



**TRİFLOROASETOFENON OKSİM ESTER  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK  
AKTİVİTELERİ ÜZERİNDEKİ ÇALIŞMALAR**

**İrem BOZBEY**

**İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Ortak Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arzu KARAKURT  
Ortak Tez Danışmanı: Prof. Dr. Deniz S. DOĞRUER**

**Doktora Tezi – 2018**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TRİFLOROASETOFENON OKSİM ESTER TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ ÜZERİNDEKİ ÇALIŞMALAR**

**İrem BOZBEY**

**İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Ortak Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Arzu KARAKURT**

**Ortak Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Deniz S. DOĞRUER**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
Tarafından TDK 2017/803 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA  
2018**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **İrem BOZBEY'in** “Trifloroasetofenon Oksim Ester Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerindeki Çalışmalar” konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26/06/2018



Prof. Dr. Deniz SONGÜL DOĞRUEK  
Gazi Üniversitesi  
Ortak Tez Danışmanı  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Selma SARAÇ  
Hacettepe Üniversitesi  
Üye



Prof. Dr. Kadriye BENKLİ  
Bezmialem Üniversitesi  
Üye



Prof. Dr. Erden BANOĞLU  
Gazi Üniversitesi  
Üye



Doç. Dr. Arzu KARAKURT  
İnönü Üniversitesi  
Tez Danışmanı  
Üye

## ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ....../....../2018 tarih ve 2018/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ  
Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Antimikrobiyal Kemoterapi .....	5
2.1.1. Mantar Enfeksiyonları ve İnvaziv Kandidiyazis .....	5
2.1.1.1. Antifungaller.....	7
2.1.2. Bakteriyel Enfeksiyonlar ve Antibiyotikler .....	20
2.1.2.1. Bakteriyel Hücre Duvarı Biyosentez İnhibitörleri.....	23
2.1.2.2. Protein Biyosentez İnhibitörleri.....	25
2.1.2.3. DNA ve RNA Sentez İnhibitörleri.....	27
2.1.2.4. Folat Sentezinin İnhibitörleri.....	28
2.1.2.5. Azol Grubu Taşıyan Antibakteriyeller.....	28
2.1.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri .....	29
2.1.3.1. Dilüsyon Yöntemleri .....	29
2.1.3.2. Difüzyon Yöntemleri .....	31
2.2. Kanser Kemoterapisi .....	31
2.2.1. Hücre Siklusu .....	32
2.2.2. Alkilleyici ajanlar.....	34
2.2.3. Antimetabolitler.....	35
2.2.4. Doğal ürünlerden elde edilen kemoterapötik ilaçlar.....	36
2.2.5. Antitümör etkili antibiyotikler.....	36
2.2.6. İmidazol taşıyan antikanser ilaçlar.....	36
2.3. İmidazol Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri .....	37
2.3.1. Antifungal ve Antibakteriyel Aktivite .....	37
2.3.2. Antikanser Aktivite .....	41
2.3.3. Antikonvülsan Aktivite .....	42
2.3.4. Antienflamatuvar Aktivite .....	43

2.3.5. Antiviral Aktivite .....	44
2.3.6. Antitüberküloz Aktivite .....	44
2.3.7. Antileishmanial Aktivite .....	45
2.4. Trifloroasetofenon Oksim Ester Türevlerinin Kimyası .....	46
2.4.1. Ariletanon Türevlerinin Halojenlenmesi .....	46
2.4.2. İmidazol Halkasının <i>N</i> -Alkilasyonu .....	48
2.4.3. Oksimler ve Oksim Esterler .....	51
2.4.3.1. Genel özellikleri .....	51
2.4.3.2. Stereokimyaları .....	53
2.4.3.3. Oksimlerin Sentezi .....	54
2.4.3.4. Oksim Esterlerin Sentezi.....	57
2.4.3.5. Oksim ve Oksim Esterlerinin Spektral Özellikleri .....	66
3. MATERYAL VE METOT .....	69
3.1. Kimyasal Çalışmalar.....	69
3.1.1. Materyal.....	69
3.1.2. Sentez Yöntemleri.....	69
3.1.3. Analitik Yöntemler.....	70
3.1.4. Spektrometrik Yöntemler.....	71
3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	72
3.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları .....	72
3.2.1.1. Mikrodilüsyon Yöntemi .....	72
3.2.2. Sitotoksosite Çalışmaları .....	73
3.2.2.1. MTS testi .....	73
4. BULGULAR.....	75
4.1. Kimyasal Çalışmalar.....	75
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları .....	97
4.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları .....	97
4.2.1.1. Antifungal Aktivite Çalışmaları .....	97
4.2.1.2. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları .....	99
4.2.2. Sitotoksosite Çalışmaları.....	100
5. TARTIŞMA.....	102
5.1. Kimyasal Çalışmalar.....	102
5.1.1. Sentez Çalışmaları.....	102

5.1.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi .....	102
5.1.1.2. Sonuç Bileşiklerin (Bileşik 1-21) Sentezi .....	104
5.1.2. Sentez Edilen Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması .....	106
5.1.2.1. IR Spektrumları .....	106
5.1.2.2. <sup>1</sup> H-NMR Spektrumları .....	107
5.1.2.3. <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları.....	108
5.1.2.4. Kütle Spektrumları .....	109
5.2. Biyolojik Aktivite.....	110
5.2.1. Antimikrobiyal Aktivite .....	110
5.2.1.1. Antifungal Aktivite .....	110
5.2.1.2. Antibakteriyel Aktivite .....	111
5.2.2. Antikanser Aktivite.....	111
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	114
KAYNAKLAR .....	115
EKLER.....	135
EK.1. ETİK KURUL ONAYINA GEREK OLMADIĞINA DAİR BELGE.....	135

## TEŐEKKÜR

Tez çalıŐmalarım sũresince her tũrlũ imkânı ve desteği esirgemeyen danıŐman hocam Sayın Doç. Dr. Arzu Karakurt'a ve tez yardımcı danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Deniz S. Doğruer'e,

Biyolojik aktivite çalıŐmalarını gerçekleŐtiren İnũnũ Üniversitesi Eczacılık Fakũltesi Eczacılık Teknolojisi Bũlũmũ oğretim uyesi Sayın Doç. Dr. Emine Őalva'ya ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakũltesi Farmasũtik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı oğretim uyesi Sayın Dr. Oğretim uyesi Didem Kart'a,

Bileşiklerin kũtle spektrumları için Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakũltesi Farmasũtik Kimya Anabilim Dalı oğretim uyesi Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska'ya,

TDK-2017-803 Doktora tez proje numarası ile destekleyen İnũnũ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

İlgi ve yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakũltesi Farmasũtik Kimya Anabilim Dalı oğretim uyesi Prof. Dr. Selma Saraç'a, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakũltesi Farmasũtik Kimya Anabilim Dalı ArŐ. Grv. Dr. Suat Sarı'ya, İnũnũ Üniversitesi Eczacılık Fakũltesi Farmasũtik Kimya Anabilim Dalı Dr. Oğretim uyesi Zeynep Őzdemir'e ve ArŐ. Grv. Dr. Harun Uslu'ya,

Bu sũrete hep yanımda olan ve her zaman desteğini esirgemeyen İnũnũ Üniversitesi Tıp Fakũltesi oğretim uyesi Prof. Dr. Mehmet Demircan'a,

Hayatımın her anında bana destek olan, beni yalnız bırakmayan canım anneme, babama ve kardeŐime sonsuz teŐekkũr ederim.

**İrem BOZBEY**

## ÖZET

### Trifloroasetofenon Oksim Ester Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerindeki Çalışmalar

**Amaç:** Enfeksiyon hastalıkları, dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunudur ve insan morbiditesi ve mortalitesinin ana nedenlerinden biridir. Mevcut ilaçların dar aktivite spektrumu, toksisitesi, zayıf farmakokinetik özellikleri ve ilaçlara karşı direnç gelişmesinden dolayı etkili antifungal ve antibakteriyel bileşikler geliştirmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada azol grubu antifungal ilaçların yapısı esas alınarak tasarlanan bir seri yeni bileşik, 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim esterlerin antifungal, antibakteriyel ve sitotoksik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Bu çalışmada 21 yeni bileşiğin sentezi yapılmış ve bileşiklerin yapıları spektral analiz verileriyle aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri üç *Candida* türüne, antibakteriyel aktiviteleri de dört bakteri türüne karşı incelenmiştir. *In vitro* sitotoksikite aktiviteleri ise L929 ve SH-SY5Y hücre hatlarına karşı incelenmiştir.

**Bulgular:** Yapılan çalışmalar sonucunda bileşikler *Candida* türlerine karşı orta derecede etkiliyken, bakteri türlerine karşı daha etkili bulunmuştur. Bazı bileşikler *S.aureus*'a karşı MIK değeri 4 µg/ml bulunmuştur. Bileşiklerin hücre hatlarına karşı % hücre canlılık ve IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmıştır. Bileşikler L929 hücre hattına önemli sitotoksik etkiler göstermezken, SH-SYSH hücre hattına karşı etkili bulunmuştur.

**Sonuç:** 21 yeni bileşiğin sentezi yapıлып, antifungal, antibakteriyel ve sitotoksik etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre antifungal aktivitesi yüksek ve SH-SY5Y hücre hattında daha etkili olabilecek bileşikler tasarlanacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Antibakteriyel, antifungal, imidazol, oksim, sitotoksikite



## ABSTRACT

### Studies on Synthesis and Biological Activities of Trifluoroacetophenone Oxime Ester Derivatives

**Aim:** Infection diseases are a serious health problem worldwide and one of the main causes of human morbidity and mortality. Existing drugs have been extensively studied to develop effective antifungal and antibacterial compounds because of their narrow spectrum of activity, toxicity, poor pharmacokinetic properties and resistance to drugs. In this thesis, it was aimed to investigate the antifungal, antibacterial and cytotoxic effects of 1-(4-trifluoromethylphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanone oxime esters, a series of new compounds designed based on the structure ofazole group antifungal drugs.

**Material ve Method:** In this study, 21 new compounds were synthesized and the structures of the compounds were confirmed by spectral analysis. The antifungal and antibacterial activities of the synthesized compounds were examined against three *Candida* species and four bacterial strains. *In vitro* cytotoxicity activities of the compounds were investigated against L929 and SH-SY5Y cell lines.

**Results:** As a result of the studies performed, the compounds were found to be more effective against bacterial strains, while they were moderately effective against *Candida* species. Some compounds were found to have a MIC value of 4 µg/ml against *S.aureus*. The % cell viability and IC<sub>50</sub> values against the cell lines of the compounds were calculated. While compounds L929 did not show significant cytotoxic effects on the cell line, they was found to be effective against SH-SYSH cell line.

**Conclusion:** 21 compounds were synthesized and their activities were investigated. According to the results obtained, compounds which have high antifungal activity and can be more effective in the SH-SY5Y cell line will be designed.

**Key Words:** Antibacterial, antifungal, cytotoxicity, imidazole, oxime

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>5-FU</b>	: 5-Florourasil
<b>AIDS</b>	: Acquired immune deficiency syndrome
<b>CYP51</b>	: Lanosterol 14- $\alpha$ demetilaz
<b>CIP</b>	: Chan-Ingold-Prelog
<b>DCC</b>	: Disiklohekzilkarbodiimit
<b>DCU</b>	: Disiklohekzilüre
<b>DKM</b>	: Diklorometan
<b>DMAP</b>	: 4-( <i>N-N'</i> -dimetilamino)piridin
<b>DMF</b>	: Dimetilformamit
<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ERG1</b>	: Skuvalen epoksidaz
<b>ERG2</b>	: $\Delta^{8,7}$ -İzomeraz
<b>ERG24</b>	: $\Delta^{14}$ -Redüktaz
<b>FDA</b>	: The Food and Drug Administration
<b>HPLC</b>	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
<b>HIV</b>	: Human immunodeficiency virus
<b>IC<sub>50</sub></b>	: Maksimum inhibisyon konsantrasyonunun yarısı
<b>İTK</b>	: İnce tabaka kromatografisi
<b>IR</b>	: İnfrared
<b>L929</b>	: Fare fibroblast hücre hattı
<b>MAP</b>	: Mitojenle aktive protein
<b>MHA</b>	: Mueller-Hinton agar
<b>MHB</b>	: Mueller-Hinton broth
<b>MİK</b>	: Minimum inhibitör konsantrasyon
<b>MBK</b>	: Minimal bakterisidal konsantrasyon
<b>NAG</b>	: N-asetilglukozamin
<b>NAM</b>	: N-asetilmuramik asit
<b>NMR</b>	: Nükleer manyetik rezonans
<b>OS</b>	: Oda sıcaklığı
<b>ppm</b>	: Parts per million (milyonda bir)

<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>rRNA</b>	: Ribozomal RNA
<b>SH-SY5Y</b>	: İnsan nöroblast hücre hattı
<b>TEA</b>	: Trietilamin
<b>THF</b>	: Tetrahidrofuran
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktörü
<b><math>\mu</math>M</b>	: Mikro molar



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	SayfaNo
Şekil 1.1. Azol antifungallerin genel yapısı .....	2
Şekil 2.1. Antifungallerin etki mekanizmaları .....	7
Şekil 2.2. Ergosterol .....	8
Şekil 2.3. Ergosterol biyosentez yolunu etkileyen antifungal ilaçların etki mekanizması .....	8
Şekil 2.4. Lanosterolün C14 $\alpha$ -demetillanoserole dönüştürülmesi .....	9
Şekil 2.5. Azol antifungallerin ortak farmakoforları .....	10
Şekil 2.6. Azol antifungallerin ilk örnekleri .....	10
Şekil 2.7. Azol antifungallerin yapıları .....	12
Şekil 2.8. Azol antifungallerin yapıları .....	13
Şekil 2.9. Yeni nesil triazol içeren azol antifungaller .....	13
Şekil 2.10. Allilamin grubu antifungaller .....	15
Şekil 2.11. Polien grubu ilaçlar .....	16
Şekil 2.12. Klinikte kullanılan ekinokandinler .....	18
Şekil 2.13. Kitin sentaz inhibitörleri .....	18
Şekil 2.14. Flusitozin .....	19
Şekil 2.15. Bazı antifungal ilaçlar .....	20
Şekil 2.16. Peptidoglikan tabakası.....	21
Şekil 2.17. Gram (+) bakteri hücre duvarı .....	21
Şekil 2.18. Gram (-) bakteri hücre duvarı .....	22
Şekil 2.19. İlk antibakteriyel ilaçlar .....	22
Şekil 2.20. $\beta$ -laktam antibiyotiklerin genel yapısı .....	24
Şekil 2.21. Streptomisin .....	26
Şekil 2.22. Tetrasiklin ve Doksisilin .....	27
Şekil 2.23. Azol grubu taşıyan bazı antibakteriyel bileşikler .....	29
Şekil 2.24. Hücre Siklusu .....	32
Şekil 2.25. Alkilleyici ajanlar .....	34
Şekil 2.26. DNA guanininin alkilasyon mekanizması .....	35
Şekil 2.27. Antimetabolit ilaçlar .....	35
Şekil 2.28. Vinkristin ve Vinblastin .....	36

Şekil 2.29. Doksorubisin .....	36
Şekil 2.30. İmidazol taşıyan bazı antikanser ilaçlar .....	37
Şekil 2.31. Antifungal aktiviteye sahip imidazol türevi bileşik .....	38
Şekil 2.32. Trifloroasetofenon yapısındaki oksim esterlerin sentez şeması .....	46
Şekil 2.33. Feniletanon türevlerinin bakır (II) bromür ile bromlanması .....	47
Şekil 2.34. İmediata'nın yöntemi ile naftaçil bromürün sentezi .....	47
Şekil 2.35. Asetofenonun $\alpha$ konumundan klorlanması .....	47
Şekil 2.36. Asetofenon türevlerinin bromlanması .....	48
Şekil 2.37. Süstitüe asetofenon türevlerinin bomlanması .....	48
Şekil 2.38. İmidazol sentezi .....	49
Şekil 2.39. İmidazolün rezonans sınır şekilleri .....	50
Şekil 2.40. <i>N</i> -alkilasyon reaksiyonu .....	50
Şekil 2.41. Azot içeren farklı grupların <i>N</i> -alkilasyonu .....	50
Şekil 2.42. Çeşitli çözücülerde <i>N</i> -alkilasyon reaksiyonu .....	51
Şekil 2.43. Oksimlerin adlandırılması .....	52
Şekil 2.44. Oksim eter ve oksim ester yapısı .....	52
Şekil 2.45. Oksimin yapısal izomerleri .....	52
Şekil 2.46. Oksimlerin nomenklatürü .....	53
Şekil 2.47. Aldehit/ketonlardan oksim sentezi .....	55
Şekil 2.48. Nitro aklenlerden oksim sentezlenmesi .....	55
Şekil 2.49. $\alpha$ hidrojeni bulunan nitro bileşiklerinden oksim sentezi .....	55
Şekil 2.50. $\alpha$ -Nitro aklenlerden oksim sentezi .....	56
Şekil 2.51. Aromatik bileşikler ile primer nitroalkanlardan oksim sentezi .....	56
Şekil 2.52. $Fe_2O_3$ ve metilhidrazin eşliğinde oksim sentezi .....	56
Şekil 2.53. Primer aminlerden oksim sentezi .....	56
Şekil 2.54. Keton yapısındaki bileşiklerden asit ve nitröz asit varlığında oksim Sentezi .....	57
Şekil 2.55. Benzilik pozisyondan nitrolanması ile oksim sentezi .....	57
Şekil 2.56. Oksimin farklı yöntemlerle esterleştirilmesi .....	58
Şekil 2.57. Schotten-Baumann yöntemi ile oksim ester sentezi .....	59
Şekil 2.58. Açıl halojenürlerden piridin ve DMAP ile oksim ester sentezi .....	59
Şekil 2.59. Oksimatlardan oksim ester sentezi .....	60
Şekil 2.60. Steglich esterleşmesi .....	60

<b>Şekil 2.61.</b> Oluşan ara ürün ve 1,3 çevrilmesi .....	61
<b>Şekil 2.62.</b> Steglich esterleşmesi ile oksim ester eldesi .....	61
<b>Şekil 2.63.</b> Mitsunobu reaksiyonu ile oksim ester sentezi .....	62
<b>Şekil 2.64.</b> Anhidritler ile oksim ester sentezi .....	63
<b>Şekil 2.65.</b> Oksim esterlerinin geometrik konfigürasyonlarının belirlenmesinde önemli proton grupları .....	66
<b>Şekil 2.66.</b> Oksimlere ait kütle spektrumlarında görülen bazı parçalanma pikleri ...	68
<b>Şekil 3.1.</b> Bileşiklerin genel sentezi.....	69
<b>Şekil 5.1.</b> Bileşik b'nin sentezi.....	102
<b>Şekil 5.2.</b> 1-(4-Triflorometilfenil)etanonun $\alpha$ konumundan bromlanma mekanizması.....	102
<b>Şekil 5.3.</b> Bileşik c'nin sentezi.....	103
<b>Şekil 5.4.</b> Bileşik c'nin <i>N</i> -alkilasyon reaksiyonunun mekanizması.....	103
<b>Şekil 5.5.</b> 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol -1-il)etanon oksim sentezi.....	103
<b>Şekil 5.6.</b> 2-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)-1-(4-triflorometilfenil)etanon oksim sentezinin mekanizması.....	104
<b>Şekil 5.7.</b> Sonuç bileşiklerinin sentezi (1-21).....	105
<b>Şekil 5.8.</b> DMAP katalizleme mekanizması.....	105
<b>Şekil 5.9.</b> Bileşik 9'un IR spektrumu.....	107
<b>Şekil 5.10.</b> Bileşik 17'nin <sup>1</sup> <i>H</i> -NMR spektrumu. ....	108
<b>Şekil 5.11.</b> Bileşik 10'un <sup>13</sup> <i>C</i> -NMR spektrumu .....	109
<b>Şekil 5.12.</b> Sonuç bileşiklerinin bazı kütle parçalanma pikleri.....	109
<b>Şekil 5.13.</b> En etkili bileşikler.....	112
<b>Şekil 5.14.</b> 100 $\mu$ M konsatrasyonda en etkili bileşiklerin % hücre canlılığı.....	113

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1.1.	Tez kapsamındaki bileşiklerin yapısı..... 4
Tablo 2.1.	Enfeksiyon etkenleri ..... 5
Tablo 2.2.	Antikanser ilaçların hücre döngüsü etkilerine göre sınıflandırılması ..... 33
Tablo 2.3.	İmidazolün bazı özellikleri ..... 49
Tablo 4.1.	Bileşik c, d ve 1-21'in standart <i>Candida</i> suşlarına karşı MİK değerleri... 98
Tablo 4.2.	Bileşik c, d ve 1-21'in standart bakteri suşlarına karşı MİK değerleri..... 99
Tablo 4.3.	Bileşik c, d ve 1-21'in L929 hücre hattındaki yüzde canlılık bulguları ve IC <sub>50</sub> değerleri..... 100
Tablo 4.4.	Bileşik c, d ve 1-21'in SH-SY5Y hücre hattındaki yüzde canlılık bulguları ve IC <sub>50</sub> değerleri ..... 101
Table 5.1.	Mikrodalga ve konvansiyonel sentez yöntemi ..... 104
Table 5.2.	Her diastomerin -CH <sub>2</sub> -N protonlarının yoğunlukları ve kimyasal Kaymaları ..... 106

# 1. GİRİŞ

Fungal enfeksiyonlar, özellikle de ekonomik açıdan zayıf ülkelerde ciddi ve halihazırda çözülmemiş bir sağlık sorunudur. Fungal enfeksiyonlar, Avrupa'da tüm yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarının % 17'sini oluşturur ve ABD içinde de istatistikler benzerdir. Bunların yanısıra, klinikte kullanımı olan antifungal ilaçlara karşı direnç gelişimi de rapor edilmiştir (1). Özellikle bağışıklığı zayıf olan hastalarda mantar enfeksiyonlarının sıklığı ve şiddeti artmıştır. İnvaziv fungal enfeksiyonlar ve dermatomikozlar, yanık hastaları, yenidoğan, organ nakli hastaları ve kemoterapi alan kanser hastaları gibi artmış hassasiyeti olan kişilerde meydana gelen mantar enfeksiyonlarıdır. Diğer risk faktörleri arasında antibiyotik ve steroid kullanımı, diyabet, dermis ve epidermis lezyonları, nötropeni, malnütrisyon ve cerrahi işlemler bulunmaktadır (2, 3).

İnsanlarda mantar enfeksiyonları üç gruba ayrılabilir: (a) enfeksiyonlar (mikozlar), (b) bazı mantarlarda bulunan toksinlere karşı toksik reaksiyonlar ve (c) mantar proteinlerine karşı alerjik reaksiyonlar. Birçok mantar enfeksiyonları, endojen (*Candida* enfeksiyonları) veya çevreden (*Cryptococcus*, *Aspergillus* enfeksiyonları) edinilebilen fırsatçı patojenlerden kaynaklanmaktadır (4).

*C. albicans* ve diğer *Candida* türleri sağlıklı insanlarda vücut mikrobiyotasının ortak bileşenleri olarak kabul edilir (5). *Candida* insan vücudunun mukozal yüzeylerini tutar (6). İnsanlarda enfeksiyonlara neden olan yedi *Candida* türü içinde en sık izole edilen *C. albicans*, diğer *Candida* türleri ise *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. krusei* ve *C. kyfe*'dir (7). *C. albicans*, sağlıklı bireylerde kronik ve yüzeysel enfeksiyonlara neden olabilir; en iyi örnek vajinal kandidiyazdır. *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* gibi diğer *Candida* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların insidansı da gittikçe artmaktadır (8-12).

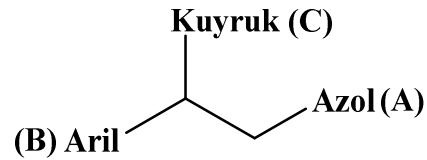
Mevcut antifungal ilaçların dar aktivite spektrumu, toksisite, güvenlik sorunları ve zayıf farmakokinetik özellikleri gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca, antifungal ilaçlarda spesifik hedeflerin azlığı, ortak bir hedef ile ilaçlara karşı çapraz direnç sıklığı önemli bir sorundur. Alternatif antifungal yaklaşımlar ve ilaca dirençli suşlara karşı tedavi rejimleri için, arttırılmış selektiviteye sahip yeni azol antifungal bileşiklerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Azoller gibi mevcut antifungal ajanlara karşı dirençli maya ve mantar suşlarının giderek artmasının nedenleri azol



antifungallerin profilaktik kullanımı, klinikte uzun tedavi programları ve bitki korumada kullanılan tarımsal azol fungusitlerin kullanımı ile ilgilidir. Bundan dolayı fungal sterol 14 $\alpha$ -demetilaz enzimi (CYP51) dışında, mantar proteinleri, lipidler ve hücre duvarının biyosentezini hedefleyen farklı etki mekanizmalarına sahip yeni ilaçların geliştirilmesi de önemlidir (13-17).

Antifungal ajanlardan özellikle azoller, fungal hücre membranının ana bileşeni olan ergosterolün biyosentezinin engellenmesini hedeflemektedir (18, 19). Azol antifungallerin etki mekanizması, azol heterosiklik halkanın nükleofilik azotunun, heme demir iyonunun altıncı ligandıyla doğrudan koordinasyonunu ve azol ilaç yan zincirlerinin CYP51 polipeptit yapısı ile etkileşimini içerir (17, 20). CYP51 sitokrom P450 süper ailesinin bir üyesidir ve memelilerde kolesterol biyosentezi, mantarda ise ergosterol biyosentezi için gereklidir. Bu nedenle, mantar CYP51 terapötik azol antifungal ajanlar için ana hedefdir (21) ve azol antifungaller CYP51'i inhibe ederek ergosterol sentezini durdurur.

Azol antifungaller üç temel farmakofor grubu ortak olarak bulundurur: hem ile koordinasyon bağı kuran bir azol halkası (1*H*-imidazol) (A); bu halkaya iki karbon uzunluğunda bir alkil zinciri ile bağlı aromatik bir grup (B) ve bu alkil zincirine bağlı "kuyruk" grubu (Şekil 1.1.) (22).



**Şekil 1.1.** Azol antifungallerin genel yapısı.

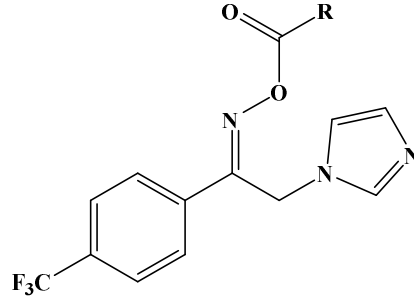
(Arilalkil)azoller üzerinde çalışan grubumuz tarafından bugüne kadar çok sayıda antimikrobiyal etkili türev geliştirilmiştir. Örneğin, Karakurt ve ark. (23-25) çeşitli 1-(2-naftil)-2-(1*H*-imidazol-1-il/1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim eter ve 1-(2-naftil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol ester türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda antimikrobiyal etki gösteren yeni bileşikler elde etmişlerdir. Doğan ve ark. (26)'nın tasarladıkları bir seri 1-fenil/(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinde de güçlü antifungal etki gözlenmiştir. De Vita ve ark. (22), fenil/4-klorofenili aromatik halka olarak seçtikleri iki ester türevinde yüksek antifungal etkiye ulaşmışlardır. Güçlü antifungal etki gösteren alkol ester veya oksim eter yapısı taşıyan bu bileşiklere benzer yapıda

oksim ester türevlerinin de potansiyel antifungal bileşikler olabileceği düşünülerek tez kapsamında sentezleri gerçekleştirilmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

Kanser, insan sağlığına yönelik en ciddi tehditlerden biridir. Tedavide cerrahi teknikler, radyasyon terapisi ve kemoterapi birbiriyle entegre olarak uygulanmaktadır. Bu nedenle antikanser terapötiklerinin geliştirilmesinde son yıllarda kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır (27). Klinikte birçok antikanser ilaç kullanılmasına rağmen ilaçların seçiciliklerinin az olması, yan etkilerinin olması ve yeterli etkiyi sahip olmamaları gibi durumlar nedeniyle kanser tedavisi için daha etkili ve seçici kemoterapik ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (27, 28). Tümör hücrelerine karşı etkili olan azol türevleri literatürde bildirilmektedir (27). Alagöz ve arkadaşları 1-aril-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon türevi yeni bileşikler sentezleyip sitotoksik etkilerini araştırmışlar ve sentezlenen bileşiklerin SH-SY5Y nöroblast hücre hattında hücre canlılık değerlerinin %19.28-51.90 arasında olduğunu bildirmişlerdir (29). Kumar ve arkadaşları da, 2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-1-ariletanon türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirerek antikanser aktivitelerini incelemişlerdir (30). Bu tez kapsamında tasarlanan bileşikler pirazol halkasına biyoizoster olan imidazol halkası taşımakta ve yapısal olarak benzerlik göstermektedir. Bu nedenle potansiyel nöroblastom hücrelerine karşı etkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu tez çalışması kapsamında bileşiklerin tasarlanmasında, azol antifungallerin genel yapısal iskeleti (Şekil 1.1.) esas alınmıştır. Buna göre, lipofilik aril grubu (B) olarak 4-triflorometilfenil, azol grubu (A) olarak 1*H*-imidazol halkası ve kuyruk kısmında (C) oksim ester grubu içeren bileşikler tasarlanmıştır. Bir seri orijinal 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim esteri bileşiğinin (Tablo 1.1.) literatür yöntemlerine göre sentez edilmesi, antifungal, antibakteriyel aktiviteleri ve sitotoksik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda C farmakoforundaki yapısal modifikasyonların biyolojik aktivite üzerindeki etkileri üzerinden yapı-etki ilişkileri kurulmaya çalışılmıştır.

