halkalı, oktahidronaftasen karboksamit (tetrasen halkası) yapısında bileşiklerdir. Gram (+) ve Gram (-) bakterilere etkili geniş spektrumlu bakteriyostatik bir antibiyotik grubudur. Klinikte özellikle riketsiya ve klamidya



enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Doksisisiklin, oksitetrasiklin, minosiklin ve tigesiklin bu grup bileşiklere örneklerdir.

Tetrasiklinler 30S ribozomal alt üniteye bağlanarak, bakteriyel protein sentezini inhibe ederler. Ribozoma bağlanmanın geri dönüşlü olması bakteriyostatik olmasını açıklamaktadır. Bu bağlanmada mRNA ribozomal kompleksindeki “akseptör” bölgeye aminoasit tRNA'nın bağlanmasını engeller; böylece büyüyen peptid zincirine yeni bir aminoasit eklenemez (44, 45).

### **Polipeptitler ve glikopeptitler**

Polipeptitler, farklı aminoasitlerin amit bağı ile bir araya gelmesiyle oluşmuş antibiyotiklerdir. Diğer antibiyotiklerden farklı olarak, basillerin oluşturduğu bileşiklerdir. Antibakteriyel etki spektrumları oldukça dardır. Gramisidinler ve tirotrisin Gram (+) bakterilere, polimiksinler ise Gram (-) bakterilere etkilidirler.

Vankomisin ve teikoplanin glikopeptit yapısında antibiyotiklerdir. Bakteri hücre duvarının sentezini penisilinlerden farklı bir mekanizma ile inhibe eden bu bileşikler, aerob ve anaerob Gram (+) bakterilere etkilidirler. Geniş spektrumlu olup, stafilokok ve enterokoklara karşı bakterisit etkilidirler. Özellikle metisiline direnç kazanmış stafilokoklara karşı başarıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda bazı *Enterococcus faecalis* ve metisiline dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarında direnç gözlenmesi ve bu direncin mikroorganizmalar arasında transferi endişesiyle, vankomisin diğer ilaçlarla tedavi edilemeyen bakteri enfeksiyonlarında kullanılmak üzere ayrılmıştır (44).

### **Linkozamitler**

Açilaminopiranozoit yapısındaki bu grup bileşikler Gram (+) bakterilere etkili, Gram (-) bakterilere etkisizdirler. Linkomisin ve klindamisin klinikte kullanılan bileşiklerdir. Bakteri ribozomlarının 50S alt ünitesine bağlanarak, bakteriyel protein sentezini inhibe ederler (44).

### **Kloramfenikol ve türevleri**

Kloramfenikol, tiyamfenikol ve azidamfenikol geniş spektrumlu sentetik bileşiklerdir. Bakteri ribozomunun 50S ünitesine bağlanarak, bakteriyel protein sentezini inhibe eden kloramfenikol Gram (+) bakterilere, *Pseudomonas* hariç Gram (-) bakterilere, riketsiyalara ve klamidyalara etkilidir (44).

### **Sülfonamidler**

Folat koenzimleri, hücre bölünmesi için gerekli pürinlerin ve nükleik asitlerin sentezi için gereklidir. Bakteriler, bilinmeyen bir nedenden dolayı, konakçıdaki folik asiti kullanamazlar; folat koenzimlerini p-aminobenzoik asitten (PABA) hareketle sentezlerler. PABA'nın yapısal analogları olan sülfonamidler dihidropteroik asit sentetaz enzimini inhibe ederek, folat üretimini engellerler.

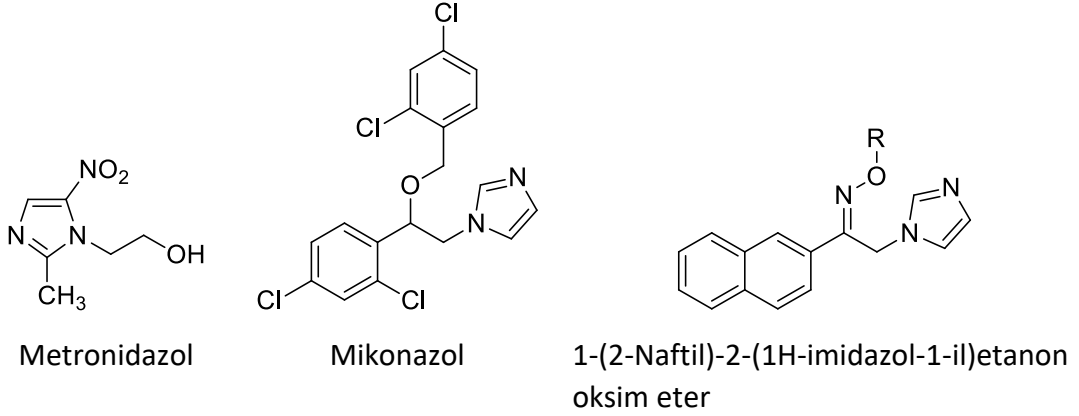
Bakteriyostatik etkili olan sülfonamidler, Gram (+) ve Gram (-) bakterilere ve bazı protozoalara karşı etkilidirler; gastrointestinal, üriner, vajinal ve oftalmik enfeksiyonların ve yanıkların tedavisinde kullanılırlar (46).

### **Kinolonlar ve Florokinolonlar**

Kinolonlar güçlü antibakteriyel etkiye sahip, geniş spektrumlu sentetik bileşiklerdir. Çeşitli Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı etkilidirler. Bakteriyel topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek, DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu engellerler. Bu grup bileşiklere örnek olarak nalidiksik asit ile ofloksazin, siprofloksazin, levofloksazin ve trovafloksazin gibi florokinolon türevleri verilebilir. Antibakteriyel spektrumlarının ve farmakokinetik özelliklerinin farklı olması nedeniyle, farklı endikasyonlarda kullanılırlar. Nalidiksik asit sadece üriner enfeksiyonlarda kullanılırken, florokinolonlar üriner enfeksiyonlar, gonokokal üretrit, kemik ve eklem enfeksiyonları, üst solunum enfeksiyonları, konjonktivit ve menenjit gibi değişik endikasyonlarda kullanılırlar (47).

### Azol grubu taşıyan bileşikler

İmidazol halkasının 2 numaralı konumunda nitro grubu bulunan imidazol bileşiklerinden metronidazol, Gram (+) ve Gram (-) anaerobik bakterilerin ve protozoaların neden olduğu enfeksiyonlarda etkilidirler (48) (Şekil 2.3.).



**Şekil 2.3.** İmidazol halkası taşıyan antibakteriyel bileşiklere örnekler.

Literatürde azol grubu taşıyan antifungal ilaçlardan mikonazolün *S. aureus*'un flavohemoglobinine bağlanarak hücre içi oksidatif stresi artırmak suretiyle antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmiştir (49, 50). Karakurt ve ark. (51) tarafından mikonazole benzerlik gösteren bazı 1-(2-naftil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim eter türevlerinin *S. aureus*'a etkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.3.).

### Diğer bileşikler

Yukarıda verilen gruplara dahil edilemeyen, klinikte yaygın olarak kullanılan başka bileşikler de vardır. Bunlara örnek olarak nitrofurantoin (üriner sistem enfeksiyonları), rifampisin (tüberküloz), dapson (lepra) ve linezolit (sorunlu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları) verilebilir.

### 2.2. Fungal Enfeksiyonlar

Funguslar, tek hücreli koloniler (maya) veya filamentel çok hücreli agregatlar (küf) halinde üreyen ökaryotlardır. Bakterilerden daha kompleks bir hücre yapısına

sahip olup, daha büyüktürler. En dışta yer alan polisakkarit yapısındaki hücre çeperinin altında plazmalemma olarak isimlendirilen, sitoplazmayı saran iki tabakalı bir zar, sitoplazma içinde de mitokondriyumlar, vakuol, ribozom, endoplazmik retikulum, golgi cisimcikleri, lizozom, mikrozom, sentriol ve zarla çevrilmiş halde çekirdek(ler) bulunur (52).

Fungusların çoğu toprak veya bitkilerde yaşayan saprofitlerdir. Bilinen 200.000 kadar fungustan sadece 100 kadarı insanlarda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Fungal enfeksiyonlar (mikozylar), klinik olarak, fungus kolonisinin dokuya yerleşme seviyesine göre yüzeysel, kütan, subkütan ve sistemik mikozylar olmak üzere dört gruba ayrılır. Yüzeysel mikozylar saç ve epiderminin dış tabakasına (*Tinea nigra*, *T. versicolor*), kütan mikozylar ise deri, saç ve tırnaklara yerleşen (*T. pedis*, *T. corporis*, *T. cruris*, *T. capitis*) dermatofitlerin neden olduğu enfeksiyonlardır. Subkütanöz mikozylar travma yoluyla (kıymık, diken batması gibi) cilde giren saprofitlerin kemik, bağ dokusu, cilt ve subkütan dokularda neden olduğu enfeksiyonlardır. Şekil bozukluklarına neden olurlar. Nadiren sistemik olarak yayılırlar. Sistemik mikozylar, fungus türünün özelliğine göre, derindeki iç organları etkiler ve geniş çapta yayılabilir. Sistemik mikozylara saprotik fungusların inhalasyon yoluyla alınması sonucu gelişir. Sistemik fungal enfeksiyonlar, enfeksiyona neden olan türün adıyla anılırlar (kandidiyazis, aspergillozis, blastomikozis gibi) (53).

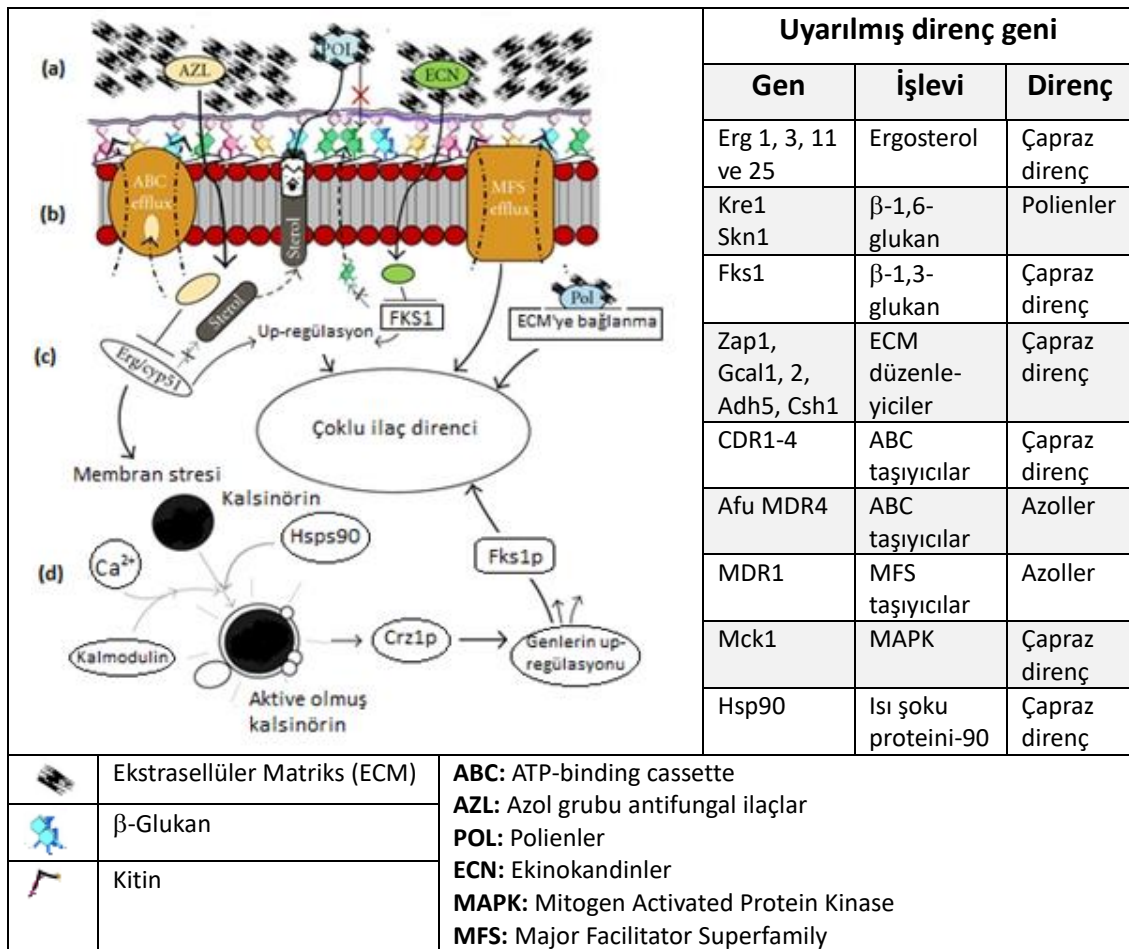
Sağlıklı bireylerin florasında yer alan, normal şartlarda patojen olmayan, ancak bağışıklık sisteminin zayıfladığı durumlarda patojen hale gelen fungusların oluşturdukları enfeksiyonlara fırsatçı fungal enfeksiyonlar denir. Mayalardan *Candida* türleri (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*) ve *Cryptococcus neoformans*, küflerden ise *Aspergillus* türleri fırsatçı enfeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumludurlar. Sistemik mikozyların en önemli nedenlerinden biri olan fırsatçı fungal enfeksiyonlar, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda (AIDS hastaları, kanser kemoterapisi alan hastalar, organ nakli yapılan hastalar, protez ve kateter kullananlar gibi) iç organları etkileyerek mortalite ve morbiditeye neden olur (54).

### 2.2.1. Antifungal ilaçlar

1903 yılında Sabouraud tarafından *Sporothrix schenckii*'nin neden olduğu sprotrikozisin tedavisinde potasyum iyodürün kullanılması antifungal kemoterapinin başlangıcı olarak kabul edilir. O yıllarda spesifik bir antifungal ilaç olmadığından, ciddi enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde iyodürler kullanılmıştır (55). İlk önemli antifungal ilaç 1950 yılında *Streptomyces noursei* kültüründen elde edilen ve günümüzde topik antifungal olarak kullanılan nistatindir (4). Fungal enfeksiyonların tedavisinde tatmin edici sonuçlar veren ilk bileşik olan griseofulvinin ortaya çıkışı ise 1959 yılında olmuştur (56). Antifungal kemoterapi antibakteriyel kemoterapiye kıyasla çok daha yavaş gelişmiş ve antifungal ilaçların klinik kullanıma girmesi 1960'lı yılların sonunda gerçekleşmiştir.

1953 yılında amfoterisin B'nin keşfi (57), 1957 yılında sitostatik bir madde olan flusitozinin sentezinin yapılması (58) ve 1968 yılında kandidiyazis ve kriptokokozisin tedavisinde kullanılması, 1958 yılında ilk azol antifungal olan klormidazolün klinikte kullanılması (22), 1974 yılında ilk ekinokandin grubu bileşiklerden ekinokandin B'nin keşfi (59), 1982 yılında sentezi yapılan (60) ve 1990 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan flukonazole direnç gelişmesi (61), kaspofunginin 2001 yılında FDA tarafından onaylanması antifungal kemoterapinin önemli dönüm noktalarıdır (62, 63).

Antifungal kemoterapinin önemli sorunlarından biri sistemik kandidiyaziste sık izole edilen *Candida* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda görülen ilaç direnci ve buna bağlı yüksek mortalitedir (12). *C. albicans*'ın konakçı hücre yüzeyine ve biyomateryale tutunma, biyofilm oluşumu, hidrolitik enzimler salgılama, tek hücreli maya formundan hif ve yalancı hif olarak adlandırılan filamantöz formlara geçiş (morfogenez), fenotipik dönüşüm ve pH değişiklikleri gibi virulans faktörleri antifungal ilaçlara karşı duyarlılıkta azalmaya neden olur (64, 65). Fungus biyofilmlerinde antifungal ilaç direnci hem karmaşık hem de çok faktörlüdür. Fungal biyofilm direncinin mekanizması Şekil 2.4.'te özetlenmiştir (66).

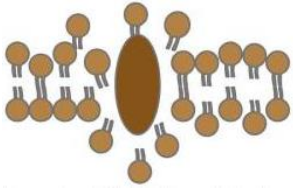
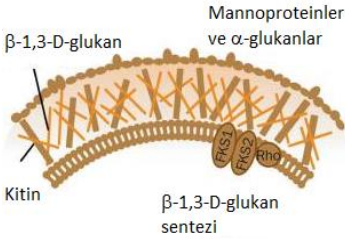
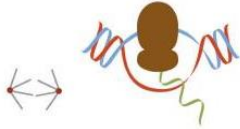


**Şekil 2.4.** Fungus biyofilm direncinin moleküler mekanizmaları. a) Biyofilmden oluşan ekstrasellüler matris (ECM) tabakası, antifungal ilaçları bağlayarak veya penetrasyonunu azaltarak hücreleri korur. b) Membran taşıyıcı sistem ABC ve MFS dışarı atım pompaları antifungal molekülleri hücre dışına atarak, hücre içi konsantrasyonlarını azaltır. c) ERG, Cyp51 ve FKS1 genlerindeki mutasyon çapraz dirence neden olacak şekilde ilaç hedefini değiştirir. d) Antifungal baskı, aktif olmuş kalsinörin gibi stres yanıtlarını indükler ve bununla başa çıkma tepkileri çeşitli sinyal dönüştürücülerin up-regülasyonu ile meydana gelir. Tabloda, farklı direnç genleri ve fonksiyonları ile etkiledikleri antifungal bileşikler görülmektedir (Ramage ve ark. (66)'ndan değiştirilerek alınmıştır).

Fungus hücrelerinin bakteri hücrelerinin (prokaryot) aksine memeli hücreleri gibi ökaryot olması nedeniyle, antifungal ilaçlar antibakteriyal ilaçlara göre daha toksiktir. Hücre yapılarının benzerliğinden kaynaklanan bu toksisiteyi ortadan kaldırmak için fungus ve memeli hücreleri arasındaki farklar göz önüne alınarak,

fungus hücresine seçici etkili mekanizmalar üzerinde çalışmalar yapılmış ve yeni hedefler keşfedilmiştir (67) (Tablo 2.2.).

**Tablo 2.2.** Antifungal ilaçların etki yeri ve mekanizmaları (Lewis RE (68)'den değiştirilerek alınmıştır).

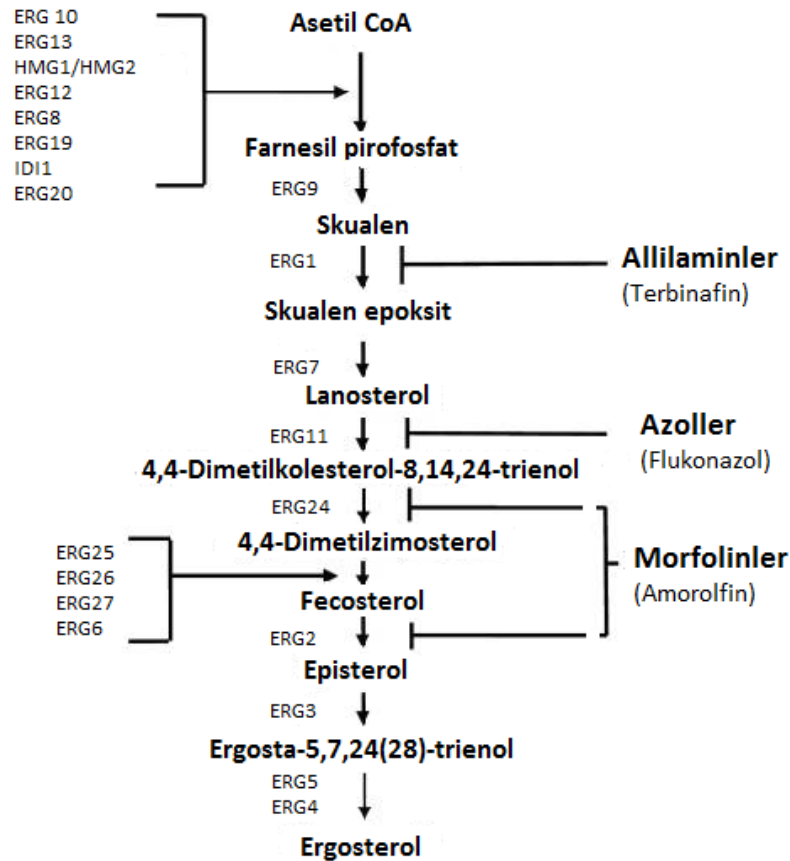
Etki yeri	Mekanizma/ilaç örnekleri
<b>Hücre membranı</b> 	<b>a. Ergosterol biyosentezi inhibitörleri</b> Azol antifungaller İmidazol grubu: Ketokonazol, mikonazol Triazol grubu: Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, izavukonazol Allilaminler (Terbinafin, naftifin) Morfolinler (Amorolfin) <b>b. Ergosterol bağlayıcılar</b> Polienler (Amfoterisin B) <b>c. Sfingolipit biyosentezi inhibitörleri</b> Aureobasidin A
<b>Hücre duvarı*</b> 	<b>d. beta-Glukan sentezi inhibitörleri</b> Ekinokandinler (Kaspofungin, mikafungin) <b>e. Kitin sentez inhibitörleri</b> Nikkomisin
<b>Intrasellüler</b> 	<b>f. Nükleik asit sentez inhibitörleri</b> Pirimidin analogları (Flusitozin) <b>g. Mikrotübül biyosentezi inhibitörleri</b> Griseofulvin <b>h. Protein biyosentezi inhibitörleri</b> Sordarin

\*Glukan sentaz kompleksinin FKS1, FKS2 katalitik alt birimleri, ekinokandinlerin varsayılan hedef bağlanma bölgesidir. Rho, hücre duvarını düzenleyen bir proteindir.

#### a. Ergosterol biyosentezi inhibitörleri

Ergosterol, fungus hücre membranının akışkanlığından, geçirgenliğinden ve fungal integral membran proteinlerinin işlevinden sorumlu sterol yapısında bir lipit olup, hücre canlılığı için gereklidir. Bazı antifungal ilaçlar, ergosterol biyosentezini inhibe ederek veya ona bağlanarak, membranda porların oluşmasına neden olurlar

(69). Ergosterol biyosentetik yolağındaki, skualen epoksidaz (ERG1),  $14\alpha$ -lanosterol demetilaz ya da CYP51 (ERG11),  $\Delta^{14}$ -redüktaz (ERG24) ve  $\Delta^8$ - $\Delta^7$ -izomeraz (ERG2) mevcut antifungal ilaçların çoğunda hedef alınan ve inhibe edilen enzimlerdir. Yaygın olarak kullanılan antifungal ilaçların ergosterol biyosentezinin hangi basamağını inhibe ettiği Şekil 2.5.'de gösterilmiştir (70, 71).



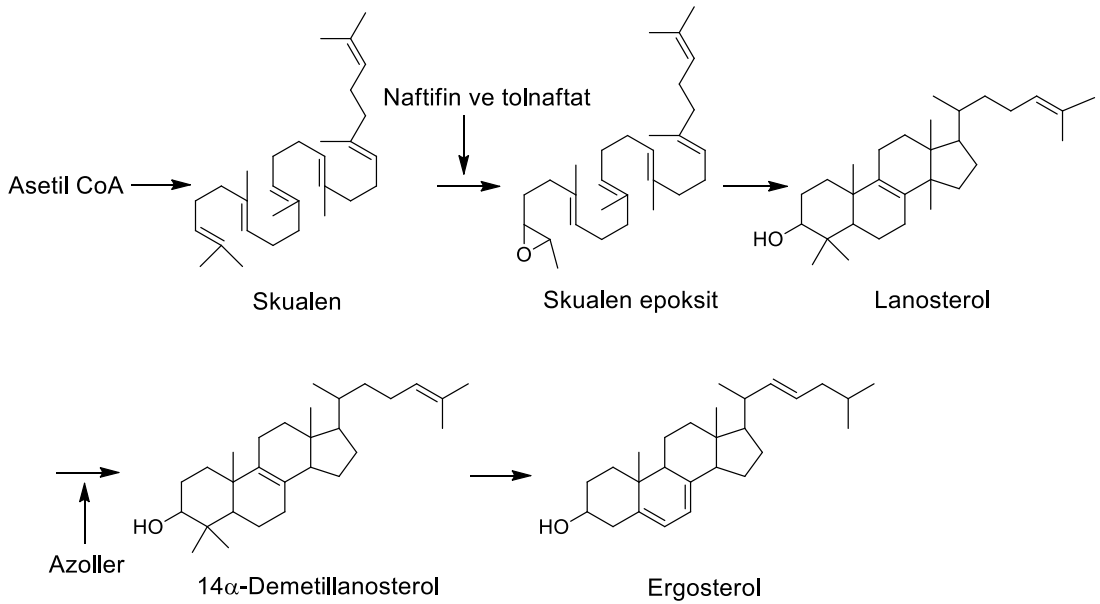
**Şekil 2.5.** *Saccharomyces cerevisiae*'den uyarlanan ergosterol biyosentezinin basamakları. Biyosentezde rol alan genler sol, inhibitörler sağ tarafta gösterilmiştir. [CoA=koenzim A, Onyewu ve ark. (70)'ndan değiştirilerek alınmıştır].

### Azol grubu antifungaller

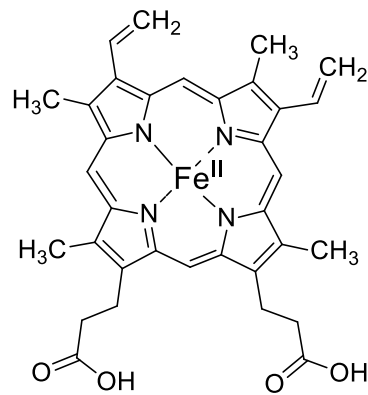
*Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan azol grubu antifungal ilaçlar, fungus hücre membranının önemli yapısal komponentlerinden biri olan ergosterol biyosentezini, bir sitokrom P450 enzimi olan ve lanosterol-ergosterol



dönüşümünü katalizleyen  $14\alpha$ -lanosterol demetilaz (CYP51) enzimini inhibe ederek engellerler (27, 72) (Şekil 2.6). Azol antifungaller, CYP51'in aktif bölgesinde bulunan hem kofaktörünün merkezinde yer alan demir atomuna, imidazol halkasının N-3 azotundan (veya triazolün N-4 azotundan) koordine kovalan bağlarla bağlanır (Şekil 2.7.). Böylece hem demiri, demetilasyonun monooksijenasyon basamağında kullanılan oksijeni  $14\alpha$  konumundaki metil grubuna aktaramaz (73). Ergosterolün azalması ve  $14\alpha$ -metillenmiş sterollerin birikmesi sonucu membran akışkanlığı değişir ve geçirgenliği artar (72).



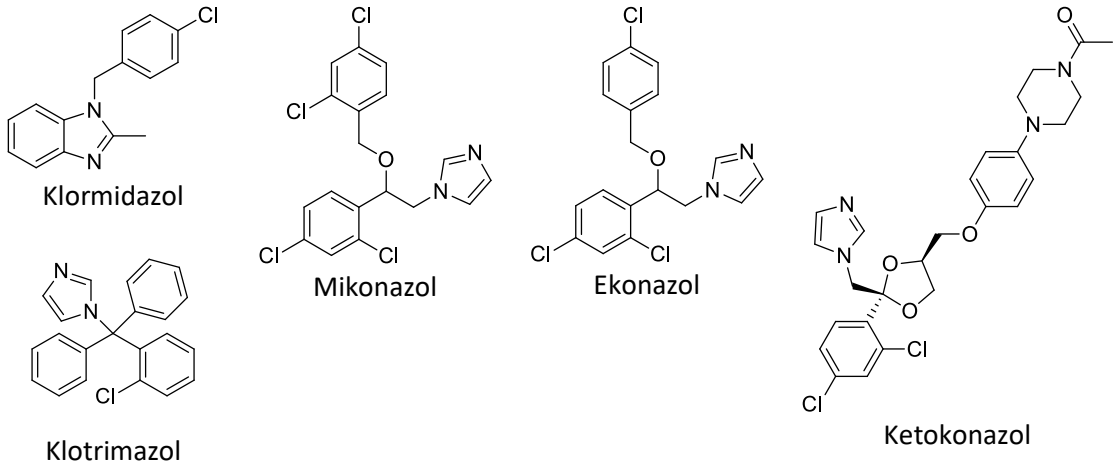
Şekil 2.6. Ergosterol biyosentezi.



Şekil 2.7. Hem kofaktörünün yapısı.



kandidiyazis gibi çeşitli *Candida* enfeksiyonlarında kullanılır. Mikonazol, toksisitesinin oldukça düşük olması nedeniyle sistemik enfeksiyonların tedavisinde intravenöz yolla uygulanır. Dermatofitler, patojen mayalar, diamorfik mantarlar, *Aspergillus* türleri dahil flamanlı mantarlara ve bazı *Gram (+)* bakterilere karşı etkilidirler. İntravenöz uygulamayı takiben serum veya plazma düzeyleri minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) üstüne çıkar; ancak birkaç saat içerisinde bu düzey MİK değerinin oldukça altına düşer. Vajinada uzun süre kaldığından vajinal kandidiyaz tedavisinde günde tek doz olarak uygulanmaktadır. Ekonazol de mikonazole benzer etki gösterir. Serum proteinlerine kuvvetli bağlanması nedeniyle sistemik tedavi için uygun değildir (77).

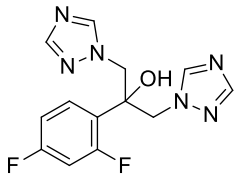


**Şekil 2.9.** İlk geliştirilen imidazol türevi azol antifungaller.

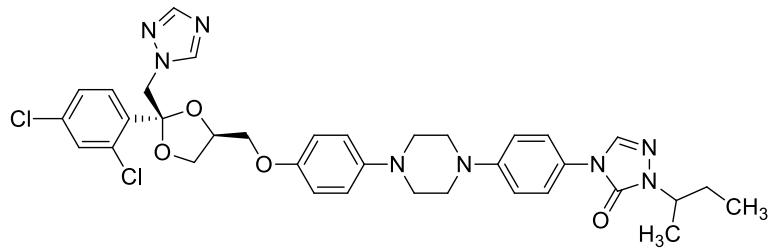
Azol antifungallerin sonraki yıllarda gelişimi yavaş olmuş; 1977 yılında ketokonazol sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde oral kullanılan ilk imidazol türevi ilaç olarak klinik kullanıma girmiştir (Şekil 2.9.). Ketokonazol blastomikozis, histoplazmozis, parakoksidioidomikozis ve kronik mukokutanöz kandidiyazisin tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır. Birçok fungus türüne karşı etkili olmasına ve oral yolla kullanılabilmesine rağmen memeli hücrelerindeki yüksek toksisitesi, yan etkileri ve başarılı bir tedavinin sonrasında gözlenen nöksler ketokonazolün kullanımını topikal olarak sınırlandırmıştır. Ayrıca yüksek dozda uygulansa bile, kan-beyin engelini geçemediği için santral sinir sisteminde terapötik konsantrasyona ulaşamaz ve

fungus menenjitte etkisizdir. En önemli yan etkisi öldürücü olabilen karaciğer toksisitesidir (77).

İmidazol türevi azol antifungal grubu ilaçlarda önemli toksik etkilerin, yan etkilerin ve ilaç etkileşmelerinin gözlenmesi nedeniyle, triazol halkası taşıyan, daha geniş spektrumlu ve düşük toksisiteye sahip birinci kuşak azol antifungaller (flukonazol ve itrakonazol) geliştirilmiştir (Şekil 2.10.). Bunlardan oral veya intravenöz uygulanabilen flukonazol oküler sıvılarda ve santral sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaştığından fungus menenjitlerin tedavisinde kullanılır. Ayrıca vajinal, oral, yumuşak doku ve tırnak enfeksiyonlarında da etkilidir. İtrakonazol, ketokonazole alternatif olarak geliştirilmiş olup, oral yolla dermatolojik ve vajinal fungusların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Ketokonazole göre daha az toksik ve geniş spektrumludur; farmakokinetik özellikleri daha iyidir. Özellikle aspergillozis ve sporotrikozise etkilidir. Daha geniş spektrumlu ve daha az toksik etkilere sahip olan birinci kuşak azol antifungallerin, bazı patojenik funguslara karşı etkilerinin sınırlı olduğu görülmüştür (77).



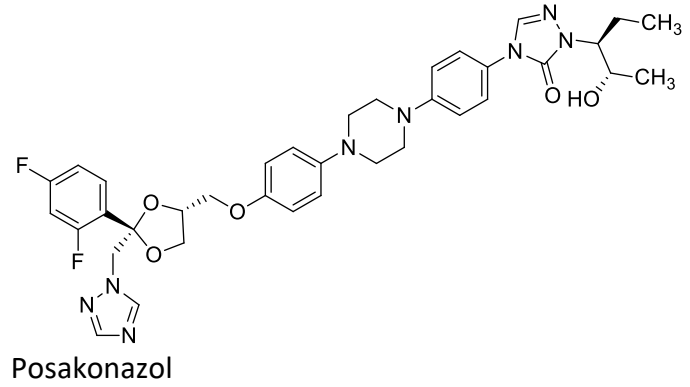
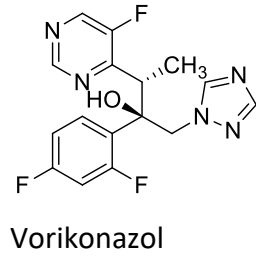
Flukonazol



İtrakonazol

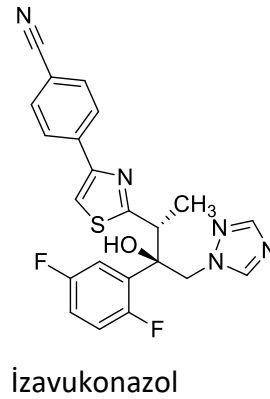
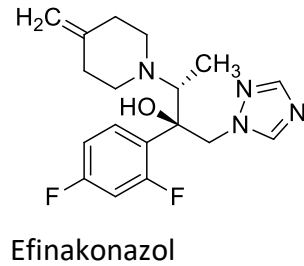
**Şekil 2.10.** Birinci kuşak triazol grubu azol antifungaller.

İkinci kuşak triazol antifungaller (vorikonazol-2002, posakonazol-2006) dirençli ve endemik fungus enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere kliniğe girmiştir (Şekil 2.11.). Vorikonazol flukonazole dirençli *Candida* türleri ile birlikte tüm *Candida* türlerine, amfoterisine dirençli funguslara ve bazı *Aspergillus* türlerine etkilidir. Posakonazol *Aspergillus* türlerine en etkili bileşik olup, vorikonazole benzer etki spektrumuna sahiptir; ek olarak zigomikozise neden olan küflere de etkilidir (78).



**Şekil 2.11.** İkinci kuşak triazol grubu azol antifungaller.

Klinik kullanıma giren son bileşikler efinakonazol ve izavukonazoldür (Şekil 2.12.). Efinakonazol 2014 yılında FDA tarafından tırnaklarda görülen fungal enfeksiyonların tedavisinde, izavukonazol ise 2015 yılında ABD’de ve Avrupa Birliği ülkelerinde invaziv aspergillozis ve mukormikoziste kullanılmak üzere onaylanmıştır (79).



**Şekil 2.12.** Son kuşak triazol grubu azol antifungaller.

Azol grubu antifungal ilaçların farmakodinamik özelliklerinin ve biyoyararlanımlarının çok iyi olmasına karşılık; başta karaciğer toksisitesi olmak üzere, gastrointestinal, kardiyovasküler, dermatolojik ve nörolojik yan etkilere sahiptirler. Bazı ilaçlar farmakodinamik etkileşmeler, sitokrom p-450 enzimleri, P-glikoproteinler gibi mekanizmalarla azol antifungallerle etkileşir (80). Azol antifungaller CYP3A4 enzimini inhibe ettiklerinden, bu enzimle metabolize olan ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında, bunların farmakokinetik özelliklerini değiştirirler (81). Memelilerde

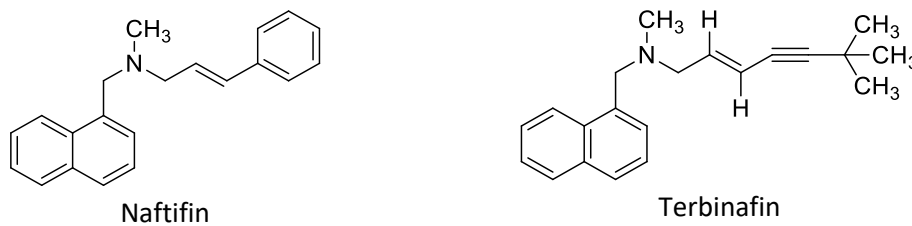
sterol biyosentezinde rol oynayan CYP51 dahil birçok enzimi inhibe ederek, endokrin bozukluklarına neden olurlar (82).

Kandidiyazis tedavisinde karşılaşılan en önemli sorun, *Candida* türlerinin azol antifungallere gösterdiği dirençtir. Azol grubu ilaçlara direnç gelişiminde; efluks pompalarının ilacın hedef bölgedeki konsantrasyonunu azaltması, hedef enzim lanosterol C14 $\alpha$ -demetilazı kodlayan ERG11 genindeki nokta mutasyonlar nedeniyle azollerin enzimatik bölgeye bağlanamaması, hedef enzimin hücre içi konsantrasyonlarının aşırı artması ve ergosterol sentezinde ERG3 genindeki mutasyonlar nedeniyle fungus için toksik maddelerin oluşamaması gibi mekanizmalar rol oynamaktadır (83, 84).

Pfaller ve ark. (85) tarafından yapılan bir çalışmada *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. glabrata* klinik izolatlarından en yüksek direnci, ekinokandinlere ve flukonazole %16,7, posakonazole %5,0 ve vorikonazole %11.10 direnç oranlarıyla *C. glabrata*'nın gösterdiği bildirilmiştir.

### Allilaminler

Allilaminler, skualen siklaz ile birlikte skualeni lanosterole dönüştüren skualen epoksidaz enziminin geri dönüşlü nonkompetitif inhibitörleridir. Skualen epoksidaz enziminin inhibisyonu sonucu skualen lanosterole dönüşemez; hücre içinde birikerek fungusun ölümüne neden olur. Bu grupta naftifin ve terbinafin olmak üzere iki bileşik bulunur (Şekil 2.13.). Naftifin *Tinea pedis*, *T. cruris* ve *T. corporis* gibi dermatofit enfeksiyonlarında topik olarak kullanılırken, terbinafin oral sistemik etkili bir bileşiktir (86, 87).

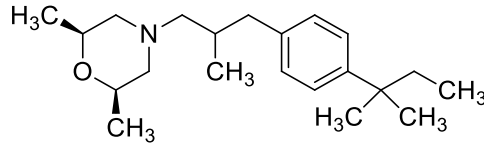


Şekil 2.13. Allilamin grubu antifungal bileşikler.

Terbinafinin *Aspergillus* ve *Fusarium* türü funguslar ile diğer filamentöz funguslara karşı in vitro aktivitesi yüksektir; fakat mayalara karşı aktivitesi değişkenlik gösterir. Hayvan modellerinde invaziv aspergillozis, sporotrikozis, kandidiyazis ve pulmoner kriptokokkoziste çok etkili bulunmamıştır (86). Bununla birlikte azoller veya amfoterisin B ile kombine edildiğinde *Aspergillus* ve *Candida* türlerine in vitro ve amfoterisin ile B kombine edildiğinde hayvan modelinde aspergillozise karşı etkili olduğu bulunmuştur. Terbinafin kütanöz sporotrikoz enfeksiyonlarında kullanılır (87).

### Morfolinler

1970'li yıllarda geliştirilen sentetik morfolin türevlerinden sadece amorolfin (Şekil 2.14.) tırnak enfeksiyonlarının tedavisinde topik olarak kullanılır. Fungistatik ve fungusit etki gösteren amorolfin ergosterol biyosentezinde  $\Delta^{8,7}$ -izomeraz (ERG2) ve  $\Delta^{14}$ -redüktaz (ERG24) enzimlerinin inhibisyonu ile fungus hücresinin membran akışkanlığının artmasına ve buna bağlı olarak membran permeabilitesinin değişmesine ve anormal kitin depolanması sonucu hücrede gelişim bozukluklarına neden olur (88).

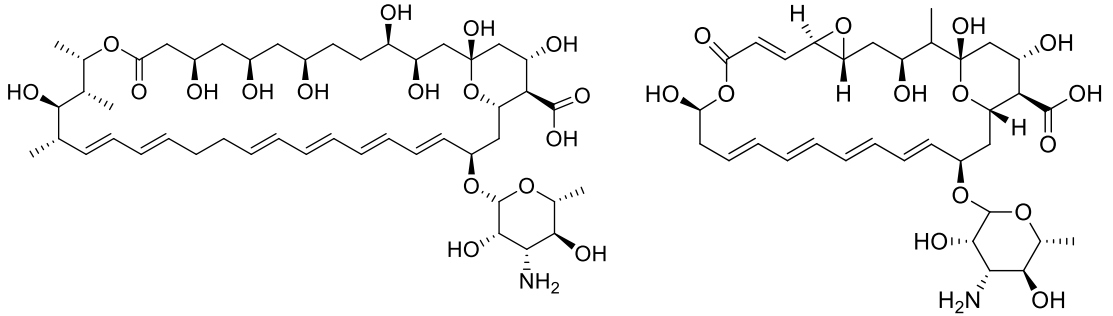


Şekil 2.14. Morfolin türevi amorolfinin kimyasal yapısı.

### b. Ergosterol bağlayıcılar

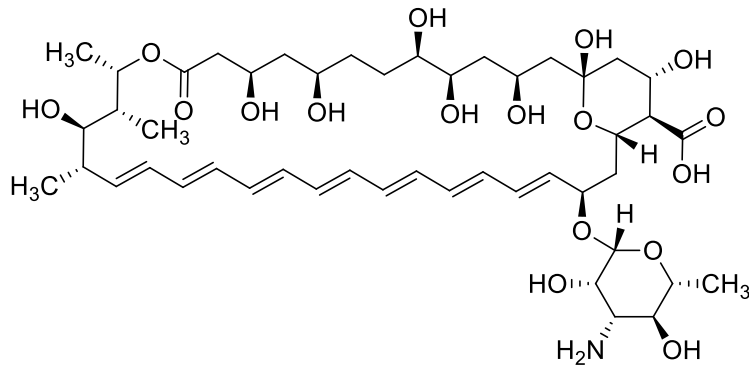
#### Polien antibiyotikler

*Streptomyces* türlerinden izole edilen polienlerin yapısı, konjüge çifte bağlar taşıyan makrosiklik lakton halkasından oluşur. Lakton halkası natamisinde 26, nistatin ve amfoterisin B'de 38 üyedir. Hemen hemen tüm polienlerde mikoamin yapıya glikozidik bağla bağlanmıştır. Lakton halkasında bulunan çifte bağların sayısı natamisinde 4, nistatinde 6, amfoterisinde ise 7'dir (53) (Şekil 2.15.).



Nistatin

Natamisin



Amfoterisin B

**Şekil 2.15.** Polien antibiyotiklere örnekler.

Polien antibiyotikler geniş spektrumlu bileşiklerdir. *Candida* türleri, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, *A. fumigatus*, *Cephalosporium* ve *Fusarium* türleri ile *Leishmania* gibi bazı protozolarla karşı etkilidirler. Bu grup bileşikler etkilerini plazma membranında ergosterol ile kompleks oluşturarak (89); membran geçirgenliğinin artmasıyla sitoplazma içeriğinin dışarıya sızmasına (71) ve oksidatif hasarlara (90) neden olurlar; bu olayların sonucunda hücre ölümü gerçekleşir.

Nistatin, amfoterisin B ve natamisin gibi klinikte kullanılan polienler, fungus hücre membranındaki ergosterole, memelilerdeki karşılığı olan kolesterolden daha yüksek afinite gösterdiklerinden, memeli hücresine daha az toksiktirler (71).

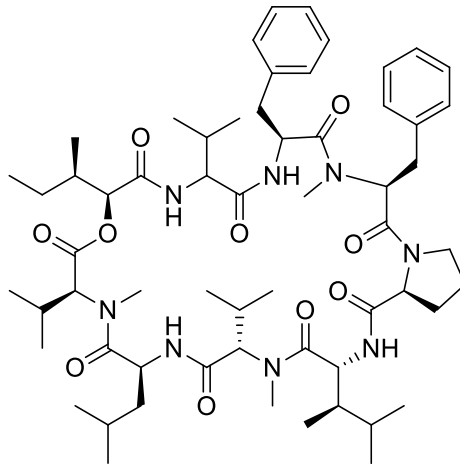


Amfoterisin B'nin toksisitesi, lipozomlar (91), lipit kompleksleri (71) ve koloidal dispersiyonlar (92) gibi yeni formülasyonlarla azaltılmaya çalışılmaktadır.

### c. Sfingolipit biyosentezi inhibitörleri

Sfingolipitler hem memeli, hem de fungus hücre membranının temel bileşenlerindedir (93). Sfingolipit biyosentezinin ilk aşamasında serin aminoasiti, serin palmitoiltransferaz enziminin katalizörlüğünde, palmitoil-CoA ile kondanse olur ve uzun zincirli ketodihidrospingosin oluşur. Serin palmitoiltransferaz enzimi sfingofunginler gibi bazı doğal inhibitörlerin hedefidir. Sfingolipit biyosentez yolağının diğer bir enzimi sfingamin N-asetiltransferazdır (seramitsentaz) ve fumonisinler ile inhibe olur.

Sfingolipit biyosentezi, tüm aşamaların memeli hücresinde de meydana gelmesi nedeniyle, antifungal bileşiklerin geliştirilmesi için ilgi çekici değildir. Sfingolipit sentezinde ilk fungal spesifik enzim, inozitol fosfoseramit (IPC) sentazdır (94). Bu enzim, fosfoseramit oluşumu için gliserofosfatidilinozitolde fosfatidilinozitolün seramitin C1 hidroksiline transferini katalizler. IPC sentaz enzimi, *Aureobasidium pullulans*'tan izole edilen depsipeptit yapısındaki aureobasidin A için uygun bir hedeftir (95) (Şekil 2.16.). Aureobasidin A, *S. cerevisiae*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. neoformans* ve *A. niger*'e etkilidir.



Şekil 2.16. Sfingolipit biyosentez inhibitörü aureobasidin A'nın kimyasal yapısı.

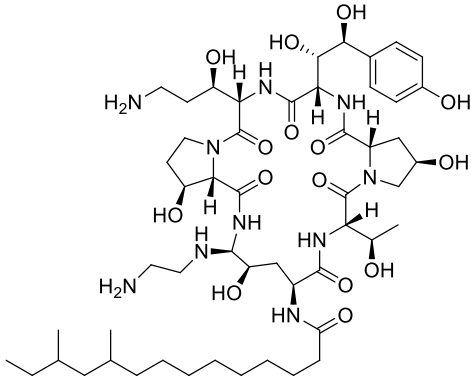
#### d. $\beta$ -Glukan sentezi inhibitörleri

Fungusların hücre duvarının olması, memeli hücrelerinde bu duvarın olmaması nedeniyle; antifungal bileşiklerin geliştirilmesinde fungus hücre duvarı uygun bir hedeftir (96). Fungus hücre duvarının bileşenleri olan  $\beta$ -glukan, kitin ve mannoproteinlerin sentezlerinin bozulması sonucu hücreyi tam koruyamayan bir hücre duvarı oluşur (71). *C. albicans*'ta,  $\beta$ -glukan ve kitinin hücre duvarının gücü ve şekli ile ilişkili olduğu öne sürülürken, mannoproteinler gözeneklilik, antijenikliği ve adezyondan sorumludur (71, 97).

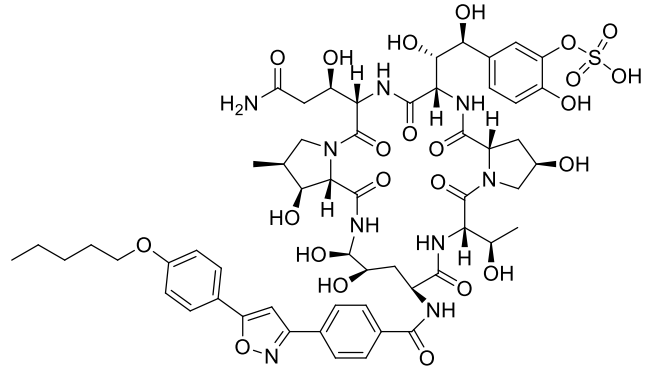
#### Ekinokandinler

Glukanlar, D-glukoz monomerlerinin polisakkaritleridir; sentezlerini  $\beta$ -(1,3)-D-glukan sentaz enzimi katalizler. Glukan biyosentez inhibitörleri  $\beta$ -(1,3)-D-glukan sentaz enzimini inhibe ederek glukan sentezini engellerler. Ekinokandinler, fungal hücrelerde bulunan üridin difosfat-glukozun,  $\beta$ -(1,3)-D-glukana polimerizasyonunu katalizleyen,  $\beta$ -(1,3)-glukan sentaz enziminin nonkompetitif inhibitörüdürler.  $\beta$ -(1,3)-D-Glukan fungal hücre duvarının iç tabakasının yapısal bileşenidir ve hücre duvarı bütünlüğü ile rijiditesinin sağlanması için gereklidir.  $\beta$ -(1,3)-D-Glukan sentaz enziminin inhibisyonu ile hücre duvarının yapısı bozulur, hücre komponentleri dışarı sızar ve hücre ölümü gerçekleşir (71).

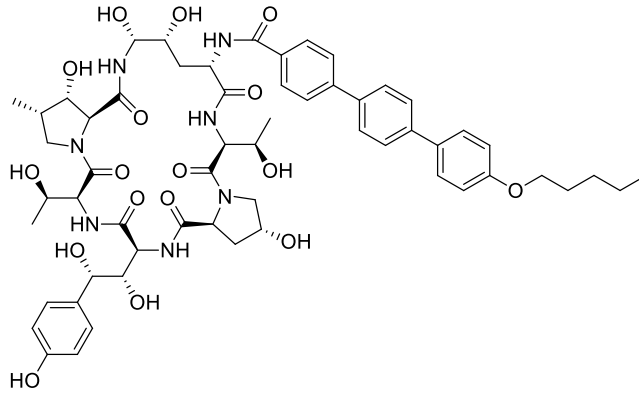
Klinik kullanıma giren ekinokandin yapısındaki antifungal bileşikler kaspofungin, mikafungin ve anidulafungindir (Şekil 2.17.). Bu bileşikler *Candida* türleri de dahil olmak üzere birçok patojenik fungusun hücre duvarını hedefleyerek,  $\beta$ -(1,3)-glukan sentezini inhibe ederler (71, 98, 99).



Kaspofungin



Mikafungin



Anidulafungin

**Şekil 2.17.** Klinikte kullanılan ekinokandin türevleri.

Ekinokandinler *Candida* türlerine karşı fungusit, *A. fumigatus* gibi küflere karşı fungustatik etkilidirler. Azollere dirençli suşlar ve biyofilmler dahil olmak üzere birçok *Candida* türüne karşı çok yüksek etkili olmalarına rağmen, sınırlı antifungal spektrumları nedeniyle ekinokandinlerin klinik yararı sınırlıdır (71).

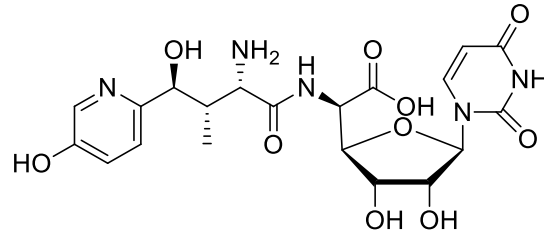
#### e. Kitin sentez inhibitörleri

##### Nikkomisin

Kitin,  $\beta$ -(1,4) bağlı N-asetilglukozamin ünitelerinin bir polimeridir (71) ve fungus hücre duvarının temel yapısal bileşenlerindedir. Sentezi, kitin sentaz enzimi ile katalize edilir. *C. albicans* ve *S. cerevisiae*'da üç kitin sentaz enzimi tanımlanmıştır.

Kitin sentaz-1 *C. albicans*'ta zorunlu olmayan onarım rolü oynarken, kitin sentaz-2 septum oluşumundan, kitin sentaz-3 ise hücre duvarının olgunlaşmasından sorumludur (100, 101).

Kitin sentez inhibitörleri *Streptomyces*'lerden izole edilen, fitopatogenik funguslara etkili olan polioksinler ve yüksek oranda kitin içeren dimorfik patojenik funguslara etkili olan nikkomisindir (102) (Şekil 2.18.). Hidrolize yatkın olan bu bileşiklerin klinik kullanımları sınırlıdır.



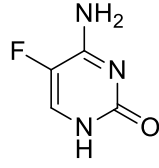
**Şekil 2.18.** Kitin sentez inhibitörü nikkomisinin kimyasal yapısı.

#### f. Nükleik asit sentez inhibitörleri

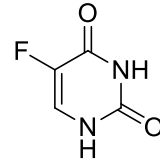
##### Pirimidin analogları

Floropirimidinler, 5-florositozin (5-FC) ve 5-florourasil (5-FU), DNA nükleotit sitozinlerinin sentetik yapısal analoglarıdır (Şekil 2.19.). 1957 yılında antineoplastik amaçla sentezi yapılan 5-florositozinin 1963 yılında *Cryptococcus* ve *Candida* türlerine karşı antifungal etkileri incelenmiş; daha sonraki yıllarda da bileşiğin kriptokokal menenjit ve sistemik kandidiyaziste etkili olduğu gösterilmiştir (21).

5-FC, sitozin permeazlar veya pirimidin taşıyıcıları gibi spesifik taşıyıcılar yardımıyla hızlı bir şekilde hücre içine girer ve sitozin deaminaz tarafından 5-FU'ya dönüştürülür. Sitozin deaminaz fungal bir enzim olup, memeli hücrelerinde bulunmaz. 5-FU, üridin fosforiboziltransferaz enzimiyle 5-florourasilmonofosfata, takiben 5-florourasiltrifosfata dönüşür. 5-Florourasiltrifosfat RNA'da bulunan urasiltrifosfatın yerine geçerek protein sentezini veya 5-florodeoksiuridin monofosfata dönüştürerek, DNA'nın hücre bölünmesinden sorumlu timidilat sentaz enzimini inhibe ederek hücre bölünmesini önler (21, 103).



5-Fluorositozin (5-FC)



5-Florourasil (5-FU)

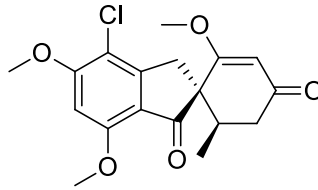
**Şekil 2.19.** Nükleik asit sentez inhibitörü bileşiklere örnekler.

5-FC'ye karşı funguslarda direnç gözlenmesi nedeniyle, 5-FC amfoterisin B gibi ile kombine edilerek kullanılmıştır (104). Ancak hem amfoterisin B'nin hem de 5-FC'nin neden olduğu karaciğer toksisitesi nedeniyle, kombinasyon tedavilerinde amfoterisin B'nin yerini azol grubu antifungaller almıştır (21).

### g. Mikrotübül biyosentezi inhibitörleri

#### Griseofulvin

Mikrotübüller  $\alpha$ - ve  $\beta$ -tübülin dimerleridir. Mikrotübül agregasyonu-disagregasyonu hücrenin büyümesinde ve gelişmesinde önemli rol oynar. *Penicillium griseofulvum*'dan izole edilen griseofulvin (Şekil 2.20.), ökaryotlarda çok iyi korunmuş bir protein olan  $\beta$ -tübülin ile etkileşerek, mikrotübül agregasyonunu inhibe eder (4). Memeli ve fungal tübülinler arasında farklılıklar olduğu, örneğin kolşisinin tercihen memeli tübülinine bağlandığı gözlenmiştir (105).



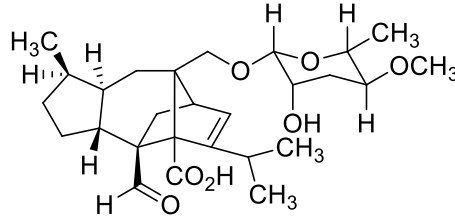
**Şekil 2.20.** Mikrotübül biyosentez inhibitörü griseofulvinin kimyasal yapısı.

Griseofulvin *Epidermophyton*, *Microsporum* ve *Trichophyton* gibi dermatofitlerin saç, deri ve tırnaklarda neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılır (53).

## h. Protein biyosentezi inhibitörleri

Hem fungus hem de memeli hücrelerinde, protein sentezinde polipeptit zincirini uzatma reaksiyonları için uzatma faktörü 1 (EF-1) ve uzatma faktörü 2 (EF-2) gereklidir. Funguslar için gerekli olan, memeli hücreleri için gerekli olmayan uzatma faktörü 3 (EF-3), *C. albicans* ve *P. carinii* dahil birçok fungusta bulunur ve hücre canlılığı için gereklidir. EF-3, ATPaz aktivitesine sahiptir ve mayaların 40S ribozomal alt birimi için özellikle gereklidir. EF-3'ün, uzatma döngüsünde kesin fonksiyonu belirsiz olmakla birlikte, büyüyen peptitin translokasyonunda da yer alabilir (71).

Maya benzeri funguslarda protein sentezinin uzatma döngüsünü inhibe eden sordarin, *Sordaria araneosa*'dan izole edilir (Şekil 2.21.). Sordarinlerin etki mekanizması EF-2 inhibisyonuna dayanır (71, 106). İnhibisyon memelilerin protein sentezini etkilemeden gerçekleşir.



Şekil 2.21. Protein sentez inhibitörü sordarinin kimyasal yapısı.

## 2.3. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri

Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin belirlenmesinde Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) yayınladığı kılavuzlarda belirtilen bazı *in vitro* yöntemlerden yararlanılır (107, 108). Bu yöntemler kullanılarak bileşiklerin antimikrobiyal aktivite gösterip göstermediği, aktif bileşiklerin mikroorganizmaların üremesini engelleyen en düşük konsantrasyonu (MİK) ve etki spektrumu belirlendikten sonra daha ileri çalışmalara geçilir (109).

Yeni bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin tarandığı testlerde uygulamadan gelen hataların belirlenmesi, mikroorganizma suşlarının ve besiyerinin kontrolü için

mutlaka referans bileşik kullanılmalıdır. Referans bileşik çalışılan suşlara karşı aktif olmalı ve aktivitesi daha önceden bilinmelidir. Seri halindeki bileşiklerle çalışılırken, bileşiklerin tümü aynı yöntem kullanılarak, aynı anda test edilmeli ve mikroorganizmalar kültür koleksiyonlarından sağlanmalıdır (110).

Antifungal ve antibakteriyel aktivite tayinlerinde benzer teknikler uygulanır; sadece kullanılan besiyerleri ve inkübasyon koşulları farklıdır. Aktivite tayininde kullanılan yöntemler genellikle iki grupta incelenir:

#### A. Dilüsyon Yöntemi

##### 1. Tüp (Sıvı) Dilüsyon Yöntemi

###### a. Makrodilüsyon Yöntemi

###### b. Mikrodilüsyon Yöntemi

##### 2. Agar Dilüsyon Yöntemi

#### B. Difüzyon Yöntemi

### **Dilüsyon Yöntemi**

Dilüsyon testleri, bir antimikrobiyal bileşiğin bir mikroorganizmanın üremesini inhibe etmek veya öldürmek için gerekli minimum konsantrasyonunu belirlemek için uygulanır (111). Dilüsyon yöntemleri kullanılan besiyerinin sıvı veya katı besiyeri olmasına göre tüp (sıvı) dilüsyon ve agar dilüsyon yöntemi olmak üzere iki gruba ayrılır (112). Bu yöntemlerde antimikrobiyal etkinliği araştırılan bileşiğin iki kat artan konsantrasyonlarda hazırlanan bir seri dilüsyonu, içinde test edilecek mikroorganizma kültürü bulunan katı agar veya sıvı besiyerine uygulanır. 18-24 saatlik inkübasyon süresinden sonra mikroorganizmanın üremesinin engellendiği MİK değeri tespit edilir. Sonuçlar kantitatif olarak ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), kategori olarak (duyarlı, orta derecede duyarlı veya dirençli) veya her ikisini de içerecek şekilde verilebilir (111).

#### ***Tüp (Sıvı) Dilüsyon Yöntemi***

Sayımı yapılacak olan mikroorganizma uygun bir çözelti ile dilüe edildikten sonra bu dilüsyonlardan sıvı besiyerine 1'er ml eklenir. İnkübasyon süresinin sonunda

mikroorganizmanın ürettiği tüpler pozitif (+) olarak değerlendirilir ve canlı hücre sayısı tahmin edilir (113). Kullanılan besiyeri kalsiyum ve magnezyum gibi katyonların ilave edildiği Mueller-Hinton buyyon (MHB)'dur (112).

Tüp dilüsyon yöntemi, dilüsyon hazırlamada kullanılan besiyerinin miktarı ve yeri dikkate alınarak, makrodilüsyon yöntemi ve mikrodilüsyon yöntemi olmak üzere ikiye ayrılır. Makrodilüsyon yöntemi  $\geq 1,0$  mL hacme sahip, 13-100 mm'lik deney tüplerinde yapılan testlerdir. Standardize edilebilen, güvenilir bir yöntemdir. Ancak işlemlerin güçlüğü ve daha uygun yöntemlerin bulunması nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir. Mikrodilüsyon yöntemi 0,05-0,1 mL hacimde, mikrotitrasyon plakları ile yapılan testlerdir. Birçok mikroorganizma için uygun olan bu yöntem, kolay uygulanması ve çok çeşitli materyal kullanım seçeneği nedeniyle avantajlıdır (114).

### ***Agar Dilüsyon Yöntemi***

Agar dilüsyon yöntemi, referans yöntem olarak, diğer yöntemlerin doğruluğunu teyit etmek amacıyla kullanılabilir. Farklı mikroorganizmalar ile eş zamanlı çalışılabilir ve mikrobiyal kontaminasyonun belirlenmesi diğer yöntemlere göre daha kolaydır. Yöntemin dezavantajı hazırlıkların zaman alıcı ve zahmetli olmasıdır (115).

Agar dilüsyon yönteminde tüp dilüsyon yönteminden farklı olarak bileşik dilüsyonları agar içine ilave edilerek, petri kutularına dökülür. Petri kutularının her biri bileşiğin farklı konsantrasyonlarını içerir. Bu yöntemde besiyeri olarak genellikle Mueller-Hinton agar (MHA) kullanılır (112).

Katı (agarlı) besiyerinde canlı hücrelerin oluşturduğu koloniler sayılır; "*her canlı hücreden 1 koloni oluşur*" prensibinden hareketle materyalde bulunan canlı hücre sayısı hesaplanır. Sayımı yapılacak materyalden belirli bir miktar alınarak besiyerine aktarılır. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra petri kutusundaki kolonilerin sayımı yapılarak, materyalde bulunan canlı hücre sayısı hesaplanır.



## **Difüzyon Yöntemi**

Yöntemin esası mikroorganizma ekimi yapılmış besiyerine, aktivitesi incelenecek bileşiğin difüzyonuna dayanır. Kolay uygulanabilen, ucuz bir yöntemdir. Belirli konsantrasyonda bileşik içeren kağıt diskler mikroorganizma ekili besiyerine yerleştirilir ve inkübasyona bırakılır. 18-24 saatlik inkübasyon süresinin sonunda, mikroorganizma üremesinin engellendiği inhibisyon zonunun çapı ölçülerek, bileşiğin etkinliği saptanır. Zon çapının büyüklüğü bileşiğin test suşuna karşı aktivitesi ilişkilidir. Bu yöntem, hızlı üreyen bakteriler için güvenilir bir yöntemdir (115).

## **2.4. Moleküler Modelleme ve Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı**

### **2.4.1. Moleküler Modelleme**

Moleküler modellemede, çeşitli yazılım ve algoritmalar yardımıyla bir moleküle ait üç boyutlu yapının görüntülenerek, bazı özelliklerinin ve davranışlarının atom seviyesinde öngörülmesi, simüle edilmesi ve manipülasyonu söz konusudur. Moleküler modellemede moleküllerin ya da bunların oluşturduğu sistemlerin doğru modellerine ihtiyaç vardır. Bu modeller moleküllerin ve sistemlerin serbest enerjisinin hesaplanmasıyla oluşturulur. Bu amaçla moleküler modelleme yazılımları kuantum mekaniği (*ab initio*), moleküler mekanik ve ya bu iki yaklaşımın birlikte kullanıldığı (yarı ampirik) çeşitli yöntemlere başvurur (116, 117).

### **2.4.2. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı**

Rasyonel ilaç tasarımında büyük ölçüde bilgisayar teknolojilerinden faydalanılır. Bir ligandın belirli bir hedefe ilgi duyması, hedef makromoleküle ulaşabilmesi için uygun fizikokimyasal özelliklerinin olması ve istenmeyen hedeflere ilgisinin düşük olması gibi temel olguların önceden kestirilmesi bilgisayar destekli ilaç tasarımında ele alınan temel konulardır. Bu kestirimler ideal bileşikleri bulabilmek için harcanan zamanın ve kaynakların tasarrufunu sağlar. Bu bağlamda çok çeşitli yöntemler birbirinden bağımsız yanda bir arada kullanılabilir. Örneğin bir ligandın bir

reseptöre ilgisinin tahmininde moleküler mekanik veya moleküler dinamikten yararlanılırken; yarı ampirik ve *ab initio* kuantum kimya yöntemleri ile yoğunluk fonksiyonel teorisi moleküler mekanik hesaplamalarının ve parametrelerinin iyileştirilmesinde ve molekülün elektronik özelliklerinin öngörülmesinde kullanılır. Söz konusu ilginin ifadesi olarak bilgi temelli skorlama fonksiyonlarından da faydalanılır. Bunun için lineer regresyon, otomatik öğrenme (*machine learning*) ve yapay sinir ağları (*artificial neural networks*) gibi istatistiksel yöntemlere başvurulur (118-120).

Bilgisayar destekli ilaç tasarımında sanal aktivite tarama, hit bileşikten öncü bileşiğe ilginin optimizasyonu ve öncü bileşiğin farmasötik özelliklerinin optimizasyonu gerçekleştirilerek kademe kademe ideal ilaç adaylarına ulaşmaya çalışılır. Bu amaçla ligand temelli ilaç tasarımı ve yapı temelli ilaç tasarımı olmak üzere iki temel yaklaşıma başvurulur (116):

#### **a. Ligand Temelli İlaç Tasarımı**

Ligand temelli modeller, bir takım özellikleri bilinen ligand ya da ligandlara ait bilgilerden yola çıkılarak oluşturulur. Bu bilgiler ligandların iki ve üç boyutlu yapısı, fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri, molekülü oluşturan parçalar (fragmanlar), hedef makromoleküllerle etkileşimleri gibi farmasötik açıdan anlamlı parametreleri içerir. Bir seri ligandın ligand temelli bir modele ne kadar uyum gösterdiği çeşitli yazılımlar yardımıyla taranarak ideal özellikte ligandlar tespit edilebilir (sanal tarama) ya da bu modele uygun ligandlar türetilebilir (*core hopping*). Örneğin modele uyum gösteren ligandların hedef makromoleküle ne kadar güçlü bir şekilde bağlanacağı ya da belirli bir fenotipik etkiyi ne kadar iyi göstereceği öngörülebilir. Kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR), farmakofor modelleri, iki veya üç boyutlu yapısal benzerlik, deskriptör vektör benzerliği, fragman eşleştirme ve parmak izi eşleştirme en sık tercih edilen model yaklaşımlarıdır.

## **b. Yapı Temelli İlaç Tasarımı**

Yapı temelli ilaç tasarımında kullanılan modeller hedef makromolekülün yapısal verilerini kullanan yöntemlerle oluşturulur. Bu verilerin kaynağı genellikle X ışını kristalografisi, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi ve kriyo-elektron mikroskopisi gibi deneysel yöntemlerdir. Yapı temelli yaklaşımlar ile daha çok ligand-reseptör etkileşmelerinin doğrudan simüle edilmeye, makromoleküllerin yapıları ya da yapılarında meydana gelen farmasötik açıdan anlamlı değişimler tahmin edilmeye çalışılır.

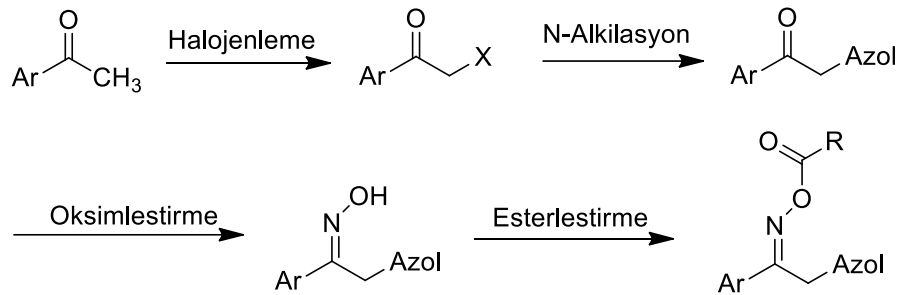
### **Moleküler Kenetleme**

Moleküler kenetleme (*molecular docking*), bir molekülün (ligand) diğer bir molekül ile (reseptör) kararlı bir kompleks oluşturmak üzere bağlanması için tercih edilen konformasyonlarının öngörülme çalışıldığı yaygın bir yöntemdir. Ligand ile reseptörün aktif bölgesi arasındaki etkileşmeler genellikle moleküllerin çözücü tarafından erişilebilir yüzey alanlarının eşleşmesiyle modellenir. Eşleşme tahmininde, genellikle, ligandın esnek, reseptörün sabit olduğu yöntemler tercih edilir ve bu eşleşmeler için "arama alanı" adı verilen sayısız muhtemel ligand konformasyonu söz konusu olur. İki molekülün ne kadar güçlü etkileştiği yöntemin bir parçası olan skorlama fonksiyonu ile tahmin edilir. Sinyal iletimine görev alan biyolojik moleküllerin birbirine kenetlenme oryantasyonunu öngörmek iletilen sinyalin gücü ve tipine dair fikir verebilir (121, 122).

Moleküler kenetlemede ligand-reseptör uyumu için anahtar-kilit benzetmesi yapılır. Ancak biyolojik sistemlerin dinamik özelliği göz önüne alındığında bu ilişki daha çok el-elden ilişkisine benzetilebilir. Literatürde daha sık olarak esnek ligand ve sabit reseptör tercihi ile yapılan moleküler kenetleme çalışmalarında reseptör dinamiği göz ardı edilmektedir. Günümüzde reseptöre kısmi esneklik tanıyan ancak daha fazla hesaplama süresine mal olan indüklenmiş uyum yaklaşımı ile daha iyi kestirimler yapılabilmektedir (123, 124).

## 2.5. (Arilalkil)azol Yapısındaki Oksim Esterleri

(Arilalkil)azol yapısı taşıyan oksim esterlerinin sentezi uygun ariletanon türevinden başlayarak Şekil 2.22.'de gösterilen sentez şemasına göre yapılır. Tez kapsamındaki bileşiklerimiz aril grubu olarak fenil halkası, ara zincirde oksim ester yapısı ve azol grubu olarak imidazol halkası taşıdığından sentez yönteminin akışı asetofenonun bromlanması (fenaçil bromürün eldesi), imidazol halkasının 2-bromo-1-feniletanon ile N-alkilasyonu, oksim türevinin sentezi ve uygun karboksilik asitlerle oksim esterlerinin hazırlanması şeklindedir.

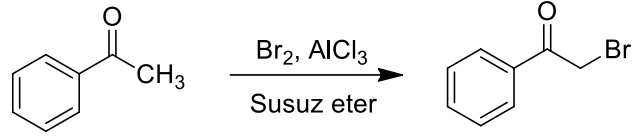


**Şekil 2.22.** (Arilalkil)azol yapısı taşıyan oksim esterlerinin genel sentezi.

### 2.5.1. Asetofenonun bromlanması (Fenaçil bromür eldesi)

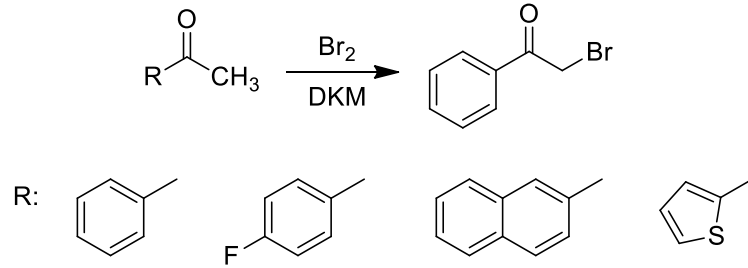
(Arilalkil)azol yapısı taşıyan oksim esterlerinin sentezlerinde ilk basamak, uygun ariletanon türevinin  $\alpha$ -konumundan halojenasyonudur. Literatürde ariletanon türevleri için çeşitli bromlama ve klorlama yöntemleri bildirilmiştir.

1-Feniletanonun (asetofenonun) susuz eter içinde katalizör olarak alüminyum klorür varlığında bromlanmasıyla fenaçil bromür elde edilmiştir (125-127) (Şekil 2.23.). Reaksiyonda çözücü olarak eter yerine karbontetraklorür kullanıldığında verim azalmakta, katalizör kullanılmadığında ise reaksiyon süresi uzamaktadır (125).



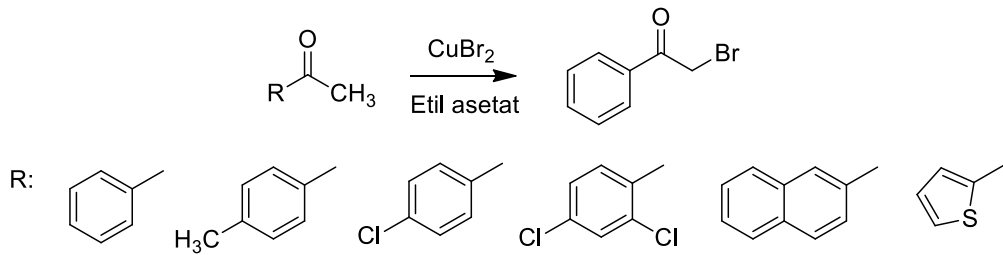
**Şekil 2.23.** Asetofenonun bromlanmasıyla fenaçil bromür eldesi.

Günter ve ark. (128) çeşitli ariletanon türevlerini diklorometan (DKM) içinde katalizör kullanmadan doğrudan bromla muamele ederek, yarım saatte bromlamıştır (Şekil 2.24.).



**Şekil 2.24.** Çeşitli ariletanon türevlerinin doğrudan bromlanması.

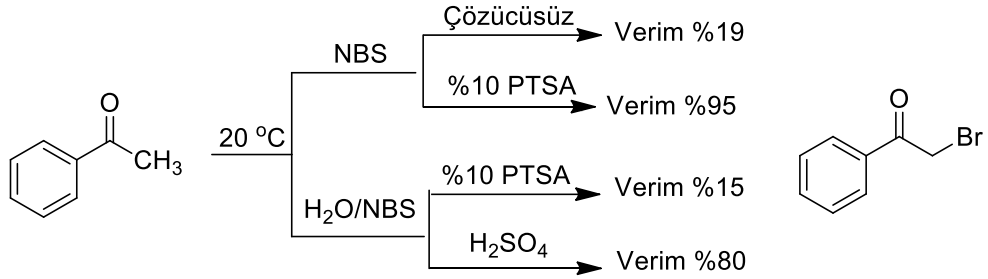
Aeluri ve ark. (129) ariletanon türevlerinin bromlanmasında bakır bromür kullanmış; etil asetat içinde yürütülen reaksiyonların yüksek verimle yürüdüğünü bildirmişlerdir (Şekil 2.25.).