**Tablo1.1.** Tez kapsamındaki bileşiklerin yapısı



Bileşik	R	Bileşik	R
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	12	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
2	2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
3	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	14	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	16	3-F,4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
6	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	17	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
7	2,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
8	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19	-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>
9	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
10	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	21	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
11	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Antimikrobiyal Kemoterapi

Enfeksiyon canlı hastalık etkenlerinin vücuda girmesi, yerleşmesi, çoğalması ve konakçı dokunun bu etkenlere karşı tepki vermesi sonucu toksin oluşturmasıdır. Enfeksiyon hastalığı ise buna bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablo veya hastalıktır. Enfeksiyon oluşumunu belirleyen faktörler; etkenin virülansı, organizmaya giren miktarı ve konağın duyarlılığıdır. Enfeksiyon etkenleri genellikle mikroorganizmalardır (Tablo 2.1.). Enfeksiyon hastalıklarında kullanılan ilaçlar etkiledikleri organizmaya göre antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoal ve antihelminetik olarak adlandırılır.

**Tablo 2.1.** Enfeksiyon etkenleri

Hücre Yapısı Bulunmayanlar(Aselüler)	Tek Hücreliler		Çok Hücreliler
	Prokaryotikler	Ökaryotikler	
Prionlar	Bakteriler	Mantarlar (Maya)	Mantarlar (Küf)
Viroidler	Klamidyalar	Protozoonlar	Helminthler
Virüsler	Mikoplazmalar		Artropotlar
	Riketsiyalar		

#### 2.1.1. Mantar Enfeksiyonları ve İnvaziv Kandidiyazis

Funguslar tek hücreli koloniler (maya) veya çok hücreli agregatlar (küf) halinde üreyen ökaryotlardır. *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* gibi patojen mantar türleri insan ve hayvanlarda hastalıklara neden olur ve bu hastalıklar mikoz olarak adlandırılır. Mantar enfeksiyonları yüzeysel, kütan, subkütan, sistemik ve fırsatçı mikozlar olarak sınıflandırılabilir. Yüzeysel mantar enfeksiyonları saç ve derinin dış tabakalarını tutar. Deri mikozları (kütanöz) deri, saç ve tırnakları enfekte ederler. Subkütan mikozlar dermisi ve subkütan dokuyu etkiler (31-33).

Sistemik mantar enfeksiyon etkenleri olan maya ve küfler, primer veya fırsatçı olarak ortaya çıkarlar. Patojen mantar sporunun solunması ve iç organlara yayılmasıyla primer patojen kaynaklı sistemik enfeksiyonlar meydana gelir. Sistemik fungal enfeksiyonlarda en sık rastlanan patojenler *Candida*, *Pneumocystis*, *Histoplasma*,

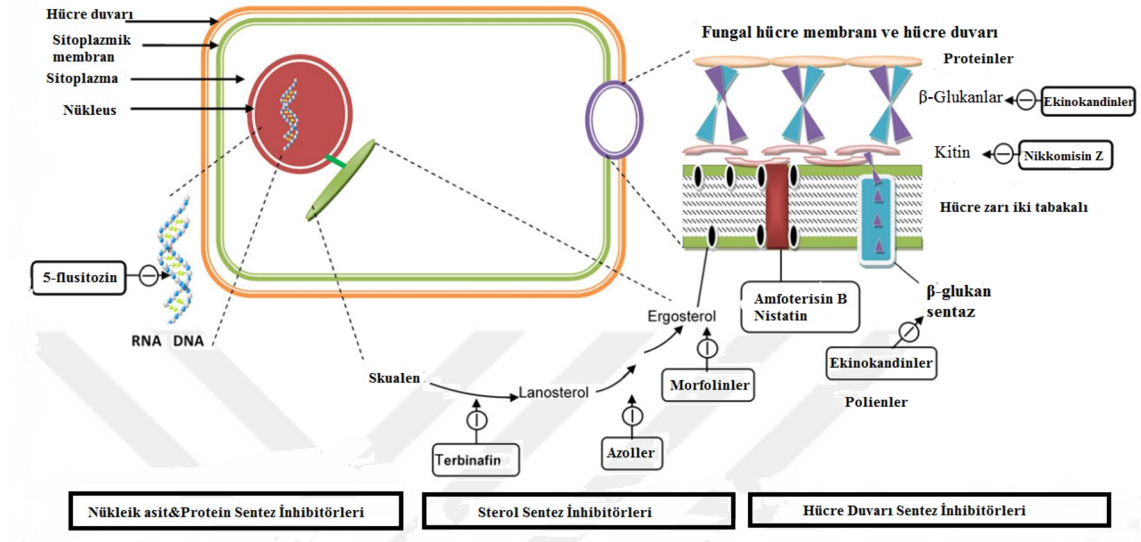
*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Rhizopus*'tur (34). İnvaziv mantar enfeksiyonları kan, kalp, beyin, kemikler gibi vücudun çeşitli kısımlarını tutar. *Candida*, mukozal yüzeyler üzerindeki normal mikrobiyal floranın bir parçasıdır ve ağız boşluğunda pamukçuk gibi lokal enfeksiyonlara ve *Candida* vajinitine neden olabilir. Bununla birlikte, *Candida* türü mantarlar ölümcül invaziv kandidiyazise de neden olurlar ve mortalite oranı % 30-40 olarak tahmin edilmektedir (35).

*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve enfeksiyonların % 50-70'inde sorumlu patojen olarak düşünülen *C. albicans* invaziv kandidiyaziste en çok izole edilen türlerdir (35). Ancak son yıllarda *albicans* olmayan *Candida* türleri de daha sık izole edilmeye başlanmıştır (36, 37). *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi özellikle *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*'in oranı çoğu ülkede değişmektedir ve bu türlerin neden olduğu enfeksiyonlarda ilaç direnci de görülmektedir. Örneğin; *C. glabrata* ve *C. krusei*, bir ya da birkaç azole azalan duyarlılığa sahip en yaygın türlerdir. *C. parapsilosis* ise ekinokandine duyarlılığı azalmış olan en yaygın türdür. Bununla birlikte, son yıllarda bazı antifungal bileşiklere karşı kendiliğinden azalmış duyarlılığa sahip bazı türler bulunmaktadır: *C. ciferrii*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. humicula*, *C. lambica*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. palmiophila*, *C. rugosa* ve *C. valida* (35). *Aspergillus* türü mantarlara bağlı invaziv mantar enfeksiyonları ise tüm invaziv mantar enfeksiyonlarının % 4-5'inden sorumludur.

Fırsatçı fungal patojen kaynaklı sistemik enfeksiyonlar ise; konakta bulunan *Aspergillus*, *Candida* gibi mantar türlerinin organ nakli alıcıları, cerrahi hastalar, yoğun bakımda tedavi gören hastalar, kanser kemoterapisi alan hastalar gibi bağışıklık sistemi baskılanmış olan kişilerde enfeksiyon oluşturması ile gelişir. *Candida* türleri ABD'de yoğun bakım ünitelerinde merkezi kanamaya bağlı kan dolaşım enfeksiyonlarının en yaygın üçüncü nedeni, kan dolaşımı enfeksiyonlarının ise dördüncü nedenidir (38). Yoğun ve uzun süren sitotoksik kemoterapi sonucu oluşan nötropeni, kortikosteroid tedavisi, uzun süren antibiyotik tedavisi, organ nakli veya AIDS invaziv mantar enfeksiyonları için risk faktörleridir (31-33).

### 2.1.1.1. Antifungal ilaçlar

İlaçlar etkilerine göre fungistatik ve fungisit olarak ikiye ayrılırlar. Fungisit bileşikler mantarları öldürürken, fungistatik bileşikler mantarların çoğalmasını önlerler. Antifungaller etki mekanizmalarına göre aşağıda belirtilen gruplara ayrılır (Şekil 2.1.).



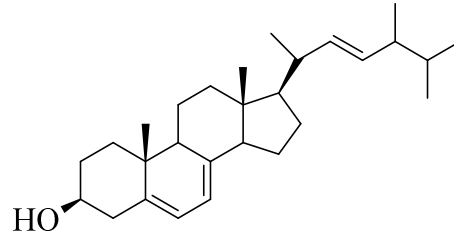
Şekil 2.1. Antifungallerin etki mekanizmaları (39)

Antifungal ilaçlar etki mekanizmalarına göre altı farklı sınıfta incelenebilir:

- Ergosterol biyosentez inhibitörleri
- Membran bozucular
- Hücre duvarı sentezi inhibitörleri
- Nükleik asit sentezi inhibitörleri
- Protein sentez inhibitörleri
- Mikrotübül biyosentez inhibitörleri

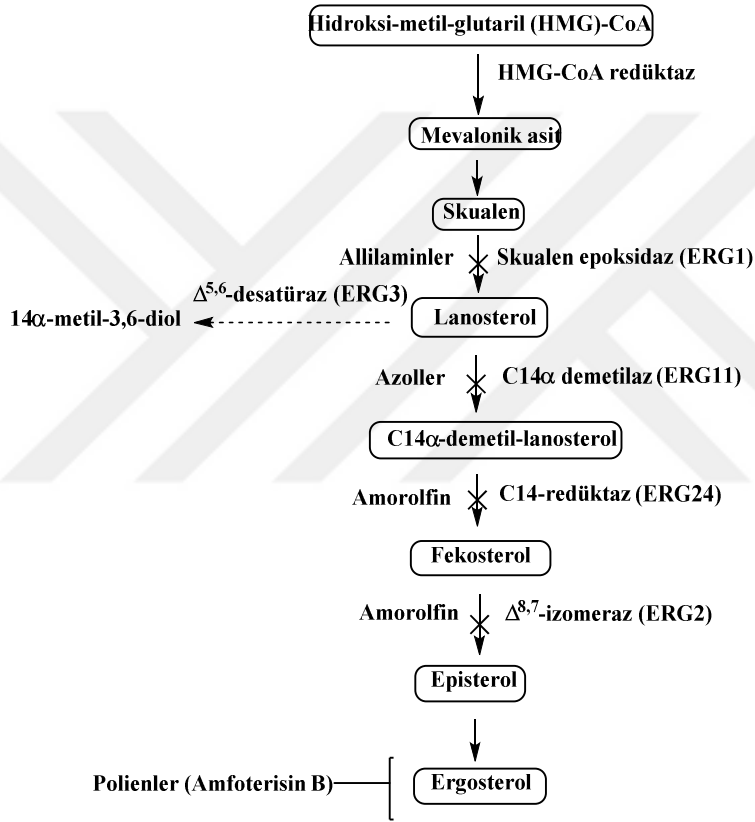
#### I. Ergosterol Biyosentez İnhibitörleri

Ergosterol, mantar hücre zarında bulunan bir membran sterolüdür (Şekil 2.2.). Ergosta-5,7,22-trien-3β-ol yapısında olup, mantar hücre zarına esneklik ve bütünlük kazandırır.



Şekil 2.2. Ergosterol

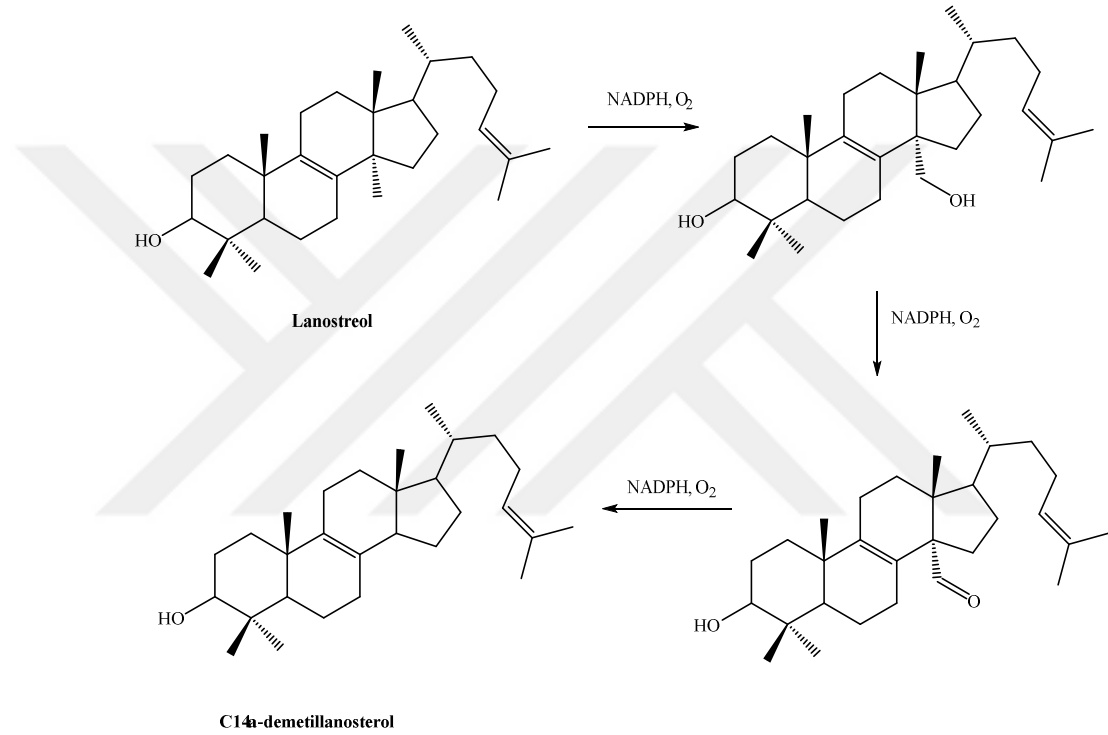
Ergosterol biyosentez yolunu etkileyen antifungal ilaçların etki mekanizması Şekil 2.3' te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Ergosterol biyosentez yolunu etkileyen antifungal ilaçların etki mekanizması

**Azol Antifungaller:** Azoller, klinikte en yaygın kullanılan antifungallerdir. Azol antifungaller ergosterol sentezini inhibe ederler ve hedef bölgesi ergosterol biyosentezik yolağının bir parçası olan ERG11 geni ile kodlanan sitokrom P450 lanosterol 14 $\alpha$ -demetilazdır (40). Sterol 14 $\alpha$ -demetilaz (14DM, CYP51), ökaryotlarda, membran oluşumu için gerekli olan sterollerin biyosentezi için ve çok sayıda organizmanın hayatta kalması için gerekli olan bir mikrozomal sitokrom P450'dir (41).

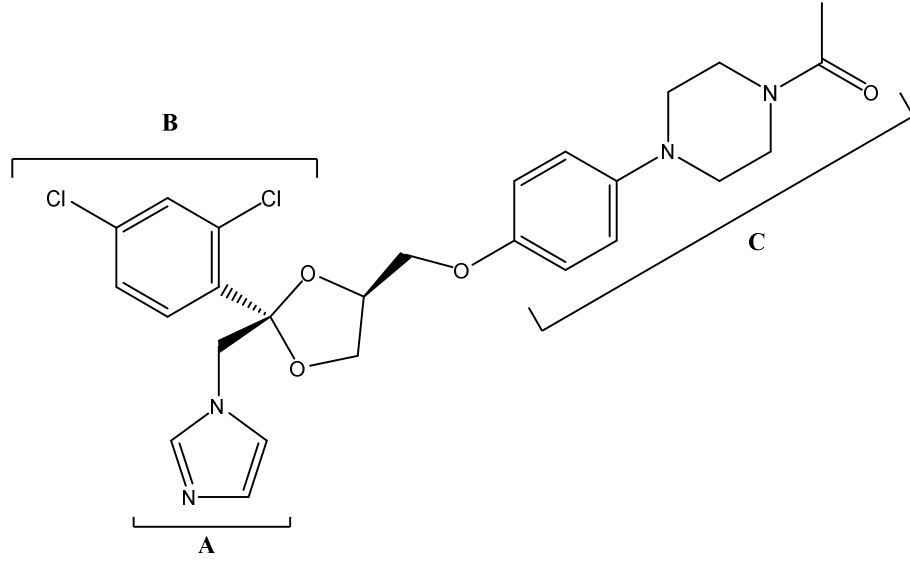
CYP51 katalizörlüğünde  $14\alpha$  konumundaki metil grubu koparılmaktadır ve bu inhibisyon azol antifungaller ile yarışmalı olarak gerçekleşir. Azol antifungaller lanosterolün, 4,4-dimetilkolesta-8(9),14,24-trien- $3\beta$ -ole dönüştüğü basamağı inhibe ederler ve bu inhibisyon sonucu lanosterol birikir (Şekil 2.4.). Böylece mantar hücresinin büyümesi ve çoğalmasının durması ile fungistatik etki görülür. Azol antifungallerin taşıdığı azol halkasındaki azot ve enzim aktif bölgesinde yer alan kofaktördeki hem demiri ile koordine olurlar ve substratın bağlanmasını inhibe ederler (15).



**Şekil 2.4.** Lanosterolün C14 $\alpha$ -demetillanosterole dönüştürülmesi

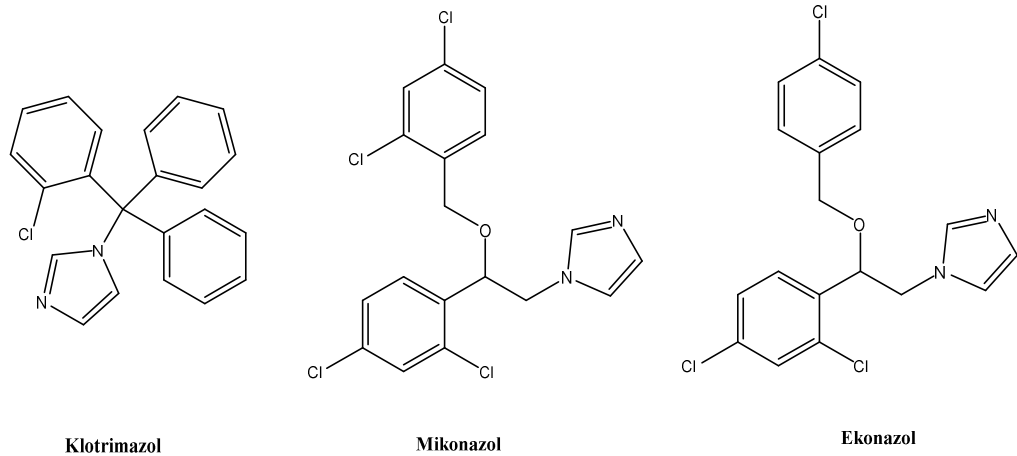
Azol antifungallerin yapısı genel olarak bazı ortak farmakofor gruplar içerir (Şekil 2.5.). Birincisi CYP51 kofaktörüyle etkileşen azol halkasıdır ve bu yapı genellikle imidazol veya triazoldür (A). Azol grubu iki karbon zinciri uzunluğunda alkil grubu ile aromatik gruba bağlanır (B). Alkil zinciri hem kofaktörü etrafındaki rezidülerle hidrofobik etkileşimler kurar. Genellikle aromatik halkalar içeren alkil zinciri üzerinde kuyruk olarak adlandırılan substitüent bulunmaktadır (C). Bu substitüent hem kofaktörünün bulunduğu katalitik bölgeden lipofilik tünele kadar uzanır ve etkileşimlerde önemlidir (22, 26).





**Şekil 2.5.** Azol antifungallerin ortak farmakoforları (Ketokonazol).

İlk azol 1944 yılında Woolley tarafından sentezlenmiş olmasına rağmen 1958'e kadar bilimsel çevre azollerini potansiyel antifungal ajanlar olarak kabul etmemiştir (42). Ancak 1960'ların sonlarında klotrimazol, ekonazol ve mikonazol tedavi için kullanılmaya başlanmıştır (43) (Şekil 2.6.). Ağız yoluyla uygulanmaları durumunda yüksek toksisite bulunması nedeniyle kullanımları harici uygulamalarla sınırlandırılmıştır. 1968 yılında, mikonazol parenteral enjeksiyonla kullanılan ilk antifungal olmuş, fakat toksisitesi ve etkili olduğu fungus türlerinin sınırlı olması nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır (43).



Klotrimazol

Mikonazol

Ekonazol

**Şekil 2.6.** Azol antifungallerin ilk örnekleri.

1981 yılında, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Heeres ve ark. tarafından geliştirilen ketokonazolü yeni bir antifungal ilaç olarak onaylamıştır (Şekil 2.7.) (34).

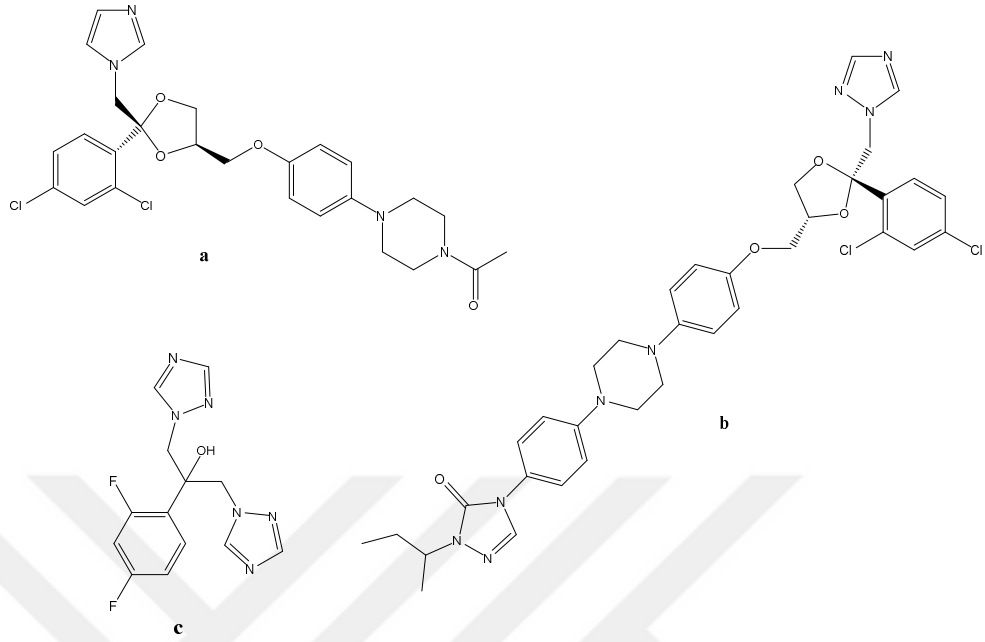
Bu ilaç, takiben on yıl boyunca mayaların neden olduğu sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılan en önemli antifungal olmuştur. Bununla birlikte, ketokonazolün de çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Ağız yoluyla emilimi zayıftır ve intravenöz enjeksiyonla kullanılabilen bir ketokonazol formu geliştirilememiştir. Ayrıca, kan-beyin bariyerini geçemez ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda aktivitesi daha zayıftır (34, 43). Testosteron veya glukokortikoid üretiminde azalma, karaciğer ve gastrointestinal sistem komplikasyonları gibi ciddi yan etkilere neden olur (43). Son olarak da, diğer imidazol bileşiklerinde de görüldüğü gibi sitokrom P450 enzim inhibisyonu yaptığından diğer ilaçlarla çok sayıda etkileşim bildirilmiştir.

Bu nedenlerden dolayı, azol olarak imidazol yerine triazol kullanılarak yeni bileşikler geliştirilmiştir. Flukonazol, 1990 yılında klinisyenler tarafından kullanıma sunulmuş ve imidazol türevlerine göre birçok avantaj sağlamıştır. Flukonazolün hidrofilik olması nedeniyle intravenöz olarak enjekte edilebilen çözeltisi hazırlanmaktadır. Gastrointestinal yoldan tamamına yakını emilir ve beyin omurilik sıvısı dahil tüm vücuda yayılır (44). Flukonazol yüzeysel kandidiyaz (orofaringeal, özofageal veya vajinal), dissemine kandidiyaz, kriptokok menenjit, koksidiyodomikoz ve kutanöz kandidiyaz tedavisinde uygun geniş spektrumlu bir bileşiktir. Ancak flukonazolün iyi farmakokinetik özellikleri ve aktivitesi nedeniyle, 1990'larda fungal enfeksiyonların profilaksi veya tedavisi için hekimler tarafından çok fazla reçete edilmesi direncin artmasına neden olmuştur.

Triazol halkası taşıyan itrakonazol 1992 yılında FDA tarafından onaylanıp kullanıma sunulmuştur. Flukonazole göre daha geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir ve *Aspergillus* ve *Sporothrix* türlerine bağlı fungal enfeksiyonların tedavisinde de kullanılır (45). Ancak, itrakonazol hidrofobik bir moleküldür ve flukonazole göre toksisitesi daha yüksektir (34). Gelişmiş bir emilim ve azaltılmış toksisiteye sahip, enjekte edilebilir yeni bir itrakonazol formülasyonu FDA tarafından onaylanmıştır (46).

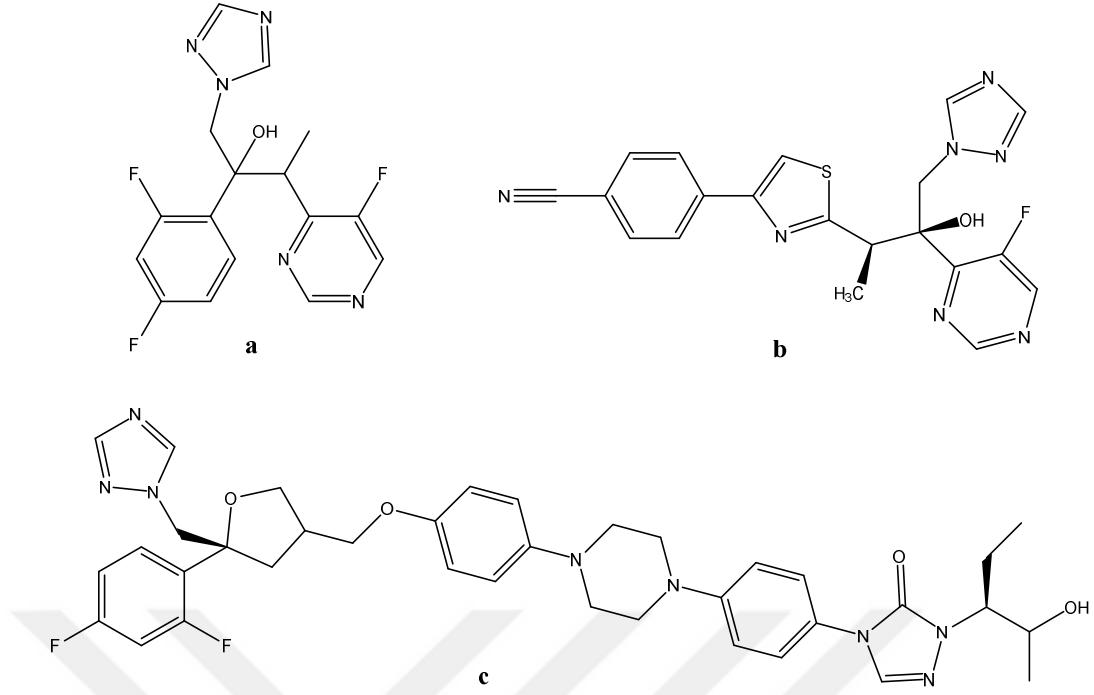
Flukonazol ve itrakonazol hala mükemmel antifungaller değildir, çünkü kemoterapide veya AIDS tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşimleri vardır. Bu etkileşimler azol konsantrasyonunda azalmaya hatta toksisitede artışa neden olabilir (47). Ayrıca itrakonazol ve flukonazol, *Sysosporium*, *Fusarium* ve *Mucorales* gibi bazı

patojenlere karşı etkisizdir ve kullanılan azollere karşı direnç giderek artmaktadır. Bu nedenlerden dolayı yeni nesil triazol bileşikleri de geliştirilmiştir.



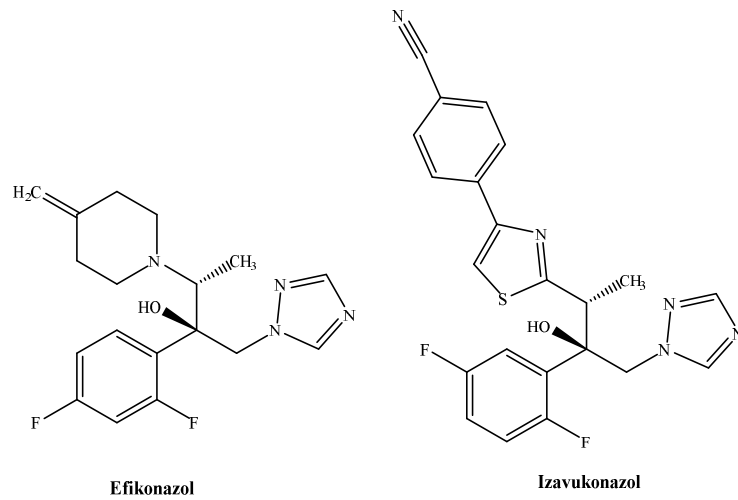
**Şekil 2.7.** Azol antifungallerin yapıları, Ketokonazol (a), İtrakonazol (b), Flukonazol (c)

Vorikonazol ve posakonazol, 2002 ve 2006 yıllarında sırasıyla FDA tarafından onaylanmış triazol bileşikleridir. Ravukonazol şu anda klinik denemeler aşamasındadır (Şekil 2.8.). Triazol yapısındaki bu yeni jenerasyon bileşikler *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Trichosporon*, dimorfik mantarlar, dermatofitler ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı aktif oldukları için geniş bir aktivite spektrumuna sahiptirler (48, 49). Yeni nesil triazollerin, *Candida* ve *Aspergillus*'a karşı daha etkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, klasik triazollerle karşılaştırıldığında, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri, flukonazol ve itrakonazol ile gözlenenlerle benzerdir (49).



**Şekil 2.8.** Azol antifungallerin yapıları, Vorikonazol (a), Ravukonazol (b) ve Posakonazol (c)

Efinakonazol ve izavukonazol ise klinik kullanımı onaylanan son azol antifungallerdir. Efinakonazol FDA tarafından 2014 yılında tırnak mantar enfeksiyonlarına karşı onaylanmış, izavukonazol ise invaziv aspergillozis ve mukormikozise karşı ABD ve Avrupa Birliği'nde 2015 yılında kullanılmaya başlanmıştır (50) (Şekil 2.9.).