**Şekil 2.25.** Çeşitli ariletanon türevlerinin bakır bromür ile bromlanması.

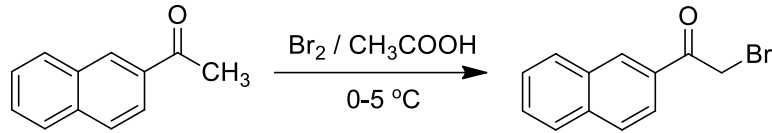
Yan zincirin seçici olarak bromlanmasında sıklıkla kullanılan reaktiflerden biri de N-bromosüksinimittir (NBS). Pravst ve ark. (130) asetofenonu NBS ile oda sıcaklığında çözücü kullanmadan bromladıklarında 24 saatte %19 verimle, NBS ile birlikte katalitik miktarlarda (%2 mol ve %10 mol) p-toluensülfonik asit (PTSA) kullandıklarında 3 saatte sırasıyla %85 ve %95 verimle fenaçil bromür elde

etmişlerdir. Aynı reaksiyon sulu ortamda % 10 PTSA ile % 15 verimle, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile % 80 verimle yürümektedir (Şekil 2.26.).



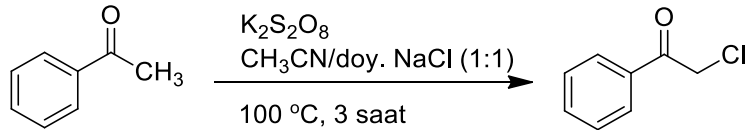
**Şekil 2.26.** Asetofenonun NBS ile bromlanması.

Immediata ve Day (131), 2-naftiletanonun glasiyel asetik asitteki çözeltisine bromun glasiyel asetik asitteki çözeltisini ekledikten sonra, reaksiyon karışımını buzlu suya döküp, oda sıcaklığında bir gece karıştırarak 2-bromo-1-(2-naftil)etanonu elde etmişlerdir (verim: %73-80) (Şekil 2.27.).



**Şekil 2.27.** Immediata ve Day'in (131) yöntemine göre 2-bromo-1-(2-naftil)etanonun sentezi.

Gu ve ark. (132) asetofenonu asetonitril ve doymuş sodyum klorür çözeltisi karışımında, oksidasyon ajanı potasyum persülfatı kullanarak  $\alpha$ - konumundan klorlamıştır (Şekil 2.28.).

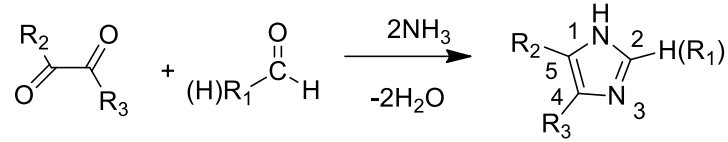


**Şekil 2.28.** Asetofenondan oksidatif klorlama yöntemi ile fenaçil klorür sentezi.

## 2.5.2. İmidazolün 2-Halojenoariletanon Türevleri ile N-Alkilasyonu

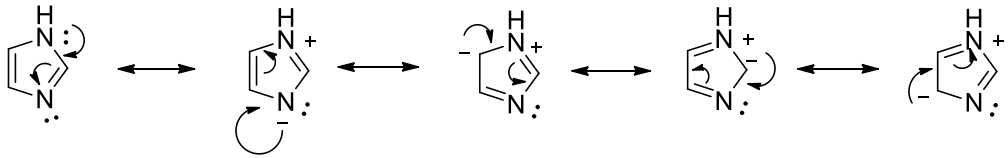
### İmidazol

1858 yılında Debus (133) tarafından glioksal ve formaldehitin amonyak içinde reaksiyona sokulmasıyla elde edilen imidazol, "glioksalin" adıyla da bilinir (Şekil 2.29.). Histidin ve histamin gibi biyolojik moleküllerin yapısında bulunan, sulu çözeltisi hafif bazik özellik gösteren, beş üyeli, 1,3-diazol yapısında aromatik heterosiklik bir bileşiktir.



Şekil 2.29. İmidazolün sentezi.

İmidazolün N-1 konumunda bulunan azot atomu taşıdığı hidrojen nedeniyle hafif asidiktir özelliktedir;  $pK_a$  değeri 14.5 olup, alkollerden biraz daha asidiktir. N-3 konumunda yer alan azot atomu ise üzerindeki serbest elektron çiftleri nedeniyle halkaya bazik özellik kazandırır ve alkil halojenürlerin kullanıldığı N-alkilasyon reaksiyonları N-3 konumundan yürür. İmidazolün N-3 konumundan protonlanmasıyla oluşan konjüge asidin  $pK_a$  değeri yaklaşık 7 civarında olup, piridinden altı kat daha baziktir (134) (Şekil 2.30.).

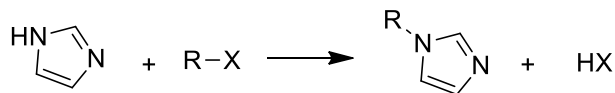


Şekil 2.30. İmidazol halkasının sınır şekilleri.

### İmidazolün Alkil Halojenürlerle N-alkilasyonu

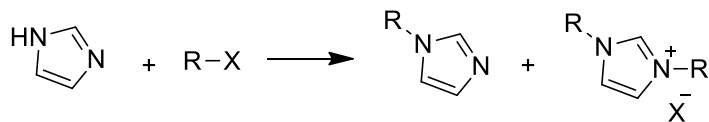
İyi bir nükleofil olan imidazol alkil halojenürlerle bazik ortamda kolaylıkla N-alkilasyon reaksiyonuna girer. Reaksiyon sonunda oluşan HX'i ortamdan

uzaklaştırmak için baz olarak imidazolün fazlası veya sodyum hidroksit gibi bazlar kullanılır (135) (Şekil 2.31.).



**Şekil 2.31.** İmidazolün alkil halojenürlerle N-alkilasyon reaksiyonu.

İmidazolün alkil halojenürlerle N-alkilasyonu, alkil halojenürlerin sentezinin kolay olması ve N-alkilasyonun yumuşak koşullarda yürümesi nedeniyle yaygın kullanılır. Bununla birlikte yan ürün olarak 1,3-disübstitüe imidazolyum tuzlarının oluşması ve 1-sübstitüe imidazol türevinin saflaştırılmasında karşılaşılan zorluklar nedeniyle reaksiyon verimleri düşük olabilir. Özellikle reaktivitesi çok yüksek olan halojenürler için, yan ürün olan imidazolyum tuzlarının artması nedeniyle, bu reaksiyon uygun değildir. Yan reaksiyonları önleyebilmek amacıyla, imidazolün aşırısının kullanılması (136), kuvvetli bir bazın eklenmesi veya imidazolün alkali metal tuzlarının kullanılması önerilmektedir (137) (Şekil 2.32).



**Şekil 2.32.** İmidazolün alkil halojenürlerle N-alkilasyon reaksiyonunda yan ürün oluşumu.

1969 yılında Godefroi ve ark. (138) 2-(1-imidazolil)asetofenon türevlerinin sentezi için iki farklı yöntem uygulamışlardır. Oda sıcaklığında yürütülen birinci yöntemde, uygun aril bromoalkil ketonlar imidazolün aşırısı ile dimetilformamit (DMF) veya asetonitril içinde reaksiyona sokulmuştur. Diğer yöntemde ise, asetofenonun dioksan-eter karışımında bromlanmasını takiben reaksiyon ortamına imidazolün aşırısı eklenmiştir.

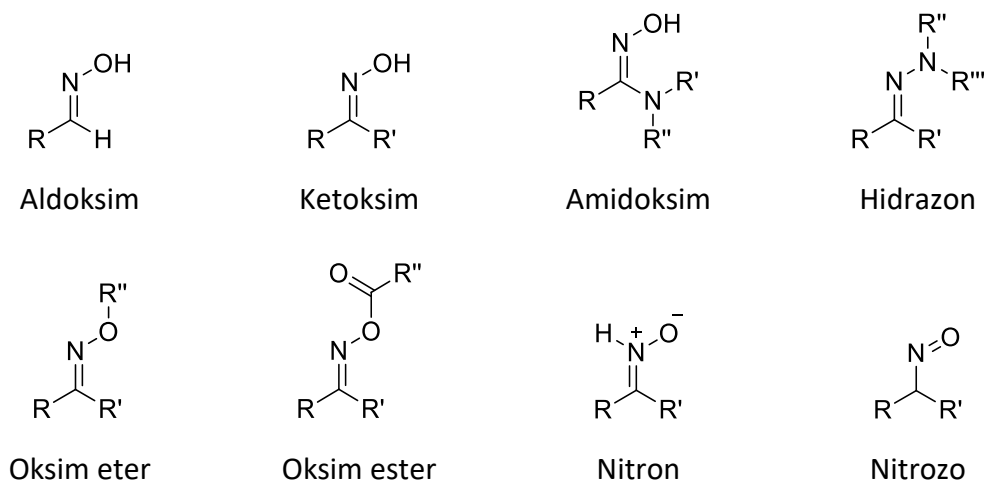
Nardi ve ark. (139) imidazolün uygun fenaçil bromürlerle DMF içinde açilasyon reaksiyonunda oluşan ürünlerin çözünürlüklerinin farklı olduğunu, çözünürlüğü düşük olan ürünün 1,3-bis(1-feniletanon-2-il)imidazolium olduğunu bildirmiştir.



İmidazolün fenaçil bromürlerle N-alkilasyon reaksiyonlarında çözücü olarak DMF (140-142) dışında asetonytril veya etilasetat (143), aseton (144, 145), DKM (146), metanol (147) ve tetrahidrofuran (THF) (148-150) kullanılmıştır.

### 2.5.3. Oksimler

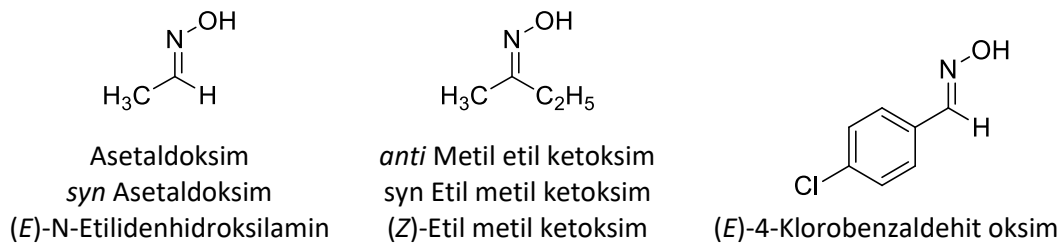
Oksimler yapılarında karbon azot çifte bağı ile azota bağlı bir hidroksil grubu taşıyan aldehit veya keton türevi bileşiklerdir. Aldehit veya ketonların hidroksilamin hidroklorür ile kondenzasyon reaksiyonundan elde edilirler. Oksim ismi oksi-imin (C=NOH) kelimesinin kısaltılmasıyla oluşturulmuştur. Aldehitlerden türetilen oksimlere aldoksim, ketonlardan türetilen oksimlere ise ketoksim adı verilir (151). Oksim yapısı üzerindeki bazı grupların değiştirilmesiyle amidoksim, hidrazon, oksim eter, oksim ester, nitron ve nitrozo gibi oksimlerin yapısal izomerleri elde edilir (Şekil 2.33).



Şekil 2.33. Oksimler ve yapısal izomerleri.

Oksimler yapılarında bulunan karbon azot çifte bağı (C=N) nedeniyle geometrik izomerizm gösterirler. Geometrik izomerlerin isimlendirilmesinde, çifte bağı yer aldığı atomlara bağlı grupların birbirlerine göre konumlarını belirtmek amacıyla kullanılan *syn* ve *anti* isimlendirmesi veya *Cahn-Ingold-Prelog* sistemine göre *E/Z* terminolojisi kullanılır. Aldoksimlerin *syn* ve *anti* isimlendirmesinde, hidrojen ve

oksijenin aynı tarafta olduğu izomer *syn*, farklı tarafta olduğu izomer *anti* ön eki ile belirtilir. Ketoksimlerde ise R ve R' gruplarından önce bildirilenin oksijen ile aynı tarafta olup olmamasına göre *syn* veya *anti* ön eki seçilir. *Cahn-Ingold-Prelog* sisteminde çifte bağın etrafındaki gruplar büyüklük önceliğine göre sıralanır; karbon atomuna bağlı gruplardan öncelikli olan büyük grup ile hidroksil grubunun farklı taraflarda olduğu oksimler için *E* (*entgegen*), diğerleri için *Z* (*zusammen*) ön eki kullanılır. Oksim esterlerin isimlendirilmesinde de aynı kural uygulanır. Ön ek olarak kullanılan *E* ve *Z* harfleri bileşiğin isminden önce parantez içinde italik olarak yazılır. Bu kurallar oksim eter ve esterlerinin isimlendirilmesinde de geçerlidir (151) (Şekil 2.34.).



**Şekil 2.34.** Oksim bileşiklerinin isimlendirilmesine örnekler.

*E* ve *Z* izomerleri farklı fiziksel, kimyasal ve sterik özelliklere sahiptirler ve klasik yöntemlerle ayrılabilirler. Örneğin *E/Z* izomerlerinin çözünürlükleri, erime ve kaynama dereceleri, hidrojen bağı yapma yetenekleri birbirinden farklıdır (151, 152). İzomerlerin ayırımında fraksiyonlu kristalizasyon, çöktürme, distilasyon gibi yöntemlerin yanı sıra preparatif ince tabaka kromatografisi ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) gibi kromatografik yöntemlerden yararlanır (152-156). Karakurt ve ark. (51) *E/Z* karışımı halinde sentezini yaptıkları 1-(2-naftil)-2-(imidazol-1-il)etanon) O-etiloksimin hidroklorür tuzuna geçerken *E* ve *Z* izomerlerini ayırmıştır. Matlin ve ark. (155) bazı steroidal oksim türevlerini normal faz veya ters faz HPLC şartlarında *syn* ve *anti* izomerlerine ayırmışlar; izomerlerin elüsyon sırasının steroidal oksimin yapısına ve stasyonere bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Oksimlerin *E* ve *Z* izomerleri sıcaklık, asit ve çözücü etkisiyle birbirlerine dönüşebilir (151, 152, 157, 158). Çözelti halinde bekletme süresi, kromatografi ve

tekrar kristallendirme gibi işlemler çözeltilerdeki izomer oranını değiştirebilir. Örneğin Matlin ve ark. (154) levonorgestrel asetat oksimin HPLC analizinde, taze hazırlanmış metanolde 65:35 olan *syn/anti* oranının, birkaç saat bekletme sonunda 40:60 olduğunu bildirmişlerdir.

*E/Z* izomerlerinin konfigürasyonlarının ve karışımdaki izomer oranlarının belirlenmesinde sıklıkla kullanılan yöntem  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisidir. Bu yöntemle karışım halindeki izomerlerin oranı da belirlenebilir. *E/Z* izomerlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında,  $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-$  grubuna doğrudan bağlı veya  $\alpha$ -pozisyonundaki karbon atomuna bağlı protonlardan birinin veya birkaçının kimyasal kayma değerleri farklıdır (141, 152, 156, 159). Oksim oksijeni ile aynı yöndeki hidrojenler daha fazla kimyasal kaymaya uğrar; ancak bu kimyasal kayma değerlerini bileşiğin yapısında bulunan aromatik grupların ve konformasyonel faktörlerin etkilediği unutulmamalıdır (160, 161). Bununla birlikte, bazı NMR kimyasal kaydırma reaktifleri kullanılarak izomerlerin teşhisi için yöntemler geliştirilebilir.

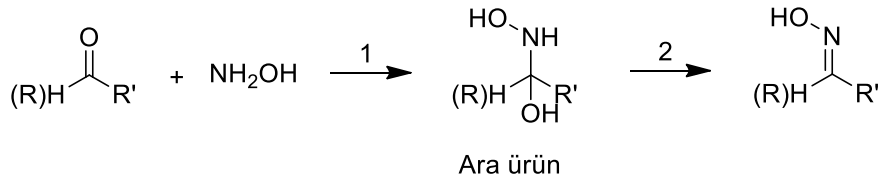
Ultraviyole (UV) spektroskopisi, HPLC ve gaz kromatografisi (GC) ve X-ışınları kristallografi tekniği de *E* ve *Z* izomerlerin tayininde kullanılan diğer yöntemlerdir. Kromatografik yöntemler, konfigürasyonların tayininde tek başına yeterli olmazken (162), X-ışınları kristallografi tekniği, bileşiğin üç boyutlu yapısını belirlediği için en önemli ve kesin sonucu veren yöntemdir. (151).

Oksimler inter- ve intramoleküler hidrojen bağı yapabilir. Katı halde bulduklarında genellikle intermoleküler, yapılarında  $\alpha$ -karbona bağlı hidroksil veya amin gruplarının bulunması durumunda ise intramoleküler hidrojen bağı yapabilirler. Oksimlerin intermoleküler bağı genellikle  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$  arasında olmakla beraber,  $\text{N}-\text{O}\cdots\text{H}$  arasında da olabilir (151).

Oksimler yapılarındaki hidroksil grubuna ait hidrojen atomunun asidik, azot atomunun zayıf bazik karakteri nedeniyle amfoterik bileşiklerdir. Bu özellikleri nedeniyle çok kuvvetli asit ve bazlarla tuz oluştururlar. Oksimlerin asidik karakteri bağlı olduğu molekülün yapısına göre farklılık gösterir. Alifatik oksimlerde alkil grubu büyüdükçe asitlik azalırken, oksim yapısına komşu bir karbonil grubunun varlığı asitliği

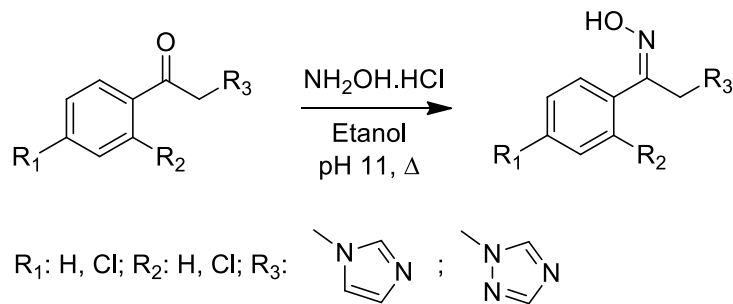
artırır. Aromatik yapıdaki oksimlerde, aromatik halkaya bağlı sübstitüentler de asitlik derecesini etkiler (151).

Oksimler uygun aldehit veya ketonların bazik ortamda, sıcakta hidroksilamin hidroklorür ile kondenzasyonu ile elde edilirler. İki basamakta yürüyen bu reaksiyonda ortamın pH değeri reaksiyon hızını etkiler. Asit ortamda birinci basamak yavaş, ikinci basamak hızlı yürür. Bunun sebebi, hidroksilaminin konjüge asidine dönüşmesi ve aldehit/ketonun karbonil grubuna saldırılamamasıdır. Ortamın pH'sı artırıldığında birinci basamak hızlanırken, asit katalizör gerektiren ikinci basamak yavaşlar (Şekil 2.35.). Bu nedenle pratikte uygulanan yöntemde, birinci basamak bazik ortamda yürütülür; daha sonra pH değeri 4'e düşürülür (162).



**Şekil 2.35.** Karbonil bileşiklerinin hidroksilamin ile verdiği iki basamaklı oksim reaksiyonu.

Baji ve ark. (141) keton yapısı taşıyan (arilalkil)azol türevlerini etanol içerisinde bazik ortamda (pH 11) hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyona sokarak, oksim türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.36.).

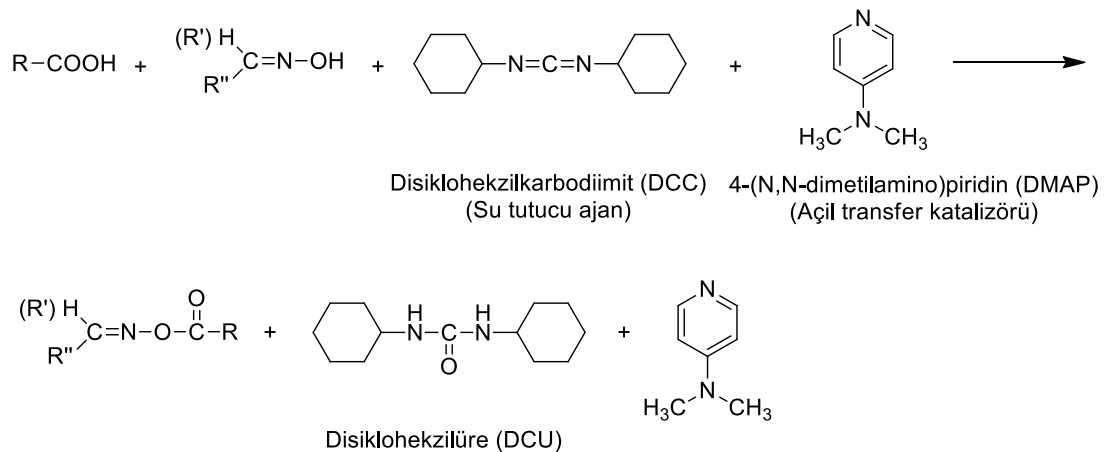


**Şekil 2.36.** Ketonların hidroksilamin hidroklorür ile oksim türevlerine dönüştürülmesi.

### 2.5.4. Oksim Esterleri

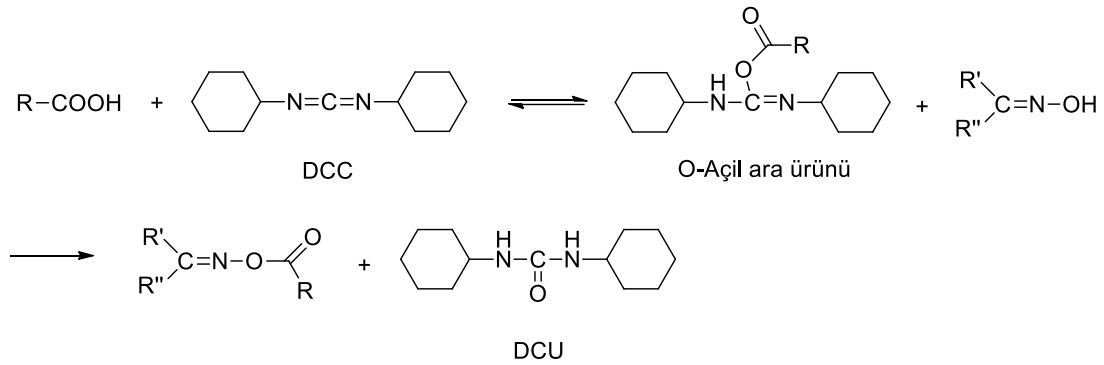
Oksim esterleri, oksim yapısındaki hidroksil grubunun hidrojeni ile herhangi bir açil grubunun yer değiştirmesi sonucunda meydana gelirler. Genellikle oksimlerin karboksilik asitler, asit anhidritler ve açil halojenürle esterleşme reaksiyonu sonucu elde edilirler.

Karboksilik asitlerin oksimlerle esterleştirilmesinde, alkollerle esterleştirilmesinde olduğu gibi, karboksilik asiti aktifleştirmek amacıyla bir açil transfer ajanının ve oluşan suyu ortamdan uzaklaştırmak için bir dehidrasyon ajanının kullanıldığı Steglich esterleşme reaksiyonundan yararlanır (163) (Şekil 2.37.). Bu reaksiyonda ester bağındaki oksijen oksimden, açığa çıkan suyun oksijeni ise karboksilik asitten gelir.



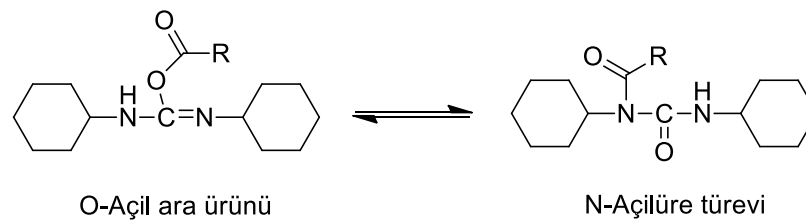
**Şekil 2.37.** Steglich esterleştirme reaksiyonu ile oksim esterlerinin sentezi.

Steglich esterleştirmesinde en çok tercih edilen dehidrasyon ajanı disikloheksilkarbodiimid (DCC)'dir. DCC karboksilik asite sübtitüe olarak, karboksilik asit molekülünden kolay ayrılan bir grubun oluşmasını sağlar. Reaksiyon sonunda DCC disikloheksilüreye (DCU) dönüşür. DCU'nun birçok organik veya sulu çözücüde çözünürlüğü çok düşük olduğundan reaksiyon ortamında çökmesi DCC'nin önemli bir avantajıdır (164) (Şekil 2.38).



**Şekil 2.38.** Ketoksimlerin karboksilik asitlerle DCC varlığında esterleştirilmesi.

DCC'nin bu olumlu özelliklerine karşılık, reaksiyon verimlerinin değişken olması ve O-açil ara ürününün 1,3-çevrilmesiyle yan ürün olan N-açilüre türevlerine dönüşmesi kullanımını kısıtlar (Şekil 2.39.). Oluşan N-açilüre yan ürünü sonuç ürünün saflaştırılmasında zorluklara neden olduğundan, bu yan reaksiyonu engellemek ve reaksiyon verimini artırmak için bir açil transfer bileşiği olan 4-(N,N-dimetilamino)piridin (DMAP), DCC ile beraber reaksiyon ortamına eklenir (165).

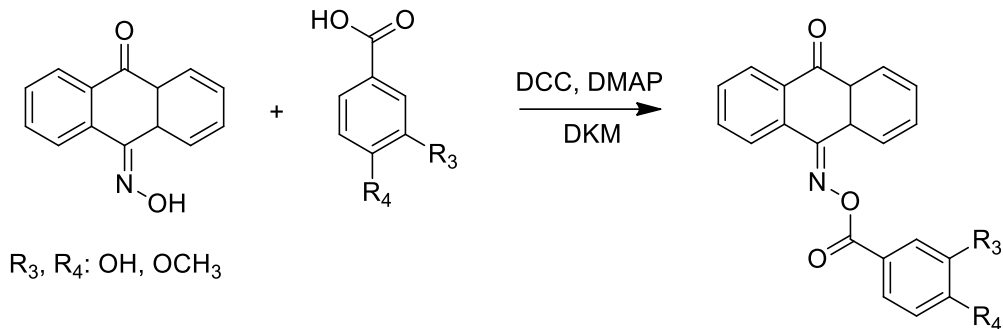


**Şekil 2.39.** Karboksilik asitlerin DCC varlığında esterleştirilmesinde oluşan O-açil ara ürünü ve 1,3-çevrilme ürünü N-açilüre türevi.

Literatürde DCC'ye alternatif olarak diizopropilkarbodiimit (DIC) ve N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimit hidroklorür (EDC) gibi diğer dehidrasyon ajanlarının kullanımına da rastlanılmaktadır (166). Açil transfer ajanı DMAP'e de alternatif olabilecek çok sayıda bileşik vardır. Bunlardan 1-hidroksibenzotriazol (HOBt) patlayıcı olması, N-hidroksisüksinimit yan ürün oluşturması nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptirler (167).

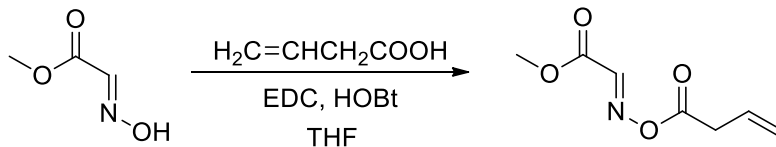
Surkau ve ark. (168), Steglich esterleşme reaksiyonunu uygulayarak, 10-hidroksiimino-10H-antrasen-9-onu DKM içerisinde, DCC ve DMAP varlığında, uygun

karboksilik asitlerle reaksiyona sokarak %33 verimle 10-(3-hidroksi-4-metoksibenzoiloksimino)-10*H*-antrasen-9-onu ve %17 verimle 10-(4-hidroksi-3-metoksibenzoiloksimino)-10*H*-antrasen-9-onu elde etmişlerdir (Şekil 2.40.).



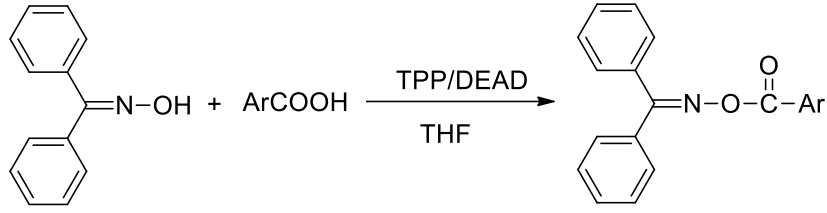
**Şekil 2.40.** Steglich esterleşme reaksiyonu ile oksim ester sentezine bir örnek.

Ritson ve ark. (169) metil glioksilat oksimi 3-butenoik asit ile oda sıcaklığında, THF içinde, HOBT ve EDC varlığında reaksiyona sokarak %44 verimle oksim ester türevini elde etmişlerdir (Şekil 2.41.).

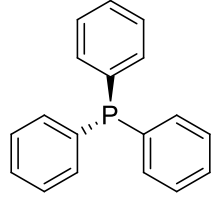


**Şekil 2.41.** EDC (dehidrasyon ajanı) ve HOBT (açıl transfer ajanı) ile oksim ester sentezi.

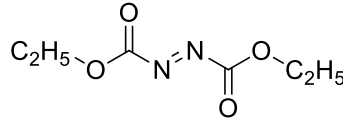
Bittner ve Grinberg (170), oksim esterlerinin sentezinde Mitsunobu reaksiyonundan yararlanarak, benzofenon oksimi aktiveleştirici ve su tutucu ajan olarak trifenilfosfin (TPP) ve dietil azodikarboksilat (DEAD) varlığında, THF içerisinde benzoik asit ve süstitüe benzoik asit türevleriyle reaksiyona sokarak oksim esterlerine dönüştürmüşlerdir (Şekil 2.42.).



Ar: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



Trifenilfosfin (TPP)

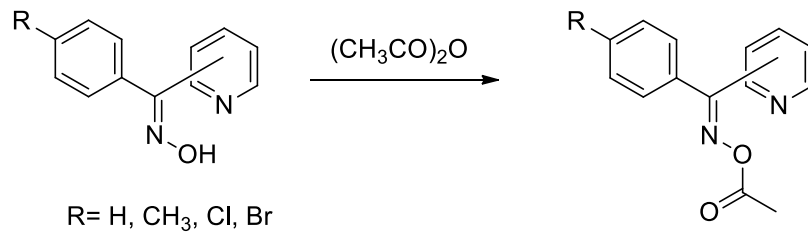


Dietil azodikarboksilat (DEAD)

**Şekil 2.42.** Mitsunobu reaksiyonu ile oksim esterlerinin sentezi.

Oksim esterlerinin sentezi ile ilgili bilinen en eski yöntem, oksimlerin asit anhidritlerin aşırısı ile reaksiyonudur. Asit anhidritlerle yapılan reaksiyonlar, asit anhidritlerin karboksilik asitlerden daha reaktif olmaları nedeniyle daha hızlı yürür ve reaksiyonda herhangi bir katalizör kullanılmaz. Reaksiyonda çözücü olarak asit anhidritlerin aşırısı kullanılabildiği gibi dietil eter, THF, etil asetat, benzen, hekzan gibi inert çözücüler de tercih edilmektedir.

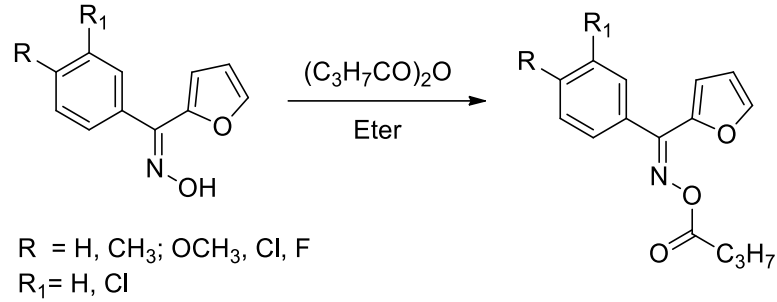
Massolini ve ark. (171) fenilpiridilketoksim-O-asetil türevlerinin sentezinde asetik anhidritin aşırısını çözücü olarak kullanmışlardır (Şekil 2.43.).



**Şekil 2.43.** Karboksilik asit anhidritleriyle çözücü kullanmadan oksim ester sentezi.

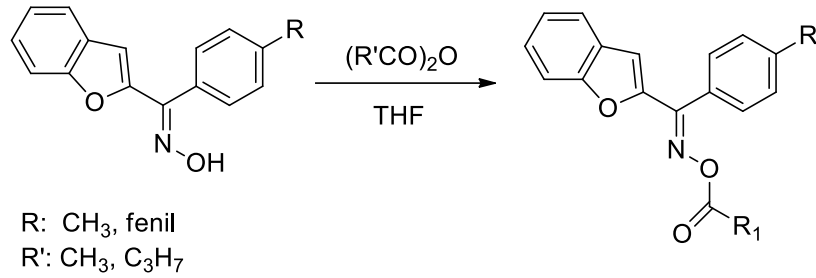
Aynı araştırmacılar, başka bir çalışmada ekimolar miktarda fenil(furan-2-il)metanonoksimi ve bütirik anhidriti dietil eter içerisinde reaksiyona sokarak bütirik asit esterlerini elde etmişlerdir (172) (Şekil 2.44.).





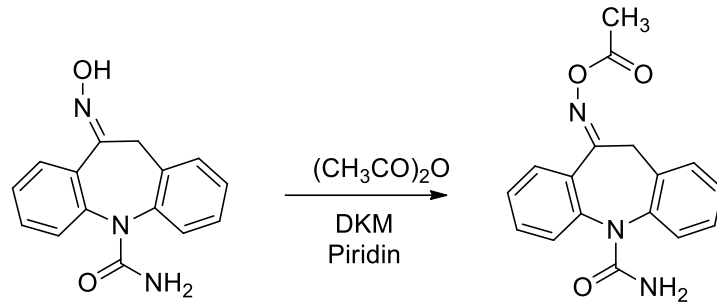
**Şekil 2.44.** Karboksilik asit anhidritleriyle çözücü kullanılarak oksim ester sentezi.

Demirayak ve ark. (173), çeşitli aril(2-benzofuril)ketoksimlerin THF'deki çözeltilerini, benzoik ve asetik anhidrit ile reaksiyona sokarak oksim esterlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.45.).



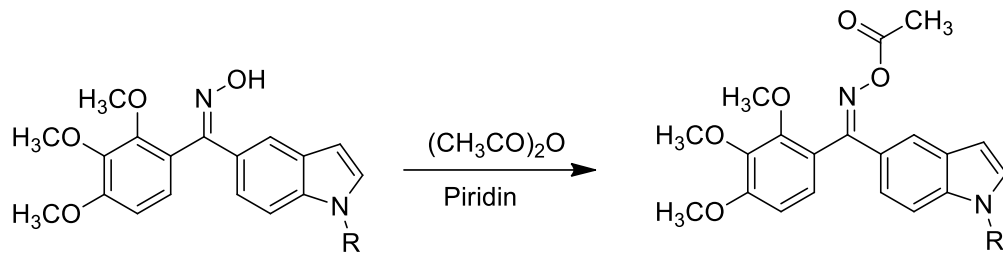
**Şekil 2.45.** Karboksilik asit anhidritleriyle çözücü olarak THF kullanılarak oksim ester sentezi.

Asit anhidritlerle yapılan reaksiyonlarda oksim yapısında sterik engelin söz konusu olduğu bazı durumlarda katalizör kullanılabilir. Örneğin Learmont ve ark. (174), oksakarbazepin oksimi asit anhidrit ile piridin varlığında, DKM içinde, oda sıcaklığında reaksiyona sokmuşlar ve metil esterini %85 gibi yüksek bir verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.46.).



**Şekil 2.46.** Asit anhidritlerle piridin katalizör kullanılarak yapılan oksim ester sentezi.

Álvarez ve ark. (175) da çalışmalarında piridini katalizör olarak kullanan bir diğer araştırma grubudur. Çeşitli oksimler ile piridin varlığında, asetik anhidritin, 2-4 saat süren tepkimesi sonucu (1H-indol-5-il)(2,3,4-trimetoksifenil)metanon O-asetil oksim türevlerini % 62-94 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.47.).



R: CH<sub>3</sub> (verim %62), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (verim %94)

**Şekil 2.47.** Asetik anhidritle piridin varlığında oksim ester sentezi.

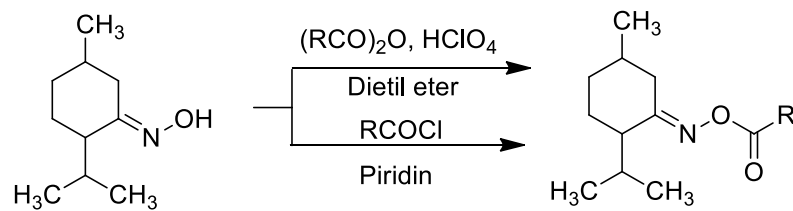
Oksim esterlerin sentezinde karboksilik asitlere kıyasla daha reaktif olan açıl halojenürler sıklıkla kullanılır. Bileşik üzerinde açıl halojenürler ile reaksiyon verecek oksim dışında başka bir fonksiyonel grup bulunmamalıdır (176). Açıl halojenürler içinde en çok açıl klorürler, daha az sıklıkla açıl bromürler kullanılır (177).

Reaksiyon aseton, asetonitril, eter, benzen, heksan, THF, DMF ve DKM gibi çözücülerin ve aromatik veya tersiyer aminler gibi nükleofilik katalizörlerin kullanıldığı nükleofilik süstitüsyon reaksiyonudur (178-181).

Nükleofilik katalizörler reaksiyon ortamında oluşan halojen asitlerini ortamdaki uzaklaştırarak, reaksiyonun geri dönmesini engeller. Nükleofilik katalizör olarak genellikle piridin, trietilamin, sodyum karbonat, potasyum karbonat, N-metilmorfolin

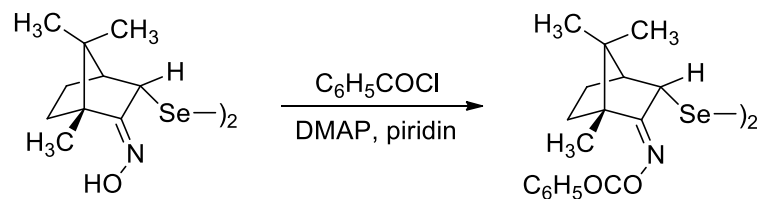
(NMM) ve DMAP'nin kullanılır; bunlardan NMM reaksiyon hızını en çok artıran katalizördür (182, 183). Reaksiyonlar 0°C'de yürümekle birlikte, uzun süren reaksiyonlar 0°C'de başlatılır ve oda sıcaklığında devam edilir (176, 184-187). Reaksiyon süresi genellikle 0.5-1 saattir. Ancak bazı trisiklik ketoksim ester türevlerinin sentezinde reaksiyon süresinin oda sıcaklığında 18 saate kadar uzadığı bildirilmiştir (181, 186, 188-190).

Piridin, oksim ester sentezlerinde nükleofilik katalizör olarak sıklıkla kullanılır. Örneğin Zhukovskaya ve ark. (187) menton oksimi çeşitli asit klorürlerle, piridin içerisinde veya asit anhidritlerle katalitik miktarda perklorik asit varlığında reaksiyona sokarak menton oksim esterlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.48).



**Şekil 2.48.** Menton oksimin karboksilik asit anhidriti veya asit halojenürle esterleştirilmesi.

Back ve ark. (191), di[(1R)-2-O-benzoiloksimo-endo-3-bornil]diselenür oksimin piridindeki çözeltisini, DMAP varlığında, benzoil klorür ile %88 verimle esterleştirmişler ve oksimin reaksiyon başlangıcındaki geometrik izomer oranının (*E/Z* 83:17) ester türevinde değişmediğini bildirmişlerdir (Şekil 2.49.).

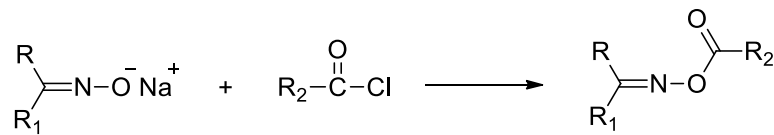


**Şekil 2.49.** Açıl halojenür, DMAP ve piridin varlığında oksim ester sentezi.

Asit halojenürler ile yapılan oksim ester sentez reaksiyonlarında genellikle bir baz katalizör kullanılmakla birlikte, katalizör kullanılmadan yapılan reaksiyonlar da vardır. Örneğin Kostochka ve ark. (192) tropanon 3-oksime esterlerinin sentezini

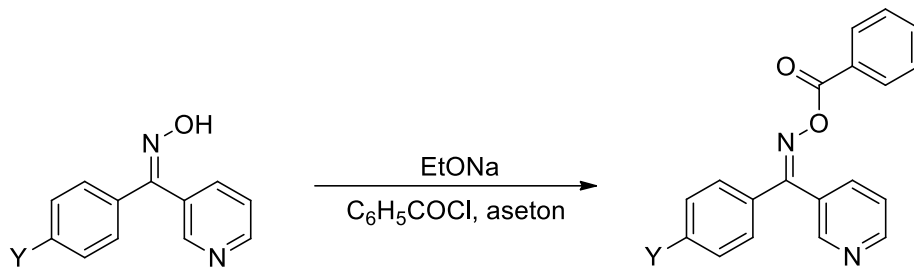
toluen içerisinde katalizörsüz veya katalizör olarak trietilamin (TEA) kullanarak yapmıştır.

Oksim esterlerinin sentezinde oksimatların açıl halojenür ile verdiği sübstitüsyon reaksiyonlarından da yararlanır. Bu yöntemde önce metalik sodyum, lityum hidrür veya sodyum hidrür kullanılarak oksimatlar hazırlanır. Bu yöntemin amacı, oksimin hidroksil grubundaki hidrojenin metal iyonu ile yer değiştirmesiyle iyonik bağ oluşturarak, açıl halojenürlerle olan reaksiyonu kolaylaştırmaktır (172) (Şekil 2.50.).



**Şekil 2.50.** Oksimat ve açıl halojenürle oksim ester sentezi.

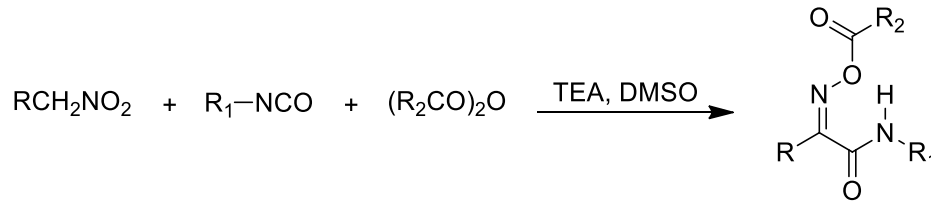
Massolini ve ark. (184, 193) benzofenon oksim ve fenilpiridilketoksimin etanoldeki çözeltilerini metalik sodyum ile muamele ederek sodyum oksimat bileşiklerini hazırlamışlar; oksimatların asetondaki çözeltilerine ekimolar miktarda benzoil klorür ilave ederek, benzofenon oksim ve fenilpiridilketoksimin fenil esterlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.51.).



**Şekil 2.51.** Oksimatlarla yapılan oksim ester sentezine bir örnek.

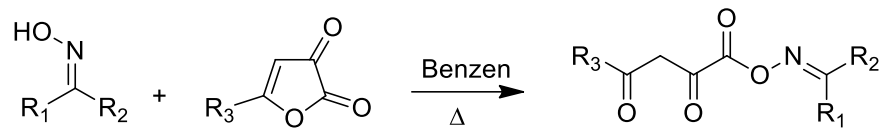
Oksim esterlerinin sentezinde nadiren kullanılan bir yöntem, nitro bileşiklerinin izosiyanatlarla reaksiyonudur. Dumestre ve ark. (194, 195), nitro bileşiklerini, izosiyanatlar ve açılasyon ajanları ile muamele ederek oksim esterlerini elde etmişlerdir. Açılasyon ajanı olarak asit anhidrit, katalizör olarak TEA kullanıldığında reaksiyonda tek ürün halinde  $\alpha$ -oksiminoamitler oluşur. Çok fazla

tercih edilmeyen bu yöntemde, reaksiyon hızı zamanla azaldığından, reaksiyon diğer yöntemlere göre daha uzun sürer (Şekil 2.52.).



**Şekil 2.52.** Oksim esterlerinin nitro bileşiklerinin izosiyanatlar ve karboksilik asit anhidriti ile reaksiyonundan elde edilmesi.

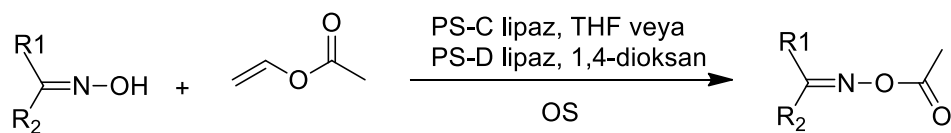
Yukarıda verilen yöntemlerin dışında, Nekrasov ve ark. (196), O-(arilpüruvoil)oksimlerin sentezinde dihidrofurandion türevlerini karbonil bileşiği olarak kullanmışlardır (Şekil 2.53.)



R<sub>1</sub>: H, alkil, aril; R<sub>2</sub> ve R<sub>3</sub>: aril

**Şekil 2.53.** Karbonil bileşiği olarak dihidrofurandion türevleri kullanarak oksim esterlerinin sentezi.

Salunkhe ve ark. (197) O-asetil aldoksim ve ketoksim esterlerinin sentezinde, *Pseudomonas cepacia* türü mikroorganizmalardan elde ettikleri enzimleri kullanmışlardır. Oksim türevi ile vinil asetatın, THF içerisindeki seramik partiküllü *Pseudomonas cepacia* lipaz (lipaz PS-C) veya 1,4-dioksan içerisindeki diatomid partiküllü *Pseudomonas cepacia* lipaz (lipaz PS-D) katalizörlüğünde, oda sıcaklığında, 10 saat süren reaksiyonu sonucunda oksim esterleri elde edilmiştir (Şekil 2.54.).



R<sub>1</sub>: CH<sub>3</sub>, fenil, *p*-metilfenil, *p*-nitrofenil

R<sub>2</sub>: H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, fenil

R<sub>1</sub> R<sub>2</sub>: (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>

**Şekil 2.54.** PS-C ve PS-D lipaz enzimleriyle katalizlenen oksim ester sentezi.

Chen ve ark. (198) amino asitlerden yola çıkarak papain ve lipaz enzimleri katalizörlüğünde yaptıkları peptit sentezi çalışmalarında ara ürün olarak oksim esterlerini sentezlemişlerdir.

Oksim esterlerinin sentezinde genellikle reaksiyonda kullanılan oksimin konfigürasyonu ile elde edilen oksim esterlerinin konfigürasyonu aynıdır (191).

Jeong ve ark. (190), aldoksim veya ketoksimlerin *E/Z* izomer karışımları benzoil klorür veya açil klorürlerle TEA varlığında açillendiğinde, sadece *E* izomerin oluştuğu, *Z* izomerin muhtemelen trietil amonyum hidroklorürün etkisiyle *E* izomere dönüştüğünü bildirmişlerdir.

Vermillion ve Hauser (199), *anti*-aldoksimlerin piridin içerisinde benzoil klorür ile reaksiyonunda muhtemelen öncelikle benzoil-*anti*-aldoksim oluştuğunu, izole edilemeyen bu ürünün kısmen nitrile parçalandığını, kısmen de benzoil-*syn*-aldoksime izomerize olduğunu tespit etmişler ve bu 2 ürünü birlikte izole etmişlerdir. *syn*-Aldoksimlerin benzoil klorür ile piridin içinde reaksiyonunda yüksek verimle oluşan benzoil-*syn*-aldoksim, bekleme ile nitril türevine dönüşür. *anti*-Aldoksimler hidrojen klorür ile doyurulmuş piridinde benzoillendiğinde yüksek verimle benzoil-*syn*-türevi elde edilirken, TEA varlığında yapılan benzoilleme reaksiyonunda *syn*-türevinin oluşmadığı, ürünün nitril olduğu bildirilmiştir.

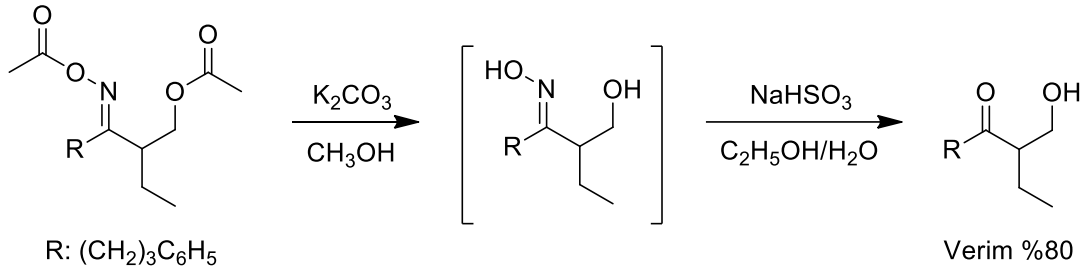
### **Oksim Esterlerinin Kimyasal Özellikleri**

Oksim esterleri yapılarındaki karbon-azot çifte bağı (C=N) üzerinden yürüyen hidroliz, redüksiyon ve katım reaksiyonları verirler. Açillenmiş *anti* formu baz hidrolizi ile nitrile dönüşürken, *sin* formu oksimleri meydana getirir.

#### **a. Hidroliz Reaksiyonları**

Ketoksim esterleri, asidik veya bazik çözeltilerde hidroliz olarak oksim ve asite dönüşürler. Neufeldt ve Sanford (200), tek kap sentez yöntemi uygulayarak, *O*-asetil oksim türevinin asetil gruplarını potasyum karbonat katalizli metanoliz ile kantitatif

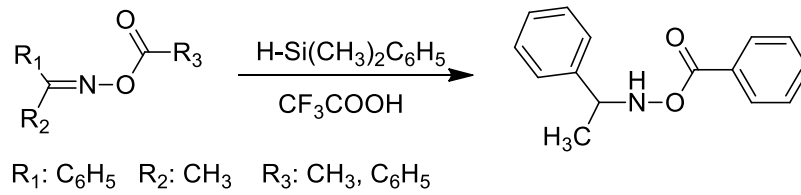
verimle oksim türevine dönüştürdükten sonra, sulu etanol ve sodyum bisülfid ilavesiyle %80 verimle keton türevini elde etmişlerdir (Şekil 2.55.).



Şekil 2.55. O-asetil oksim türevinden keton elde edilmesi.

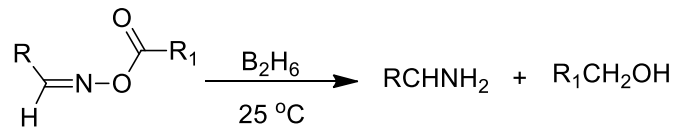
### b. Redüksiyon Reaksiyonları

Fujita ve Hiyaama (201), oksim esterlerinin karbon-azot çifte bağını trifloroasetik asit ve dimetilfenilsilan varlığında, oda sıcaklığında amin grubuna redüklemişlerdir (Şekil 2.56.).



Şekil 2.56. Oksim esterlerinde karbon-azot çifte bağının redüksiyonu.

Oksim esterleri diboran ile aminlere yüksek verimlerle redüklenir (202). Örneğin *O*-(*p*-nitrobenzoil) sikloheksanon oksim, diboranla redüklendiğinde %68 verimle sikloheksilamin ve %80,60 verimle *p*-nitrobenzil alkol elde edilmiştir (Şekil 2.57.).

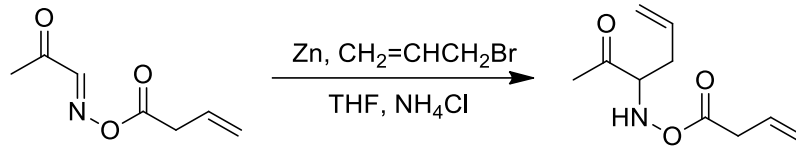


R: sikloheksil-  
R<sub>1</sub>: CH<sub>3</sub> veya *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

Şekil 2.57. Oksim esterlerinin diboranla redüksiyonu.

### c. Katım Reaksiyonları

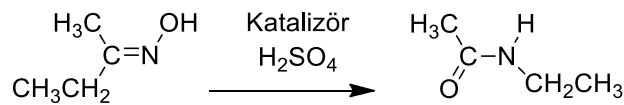
Oksim ester yapısındaki karbon-azot çifte bağına çeşitli gruplar katılabilir. Ritson ve ark. (169) O-büt-3-enoil metil gliksilat oksim esterin amonyum klorürdeki çözeltisinin allilbromürün THF içindeki çözeltisi ile verdiği katım reaksiyonu sonucu metil 3-[(but-3-enoiloksi)amino]heks-5-en-2-onu elde etmişlerdir (Şekil 2.58.).



Şekil 2.58. Oksim esterlerde karbon-azot çifte bağına allil bromür katımı.

### d. Çevrilme Reaksiyonları

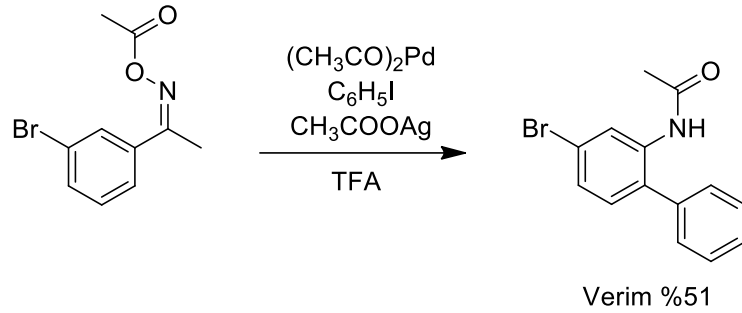
Oksimler Beckmann çevrilmesi ile sübstitüe amitlere, siklik oksimler ve haloiminler ise laktamlara dönüşür (203-205). Beckmann çevrilmesi asit katalizli olmakla birlikte, reaksiyonu başlatmak için tosil klorür, tiyonil klorür, fosfor pentaklorür, fosfor pentaoksit, TEA, sodyum hidroksit ve trimetil iyodür gibi bileşiklere gerek duyulur. Bu bileşikler hidroksil grubunu ester yapısına dönüştürerek ayrılmasını sağlar. Beckmann çevrilmesi stereospesifik bir reaksiyondur. Genellikle hidroksil grubuna *trans* konumda olan grup göç eder (204) (Şekil 2.59.).



Şekil 2.59. Beckmann çevrilmesi ile oksimlerden amit elde edilmesi.

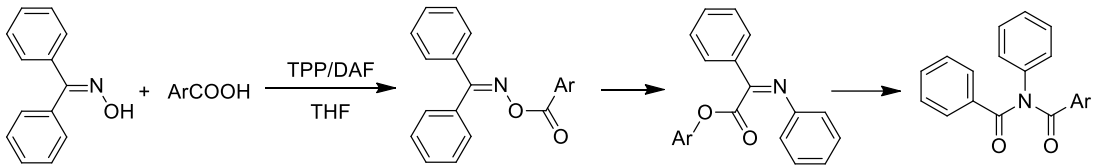
Oksim esterleri de oksimler gibi Beckmann çevrilmesi ile amitleri verirler. Neufeldt ve Sanford (200), O-asetil oksim türevinin paladyum asetat katalizörlüğünde, gümüş asetat ve iyodobenzen varlığında, C-H arilleme koşullarında *in situ* Beckmann çevrilmesine uğrayarak asetamit türevine dönüştüğünü bildirmişlerdir (Şekil 2.60.).





**Şekil 2.60.** O-Asetil oksimlerde paladyum katalizli C-H arilasyonda in situ Beckmann çevrilmesi ile amin oluşumu.

Bittner ve Grinberg (170) benzofenon oksimin TPP ve dietil azodiformat (DAF) varlığında karboksilik asitlerle verdiği O-açıl türevlerinin kendiliğinden Beckmann çevrilmesine uğrayarak diaçilanilin bileşiklerine dönüştüğünü bildirmiştir. Bu reaksiyon THF gibi aprotik solvanda, zayıf asidik koşullarda ve 0 °C'de yürür (Şekil 2.61.).

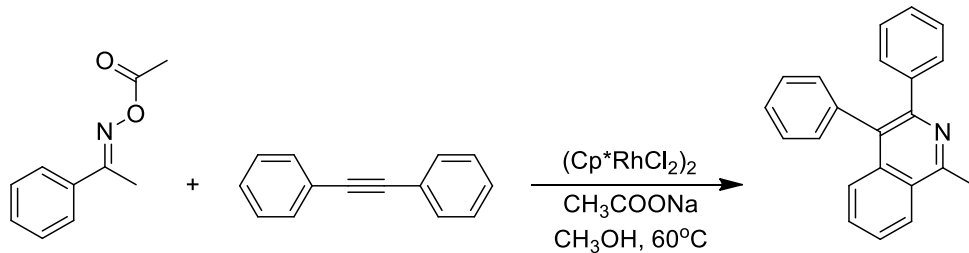


**Şekil 2.61.** Benzofenon oksimden diaçilanilin türevinin oluşumu.

### e. Halka Kapama Reaksiyonları

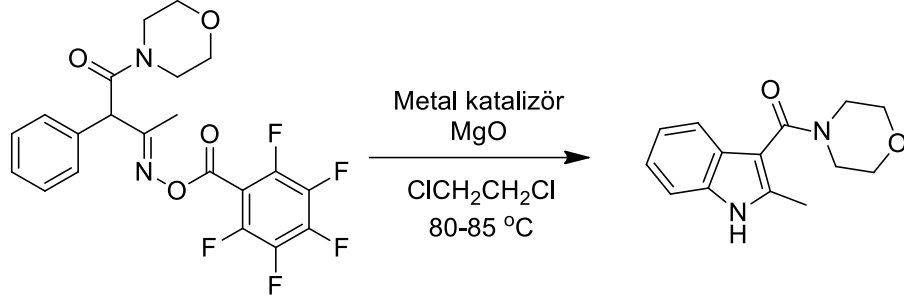
Oksim türevleri organik kimyada çeşitli heterosiklik halkaların sentezinde hareket maddesi olarak sıklıkla kullanılırlar. Bu reaksiyonların büyük bir kısmı çifte bağa katım reaksiyonlarıdır.

Too ve ark. (206), asetofenon O-asetiloksim türevlerinin metanol içerisinde, sodyum asetat varlığında rodyum tuzlarının katalizörlüğünde 1,2-difeniletin ile reaksiyonundan izokinolin türevi bileşiklerin elde edildiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.62.).



**Şekil 2.62.** Asetofenon O-asetiloksim ve 1,2-difeniletinden hareketle izokinolin halkasının kapatılması.

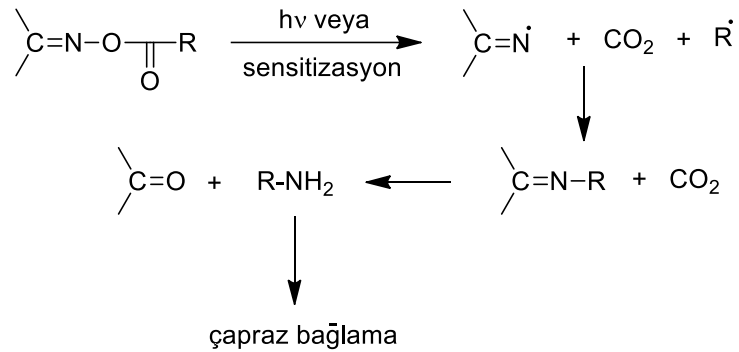
Chiba ve ark. (181), O-pentaflorobenzoil oksimlerin 1,2-dikloroetan içerisinde, magnezyum oksit varlığında,  $Rh_2(OCOCF_3)_4$ ,  $Rh_2(OCOC_3F_7)_4$ ,  $PdCl_2(MeCN)_2$  ve  $PdBr_2$  gibi çeşitli metal katalizörler yardımıyla yapılan halka kapatma reaksiyonundan 2,3-disübstitüe indol bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 2.63.).



**Şekil 2.63.** O-Pentaflorobenzoil oksimlerden metal katalizör kullanarak 2,3-disübstitüe indol halkasının kapatılması.

#### f. Radikalik Reaksiyonlar

Oksim esterler, UV ışınları ile fotokimyasal olarak uyarıldıklarında bağ kırılmasıyla iminil radikali ve N-sübstitüe ketiminleri oluştururlar. Ketiminlerden oluşan amin türevleri üzerinden çapraz bağlama reaksiyonları yapılır. Dolayısıyla oksim esterleri UV ışığı ile başlatılan termal çapraz bağlama denemelerinde aminleri oluşturmak için yararlı bileşiklerdir (207) (Şekil 2.64.).



**Şekil 2.64.** Oksim esterlerinin UV ışınları ile fotokimyasal uyarılmaları sonucu oluşan ürünler.

## Oksim Esterlerinin Spektral Özellikleri

### a. IR Spektrumları

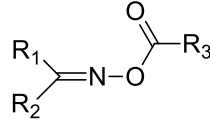
Oksim esterlerinin IR spektrumları incelendiğinde, oksimlerde görülen O-H titreşimlerine ait bant ( $3600-2700\text{ cm}^{-1}$ , yayvan), O-H grubundaki hidrojenin açıl grubu ile yer değiştirmesinden nedeniyle oksim ester türevlerinde görülmez. Oksim ester türevlerinde C=N, C-O ve C=O gerilme titreşimlerine ait bantlar gözlenir (208). C=N gerilim titreşimleri  $1690-1500\text{ cm}^{-1}$  de görülür ve şiddeti C=C gerilim titreşimlerinden daha fazladır. C=O gerilim titreşimlerine ait şiddetli bantlar ise  $1720-1800\text{ cm}^{-1}$ 'de, C-O gerilim titreşimlerine ait bantlar  $1150-1000\text{ cm}^{-1}$ 'de, N-O gerilme titreşimlerine ait bantlar ise  $1005-920\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenir (208, 209).

Oksim esterlerinin izomerlerinin IR spektrumlarında, izomerlerin farklı fiziksel özellikleri ve hidrojen bağı yapmaları nedeniyle farklılıklar görülebilir (210).

### b. NMR Spektrumları

Oksimlerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, genellikle 7-13 ppm arasında gözlenen hidroksil protonuna ait pik, konsantrasyona, çözücüye ve sıcaklığa bağlı olarak görülmeyebilir veya 11-13 ppm'e kadar kayabilir (141, 208). Oksimlerde görülen hidroksil protonuna ait pikin oksim esterlerde görülmemesi, oksimlerin ester türevine dönüştüğünü gösteren en önemli spektral verilerden biridir.

$^1\text{H-NMR}$  spektral verileri geometrik izomerlerin belirlenmesinde çok kullanılan yöntemdir. Oksim esterlerin *E* ve *Z* izomerlerinin tayininde  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında Şekil 2.65.'de gösterilen  $R_1$ ,  $R_2$  ve  $R_3$  gruplarına bağlı protonların kimyasal kayma değerlerindeki farklılıklardan yararlanılır (208). Ancak *E* veya *Z* izomere ait protonlardan hangisinin daha fazla kimyasal kaymaya uğrayacağı konusunda bir genelleme yapılamaz. Molekülün yapısına ve konfigürasyonuna göre -C=N-O- grubuna bağlı protonlar farklı kimyasal kaymaya uğrayabilir (211, 212). Örneğin; aromatik oksim türevlerinde aromatik grupla aynı tarafta olan proton, aromatik grubun elektronegativitesi (anizotropik etki) nedeniyle daha az gölgelenir ve daha düşük alana kayar.



**Şekil 2.65.**  $^1\text{H}$ -NMR spektroskopisi ile oksim esterlerinin *E/Z* izomerlerinin belirlenmesinde önemli gruplar.

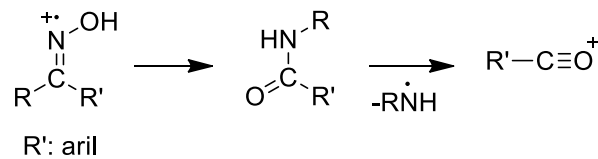
*E* ve *Z* izomerlere ait piklerin farklı kimyasal kayma değerlerinde gözleendiği durumlarda pik şiddetlerinden yararlanılarak *E/Z* izomerlerinin oranı hesaplanabilir. Kompleks yapılarda *E/Z* oranlarının belirlenmesinde kimyasal kaydırma reaktiflerinden yararlanılmaktadır (213, 214).

Oksim esterlerinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda 160-170 ppm civarında ester karboniline ait sinyalin gözlenmesi ester yapısını kanıtlar (215, 216).

### c. Kütle Spektrumları

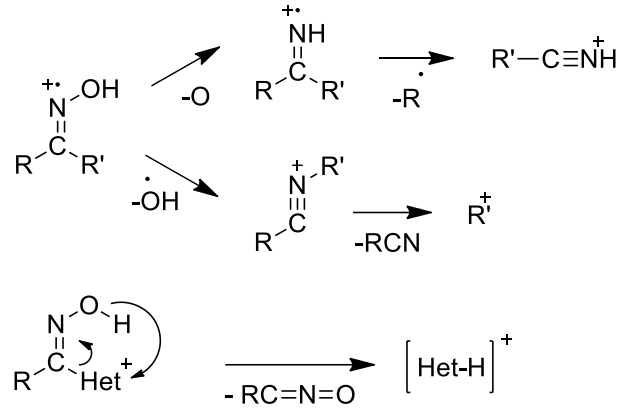
Oksimlerin elektron impakt yöntemiyle alınan kütle spektrumlarında moleküler iyon pikinin şiddeti, oksimin yapısında bulunan gruplara bağlı olarak değişkenlik gösterir. Genellikle düşük şiddette gözlenen moleküler iyon piki bazı durumlarda görülmeyebilir (217). Oksim esterlerin moleküler iyon piklerinin şiddeti oksimlerininkinden daha fazladır (191).

Ketoksimler gaz fazda Beckmann çevrilmesine uğrayarak amit türevini, amit yapısından amin grubunun ayrılmasıyla aroil katyonunu ( $\text{Ar-CO}^+$ ) oluştururlar (217) (Şekil 2.66.).



**Şekil 2.66.** Ketoksimlerin kütle spektrumunda gözlenen Beckmann çevrilmesi ile oluşan aroil katyonu.

Kallury ve Rao (217) arilheteroaril ketoksimlerin kütle spektrumunda oksijen ve hidroksil radikalının çıkışı ve oksim hidrojeninin heterosiklik halkaya göçü sonucu aşağıda gösterilen piklerin oluştuğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.67.).



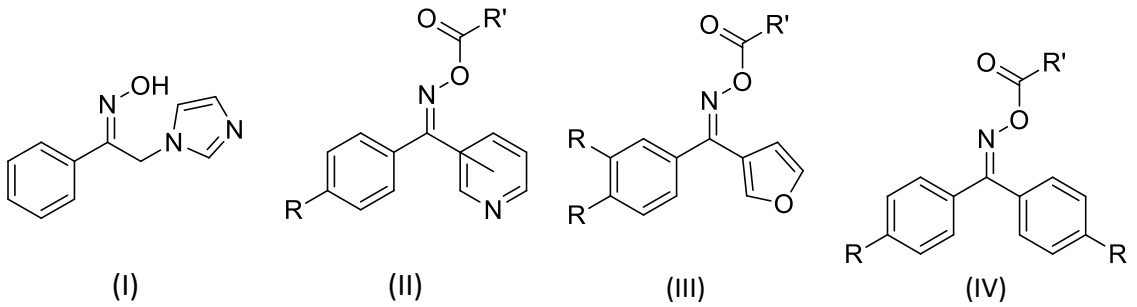
**Şekil 2.67.** Oksimlerin kütle spektrumlarında gözlenen parçalanma ürünleri.

### Oksim Esterlerinin Biyolojik Özellikleri

Oksim ester yapısı taşıyan bileşikler antimikrobiyal, antikonvülsan, analjezik-antienflamatuvar, antikanser ve herbisidal gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler.

#### a. Antimikrobiyal aktivite

Godefroi ve ark.'nın (138) imidazolil asetofenon oksimin (I) antifungal etkisini incelemesinden sonra, Massolini ve ark. (171) arilpiridil ketoksim esterleri (II) ile arilfuril ketoksim esterlerinin (III) (172) patojen funguslar üzerindeki etkilerini incelemişler ve ester türevlerinin aktivitesinin oksim türevine göre daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Massolini ve ark.'nın (184) yaptığı bir başka çalışmada benzofenon oksim esterlerinin (IV) fungal bitki patojenleri üzerindeki etkileri araştırılmış ve benzofenon oksimin O-asetil esterinin yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.68.).



**Şekil 2.68.** Antifungal etkili oksim ve oksim esterleri.

Selimoğlu (218), sentezini yaptığı 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(2-naftil)etanon oksimin benzoik asit ve süstitüe benzoik asit esterlerinin antibakteriyel ve antifungal etkilerini incelemiştir; bileşiklerden O-(2-metil)benzoil, O-(3-metoksi)benzoil ve O-(4-metoksi)benzoil esterlerinin *S. aureus*'a (MİK: 4-8 µg/mL), O-(2-metoksi)benzoil esterinin ise *C. albicans*'a (MİK 8 µg/mL) karşı etkili olduğunu bildirmiştir.

Sari ve ark. (219) azol antifungallerin genel yapılarını dikkate alarak tasarımını yaptıkları, 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol/1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim esterlerinin *Candida* türlerine karşı etkilerini incelemişler; bileşiklerden [2(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etiliden]amino benzoat hidroklorür ve [2(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etiliden]amino hekza-2,4-dienot hidroklorürün en güçlü antifungal etkiye sahip olduğunu ve biyofilm pozitif bir *C. albicans* suşunun oluşturduğu biyofilmleri amfoterisin B'ye kıyasla çok düşük konsantrasyonlarda inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Bozbey ve ark. (30) sentezini yaptıkları 1-(4-triflourometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim esterlerinin *Candida* türü funguslara karşı antifungal etkilerinin referans bileşik flukonazolden düşük olduğunu, en yüksek antibakteriyel aktiviteyi *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karşı 4 µg/mL MİK değeri ile 1-(4-triflorometilfenil)-2-(2*H*-imidazol-1-il)etanon O-4-*ter*-bütilbenzoil oksimin gösterdiğini tespit etmişlerdir.

### **b. Antikonvülsan aktivite**

Karakurt ve ark. (220) sentezini yaptıkları çeşitli 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(2-naftil)etanon oksim (nafimidon oksim) esterlerinin maksimal elektroşok (MES) ve subkütan metrazol (ScM) testleri ile antikonvülsan etkilerini, rotorod testi ile nörotoksitelerini incelemiştir; alkil ve arilalkil oksim esterlerinin aril oksim esterlerinden daha etkili olduğunu gözlemişlerdir. MES testinde, 0,5 saatte 30 mg/kg ve üzerindeki dozlarda koruyucu olan butanoil, pentanoil, 2-propilpentanoil, sinnamoil ve (4-okso-4-fenil)butanoil oksim esterlerinin en aktif türevler olduğunu, ScM testinde ise 4-klorobenzoil oksim esterinin 4 saatte çalışılan tüm dozlarda aktif olduğunu bildirmişlerdir.

Sari ve ark. (215, 216) N-[1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)](1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etiliden]hidroksilamin ester yapısında yeni (arilalkil)azol türevlerinin sentezini yaparak, National Institute of Health (NIH)'in Epilepsi Tedavi Tarama Programı (Epilepsy Therapy Screening Program, ETSP) 6Hz psikomotor, MES ve rotorod testleri ile farelerde antikonvülsan etkilerini incelemişlerdir. N-[1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etiliden]hidroksilamin ester türevlerinin 6Hz veya MES testinde benzer aktivite gösterdiğini, aktivite ve nörotoksisite birlikte değerlendirildiğinde 3-benzoilpropanoik asit ve 4-metilbenzoik asit esterlerinin öne çıkan bileşikler olduğunu belirtmişlerdir (215). Ayrıca triazol türevlerinin aktivitesinin ve toksisitesinin imidazol türevlerinden daha düşük olduğunu, N-[1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)etiliden]hidroksilamin esterlerinin çoğunun 6Hz ve MES testleri ile *in vivo* oluşturulan nöbetlere karşı koruyucu etki gösterdiğini, özellikle hekza-2,4-dienoik asit esterinin nörotoksisite göstermeden 100 mg/kg dozda aktif bulunduğunu bildirmişlerdir (216).

### c. Antikanser Aktivite

Álvarez ve ark. (175) , Z-(1-metil-1*H*-indol-5-il)(2,3,4-trimetoksifenil)metanon O-asetiloksimin HT-29 insan kolon adenokarsinomunda etkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı araştırma grubu bir diğer çalışmalarında (221) sentezi yapılan (2-naftil) (3,4,5-trimetoksifenil)metanon asetoksimin *E* izomerinin tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiğini ve kanser hücrelerine sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Dimmock ve ark. (188), siklik ariliden ketonların oksim ester türevlerinin 55 insan tümörüne karşı sitotoksik etkilerini incelemişler; birçok neoplastik hastalıkta etkili bulunan söz konusu bileşiklerin özellikle lösemide selektif toksisite gösterdiğini bulmuşlardır.

### d. Analjezik-Antiinflamatuvar Aktivite

Aboul-Enein ve ark. (189), sentezini yaptıkları bazı trisiklik ketoksimin esterlerinin analjezik aktivitelerini aspirin ve morfinle karşılaştırmışlar ve bileşiklerin

analjezik aktivitelerinin aspirinden daha yüksek, morfinden daha az olduğunu, en yüksek analjezik etkinin 2-bromofenil esterlerinde gözlemlendiğini belirtmişlerdir.

Kataoka ve ark. (222) çeşitli oksimlerin asetil esterlerinin siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerini inhibe ettiklerini bildirmişlerdir.

#### **e. Lokal anestezi Aktivite**

9-*ekso*-(Dialkilaminometil) ve 9-*endo*-(aralkil)-trisiklo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dekan-8-ketoksim ester türevlerinde lokal anestezi aktivite gözlemlenmiş; fenil esterinin lokal anestezi aktivitesinin referans bileşikler (ksilokain, stirokain ve prokain) kadar iyi olduğu açıklanmıştır (189).

#### **f. Herbisidal Aktivite**

3,7-Diklorokinolin-8-karboksilik asit aseton oksim türevinin *Galium aparine* bitkisi üzerinde herbisidal aktivite gösterdiği ve bu bileşiğin yulaf gibi tahıllara karşı zararlı etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (223) .



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Bileşiklerimizin sentezinde kullanılan başlangıç maddelerinden 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon ve 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim literatürde verilen yöntemlere göre tarafımızdan sentezlenmiştir (131, 141, 224, 225).

Çalışmalarımızda kullandığımız tüm kimyasal maddeler Merck, Sigma-Aldrich ve Fluka firmalarının ürünüdür.

##### 3.1.2. Başlangıç Maddelerinin Sentez Yöntemleri

###### 2-Bromo-1-feniletanon (Bileşik 2) (131)

50 mmol (6,00 g, 5,83 mL) asetofenonun (Bileşik 1) 50 mL asetik asitteki çözeltisi buz banyosunda karıştırılarak soğutulur ve üzerine üç damla hidrobromik asit eklenir. Reaksiyon karışımına 50 mmol (7,99 g, 2,57 mL) bromun 2,5 mL asetik asitle seyreltilmiş çözeltisi karıştırılarak damla damla ilave edilir. Brom ilavesi tamamlandıktan sonra 2 saat oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımı buzlu suya dökülür; oluşan çökelti süzülerek alınır, sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanır ve karanlıkta kurutulur. Metanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. E. d.: 46 °C.

###### 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon (Bileşik 3) (224)

30 mmol (2,04 g) imidazolün 2,5 mL DMF'deki çözeltisi buz banyosunda soğutulur ve üzerine 10 mmol (1,99 g) bileşik 2'nin 2,5 mL DMF'teki çözeltisi yavaş yavaş eklenir. Reaksiyon karışımı 2 saat buz banyosunda 1 gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buzlu suya dökülür. Çöken madde süzülür, kurutulur, etil asetat/etanol karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Erime derecesi: 109-10 °C.