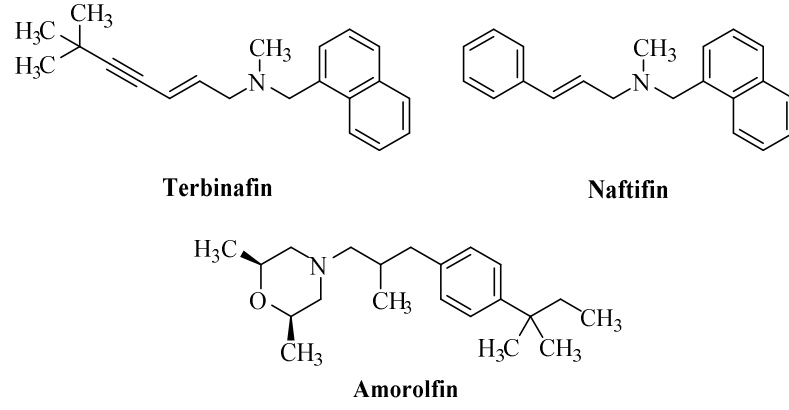
**Şekil 2.9.** Yeni nesil triazol halkası taşıyan azol antifungaller.

Fungal enfeksiyonların görülme sıklığı son otuz yılda büyük ölçüde artmıştır ve eş zamanlı olarak antifungal ilaçlara karşı edinilmiş veya doğuştan gelen direnç de eşlik etmiştir. Bununla birlikte, antifungal direnç oluşumu, her bir mantar karşıtı ilaç sınıfı ve her mantar türü için bağımsız olarak düşünülmelidir. Ayrıca, mantar türleri arasında direnç insidansı ile ilgili epidemiyolojik veriler dünya genelinde aynı şekilde değildir (51, 52). 1990'ların başları, fungal klinik izolatlar arasında dirençte ciddi bir artışın başlangıcı olmuştur.

İnvaziv mikozların görülme sıklığı ve ortaya çıkan antifungal ilaç direnci sorunu, özellikle mevcut tedavinin merkezi olan azol bileşiklerinin moleküler mekanizmalarının araştırılmasını teşvik etmiştir. Azollerin hedef bölgesi ERG11 gen ürünüdür. Ergosterol tükenmesi, mantar hücrelerini başka zar hasarına karşı savunmasız hale getirir. Ergosterol, besin maddesi transportu ve kitin sentezi ile ilişkili proteinler gibi membrana bağlı enzimlerin doğru işleyişi, zarın akışkanlığı ve bütünlüğü gibi çeşitli hücresel işlevlere katkıda bulunur (53). Funguslarda azol direncinin gelişimi, hücresel hedefin artan seviyeleri, ilaç akışını kontrol eden genlerin upregülasyonu, sterol sentezindeki değişiklikler ve azollerin hücre hedefi için azaltılmış afinitesi ile oluşabilir.

Farklı antifungal ilaç kategorileri arasında, azol direncinin gelişimi, en yaygın tıbbi sorundur. Tedavi başarısızlıkları, *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde flukonazolün yaygın kullanımından sonra gözlenmiştir. Özellikle, direnç, AIDS hastalarında orofaringeal kandidiyazis nöksleri ile ilişkilidir, ama azol direnci diğer ortamlarda ve farklı mantarlarda da gözlenmiştir. Azol direncinin ilk gözlemlendiği durum ketokonazol ile tedavi edilen kronik mukokutanöz kandidiyazisli hastalardır (54). Bu suşlardaki moleküler araştırmalar, yeni nesil ilaç flukonazole maruz kalan, fungal enfeksiyonları olan HIV ile enfekte hastalarda aynı mekanizma ile direnç oluşturduğu gösterilmiştir (55).

**Allilaminler:** Allilaminler skuvalen eposidazı (ERG1) geri dönüşümlü inhibe ederek fungisidal etki gösterirler. Skuvalen epoksidazın inhibisyonu ile hücre içinde toksik olan sterol skuvalen birikir ve membran geçirgenliğini artırır, hücre bileşenlerinin kaybına neden olur. Terbinafin ve naftifin *Streptomyces* türlerinden izole edilen allilaminlerdir (Şekil 2.10.). Terbinafin özellikle onikomikoz olmak üzere dermatofitlerin tedavisinde kullanılır (56-59).

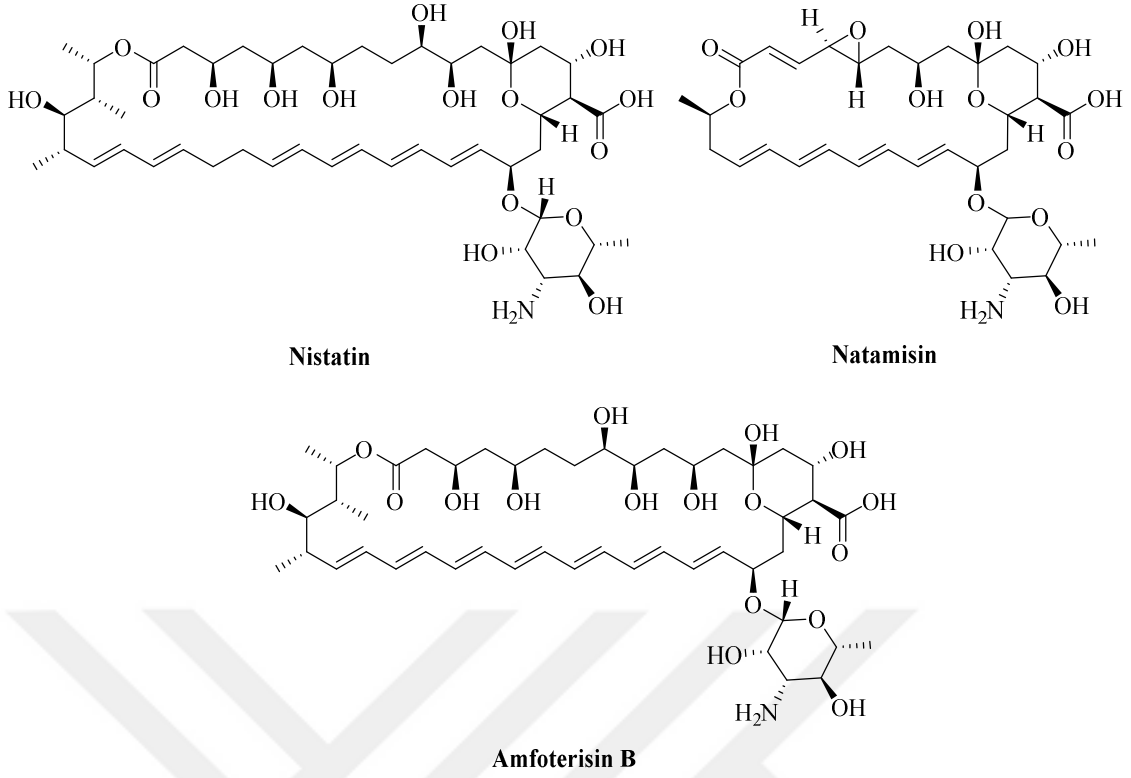


**Şekil 2.10.** Allilamin grubu antifungaller.

**Morfolinler:** Morfolinler ergosterol sentezinde görev alan  $\Delta^{8,7}$ -izomeraz (ERG2) ve  $\Delta^{14}$ -redüktaz (ERG24) enzimlerini inhibe ederler. Fungistatik ve fungisidal etki gösterirler. Sentetik morfolin türevi amorolfin tırnak mantarında kullanılır (57) (Şekil 2.10.).

## II. Membran Bozucular

Polienler, 20-40 karbonlu makrosiklik organik bileşiklerdir. Polienler, mantar zarlarında ergosterolü hedef alır ve membranın çift katlı lipit katmanına bağlanıp ergosterol ile kompleks oluşturur. Oluşan bu kompleks sonucu membranda porlar meydana gelir, sitoplazma içeriğinin dışarı sızması ve oksidatif hasar sonucu mantar hücresinin ölümü gerçekleşir. Polienler, patojenik küf, maya ve dermatofitlere karşı oldukça etkili geniş spektrumlu antifungal bileşiklerdir. Günümüzde klinik olarak kullanılan bileşikler *Streptomyces* türlerinden izole edilen nistatin, natamisin ve amfoterisin B'dir (Şekil 2.11.) (58-60).



**Şekil 2.11.** Polien grubu ilaçlar.

Polienlerin sistemik enfeksiyonlardaki kullanımı yüksek toksisiteleri, sudaki düşük çözünürlükleri ve düşük kimyasal stabiliteyi nedeniyle kısıtlıdır. Sistemik enfeksiyonların tedavisinde amfoterisin B kullanılmasına rağmen nistatin ve natamisin kullanımı toksisitesi nedeniyle yüzeysel fungal enfeksiyonların topik tedavisi ile sınırlıdır (59, 61, 62).

Amfoterisin B, *Streptomyces nodosus* tarafından üretilen, amfoterik karakterde polien makrolit yapısında antifungal antibiyotiktir (Şekil 2.11.). Amfoterisin B suda çözünmediğinden dolayı enjektabl olarak kullanılması amacıyla, sodyum deoksikolatın koloidal süspansiyonu halinde hazırlanır (59).

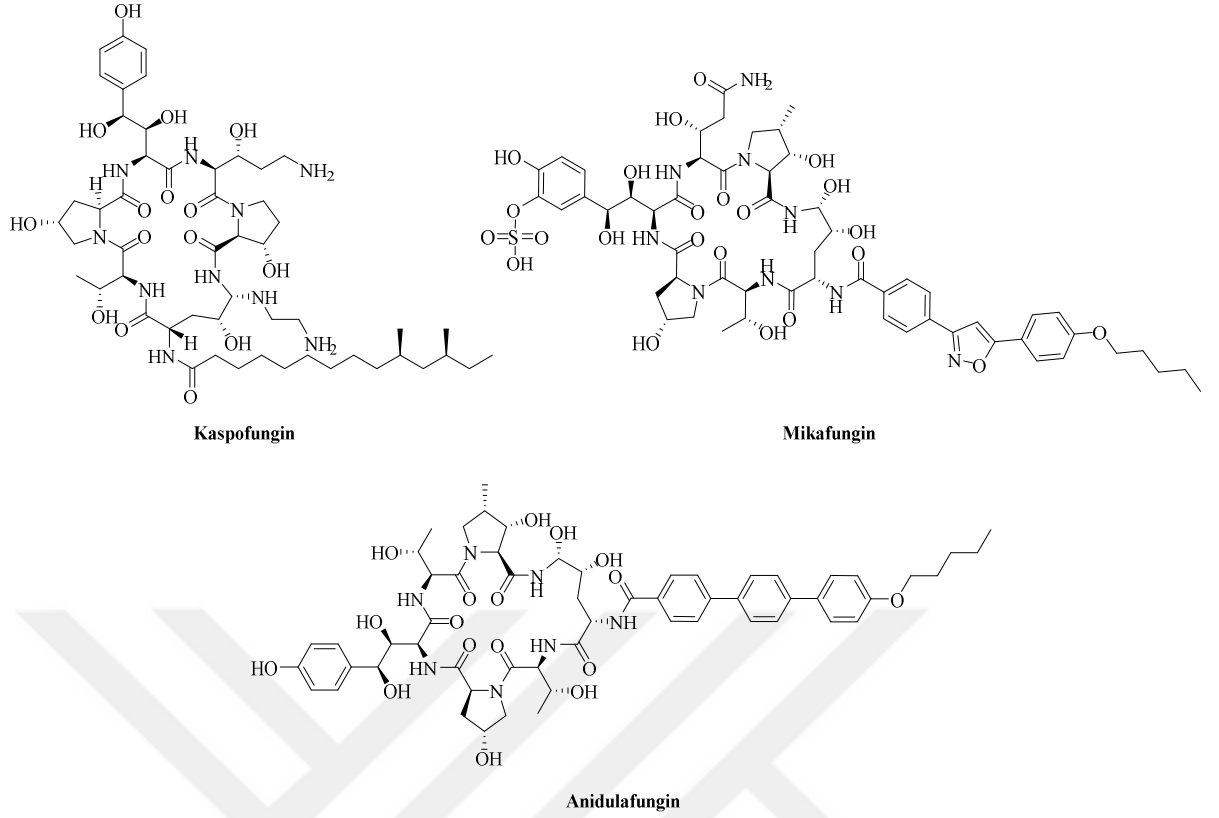
Amfoterisin B'ye dirençli *Candida* suşlarının çoğu, amfoterisin B'ye duyarlı kontrol izolatlarına kıyasla ergosterol içeriğinde belirgin bir düşüşe sahiptir. *C. albicans*'a karşı bir direnç bildirilmemiştir. *Candida lusitanae* suşları amfoterisin B'ye dirençlidir (59). *Cryptococcus neoformans*'ın klinik izolatlarında direnç C8-izomerizasyon aşamasında ergosterol biyosentezini önleyen bir mutasyon ile bağlantılıdır. Direnç, değiştirilmiş fosfolipidlerle veya oksidatif hasara karşı duyarlılığın azalması ile artan katalaz aktivitesi ile de ilişkili olabilir (54).

### III. Hücre Duvarı Sentezi İnhibitörleri

**$\beta$ -Glukan Sentezi İnhibitörleri:** Birçok mantar duvarında, memelilerde bulunmayan mantar hücrelerine özgü komponentler vardır.  $\beta$ -(1,3)-D-Glukan hücre duvarının % 50'sinden fazlasını oluşturur ve hücre duvarının yapısal bütünlüğünden sorumludur. Ekinokandinler uzun zincirli bir yağ asidine bağlı büyük siklik peptitlerdir.  $\beta$ -(1,3)-D-Glukan sentaz enzimini yarışmasız olarak inhibe eder.  $\beta$ -(1,3)-Glukan sentazı, FKS genleri tarafından kodlanan aktive edici ve katalitik alt birimden oluşur. Çoğu mantarda, genom içinde iki FKS gen bulunur. *Saccharomyces cerevisiae*'de FKS1 ve FKS2 genleri gösterilmiştir. Ekinokandinler, enzimin her iki izoformunu inhibe edebilir.  $\beta$ -(1,3)-Glukan sentaz inhibisyonu, hücre duvarı destabilizasyonuna ve hücre içi bileşenlerin sızmasına yol açarak mantar hücrelerinin lizisine yol açar (34, 59).

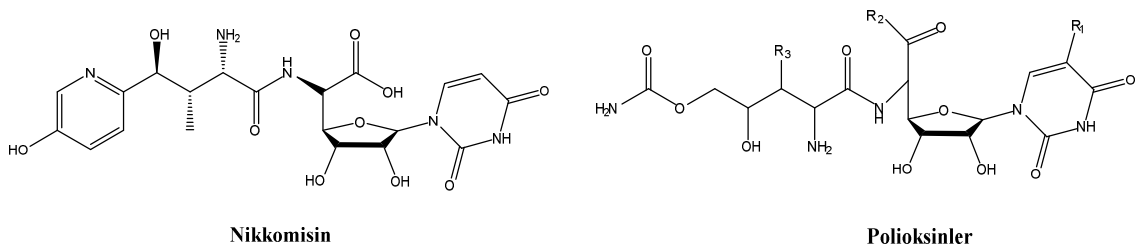
Kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin sırasıyla 2001, 2005 ve 2006'da onaylanan ekinokandin grubu bileşiklerdir (Şekil 2.12.). Ekinokandinler *Candida* ve *Aspergillus* dahil olmak üzere birçok mantar türüne karşı etkilidirler. Bu ilaçların yüksek moleküler ağırlıkları nedeniyle gastrointestinal sistemden emilimleri zayıftır ve bu nedenle sadece intravenöz olarak kullanılmaktadır. Bu moleküllerin toksisiteeleri azdır, yavaş yavaş bozunur, günlük bir enjeksiyon yeterlidir ve diğer antifungal ilaçların aksine, ekinokandinlerin diğer ilaçlar ile etkileşimleri nadirdir (34).





**Şekil 2.12.** Klinikte kullanılan ekinokandinler.

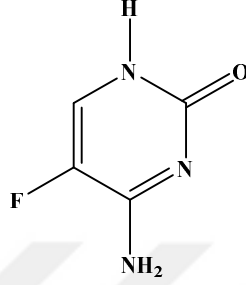
**Kitin Sentaz İnhibitörleri:** Birbirine  $\beta$ -(1-4) bağlarıyla bağlı N-asetilglukozamin bileşiklerinden oluşan kitin, hücre duvarı yapısının %3'ünü oluşturur. Kitin sentezinden sorumlu kitin sentazlar inhibe edilir ve hücre duvarının bütünlüğü bozulur. En çok çalışılan kitin sentaz inhibitörleri nikkomisin ve polioksinlerdir (Şekil 2.13.). Nikkomisin dimorfik patojenik mantarlara, polioksinler ise fitopatogenik mantarlara karşı etkilidir (63, 64).



**Şekil 2.13.** Kitin sentaz inhibitörleri.

#### IV. Nükleik Asit Sentez İnhibitörleri

Yeni bir antineoplastik bileşiğin araştırılması sırasında 1957 yılında flusitozin (5-FC) sentezlenmiştir (Şekil 2.14.). Antitümoral etkisi zayıf olan bu bileşik güçlü bir antifungal ajan olarak klinik kullanıma girmiştir (34, 59). 5-FC florlanmış pirimidin analogudur ve DNA sentezinde pürin ve pirimidin ile yarışarak DNA sentezini inhibe ederek etki gösterir (65, 66).



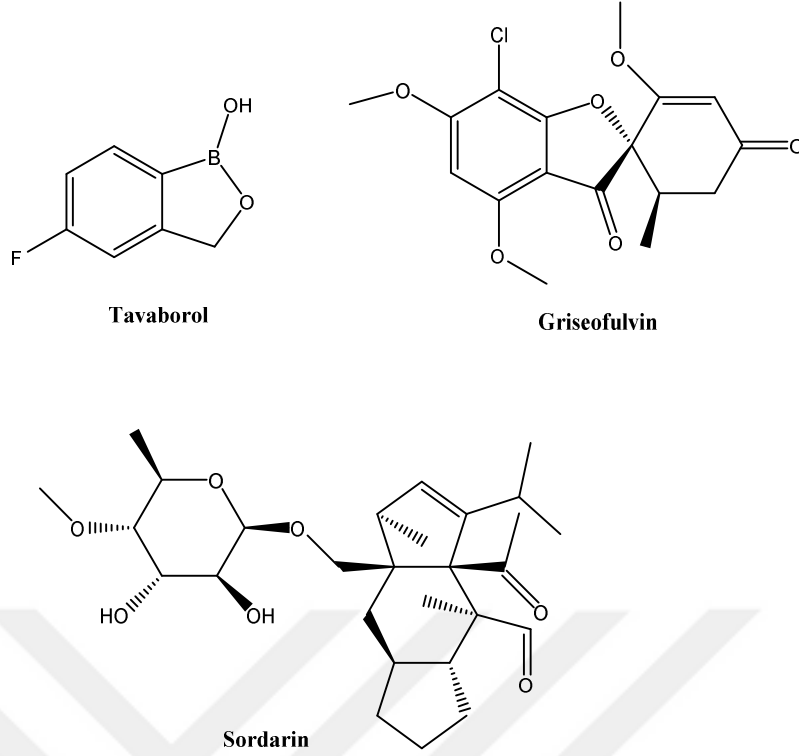
Şekil 2.14. Flusitozin

5-FC geniş bir aktivite yelpazesine sahiptir. Bu ilaç *Candida* ve *Cryptococcus* cinslerine karşı aktiftir. *Phialophora*, *Cladosporium* ve *Aspergillus* cinslerinde 5-FC aktivitesi daha az sınırlıdır. 5-FC aynı zamanda *Leishmania* ve *Acanthamoeba* cinsine ait protozalara karşı da aktiftir (40). Sudaki çözünürlüğünün yüksek olması ve küçük boyutu nedeniyle 5-FC, oral yoldan uygulandığında bile vücutta hızla dağılır. Genel olarak, hepatotoksisite veya kemik iliği lezyonları gibi bazı ciddi yan etkileri olmasına rağmen, bu yan etkileri nadir görüldüğünden ihmal edilebilir (34, 67).

Çok sayıdaki farmakolojik avantajlarına rağmen, fungal patojenlerde bu ilaca karşı dirence sık rastlanmasından dolayı klinik uygulamada 5-FC kullanımı kısıtlıdır ve diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadır (54, 68).

#### V. Protein Biyosentezi İnhibitörleri

Tavaborol fungisidal etkili protein biyosentezi inhibitörüdür. Protein sentezinde rol alan lösil-tRNA sentetazı inhibe ederek etki gösterir. Onikomikozisin tedavisinde kullanılır. Sispentasin ve izofungipen izolösil-tRNA sentetazı hedef alır. Sordarin (Şekil 2.15) ise mantar translasyonel uzatma faktörü 2'yi (EF2) bloke eder (69-73).



Şekil 2.15. Bazı antifungal ilaçlar

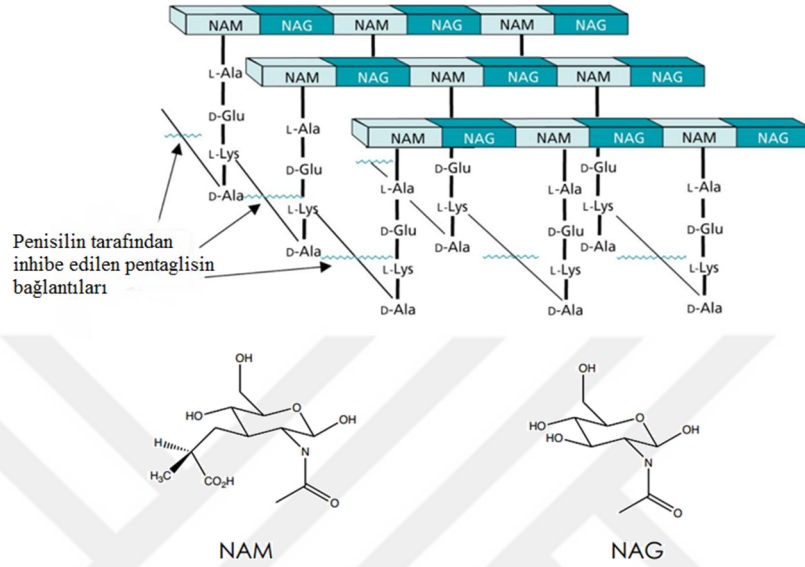
## VI. Mikrotübül Biyosentezi İnhibitörleri

Griseofulvin bir *Penicillium* türünden elde edilen fungistatik bir ilaçtır (Şekil 2.15.). Sadece dermatofitozun sistemik tedavisi için kullanılır. Mikrotübüller hücrenin her tarafına dağılmış organize bir iskelet oluşturur. Griseofulvin tübülünlere bağlanarak mitoz bölünmeyi engeller. Serum hastalığı gibi alerjik reaksiyonlar ve hepatit gibi yan etkileri; varfarin ve fenobarbital ile ilaç etkileşimleri bulunur. Etki spektrumu dardır ve griseofulvinin yerini itraconazol ve terbinafin gibi yeni antifungal ilaçlar almıştır (59, 74, 75).

### 2.1.2. Bakteriyel Enfeksiyonlar ve Antibiyotikler

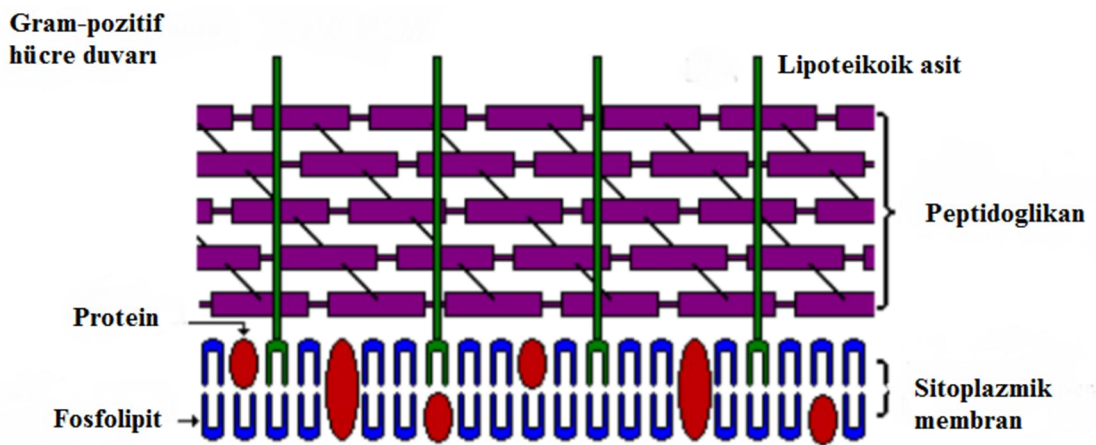
Enfeksiyon hastalıklarına neden olan mikroorganizmaların çoğunu bakteriler oluşturmaktadır. Bakteriler tek hücreli olup, yuvarlak, elipsoit, çomak ve spiral gibi farklı morfolojik şekillerde bulunurlar. Prokaryot hücre olarak tanımlanan bakteri hücresi hücre duvarıyla çevrelenmiştir. Hücre duvarı bakteriyel türlere özgü rijit bir dış tabakadır, sitoplazmik membranı tamamen sarar, hücre şeklini ve bütünlüğünü korur.

Hücre duvarı, bir karbonhidrat-peptit polimer (peptidoglikan) zincirinden oluşan ve her biri N-asetilglukozamin (NAG) ve N-asetilmuramik asitten (NAM) yapılmış olan mürein tabakasıdır (Şekil 2.16.). Bakteri hücre membranını ise protein ve lipitten oluşur, hücre besin maddeleri ve metabolizma ürünlerinin geçişine izin verir.



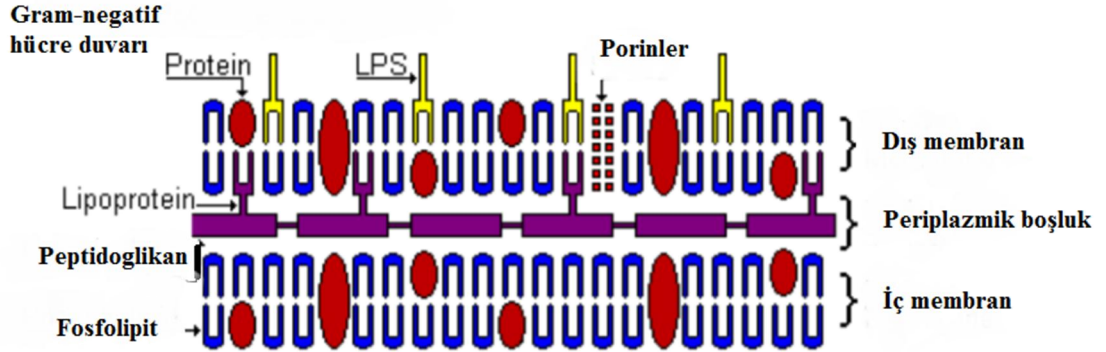
Şekil 2.16. Peptidoglikan tabakası

Hücre duvarı yapısı Gram (+) ve Gram (-) bakterilerde farklıdır. Mürein tabakası Gram (+) bakterilerde 15-35 mμ genişliğindedir ve 50-100 peptidoglikan molekül tabakasından oluşan üç boyutlu bir yapıdır (Şekil 2.17.).



Şekil 2.17. Gram (+) bakteri hücre duvarı

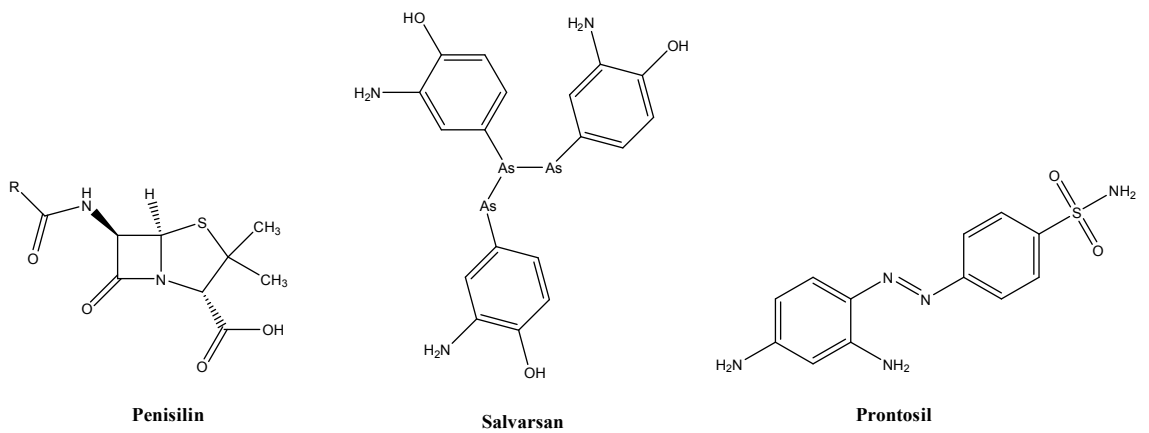
Gram (-) bakterilerde ise iki boyutlu olup 6-9 µm genişliğinde ve 1-2 tabakalı müreinden oluşur. Ayrıca peptidoglikan tabakasının üstünde lipopolisakkarit tabakası da bulunur (Şekil 2.18.).



Şekil 2.18. Gram (-) bakteri hücre duvarı

Patojenik bakteriler insanlarda tetanos, difteri, kolera, sfiliz, zatürre, tüberküloz gibi pek çok enfeksiyona neden olmaktadır. Bakteriler fırsatçı ve bulaşıcı olabilir. Fırsatçı bakteriler konakçı florasında normal olarak bulunur, bulaşıcı bakteriler ise konakçı hücrelerinde çoğalıp gelişebilirler.

Antibiyotikler, antibakteriyel kemoterapötikler içinde önemli yer tutarlar. 1907’de Paul Erlich Salvarsan’ı keşfetmiş, 1928 yılında Alexander Fleming tarafından Penisilin *Penicillium chrysogenum*’dan izole edilmiştir, 1932’de ise Gerhard Domank ve arkadaşları tarafından Prontosil geliştirilmiştir (Şekil 2.19.).



Şekil 2.19. İlk antibakteriyel bileşikler

Antibakteriyel bileşikler etki mekanizmalarına göre dört farklı sınıfta incelenebilir:

- Bakteriyel hücre duvarı biyosentezini inhibe edenler,
- Protein biyosentezini inhibe edenler,
- DNA veya RNA sentezini inhibe edenler,
- Folat sentezini inhibe edenler olmak üzere dört gruba ayrılır (76).