### **2-(1H-İmidazol-1-il)-1-feniletanon oksim (Bileşik 4) (141)**

15 mmol (2,79 g) bileşik **3** ve 30 mmol (2,09 g) hidroksilamin hidroklorür 75 mL etanolde ısıtılarak çözülür ve 15 N sodyum hidroksit çözeltisi ile çözeltinin pH'sı 14'e ayarlanır. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtılır. Etanol vakumda uçurulur. Kalan artık suda çözülerek derişik hidroklorik asit çözeltisi ilavesiyle madde çökene kadar asitlendirilir (pH 5). Çökelti süzülerek alınır ve metanolden kristallendirilerek saflaştırılır. E. d.: 165 °C.

### **3.1.3. Sonuç Bileşiklerinin Sentezi**

#### **2-(1H-İmidazol-1-il)-1-feniletanon oksim esterler (Bileşik 5a-I) (225)**

5 mmol bileşik **4** (1,01 g) ve 5 mmol uygun karboksilik asidin kuru DKM içinde buz banyosunda hazırlanan süspansiyonuna, 5 mmol (1,03 g) DCC ve 0,34 mmol (0,042 g) DMAP'in kuru DKM'deki çözeltisi damla damla karıştırılarak eklenir. Yarım saat sonra, reaksiyon karışımının sıcaklığı oda sıcaklığına getirilir ve 6 saat karıştırılır. Çöken DCU süzülerek uzaklaştırılır. Süzüntü vakumda uçurulur. Kalan artık kuru dietil eter veya asetonda çözülür ve üzerine gaz hidroklorik asidin kuru dietil eterdeki doymuş çözeltisi eklenir. Hidroklorik asit tuzu halinde çöken madde, uygun çözücü/ çözücülerle yıkanır ve/veya kristallendirilerek saflaştırılır.

### **3.1.4. Analitik Yöntemler**

#### **Erime Derecesi Tayinleri**

Bileşiklerin erime dereceleri "*Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus*" erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

#### **İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller**

Başlangıç ve sonuç bileşiklerinin sentez reaksiyonlarının takibinde ve saflık kontrollerinde ince tabaka kromatografisi kullanılmıştır. Çalışmalarımızda, Kieselgel

60 F254 (Merck) hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır. Çözücü sistemleri ve belirteçlerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler Merck firmasının ürünleridir. Hareketli faz olarak, kloroform-metanol (90:10) çözücü sistemi kullanılmıştır. Çözücü sistemi kromatografi tankında oda sıcaklığında 24 saat bekletilerek, tankların çözücü buharı ile doymunluğu sağlanmıştır. Kieselgel 60 F254 (Merck) hazır plaklara sentez ürünleri ve başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş ve oda sıcaklığında 10 cm'lik sürüklenme sonunda  $R_f$  değerleri tayin edilmiştir. Kromatogramda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekeler UV ışığı (254 ve 366 nm) altında tespit edilmiştir.

### **3.1.5. Spektrometrik Yöntemler**

#### **IR Spektrumları**

Bileşik **5a-I**'nin IR spektrumları, İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş., İlko Argem Binası, Analitik Laboratuvarı'nda Bruker Alpha FTIR, 10047230 spektrofotometresinde, Azaltılmış Toplam Yansıma (Attenuated Total Reflectance) aparatı (MIRacle™ PIKE Technologies) kullanılarak, çinko selenit kristal yardımıyla alınmış ve dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden değerlendirilmiştir.

#### **$^1\text{H-NMR}$ Spektrumları**

Bileşik **5a-I**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda, dimetilsülfoksit- $\text{d}_6$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , Merck) içerisindeki yaklaşık %10'luk çözeltileriyle Varian Mercury 400, 400 MHz Digital FT-NMR spektrometre cihazı ile alınmış;  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

#### **$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları**

Bileşik **5a-g** ve **5i**'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, dimetilsülfoksit- $\text{d}_6$  (Merck) içindeki yaklaşık %10'luk çözeltileriyle Bruker Avance 100 MHz Ultrashield™ NMR spektrometre cihazı ile alınmış,  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

### **Kütle Spektrumları**

Bileşik **5a-I**'nin kütle spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon (ESI+) yöntemi ile Micromass ZQ LC-MS Spectrometer cihazı ve Mass Lynx 4.1 yazılımı kullanılarak alınmıştır.

### **Eleman Analizleri**

Bileşik **5a-I**'nin C, H ve N elementlerinin analizleri, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Leco CHNS-932 elementel analiz cihazı ile yapılmıştır.

### **3.2. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları**

Tez kapsamında sentezi yapılan 12 bileşiğin (**5a-I**) *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda "Mikrodilüsyon yöntemi" kullanılarak tayin edilmiştir.

#### **3.2.1. Mikrodilüsyon Yöntemi**

##### **Materyal**

Antibakteriyel ve antifungal aktivitenin tayininde 96 kuyu içeren U tabanlı steril mikrotitrasyon plakları, 0.5 Mc Farland çözeltisi, DMSO (Merck), Mueller Hinton Broth (MHB) (Difco Laboratories), RPMI-1640 besiyeri (ICN-Flow), 3-(N-morfolino)propanosülfonik asit (MOPS) tamponu (Sigma), Mueller Hinton agar (BBL Microbiology Systems) ve Saboraud dekstroz agar (Merck) kullanılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin iki Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212), iki Gram-negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) bakteriye karşı antibakteriyel ve dört maya

benzeri fungusu (*Candida albicans* ATCC 90018, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 22019) karşı antifungal etkileri incelenmiştir.

Standart bileşik olarak; antibakteriyel aktivite tayininde gentamisin (Mustafa Nevzat), antifungal aktivite tayininde ise flukonazol (Pfizer Inc.) kullanılmıştır.

### Yöntem

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmış (226, 227) ve sentezi yapılan bileşiklerin MİK değerleri tayin edilmiştir. Bu yöntemde gliserol içinde -80 °C'de stoklanmış mikrobiyal suşlar oda ısısında çözüldükten sonra bakteri suşları Mueller-Hinton agar (MHA) besiyerinde, *Candida* suşları ise Saboraud dekstroz agar besiyerinde, 35 °C'de 24 saat süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası, tüm üreyen kültürlerden alınan 4-5 koloni steril serum fizyolojik içine aktarılmış ve çözelti bulanıklığı 0,5 Mc Farland olacak şekilde ayarlanmıştır. Son inokulum konsantrasyonu bakteriler için  $5 \times 10^5$  cfu/mL, funguslar için  $0,5-2,5 \times 10^3$  cfu/mL olacak şekilde, sırasıyla MHB besiyeri ve MOPS ile pH 7,0 olarak tamponlanmış L-glutamin içeren sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 besiyeri kullanılarak ayarlanmıştır.

10 mg bileşik tartılmış ve DMSO içinde çözülerek son konsantrasyonu 1024 µg/mL olacak şekilde 96 kuyulu U tabanlı steril mikrotitrasyon plağının ilk çukuruna aktarılmıştır. Antibakteriyel aktivite çalışmalarında steril Pastör pipeti ile her sıranın ilk 11 çukuruna 50'şer µL MHB besiyeri, antifungal aktivite çalışmalarında ise RPMI-1640 besiyeri eklenmiştir. Her plağın iki çukuru besiyeri ve üreme (besiyeri ve mikroorganizma) kontrolü için hazırlanmıştır.

Her sıranın ilk çukurlarına son konsantrasyonu 1024 µg/mL olan bileşik çözeltilerinden 50'şer µL aktarılmış; daha sonra sekiz kanallı mikropipet yardımıyla dilüsyonlar yapılarak, ikişer kat azalan oranda konsantrasyonlar elde edilmiştir. Bileşikler için çalışılan konsantrasyon aralığı 1024-0,00625 µg/mL olarak belirlenmiştir. Son olarak, 50'şer µL önceden hazırlanmış olan bakteri ve fungus süspansiyonları bileşik dilüsyonlarını içeren tüm çukurlara ve üreme kontrolü

çukuruna damlatılmıştır. Mikroplaklar hafifçe çalkalanarak karışmaları sağlandıktan sonra, bakteriler için 35 °C'de 24 saat, *Candida* suşları için 35 °C'de 48 saat inkübe edilmiştir.

Antibakteriyel ve antifungal kontrol olarak kullanılan gentamisin ve flukonazol son konsantrasyonları 64 µg/mL olacak şekilde hazırlanarak, ilk çukura aktarılmıştır. Daha sonra, yukarıda belirtildiği gibi, ilk çukurdan ½ azalan oranda seri dilüsyonlar yapılarak konsantrasyon aralığı 64-0,00625 µg/mL olacak şekilde çalışılmıştır.

Sonuçların değerlendirilmesinde, bakteriler için, plaklar çalkalandıktan sonra gözle görülür bulanıklığın olmadığı minimum konsantrasyon, o bileşiğin MİK değeri olarak belirlenmiştir. Funguslar için üreme kontrolünün bulanıklığı ile karşılaştırma yapılarak, bu bulanıklığın %80'inden az veya buna eşit bulanıklık gösteren ilk konsantrasyon MİK değeri olarak belirlenmiştir.

### 3.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları

#### Ligand Modellerinin Hazırlanması

Ligandlar Maestro (v2017-1, Schrodinger, LLC, NY, 2017) yazılımının 2D-Sketcher modülü ile çizilmiş, MacroModel (v2017-1, Schrodinger, LLC, NY, 2017) ile üç boyutlu modelleri oluşturulmuştur. Ligandların pH 7±2'deki olası iyonizasyon durumları, totomerleri ve enansiyomerleri LigPrep (v2017-1, Schrodinger, LLC, NY, 2017) ile belirlenmiştir. Ligandların geometrik optimizasyonu için OPLS\_2005 kuvvet (228) alanı parametreleri ve konjüge gradyan yöntemi (229) kullanılmıştır.

#### Proteinin Hazırlanması

Moleküler kenetleme için CACYP51 kristal yapısı (PDB kodu 5TZ1 (230) RCSB Protein Veri Bankası'ndan indirilmiştir ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) (231). 2017 yılında yüklenen 5TZ1 yapısı 2,0 Å çözünürlüğe sahip ve aktif bölgede hem kofaktörü ve azol yapısında klinik antifungal ilaç adayı olan (*R*)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifloroetoksi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (VT1161) isimli bileşiği içerir.

Yapı katalitik bölgenin tamamını içermekte ancak enzimin endoplazmik retikuluma tutunan çıpa bölgesini içermemektedir. Yapı Maestro yazılımının Protein Hazırlama Sihirbazı (v2017-1, Schrodinger, LLC, NY, 2017) ile moleküler kenetlemeye hazırlanmıştır (232). Bu kapsamda heme ve VT1161'e 5 Å'dan uzak olan bütün su molekülleri silinmiş, amino asitlerin iyonizasyon ve totomeri durumları Epik (v2017-1, Schrodinger, LLC, NY, 2017) modülü ile belirlenmiş, protonların oryantasyonları PropKa ile ayarlanmıştır.

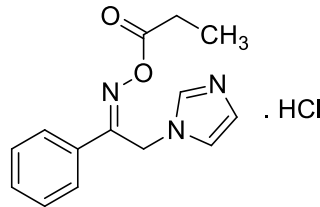
### **Moleküler Kenetleme**

Moleküler kenetleme çalışmaları AutoDock 4 (233) yazılımlarıyla yapılmış, bunun için AutoDockTools kullanıcı ara yüzü kullanılmıştır. Maestro ile hazırlanan proteine AutoDockTools yardımıyla Gasteiger yükleri eklenmiş, protein ve ligandlar uygun formata (.pdbqt) dönüştürülerek kaydedilmiştir. AutoGrid yardımıyla reseptör grid haritaları oluşturulmuştur. Bu amaçla arama alanı merkezi olarak VT1166'nın merkezi koordinatları (70,99 67,11 3,64) kullanılmış, grid kutusu boyutları 40 56 50, grid aralıkları ise 0,375 Å olarak ayarlanmıştır. Kenetleme işlemi Lamarckian genetik algoritması ile orta hassasiyette (her koşturma için en fazla 2500000 deneme) ve her ligand için 50 sefer tekrar edilmiştir. Elde edilen bağlanma pozları kenetleme skorları ve kümeleme analizine göre incelenmiş ve en uygun konformer görsel değerlendirme ile belirlenmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

#### 1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon-*O*-propanoil oksim hidroklorür (Bileşik 5a)



0,741 g (0,01 mol) propiyonik asit ve 2,011 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür ve metanol-eter karışımından kristallendirilir. Verim: 0,272 g (%10,60).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşik olup, E.d. 127-129 °C'dir.

IR spektrumunda (ATR); 3513, 3400 (aromatik C-H gerilim), 2731 (alifatik C-H gerilim), 2600 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1710 (C=O gerilim), 1577 (C=N gerilim), 1461 (aromatik C=C gerilim), 1128 (C-O gerilim), 1014 (N-O gerilim), 889, 748 ve 621 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 1,12 (3H, t, -CH<sub>3</sub>), 2,55-2,61 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5,85 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N=), 7,44-7,51 (3H, m, fenil), 7,59 (1H, t, imidazol H<sup>5</sup>) ve 7,70-7,71 (2H, m, fenil), 7,73 (1H, s, imidazol H<sup>4</sup>) ve 9,34 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 8,60 (CH<sub>3</sub>), 25,38 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44,27 (CH<sub>2</sub>N), 120,00 (imidazol C<sup>5</sup>), 122,45 (imidazol C<sup>4</sup>), 127,57 (fenil C<sup>3,5</sup>), 128,71 (fenil C<sup>2,6</sup>), 130,89 (fenil C<sup>4</sup>), 131,00 (fenil C<sup>1</sup>), 136,16 (imidazol C<sup>2</sup>), 159,32 (C=NO) ve 170,73 (C=O) ppm'de pikler görülür.

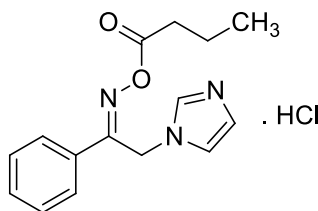
Kütle spektrumunda (ESI<sup>+</sup>); m/e 281 [M+Na+H]<sup>+</sup>, 280 [M+Na]<sup>+</sup>, 258 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 202, 184, 151, 104 ve 82'de pikler görülür.



Analiz: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.HCl.H<sub>2</sub>O (M. A.: 311,76 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	53,94	5,82	13,48
Bulunan:	54,83	5,75	13,90

### 1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon-*O*-bütanoil oksim hidroklorür (Bileşik 5b)



0,881 g (0,01 mol) bütanoik asit ve 2,011 g (0,01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür ve metanol-eter karışımından kristallendirilir. Verim: 0,451 g (%14,71).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşik olup, E.d. 134-136 °C'dir.

IR spektrumunda (ATR); 3115, 3067 (aromatik C-H gerilim), 2958, 2923 (alifatik C-H gerilim), 2574 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1759 (C=O gerilim), 1599 (C=N gerilim), 1446 (aromatik C=C gerilim), 1187 (C-O gerilim), 973 (N-O gerilim), 898, 720 ve 632 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 0,95 (3H, t, -CH<sub>3</sub>), 1,62-1,67 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,49-2,57 (2H, m, -CO-CH<sub>2</sub>-), 5,83 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N=), 7,44-7,54 (3H, m, fenil), 7,60 (1H, t, imidazol H<sup>5</sup>), 7,69 (1H, s, imidazol H<sup>4</sup>), 7,71-7,73 (2H, m, fenil), ve 9,29 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

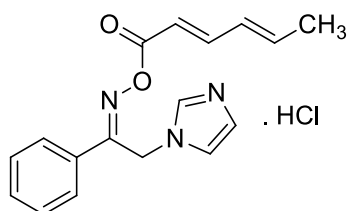
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 13,87 (CH<sub>3</sub>), 18,37 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 42,30 (COCH<sub>2</sub>), 44,66 (CH<sub>2</sub>N), 120,18 (imidazol C<sup>5</sup>), 122,72 (imidazol C<sup>4</sup>), 127,57 (fenil C<sup>3,5</sup>), 128,53 (fenil C<sup>2,6</sup>), 129,50 (fenil C<sup>4</sup>), 131,55 (fenil C<sup>1</sup>), 136,27 (imidazol C<sup>2</sup>), 160,06 (C=NO) ve 170,73 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI<sup>+</sup>); m/e 295 [M+Na+H]<sup>+</sup>, 294 [M+Na]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 272 [M+H]<sup>+</sup>, 202, 184, 104 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.HCl (M. A.: 307,78 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	58,54	5,89	13,65
Bulunan:	58,40	5,73	13,59

**1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon-*O*-(*E,E*)-hekza-2,4-dienoil oksim hidroklorür (Bileşik 5c)**



1,123 g (0,01 mol) (*2E,4E*)-hekza-2,4-dienoik asit ve 2,011 g (0,01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür ve temizleninceye kadar aseton ile yıkanır. Verim: 0,316 g (%9,50).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 121-122 °C.

IR spektrumunda (ATR); 3120, 3057 (aromatik C-H gerilim), 2903 (alifatik C-H gerilim), 2533 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1890 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H kombinasyon bandı), 1730 (C=O gerilim), 1638 (C=N gerilim), 1444 (aromatik C=C gerilim), 1160 (C-O gerilim), 959 (N-O gerilim), 760, 735, 706 ve 636 (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 1,87 (3H, d, -CH<sub>3</sub>), 5,87 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N=), 6,11 (1H, d, -CO-CH=), 6,36-6,46 (2H, m, =CH-CH<sub>3</sub> ve -CH=CH-CH<sub>3</sub>), 7,43-7,54 (4H, m, fenil H<sup>3-5</sup> ve -CO-CH=CH-), 7,59 (1H, t, imidazol H<sup>5</sup>), 7,70 (1H, t, imidazol H<sup>4</sup>), 7,72-7,74 (2H, m, fenil H<sup>2,6</sup>) ve 9,24 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

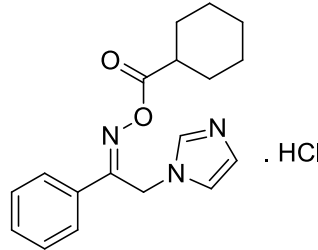
$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 100 MHz);  $\delta$  19,05 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 44,99 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ), 116,12 (CO- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{)$ , 120,73 (imidazol  $\text{C}^5$ ), 123,05 (imidazol  $\text{C}^4$ ), 128,17 (fenil  $\text{C}^{3,5}$ ), 129,25 (fenil  $\text{C}^{2,6}$ ), 129,56 ( $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCH}_3$ ), 130,21 (fenil  $\text{C}^4$ ), 131,54 (fenil  $\text{C}^1$ ), 136,75 (imidazol  $\text{C}^2$ ), 142,48 ( $\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$ ), 147,87 (COCH= $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 160,08 (C=N) ve 163,69 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda m/e 319 [M+Na+H] $^+$ , 318 [M+Na] $^+$  (temel pik, %100), 296 [M+H] $^+$ , 202, 184, 151, 104 ve 82'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  (M. A.: 340,81 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	59,91	5,62	12,33
Bulunan:	60,54	5,477	12,69

### 1-Fenil-2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanon-O-sikloheksankarbonil oksim hidro\_klorür (Bileşik 5d)



1,282 g (0,01 mol) sikloheksilkarboksilik asit ve 2,011 g (0,01 mol) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür ve temizleninceye kadar aseton ile yıkanır. Verim: 1,64 g (%47,30).

Beyaz renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 164-166 °C.

IR spektrumunda (ATR); 3078 (aromatik C-H gerilim), 2933 (alifatik C-H gerilim), 2560 (tersiyer amin tuzu N $^+$ -H gerilim), 1781 (C=O gerilim), 1595 (C=N gerilim), 1449 (aromatik C=C gerilim), 1141 (C-O gerilim), 970 (N-O gerilim), 776, 752 ve 695 (monosübstitüe benzen C-H deformasyon)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  1,10-1,94 (10H, m, sikloheksan  $\text{H}^{2-11}$ ), 2,55-2,62 (1H, m, sikloheksan  $\text{H}^1$ ), 5,82 (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$ ), 7,43-7,71 (6H, m, fenil ve imidazol  $\text{H}^4$ ), 7,59 (1H, t, imidazol  $\text{H}^5$ ), ve 9,24 (1H, s, imidazol  $\text{H}^2$ ) ppm'de pikler görülür.

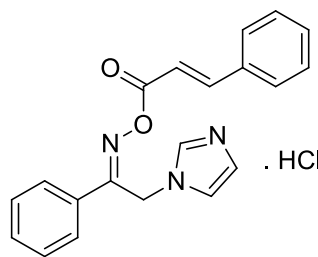
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 100 MHz);  $\delta$  25,24 (sikloheksil  $\text{C}^{3,5}$ ), 25,65 (sikloheksil  $\text{C}^4$ ), 28,89 (sikloheksil  $\text{C}^{2,6}$ ), 39,84 (sikloheksil  $\text{C}^1$ ), 45,07 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 120,69 (imidazol  $\text{C}^5$ ), 123,00 (imidazol  $\text{C}^4$ ), 128,13 (fenil  $\text{C}^{3,5}$ ), 129,25 (fenil  $\text{C}^{2,6}$ ), 131,48 (fenil  $\text{C}^4$ ), 131,52 (fenil  $\text{C}^1$ ), 136,72 (imidazol  $\text{C}^2$ ), 160,41 ( $\text{C}=\text{N}$ ) ve 171,90 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI $^+$ ); m/e 335 [ $\text{M}+\text{Na}+\text{H}$ ] $^+$ , 334 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (temel pik, %100), 312 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , 202, 184, 151, 104 ve 82'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  (M. A.: 356,85 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60,59	6,50	11,78
Bulunan:	60,80	6,13	12,15

**1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon-O-(*E*)-3-fenilprop-2-enoil oksim hidroklorür (Bileşik 5e)**



1,486 g (0,01 mol) (*2E*)-3-fenilprop-2-enoik asit ve 2,011 g (0,01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür ve temizleninceye kadar aseton ile yıkanır. Verim: 1,55 g (%44,75).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 147-149 °C.

IR spektrumunda (ATR); 3080 (aromatik C-H gerilim), 2996 (alifatik C-H gerilim), 2603 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1761 (C=O gerilim), 1631 (C=N gerilim), 1549 (aromatik C=C gerilim), 1100 (C-O gerilim), 981 (N-O gerilim), 766 ve 689 (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 5,93 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N), 6,92 (1H, d, -CO-CH=), 7,47-7,83 (10 H, fenil), 7,59 (1H, t, imidazol H<sup>5</sup>), 7,73 (1H, t, imidazol H<sup>4</sup>), 7,90 (1H, d, =CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9,28 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

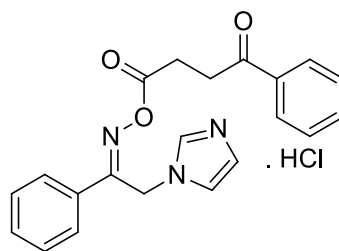
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); 44,82 (CH<sub>2</sub>N), 115,91 (COCH=), 121,05 (imidazol C<sup>5</sup>), 122,99 (imidazol C<sup>4</sup>), 128,22-134,38 (fenil C<sup>1-6</sup>, =CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> C<sup>1-6</sup>), 136,91 (imidazol C<sup>2</sup>), 147,06 (CH=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 160,40 (C=N) ve 163,52 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI<sup>+</sup>); m/e 355 [M+Na+H]<sup>+</sup>, 354 [M+Na]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 332 [M+H]<sup>+</sup>, 247, 202, 184 ve 151'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.HCl (M. A.: 367,83 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	65,31	4,93	11,42
Bulunan:	65,75	4,881	11,38

### 1-Fenil-2-(1H-imidazol-1-il)etanon-O-3-benzoilpropanoil oksim hidroklorür (Bileşik 5f)



1,782 g (0,01 mol) 3-benzoilpropanoik asit ve 2,011 g (0,01 mol) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin asetondaki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave

edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür ve metanol-eter karışımından kristallendirilir. Verim: 0.499 g (%14,40).

Beyaz renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 150-152 °C.

IR spektrumunda (ATR); 3521, 3452 (aromatik C-H gerilim), 3053 (alifatik C-H gerilim), 2825 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1788 (C=O gerilim), 1681 (C=N gerilim), 1448 (aromatik C=C gerilim), 1174 (C-O gerilim), 976 (N-O gerilim), 767 ve 690 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2,94 (2H, t, -OCOCH<sub>2</sub>), 3,47 (2H, t, -CH<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,84 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N=), 7,45-7,75 (10H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H<sup>3-5</sup>, imidazol H<sup>5</sup> ve H<sup>4</sup> protonları), 8,01-8,04 (2H, m, -COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H<sup>2,6</sup>) ve 9,25 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

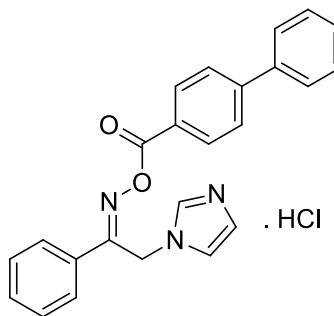
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 27,09 (-OCOCH<sub>2</sub>), δ 33,47 (-CH<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 44,81 (CH<sub>2</sub>N), 120,73 (imidazol C<sup>5</sup>), 123,01 (imidazol C<sup>4</sup>), 128,16- 136,61 (-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 136,76 (imidazol C<sup>2</sup>), 160,07 (C=N), 170,25 (ester, C=O) ve 198,67 (benzoil, C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI<sup>+</sup>); m/e 385 [M+Na+H]<sup>+</sup>, 384 [M+Na]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 362 [M+H]<sup>+</sup>, 202, 184 ve 81'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.HCl.H<sub>2</sub>O (M. A.: 415,88 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60,65	5,33	10,10
Bulunan:	60,91	5,191	10,17

### 1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon-*O*-4-fenilbenzoil oksim hidroklorür (Bileşik 5g)



1,982 g (0,01 mol) bifenil-4-karboksilik asit ve 2,011 g (0,01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür ve tamamen temizleninceye kadar aseton ve eterle yıkanır. Verim: 0.542 g (%13.00).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 177-179°C.

IR spektrumunda (ATR); 3158 (aromatik C-H gerilim), 2940 (alifatik C-H gerilim), 2434 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1905 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H kombinasyon bandı), 1756 (C=O gerilim, ester), 1602 (C=N gerilim), 1430 (aromatik C=C gerilim), 1174 (C-O gerilim), 965 (N-O gerilim), 787, 767, 752 ve 732 (monosübstitüe ve disübstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 6,02 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N=), 7,43-7,78 (12H, m, 4-fenilbenzen H<sup>4</sup>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, imidazol H<sup>5</sup> ve H<sup>4</sup>), 7,88-7,90 (2H, m, 4-fenilbenzen H<sup>3,5</sup>), 8,19-8,21 (2H, m, 4-fenilbenzen H<sup>2,6</sup>) ve 9,19 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

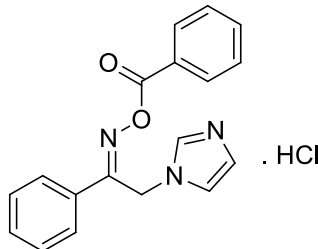
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); 45,30 (CH<sub>2</sub>N), 121,30 (imidazol C<sup>5</sup>), 123,07 (imidazol C<sup>4</sup>), 127,02-146,02 (4-fenilbenzen C<sup>1-6</sup>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 136,92 (imidazol C<sup>2</sup>), 161,45 (C=N), 162,77 (ester, C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI<sup>+</sup>); m/e 405 [M+Na+H]<sup>+</sup>, 404 [M+Na]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 382 [M+H]<sup>+</sup>, 202, 184 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.HCl.½H<sub>2</sub>O (M. A.: 426,898 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	67,52	4,96	9,84
Bulunan:	67,77	4,80	9,91

**1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon-*O*-benzoil oksim hidroklorür (Bileşik 5h)**



1,122 g (0,01 mol) benzoik asit ve 2,011 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür ve aseton ile tamamen temizleninceye dek yıkanır. Verim: 0,391 g (%11,47).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşik olup, E.d. 140-142 °C'dir.

IR spektrumunda (ATR); 3100 (aromatik C-H gerilim), 2500 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1750 (C=O gerilim, ester), 1570 (C=N gerilim), 1509 (aromatik C=C gerilim), 1178 (C-O gerilim), 959 (N-O gerilim), 907, 757 ve 640 (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 6,09 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N=), 7,43-7,77 (10H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H<sup>3-5</sup>, imidazol H<sup>4,5</sup>), 8,13-8,15 (2H, m, -COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H<sup>2,6</sup>) ve 9,36 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

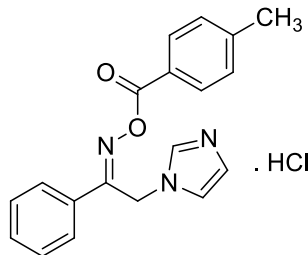
Kütle spektrumunda (ESI<sup>+</sup>); m/e 329 [M+Na+H]<sup>+</sup>, 328 [M+Na]<sup>+</sup>, 306 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 202, 184, 151, 104 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.HCl (M. A.: 341,80 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	63,25	4,72	12,29
Bulunan:	63,32	4,893	12,21



**1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon-O-4-metilbenzoil oksim hidroklorür (Bileşik 5i)**



1,362 g (0,01 mol) 4-metilbenzoik asit ve 2,011 g (0,01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür. Çökelti tamamen temizleninceye kadar aseton ve eter ile yıkanır. Verim: 0,753 g (%21,20).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşik olup, E.d. 136-138 °C'dir.

IR spektrumunda (ATR); 3123, 3059 (aromatik C-H gerilim), 2987, 2918 (alifatik C-H gerilim), 2530 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1743 (C=O gerilim, ester), 1611 (C=N gerilim), 1444 (aromatik C=C gerilim), 1185 (C-O gerilim), 1017 (N-O gerilim), 914, 727 ve 641 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2,42 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 6,07 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N=), 7,40-7,75 (8H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> H<sup>3,5</sup>, imidazol H<sup>4</sup>), 7,57 (1H, t, imidazol H<sup>5</sup>), 8,03 (2H, d, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> H<sup>2,6</sup>) ve 9,35 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

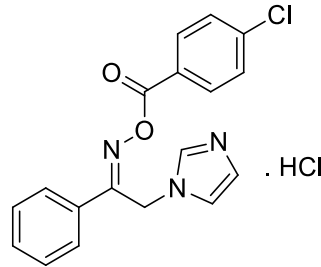
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 21,18 (-CH<sub>3</sub>), 44,91 (CH<sub>2</sub>N), 120,04 (imidazol C<sup>5</sup>), 122,59 (imidazol C<sup>4</sup>), 124,87 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> C<sup>1</sup>), 127,67-130,98 (-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> C<sup>2,3,5,6</sup>), 136,13 (imidazol C<sup>2</sup>), 144,63 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> C<sup>4</sup>), 160,72 (C=N) ve 162,31 ppm'de (C=O) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI<sup>+</sup>); m/e 343 [M+Na+H]<sup>+</sup>, 342 [M+Na]<sup>+</sup>, 320 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 202, 184 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.HCl (M. A.: 355,82 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	64,13	5,10	11,81
Bulunan:	63,57	5,207	11,83

**1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon-O-4-klorobenzoil oksim hidroklorür (Bileşik 5j)**



1,565 g (0,01 mol) 4-klorobenzoik asit ve 2,011 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür. Çökelti tamamen temizleninceye kadar aseton ve eter ile yıkanır. Verim: 0,482 g (%12,82).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşik olup, E.d. 139-141 °C'dir.

IR spektrumunda (ATR); 3100, 3050 (aromatik C-H gerilim), 2980, 2950 (alifatik C-H gerilim), 2539 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1743 (C=O gerilim, ester), 1592 (C=N gerilim), 1402 (aromatik C=C gerilim), 1187 (C-O gerilim), 1012 (N-O gerilim), 912, 751 ve 640 (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

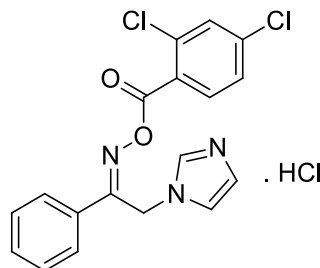
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 6,09 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N=), 7,43-7,77 (8H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl H<sup>3,5</sup>, imidazol H<sup>4</sup>), 7,57-7,58 (1H, m, imidazol H<sup>5</sup>), (8,14-8,18 (2H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl H<sup>2,6</sup>) ve 9,37 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI<sup>+</sup>); m/e 362 [M+Na]<sup>+</sup>, 340 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 342 [M+2+H]<sup>+</sup>, 202, 184, 138 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.HCl (M. A.: 376,24 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	57,46	4,02	11,17
Bulunan:	57,37	4,08	11,28

**1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon-O-2,4-diklorobenzoil oksim hidroklorür (Bileşik 5k)**



1,910 g (0,01 mol) 2,4-diklorobenzoik asit ve 2,011 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür. Çökelti tamamen temizleninceye kadar aseton ve eter ile yıkanır. Verim: 0,482 g (%12,82).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşik olup, E.d. 126-128 °C'dir.

IR spektrumunda (ATR); 3106, 3060 (aromatik C-H gerilim), 2904, (alifatik C-H gerilim), 2651 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1753 (C=O gerilim, ester), 1581 (C=N gerilim), 1467 (aromatik C=C gerilim), 1150 (C-O gerilim), 1017 (N-O gerilim), 897, 738 ve 643 (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

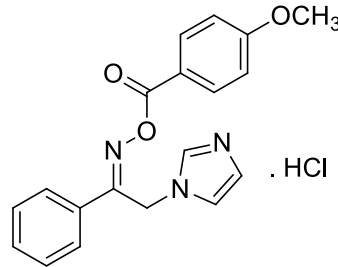
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 5,97 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N=), 7,43-7,73 (7H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, imidazol H<sup>4,5</sup>), 7,65 (1H, dd, -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> H<sup>5</sup>), 7,88 (1H, d, -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> H<sup>3</sup>), 8,07 (1H, d, -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> H<sup>6</sup>) ve 9,30 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI<sup>+</sup>); m/e 396 [M+Na]<sup>+</sup>, 374 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 376 [M+2+H]<sup>+</sup>, 378 [M+4+H]<sup>+</sup>, 202, 184 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.HCl (M. A.: 410,681 g/mol)

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	52,64	3,44	10,23
Bulunan:	52,50	3,459	10,22

**1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon-O-4-metoksibenzoil oksim hidroklorür (Bileşik 5I)**



1,520 g (0,01 mol) 4-metoksibenzoik asit ve 2,011 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek, hidroklorür tuzu halinde çöktürülür ve metanol-eter karışımından kristallendirilir. Verim: 0,985 g (%29,37).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşik olup, E.d. 131-133 °C'dir.

IR spektrumunda (ATR); 3110, 3030 (aromatik C-H gerilim), 2580 (tersiyer amin tuzu N<sup>+</sup>-H gerilim), 1760 (C=O gerilim, ester), 1603 (C=N gerilim), 1444 (aromatik C=C gerilim), 1168 (C-O gerilim), 1021 (N-O gerilim), 842, 750 ve 614 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 3,87 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6,08 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-N=), 7,11 (2H, d, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub> H<sup>3,5</sup>), 7,42-7,76 (6H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, imidazol H<sup>4</sup>), 7,57 (1H, s, imidazol H<sup>5</sup>), 8,09 (2H, d, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub> H<sup>2,6</sup>) ve 9,38 (1H, s, imidazol H<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI<sup>+</sup>); m/e 359 [M+Na+H]<sup>+</sup>, 358 [M+Na]<sup>+</sup>, 336 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 202, 184 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.HCl. ½H<sub>2</sub>O (M. A.: 380,83 g/mol)

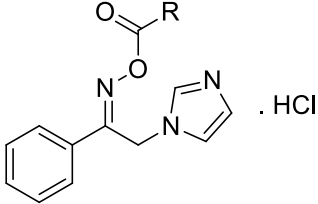
	%C	%H	%N
Hesaplanan:	59,92	5,03	11,03
Bulunan:	59,61	5,11	11,03

## 4.2. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

### 4.2.1. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları

Bileşik 5a-l'nin antibakteriyel aktivite sonuçları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

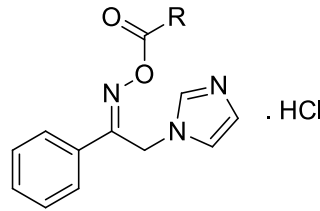
**Tablo 4.1.** Bileşik 5a-l'nin antibakteriyel aktiviteleri (MİK, µg/mL cinsinden).



Bileşik No.	R	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 25922
5a	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	512	256	256	256
5b	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	512	1024	512	512
5c	CH=CHCH=CHCH <sub>3</sub>	512	1024	512	512
5d	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	512	512	1024	1024
5e	CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	256	1024	512	1024
5f	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1024	512	1024	1024
5g	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1024	512	512	512
5h	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	256	256	256	512
5i	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	256	256	512
5j	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	256	256	512
5k	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	512	512	512	512
5l	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	256	256	512
<b>Gentamisin</b>		0.12	8	1	0.5

### 4.2.2. Antifungal Aktivite Çalışmaları

Bileşik 5a-l'nin *Candida* suşlarına karşı antifungal aktiviteleri Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.2.** Bileşik 5a-l'nin antifungal aktiviteleri (MİK, µg/mL cinsinden).

Bileşik No.	R	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 90018
5a	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	256	256	128
5b	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	128	128	128
5c	CH=CHCH=CHCH <sub>3</sub>	4	128	4
5d	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	128	256	128
5e	CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	32	128	64
5f	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	256	256	256
5g	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	256	256
5h	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	64	128	64
5i	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64	128	64
5j	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	128	64
5k	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	64	128	128
5l	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64	128	64
	<b>Flukonazol</b>	0.5	16	0.5

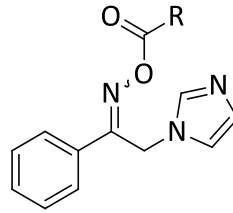
### 4.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları

AutoDock ile yapılan kenetlemelerde elde edilen sonuçların güvenilirliğinin test edilmesi için kristal yapı aktif bölgesinde yer alan VT1166 çıkarılarak tekrar kenetlenmiş ve elde edilen konformerin kristal yapıdaki konformere ne kadar yakın olduğu hesaplanmıştır. İki konformer arasındaki RMSD değeri 1,00 Å olarak bulunmuştur; bu değer moleküler kenetleme ile deneysel olarak bilinen bağlanma biçimine çok yakın sonuçlar elde edildiğini göstermektedir.

*C. albicans*'a karşı güçlü etki gösteren bileşiklerin (5c, 5e, 5h, 5i, 5k ve 5l) AutoDock ile CACYP51 kristal yapısına kenetlenmesi sonucu VT1166'ya kıyasla güçlü bağlanma afiniteleri elde edilmiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Bileşiklerin kenetlenme skorları (kcal/mol).

Bileşik No.	R	AutoDock
<b>5c</b>	CH=CHCH=CHCH <sub>3</sub>	-9,18
<b>5e</b>	CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-9,66
<b>5h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-7,82
<b>5i</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	-8,98
<b>5k</b>	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - <i>o,p</i> -Cl <sub>2</sub>	-9,12
<b>5l</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	-8,80
<b>VT1166</b>		-9,11



Seri içinde en güçlü antifungal aktiviteye sahip bileşik **5c**'nin CACYP51 aktif bölgesi ile etkileşimleri VT1166 ile benzerlik göstermekte ve önemli amino asit artıkları içermektedir (Tablo 4.4.).

**Tablo 4.4.** Bileşik **5c**'nin AutoDock'dan elde edilen reseptör etkileşimleri.

Bileşik	Etkileştiği amino asit artıkları
<b>5c</b>	<b>Hidrofobik:</b> Tyr118, Leu121, Phe126, Ile131, Tyr132, Leu139, Phe228, Phe233, Leu300, Ile304, Leu376, Ile379, Phe380, Met508; <b>polar:</b> Thr122, Thr311, Ser378; <b>metal:</b> hem
<b>VT1166</b>	<b>Hidrofobik:</b> Tyr64, Tyr118, Leu121, Phe126, Ile131, Tyr132, Phe228, Pro230, Phe233, Ile304, Met306, Leu376, Ile379, Phe380, Tyr505, Met508; <b>polar:</b> Thr122, Thr311, His377, Ser378, Ser507; H bağı: Tyr132 (su üzerinden) $\pi$ - $\pi$ : Tyr118, His377, hem; <b>metal:</b> hem

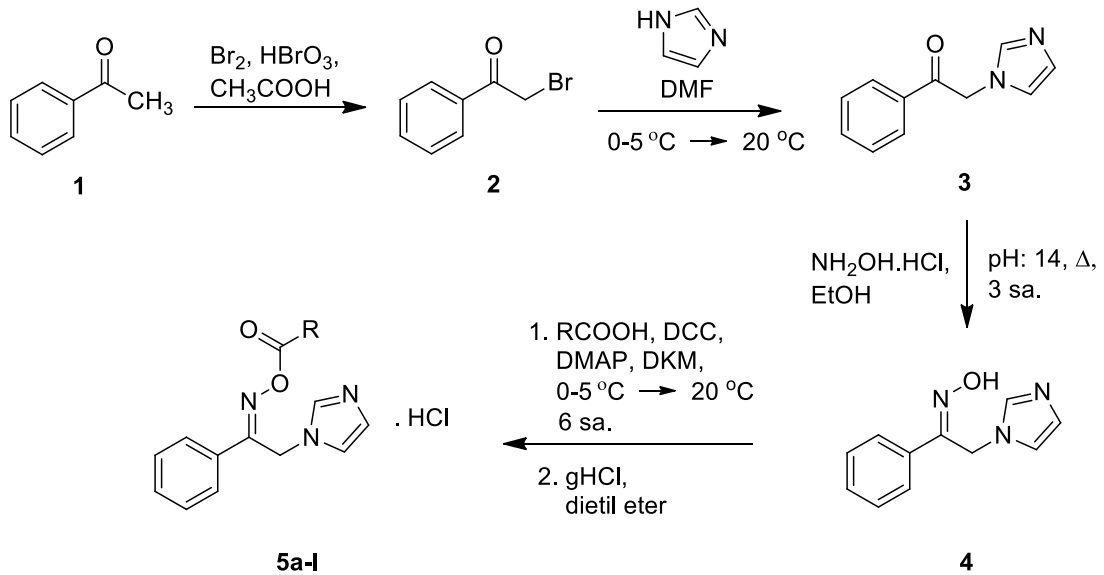
## 5. TARTIŞMA

Bu tez kapsamında 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksimin çeşitli karboksilik asitlerle esterleştirilmesi ile oksim ester yapısında yeni oniki bileşiğin (Bileşik **5a-l**) sentezi yapılmış; IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, kütle spektral ve elemental analiz verileri ile yapıları aydınlatılarak antibakteriyel ve antifungal etkileri incelenmiştir. Aktif bulunan bileşiklerin biyolojik hedefle etkileşmesi moleküler kenetleme çalışmaları ile öngörölmeye çalışılmıştır.

Bileşiklerimizin tasarımında flukonazol, ekonazol ve mikonazol gibi (arilalkil)imidazol yapısındaki antifungal ilaçların moleküler modifikasyonundan ve araştırma grubumuzun benzer konularda daha önce yaptığı çalışmaların sonuçlarından yararlanılmıştır. Doğan ve ark. (28) tarafından yapılan bir çalışmada 1-fenil/4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinde standart bileşik flukonazole eşit veya daha düşük konsantrasyonlarda antifungal aktivitenin gözlenmesi ve Karakurt ve ark.'nın (32, 51, 220, 234) yaptığı çalışmalarda 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-naftiletanonun oksim eter/ester türevlerinde iyi antifungal aktivitelerin bulunması üzerine, söz konusu türevler üzerinde değişiklikler yapılarak yeni bileşiklerin geliştirilmesi düşünülmüştür. Bileşiklerimizin yapısında azol grubu olarak 1*H*-imidazol, lipofilik aromatik grup olarak fenil halkası ve alkil grubu ile aril grubunu birbirine bağlayan ve 1-numaralı konumunda oksijenli fonksiyonel grup olarak oksim ester yapısı içeren bir etilen zinciri bulunmaktadır. Oksim ester yapısını oluşturan alkil zincirinin tipi ve büyüklüğü ile antimikrobiyal aktivite arasında bir ilişki kurmak düşüncesiyle, farklı zincir uzunluğuna sahip alifatik asitler (propiyonik asit ve butirik asit, Bileşik **5a-b**), doymamış alifatik asit (sorbik asit, Bileşik **5c**), sikloalifatik asit (sikloheksankarboksilik asit, Bileşik **5d**),  $\alpha,\beta$ -doymamış aromatik asit (sinnamik asit, Bileşik **5e**), keto asit (3-benzoilpropiyonik asit, Bileşik **5f**) ve aromatik asitler (4-bifenilkarboksilik asit, benzoik asit, 4-metilbenzoik asit, 4-klorobenzoik asit, 2,4-diklorobenzoik asit ve 4-metoksibenzoik asit, Bileşik **5g-l**) kullanılmıştır.



Tez kapsamında yer alan bileşiklerin yapıları ve bileşiklerin genel sentez yöntemi Şekil 5.1.'de, reaksiyon verimleri ve erime dereceleri Tablo 5.1.'de gösterilmiştir.



**R:** C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**5a**), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**5b**), CH=CHCH=CHCH<sub>3</sub> (**5c**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**5d**), CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**5e**),  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**5f**), 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5g**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**5h**), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5i**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5j**),  
2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**5k**), 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5l**)

**Şekil 5.1.** Bileşik **5a-l**'nin genel sentez yöntemi.

**Tablo 5.1.** Sentezi yapılan bileşiklerin reaksiyon verimleri ve erime dereceleri.

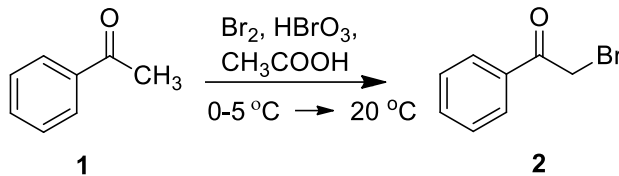
Bileşik	R	% Verim	E. d. (°C)
5a	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	10,60	127-9
5b	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	14,71	134-6
5c	CH=CHCH=CHCH <sub>3</sub>	9,50	121-2
5d	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	47,30	164-6
5e	CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	44,75	147-9
5f	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	14,40	150-2
5g	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13,00	177-9
5h	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	11,47	140-2
5i	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	21,20	135-8
5j	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12,82	139-41
5k	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	12,82	126-8
5l	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	29,37	131-3

## 5.1. Kimyasal Çalışmalar

### 5.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

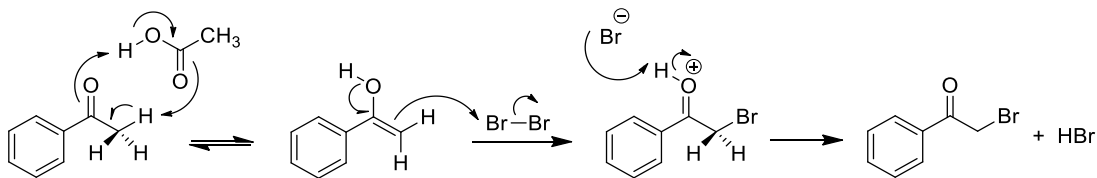
#### 2-Bromo-1-feniletanon Sentezi (Bileşik 2)

2-Bromo-1-feniletanon (Bileşik 2), asetofenonun asetik asit içinde eser miktarda hidrobromik asit ile literatür yöntemine göre (131) bromlanmasıyla %65 verimle elde edilmiştir (Şekil 5.2.). Bileşiğin erime derecesi 46 °C olup, literatür verilerine uygundur (lit. 45-48 °C) (235).



**Şekil 5.2.** 2-Bromo-1-feniletanonun (Bileşik 2) sentezi.

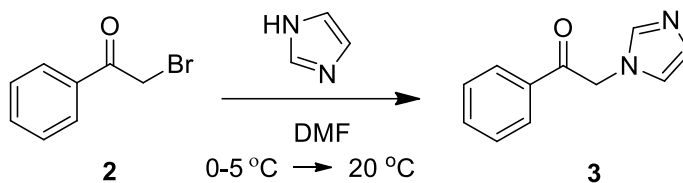
Ketonların asit katalizli bromlama reaksiyonunda karbonil grubunun protonlanması sonucu oluşan enol bileşiği brom ile reaksiyona girer (Şekil 5.3.). Ortamdaki asit miktarının artması ile bromlama reaksiyonu devam eder ve reaksiyon sonucunda di- ve tribromo türevleri oluşur (236, 237). Reaksiyon mekanizmasının elektrofilik katım-eliminasyon olduğu düşünülmektedir.



**Şekil 5.3.** Asetofenonun (Bileşik 1) asit katalizli bromlama reaksiyonunun mekanizması.

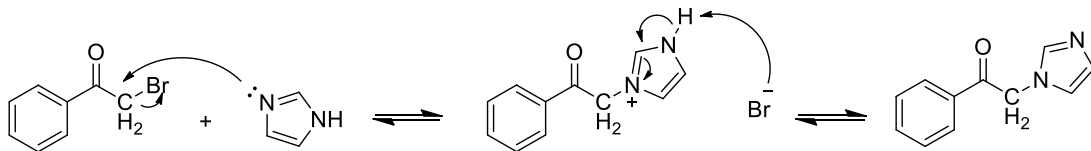
### 2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletanon Sentezi (Bileşik 3)

2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletanon (Bileşik 3), Godefroi ve ark.'nın (138) uyguladığı yöntem kullanılarak, imidazolün DMF içinde 2-bromo-1-feniletanon ile N-alkilasyonu ile %65 verimle elde edilmiştir (Şekil 5.4.). Bileşiğin erime derecesi 110-1<sup>o</sup>C'dir. Literatürde bu bileşiğin erime derecesi, Godefroi ve ark. (138) tarafından 117-8 °C, Porretta ve ark. (140) tarafından 113-5 °C olarak bildirilmiştir.



**Şekil 5.4.** 2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletanonun (Bileşik 3) sentezi.

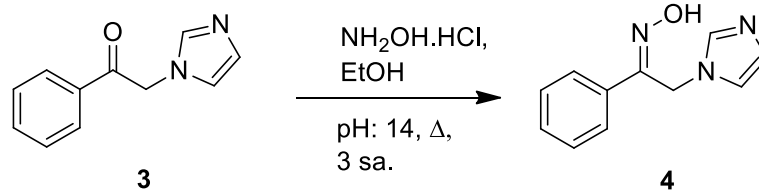
Reaksiyonda imidazolün aşırısı baz olarak kullanılmıştır. S<sub>N</sub>2 mekanizmasına göre yürüdüğü düşünölen reaksiyonda nükleofilik atak 3-numaralı konumdaki azot tarafından başlatılır; N-alkilasyon bu konumdan gerçekleşir ve çifte bağın diğör azot atomuna kayması ile ürün meydana gelir (238, 239) (Şekil 5.5).



**Şekil 5.5.** İmidazolün 2-bromo-1-feniletanon (Bileşik 2) ile N-alkilasyon reaksiyonunun mekanizması.

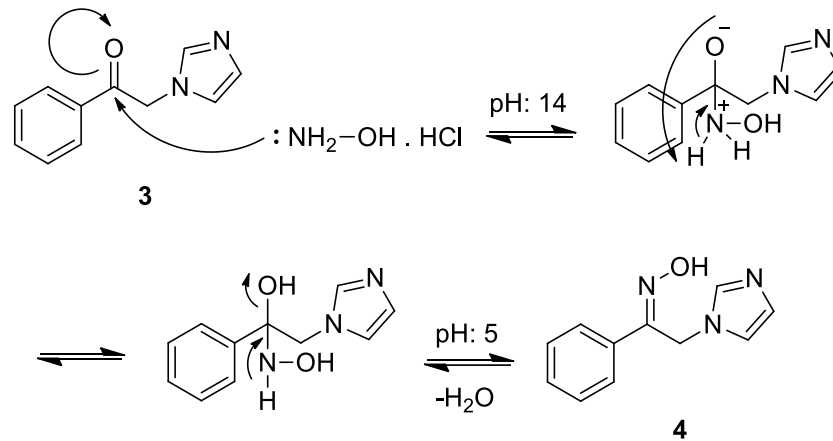
#### 2-(1H-İmidazol-1-il)-1-feniletanon Oksim Sentezi (Bileşik 4)

2-(1H-İmidazol-1-il)-1-feniletanon oksim (Bileşik 4) Karakurt ve ark.'nın (51) uyguladığı yöntemö göre 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanonun (Bileşik 3) etanol içinde hidroksilamin hidroklorür ile kondenzasyon reaksiyonuyla elde edilmiştir (Şekil 5.6). Bileşğin erime derecesi 165 °C olup, literatür verilerine (166 °C) uygundur (240).



**Şekil 5.6.** 2-(1H-İmidazol-1-il)-1-feniletanon oksimin (Bileşik 4) sentezi.

Reaksiyonun mekanizması nükleofilik katım-eliminasyondur. Bazik ortamda (pH 14) nükleofil gücü artmış olan hidroksilamin, keton bileşğinin karbonil grubuna katılır (Şekil 5.7.). Reaksiyon ortamı asitlendirilerek (pH 5) hidroksil grubunun protonlanması sağlanır. Su molekülünün eliminasyonu ile karbon ve azot atomları arasında çifte bağ oluşur ve oksim bileşği çöker. Asitlendirme aşamasında pH 4-5'in altına düştüğünde reaksiyon geri döner ve ürün çözünür (162).



**Şekil 5.7.** 2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletanon oksimin (Bileşik 4) sentez reaksiyonunun mekanizması.

### 5.1.2. Sonuç Bileşiklerinin Sentezi

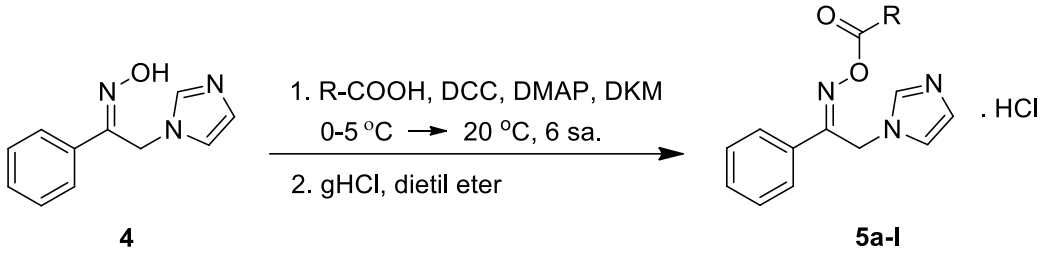
#### (1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletanon Oksim Esterler (Bileşik 5a-I)

Oksim esterlerinin (Bileşik 5a-I) sentezinde, daha önce alkol esterlerinin sentezinde kullandığımız (28), DCC/DMAP varlığında yürütülen Steglich esterleştirme reaksiyonundan yararlanılmıştır (163).

2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletanon oksim (Bileşik 4), uygun karboksilik asit türevleriyle su tutucu ajan DCC ve açıl transfer ajanı DMAP varlığında, oda sıcaklığında DKM içinde reaksiyona sokulmuştur (Şekil 5.8.). Reaksiyonda su tutucu ajan olarak DCC'nin kullanılması, oksim bileşiği ile karboksilik asitin kondenzasyon reaksiyonunu kolaylaştırmıştır. DCC, reaksiyon sonunda DCU'ya dönüşür. Ancak oksim esteri yapısındaki bileşiklerimizin sentezinde, sadece DCC kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlarda ya ürün elde edilememiş ya da reaksiyon verimi çok düşük olmuştur. Bu nedenle alkol esterlerinin sentezinde kullanılan açıl transfer ajanı DMAP eklenerek, reaksiyon verimleri yükselmiştir.

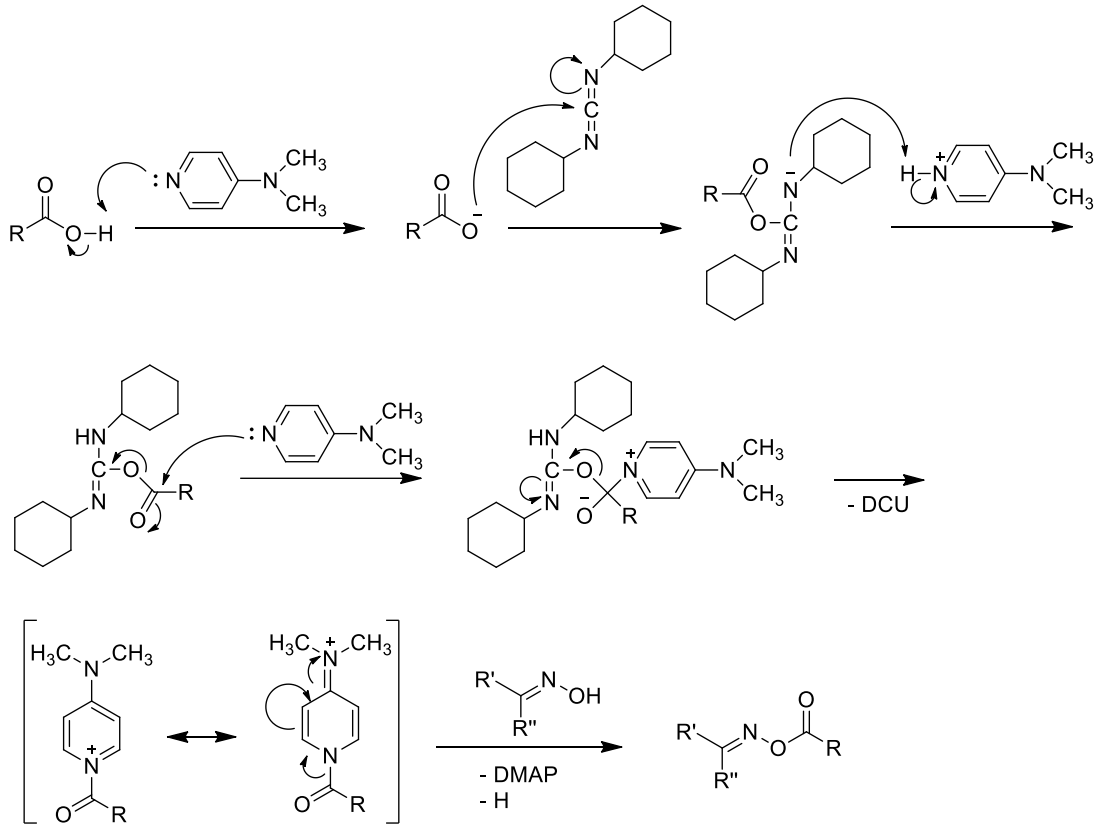
Sentezi yapılan oksim esterlerinin baz halinde katılaştırılmasında zorluklar yaşanması üzerine, bileşiklerin imidazol halkası taşımasından yararlanarak, tuzuna geçilmiştir. Reaksiyon sonunda çöken DCU süzülerek uzaklaştırıldıktan sonra, süzüntüde kalan oksim ester bileşiği gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş dietil eter

çözültisi ile muamele edilerek hidroklorür tuzu halinde çöktürülmüştür. Çeşitli çözücülerle yıkama ve/veya uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılmıştır.



**Şekil 5.8.** 2-(1H-İmidazol-1-il)-1-fenil etanonoksim ester türevlerinin (Bileşik **5a-l**) sentezi.

SN<sup>2</sup> mekanizmasına göre yürüyen bu reaksiyonda, DMAP'nin karboksilik asidin asit protonunu koparmasıyla oluşan karboksilat anyonu DCC'ye nükleofilik olarak katılır ve O-açıl ara ürünü oluşur (Şekil 5.9.). DMAP'nin O-açıl türevine yaptığı nükleofilik atak sonucu, O-açıl türevi hidroliz olur ve DCU ile 1-açıl-DMAP tuzu oluşur. Oksim bileşiğinin hidroksil grubunun, 1-açıl-DMAP tuzunun açıl karboniline nükleofilik atığı sonucu oksim ester türevleri oluşur.



**Şekil 5.9.** 2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletanon oksim ester türevlerinin (Bileşik 5a-I) Steglich esterleştirme reaksiyonu ile sentezinin mekanizması.

### 5.1.3. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

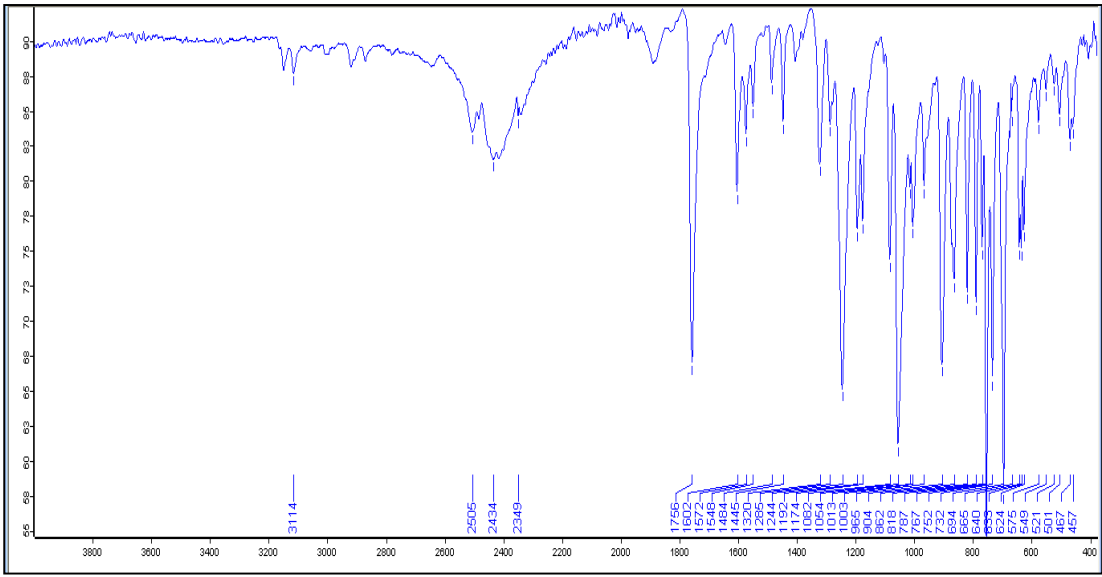
Sentezi yapılan bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , kütle spektral verileri ile eleman analizi verilerinden yararlanılmıştır.

#### IR Spektrumları

Bileşiklerimizin IR spektrumları incelendiğinde,  $3600\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlenmesi beklenen oksimlerin O-H gerilme titreşimlerine ait pikin kaybolması ve sırasıyla  $1100\text{-}1187\text{ cm}^{-1}$  ve  $1710\text{-}1781\text{ cm}^{-1}$  civarında oksim ester yapısına ait C-O ve C=O gerilim titreşimlerinin gözlenmesi oksim ester yapısının oluştuğunu göstermektedir (Şekil 5.10.). Ayrıca C=N gerilim titreşimlerine ait pikler literatür verilerine uygun olarak,  $1570\text{-}1638\text{ cm}^{-1}$  arasında görülmüştür (209). Yapısında ester

karbonili ile birlikte keton karbonili de taşıyan bileşik **5f**'nin IR spektrumunda ketona ait karbonil grubu ester karbonili ile birlikte  $1788\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir.

Sentezi yapılan bütün bileşiklerin IR spektrumlarında yapılarında bulunan alifatik ve aromatik gruplardan dolayı sırasıyla  $2731\text{-}2996$  ve  $3030\text{-}3515\text{ cm}^{-1}$  arasında C-H gerilim titreşimlerine ait pikler görülmüştür (208, 241).



**Şekil 5.10.** Bileşik **5g**'nin IR spektrumu.

### **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumları**

Bileşik **5a-I**'nin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimin (Bileşik **4**) <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 11-12 ppm'de gözlenmesi beklenen oksim protonuna ait N-OH pikinin oksim ester türevlerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında görülmemesi ester yapısının oluştuğunu göstermektedir. Buna ek olarak, ester yapısında alkil grupları taşıyan türevlerde alkil grubuna ait protonların gözlenmesi, ester yapısında aril grupları taşıyan türevlerde ise aromatik bölgede pik integral değerinin artması oksim yapısının oksim ester yapısına dönüştüğünü kanıtlamaktadır.

Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde, CH<sub>2</sub> protonları imidazol halkası ve oksim komşuluğunda anti perdeleme ve manyetik anizotropi etkisiyle 5,82-

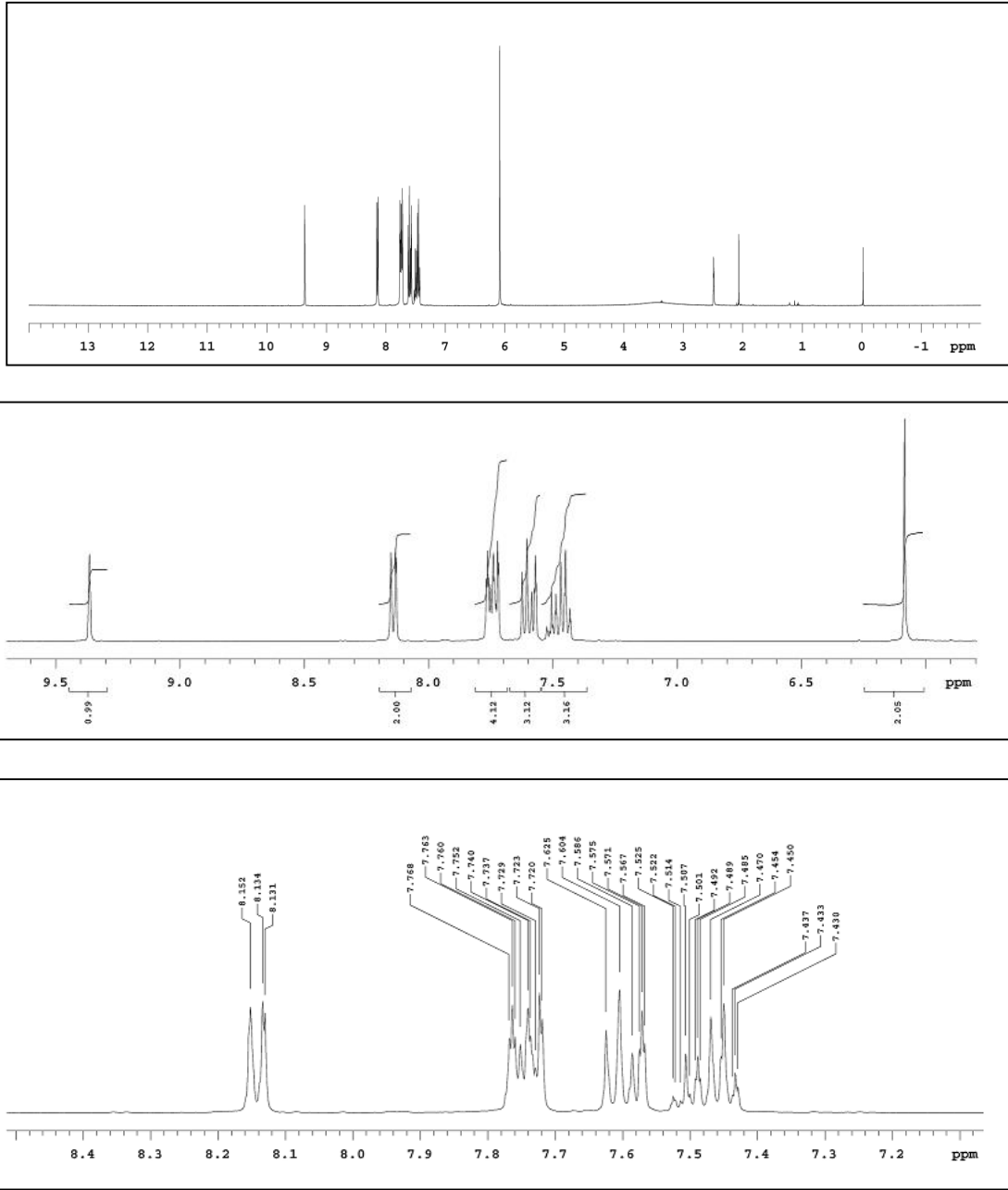


6,09 ppm'de, oksim ester yapısındaki karbonil grubuna komşu karbon atomu üzerinde yer alan protonlar (Bileşik **5a**, **5b** ve **5f**) komşu protonlarla etkileşerek 2,55-2,94 ppm'de gözlenmiştir.

Literatürde 1-sübstitüe-1*H*-imidazolün <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda imidazol halkası protonlarının ppm değerlerine göre H<sup>2</sup>>H<sup>4</sup>>H<sup>5</sup> sırasıyla pik verdiği bildirilmektedir (241). Yaklaşık 7,70 ppm'de singlet olarak beklenen imidazol H<sup>2</sup> protonu, bileşiklerin hidroklorür tuzu halinde elde edilmesi nedeniyle, daha aşağı alana kayarak 9,19-9,38 ppm civarında gözlenmiştir (Şekil 5.11.). Bileşik **5a-e**'de imidazol halkasının H<sup>5</sup> protonu yaklaşık 7,59-7,60 ppm, H<sup>4</sup> protonları ise 7,69-7,73 ppm civarında singlet veya triplet halinde görülmüştür. Bileşik **5f-h** ve **5k**'da imidazol halkasının H<sup>4</sup> ve H<sup>5</sup> protonları 7,43-7,78 ppm'de fenil protonları ile birlikte multipler halinde gözlenmiştir. Bileşik **5i**, **5j** ve **5l**'de imidazol halkasının H<sup>5</sup> protonu sırasıyla 7,57 ppm'de triplet, 7,57-7,58 ppm'de multipler, 7,57 ppm'de singlet halinde görülürken, H<sup>4</sup> protonu sırasıyla 7,40-7,75; 7,43-7,77 ve 7,42-7,77 ppm'de fenil protonları ile birlikte multipler olarak görülmüştür.

Bileşiklerdeki doymuş veya doymamış alkil, arilalkil gruplarına ve fenil halkasına ait protonların kimyasal kayma değerleri ve yarıлма özellikleri literatür verilerine uygun olup, yapıyı desteklemektedir (241).

Bileşiklerin tümü hidroklorik asit tuzu olarak elde edilmiş olmasına rağmen, imidazolyum tuzuna ait protonun piki muhtemelen çözücü, konsantrasyon ve sıcaklığa bağlı olarak dötoryum değişimi nedeniyle spektrumda gözlenmemiştir.

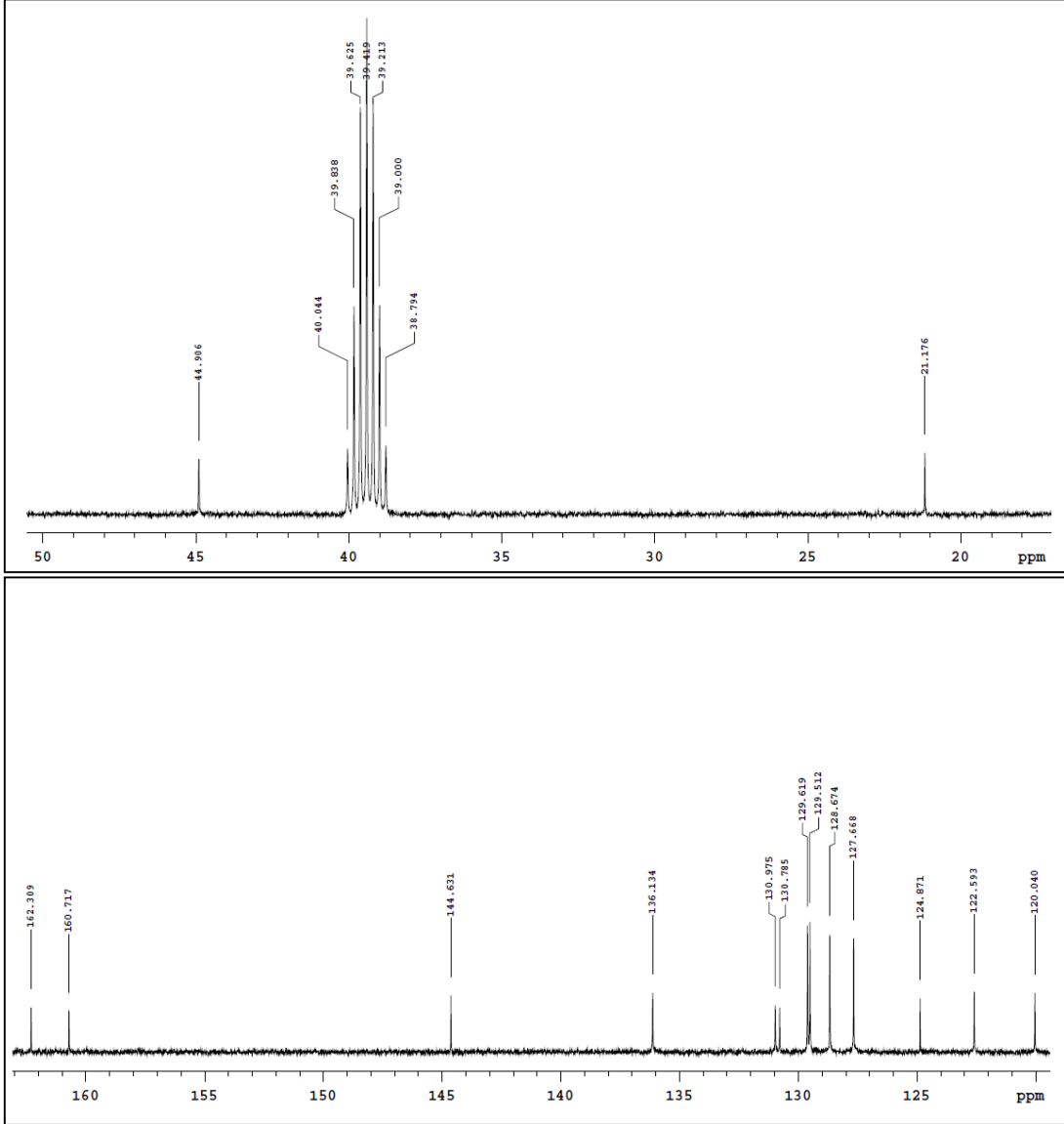


Şekil 5.11. Bileşik **5h**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

### $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

Sentezi yapılan bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında IR,  $^1\text{H-NMR}$ , kütle spektral verileri ve eleman analizi verileri yeterli olmakla birlikte, yapıyı desteklemek amacıyla sekiz bileşiğin (Bileşik **5a-g** ve **5i**)  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları alınmıştır (Şekil 5.12).

Bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında beklenen en önemli pik, oksim ester yapısına ait karbonil piki olup, 162,31-171,90 ppm arasında görülmüştür. C=N karbonuna ait pik 159,32-161,45 ppm'de, oksim yapısı ile imidazol halkası arasında yer alan  $-\text{CH}_2$  karbonuna ait pik ise 44,27-45,30 ppm'de gözlenmiştir.