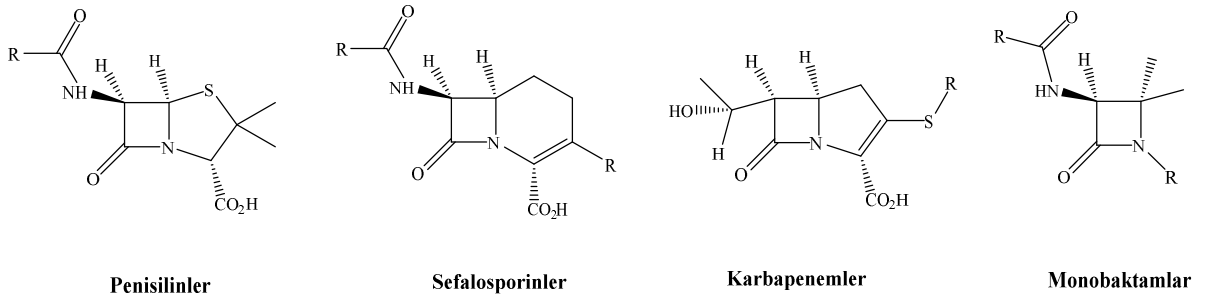
Aynı zamanda mikroorganizmalar üzerinde yaptıkları etkiye göre bakterisidal veya bakteriyostatik olarak ikiye ayrılırlar. Minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) bakteriyostatik etki gücünü gösterirken, minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) değeri bakterisit etki gücünü gösterir.

### **2.1.2.1. Bakteriyel Hücre Duvarı Biyosentez İnhibitörleri**

Bakteriyel hücre duvarı, bakterilerin hayatta kalmasında ve çoğalmasında hayati bir rol oynar. Ayrıca memeli hücre duvarı ve bakteri hücre duvarı arasında önemli farklılıklar vardır, bu da bakteriyel kemoterapi için hedef oluşturur. Bu antibiyotik sınıfı, çeşitli hedeflere etki eden iki bileşik ailesini içerir:  $\beta$ -laktamlar ve glikopeptitler.

#### **I. $\beta$ -laktamlar**

Bu bileşik ailesi dört molekül grubundan oluşur: penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar. Bu bileşikler, aynı mekanizmasıyla etki gösterirler. Penisilin bağlayan proteinleri (PBP'ler) bağlar ve inhibe ederler. Ayrıca lizis ve hücre ölümüne neden olan peptidoglikan transpeptidazı inhibe eden bileşikler de vardır. Bu bileşiklerin çekirdek yapısı, moleküllerin aktivitesi için gerekli olan  $\beta$ -laktam çekirdeğinden oluşur (77-79). Penisilinler ve karbapenemler çekirdek  $\beta$ -laktam halka yapısına kaynaşmış doymuş bir pentasiklik halka sistemi içerirler. Sefalosporinler azetidion çekirdeğine bağlı doymamış heksasiklik halka yapısı taşırlar. Monobaktamlar, başka bir kaynaşmış halka sistemi olmayan azetidion çekirdeğine sahip bileşiklerdir (Şekil 2.20.).



**Şekil 2.20.**  $\beta$ -Laktam antibiyotiklerin genel yapısı

**Penisilinler:** Günümüzde,  $\beta$ -laktam yapısı taşıyan çok sayıda antibiyotik, bakteriyel enfeksiyonlara karşı kullanılmaktadır. Penisilinler Gram (+) organizmalara, Gram (-) koklara ve  $\beta$ -laktamaz üreten anaeroblara karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir. Klinikte en çok kullanılan antibiyotikler ampisilin, amoksisilin, penisilin G ve Penisilin V'dir. Bütün  $\beta$ -laktam antibiyotikler gibi penisilinler de, bakteri hücre duvarı sentezinin transpeptidasyon aşamasına müdahale ederek bakteriyel büyümeyi engeller. Hücre duvarı yapısında bulunan polisakkarit, NAG ve NAM gibi amino şekerler içerir (Şekil 2.16.). Beş-amino asitli bir peptit, N-asetilmuramik asit şekerine bağlanır. Bu peptit, D-alanil-D-alaninde sona erer. PBP, terminal alanini bir peptitle çapraz bağ oluşturma işleminde uzaklaştırır. Çapraz bağlantılar hücre duvarına yapısal sertliğini verir. Doğal D-Ala-D-Ala substratının yapısal analogları olan  $\beta$ -laktam antibiyotikler, PBP'lerin aktif bölgesine kovalan olarak bağlanır.

**Sefalosporinler:**  $\beta$ -Laktam sınıfı bu antibiyotik grubu 1945'te bulunmuştur. Sefalosporinler penisilinlere benzer, ancak birçok bakteriyel  $\beta$  laktamaza daha dayanıklıdır ve daha geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir. Hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Günümüze kadar beş kuşak sefalosporin kullanıma girmiştir. Son kuşak sefalosporinler çoklu metisiline rezistan *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonlarına karşı da etkilidir. Bu gruba örnek olarak sefalotin (1. kuşak), sefaklor (2. kuşak), sefiksım (3. kuşak), sefepim (4. kuşak) ve seftobiprol (5. kuşak) verilebilir.

**Karbapenemler:**  $\beta$ -Laktam sınıfı, geniş spektrumlu antibiyotiklerdir; ancak oral biyoyararlanımları düşüktür. Bu sınıfın ilk ilacı olan imipenem, *P. aeruginosa*, Gram (+) organizmalar ve anaeroblar dahil olmak üzere birçok Gram (-) bakteriye karşı iyi bir aktiviteye ve geniş bir spektruma sahiptir (Şekil 2.20.).

**Monobaktamlar:** Bu bileşikler, *P. aeruginosa*'ya karşı iyi aktivite gösterirler, sadece Gram (-) patojenlere karşı aktiftir. Bu moleküller diğer  $\beta$ -laktam antibiyotiklere benzer etki mekanizmasına sahiptir, ayrıca PBP3 için bir özgüllüğe sahiptirler ve diğer  $\beta$ -laktamlara tamamlayıcı olabilirler (Şekil 2.20.).

## II. Glikopeptitler

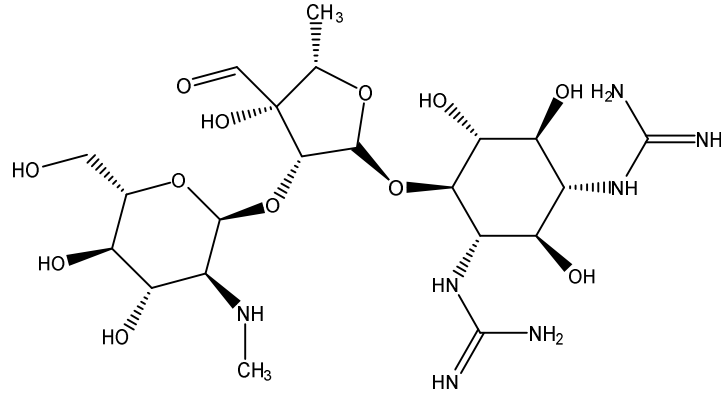
Hücre duvarının önemli bir bileşeni olan peptidoglikanın sentezini inhibe ederler. Teikoplanin, telavansin, dalbavansin, vankomisin bu grubun en çok bilinen üyeleridir. Vankomisin, *Streptococcus orientalis* ve *Amycolatopsis orientalis* tarafından üretilen bir antibiyotiktir. *Flavobacterium* hariç, sadece Gram (+) bakterilere karşı aktiftir. Bu grup ilaçlar transglikosilazı inhibe ederek, peptidoglikanın uzamasını ve çapraz bağlanmasını önler. Bu şekilde peptidoglikan tabakası zayıflar ve hücre lizise duyarlı hale gelir. Aynı zamanda hücre zarı da zarar görür, bu da antibakteriyel etkiye katkıda bulunur.

### 2.1.2.2. Protein Biyosentez İnhibitörleri

Bu bileşik sınıfı, bakteriyel ribozom 30S veya 50S alt birimlerinde meydana gelen protein biyosentezindeki basamaklardan bir veya daha fazlasını bloke ederek antibakteriyel etki gösterir. Makrolidler, linkozamidler, streptograminler, oksazolidinonlar, aminoglikozitler ve tetrasiklinler dahil olmak üzere birçok molekül ailesi vardır.

**Aminoglikozitler:** Aminoglikozitler farmakoforik 1,3-diaminoinositol kısmı içerir (78). Bu grup ilaçlar ribozomal fonksiyona engel olan protein sentezinin bakterisidal inhibitörleridir. 30S ribozomal alt birimi, daha spesifik olarak 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) üzerinde etki ederler (80). Bağlanma sonucu, ribozomun düzeltme okuma yeteneğini bozarlar; bu nedenle RNA şablonlarının yanlış aktarılmasına ve sonuç olarak anlamsız proteinlerin oluşumuna yol açan yanlış aminoasitlerin seçilmesine neden olur (78). 30S ve 50S ribozomal alt birimlerinin protein sentezinin inhibisyonuna yol açacak şekilde birleşmesini önler. Bu ajanlar esas olarak aerobik Gram (-) mikroorganizmalara karşı etkilidir. Aminoglikozitler arasında streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin, sisomisin, netilmisin gibi ilaçlar bulunur (Şekil 2.21).

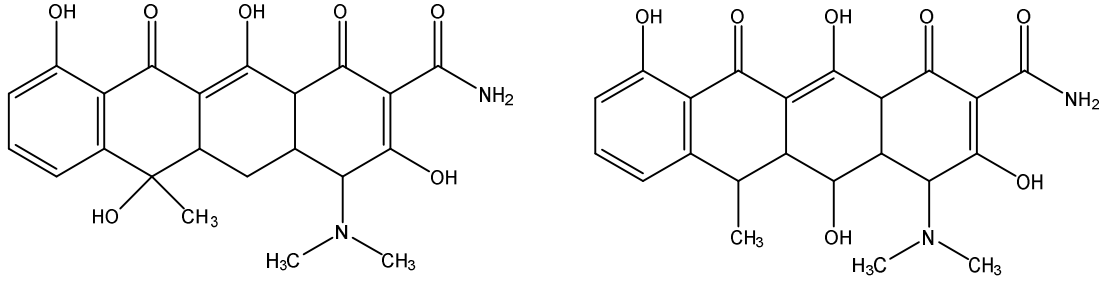




**Şekil 2.21.** Streptomisin

**Makrolitler:** 14-Atomlu bir lakton halkasına bağlanmış iki şeker parçasından oluşan, prototip ilaç olan eritromisin, 1952'de *Streptomyces erythreus*'tan elde edilmiştir. Klaritromisin ve azitromisin, eritromisinin yarı sentetik türevleridir. Eritromisin ve diğer makrolidler, duyarlı organizmalar için özellikle yüksek konsantrasyonlarda inhibitör veya bakterisit olabilir. Protein sentezinin inhibisyonu, 50S ribozomal RNA'ya bağlanma yoluyla gerçekleşir. Bağlanma bölgesi, peptidiltransferaz merkezine yakındır ve peptit zinciri uzaması, polipeptit çıkış tünelinin bloke edilmesiyle önlenir. Sonuç olarak, peptidil-tRNA ribozomdan ayrıştırılır. Eritromisin ayrıca 50S ribozomal alt ünitenin oluşumunu inhibe eder. Makrolitler Gram (+) ve bazı Gram (-) bakterilere karşı etkilidirler. Eritromisin, Gram (+) organizmaların, özellikle pnömokok, streptokok, stafilokok duyarlı suşlarına karşı etkilidir.

**Tetrasiklinler:** Tetrasiklinler, protein sentezini inhibe eden geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Tetrasiklinler mikroorganizmaların sitoplazmasına kısmen pasif difüzyon yoluyla ve kısmen de aktif transport yoluyla girerler. Duyarlı organizmalarda ilaç hücre içinde yoğunlaşır. Tetrasiklinler hücrenin içine girdikten sonra, mRNA ribozom kompleksi üzerindeki akseptöre aminoasil-tRNA'nın bağlanmasını bloke ederek bakteriyel ribozomun 30S alt birimine tersine bağlanırlar. Bu durum büyüyen peptide aminoasitlerin eklenmesini önler. Tetrasiklinler bazı anaeroblar, riketsiya, klamidya ve mikoplazmalarda dahil birçok Gram (+) ve Gram (-) bakteriye karşı etkilidir. Tetrasiklin ve doksisisilin bilinen tetrasiklin grubu antibiyotiklerdendir (Şekil 2.22.).

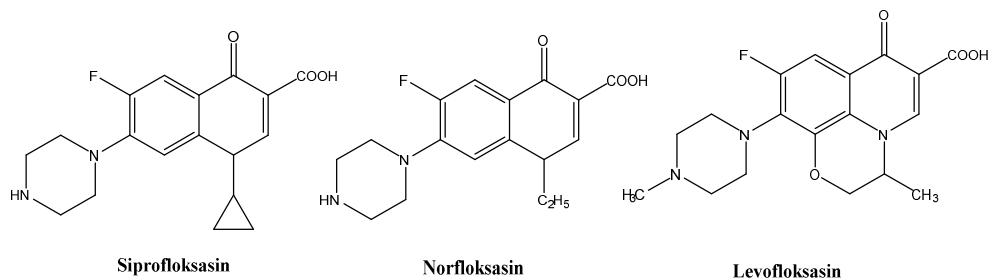


Şekil 2.22. Tetrasiklin ve Doksisisilin

### 2.1.2.3. DNA ve RNA Sentez İnhibitörleri

Bu antibiyotik sınıfı üç hedeften biriyle çalışır: DNA giraz, topoizomeraz IV veya DNA'ya yönlendirilmiş RNA polimeraz. Bu sınıfta yer alan iki antibiyotik ailesi vardır ve bunlar kinolonlar ve rifamisindir. Kinolonların aktivitesi DNA giraz ve topoizomeraz IV'ün inhibisyonu ile gerçekleşir. DNA giraz ve topoizomeraz IV'ün benzer etki mekanizmaları olmasına rağmen, DNA girazın Gram (-) organizmalar için ve topoizomeraz IV'ün Gram (+) organizmalar için daha önemli olması aradaki farktır. Kinolonlar DNA giraz veya topoizomeraz IV'e bağlanarak, DNA'nın süpersarımını önleyip DNA sentezini engellerler. Rifamisin grubu antibiyotikler DNA-yönelimli RNA polimerazın  $\beta$ -alt birimine bağlanıp, RNA sentezinde zincir oluşumunun başlatılmasını engellerler.

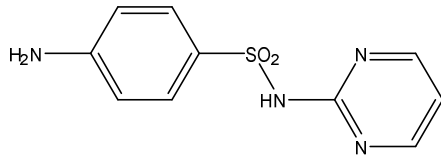
**Kinolonlar ve Florokinolonlar:** Önemli kinolonlar nalidiksik asitin sentetik florlanmış analoglarıdır. Çeşitli Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı etkilidirler. Kinolonlar bakteriyel topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV'ü inhibe ederek bakteriyel DNA sentezini bloke eder. DNA girazın inhibisyonu, normal transkripsiyon ve replikasyon için gerekli olan DNA'nın gevşemesini önler. Siprofloksasin, levofloksasin ve norfloksasin gibi bu grup antibakteriyel bileşikler genellikle üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır.



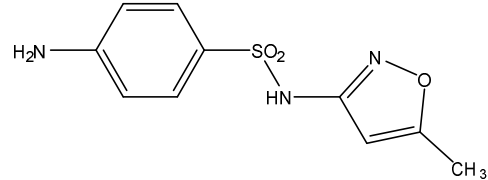
#### 2.1.2.4. Folat Sentezinin İnhibitörleri

Folat, tüm canlı organizmaların hayatta kalması için gereklidir. Pürin nükleotidlerinin biyosentezinde metil, formil ve diğer tek-karbonlu grupların transferinde görev yaparak DNA sentezinde rol oynar. İnsanlar ve bakteriler farklı yollardan folat elde ederler. İnsanlar diyetleri ile folat alırken, bakteriler folat biyosentezi ile folat sentezlerler. Bu fark folat biyosentez yolunu ilaç hedefi yapar. Bu amaçla antibakteriyel ajanlar tarafından hedeflenen iki enzim vardır: dihidropteroat sentaz (DHPS) ve dihidrofolat redüktaz (DHFR). DHPS üzerinde etki eden antibiyotikler sülfonamidlerdir. DHFR ise trimetoprim tarafından etkilenir (78, 81).

**Sülfonamidler:** Sülfonamide duyarlı organizmalar, memelilerin aksine, ekzojen folat kullanamazlar, *p*-aminobenzoik asitten (PABA) sentezlemeleri gerekir. Bu yol, pürinlerin ve nükleik asitlerin sentezi için gereklidir. PABA'nın yapısal analogları olan sülfonamidler dihidropteroat sentaz ve folat üretimini inhibe eder. Sülfonamidler hem Gram (+) hem de Gram (-) bakterilerin yanısıra bazı protozoaları da inhibe eder. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella* gibi bazı enterik bakterileri de inhibe ederler. Sülfadiazin, sülfametoksazol ve ko-trimoksazol sülfonamidlerin bilinen üyeleridir.



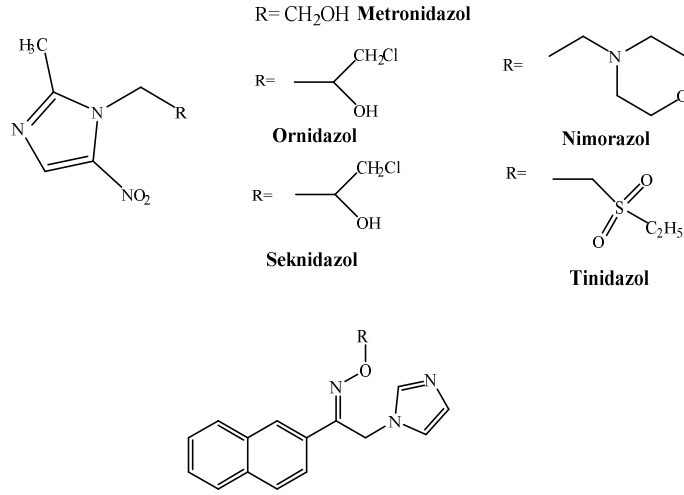
Sülfadiazin



Sülfametoksazol

#### 2.1.2.5. Azol Grubu Taşıyan Antibakteriyeller

Metronidazol ve tinidazolün yer aldığı nitroimidazoller anaerobik bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlara karşı kullanılır. Literatürde azol grubu taşıyan bileşiklerde önemli antibakteriyel etki de gözlenmiştir. Karakurt ve ark. (23) tarafından sentez edilen ve mikonazole yapısal olarak benzerlik gösteren oksim eter türevi bileşiklerden *S. aureus*'a karşı çok güçlü aktivite gösteren türevler (MİK değeri 0.5 µg/ml) bildirilmiştir (Şekil 2.23.).



Karakurt ve ark. 2001

**Şekil 2.23.** Azol grubu taşıyan bazı antibakteriyel bileşikler.

### 2.1.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Antimikrobiyal duyarlılık testleri, antimikrobiyal bileşiğin bir bakteri türüne karşı *in vitro* etkinliğini belirlemek amacıyla kullanılan testlerdir ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) tarafından yayınlanan rehberlerde referans olarak gösterilen çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Antimikrobiyal aktivite tayininde test materyalinin mikroorganizma üremesini engelleyen en düşük konsantrasyonu (MİK) kullanılır (82, 83). Çeşitli bakteri ve mantarlara karşı MİK değerleri belirlendikten sonra ileri çalışmalara devam edilmektedir (84).

Yeni bileşiklerle çalışırken, çalışılan suşlara inaktif olmayan ve etkinliği bilinen referans madde kullanılmalıdır. Bileşiklerin tümü aynı zamanda ve yöntemle test edilmelidir. Mikroorganizmalar kültür koleksiyonundan sağlanmalıdır.

Antimikrobiyal duyarlılık testleri dilüsyon ve difüzyon olmak üzere iki yöntemle belirlenir:

#### 2.1.3.1. Dilüsyon Yöntemleri

Dilüsyon testleri, bir mikroorganizmanın üremesinin inhibe edilmesi veya öldürülmesi için gerekli olan minimum konsantrasyonunu belirlemek amacıyla uygulanır. Sonuçlar kantitatif olarak ( $\mu\text{g/mL}$ ), kategori olarak (dirençli, orta derecede duyarlı, duyarlı) veya her ikisini de içerecek biçimde verilebilir (84). Katı besiyerinde

yapılan kültürel sayımlar, tüm sayım yöntemleri içinde en güvenilir olanlarıdır. Bunun yanında bazı durumlarda sıvı besiyerinde kültürel sayım yapmak gerekebilir (85). Dilüsyon testleri tüp dilüsyon ve agar dilüsyon olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır.

**Tüp (Sıvı) Dilüsyon Yöntemleri:** Mikroorganizmanın dilüsyonu, uygun bir dilüsyon çözeltilisinde yapılır ve dilüsyonlardan sıvı besiyerine birer ml eklenir. İnkübasyon sonunda mikroorganizma üremesi görülen pozitif (+) tüpler değerlendirilerek materyaldeki canlı hücre sayısı tahmin edilir (85). Bu yöntemde besiyeri olarak katyon (magnezyum ve kalsiyum) ilave edilmiş Mueller-Hinton buyyon kullanılır.

Bu yöntemler dilüsyon yapmakta kullanılan besiyerinin yerine ve miktarına göre, makrodilüsyon ve mikrodilüsyon olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki yöntemin prensibi aynıdır ve makrodilüsyonda test tüpleri, mikrodilüsyonda ise "U" ya da "V" tabanlı mikrop plaklar kullanılır (84). Makrodilüsyon yöntemide 1 mL'ye eşit veya büyük hacimde 13-100 mm'lik deney tüpleri kullanılır. Mikrodilüsyon yönteminde testler mikrotitrasyon plakları kullanılarak 0.05-0.1 mL hacimde yapılır (86).

**Agar Dilüsyon Yöntemi:** Agar dilüsyon yöntemi, diğer yöntemlerin doğruluğunun değerlendirilmesinde referans olarak kullanılır ve iyi standardize edilmiş bir yöntemdir. Aynı anda birçok mikroorganizma ile çalışılabilir. Mikrobiyal kontaminasyon diğer dilüsyon yöntemlerine göre daha rahat belirlenebilir. Ancak hazırlıkların zor ve zaman alıcı olması bu yöntemin dezavantajlarıdır (87).

Agar dilüsyon yönteminde, bileşiğin dilüsyonlarının agar içine konması ve petri kutularına dökülmesi dışında bu yöntemin prensipleri tüp dilüsyon yöntemiyle aynıdır. Bu yöntem için Mueller-Hinton (MHA) önerilen besiyeridir.

Katı (agarlı) besiyerinde sayım, canlı hücrelerin koloni oluşturması ve bu kolonilerin sayılarak canlı hücre sayısının hesaplanması esasına dayanır. Sayım yapılacak materyalden belirli bir miktar alınır ve besiyerine aktarılır. Koloni oluşması için gerekli inkübasyon süresinin sonunda petri kutusundaki koloniler sayılarak materyaldeki canlı hücre sayısı hesaplanır.

### **2.1.3.2. Difüzyon Yöntemi**

Mikroorganizma ekimi yapılmış olan besiyerine, aktivitesi incelenecek olan bileşiğin difüzyonu esasına dayanan bir yöntemdir. Belirli konsantrasyonda bileşik içeren kağıt diskler mikroorganizma ekili besiyerine tatbik edilir, inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi sonucu, mikroorganizma üremesinin engellendiği alan çapı ölçülür ve ilacın etkinliği saptanır. Difüzyon testi, hızlı üreyen bakterilerin test edilmesinde güvenilir olarak kullanılan bir yöntemdir (87).

### **2.2. Kanser Kemoterapisi**

Kanser, hücrenin hayatta kalması, proliferasyonunu ve farklılaşmasını yöneten normal kontrol mekanizmalarında bir kayıp ile karakterize bir hastalıktır. Neoplastik transformasyona uğramış hücreler genellikle normal fetal tipte olabilen hücre yüzeyi antijenlerini eksprese eder, çeşitli translokasyonlar ve amplifiye gen dizilerinin görünümü dahil olmak üzere kalitatif veya kantitatif kromozomal anormallikler sergileyebilir. Günümüzde, tümör kök hücreleri olarak adlandırılan hücrelerin küçük bir alt popülasyonunun, bir tümör kütle içinde bulunduğu iyi bilinmektedir. Onlar, metastaz adı verilen süreçte çeşitli organları kolonize etmek için tekrarlanan proliferasyon döngüleri geçirmenin yanı sıra vücuttaki uzak bölgelere göç etme yeteneklerini korurlar. Bu tür tümör kök hücreleri böylece klonojenik (koloni oluşturan) özellik gösterebilir ve bunlar, genetik dengesizlikleri yansıtan kromozom anormallikleri ile karakterize edilir; konakçının çok hücreli ortamında daha kolay hayatta kalabilen alt klonların ilerleyici seleksiyonuna yol açar. Bu genetik instabilite ayrıca kemoterapiye ve radyoterapiye dirençli olmalarını sağlar. Kanserle ilişkili bir dizi metabolik anormallik kadar invaziv ve metastatik süreçler de, neoplazmin tedavi ile ortadan kaldırılması mümkün olmadıkça, tümörle ilişkili semptomlara ve hastanın ölümüne neden olur (59).

Spesifik kanser türlerinin insidansı, coğrafi dağılımı ve davranışı, cinsiyet, yaş, ırk, genetik yatkınlık, onkojenik virüsler (örneğin; hepatit B, hepatit C, retrovirüsler) ve çevresel karsinojenlere maruz kalma gibi birçok faktörle ilgilidir. Bu faktörlerden, çevresel maruziyet muhtemelen en önemlisidir. İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın, akut lösemi, tiroid kanseri, meme kanseri, akciğer kanseri, yumuşak doku sarkomu, bazal hücre ve skuamöz hücre deri kanserleri dahil olmak üzere bir dizi kanser için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Azo boyaları, aflatoksinler, benzen ve

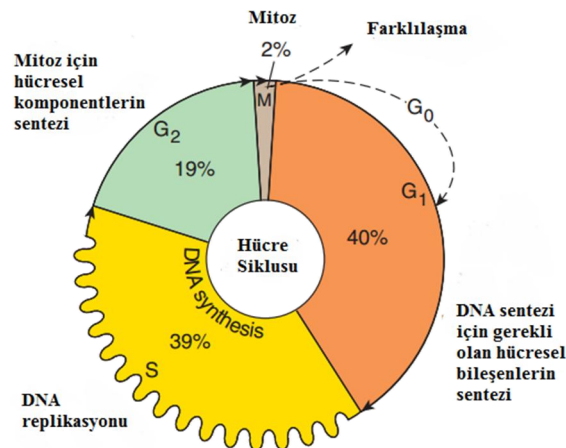
radonun yanı sıra kimyasal karsinojenlerin (özellikle tütün dumanında olanlar) çok çeşitli insan kanserlerine yol açtığı belirtilmiştir.

### 2.2.1. Hücre Siklusu

Hücre siklusu, mitoz ve inter faz olarak iki ana faza ayrılır (Şekil 2.24.). Mitozda hücre ikiye bölünerek kardeş hücre oluşturur ve bu faz kısa sürer. İnterfaz ise daha uzundur.

- Mitoz fazı
- İnter fazı
  - G1 fazı
  - S fazı
  - G2 fazı

Hücreler bölünme sinyali almadıkça G0 istiharat fazında beklerler. Sinyal alınca mitozdan önce hazırlık dönemine girerler. Bu hazırlık dönemine interfaz dönemi olarak adlandırılır ve 3 evreden oluşur. G1 evresinde RNA ve proteinler sentezlenir, ATP sentezi artar. Büyüme şartları sağlandıktan sonra S fazına geçilir. RNA ve protein sentezi devam ederken DNA sentezi başlar ve DNA iki katına çıkar. G2 fazında RNA ve protein sentezi devam eder, DNA sentezi durur. Bu fazda DNA hataları düzeltilir. Hücre bölünmesi için gereken şartlar sağlandıktan sonra M fazına geçilir. Mitoz bölünmede yavru kromozomlar meydana gelir.



Şekil 2.24. Hücre Siklusu (Verilen yüzdeler, tipik olarak malign bir hücre tarafından her fazda harcanan sürenin yaklaşık yüzdesini temsil eder) (59)

Etkili antikanser ilaçların çoğu, hücre döngüsünden geçen hücreler üzerinde özel bir hücre siklusu fazında etkilerini gösterir ve bunlara hücre siklusuna özgü (CCS) ilaçlar denir. Hücre siklusu-nonspesifik (CCNS) ilaçlar olarak adlandırılan ikinci grup ajan, siklusun bütün fazlarında etkilidir (Tablo 2.2).