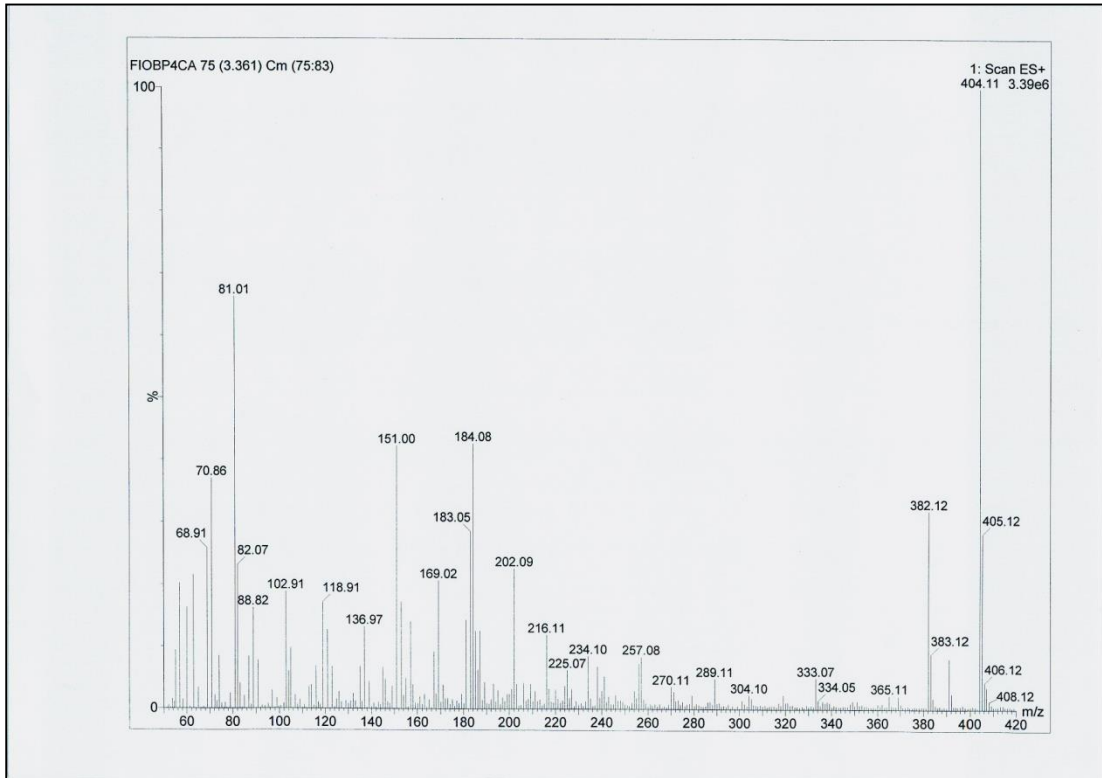
**Şekil 5.12.** Bileşik 5i'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

Literatürde 1-süstitüe-1*H*-imidazol yapısındaki bileşiklerde imidazol halkasına ait karbon atomlarına ait piklerin ppm değerlerinin  $\text{C}^2 > \text{C}^4 > \text{C}^5$  sırasıyla görüldüğü bildirilmektedir (242). Bileşiklerin söz konusu karbonlara ait pikleri literatür bilgileriyle

uyumlu olarak, sırasıyla 136,13-136,92 ppm; 122,45-123,07 ppm ve 120,00-121,30 ppm'de görülmüştür (Şekil 5.12).

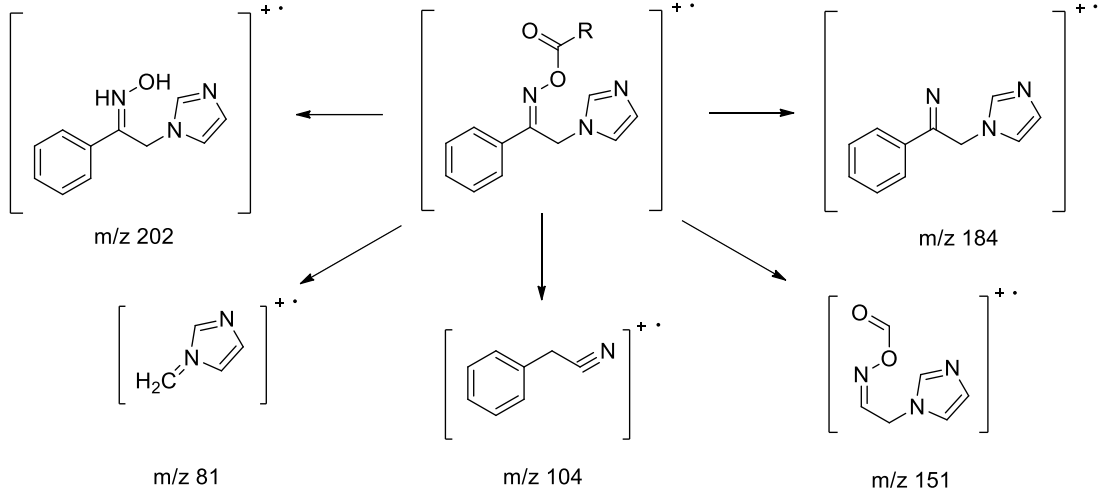
### Kütle Spektrumları

Bileşik **5a-l**'nin ESI<sup>+</sup> tekniği ile alınan kütle spektrumları incelendiğinde, [M+H]<sup>+</sup> (Bileşik **5a**, **5h-l**) veya [M+Na]<sup>+</sup> (Bileşik **5b-g**) halinde gözlenen moleküler iyon pikleri aynı zamanda temel piki oluşturmaktadır (Şekil 5.13.). Bileşiklerimiz tuz halinde elde edilmekle birlikte, moleküler iyon pikleri baz haline karşılık gelen m/z değerlerinde gözlenmiştir. Yapısında bir klor atomu bulunan Bileşik **5j**'de moleküler iyon pikinin ([M+H]<sup>+</sup>) 1/3 oranı pik şiddetine sahip [M+2+H]<sup>+</sup> pikinin gözlenmesi molekülde bir klor atomunun varlığını kanıtlamaktadır. İki klor atomu taşıyan Bileşik **5k**'da [M+2+H]<sup>+</sup> ve [M+4+H]<sup>+</sup> izotop pikleri gözlenmiştir.



Şekil 5.13. Bileşik **5g**'nin kütle spektrumu.

Bileşiklerimizde gözlenen başlıca parçalanma pikleri Şekil 5.14.'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 5.14. Bileşik 5a-I'nin kütle spektrumlarında gözlenen başlıca pikler.

## 5.2. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Literatürde azol grubu taşıyan bazı bileşiklerde antifungal etkinin yanı sıra antibakteriyel etkinin de gözlemlendiğinin bildirilmesi nedeniyle (51), antifungal olarak tasarımı yaptığımız Bileşik 5a-I'nin antibakteriyel etkileri de incelenmiştir. Antibakteriyel ve antifungal etkinin incelenmesinde kesin ve hızlı sonuç vermesi, kolay ve ekonomik bir yöntem olması nedeniyle, mikrodilüsyon yöntemi kullanılmış ve CLSI ilkelerine uyulmuştur (107, 108). Referans bileşik olarak bakteriler için gentamisin, funguslar için flukonazol kullanılmış; çözücünün ve besiyerinin kontrolleri yapılmıştır.

Bileşiklerin tümünün çalışılan bakterilere karşı aktivitelerinin referans bileşik gentamisine göre çok düşük olduğu görülmüştür. *S. aureus*'a karşı Bileşik 5e, 5h-j ve 5l, *E. faecalis* ve *P. aeruginosa*'ya karşı Bileşik 5a, 5h-j ve 5l, *E. coli*'ye karşı Bileşik 5a diğer bileşiklerden daha etkili bulunmuştur (MİK 256 µg/mL).

Bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelendiğinde 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimin sorbik asit esteri olan Bileşik 5c'nin *C. albicans* ve *C.*

*parapsilosis*'e karşı 4 µg/mL MİK değeri ile standart bileşik olarak kullanılan flukonazole (MİK 0.5 µg/mL) yakın aktivite gösterdiği görülmüştür. Bileşiklerin *C. krusei*'ye karşı aktiviteleri flukonazole (MİK 16 µg/mL) göre düşük olup, en yüksek aktivite 128 µg/mL MİK değeri ile Bileşik **5b**, **5c**, **5e** ve **5h-l**'de gözlenmiştir.

Bileşiklerimizde oksim ester yapısını oluşturan zincirin uzunluk, dallanma ve doymamışlık gibi yapısal özellikleri ile antifungal aktivite arasında net bir ilişki kurulamamakla birlikte, 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon oksimin doymamış alifatik asit, benzoik asit ve sübtitüe benzoik asit esterlerinin diğer türevlerden daha aktif olduğu söylenebilir.

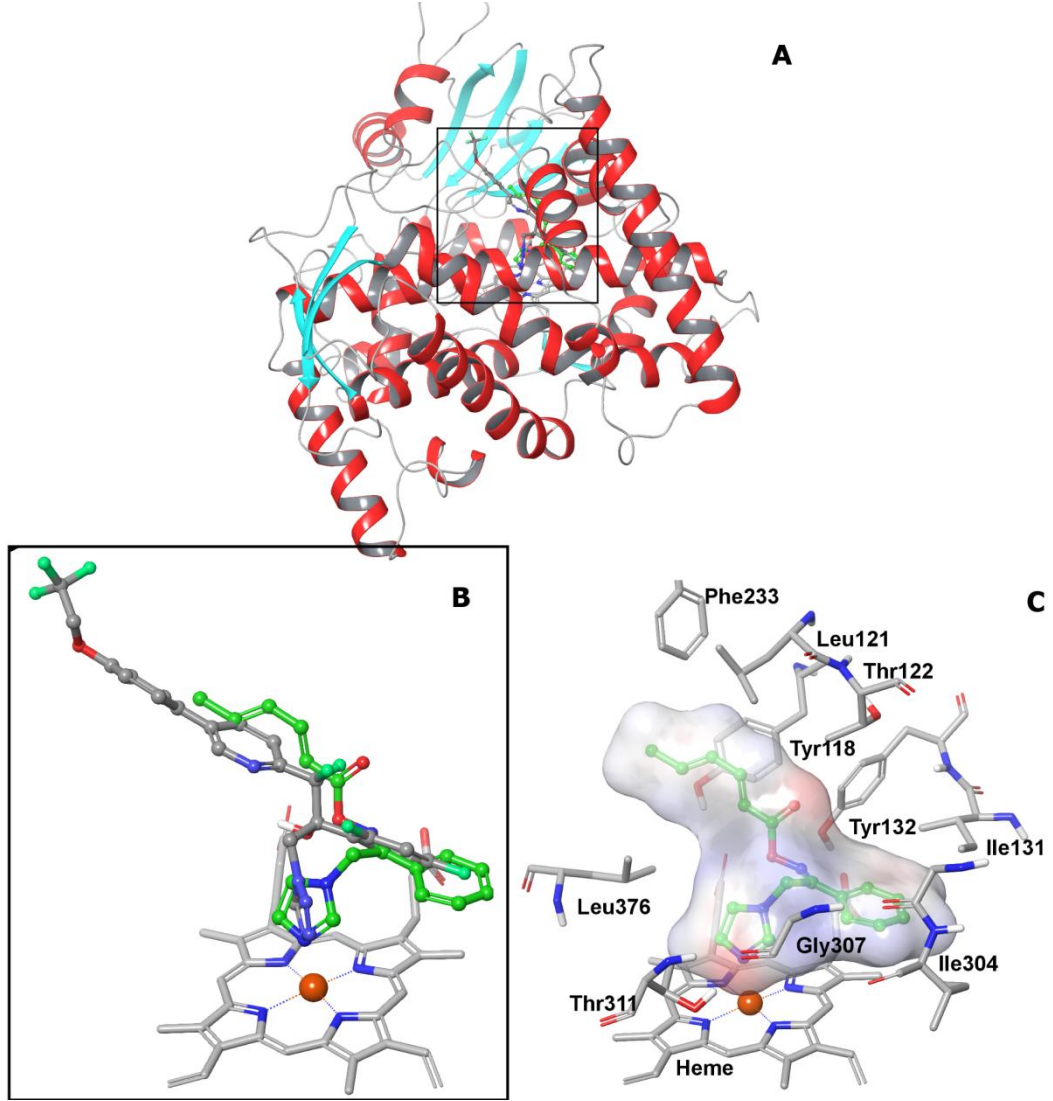
### 5.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları

Azol antifungaller yapısal olarak ortak bir iskelete sahiptir. Bu iskelet; bir azol grubu, bir aromatik halka ve bu iki grubu birbirine bağlayan alkil zincirine sübtitüe çeşitli fonksiyonel gruplardan oluşan lipofilik bir kuyruk kısmından oluşmaktadır. Azol grubu, enzim kofaktörü olan hem grubuyla etkileşirken, kuyruk kısmı aktif bölgeye açılan uzun lipofilik oluşu işgal eder; aromatik halka ise hem grubunun yer aldığı kavitedeki amino asit artıklarıyla ve hem ile lipofilik etkileşmelerde bulunur.

CACYP51 kristal yapısının aktif bölgesinde yer alan ve azol grubu olarak tetrazol halkası taşıyan VT1166 bileşiği, 4 numaralı konumundaki azot üzerinden hem demiri ile etkileşmektedir. Bileşiğin alkil zincirinde yer alan hidroksil grubu bir su molekülü aracılığıyla Tyr132 ile H bağı oluşturmakta, aromatik halka olarak taşıdığı 2,4-diflorobenzen halkası hem ile, kuyruk kısmında yer alan aromatik halkalar ise Tyr118 ve His377 ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşmeleri yapmaktadır.

Bileşik **5c**'nin moleküler kenetleme sonucu elde edilen bağlanma biçimi kristal yapıdaki VT1166'nın bağlanma biçimine büyük ölçüde uyum göstermektedir (Şekil 5.15.). Bileşik **5c**'de azol grubu olarak bulunan imidazolün üç numaralı konumundaki azot üzerinden hem demiri ile etkileştiği, aromatik halka olarak bulunan benzen halkası ile kuyruk kısmında yer alan hekza-2,4-dienoil grubunun aktif bölgedeki amino asit artıklarıyla lipofilik etkileşmelerde bulunduğu görülmektedir. Bu artıkların

çoğunun diğer türevlerle ve VT1166 ile de etkileşmekte olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular, tez kapsamındaki aktif bileşiklerin antifungal etkilerini mantar CYP51 enzimi inhibisyonu üzerinden gösterdiği hipotezini desteklemektedir.



**Şekil.5.15.** CACYP51 (renkli kurdele) aktif bölgesi (A), Bileşik 5c'nin (yeşil çubuk-küre) moleküler kenetleme ile tahmin edilen bağlanma biçimi ile VT1166'nın (gri çubuk-küre) kristal yapıdaki bağlanma biçimi (B), Bileşik 5c'nin CACYP51 aktif bölgesinde etkileştiği amino asit artıkları (gri çubuk) (C).

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez kapsamında antifungal aktivite göstermesi beklenen 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon oksim ester yapısında oniki bileşiğin sentezi yapılarak, yapıları aydınlatılmış ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin tasarımı azol grubu antifungal ilaçların yapısal modifikasyonu ile yapılmış; azol halkası olarak imidazol, lipofilik aromatik grup olarak fenil halkası, aril grubu ile azol halkası arasında yer alan alkil zinciri üzerinde küçük oksijenli fonksiyonel grup olarak oksim ester yapısı taşıyan bileşiklerin sentezi yapılmıştır.

Oksim ester yapısının oluşturulmasında *Steglich* esterleşme reaksiyonundan yararlanılmış ve farklı zincir uzunluğuna sahip alifatik asitler (Bileşik **5a-b**), doymamış alifatik asit (Bileşik **5c**), sikloalifatik asit (Bileşik **5d**),  $\alpha,\beta$ -doymamış aromatik asit (Bileşik **5e**), keto asit (Bileşik **5f**) ve aromatik asitler (Bileşik **5g-l**) kullanılmıştır.

Antibakteriyel aktivite sonuçları incelendiğinde, tüm bileşiklerin çalışılan Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel aktivitelerinin standart bileşik olarak kullanılan gentamisine göre çok düşük olduğu görülmüştür.

Bileşiklerin *Candida* türü funguslara karşı etkilerinin standart bileşik olarak kullanılan flukonazolden daha iyi olmadığı, bileşiklerden sadece sorbik asit esteri olan Bileşik **5c'**nin *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'e karşı standart bileşik olarak kullanılan flukonazole (MİK 0,5  $\mu\text{g/ml}$ ) yakın aktivite gösterdiği (MİK 4  $\mu\text{g/ml}$ ) bulunmuştur. Oksim ester yapısını oluşturan zincirin yapısal özellikleri ile antifungal aktivite arasında kurallara bağlanabilecek belirgin bir ilişki kurulamamıştır.

Moleküler kenetleme çalışmalarında, azol grubu antifungal ilaçların hedef enzimi olan CYP51 enziminin *C. albicans*'a ait homoloji modeli kullanılmış ve Bileşik **5c'**nin CACYP51'in aktif bölgesine yerleştiği ve azol grubu antifungal bileşiklerin CYP51 enzimini inhibe ettiği gerçeğine uygun olarak, enzim inhibisyonu için moleküler belirleyicileri sağladığı görülmüştür.

İleriye dönük olarak bu konuda yapılması planlanan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:



- Lipofilik aromatik grup (fenil halkası) ile azol halkası (imidazol) arasındaki alkil zinciri üzerinde oksijenli fonksiyonel grup olarak yer alan oksim ester yapısının hidroliz olarak oksime dönüştüğü düşünülerek, oksim ester yapısının daha stabil olan oksim eter yapısı ile değiştirilmesi düşünülmüştür.
- Sentezini yaptığımız bileşiklerden flukonazole en yakın antifungal aktivite gösteren sorbik asit esterleri Bileşik **5c** üzerinde daha ileri modifikasyonlar yapılabilir. Mevcut antifungal ilaçlarda aromatik halkada 2,4-dikloro ve 2,4-difloro süstitüsyonlarına rastlanması nedeniyle, lipofilik aril grubu olan fenil halkası üzerine halojen süstitüsyonlarının yapılması düşünülmüştür.
- Ayrıca azol grubu üzerinde de değişiklikler yapılabilir. Anabilim Dalımızda yapılan bir çalışmada (219) azol grubu olarak 1,2,4-triazol halkası taşıyan oksim ester yapısında bir seri bileşiğin sentezi yapılarak, antifungal etkileri incelenmiştir. Benzer şekilde azol grubu olarak imidazol yerine 1*H*-tetrazol halkası getirilerek, 1-fenil/1-süstitüe fenil-2-(1*H*-tetrazol-1-il)etanon oksim ester yapısında yeni bileşiklerin tasarımı ve sentezi yapılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Arıkan Akan Ö, Akova M. En hızlı gelişen alan: Fungal Enfeksiyonlar, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007;3(46):26-30.
2. Keller P, Muller C, Engelhardt I, Hiller E, Lemuth K, Eickhoff H, Wiesmuller KH, Burger-Kentischer A, Bracher F, Rupp S. An antifungal benzimidazole derivative inhibits ergosterol biosynthesis and reveals novel sterols. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):6296-307.
3. Romani L. Cell mediated immunity to fungi: a reassessment, Medical Mycology. 2008;46(6):515-29.
4. Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, ve ark. The biology and chemistry of antifungal agents: A review. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2012;20(19):5678-98.
5. Perfect JR. Is there an emerging need for new antifungals? Expert Opinion on Emerging Drugs. 2016;21(2):129-31.
6. Armstrong-James D, Meintjes G, Brown GD. A neglected epidemic: fungal infections in HIV/ AIDS. Trends Microbiol. 2014;22:120-7.
7. Campoy S, Adrio JL. Antifungals. Biochem Pharmacol. 2017;133:86-96.
8. Wingard JR. Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. Clinical Infectious Diseases. 1994;19 (1):49-53.
9. Wong SSW, Samaranayake, LP, Seneviratne CJ. In pursuit of the ideal antifungal agent for *Candida* infections: high-throughput screening of small molecules. Drug Discovery Today. 2014;19(11):1721-30.
10. Sanglard, D. Emerging threats in antifungal-resistant fungal pathogens. Frontiers in Medicine. 2016;3(Article 11):1-10.
11. Dannaoui E. Antifungal resistance in Mucorales, International Journal of Antimicrobial Agents. 2017;50 (5):617-21.
12. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. FEMS Microbiology Reviews. 2012;36(2),288-305.
13. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-albicans *Candida* species. Frontiers in Microbiology. 2016;7(Article 2173):1-12.
14. Nett JE. Special Issue: *Candida* and Candidiasis. J Fungi. 2018;4(3):74

15. Pianalto KM, Alspaugh JA. New horizons in antifungal therapy. *J Fungi*. 2016; 2(4):26:1-24.
16. Binnicker MJ, Popa AS, Catania J, Alexov M, Tsaras G, Lloyd F, ve ark. Meningeal coccidioidomycosis diagnosed by real-time polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Mycopathologia*. 2011;171(4):285-9.
17. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, ve ark. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):736-45
18. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehrnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2012;106(10):1626–37.
19. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(8):805-17.
20. Jiang B, Bussey H, Roemer T. Novel strategies in antifungal lead discovery. *Curr Opin, Microbiol*. 2002;5(5):466,71.
21. Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *International Journal of Microbiology*. Volume 2012: Article ID 713687.
22. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10 (Suppl. 1):1–10.
23. Sheehan JD, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and Emerging Azole Antifungal Agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999;12 (1):40-79.
24. Gavarkar PS, Adnaik RS, Mohite SK. An overview of azole antifungals. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2013;4(11): 4083-9.
25. Peyton L, Gallagher S, Hashemzadeh M. Triazole antifungals: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2015;51(12):705-18.
26. Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanism of action. *Trends Microbiol*. 2003;11(6):272-9.
27. De Vita D, Scipione L, Tortorella S, Mellini P, Di Rienzo B, Simonetti G. ve ark. Synthesis and antifungal activity of a new series of 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylethanol derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012; 49:334-42.

28. Doğan İS, Saraç S, Sarı S, Kart D, Eşsiz Gökhan Ş, Vural İ, ve ark. New azole derivatives showing antimicrobial effects and their mechanism of antifungal activity by molecular modeling studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2017; 130:124-38.
29. Sari S, Kart D, Öztürk N, Kaynak B, Gencel M, Taskor G, ve ark. Discovery of new azoles with potent activity against *Candida* spp. and *Candida albicans* biofilms through virtual screening. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2019; 179: 634-48.
30. Bozbey İ, Sari S, Şalva E, Kart D, Karakurt A. p-Trifluoroacetophenone oxime ester derivatives: synthesis, antimicrobial and cytotoxic evaluation, and molecular modeling studies. *Letters in Drug Design & Discovery.* 2019; 16:1 (<https://doi.org/10.2174/1570180816666181128112249>).
31. Attia MI, Zakaria AS, Almutairi MS, Ghoneim SW. In vitro anti-*Candida* activity of certain new 3-(1*H*)-imidazol-1-il)propan-1-on oxime esters. *Molecules.* 2013;18(10):12208-21.
32. Karakurt A, Aytemir MD, Stables, JP, Özalp, M, Kaynak, FB, Özbey S. ve ark. Synthesis of some oxime ether derivatives of 1-(2-naphthyl)-2-(1,2,4-triazol-1 yl)ethanone and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences.* 2006;339,513-20.
33. Thanbichler M, Wang S, Shapiro L. The bacterial nucleoid: a highly organized and dynamic structure. *J Cell Biochem.* 2005;96(3):506-21.
34. Ertan M. *Farmasötik ve Medisinal Kimya.* 1. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2019. Bölüm 57, Antibakteriyel ilaçlar; p.1247-57.
35. Thairu Y, Nasir IA, Usman Y. Laboratory perspective of Gram staining and its significance in investigations of infectious diseases. *Sub-Saharan African Journal of Medicine.* 2014;1(4):168-74.
36. Sears CL. A dynamic partnership: celebrating our gut flora. *Anaerobe.* 2005;11(5):247-51.
37. İlkaç M, Tanjara H, Ögmen S, Çelik G. Probiotics and their uses in clinical practice-an overview. *EMU J Pharm Sci.* 2018;1:34-54.
38. Balloux F, van Dorp L. Q&A: What are pathogens, and what have they done to and for us? *BMC Biology.* 2017;15:91.
39. Saraç S. *Farmasötik ve Medisinal Kimya.* 1. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2019. Bölüm 58, Antimikobakteriyel ilaçlar, p. 1258-87.
40. Thorburn AL. Paul Ehrlich: pioneer of chemotherapy and cure by arsenic (1854-1915). *Br J Vener Dis.* 1983;59:404-5.
41. Williams KJ. The introduction of 'chemotherapy' using arsphenamine-the first magic bullet. *J R Soc Med.* 2009;102(8):343-8.

42. Gaynes R. The discovery of penicillin-New insights after more than 75 years of clinical use. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(5): 849-53.
43. Ullah H, Ali S. Classification of anti-bacterial agents and their functions. Kumavath RN, editör, *Antibacterial Agents.* IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.68695. May 31st 2017. Available from: <https://www.intechopen.com/books/antibacterial-agents/classification-of-anti-bacterial-agents-and-their-functions>
44. Ertan M. *Farmasötik ve Medisinal Kimya.* 1. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2019. Bölüm 62, Antibiyotikler; p.1320-99.
45. Yılmaz GR. Tetrasiklinden tigesikline. *ANKEM Derg.* 2013;27(Ek 2):118-23.
46. Balkan A. *Farmasötik ve Medisinal Kimya.* 1. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2019. Bölüm 59, Sülfonamidler; p.1288-99.
47. Ertan M, Tozkoparan B. *Farmasötik ve Medisinal Kimya.* 1. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2019. Bölüm 60, Kinolonlar; p.1300-16.
48. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2019;23:397-401.
49. Van Cutsem J, Thienpont D. Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy.* 1972;17(6):392-404.
50. Nobre LS, Todorovic S, Tavares AFN, Oldfield E, Hildebrandt P, Teixeira M, ve ark. Binding of azole antibiotics to *Staphylococcus aureus* flavohemoglobin increases intracellular oxidative stress. *J Bacteriol.* 2010;192(6):1527-33.
51. Karakurt A, Dalkara S, Özalp M, Özbey S, Kendi E, Stables JP. Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl) ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Eur J Med Chem.* 2001; 36(5):421-33.
52. De Pauw BE. What Are Fungal Infections? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011; 3(1): e2011001: e2011001.
53. Balkan A. *Farmasötik ve Medisinal Kimya.* 1. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2019. Bölüm 63, Antifungal ilaçlar; p.1400-22.
54. Vázquez-González D, Perusquía-Ortiz AM, Hündeiker M, Bonifaz A. Opportunistic yeast infections: candidiasis, cryptococcosis, trichosporonosis and geotrichosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(5):381-93.
55. Orofino-Costa R, Marques de Macedo P, Rodrigues AM, and Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5): 606-620.

56. Barlow AJ, Chattaway FW, Hargreaves GK, La Touche CJ. Griseofulvin in treatment of persistent fungal infections of the skin. *Br Med J.* 1959;2(5160): 1141-3.
57. Dutcher JD. The discovery and development of amphotericin B. *Diseases of the Chest.* 1968;54(Supplement 1):296-8.
58. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2000;46:171-9.
59. Roemer T, Krysan DJ. Antifungal drug development: Challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5):a019703.
60. Vincent-Ballereau FN, Patey ON, Lafaix C. Fluconazole. Review and situation among antifungal drugs in the treatment of opportunistic mycoses of human immunodeficiency virus infections. *Pharmaceutisch Weekblad. Scientific Edition.* 1991;13(2):45-57.
61. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. *Infect Drug Resist.* 2017;10:237-45.
62. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Reviews of Anti-infective Agents.* 2003;36:1445-57.
63. Balkovec JM, Hughes DL, Masurekar PS, Sable CA, Schwartz RE, Singh SB. Discovery and development of first in class antifungal caspofungin (CANCIDAS®)-A case study. *Nat. Prod. Rep.* 2014;31:15-34.
64. Çerikçioğlu N. Mantarlarda virülans faktörleri. *ANKEM Derg* 2012; 26(Ek2):261-9.
65. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence.* 2013;4(2):119-28.
66. Ramage G, Rajendran R, Sherry L, Williams C. Fungal biofilm resistance. *Int J Microbiol.* 2012;2012:Article ID528521, 14 pages.
67. Kuş C, Alp M. Sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde yeni hedefler ve yeni bileşikler. *Ank. Ecz. Fak. Derg.* 2002;31(2):91-131.
68. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(8):805-17.
69. Scorzoni L, de Paula E Silva ACA, Marcos CM, Assato PA, de Melo WCMA, de Oliveira HC, ve ark. Antifungal therapy: New advances in the understanding and treatment of mycosis. *Front Microbiol.* 2017;8:36. doi:10.3389/fmicb.2017.00036
70. Onyewu C, Blankenship JR, Del Poeta M, Heitman J. Ergosterol biosynthesis inhibitors become fungicidal when combined with calcineurin inhibitors

- against *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(3):956-64.
71. Mazu TK, Bricker BA, Flores-Rozas H, Ablordeppey SY. The mechanistic targets of antifungal agents: An overview. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(7):555-78.
  72. Strushkevich N., Usanov SA. Structural basis of human CYP51 inhibition by antifungal azoles. *Journal of Molecular Biology.* 2010; 397:1067-78.
  73. Lepesheva GI, Waterman MR. Sterol 14 $\alpha$ -demethylase cytochrome P450 (CYP51), a P450 in all biological kingdoms. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1770(3):467-77.
  74. Woolley DW. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *J Biol Chem.* 1944;152:225-32.
  75. Jerchel D, Fischer H, Fracht M. Zur Darstellung der Benzimidazole. *Biebig's Ann. Chem.* 1952; 575:162.
  76. Seeliger HPR. Pilzemmende Wirkung eines neuen Benzimidazol Derivatives. *Mykosen.* 1958;1:162.
  77. Fromtling RA. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbiol Rev.* 1988;1(2):187-217.
  78. Gavarkar PS, Adnaik RS, Mohite SK. An overview of azole antifungals. *Int J Pharm Sci Res.* 2013;4(11):4083-9.
  79. Peyton L, Gallagher S, Hashemzadeh M. Triazole antifungals: a review. *Drugs Today (Barc).* 2015;51(12):705-18.
  80. Wang EJ, Lew K, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. Interaction of common azole antifungals with P glycoprotein. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(1):160-5.
  81. Dvorak Z. Drug-drug interactions by azole antifungals: Beyond a dogma of CYP3A4 enzyme activity inhibition. *Toxicology Letters.* 2011;202:129-32.
  82. Sanderson JT. The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrine-disrupting chemicals. *Toxicological Sciences.* 2006;94(1):3-20.
  83. Casalnuovo IA, Di Francesco P, Garaci E. Fluconazole resistance in *Candida albicans*: a review of mechanisms. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2004;8(2):69-77.
  84. Kanafani ZA, Perfect JR. Resistance to antifungal agents: Mechanisms and clinical impact. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;46(1):120-8.
  85. Pfaller, MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GA, Jones RN. Variation in *Candida* species. Distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY

- Antimicrobial Surveillance Program (2008- 2009). *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. 2010;66:278-83.
86. Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv. Pharmacol.* 1998;44:343-501.
  87. Andriole VT. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44:151-62.
  88. Sant DG, Tupe SG, Ramana CV, Deshpande MV. Fungal cell membrane-promising drug target for antifungal therapy. *J Appl Microbiol.* 2016;121(6):1498-510.
  89. Cheah HL, Lim V, Sandai D. Inhibitors of the glyoxylate cycle enzyme ICL1 in *Candida albicans* for potential use as antifungal agents. *PLoS One.* 2014; 9(4):e95951.
  90. Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: current understanding of mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(2):183-8.
  91. Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs.* 2009;69:361-92.
  92. Hanson LH, Stevens DA. Comparison of antifungal activity of amphotericin B deoxycholate suspension with that of amphotericin B cholesteryl sulfate colloidal dispersion. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(2):486-8.
  93. Patton JL, Lester RL. The phosphoinositol sphingolipids of *Saccharomyces cerevisiae* are highly localized in the plasma membrane. *Journal of Bacteriology.* 1991;173(10):3101-8.
  94. Nimrichter L, Rodrigues ML. Fungal glucosylceramides: from structural components to biologically active targets of new antimicrobials. *Front Microbiol.* 2011;2:212.
  95. Nagiec MM, Nagiec EE, Baltisberger JA, Wells GB, Lester RL, Dickson RC. Sphingolipid synthesis as a target for antifungal drugs. Complementation of the inositol phosphorylceramide synthase defect in a mutant strain of *Saccharomyces cerevisiae* by the AUR1 gene. *J Biol Chem.* 1997;272(15):9809-17.
  96. Georgopapadakou NH, Tkacz JS. The fungal cell wall as a drug target. *Trends Microbiol.* 1995;3(3):98-104.
  97. Calderone RA, Braun PC. Adherence and receptor relationships of *Candida albicans*. *Microbiol Rev.* 1991;55(1):1-20.



98. Carter NJ, Keating GM. Micafungin: a review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive *Candida* infections in pediatric patients. *Pediatr. Drugs*. 2009;11:271-91.
99. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections. *Drugs*. 2011;71:11-41.
100. Shaw JA, Mol PC, Bowers B, Silverman SJ, Valdivieso MH, Duran A, Cabib E. The function of chitin synthases 2 and 3 in the *Saccharomyces cerevisiae* cell cycle. *J Cell Biol*. 1991;114:111-23.
101. Cabib E, Silverman SJ, Shaw JA. Chitinase and chitin synthase 1: counterbalancing activities in cell separation of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Gen Microbiol*. 1992;138:97-102.
102. Chaudhary PM, Tupe SG, Deshpande MV. Chitin synthase inhibitors as antifungal agents. *Mini Rev Med Chem*. 2013; 13(2):222-36.
103. Waldorf AR, Polak, A. Mechanisms of action of 5-fluorocytosine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1983; 23(1):79-85.
104. Patel R. Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clinic Proceedings*. 1998;73(12):1205-25.
105. Kilmartin JV. Purification of yeast tubulin by self-assembly in vitro. *Biochemistry*. 1981;20(12):3629-33.
106. Domínguez JM, Kelly VA, Kinsman OS, Marriott MS, Gómez de las Heras F, Martín JJ. Sordarins: A new class of antifungals with selective inhibition of the protein synthesis elongation cycle in yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(9):2274-78.
107. Clinical and Laboratory Standards Institute, Reference method for Broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standart, 3rd ed. M27-A3, Vol28, No: 14. 2008.
108. Clinical and Laboratory Standards Institute, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standart, 8th ed. M07-A8, Vol29, No: 2. 2009.
109. Jorgensen WL. Efficient drug lead discovery and optimization. *Acc Chem Res*. 2009;42(6):724-33.
110. Abbasoğlu U. Antimikrobiyal aktivite araştırma yöntemleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1996;22:111-18.
111. Woods, G.L., Washington, J.A. (1995). *Antibacterial Susceptibility Tests: Dilution and Disk Diffusion Methods*. Manual of Clinical Microbiology. (6 bs., s. 113). Washington D.C.: ASM.

112. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: A review of general principles and contemporary practices. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(11):1749-55.
113. Gürgün V, Halkman K. Mikrobiyolojide Sayım Yöntemleri. 2. baskı. Ankara: Gıda Teknolojisi Derneği, Yayın no:7; 1990.
114. Washington J, Wood G. Antimicrobial susceptibility tests: Dilution and disc diffusion methods. 6th ed. Washington D.C.: ASM; 1995. 113p.
115. Lalitha M, Vellore TN. Manual on antimicrobial susceptibility testing [internet] 2005 [Erişim Tarihi 30 Aralık 2019]. Erişim adresi: <http://www.ijmm.org/documents/Antimicrobial.doc>.
116. Xie X. Molecular Modeling and In Silico Drug Design. Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW, editors. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2008. p. 54-84.
117. Spyrakis F, Cozzini P, Kellogg GE. Docking and Scoring in Drug Discovery. Abraham JD, Rotella DP, editors. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. 7th ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2010.
118. Rajamani R, Good AC. Ranking poses in structure-based lead discovery and optimization: current trends in scoring function development. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2007;10(3):308-15.
119. De Azevedo J, Walter F, Dias R. Computational methods for calculation of ligand-binding affinity. *Curr Drug Targets*. 2008;9(12):1031-9.
120. Lewis RA. The Development of Molecular Modelling Programs: The Use and Limitations of Physical Models. Gramatica P, Livingstone DJ, Davis AM, editors. Drug Design Strategies: Quantitative Approaches. New York: RCS Publishing; 2011.
121. Lengauer T, Rarey M. Computational methods for biomolecular docking. *Curr Opin Struct Biol*. 1996;6(3):402-6.
122. Koehl P, Levitt M. A brighter future for protein structure prediction. *Nat Struct Biol*. 1999;6(2):108-11.
123. Jorgensen WL. Rusting of the lock and key model for protein-ligand binding. *Science*. 1991;254(5034):954-6.
124. Wei BQ, Weaver LH, Ferrari AM, Matthews BW, Soichet BK. Testing a flexible-receptor docking algorithm in a model binding site. *J Mol Biol*. 2004;337(5):1161-82.
125. Cowper RM, Davidson LH. Phenacyl bromide. *Organic Syntheses*. 1943;Coll. Vol.2:480-84.

126. Young RC, Ganellin CR, Griffiths R, Mitchell R, Parsons ME, Saunders D, ve ark. An approach to the design of brain-penetrating histaminergic agonists. *Eur J Med Chem.* 1993;28:201-11.
127. Ming L, Guilong Z, Lirong W, Huazheng Y. Hypervalent iodine in synthesis: a novel two-step procedure for the synthesis of new derivatives of 1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole by the cyclocondensation between 5-amino-4-cyano-3-phenyl-1*H*-pyrazole and  $\alpha$ -tosyloxyacetophenones or  $\alpha$ -haloacetophenones. *Synthetic Communications.* 2005;35:493-501.
128. Günther M, Lategahn J, Juchum M, Doring E, Keul M, Engel J, ve ark. Trisubstituted pyridinylimidazoles as potent inhibitors of the clinically resistant L858R/T790M/C797S EGFR mutant: targeting of both hydrophobic regions and the phosphate binding site. *J Med Chem.* 2017;60(13):5613-37.
129. Aeluri R, Alla M, Polepalli S, Jain N. Synthesis and antiproliferative activity of imidazo[1,2-*a*]pyrimidine Mannich bases. *Eur J Med Chem.* 2015;100:18-23.
130. Pravst I, Zupan M, Stavber S. Directed regioselectivity of bromination of ketones with NBS: solvent-free conditions versus water. *Tetrahedron Letters.* 2006;47:4707-10.
131. Immediata T, Day AR.  $\beta$ -Naphthyl derivatives of ethanolamine and *N*-substituted ethanolamines. *Journal of Organic Chemistry.* 1940;5:512-27.
132. Gu L, Lu T, Zhang M, Tou L, Zhang Y. Efficient oxidative chlorination of aromatics on saturated sodium chloride solution. *Adv Synth Catal.* 2013;355(6):1077-82.
133. Debus H. Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal. *Annalen der Chemie und Pharmacie.* 1858;107(2):199-208.
134. Katritzky AR, Rees CW. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds.* Elguero J, Scriven E, editors. Oxford:Pergamon Press; 1984. P. 469-98.
135. Eicher T, Hauptmann S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications.* 2nd ed. Weinheim: WILEY-VCH; 2003. p. 165-8.
136. Haring M. Zur Darstellung von 1-Alkylimidazolen aus Imidazol. *Helvetica Chimica Acta.* 1959;42:1845-46.
137. Kamijo T, Yamamoto R, Harada H, Iizuka K. An improved and convenient procedure for the synthesis of 1-substituted imidazoles. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1983;31(4):1213-21.
138. Godefroi EF, Heeres J, Van Cutsem J, Janssen PAJ. The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. *J Med Chem.* 1969;12:784-91.