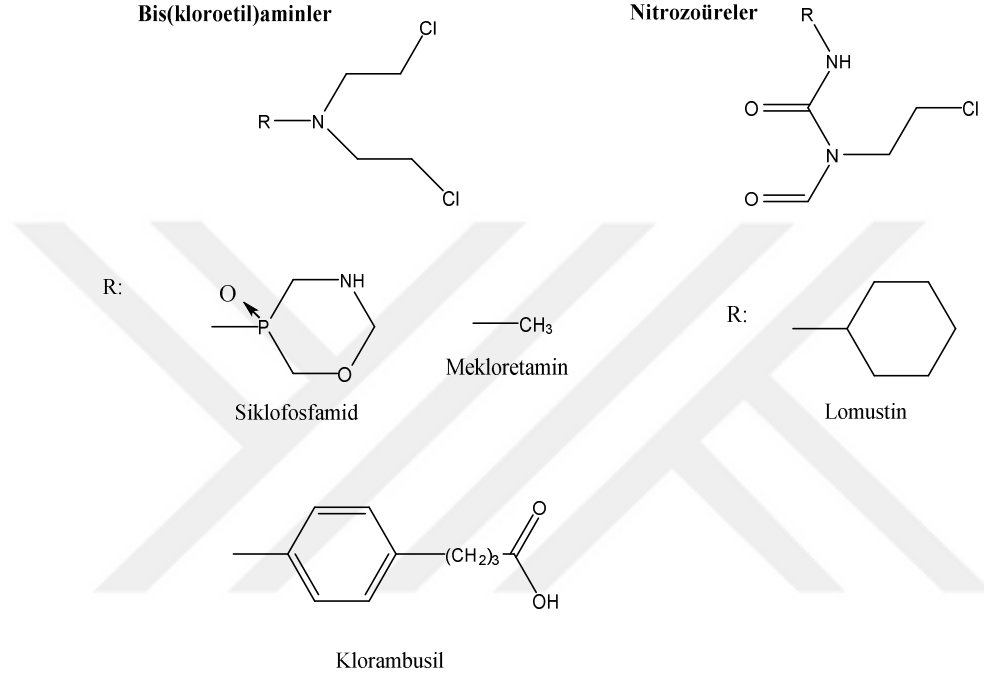
**Tablo 2.2.** Antikanser ilaçların hücre döngüsü etkilerine göre sınıflandırılması (59)

Hücre Döngüsüne Özgü (CCS) Ajanlar	Hücre Döngüsü-Spesifik Olmayan (CCNS) Ajanlar
<b>Antimetabolitler (S fazı)</b>	<b>Alkileyici ajanlar</b>
Kapesitabin	Altretamin
Kladribin	Busulfan
Klofarabin	Karmustin
Fludarabin	Klorambusil
5-Florourasil (5-FU)	Siklofosfamid
Gemsitabin	Dakarbazin
6-Merkaptopurin (6-MP)	Lomustin
Metotreksat (MTX)	Mekloreksamin
Nelarabin	Melfalan
Pralatreksat	Temozolomit
6-Tiyoguanin (6-TG)	Thiotepa
<b>Topoizomeraz II inhibitörü (G1-S fazı)</b>	<b>Antitümör antibiyotikler</b>
Etoposid	Daktinomisin
	Mitomisin
<b>Taksanlar (M fazı)</b>	<b>Topoizomeraz I inhibitörleri</b>
Albümine bağlı Paklitaksel	İrinotekan
Kabazitaksel	Topotekan
Paklitaksel	
<b>Vinka alkaloidleri (M fazı)</b>	<b>Platin analogları</b>
Vinblastin	Karboplatin
Vinkristin	Cisplatin
Vinorelbin	Oksaliplatin
<b>Antimikrotübül inhibitörü (M fazı)</b>	<b>Antrasiklinler</b>
İksabepilon	Danorubisin
	Doksorubisin
	Epirubisin
	İdarubisin
<b>Antitümör antibiyotikler (G2-M fazı)</b>	
Bleomisin	



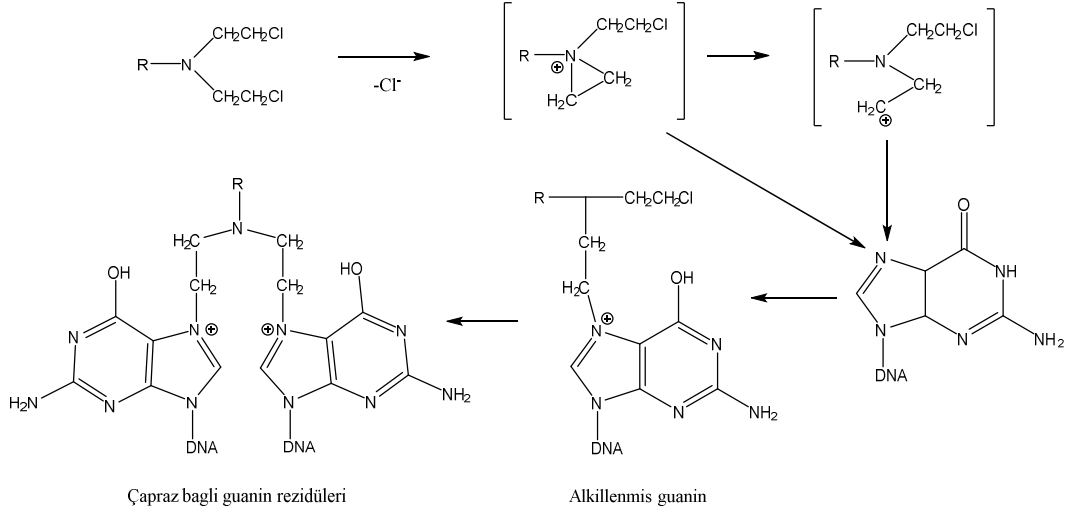
### 2.2.2. Alkilleyici ajanlar

Klinikte kullanılan başlıca alkilleyici ajanlar bir bis(kloroetil)amin, etilenimin veya nitrozoüre parçasını içeren bir yapıya sahiptir ve bunlar birkaç farklı grupta sınıflandırılır. Bis (kloroetil)aminler arasında siklofosfamid, mekloretamin, melfalan ve klorambusil en çok kullanılanlardır. Ifosfamid, siklofosfamid ile yakından ilişkilidir ancak biraz farklı bir aktivite ve toksisite spektrumuna sahiptir.



**Şekil 2.25.** Alkilleyici ajanlar

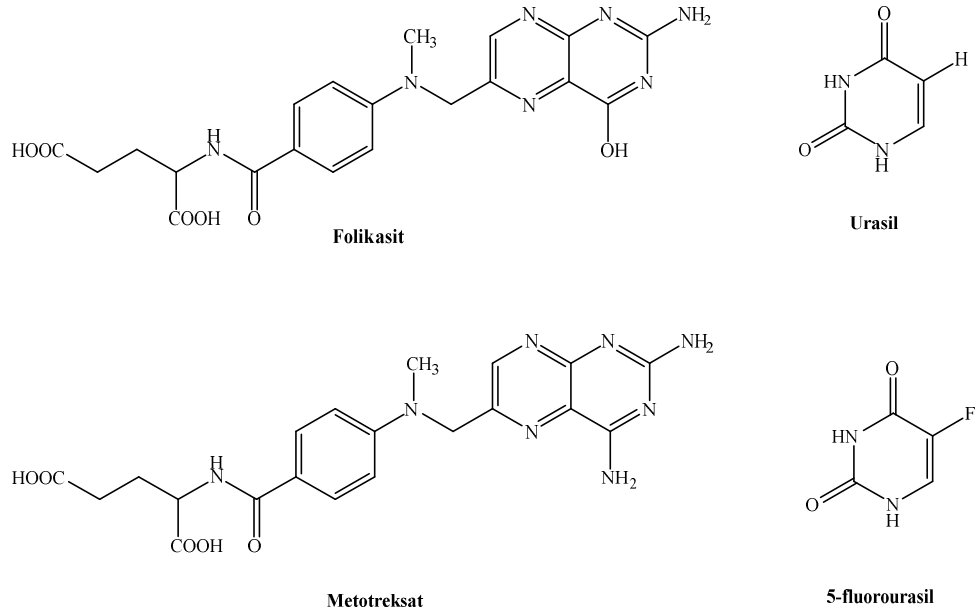
Alkilleyici ajanlar, alkil gruplarının çeşitli hücrel bileşenlere kovalent bağlanarak sitotoksik etkilerini gösterirler. Çekirdek içindeki DNA alkilasyonları hücre ölümüne yol açan başlıca etkileşimleri meydana getirir. Bununla birlikte, bu ilaçlar kimyasal olarak diğer hücrel nükleofiller sülfidril, amino, hidroksil, karboksil ve fosfat grupları ile reaksiyona girer. Bu ilaçların genel etki mekanizması, doğrudan veya bir karbon monoksit oluşumu yoluyla bir alkil grubunu bir hücrel yapıya transfer edebilen bir etilenimonyum iyonu oluşturmak için molekül içi siklizasyon işlemini içerir.



**Şekil 2.26.** DNA guanininin alkilasyon mekanizması.

### 2.2.3. Antimetabolitler

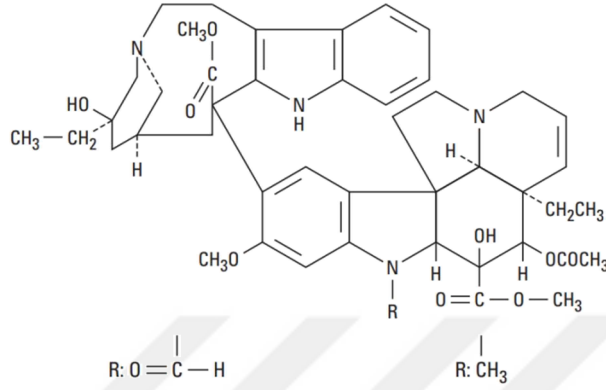
Proliferasyon yapan hücrelerin ara metabolizması üzerine etki gösteren ilaçların geliştirilmesi klinik açıdan önemlidir. Tüm kanser hücrelerine özgü biyokimyasal özellikler henüz keşfedilmemiş olsa da, kanser hücreleri ve normal hücreler arasında metabolizmada, kanser hücrelerini antimetabolitlere daha duyarlı hale getiren çok sayıda kantitatif farklılık belirlenmiştir. Bu ajanların çoğu, DNA biyosentezinde yer alan önemli hücresel süreçlere dayanılarak tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Şekil 2.27.).



**Şekil 2.27.** Antimetabolit ilaçlar: Metotreksat ve 5-FU

#### 2.2.4. Doğal ürünlerden elde edilen kemoterapötik ilaçlar

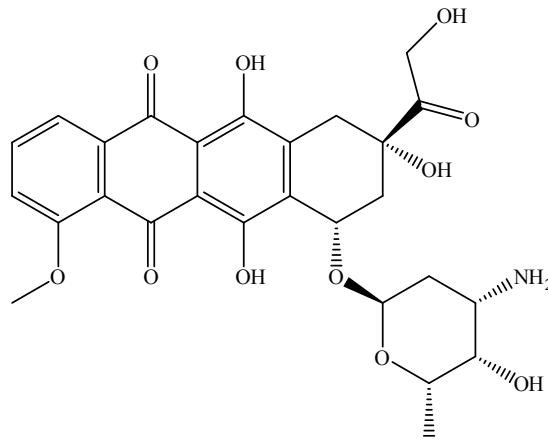
Vinka alkaloidleri (vinblastine, vinkristin, vinorelbin), taksanler (paklitaksel), etoposid bu grup ilaçlardır. Vinblastin ve vinkristin, *Vinca rosea*'dan elde edilen alkaloidlerdir.



Şekil 2.28. Vinkristin ve Vinblastin

#### 2.2.5. Antitümör etkili antibiyotikler

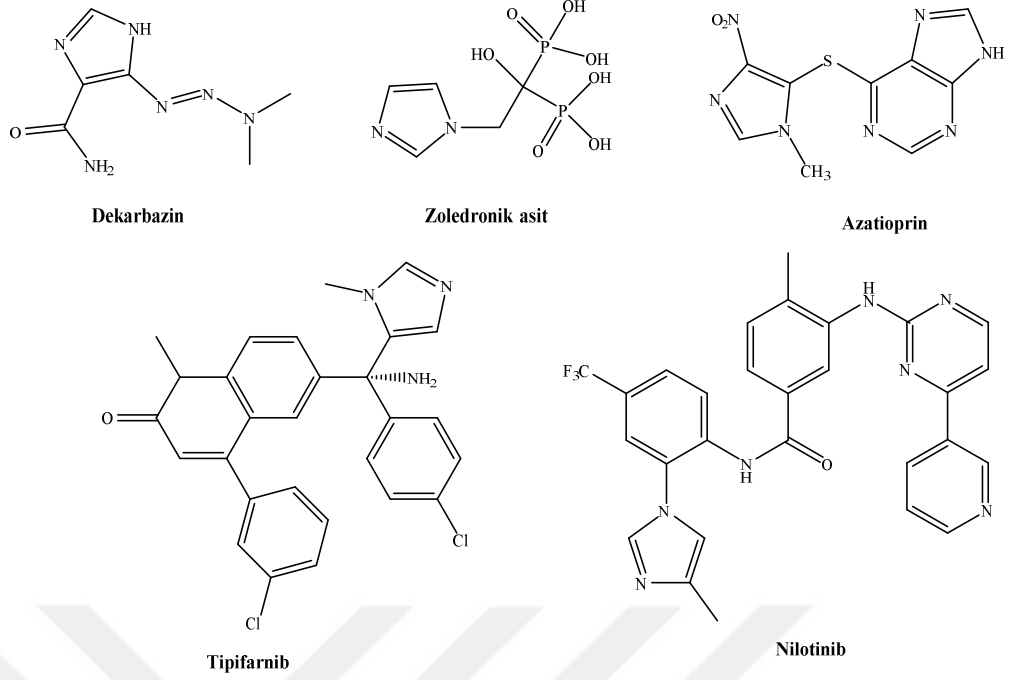
Günümüzde klinik uygulamada kullanılan tüm antikanser antibiyotikler, *Streptomyces*'in çeşitli suşlarının ürünleridir. Bu bileşikler antrasiklinler (doksorubisin, idarubisin), bleomisin ve mitomisinidir.



Şekil 2.29. Doksorubisin

#### 2.2.6. İmidazol taşıyan antikanser ilaçlar

Klinikte dakarbazin, zoledronik asit, azatioprin, tipifarnib ve nilotinib gibi birçok imidazol türevi antikanser ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.30.).



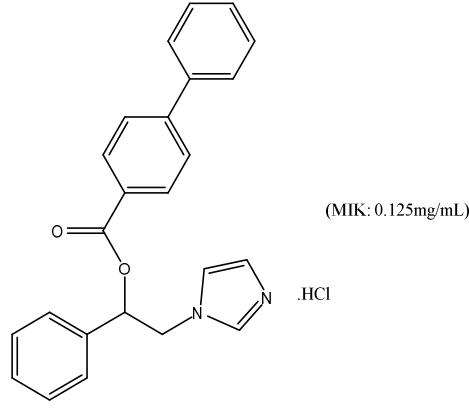
**Şekil 2.30.** İmidazol taşıyan bazı antikanser ilaçlar

### 2.3. İmidazol Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

İmidazoller, önemli aktivitelere sahip bileşiklerin yapısında bulunan heterosiklik bileşiklerdir. Literatürde, imidazol türevlerinin antiviral (88, 89), antiinflamatuvar (90-95), analjezik (96, 97), antifungal (22, 98-100), antibakteriyel (98, 99, 101, 102), antikanser (103-106), antitüberküloz (101, 107-112), antileishmanial (113, 114), antiparazitik (115-117), antinöropatik aktivite (118-120), antikonvülsan aktivite (121, 122) gibi çeşitli farmakolojik aktiviteleri bildirilmiştir.

#### 2.3.1. Antifungal ve Antibakteriyel Aktivite

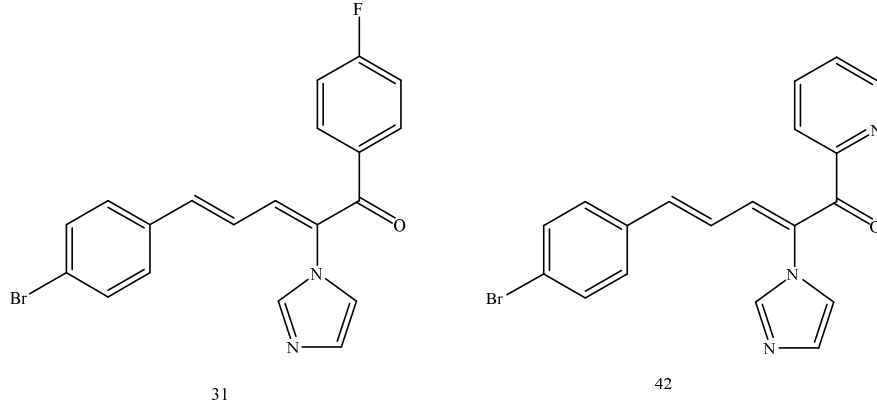
Doğan ve ark. (26), bir seri 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol ester türevi bileşikleri sentezlemiş ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerden çoğu *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* suşlarına güçlü inhibitör etki göstermiştir. Bileşik 1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 4-bifenilkarboksilat hidroklorid'in *C. albicans*'a karşı MİK değeri 0.125 mg/mL'dir (Şekil 2.31.).



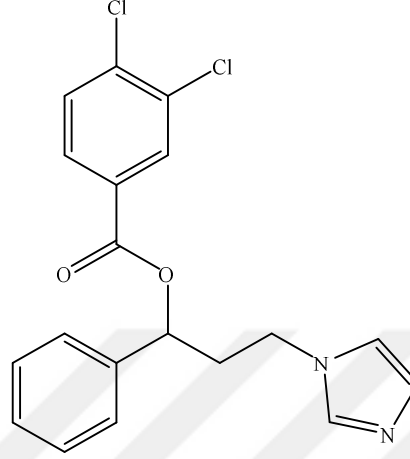
**Şekil 2.31.** Antifungal aktiviteye sahip imidazol türevi bileşik

Heeres ve ark. (123), bir seri 1-(2-alkil-2-feniletıl)-1*H*-imidazol türevi bileşiklerin sentezini yaparak, dermatofitlere, mayalara, mantarlara karşı *in vitro* antifungal, çeşitli Gram (+) bakterilere karşı *in vitro* antibakteriyel etkilerini ve *C.albicans*'a karşı hem *in vitro* hem *in vivo* antifungal etkilerini incelemiştir. Bileşiklerin çoğu 1 µg/ml konsantrasyonda dermatofitlere karşı etkili bulunmuştur. Bazı bileşikler ise Gram (+) bakterilere karşı çok yüksek aktivite göstermiştir.

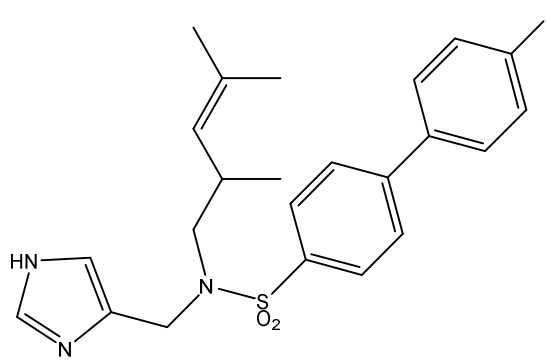
Chunli Liu ve ark. (124), imidazol halkası taşıyan bir seri bileşik tasarlayıp, sentezlemiştir. Bileşik 31 ve 42, *Candida* türlerine karşı güçlü, geniş spektrumlu inhibitör etki göstermiştir. Özellikle, bu iki bileşik flukonazole dirençli izolat *C. albicans* 64110'a karşı 8 µg/mL MIK değerlerinde kuvvetli antifungal aktivite göstermiştir. Ayrıca Gram (+), *Staphylococcus aureus* UA1758'e (bileşik 31 için MIK= 8 ug/mL; bileşik 42 için MIK= 4 ug/mL) ve *Staphylococcus epidermidis* UF843'e (bileşik 31 için MIK= 8 ug /mL, bileşik 42 için MIK= 8 ug/mL) karşı önemli inhibitör etkiler göstermiştir.



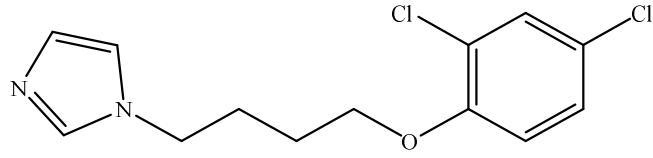
Attia ve ark. (125), 1-aril-3-(1*H*-imidazol-1-il)propan-1-ol ester türevi bileşikleri sentezleyerek antifungal etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında 3-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenilpropil 3,4-diklorobenzoat (MIK değeri 0.0833  $\mu\text{mol/mL}$ ) bileşiği, referans bileşik flukonazole (MIK değeri  $> 1.6325 \mu\text{mol/mL}$ ) kıyasla en iyi aktivite gösteren bileşik olduğu bildirilmiştir.



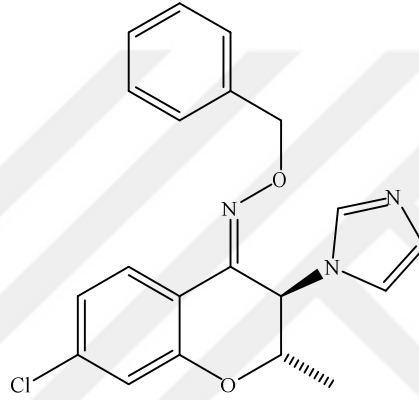
Saha ve ark. (126), yeni 4-süstitüe imidazol türevi bileşikler sentezlemiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında, 4'-floro-bifenil-4-sülfonik asit (2,4-dimetil-pent-3-enil)-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-amid, *Mucosporum canis*, *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus fumigatus*'a karşı iyi aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



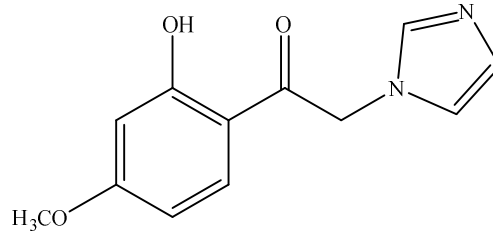
Khalafi-Nezhadet ve ark. (127), bir dizi kloroariloksialkil imidazol ve benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve *Salmonella typhi* O-901 ve *S. aureus* A15091'e karşı *in vitro* olarak etkinliklerini değerlendirilmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında, 1-[4-(2,4-diklorofenoksi)butil]-1*H*-imidazol, *S. typhi* O-901'e karşı 8.5  $\mu\text{g/ml}$  MIK değeri ile önemli bir aktivite göstermiştir.



Emami ve ark. (128), bir seri (*Z*)-*trans*-3-azolil-2-metilkromanon oksim eterlerini stereoselektif olarak sentezlemiş ve *in vitro* antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerin çoğu *C. albicans*, *S. cerevisiae*, *A. niger* ve *M. gypseum*'a karşı yüksek aktivite göstermiştir. Sentezlenen bileşikler arasında, [4-(2,4-diklorofenil)-[1,3]ditiolan-2-iliden]imidazol-1-il-asetonitril, referans ilaçlar olan oksikonazol ve flukonazolden daha güçlü *in vitro* antifungal aktivite göstermiştir.

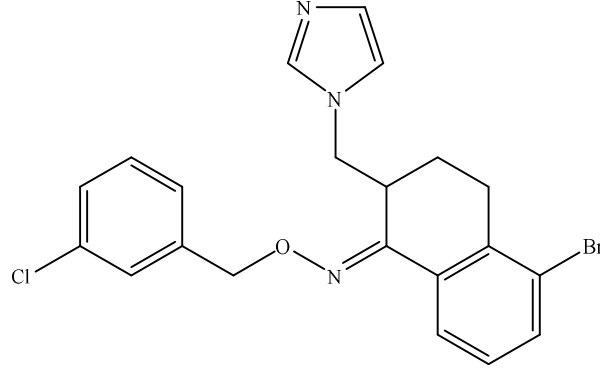


Emami ve ark. (129), başka bir çalışmalarında 2-hidroksifenaçil azol ve 2-hidroksifenaçil azolyum türevlerini sentezlemiş ve *C. albicans*, *S. cerevisiae*, *A. niger* ve *M. gypseum*'a karşı antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında, 1-(2-hidroksi-4-metoksifenil)-2-imidazol-1-il-etanonun en etkili olduğu ve referans ilaç flukonazolden daha fazla aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.



Bhandari ve ark. (130), bir seri yeni (*Z*)- ve (*E*)-2-imidazolo-/triazolometil tetrahidronaftil oksim eterleri, oksikonazolün yapısal analogları olarak sentezlemiş ve antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri için değerlendirmişlerdir. Bu türevlerin çoğu güçlü antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bununla birlikte, (*Z*)-5-bromo-2-imidazol-1-il-

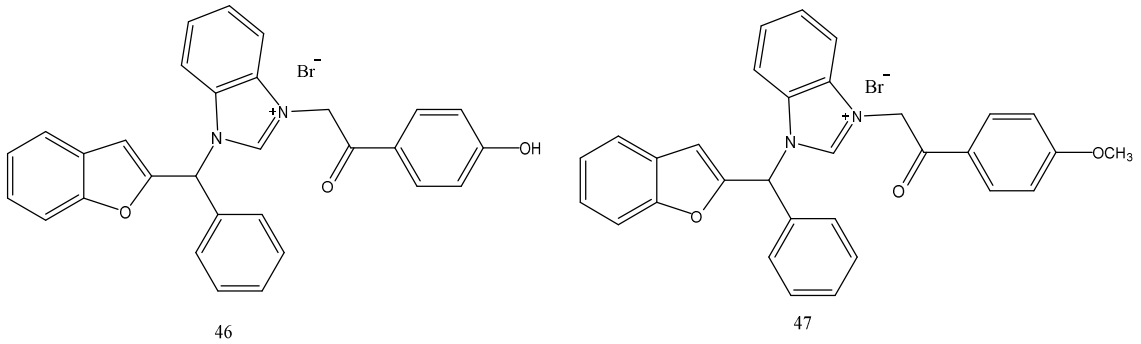
metil-3,4-dihidro-2H naftalen-1-on O-(3-klorobenzil) oksimin, *K. pneumonia*, *E. coli*, *S. aureus* 'a karşı sırasıyla MIK değeri 1.563, 0.391 ve 0.781 µg/ml ile en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir.



### 2.3.2. Antikanser aktivite

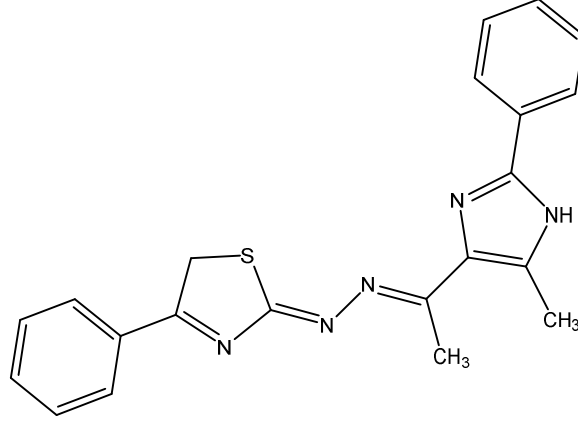
Genel olarak, imidazoller, hidrojen bağları, koordinasyon bağları ve  $\pi$ - $\pi$  stacking gibi zayıf etkileşimlerle DNA sentezini engelleyerek hücre büyümesini ve bölünmesini durdurabilirler. İmidazoller diğer heterosiklik halkalarla karşılaştırıldığında protein moleküllerine daha kolaylıkla bağlanabilir. Ayrıca, yüksek konsantrasyonlarda bazı imidazol ilaçlar, steroller ve sterol esterleri ile etkileşime girmeden temel hücre membranı bileşenlerinin sentezini doğrudan önleyebilir (131).

2-benzilbenzofuran ve imidazol ile yeni hibrid bileşikler hazırlanmış ve *in vitro* insan tümör hücre hatlarında etkilerini incelemiştir. Bileşikler 46 ve 47'nin, 5 çeşit insan tümör hücre hattına karşı güçlü etki gösterdiği, Sisplatinden daha aktif olduğu, meme karsinomuna (MCF-7) ve miyeloid karaciğer karsinomasına (SMMC-7721) karşı seçici olarak sitotoksik aktiviteler sergilediği gösterilmiştir (106).

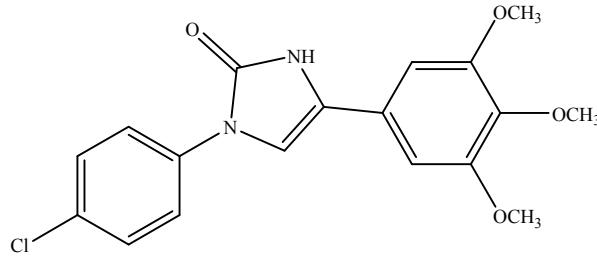




Abdel-Wahab ve ark. (132), en yüksek sitotoksik aktiviteye (% 81.9) sahip 2-((1-(5-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-il)etiliden)hidrazono)-4-fenil-2,5-dihidrotiyazol bileşimini sentezlemişlerdir.

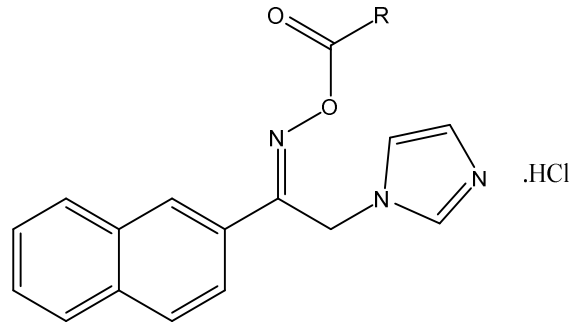


Congiu ve ark. (133), bir seri yeni 1,4-diarilimidazol-2(3*H*)-on türevlerini ve bunların 2-tiyon analoglarını sentezlemiş ve NCI insan kanser hücresinde antitümör aktivitelerini *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. İmidazol halkasının N-1 veya C-4 pozisyonuna bağlı bir 3,4,5-trimetoksifenil halkası taşıyan bileşiklerin, lösemik hücre hatlarına karşı seçici aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir. Bileşik 1-(4-kloro-fenil)-4-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-on, insan T-lenfoid hücrelerine (GI<sub>50</sub>= 20 nM) ve SR (GI<sub>50</sub>= 32 nM) hücre hatlarına karşı güçlü antitümör aktivitesi göstermiştir.



### 2.3.3. Antikonvülsan aktivite

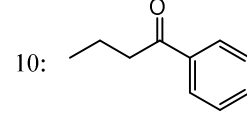
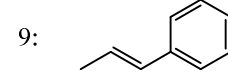
Karakurt ve ark. (121), bir seri 1-(2-naftil)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ester türevi bileşikler sentezlemiş, 5 bileşik MES testinde 0,5 saatte 30 mg/kg ve daha yüksek dozlarda en yüksek aktiviteyi göstermiştir.



2: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

3: -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

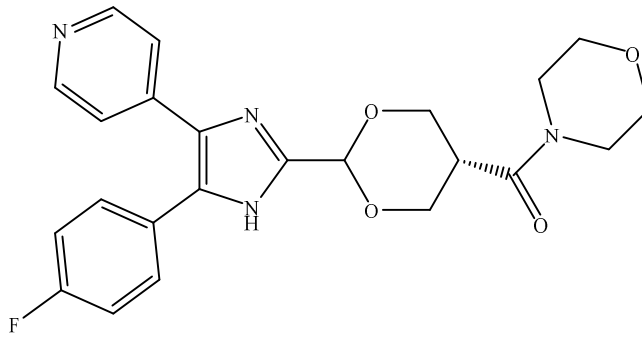
7: -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



### 2.3.4. Antienflamatuvar Aktivite

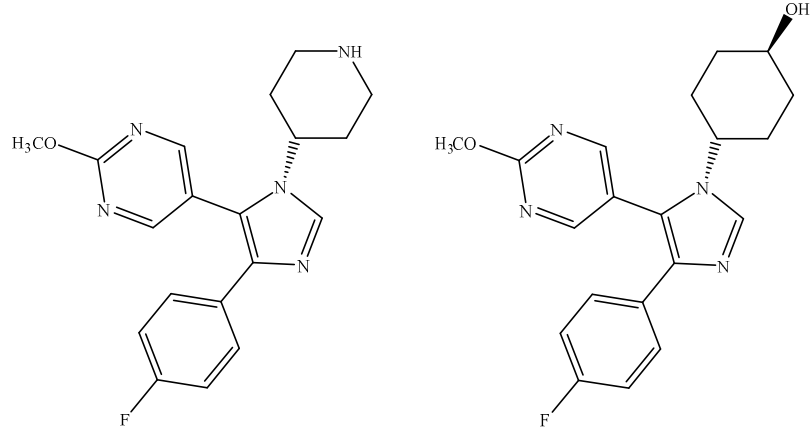
Romatoid artrit kronik bir hastalıktır. Tümör nekrozis faktörü (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin (IL)-1 $\beta$ , kronik romatoid artrit ile karakterize kemik ve eklem yıkımının başlangıcında ve ilerlemesinde görülen proinflamatuvar sitokinlerdir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  salımı ve yanıtı, p38 olarak bilinen bir mitojenle aktive protein (MAP) kinaz tarafından düzenlenir.

Mclay ve ark. (134), 2-(2-dioksanil)imidazol (RPR132331) türevi bileşiklerini sentezlemiş ve TNF- $\alpha$  inhibitör etkili olduklarını bildirmişlerdir. En etkili bileşik olan 2-[5-(4-floro-fenil)-4-piridin-4-il-1*H*-imidazol-2-il]-5-metil-[1,3]dioksan-5-il)morfolin-4-il-metanon, p38 MAP kinazın (IC<sub>50</sub> = 50 nM) güçlü ve seçici bir inhibitörü olduğu belirtilmiştir.



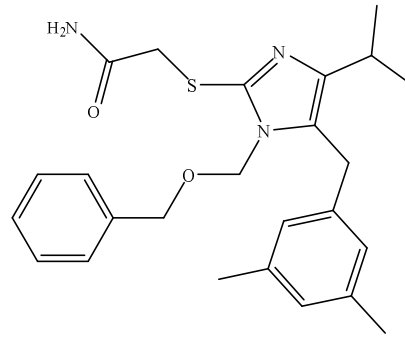
Adams ve ark. (135), bir dizi N-1-sikloalkil-4-aril-5-(pirimidin-4-il) imidazol türevi bileşiklerini sentezlemiş ve p38V MAP kinaz inhibitör aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında, 2-metoksi pirimidin bileşikleri olan, 4-[5-(4-floro-fenil)-3-piperidin-4-il-3*H*-imidazol-4-il]-2-metoksi-pirimidin (bileşik 33) ve

4-[4-(4-floro-fenil)-5-(2-metoksi-pirimidin-4-il)imidazol-1-il]sikloheksanol (bileşik 34)  
'ün aktif olduğunu bildirmişlerdir.



### 2.3.5. Antiviral Aktivite

Loksha ve ark. (136), kapravirinin farklı analoglarını hazırlanmış ve doğal tipte HIV-1 ile enfekte edilmiş MT-4 hücre kültürlerinde HIV-1'e karşı aktivitelerini test etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden, 2-[1-(benziloksimetil)-5-(3,5-dimetilbenzil)-4-izopropil-1H-imidazol-2-il-tiyo]asetamid en güçlü aktiviteyi göstermiştir ( $IC_{50} = 0.15 \mu M$ ).

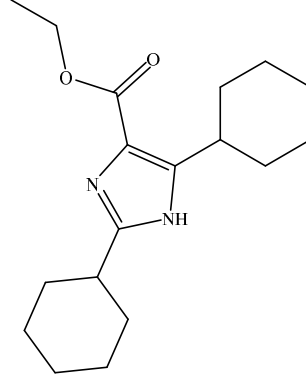


### 2.3.6. Antitüberküloz Aktivite

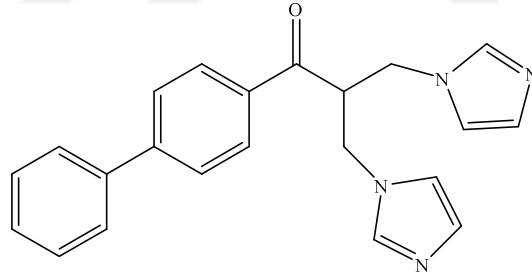
Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis*'in bulaşmasıyla ortaya çıkan bakteriyel ve bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır.

Gupta ve ark. (137), bir seri siklik halka ile süstitüe edilmiş 1H-imidazol-4-karboksilik asit türevlerini ve 3-(2-alkil-1H-imidazol-4-il)-propiyonik asit türevlerini sentezlemişler, ilaca duyarlı ve ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

suşlarına karşı antitüberküler potansiyeli değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında en etkili analog 2,5-disikloheksil-1*H*-4-imidazol karboksilik asit etil esteri, 6.25 µg/ml konsantrasyonda % 99 inhibisyon göstermiştir.



Zampieri ve ark. (138), bir seri yeni bis-imidazol türevleri sentezlenmiş, *M. tuberculosis H37Rv* referans suşuna karşı antimikobakteriyel aktivitesinin yanı sıra *C. albicans* 3038 ve *C. glabrata* 123'e karşı antifungal aktivitelerini incelemiştir. Sentezlenen bileşikler arasında, 1-(4-bifenilil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-[(1*H*-imidazol-1-il)metil]-1-propan-1-on bileşiğinin tüm suşlara karşı 2-8 µg/ml aralığında etki gösteren en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir.

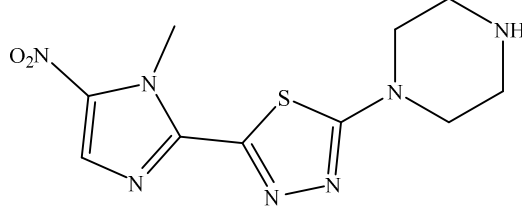


### 2.3.7. Antileishmanial Aktivite

Leishmaniasis, bir kum sineğinin ısırmasıyla insanlara aktarılan hücre içi bir parazitten kaynaklanır. Asya, Afrika, Amerika ve Akdeniz bölgesinde endemiktir. Dünya çapında her yıl 1.5 ile 2 milyon yeni vaka meydana gelirken, 350 milyon kişi hastalığa yakalanma riski taşımakta ve leishmaniasis yılda 70.000 ölüme neden olmaktadır (139).

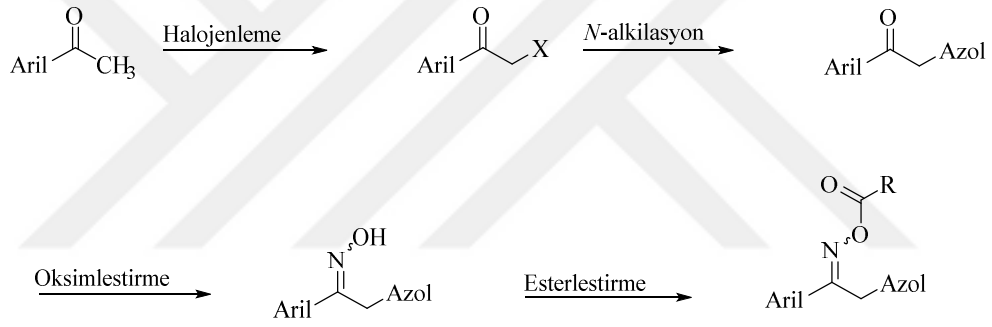
Foroumadi ve ark. (140), bir seri 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-5-(1-piperazinil, 1-piperidinil ve 1-morfolinil)-1,3,4-tiadiazol bileşiği sentezlemiş ve

Leishmania majör promastigotlarına karşı leishmanisidal aktivitesini *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. 1-[5-(1-Metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazin bileşiğinin IC<sub>50</sub> değeri 0.19 µM ile en aktif bileşik olduğunu bildirmişlerdir.



#### 2.4. Triflorometilasetofenon Oksim Ester Türevlerinin Kimyası

Triflorometilasetofenon oksim esterlerin genel sentezi Şekil 2.32.'de gösterilen şekilde gerçekleştirilir.

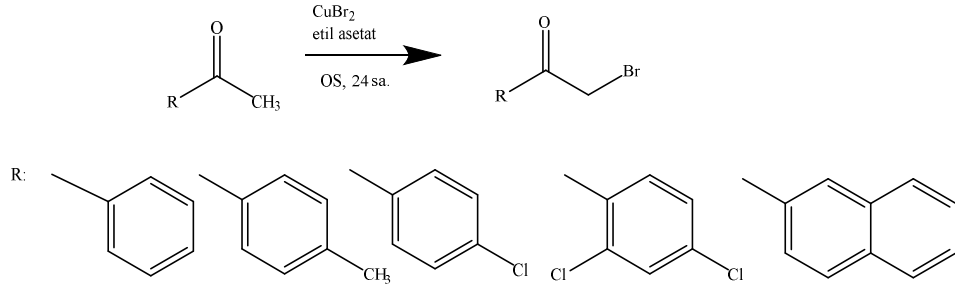


Şekil 2.32. Trifloroasetofenon yapısındaki oksim esterlerin sentez şeması.

##### 2.4.1. Ariletanon Türevlerinin Halojenlenmesi

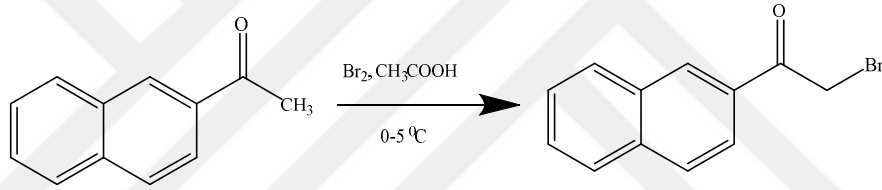
Ariletanon türevinin  $\alpha$  konumundan halojenlenmesi için literatürde çeşitli bromlama ve klorlama yöntemleri bildirilmiştir.

Aeluri ve ark. (141) bazı feniletanon türevlerini yüksek verimle bakır (II) bromür ile bromlamışlardır (Şekil 2.33.).



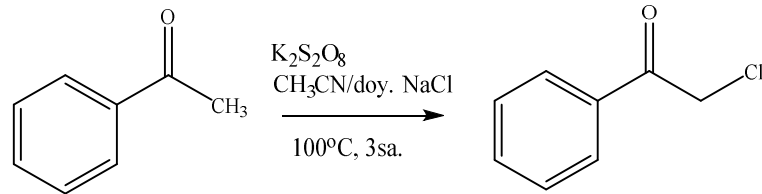
**Şekil 2.33.** Feniletanon türevlerinin bakır (II) bromür ile bromlanması (Verim= % 95-99).

İmediata ve ark. (142) 2-naftiletanonun glasiyel asetik asitteki çözeltisini hazırlamışlardır. Üzerine buz banyosunda bromun glasiyel asetik asitteki çözeltisini ilave edip karışımı bir gece oda sıcaklığında karıştırmışlardır. Reaksiyon sonunda 2-bromo-1-(2-naftil)etanonu elde edilmiştir (Şekil 2.34.).



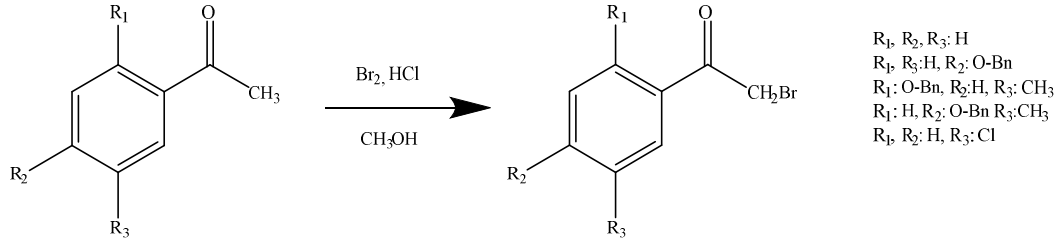
**Şekil 2.34.** İmediata'nın yöntemi ile naftačil bromürün sentezi.

Liuqun Gu ve ark. (143) oksidatif klorlama ile asetofenonu  $\alpha$  konumundan klorlamışlardır. Reaksiyon, asetonitril/doymuş sodyum klorür çözeltisi karışımı içinde ve potasyum persülfat varlığında yapılmıştır. (Şekil 2.35.).



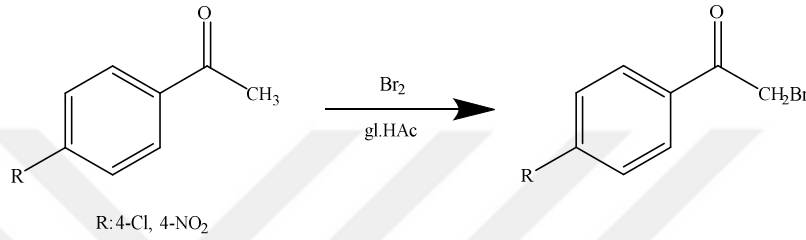
**Şekil 2.35.** Asetofenonun  $\alpha$  konumundan klorlanması.

Asetofenon ve sübtitüe asetofenon türevleri, metanol içerisinde hidroklorik asit varlığında bromlanmıştır (Şekil 2.36.) (129, 144).



**Şekil 2.36.** Asetofenon türevlerinin bromlanması.

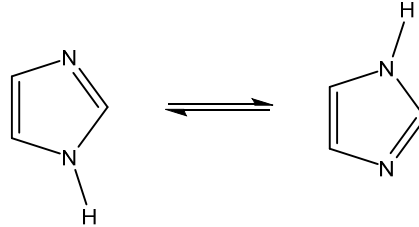
Fan ve arkadaşları (145), 4-nitro- ve 4-kloroasetofenon bileşiklerini glasiyel asetik asit içerisinde bromlamışlardır (Şekil 2.37.).



**Şekil 2.37.** Sübstitüe asetofenon türevlerinin bromlanması.

#### 2.4.2. İmidazol Halkasının *N*-Alkilasyonu

İki azot atomu taşıyan beş üyeli bir aromatik halka olan imidazol, amfoterik ve oldukça polar bir heterosiklik halkadır (146). Hidrojen atomu iki azot atomunun herhangi birinde olan iki eşdeğer totomerik formda bulunur.



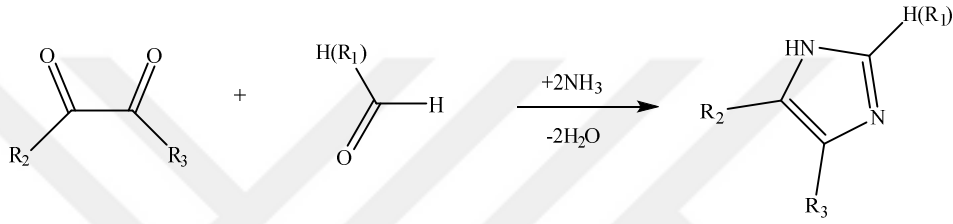
Elektron açısından zengin azot heterosiklusu, protonu kolayca alıp verme özelliğine sahiptir, aynı zamanda çeşitli zayıf etkileşimleri kolayca oluşturabilir. İmidazol halkasının bu özel yapısal özellikleri, imidazol türevi bileşiklerin, hidrojen bağları, koordinasyon, iyon-dipol, kation- $\pi$ , hidrofobik etkileşimler, van der Waals bağlarıyla biyolojik sistemlerdeki çeşitli enzimler ve reseptörlere kolayca bağlanabilmesini sağlar. Ayrıca imidazol halkası, insan metabolizması içerisinde doğal olarak bulunan ürünler ve histamin gibi biyoaktif maddelerin yapısında yaygın olarak bulunur (147).

Bileşiklerdeki imidazol halkasının varlığı, hidrojen bağı oluşumunu sağlayan iki azot atomu nedeniyle su ve polar çözücülerdeki çözünürlüğünü artırır. 1-Süstitüe

azollerin sudaki çözünürlüğü daha azdır. Bunun sebebi hidrojen bağı yapabilme özelliğinin azalması ile açıklanır. Daha da önemlisi, çoklu bağlama bölgesine sahip imidazol halkası, çeşitli inorganik metal iyonları ile koordinasyona girebilir ya da kovalent olmayan bağlar vasıtasıyla organik moleküller ile etkileşime girebilir (148, 149).

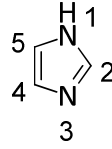
İmidazolün sudaki çözeltisi hafif baziktir. İntermoleküler hidrojen bağları yapabildiğinden, kaynama derecesi diğer azollere göre yüksek olan bir katıdır (Tablo 2.3.).

İmidazol ilk olarak 1858’de glioksal ve formaldehidin reaksiyonu ile sentezlenmiştir ve glioksalin olarak adlandırılmıştır (150).



Şekil 2.38. İmidazol sentezi.

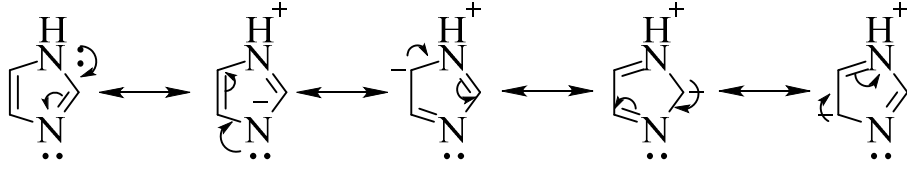
Tablo 2.3. İmidazolün bazı özellikleri



Fiziksel görünüş	Beyaz katı	Dipol momenti	3,61 D
Kapalı formül	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	Yoğunluk	1.23 g/ml
Kütle	68.077 g/mol	Erime derecesi	89-91 °C
Sudaki çözünürlük	633 g/L	Kaynama derecesi	256 °C
pK <sub>a</sub>	14.5	pK <sub>a</sub> (konjüge asit)	6.95

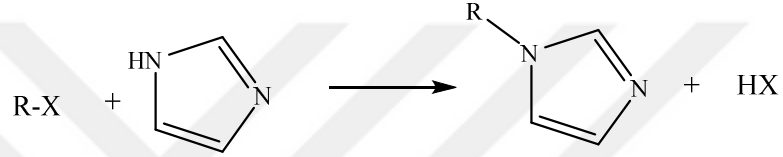
İmidazol halkası amfoterik özelliktedir. 1 numaralı konumdaki azotun taşıdığı hidrojenden dolayı hafif asidik karakterlidir (pK<sub>a</sub>=14.5). 3 numaralı azotun üzerindeki elektron çifti ise halkaya bazik özellik kazandırır ve konjüge asidin pK<sub>a</sub>'sı 7 civarındadır. *N*-alkilasyon reaksiyonları bu azot üzerinden yürür (Şekil 2.39.).





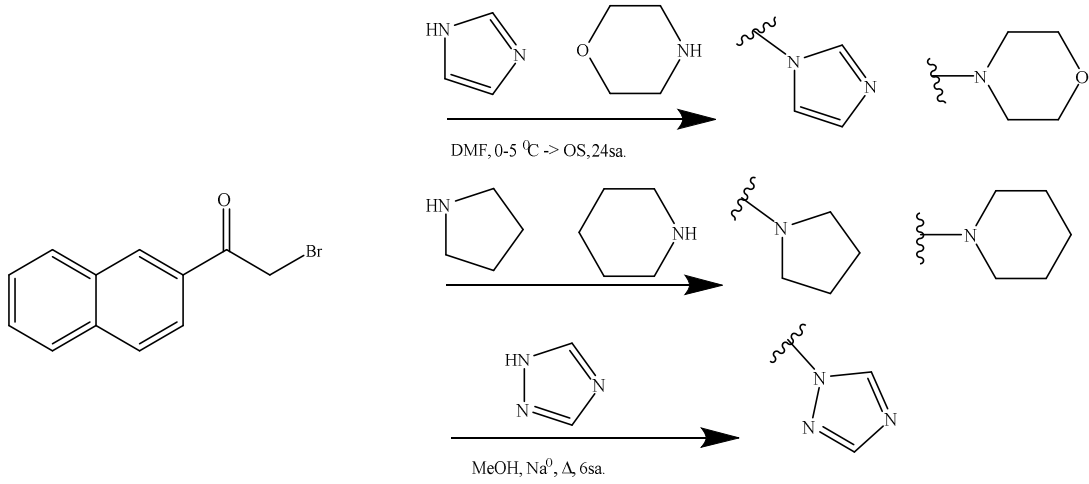
Şekil 2.39. İmidazolün rezonans sınırları.

İmidazol iyi bir nükleofil olduğundan *N*-alkilasyon için en çok kullanılan yöntem, alkil halojenürlerle olan reaksiyonudur (Şekil 2.40.) Bu yöntemde imidazolün fazlası kullanılarak HX'in tutulmasını ve yan ürünlerin oluşması engellenir (151).



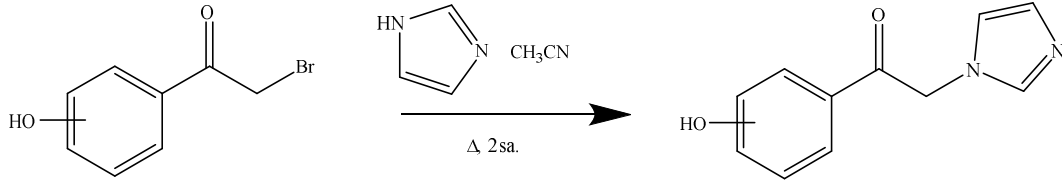
Şekil 2.40. *N*-alkilasyon reaksiyonu.

Çalış ve ark. (24) imidazol dışında çeşitli azol, azotlu heterosiklik halka ve amin türevlerini etanon türevi ile alkilemiştir (Şekil 2.41.).



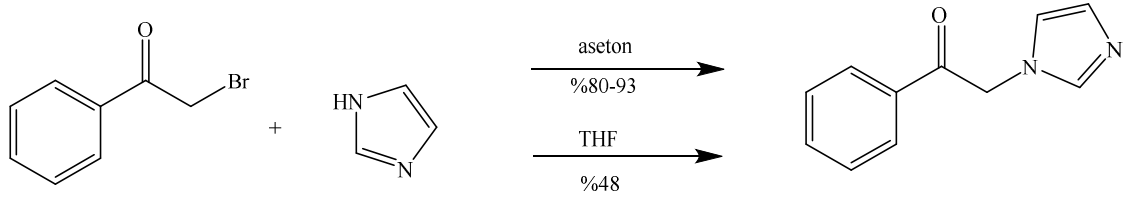
Şekil 2.41. Azot içeren farklı grupların *N*-alkilasyonu.

Stefanachi ve ark. (152) imidazolün *N*-alkilasyonunu asetonitril içerisinde ısıtarak gerçekleştirmiştir.



Godefroi ve ark., iki farklı sentez yöntemi uygulayıp 2-(1-imidazolil)asetofenon türevlerini elde etmişlerdir (153). Birinci yöntemde dimetilformamit (DMF) veya asetonitril içerisinde imidazolün aşırısı ile uygun aril bromoalkil ketonlar ile muamele edilmiştir. İkinci yöntemde ise dioksan-eter içerisinde asetofenonun bromlanması ardından ortama imidazolün aşırısı ilave edilmiştir.

İmidazolün *N*-alkilasyon reaksiyonlarına DMF dışında tetrahidrofuran (THF) (154-156), aseton (157, 158), diklorometan (159) gibi çözücüler kullanılabilir. Aseton içinde yapılan *N*-alkilasyon reaksiyonunda 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon türevleri % 80-93 verimle elde edilmiştir (157). Steiner ve ark. (156) aynı bileşiği THF içerisinde % 48 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.42).

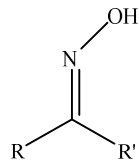


Şekil 2.42. Çeşitli çözücülerde *N*-alkilasyon reaksiyonu.

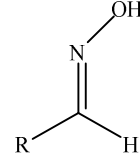
### 2.4.3. Oksimler ve Oksim Esterler

#### 2.4.3.1. Genel özellikleri

İminlerin bir alt grubu olan oksimler yapılarında, karbon azot çifte bağı ve azota bağlı hidroksil grubu taşırlar. Aldehit veya ketonlardan elde edilirler. Şekil 2.43'da gösterildiği gibi yapıda R ve R' gruplarının olduğu bileşikler ketoksim, bunlardan birinin hidrojen olduğu bileşikler ise aldoksim olarak adlandırılırlar (160, 161).



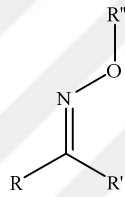
Ketoksim



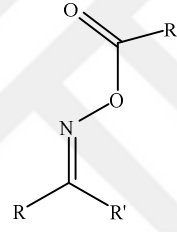
Aldoksim

**Şekil 2.43.** Oksimlerin adlandırılması.

Oksim ismi oksijen ve imin kelimelerinden türetilmiş ve oksim-iminin (C=N-OH) kısaltmasıdır. Bazı grupların yer değiştirilmesiyle değişik fonksiyonel gruplar türetilir. R' grubu yerine amin getirilirse amidoksim veya hidroksil grubu yerine amin getirilirse hidrazon elde edilir. Diğer taraftan oksijene alkil grupları bağlanırsa oksim eter ve açıl grupları bağlanırsa oksim ester yapıları elde edilir (Şekil 2.44.).



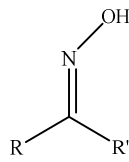
Oksim eter



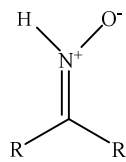
Oksim ester

**Şekil 2.44.** Oksim eter ve oksim ester yapısı

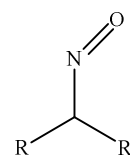
Oksimlerin yapısal izomerleri Şekil 2.45'de gösterilen nitron ve nitrozondur (162, 163).



Oksim



Nitron



Nitrozo

**Şekil 2.45.** Oksimin yapısal izomerleri

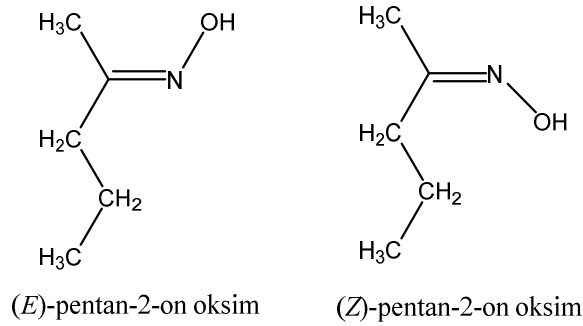
Oksimler amfoterik karakterde bileşiklerdir. Yapılarında zayıf bazik özellik gösteren azot atomu ve asidik özellik gösteren hidroksil grubundaki hidrojen protonuna

sahiplerdir. Oksimler suda zor çözünen bileşiklerdir, genellikle kuvvetli baz ve mineral asit çözeltilerinde çözünürler (164).

Oksimler, molekül içi ve moleküllerarası hidrojen bağı yapabilen bileşiklerdir. Katı halde molekül içi hidrojen bağı yaparlar ve bu bağı genellikle O-H...N veya N-O...H arasında olabilir. Moleküllerarası hidrojen bağını, ise oksimin  $\alpha$ -konumuna bağlı amin veya hidroksil grupları bulunması durumunda yapabilirler (160-162). Oksim esterler hidroksil grubu taşımadıklarından dolayı hidrojen bağı yapamazlar ve asidik özellik göstermezler.

#### 2.4.3.2. Stereokimyası

Oksimler yapılarındaki karbon azot çifte bağından dolayı geometrik izomerizm gösterirler. Sistemik adlandırmada Cahn-Ingold-Prelog kuralları uygulanarak *E* (Alm. entgegen= karşıt) ve *Z* (Alm. zusammen=beraber) harfleri ile isimlendirme yapılır. *CIP* (Cahn-Ingold-Prelog) öncelik kurallarına göre çifte bağın etrafındaki gruplar büyüklük önceliğine göre sıralanır. Büyük olan grup ile oksijenin aynı tarafta olduğu oksimler *Z*, farklı tarafta olduğu *E* ön ekini alır ve ön ek olarak kullanılan *E* ve *Z* harfleri italik olarak yazılır (163). Bu kurallar oksim esterler için de geçerlidir.



Şekil 2.46. Oksimlerin nomenklaturü.

*E/Z* izomerleri farklı konfigürasyona sahip olduğundan fizikokimyasal özellikleri, farmakolojik özellikleri ve farmakolojik aktiviteleri farklıdır. Geometrik izomerlerde olduğu gibi oksim esterlerde de *E/Z* izomerlerinin kimyasal, fiziksel ve sterik özellikleri farklı olabilir. İzomerlerin kaynama dereceleri, hidrojen bağı yapabilme özellikleri, erime dereceleri, çözünürlükleri gibi özellikleri farklılık gösterebilir (23, 165).

*E/Z* izomerlerinin birbirine dönüşümü oksim ve türevlerinde görülebilir. Sıcaklık, çözücü, pH gibi etkenler bu dönüşüme neden olabilir. Çözeltilerden hidroklorik asit gazı geçirilip tek bir izomerin kristallendirilmesi ile izomerlerin birbirine dönüşümü gerçekleşebilir (23, 166). Ayrıca izomerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin farklı olması nedeni ile kristalizasyon, çöktürme, distilasyon, kolon kromatografisi ve HPLC gibi yöntemler ile ayrımı yapılabilir (23, 167).

*E/Z* izomerlerinin konfigürasyonunu belirlemek için kullanılan en yaygın yöntem NMR spektroskopisidir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında –C=N-O yapısında oksijen atomuna bağlı grup veya  $\alpha$ -konumundaki karbona bağlı protonların kimyasal kayma değerleri farklıdır. Oksim ester oksijeni ile  $\alpha$ -konumundaki protonların aynı yönde olduğu izomerlerde kimyasal kayma daha düşük alanda gözlenir. Oksim ve türevlerinin izomer konfigürasyonlarının en güvenilir yöntem bileşiklerin üç boyutlu yapısını gösteren X ışını kristalografisidir (23, 168).