139. Nardi D, Tajana A, Leonardi A, Pennini R, Portioli F, Magistretti MJ ve ark. Synthesis and anticonvulsant activity of N-(benzoylalkyl)imidazoles and N-( $\omega$ -phenyl- $\omega$ -hydroxyalkyl)imidazoles. *J Med Chem*. 1981;24:727-31.
140. Porretta GC, Fioravanti R, Biava M, Cirilli R, Simonetti N, Villa A ve ark. Research on antibacterial and antifungal agents. X. Synthesis and antimicrobial activities of 1-phenyl-2-(1*H*-azol-1-yl) ethane derivatives. Anticonvulsant activity of 1-(4-methylphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl) ethanol. *Eur J Med Chem*. 1993;28(10):749-60.
141. Baji H, Flammang M, Kimny T, Gasquez F, Compagnon PL, Delcourt A. Synthesis and antifungal activity of novel (1-aryl-2-heterocyclyl)ethylideneaminooxymethyl-substituted dioxolanes. *Eur J Med Chem*. 1995;30:617-26.
142. Salerno L, Sorrenti V, Guerrera F, Sarva MC, Siracusa MA, Giacomo CD ve ark. N-substituted-imidazoles as inhibitors of nitric oxide synthase: a preliminary screening. *Pharmazie*. 1999;54:685-90.
143. Dominianni SJ, Yen TT. Oral hypoglycemic agents. Discovery and structure-activity relationships of phenacylimidazolium halides. *J Med Chem*. 1989;32: 2301-06.
144. Popov AF, Piskunova ZP, Matvienko VN, Kondratenko GP, Nikolenko YI. Synthesis and antimicrobial action of aminoketones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1989;23(10):847-49.
145. Abdel-Megid M. Reactivity of functionally substituted azoles towards electrophiles. Novel synthesis of thienylazoles and phenylazoles. *Synthetic Communications*. 2003;33(1):153-60.
146. Rad MNS, Khalafi-Nezhad A, Behrouz S. Design and synthesis of some novel oxiconazole-like carboacyclic nucleoside analogues, as potential chemotherapeutic agents. *Helvetica Chimica Acta*. 2009;92(9):1760-74.
147. Jones JB, Hysert DW. Reactions of some allylic and propargylic halides with nucleophiles analogous to those present in proteins and nucleic acids. *Canadian Journal of Chemistry*. 1971;49:325-32.
148. Clader JW, Berger JG, Burrier, RE, Davis, HR, Domalski, M, Dugar ve ark. Substituted (1,2-diarylethyl)amide acyl Co-A: Cholesterol acyltransferase inhibitors: Effect of polar groups on in vitro and in vivo activity. *J Med Chem*. 1995;38:1600-7.
149. Steiner G, Kopacka H, Ongania K-H, Wurst K, Preishuber-Pflügl P, Bildstein B. Heteroditopic imino N-heterocyclic carbenes and their sulfur, selenium, and tungsten tetracarbonyl derivatives. *Eur J Inorg Chem*. 2005;1325-1333.
150. Lin CM, Wong FF, Huang JJ, Yeh MY. An efficient and convenient method for synthesis of 1-substituted imidazoles. *Heterocycles*. 2006;68 (7):1359-70.

151. Karakurt A, Dalkara S. Oksim ve Oksim Eterler: I. Sentezleri ve Farmakolojik Özellikleri. FABAD J Pharm Sci. 1999;24: 143-56.
152. Haney WG, Brown RG, Isaacson EI, Delgado JN. Synthesis and structure-activity relationships of selected isomeric oxime O-ethers as anticholinergic agents. J Pharm Sci. 1977;66(11):1602-6.
153. Bodor A, Barabas A. Geometrical Isomerism of the O-Substituted Oximes of Some Keto-Steroids. Tetrahedron. 1979;35:233-40.
154. Matlin SA, Jiang L-X, Roshdy S, Zhou R-H. Resolution and identification of steroid oxime syn and antiisomers by HPLC. J Liq Chromatogr. 1990; 13(17):3455-63.
155. Cozzi P, Giordani A, Menichincheri M, Pillan A, Pinciroli, V. Rossi A, ve ark. Agents Combining Thromboxane Receptor Antagonism with Thromboxane Synthase Inhibition: [[[2-(1H-Imidazol-1-yl)ethylidene]amino]oxy]alkanoic Acids, J Med Chem. 1994;37:3588-604.
156. Balsamo A, Breschi MC, Chiellini G, Favero F, Macchia M, Martinelli A, ve ark. Synthesis and  $\beta$ -adrenergic properties of (*E*)-N-[3-(alkylamino)-2-hydroxypropylidene](methyloxy)amines substituted with an aromatic group on their [(methyloxy)imino]methyl moiety (MOIMM): an Investigation into the biopharmacological effects of an aryl substitution in the class of MOIM  $\beta$ -blocking drugs. Eur. J. Med Chem. 1995;30:743-55.
157. Johnson WMP, O'Keefe DF, Rihs K. Separation of geometrical isomers of oxime O-ethers by high performans liquid chromatography: Use of extended multiple recycle on high-efficiency columns. J Chromatogr A. 1984;291:449-52.
158. Simay A, Prokal L, Bodor N. Oxidation of arylaminoalcohols with activated dimethylsulfoxide; a novel C-N oxidation facilitated by neighboring group effect. Tetrahedron. 1989;45(13):4091-102.
159. Bozdağ O, Gümüsel B, Demirdamar R, Büyükbingöl E, Rolland T, Ertan R. Synthesis of some novel oxime ether derivetives and their activity in the "behavioral despair test". Eur J Med Chem. 1998;33:133-41.
160. Karabatsos GJ, Taller RA, Vane FM. Structural studies bu nuclear magnetic resonance. Syn-anti assignments from solvent effects. J Am Chem Soc. 1963;85(15):2326-7.
161. Karabatsos GJ, Taller RA, Vane FM. Structural studies bu nuclear magnetic resonance. Conformations of *syn-anti* isomers from chemical shifts and spin-spin coupling constants. J Am Chem Soc. 1963;85(15):2327-8.
162. Jencks WP. Studies on the mechanism of oxime and semicarbazone formation<sup>1</sup>. J Am Chem Soc. 1959;81(2):475-81.

163. Neises B, Steglich W. Esterification of carboxylic acids with dicyclohexylcarbodiimide/4-dimethylaminopyridine: *tert*-butyl ethyl fumarate. *Organic Synthesis*. 1985;63:183-5.
164. Sheehan JC, Hess GP. A new method of forming peptide bonds. *Journal of American Chemical Society*. 1955;77 (4);1067-8.
165. Neises B, Steglich W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978;17:522-4.
166. Montalbetti CAGN, Falque V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. 2005;61(46):10827-52.
167. Davies JS, Mohammed AK. Assessment of racemization in n-alkylated amino acid derivatives during peptide coupling in a model dipeptide system. *J Chem Soc. Perkin Trans. 1*. 1981:2982-90.
168. Surkau G, Böhm KJ, Müller K, Prinz H. Synthesis, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization by anthracenone-based oxime derivatives. *Eur J Med Chem*. 2010;45(8):3354-64.
169. Ritson DJ, Cox RJ, Berge J. Indium mediated allylation of glyoxylate oxime ethers, esters and cyanofomates. *Org Biomol Chem*. 2004;2(13):1921-33.
170. Bittner S, Grinberg S. Alkylation, acylation, and Beckmann rearrangement of oximes in the presence of an oxidation-reduction system. *J Chem Soc. Perkin Trans. 1*. 1976;16:1708-11.
171. Massolini G, Kitsos M, Gandini C, Caccialanza G. Fungicidal activity of a series of phenyl pyridyl ketoximes and their O-acetyl derivatives. *Pestic Sci*. 1989; 26(2):209-14.
172. Massolini G, Carmellino ML, Baruffini A. Fungicidal activity of arylfurylketoximes. *Farmaco*. 1996;51(4):287-92.
173. Demirayak Ş, Ucucu Ü, Benkli K, Gündoğdu-Karaburun N, Karaburun AC, Akar D, Karabacak M, Kiraz N. Synthesis and antifungal activities of some aryl(benzofuran-2-yl)ketoximes. *Farmaco*. 2002;57(7):609-12.
174. Learmonth DA, Benes J, Parada A, Hainzl D, Beliaev A, Bonifacio MJ, ve ark. Synthesis, anticonvulsant properties and pharmacokinetic profile of novel 10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide derivatives. *Eur J Med Chem*. 2001;36(3):227-36.
175. Álvarez C, Álvarez R, Corchete P, Perez-Melero C, Pelaez R, Medarde M. Exploring the effect of 2,3,4-trimethoxy-phenyl moiety as a component of indolephenstatins. *Eur J Med Chem*. 2010;4577(2):588-97.
176. Dikumar EA, Zhukovskaya NA, Moiseichuk KL, Zalesskaya EG, Kurman PV, Vyglazov OG. Preparative synthesis of veratraldehyde and citral oxime esters. *Russ J Appl Chem*. 2008;81(4):643-6.

177. Plenkiewicz J. Rearrangement of azidoximes to tetrazole derivatives. *Tetrahedron*. 1978;34(19):2961-6.
178. Kirilmis C, Ahmedzade M, Servi S, Koca M, Kizirgil A, Kazaz C. Synthesis and antimicrobial activity of some novel derivatives of benzofuran: Part 2. The synthesis and antimicrobial activity of some novel 1-(1-benzofuran-2-yl)-2-mesitylethanone derivatives. *Eur J Med Chem*. 2008; 43(2):300-8.
179. Kirilmis C, Koca M, Servi S, Gur S. Synthesis and antimicrobial activity of dinaphtho[2,1-b]furan-2-yl-methanone and their oxime derivatives. *Turk J Chem*. 2009;33(3):375-84.
180. Erol I. Synthesis and characterization of a new methacrylate polymer with side chain benzofurane and cyclobutane ring: Thermal properties and antimicrobial activity. *High Perform Polym*. 2009;21(4):411-23.
181. Chiba S, Zhang LN, Sanjaya S, Ang GY. Pd(II)-Catalyzed synthesis of indoles from alpha-aryloxime O-pentafluorobenzoates via intramolecular aromatic C-H amination. *Tetrahedron*. 2010;66(30):5692-700.
182. Liu XH, Cui P, Song BA, Bhadury PS, Zhu HL, Wang SF. Synthesis, structure and antibacterial activity of novel 1-(5-substituted-3-substituted-4,5-dihydropyrazol-1-yl) ethanone oxime ester derivatives. *Bioorgan Med Chem*. 2008;16(7):4075-82.
183. Liu XH, Song BA, Zhu HL, Zuo RB. Synthesis, characterization and antibacterial activity of new 5-(o-chlorophenyl)-3-(o,p-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl oxime ester derivatives. *Chinese J Chem*. 2008;26(3): 505-9.
184. Massolini G, Carmellino ML, Baruffini A. Fungicidal activity of O-esters of benzophenone oximes. *Farmaco*. 1994; 49(11):747-9.
185. Cho BR, Chung HS, Cho NS. Elimination reactions of (E)- and (Z)-benzaldehyde O-benzoyloximes. Transition state differences for the syn- and anti-eliminations forming nitriles. *J Org Chem*. 1998;63(14):4685-90.
186. Oresmaa L, Kotikoski H, Haukka M, Oksala O, Pohjala E, Vapaatalo H, ve ark. Synthesis and ocular effects of imidazole nitrolic acid and amidoxime esters. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006;16(8):2144-47.
187. Zhukovskaya NA, Dikumar EA, Moiseichuk KL, Vyglov OG. Preparative synthesis of menthone oxime esters. *Russ J Appl Chem*. 2006;79(4);634-6.
188. Dimmock JR, Sidhu KK, Chen M, Li J, Quail JW, Allen TM, ve ark. Synthesis and cytotoxic evaluation of some cyclic arylidene ketones and related oximes, oxime esters, and Analogs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1994;83 (6):852-8.
189. Aboul-Enein, MN, El-Azzouny A, Abdallah N, Yousreya AM, Saleh OA, Ebeid MY. Synthesis of certain unsubstituted, 9-*exo*-(dialkylaminomethyl)-, and 9-

- endo*-(aralkyl)-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-8-ketoxime esters and ethers with local anesthetic and analgesic activities. *Il Farmaco*. 1998;53:197-208.
190. Jeong T-S, Kim MJ, Yu H, Kim KS, Choi J-K, Kim S-S, ve ark. (E)-Phenyl- and -heteroaryl-substituted O-benzoyl-(or acyl)oximes as lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005;15(5): 1525-7.
191. Back TG, Moussa Z, Parvez M. Asymmetric methoxyselenenylations and cyclizations with 3-camphorseleno electrophiles containing oxime substituents at C-2. Formation of an unusual oxaselenazole from an oxime-substituted selenenyl bromide. *J Org Chem*. 2002;67(2):499-509.
192. Kostochka L, Gan'shina T, Mirzoyan R, Seredenin S. Synthesis and antiserotonergic activity of new tropane derivatives. *Pharm Chem J*. 2010;44(9):472-5.
193. Massolini G, Carmellino, ML, Kitsos M, Baruffini, A. Fungicidal activity of new O-derivatives of phenylpyridylketoximes. *Farmaco*. 1993;48(4):503-14.
194. Dumestre P, El Kaim L. Dramatic solvent effect in the multicomponent reaction of nitro compounds with isocyanides. *Tetrahedron Lett*. 1999; 40(45):7985-6.
195. Dumestre P, El Kaim L, Gregoire, A. A new multicomponent reaction of nitro compounds with isocyanides. *Chem Commun*. 1999;9:775-6.
196. Nekrasov DD, Chizh VG, Andreichikov Y.S, Makhmudov RR. O-(Aroylpyruvoyl)- and O-(aroylacetyl)oximes: Synthesis and study of their biological activity. *Pharm Chem J*. 1994;28(4):249-54.
197. Salunkhe MM, Nair RV. Mild and efficient enzymatic oximolysis by supported *Pseudomonas cepacia* lipases. *J Mol Catal B-Enzym*. 2000;10(5):535-8.
198. Chen ST, Tsai CF, Wang KT. Incorporation of unnatural amino acid derivatives into a peptide bond via an oxime ester catalysed by papain or lipase. *Chem Commun*. 1996;165-6.
199. Vermillion GH, Hauser CR. The acylation of aldoximes. V. Isomerizations in the benzoylation of *syn*- and *anti*-aldoximes in pyridine. *J Am Chem Soc*. 1940;62(11):2939-42.
200. Neufeldt SR, Sanford MS. O-Acetyl oximes as transformable directing groups for Pd-catalyzed C-H bond functionalization. *Org Lett*. 2010;12(3):532-5.
201. Fujita M, Hiyama, T. Erythro-directive reduction of alpha-substituted alkanones by means of hydrosilanes in acidic media. *J Org Chem*. 1988;53(23):5415-21.



202. Feuer H, Braunstein DM. The reduction of oximes, oxime ethers, and oxime esters with diborane. A novel synthesis of amines. *The Journal of Organic Chemistry*. 1969;34(6):1817-21.
203. Beckmann E. Zur Kenntniss der Isonitrosoverbindungen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 1886;19:988-93.
204. Gawley RE. The Beckmann reactions: rearrangement, elimination-additions, fragmentations, and rearrangement-cyclizations. *Org React*. 1988;35:14-24
205. Donaruma LG, Heldt WZ. The Beckmann rearrangement. *Org React*. 1960;11;1-156.
206. Too PC, Wang YF, Chiba, S. Rhodium(III)-catalyzed synthesis of isoquinolines from aryl ketone O-acyloxime derivatives and internal alkynes *Org Lett*. 2010;12(24):5688-91.
207. Lalevee J, Allonas X, Fouassier JP, Tachi H, Izumitani A, Shirai M, ve ark. Tsunooka, M. (2002). Investigation of the photochemical properties of an important class of photobase generators: the O-acyloximes. *J Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2002;151(1-3):27-37.
208. Pretsch E, Clerk T, Seibl J, Simon W. *Tables of spectral data for structure determination of organic compounds*. Berlin: Springer- Verlag; 1983.
209. Smith PAS, Robertson JE. Some factors affecting the site of alkylation of oxime salts. *J Am Chem Soc*. 1962;84;1197-1204.
210. Christensen SB, Larsen PK. Organic hydroxylamine derivatives. XIII: The configurations of a series of stereoisomeric 3-methoxy-5-acyl-isoxazole ketoximes. *Acta Chem Scand*. 1975;29b:65-9.
211. Karabatsos GJ, Taller RA, Vane FM. Structural studies by nuclear magnetic resonance. III. *syn-anti* Assignments from solvent effects. *J Am Chem Soc*. 1963;85(15):2326-7.
212. Karabatsos GJ, Taller RA, Vane FM. Structural studies by nuclear magnetic resonance. IV. Conformations *syn-anti* isomers from chemical shifts and spin-spin coupling constants. *J Am Chem Soc*. 1963;85(15):2327-8.
213. Laforest J, Thuillier G. Etude de la configuration d'oximes a activité cardiotrope. *J Heterocyclic Chem*. 1977;14:793-6.
214. Berlin KD, Rengaraju S. A Study of *syn/anti* oxime ratios from the paramagnetic-induced shifts in the proton magnetic resonance spectra using tris(dipivalomethanato)europium(III). *J Org Chem*. 1971;36(19):2912-15.
215. Sari S, Dalkara S, Kaynak FB, Reynisson J, Saraç S, Karakurt A. New anti-seizure (arylalkyl)azole derivatives: Synthesis, *in vivo* and *in silico* studies. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. 2017;350(6), e201700043

216. Sari S, Kaynak FB, Dalkara S. Synthesis and anticonvulsant screening of 1,2,4-triazole derivatives. *Pharmacological Reports*. 2018;70(6):1116-23.
217. Kallury RKMR, Rao MPLK. Electron impact studies on some aryl heteryl ketoximes. *Org Mass Spectrom*. 1977;12 (6):411-5.
218. Selimoğlu B. Bazı Yeni Oksim Esterler Üzerinde Çalışmalar. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2006.
219. Sari S, Kart D, Doğan İS, Özdemir Z, Bozbey İ, Gencil M, ve ark. Antifungal screening and in silico mechanistic studies of an in-house azole library. *Chem Biol Drug Des*. 2019;94:1944-55.
220. Karakurt A, Alagöz MA, Sayoğlu B, Çalış Ü, Dalkara S. Synthesis of some novel 1-(2-naphthyl)-2-(imidazol-1-yl)ethanone oxime ester derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity, *Eur J Med Chem*. 2012;57:275-82.
221. Álvarez C, Álvarez R, Corchete P, Perez-Melero C, Pelaez R, Medarde M. Naphthylphenstatins as tubulin ligands: Synthesis and biological evaluation. *Bioorgan Med Chem*. 2008;16(19):8999-9008.
222. Kataoka H, Horiyama S, Yamaki M, Oku H, Ishiguro K, Katagi T, ve ark. Anti-inflammatory and anti-allergic activities of hydroxylamine and related compounds. *Biol Pharm Bull*. 2002;25(11):1436-41.
223. Plath PEK, Zeeh B, Eichenauer U, Hagen H, Kohler RD, Meyer N., Oxime esters of substituted 8-quinolinecarboxylic acids, their preparation, and their use as herbicides, U.S. Patent No. US 4808212, The United States Patent and Trademark Office; 1987.
224. Godefroi EF, Heeres J, Van Cutsem J, Janssen PAJ. The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1969;12:784-91.
225. Walker KAM, Hirschfield DR, Marx M. Antimycotic imidazoles. 2. Synthesis and antifungal properties of esters of 1-[2-hydroxy(mercapto)-2-phenylethyl]-1*H*-imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1978;21:1335-38.
226. National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS). (2008). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Approved Standard 8th ed., M 07-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
227. National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS). (2008). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, approved Standard 3rd ed., M 27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
228. Banks JL, Beard HS, Cao Y, Cho AE, Damm W, Farid R, ve ark. Integrated modeling program, applied chemical theory (IMPACT). *J Comput Chem*. 2005; 26(16):1752-80.

229. Polak E, Ribiere G. Note sur la convergence de méthodes de directions conjuguées. TIRO. 1969;3(16):35-43.
230. Hargrove TY, Friggeri L, Wawrzak Z, Qi A, Hoekstra WJ, Schotzinger RJ, ve ark. Structural analyses of *Candida albicans* sterol 14 $\alpha$ -demethylase complexed with azole drugs address the molecular basis of azole-mediated inhibition of fungal sterol biosynthesis. J Biol Chem. 2017;292(16):6728-43.
231. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, ve ark. (2000). The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research. 2000;28:235-42.
232. Sastry GM, Adzhigirey M, Day T, Annabhimoju R, Sherman W. Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. J Comput Aided Mol Des. 2013; 27(3):221-34.
233. Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS, Huey R, Hart WE, Belew RK, ve ark. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. J Comput Chem. 1998;19(14):1639-62.
234. Karakurt A, Özalp M, Işık S, Stables JP, Dalkara S. Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives. Bioorg Med Chem. 2010;18(8): 2902-11.
235. Dimmock JR, Pandeya SN, Quail JW, Pugazhenthii U, Allen TM, Kao GY, ve ark. Valuation of the semicarbazones, thiosemicarbazones and bis-carbohydarzones of some aryl alicyclic ketones for anticonavulsant and other biological properties. European Journal of Medicinal Chemistry. 1995;30:303-13.
236. Emami S, Foroumadi A, Falahati M, Lotfali E, Rajabalian S, Ebrahimi SA ve ark. 2-Hydroxyphenacyl azoles and related azolium derivatives as antifungal agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2008;18:141-6.
237. Terent'ev, AO, Khodykin SV, Krylov IB, Ogibin YN, Nikishin GI. A convenient synthesis of 2,2-dibromo-1-arylethanones by bromination of 1-arylethanones with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-HBr system. Synthesis. 2006;7:1087-92.
238. Pinner A. Ueber glyoxaline. Ber Dtsch Chem Ges. 1902;35(4):4131-42.
239. Stocker FB, Kurtz JL, Gilman BL, Forsyth DA. Mannich reaction of imidazoles. J Org Chem. 1970;35(4):883-7.
240. Dalkara S, Saraç Tarhan S, Karakurt A. Antifungal compounds of (arylalkyl)azole derivatives in the structure of oxime ester, U.S. Patent No. US 9,758,490 B2. The United States Patent and Trademark Office; 2017.
241. Silverstein RM, Webster FX., Kiemle DJ, Bryce DL. Spectrometric Identification of Organic Compounds, 8. baskı, New York: John Wiley & Sons Inc.; 1998.
242. Elguero J, Jimeno ML, Yranzo GI. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR study of the structure of pyrazoles, imidazoles and their benzo derivatives in sulphuric acid (azolium cations). Magn. Reson. Chem. 1990;28(9):807-11.

## EKLER

## EK-1: Tez Çalışması ile ilgili Poster Bildirileri

3<sup>rd</sup> International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development, 5-7 Ekim 2017, Erzurum.

3<sup>rd</sup> International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development - DRD 2017

**P133 - Studies on New 1-Phenyl-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone Oxime Esters  
as Potential Antifungal Compounds**

Sibel Akansel<sup>a,b</sup>, Suat Sarr<sup>a</sup>, Selma Sarac<sup>a,\*</sup>, Didem Kart<sup>c</sup>, Arzu Karakurt<sup>d</sup>, Sevim Dalkara<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dept. of Pharmaceutical Chemistry, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey

<sup>b</sup>Permanent address: Hacettepe University Beytepe Campus, Technopolis İLKO Argem Building, Ankara, Turkey

<sup>c</sup>Dept. of Pharmaceutical Microbiology, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey

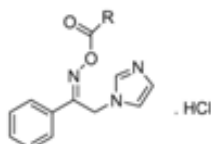
<sup>d</sup>Dept. of Pharmaceutical Chemistry, İnönü University, Faculty of Pharmacy, Malatya, Turkey

\*E-mail: [sesarac@hacettepe.edu.tr](mailto:sesarac@hacettepe.edu.tr)

New azole antifungals are needed due to the increase in infections caused by azole-resistant fungi. Azole antifungals, which target fungal lanosterol 14  $\alpha$ -demethylase (CYP51), include groups such as alcohol, ether, oxime ether, and dioxolane functional groups as "the tail" on the alkyl chain that between the lipophilic aryl group and the azole moiety [1].

The aim of this study is to develop novel compounds of (arylalkyl)azole structure, which are more potent, have fewer side effects, and better pharmacokinetic properties by introducing phenyl ring as lipophylic aryl group, imidazole as azole moiety, and oxime ester structure into the tail.

1-Phenyl-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone oxime esters were prepared by the reaction of various carboxylic acids with 1-phenyl-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone oxime obtained from phenacyl bromide. The structures of the compounds were confirmed by IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, mass spectra, and elemental analysis data.



**R:** -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>,

-CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-Cl, -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-2,4-Cl, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-CH<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-OCH<sub>3</sub>

The minimum inhibitor concentration (MIC) values of the compounds against standard *Candida* sp. (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*) were determined by using Broth microdilution method in agreement with the CLSI standards [2]. One of the compounds among the series, sorbic acid ester derivative, showed comparable MIC values (4  $\mu$ g/ml) against *C. albicans* and *C. parapsilosis* regarding reference drug fluconazole (MIC 0.5  $\mu$ g/ml). To get insights into their antifungal mechanism molecular docking simulations were performed using AutoDock 4.

**Key words:** Antifungal, (arylalkyl)imidazole, oxime ester, molecular docking

#### References

- De Vita D, Scipione L, Tortorella S, Mellini P, Di Rienzo B, Simonetti G, D'Auria FD, Panella S, Cirilli R, Di Santo R, Palamara AT. Synthesis and antifungal activity of a new series of 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylethanol derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2012; 49: 334-342.
  - Clinical and Laboratory Standards Institute, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard, third ed., M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2008.
- This study was supported by The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK) (Grant number: 113S060) and Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (grant numbers: 014 D09301 001-703, TPT-2015-6794).

## EK-2: Tez Çalışması ile İlgili Ulusal ve Uluslararası patentler

(19) TÜRK PATENT ENSTİTÜSÜ

(10) TR 2013 11057 B

## İNCELEMELİ PATENT

(21) Başvuru Numarası  
a 2013/11057

(51) Buluşun tasnif sınıfları

(22) Başvuru Tarihi  
2013/09/19

A61K 31/00

(43) Başvuru Yayın Tarihi  
2015/04/21

C07D 233/58

C07D 249/08

(11) Başvuru Yayın No.  
TR 2013 11057 A1

(45) Patent Belgesinin Veriliş Tarihi  
2016/06/21

(30) Rüçhan Bilgileri (32) (33) (31) (74) Vekil

ZELİHA ÖZSOY (3 TEK PATENT MARKA DANIŞMANLIK A.Ş.)  
ÇANKAYA MAH. MAHMUT YESARİ SOK. NO:8/5  
ÇANKAYA/ANKARA

(71) Patent Sahipleri

**SEVİM DALKARA**

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Sıhhiye 06100 Çankaya ANKARA  
TÜRKİYE

**SELMA SARAÇ TARHAN**

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Sıhhiye 06100 ANKARA  
TÜRKİYE

**ARZU KARAKURT**

Inonu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı MALATYA TÜRKİYE

**SUAT SARI**

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasöbi Kimya Anabilim Dalı, Sıhhiye 06100 ANKARA  
TÜRKİYE

(72) Buluşu Yapanlar

**SEVİM DALKARA**

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Sıhhiye 06100 Çankaya ANKARA  
TÜRKİYE

**ARZU KARAKURT**

Inonu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı MALATYA TÜRKİYE

**SELMA SARAÇ TARHAN**

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Sıhhiye 06100 ANKARA  
TÜRKİYE

(54) Buluş Başlığı

Oksim ester yapısında (arilalkil)azol türevi antifungal bileşikler.

(57) Özet

Mevcut buluş, azol yapısındaki antifungal etkili Formül 1'deki bileşikler, bunların hidratları, solvatları, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları veya geometrik izomerien ile ilgilidir.



US009758490B2

(12) **United States Patent**  
Dalkara et al.

(10) **Patent No.:** US 9,758,490 B2  
(45) **Date of Patent:** Sep. 12, 2017

(54) **ANTIFUNGAL COMPOUNDS OF (ARYLALKYL) AZOLE DERIVATIVES IN THE STRUCTURE OF OXIME ESTER**

(71) Applicants: **Suat Sari**, Ankara (TR); **Sevim Dalkara**, Ankara (TR); **Selma Sarac Tarhan**, Ankara (TR); **Arzu Karakurt**, Malatya (TR)

(72) Inventors: **Sevim Dalkara**, Ankara (TR); **Selma Sarac Tarhan**, Ankara (TR); **Arzu Karakurt**, Malatya (TR)

(73) Assignee: **Suat Sari**, Ankara (TR)

(\* ) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **15/022,723**

(22) PCT Filed: **Sep. 16, 2014**

(86) PCT No.: **PCT/TR2014/000343**

§ 371 (c)(1),

(2) Date: **Mar. 17, 2016**

(87) PCT Pub. No.: **WO2015/041620**

PCT Pub. Date: **Mar. 26, 2015**

(65) **Prior Publication Data**

US 2016/0229817 A1 Aug. 11, 2016

(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 19, 2013 (TR) ..... a 2013/11057

(51) **Int. Cl.**  
*C07D 233/61* (2006.01)  
*C07D 249/08* (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**  
CPC ..... *C07D 249/08* (2013.01); *C07D 233/61* (2013.01)

(58) **Field of Classification Search**  
None  
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

**PUBLICATIONS**

Yang et al. (Jingxi Huagong, vol. 20, Issue 2, pp. 123-125, 128, 2003).\*

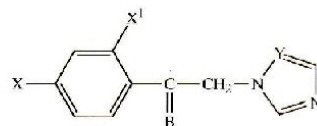
\* cited by examiner

*Primary Examiner* — Bong Sook Baek

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Ladas & Parry LLP


(57) **ABSTRACT**

This invention is related to the antifungal compounds having azole structure in Formula (1), and hydrates, solvates, pharmaceutically acceptable salts or geometric isomers thereof. Formula (1).



**4 Claims, No Drawings**

### Ek-3: Orijinallik Ekran Görüntüsü.



## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Sibel Yurtoğlu
Ödev başlığı:	1-FENİL-2-(1H-İMİDAZOL-1-İL)ETA...
Gönderi Başlığı:	1-FENİL-2-(1H-İMİDAZOL-1-İL)ETA...
Dosya adı:	Sibel_Tez-Turnitin-2.docx
Dosya boyutu:	4.23M
Sayfa sayısı:	110
Kelime sayısı:	18,605
Karakter sayısı:	137,095
Gönderim Tarihi:	14-Şub-2020 12:19PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1257360390

**1. GİRİŞ ve AMAÇ**

Son yıllarda görülen nöklü, giderek artış gösteren fungal enfeksiyonlar, enfeksiyon hastalıklarının içerisinde en çok çalısın, gençleri kenetlenen bındır (1). Avrupa ve Amerika'da yağın bılm ünitesi enfeksiyonların yaklaşık %17'sini fungal enfeksiyonlar oluşturmaktadır (2). Fungal enfeksiyonlarda ciddi bir artış gözlemlenmesinin önemli nedenleri insan bağışıklık yetmezliği vitüsünün (Human Immunodeficiency Virus, HIV) oluşturdığı kazanım bağışıklık yetmezliği sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS), prematürle, primer immün yetersizliği ile hematolojik transplantasyonlar, organ transplantasyonları ve fakir gıdelerle immün sistemi baltıyıcı ilaçların kullanılması ve bunların sonucu olarak da immünoosupresif ilaçların yaygın alınmasıdır. bağışıklık eden invaziv fungal enfeksiyonlara gittikcesinde, immün sistemi baltıyıcı ilaçlarla ilgili, yaygın tehdit eden fungal enfeksiyonlar daha kolay gelişmektedir (3-6). Fungal enfeksiyonlar her yıl dünya genelinde, HIV/AIDS ve eşlik eden diğer hastalıklarla birlikte, 1.500.000'den fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır (7).

Fungal enfeksiyonlar bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde derin dokulara nüfuz edebilir veya sistemik hale gelebilir. Genellikle hastana koğullarında ortaya çıkan ve ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan bu enfeksiyonlar, giderek ilaçlara karşı dirençli hale girmektedir (8, 9). İnvaziv fungal enfeksiyonlardan genellikle *Candida* ve *Aspergillus* türleri sayılmaktadır. Ayrıca, antifungal ilaçlara direnç gösteren bazı *Cryptococcus*, *Pneumocystis* ve *Alveolaris* türleri de önemli enfeksiyonlara neden olmaktadır (10, 11). Ölüm oranları invaziv kandidiyaziste %30-40, dissemine kriptokokozis ve invaziv aspergilloziste %20-30'dur ve giderek artış göstermektedir (5).

En yaygın görülen fungal enfeksiyonlar *Candida* türlerinin neden olduğu kandidiyazistir. *Candida albicans* nözokomiyal kandidiyaziste en sık izlenen türdür (12). Sistemik ve invaziv kandidiyaziste, *C. albicans* dışında, *C. glabrata* ve *C. lusitana* gibi ilaçlara doğal direnç kazanmış *Candida* türlerine de rastlanmaktadır (13). Bu

Copyright 2020 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.



## 1-FENİL-2-(1H-İMİDAZOL-1-İL)ETANON OKSİM ESTERLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

ORJİNALLİK RAPORU

**%22**

BENZERLİK ENDEKSİ

**%20**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

**%2**

YAYINLAR

**%8**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<b>%11</b>
<b>2</b>	<a href="http://openaccess.inonu.edu.tr:8080">openaccess.inonu.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<b>%5</b>
<b>3</b>	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<b>%2</b>
<b>4</b>	<a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>5</b>	<a href="http://www.gecekitapligi.com">www.gecekitapligi.com</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	Nicholas Leventis, Guohui Zhang, Abdel-Monem M. Rawashdeh, Chariklia Sotiriou-Leventis. "Electrochemical reduction of 4-benzoyl-N-(4-substituted benzyl)pyridinium cations: substitution effects and linear free energy relationships", Electrochimica Acta, 2003 Yayın	<b>&lt;%1</b>



**9. ÖZGEÇMİŞ****SİBEL YURTOĞLU****KİŞİSEL BİLGİLER**

Doğum Tarihi : 31.03.1990

Doğum Yeri : Diyarbakır

Uyruğu : T.C.

Medeni Hali : Evli

Adres : Mimar Sinan Mah. Cengaver Sok. No:3/4 Pursaklar/ANKARA

Telefon : 0312 255 54 74

E-posta : akanselsibel@gmail.com

sibelyurtoglu@argisilac.com.tr

Yabancı Dil : İngilizce

**EĞİTİM DURUMU**

2007-2012 : Lisans

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

2004-2007 : Lise

Rekabet Kurumu Cumhuriyet Fen Lisesi, Diyarbakır

**MESLEKİ DENEYİMİ**

Ağustos 2019- : Argis İlaç San. ve Tic. A.Ş., Arge-Formülasyon Şefi

Mart 2018-Nisan 2019 : Yenişehir Laboratuvar Tic. Ltd. Şti., Arge-Formülasyon Şefi

Nisan 2013-Şubat 2018 : İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş., Arge Formülasyon Sorumlu Uzmanı

## BİLİMSEL ÇALIŞMALAR

### Uluslararası Katılımlı Kongrelerde Poster Sunumları

1. Akansel, S., Sari, S., Saraç, S., Kart, D., Karakurt, A., Dalkara, S., Studies on New 1-Phenyl-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone Oxime Esters as Potential Antifungal Compounds, 3rd International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development, 5-7 Ekim 2017, Erzurum.

### Bilimsel Araştırma Projeleri

1. "1-Fenil/1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon Oksim Esterlerinin Sentezi, Antikonvülsan ve Antimikrobiyal Aktiviteleri" konulu TÜBİTAK 1002 Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı projesinde bursiyer.  
Proje No: 113S060  
Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN

### Patentler

1. Oncel H, Capan Y, Pinarbasli O, Yurtoglu S, Sarracoglu N., Color Stable Fixed Dose Tablet Combination of Ibuprofen and Paracetamol, PCT Patent No. PCT/TR2017/050678 , World Intellectual Property Organization; 2019.
2. Oncel H, Capan Y, Pinarbasli O, Yurtoglu S, Sarracoglu N., Formulation of Deferasirox Tablet for Oral Suspension Composition with Better Processability, PCT Patent No. PCT/TR20 17/050 180, World Intellectual Property Organization; 2017.
3. Oncel H, Capan Y, Pinarbasli O, Yurtoglu S, Sarracoglu N., Antiparkinson Tablet Formulation with Improved Dissolution Profile, PCT Patent No. PCT/TR20 16/050292, World Intellectual Property Organization; 2016.
4. Oncel H, Capan Y, Pinarbasli O, Yurtoglu S, Sarracoglu N., Pharmaceutical Composition of Antidiabetic Tablet, PCT Patent No. PCT/TR20 16/050293, World Intellectual Property Organization; 2016.
5. Oncel H, Capan Y, Pinarbasli O, Yurtoglu S, Sarracoglu N., Levocloperastine Fendizoate Suspension Having Enhanced Dissolution and Resuspendability, PCT Patent No. PCT/TR20 17/050290, World Intellectual Property Organization; 2017.
6. Oncel H, Capan Y, Pinarbasli O, Yurtoglu S, Sarracoglu N., Time-Controlled Prednisone Delayed Release Tablet, PCT Patent No. PCT/TR20 15/000007, World Intellectual Property Organization; 2015.