Başlangıç maddesi olarak kullanılan oksim türevinin konfigürasyonu, oksim esterlerin sentezinde oluşan oksim esterin konfigürasyonunu etkilediği literatürlerde bildirilmektedir.

Andronati ve ark., oksimin *anti*-izomerini kullanıp tepkime sonucu oluşan ürünü %63'ünü *anti*, %32'sini *sin*-izomer olarak elde etmişlerdir. Aynı şekilde *sin*-izomerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı durumda %30'u *anti*, %60'ı *sin*-izomer olan ürün elde etmişlerdir (169).

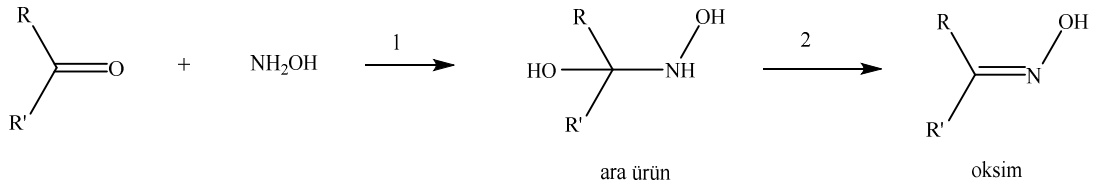
Zhukovskaya ve ark., anisaldehit oksimin *anti*-izomerinden yola çıkarak *anti*-anisaldehit oksim esterleri elde etmişlerdir (170).

#### 2.4.3.3. Oksimlerin Sentezi

Oksimlerin sentezi; aldehit ve ketonlardan oksim sentezi, nitro bileşiklerinden oksim sentezi ve diğer sentez yöntemleri olarak üç ana başlık altında incelenmektedir.

**Aldehit ve Ketonlardan Oksim Sentezi:** Oksimlerin sentezi için kullanılan en yaygın yöntem karbonil bileşiklerinin hidroksilamin hidroklorür ile bazik ve sıcak ortamda kondenzasyonudur (Şekil 2.47.). Çözücü olarak genelde etanol gibi polar çözümler, baz olarak ise sodyum hidroksit, sodyum karbonat veya piridin kullanılır. Ortamın pH sı reaksiyon hızında önemli rol oynar. Bazik şartlarda birinci basamak tamamlanır ve ara ürün elde edilir. Sonrasında çözücü olarak su kullanılıp, ortamın pH

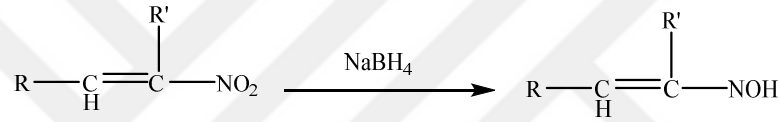
sı uygun bir değere düşürülerek ikinci basamak tamamlanır ve oksim katı olarak elde edilir (163, 171, 172).



**Şekil 2.47.** Aldehit/ketonlardan oksim sentezi.

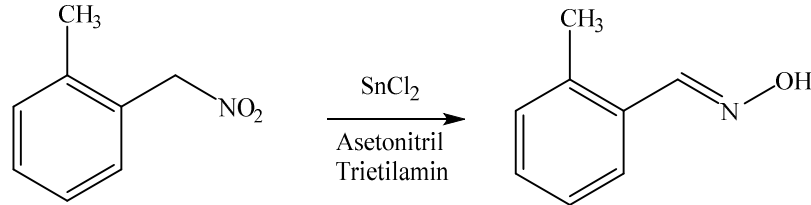
**Nitro Bileşiklerinden Oksim Sentezi:** Çeşitli re ajanlar kullanılarak yapısında nitro grubu bulunan bileşiklerin redüksiyonu ile oksim bileşikleri elde edilir.

Şekil 2.48'de olduğu gibi sodyum borhidrür (NaBH<sub>4</sub>) gibi redüksiyon ajanları kullanılarak nitro alkenlerin indirgenmesi ile oksimler elde edilmektedir (173).



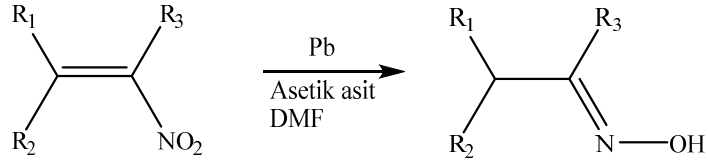
**Şekil 2.48.** Nitro alkenlerden oksim sentezlenmesi.

Çinko (Zn), paladyum (Pd) veya kalay klorür (SnCl<sub>2</sub>) katalizörlüğünde, α hidrojeni bulunan nitro bileşiklerinden oksimler elde edilebilir (163, 174).



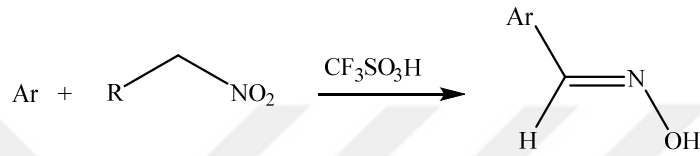
**Şekil 2.49.** α hidrojeni bulunan nitro bileşiklerinden oksim sentezi.

α-Nitro alken bileşikleri, asetik asit ve DMF içerisinde kurşun varlığında oksimlere indirgenebilir (163, 173, 175).



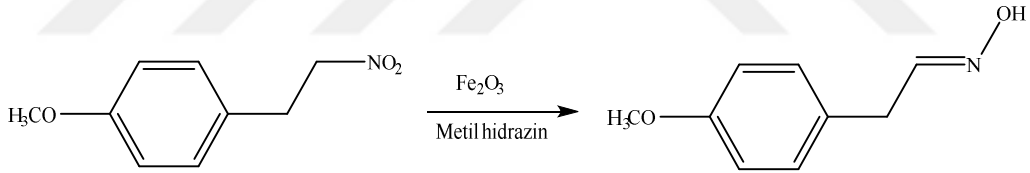
**Şekil 2.50.**  $\alpha$ -Nitro aklenlerden oksim sentezi

Aromatik bileşiklerle primer nitroalkanlardan, triflorometansülfonik asit varlığında ariloksimler elde edilmektedir (176).



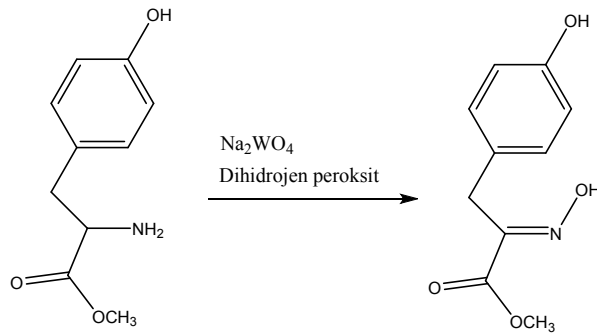
**Şekil 2.51.** Aromatik bileşikler ile primer nitroalkanlardan oksim sentezi

Papadas ve ark., metilhidrazin ve demir-III-oksit eşliğinde etanol içerisinde oksim türevi bileşikleri sentezlemiştir (177).



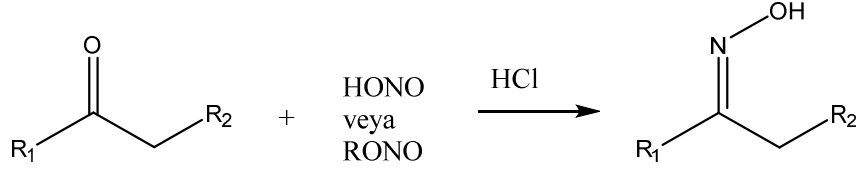
**Şekil 2.52.**  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  ve metilhidrazin eşliğinde oksim sentezi

**Diğer Sentez Yöntemleri:** Etanol içerisinde dihidrojen peroksit ve sodyum tungstad varlığında primer aminlerden oksimler sentezlenmektedir.



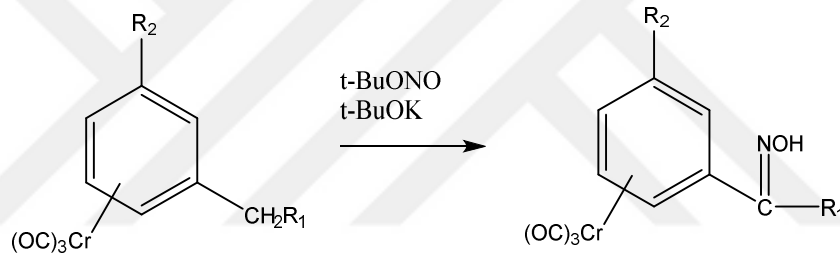
**Şekil 2.53.** Primer aminlerden oksim sentezi.

Yapısında keton grubu olan bileşikler, sodyum etoksit veya hidroklorik asit varlığında nitroz asit ile oksim bileşiklerini verirler. Düşük verimli reaksiyonlarda ise metil nitrit ve etil nitrit gibi maddeler kullanılarak verim artırılabilir (161, 163).



**Şekil 2.54.** Keton yapısındaki bileşiklerden asit ve nitroz asit varlığında oksim sentezi.

Kromtrikarbonilbenzen komplekslerden, t-BuOK ve t-BuONO ile benzilik pozisyondan nitrolanır. Reaksiyon verimi yüksektir ve *E/Z* izomer karışımları halinde elde edilir (176).



**Şekil 2.55.** Benzilik pozisyondan nitrolanması ile oksim sentezi

#### 2.4.3.4. Oksim Esterlerin Sentezi

Oksim esterler, genellikle karboksilik asitler, açıl halojenürler veya anhidritler gibi açılasyon ajanları kullanılarak elde edilmektedir ve bu reaksiyonlar nükleofilik katım-eliminasyon reaksiyonlarıdır. Bunun dışında nitro bileşiklerinin izosiyanatlar ile tepkimesinden de elde edilir.

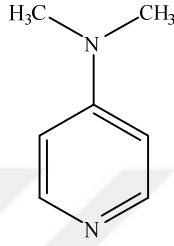
**Açıl Halojenürler ile Oksim Esterlerin Sentezi:** Oksim ester sentezinde, açıl halojenürler karboksilik asitlere göre daha reaktif olduklarından daha sık kullanılmaktadır. Reaksiyon genellikle aromatik veya tersiyer aminler gibi bazik bir katalizör varlığında gerçekleşir. Çözücü olarak aseton, eter, diklorometan, hekzan gibi polar olmayan çözücüler kullanılır (178-180).



Literatürde baz olarak dimetilaminopiridin (DMAP), sodyum karbonat, trietilamin (TEA), piridin, NMM (*N*-metilmorfolin) kullanılmıştır (181, 182). Kullanılan bu bazlar reaksiyon ortamında oluşan halojenür asitleri ile birleşirler. Bu asitlerin ortamdaki uzaklaşması ile reaksiyonun geri dönmesi engellenir.

#### 4-Dimetilaminopiridin (DMAP)

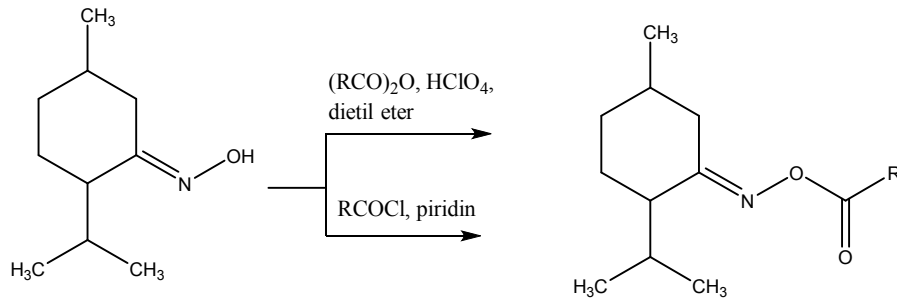
DMAP, piridin türevi nükleofilik bir katalizördür. Etil asetat, diklorometan (DCM), aseton, metanolde çözünür; hekzan, eter, sikloheksan ve suda az çözünür (183).



DMAP nükleofilik yer değiştirme, polimerleşme reaksiyonlarını, fenollerin, aminlerin, alkollerin açılmasını katalizler.

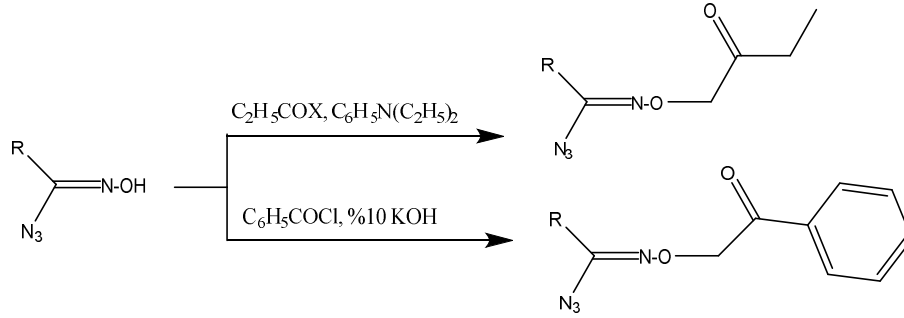
DMAP'in piridine göre üstünlüğü vardır. *p*- konumundaki dimetilamino grubu, piridin halkasındaki azotun bazitesine katkı sağlar. Dimetilamino grubundaki azotun ortaklanmış elektronları aromatik halka üzerine dağılarak, piridin halkasındaki azotun elektronca zengin olmasını sağlar.

Literatürde (184) bir seri oksim esteri açıl klorürler ile piridin varlığında ve asit anhidritlerle asidik ortamda olmak üzere iki farklı yöntemle sentez edilmiştir. Açıl klorürlerle yapılan sentezlerde daha yüksek verim elde edilmiştir (Şekil 2.56.).



Şekil 2.56. Oksimin farklı yöntemlerle esterleştirilmesi.

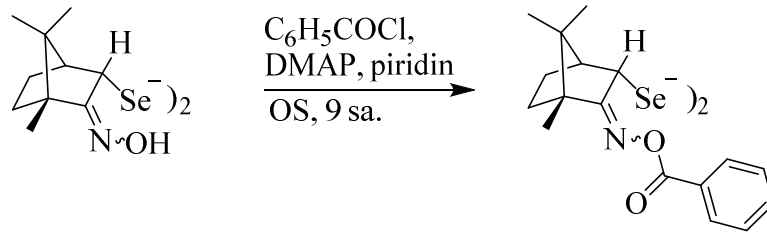
Schotten-Baumann yöntemi ile aktif hidrojen atomu içeren amin, alkol, poliester, poliüre ve poliüretan gruplarının açıl halojenürler ile alkali ortamda tepkimesi sonucu oksim ester elde edilmiştir (185).



**Şekil 2.57.** Schotten-Baumann yöntemi ile oksim ester sentezi.

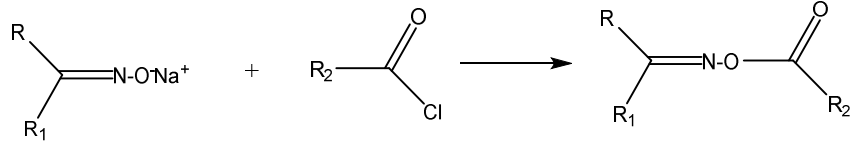
Literatürde açıl halojenürlerle gerçekleşen tepkimelerde çözücü ya da katalizör kullanılmayan sentezlere de rastlanmaktadır. Oksim, dioksan içerisinde kloropropiyonil klorür ile reaksiyona sokularak oksim esterler elde edilmiştir (186). Kostochka ve ark. ise tropanon-3-oksimin ester türevlerini hazırlarken çözücü olarak toluen kullanmışlardır, ayrıca bazı maddelerin sentezinde katalizör kullanmazken bazılarında TEA kullanmıştır (187).

Back ve ark., oksim türevlerine piridin içerisinde DMAP varlığında benzoil klorür eklemişler ve tepkime sonunda %88 verimle oksim ester elde etmişlerdir (188).



**Şekil 2.58.** Açıl halojenürlerden piridin ve DMAP ile oksim ester sentezi.

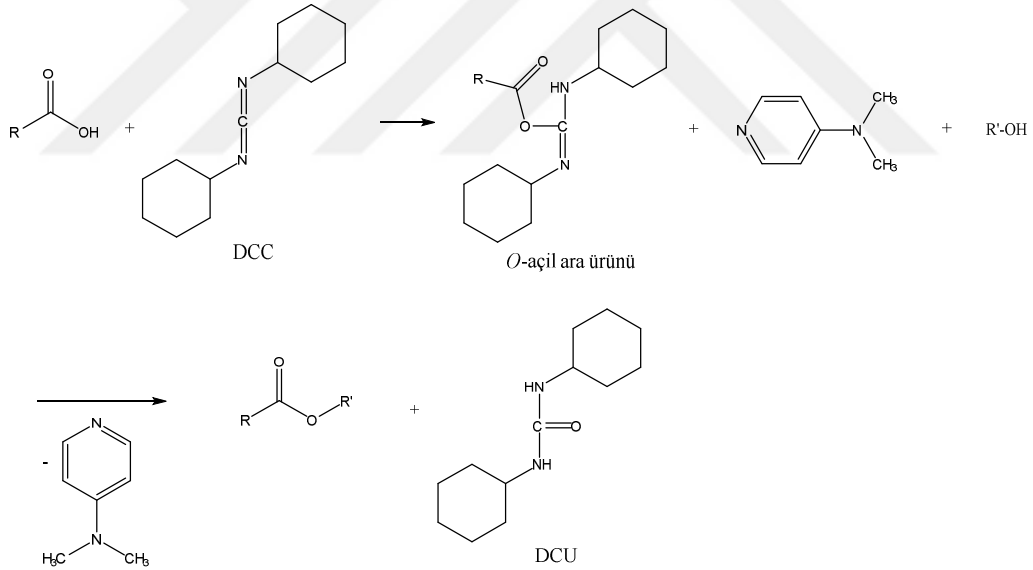
Açıl halojenürler ve oksimat türevlerinin süstitüsyon reaksiyonu sonucu oksim ester eldesi de kullanılan başka bir yöntemdir. Oksimat tuzu hazırlamak için öncelikle oksim, metalik sodyum, sodyum hidrür, lityum hidrür gibi metal bileşikleriyle muamele edilir (189).



Şekil 2.59. Oksimatlardan oksim ester sentezi.

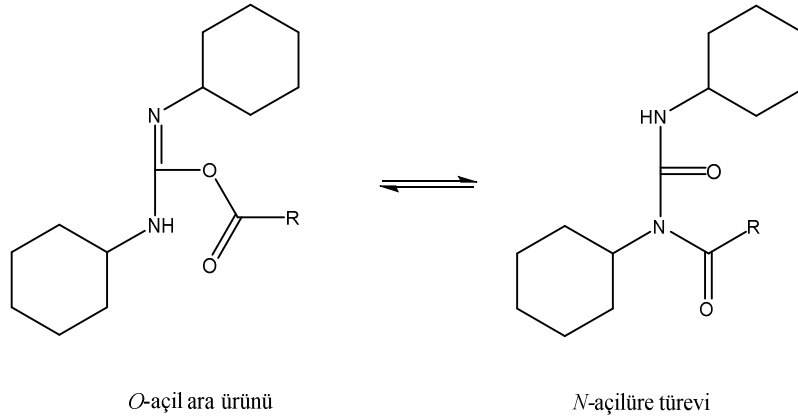
Massolini ve ark., oksimlerin etanoldeki çözeltilerine metalik sodyum ekleyerek geri çeviren soğutucuda oksimlerin sodyum tuzuna geçmişlerdir. Oluşan oksimat ile açıl halojenür muamele edilip, oksim esterler elde edilmiştir (190, 191).

**Karboksilik asitler ile Oksim Esterlerin Sentezi:** Karboksilik asitlerle genellikle Steglich esterleşmesine başvurulur (Şekil 2.60.) (192) ve bu yöntem Fischer esterleşmesinin aksine yumuşak şartlarda gerçekleşir (193). Karboksilik asitlerin tercih edildiği bu yöntemde bir açıl transfer ajanı ve oluşan su molekülünü tutan bir dehidrasyon ajanı kullanılması gerekir. 4-(*N,N*-Dimetilamino)piridin (DMAP) ve disikloheksilkarbodiimmit (DCC) en yaygın kullanılan ajanlardır.



Şekil 2.60. Steglich esterleşmesi.

Bu tip reaksiyonlarda oluşan ester bağı oksim esterlerde oksimden gelir. Açığa çıkan suyun oksijeni ise karboksilik asitten gelir. DCC açığa çıkan suyu tutarak disikloheksilüreeye (DCU) dönüşür. DCU'nun çözünürlüğü çok düşük olduğundan reaksiyon sonunda büyük oranda çöker. DCC ile birlikte bir açıl transfer ajanı kullanılır. Oluşan ara ürün *O*-açıl türevi, 1,3 çevrilmesiyle *N*-açilüre türevine dönüşür. Açıl transfer ajanı kullanılmazsa reaksiyon bu aşamada durur (Şekil 2.61.).

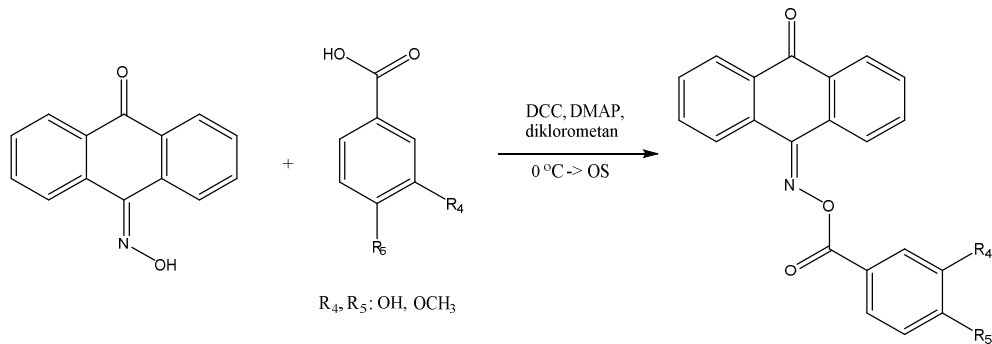


**Şekil 2.61.** Oluşan ara ürün ve 1,3 çevrilmesi.

Oksim esterlerin Steglich esterleşmesiyle elde edildiği çalışmalar literatürde mevcuttur.

Hayashi ve ark. (194), *o*-hidroksibenzaldehit veya *o*-hidroksibenzofenon oksimden, çeşitli amino asitler kullanarak DCC varlığında oksim ester türevi bileşikleri elde etmişlerdir.

Surkau ve ark. (195), 10-hidroksiimino-10*H*-antrasen-9-on ve karboksilik asitlerden DKM içerisinde, DCC ve DMAP varlığında 10-(3-hidroki-4-metoksibenzoiloksimino)-10*H*-antrasen-9-on ve 10-(4-hidroksi-3-metoksibenzoiloksimino)-10*H*-antrasen-9-on sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.62.).

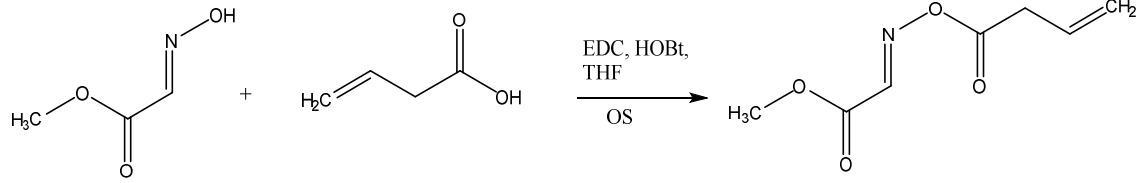


**Şekil 2.62.** Steglich esterleşmesi ile oksim ester eldesi.

Aboul-Enein ve ark. (196), çeşitli karboksilli asitler kullanarak oksim ester bileşiklerini 2 farklı yöntem ile elde etmişlerdir. DCC/DMAP ve etilkloroformat/TEA

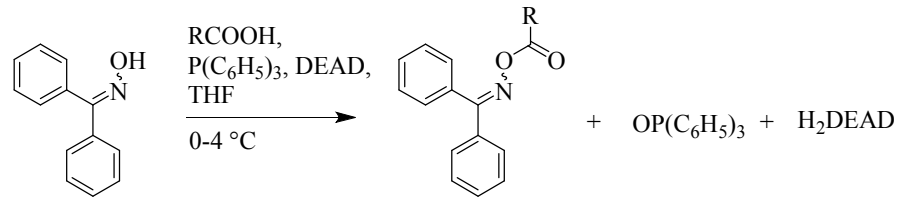
gibi iki farklı dehidrasyon ajanı kullanmışlar ve değişen oranlarda verimler elde etmişlerdir.

Ritson ve ark. (197), (2-metoksi-2-oksoetiliden)amino büt-3-enoatı *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilkarbodiimid (EDC) ve hidroksibenzotriazol (HOBT) varlığında THF içerisinde çözerek bazı oksim esterleri % 44 verimle sentezlemişlerdir (Şekil 2.63.).

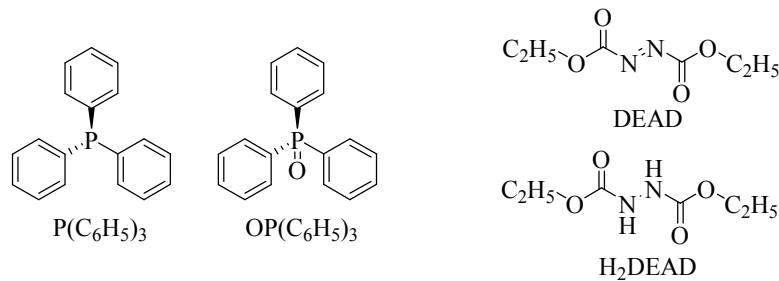


Zhukovskaya ve ark. (198), dioksim ester türevi bileşikleri, susuz eter içinde ve susuz piridin varlığında çeşitli süstitüe karboksilli asitler kullanarak % 78-85 verimle elde etmişlerdir.

Oksim ester eldesinde Mitsunobu reaksiyonu da kullanılır. Reaksiyonda aktifleştirici ve su tutucu olarak trifenilfosfin ve azodikarboksilat esterleri kullanılmıştır. Bu yöntemle Bittner ve Grinberg (199), difenilhidroksamini THF içerisinde benzoik asitle esterleştirmiştir (Şekil 2.63.).



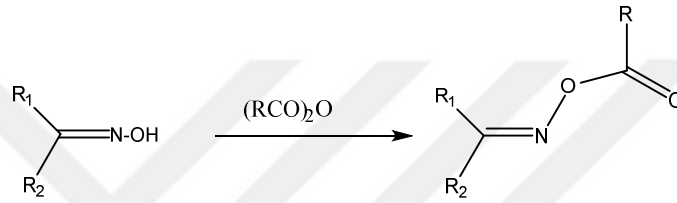
R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



Şekil 2.63. Mitsunobu reaksiyonu ile oksim ester sentezi.

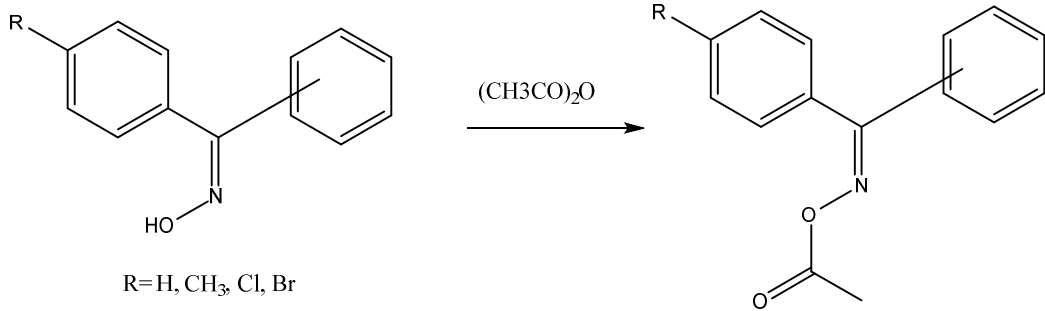
Pandey ve ark. (200), yaptıkları çalışmada eritromisin-9 oksim'in çeşitli esterlerini sentezlemişlerdir. Oksimin DKM içerisindeki 0°C' deki çözeltisine, çeşitli amino asit ve karboksilik asitleri DCC varlığında ekleyerek elde etmişlerdir.

**Anhidritler ile Oksim Esterlerin Sentezi:** Karboksilik asit türevi olan anhidritlerin aşırısı ile oksimin tepkimesinden oksim esterler elde edilir. Anhidritler karboksilik asitlerden daha reaktiflerdir ve tepkime oldukça hızlıdır. Bu nedenle katalizör kullanılmasına gerek yoktur. Çözücü olarak anhidritin yanı sıra etil asetat, THF, dietil eter, hekzan gibi inert çözümler kullanılmaktadır (201).

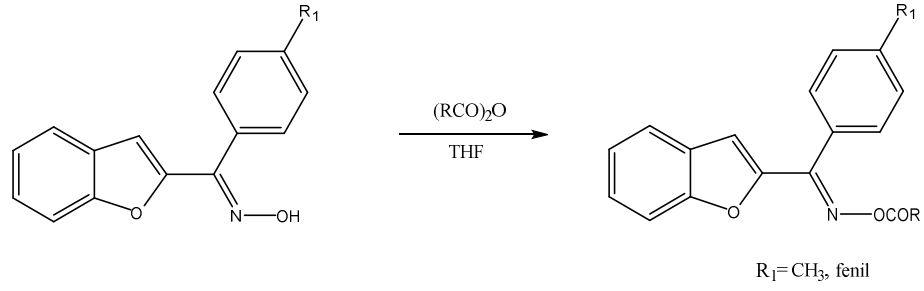


**Şekil 2.64.** Anhidritler ile oksim ester sentezi.

Massolini ve ark. (189), uygun oksimi kullanarak çeşitli fenilpiridilketoksim-O-asetil bileşiklerini elde etmişlerdir. Çözücü olarak ise asetik anhidritin fazlasının kullanmışlardır.

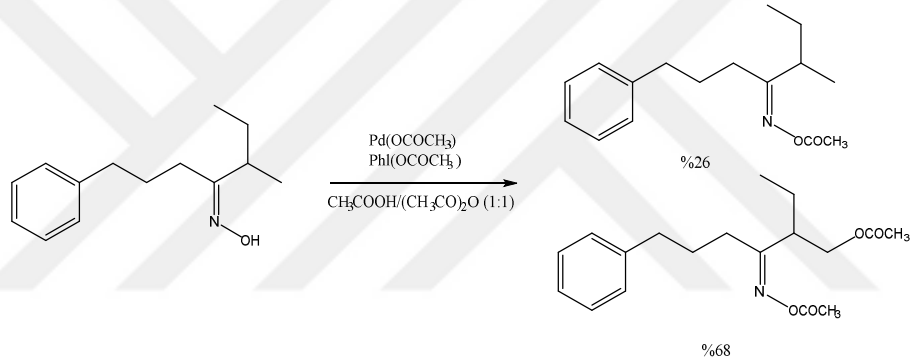


Demirayak ve ark. (202), çeşitli aril(2-benzofuril)ketoksimler ile açılasyon ajanı olarak benzoik ve asetik anhidriti kullanıp, THF içerisinde 2 saat süren tepkime sonunda çeşitli oksim esterleri elde etmişlerdir.

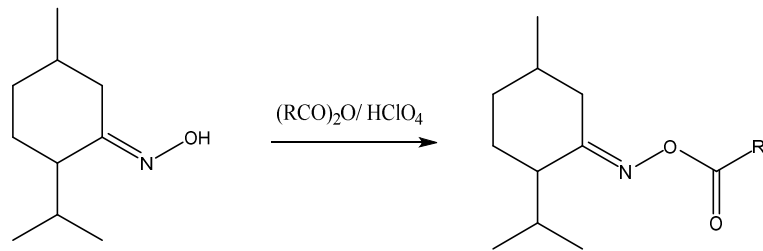


Álvarez ve ark. (203), anhidrit ve katalizör olarak piridini kullanıp, 2-4 saat süren tepkime sonucu (1*H*-indol-5-il)(2,3,4-trimetoksifenil)metanon *O*-asetil oksim türevlerini elde etmişlerdir.

Neufeldt ve ark. (204), çeşitli alifatik oksimlerin Pd(OAc)<sub>2</sub> ve PhI(OAc)<sub>2</sub> varlığında asetik asit/asetik anhidrit karışımı içerisindeki tepkimeleri sonucu oksim ester türevi bileşikleri elde etmişlerdir.

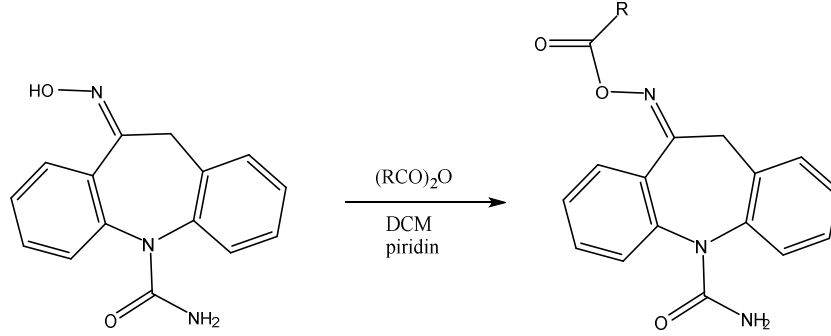


Zhukovskaya ve ark. (170), anisaldehit oksim ile asit anhidritinin susuz benzendeki çözeltisine %47 perklorik asit eklemişler ve yüksek verimle anisaldehit oksim esterlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir.



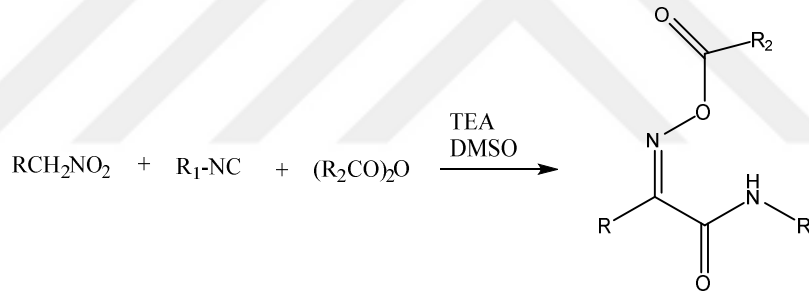
Ritson ve ark. (197), *ter*-bütil gliksilat oksimin DCM çözeltisine, piridin varlığında DMAP ve benzoik asit anhidrit ekleyip tepkime sonucu *O*-benzoil *ter*-bütil gliksilat oksim esterlerini elde etmişlerdir.

Learmont ve ark. (205), oksakarbazepin oksimi piridin varlığında, DKM içerisinde anhidritlerle tepkimesinden, %85 verimle metil esterlerini elde etmişlerdir.

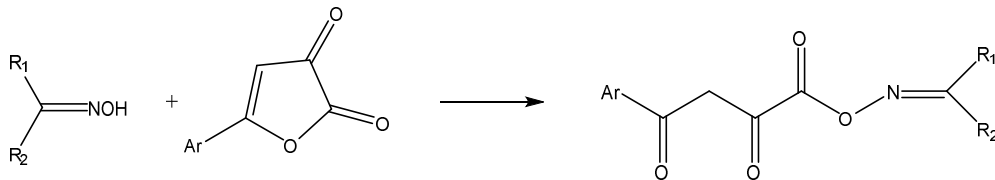


**Nitro Bileşiklerinin İzosiyanatlar ve Anhidritler ile Tepkimesi:** Çok sık kullanılmayan bu yöntemde nitro bileşikleri izosiyanatlar ve anhidritlerle, TEA varlığında  $\alpha$ -oksiminoamitleri verir. Diğer yöntemlere göre bu yöntemde reaksiyon hızı giderek azaldığından daha uzun sürer.

Dumestre ve ark. (206), oksim esterlerin sentezinde bu yöntemi kullanmışlardır.



**Diğer Sentez Yöntemleri:** Nekrasov ve ark. (207), reaktif olarak dihidrofurandion türevlerini kullanıp, *O*-(arilpüruvoil) oksimlerden oksim ester bileşiklerini sentezlemişlerdir.



Ar = aril;  $R_1 = H, \text{ alkil, aril}; R_2 = \text{ aril}$



#### 2.4.3.5. Oksim ve Oksim Esterlerinin Spektral Özellikleri

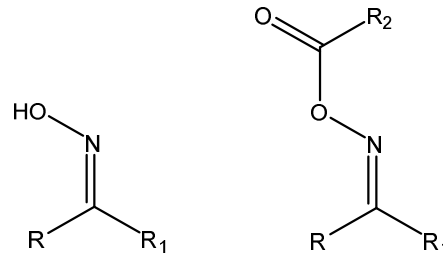
**IR Spektrumları:** Oksimler için IR spektrumunda O-H, C=N ve N-O gerilme titreşimleri önemli bantlardır. 3600-2700  $\text{cm}^{-1}$ 'de O-H gerilme titreşimlerine ait yayvan ve kuvvetli bantlar gözlenir. 1690-1500  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=N gerilme titreşimleri gözlenir. C=N gerilme titreşimlerine ait bandın şiddeti C=C bandından genellikle daha fazladır. 1005-920  $\text{cm}^{-1}$ 'de ise N-O gerilme titreşimlerine ait bantlar gözlenir (208).

Oksim ester türevlerinde, oksimlerden farklı olarak O-H grubundaki hidrojenin açıl grubu ile yer değiştirmesinden dolayı O-H titreşimlerine ait bantlar gözlenmez. C-O gerilim titreşimlerine ait bantlar 1100-1000  $\text{cm}^{-1}$ 'de şiddetli bantlar şeklinde gözlenir. C=O gerilim titreşimlerine ait bantlar ise 1720-1750  $\text{cm}^{-1}$ 'de şiddetli bantlar olarak gözlenir (209).

İzomerlerin IR spektrumlarında farklılıklar gözlenebilir. Bunun sebebi *E* ve *Z* izomerlerinin hidrojen bağı yapıları ve bazı fiziksel özelliklerindeki değişikliklerden kaynaklanır (210).

**NMR Spektrumları:** Oksimlerin NMR spektrumlarında hidroksil protonuna ait pik çözücü, konsantrasyon ve sıcaklığa bağlı olarak genellikle 7-13 ppm arasında görülmektedir. Ama bazı durumlarda görülmediği de olabilir (208, 211). Oksim ester türevlerinde hidroksil protonuna ait pikin kaybolması, ester türevine geçildiğini gösterir.

NMR spektroskopi verileri izomerlerin konfigürasyonlarının belirlenmesinde en sık başvurulan yöntemdir. *E* ve *Z* izomerlerinin tanımlanmasında protonların kimyasal kaymalarındaki farklılıklarından yararlanır. Oksim esterlerinde,  $^1\text{H}$ -NMR spektrumlarında Şekil 2.65'teki OH, R, R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> gruplarına bağlı protonların kimyasal kaymalarındaki farklılıklardan yararlanır.

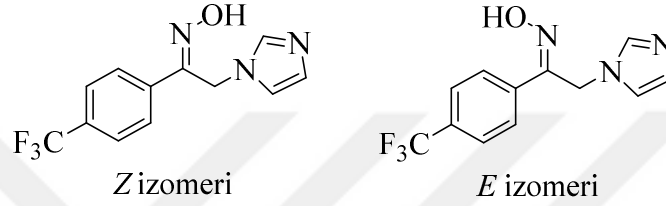


**Şekil 2.65.** Oksim esterlerinin geometrik konfigürasyonlarının belirlenmesinde önemli proton grupları.

Oksimlerin *E* ve *Z* izomerlerinde hidroksil protonların kimyasal kayma değerlerinde farklılıklar gözlenebildiği gibi kimyasal kayma değerlerinin aynı olduğu

bileşikler de vardır (208, 211). Ayrıca hidroksil protonlarının her zaman gözlenememesi izomerlerin tanımlanmasında bu protonun önemini azaltmaktadır.

Oksim izomerlerinde R veya R<sub>1</sub> protonlarına ait kimyasal kayma değerlerindeki farklılıkların C-H bağının C=N-OH düzlemiyle yaptığı açığa bağlı olduğu bildirilmektedir (208, 212). İzomerlerin R/R<sub>1</sub> veya OH/R<sub>2</sub> gruplarındaki protonların kimyasal kayma değerlerindeki farklılıklar konfigürasyon belirlenmesinde sıklıkla kullanılır (211). Örneğin aşağıdaki bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında Z izomerine ait CH<sub>2</sub> protonları 5.50 ppm'de gözlenirken, E izomere ait protonlar 5.38 ppm'de gözlenir.



Aromatik oksim türevlerinde, aromatik grupla aynı tarafta olan proton, aromatik grubun elektronegativitesi (anizotropik etki) nedeniyle daha az gölgenmekte ve daha düşük alana kaymaktadır (212).

Örneklere de görüldüğü gibi E ya da Z izomerin daha fazla veya daha az kayması gibi bir genelleme yapılamaz. Molekülün konfigürasyonu ve yapısı esas alınarak izomerlerden birinin (E veya Z) kimyasal kayma değeri, diğerine göre belirlenebilir (212, 213).

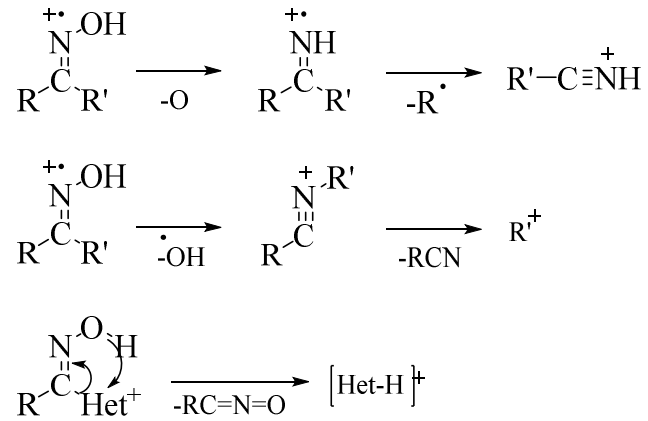
Piklerin kimyasal kayma değerlerinin farklı çıktığı durumlarda E/Z izomer oranı, pik şiddetlerinden yararlanılarak bulunabilir. E/Z oranı tayininin kesin olarak yapıldığı örnekler literatürde mevcuttur (214, 215).

Oksim esterlerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında oksimlerden farklı olarak karbonil gruba ait pik 180 ppm civarında gözlenmektedir.

**Kütle Spektrumları:** Oksimlerin kütle spektrumlarında moleküler iyon pikinin şiddeti, oksimin taşıdığı gruplara ve bu grupların büyüklüğüne göre değişmektedir. Oksimlerin moleküler iyon pikleri genellikle düşük şiddette gözlenirler ve bazı durumlarda moleküler iyon piki görülmeyebilir (216). Ayrıca oksim esterlerin moleküler iyon piklerinin şiddeti oksimlerine oranla daha yüksektir (217).

Bir grup araştırmacı, arilheteroaril ketoksimler üzerinde kütle spektroskopisi çalışmaları yapmışlardır. Çalışmada oksijen kaybı, hidroksil radikal kaybı ve oksim

hidrojeninin heterosiklik halka üzerine göçüne ait piklerin önemini vurgulamışlardır (Şekil 2.66.) (216).



Şekil 2.66. Oksimlere ait kütle spektrumlarında görülen bazı parçalanma pikleri.

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

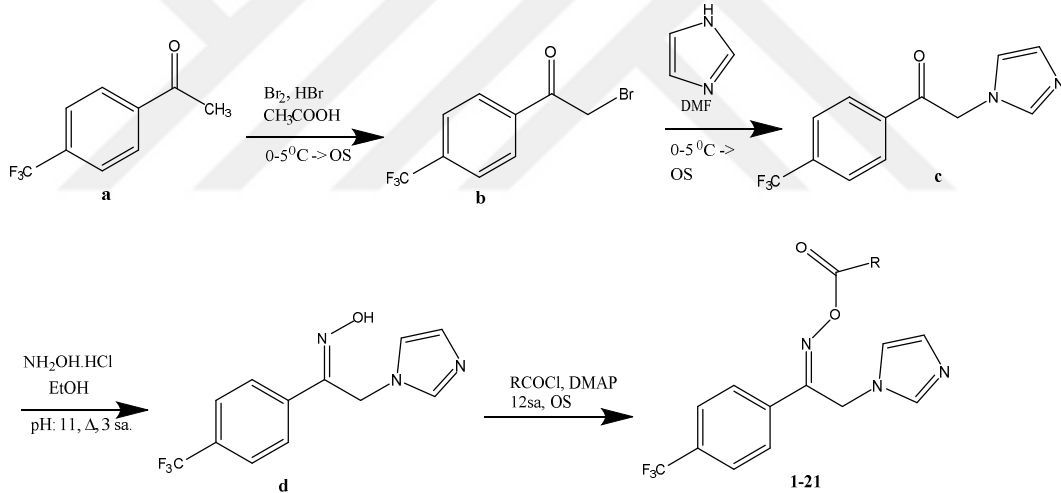
##### 3.1.1. Materyal

Başlangıç maddeleri olan 2-bromo-4'-trifloroasetofenon, 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon, 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim kaynaklarda verilen yöntemler kullanılarak tarafımızdan hazırlanmıştır (142, 211).

Çalışmalarımızda kullanılan tüm kimyasal maddeler Sigma-Aldrich, Carlo Erba, Macron ve Merck firmalarının ürünüdür.

##### 3.1.2. Sentez Yöntemleri

Tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin yapıları ve bileşiklerin genel sentezi Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Bileşiklerin genel sentezi.

#### I. Başlangıç Bileşiklerinin Sentezi

##### 2-Bromo-1-(4-triflorometilfenil)etanon (Bileşik b)

50 mmol 4-(triflorometil)asetofenonun (Bileşik a) 50 mL asetik asitteki çözeltisi buz banyosunda karıştırılır. Üç damla hidrobromik asit eklenir. Reaksiyon karışımına 50 mmol bromun 2.5 mL asetik asitle seyreltilmiş çözeltisi karıştırılarak damla damla ilave edilir. 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon buzlu suya dökülür. Süzülerek alınan çökelti sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanır, karanlıkta

kurutulur. Madde metanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Erime derecesi: 53-57 °C (142).

#### **1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon (Bileşik c)**

30 mmol imidazolün 2.5 mL DMF'teki çözeltisi buz banyosunda soğutulduktan sonra üzerine, 10 mmol bileşik b'nin 2.5 mL DMF'teki çözeltisi yavaş yavaş eklenir. 2 saat buz banyosunda, sonrasında 1 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Buzlu suya dökülür, çöken madde süzülür, kurutulur, metanolden kristallendirilerek saflaştırılır. Erime derecesi: 129 °C (153, 211, 218).

#### **1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim (Bileşik d)**

15 mmol bileşik c ile 30 mmol hidroksilamin hidroklorür, 75 ml etanolde ısıtılarak çözülür. Çözeltinin pH'sı 15 N sodyum hidroksit çözeltisi ile 11'e ayarlanır. Karışım 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır ve etanol vakumda uçurulur. Kalan artık suda çözüldükten sonra derişik hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirilir. pH'nın 6 olduğu noktada madde çöker, çökelti süzülerek alınır. Metanolden kristallendirilerek saflaştırılır. Erime derecesi: 194-5 °C (Bileşik d) (211).

## **II. Sonuç Bileşiklerinin Genel Sentezi**

### **1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim esterler (Bileşik 1-21)**

Asit halojenür (1.5mmol) ve 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim (1mmol) oda ısısında diklorometan içinde DMAP varlığında 12 saat karıştırılır. Karışım üzerine eter eklenir, oluşan çökelek süzülür. Uygun çözücü ya da çözücüler kullanılarak saflaştırılır.

### **3.1.3. Analitik Yöntemler**

#### **I. Erime Derecesi Tayinleri**

Bileşiklerin erime dereceleri Electrothermal Digital Melting Point Apparatus erime derecesi tayin cihazı ile belirlenmiştir. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

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

Bileşiklerin sentezi esnasında reaksiyon takibi ve saflık kontrolü ince tabaka kromatografisi ile yapılmıştır.

**Materyal:** Çalışmalarımızda Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır. Çözücü sistemleri, belirteçlerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler Merck firmasından temin edilmiştir.

**Yöntem:** İnce tabaka kromatografisinde hareketli faz olarak kloroform-metanol (90:10) ve etil asetat-aseton (10:20) çözücü sistemleri kullanılmıştır. Çözücü sistemi, kromatografi tankı içine konular ve 24 saat oda sıcaklığında bekletilir. Bu şekilde küvetlerin çözücü buharı ile doygunluğu sağlanmıştır. Alüminyum plaklara sentez ürünleri ile başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilip, R<sub>f</sub> değerleri oda sıcaklığında 10 cm'lik sürüklenme sonunda tespit edilmiştir. Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığı (254 nm) kullanılmıştır.

#### 3.1.4. Spektrometrik Yöntemler

**IR Spektrumları:** Bileşik c, d ve 1-21'nin IR spektrumları İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Perkin Elmer Spectrum One FTIR Spektrometre'sinde alınmış ve dalga sayısı (cm<sup>-1</sup>) cinsinden değerlendirilmiştir.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumları:** Bileşik c, d ve 1-21'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları dimetilsülfoksit-*d*<sub>6</sub> (Merck)'deki yaklaşık % 10'luk çözeltilerinden, İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Bruker Avonce 300 MHz Ultrashield™ NMR Spektrofotometre cihazında alınmış olup; δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumları:** Bileşik c, d ve 1-21 sonuç bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumları dimetilsülfoksit-*d*<sub>6</sub> (Merck)'deki yaklaşık %10' luk çözeltisinden İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Bruker Avonce 300 MHz Ultrashield™ NMR Spektrometre cihazı ile alınmış; δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

**Kütle Spektrumları:** Bileşik 1-21'nin kütle spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon (ESI+) yöntemi ile çekilmiştir. Micromass ZQ LC-MS Spectrometer cihazı ve Mass Lynx 4.1 yazılımı kullanılarak alınmıştır.

**Eleman Analizleri:** Bileşik 1-21'in C, H ve N elementlerinin analizleri, İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda LECO 932 CHNS elementel analiz cihazı ile yapılmıştır.

### **3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları**

#### **3.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları**

##### **3.2.1.1. Mikrodilüsyon Yöntemi**

**Materyal:** Mikrotitrasyon plağı, 0.5 Mc Farland çözeltisi, gentamisin (M. Nevzat), flukonazol (Pfizer Inc.), DMSO (Merck), Mueller-Hinton broth (BBL Microbiology Systems), RPMI-1640 besiyeri (ICN-Flow), MOPS (3-(N-morfolino)propanosülfonik asit) tamponu (ICN-Flow), Mueller-Hinton agar (BBL Microbiology Systems) ve Saboraud dekstroz agar (Merck) kullanılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 gibi Gram (+) ve *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 gibi Gram (-) bakterilere, *Candida albicans* ATCC 90018, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 22019 gibi maya benzeri funguslara karşı, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir.

**Yöntem:** Bileşiklerin antimikrobiyal aktivite tayinleri Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından önerilen mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Her bileşik için minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK), standart bakteri ve mantar suşlarına karşı test edilmiştir. Bileşiklerin stok çözeltileri DMSO içinde hazırlanmıştır. Bileşikleri çözecek minimum miktarda DMSO kullanılmıştır, geri kalan hacim uygun besiyerleri ile tamamlanmıştır. Antifungal ve antibakteriyel standart olarak flukonazol ve gentamisin kullanılmış ve bunların distile suda stok çözeltileri hazırlanmıştır. Test bileşiklerinin daha düşük konsantrasyondaki dilüsyonları için Mueller-Hinton broth (MHB), *Candida* suşları için ise L-glutamin içeren sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 besiyerinde, son konsantrasyonların 4 katı olacak şekilde yapılmıştır. Tampon çözelti olarak MOPS tampon kullanılarak, RPMI-1640 besiyeri pH 7'ye ayarlanmıştır. Bakteri suşları Mueller-Hinton agarda (MHA) 35 °C'de 24 sa. inkübe edilmiştir. Sonra 4-5 mL steril serum fizyolojik içinde 0.5 Mc Farland çözeltisine eşdeğer bulanıklığa ayarlanmıştır ( $1.5 \times 10^8$  cfu/mL). Son bakteri konsantrasyonu  $5 \times 10^5$  cfu/mL olacak şekilde steril serum fizyolojik çözeltisi

kullanılarak seyreltilmiştir. *Candida* suşları ise Saboraud dekstroz agarda 35 °C'de 24 sa. inkübe edilmiştir. 4-5 koloniden örnek alınarak serum fizyolojik ile 0.5 Mc Farland çözeltilisinin bulanıklığı ayarlanmıştır. Daha sonra RPMI-1640 besiyerinde son inokulum konsantrasyonu  $0.5-2.5 \times 10^3$  cfu/mL olacak şekilde ileri dilüsyonları yapılmıştır.

Çalışmada U tabanlı 96 kuyu içeren steril mikrotitrasyon plaklar kullanılmıştır. Antibakteriyel aktivite çalışmalarında MHB besiyeri, antifungal aktivite çalışmalarında ise pastör pipeti ile her sıranın ilk 11 çukuruna RPMI-1640 besiyeri eklenmiştir. Her sıranın ilk çukurlarına, belli konsantrasyonda hazırlanmış olan *Candida* suşları için flukonazol, bakteriler için gentamisin ve stok çözeltilerinden 50'şer mikrolitre konulmuştur ( $64-0.00625$  µg/mL). Diğer çukurlara ise sekiz kanallı mikropipet ile ikişer kat artan dilüsyonlarda bileşik çözeltileri konulmuştur. Bileşik dilüsyonları içeren bütün çukurlara 50'şer mikrolitre daha önce hazırlanmış olan mantar ve bakteri süspansiyonu içeren tüplerden damlatılmıştır. Mikroplaklar çalkalanarak karışmaları sağlanmıştır. Mantarlar için ise 35 °C'de 48 sa., bakteriler için 35 °C'de 24 sa. inkübe edilmiştir. Bakteri ve mantarların çoğalmasını önleyen en düşük derişimleri minimal inhibitor konsantrasyonu (MİK) olarak belirlenmiştir.

### 3.2.2. Sitotoksisite Çalışmaları

#### 3.2.2.1. MTS testi

**Material:** L929 (fare fibroblast) ve SH-SY5Y (insan nöroblast) hücre hatları kullanılmıştır. Absorbans okumaları ELISA mikropate okuyucu (Synergy Multi-Mode Microplate Reader, Biotek) kullanılarak alınmıştır.

**Yöntem:** Sentezlenen bileşiklerin L929 (fare fibroblast hücre hattı) hücrelerinde yapılan sitotoksisite çalışmaları ile 48 saat sonundaki % canlılık bulguları ve SH-SY5Y hücre hatlarındaki % canlılık bulguları MTS testi kullanılarak belirlenmiştir. MTS testi, canlı hücrelerin 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2H-tetrazolium (MTS) ile boyanmasına dayanır ve hücre proliferasyonunu, canlılığını ve sitotoksisiteyi ölçmede kullanılan kantitatif bir yöntemdir. MTS canlı hücrelere absorbe olur ve reaksiyon mitokondriyal süksinat dehidrogenaz tarafından katalize edilerek mavi-mor renkli formazana indirgenir. Formazan oluşumu, sadece aktif mitokondrinin bulunduğu canlı hücrelerde görülür ve hücre canlılığının bir belirteci olarak kullanılır.

Bileşiklerin DMSO içindeki çözünürlük durumlarına göre 10, 25, 50 ve 100 µM'lık çözeltileriyle hücre canlılığı değerlendirilmiştir. 5 mg/ml PBS'de hazırlanmış 10



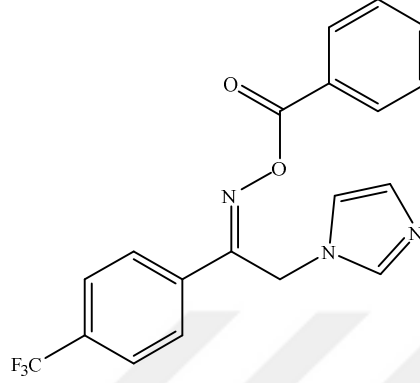
$\mu\text{l}$  MTS  $\text{}z\text{e}l\text{t}i\text{s}i$ , 96-WellPlatte (Kuyucuk) kuyucuklara eklenir ve 3 saat inkubatörde bekletilir. Bütün kuyucuklardaki vasatlar uzaklaştırılır ve 0,04N HCl ve izopropanol ile hazırlanmış  $\text{}z\text{e}l\text{t}i\text{d}e\text{n}$  110  $\mu\text{l}$  bütün kuyucuklara eklenir. Kuyucuklardaki  $\text{}z\text{e}l\text{t}i$   $\text{}e\text{k}i\text{l}i\text{p}$  bırakılarak formazon kristallerinin  $\text{}z\text{}n\text{m}e\text{s}i$  sağlanır ve Elisa Platten Reader'da 570 nm'de  $\text{}l\text{}l\text{}r$ .



## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

#### (*E/Z*)-1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-benzoil oksim (Bileşik 1)



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.209 ml (1.8 mmol) benzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle çöktürülüp aseton ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 174-5 °C, verim 0.093 g (% 55.88)'dir.

IR spektrumunda (ATR), 3117, 3058 (aromatik C-H gerilim), 2916 (alifatik C-H gerilim), 1743 (C=O gerilim, oksim ester), 1044 (C-O gerilim, oksim ester), 917 (N-O gerilim)  $\text{cm}^{-1}$  'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  5.77 *E* (%9.90), 6.19 *Z* (%90.10) (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.50-8.18 (11H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.46 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  44.88 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.73 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.54 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.66-128.53 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.79 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 129.08 (2C; fenil C<sup>3,5</sup>), 130.70 (2C; fenil C<sup>2,6</sup>), 132.83 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 134.31 (1C; fenil C<sup>4</sup>), 134.98 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.41 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 160.13 (1C; -C=N), 162.23 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

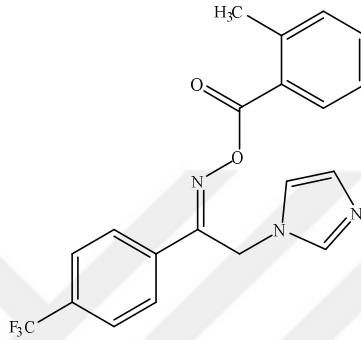
Kütle spektrumunda (m/z); 396 [M+Na]<sup>+</sup>, 374 [M+H]<sup>+</sup>, 270 (% 100) ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 373.34 (I)

C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 2/3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 429.96 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	61.13	3.78	11.26
Hesaplanan(II)	54.94	3.59	9.77
Bulunan	55.32	4.108	8.11

**1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-2-metilbenzoil oksim (Bileşik 2)**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.131 ml (1 mmol) 2-metilbenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 173-4 °C, verim 0.305 g (% 98.86)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3057 (aromatik C-H gerilim), 2912 (alifatik C-H gerilim), 1743 (C=O gerilim, oksim ester), 1021 (C-O gerilim, oksim ester), 920 (N-O gerilim)  $\text{cm}^{-1}$  'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  2.58 (3H; s; -CH<sub>3</sub>), 6.03 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.28-8.02 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.31 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  20.93 (1C; -CH<sub>3</sub>), 45.19 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.21 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.65 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.65-126.25 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 127.01 (1C; 2-metilfenil C<sup>5</sup>), 128.78 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.11 (1C; 2-metilfenil C<sup>3</sup>), 130.65 (1C; 2-metilfenil C<sup>6</sup>), 131.45 (1C; 2-metilfenil C<sup>1</sup>), 131.90 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 133.09 (1C; 2-metilfenil C<sup>4</sup>), 135.01 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.32 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 140.02 (1C; 2-metilfenil C<sup>2</sup>), 159.65 (1C; -C=N), 162.84 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

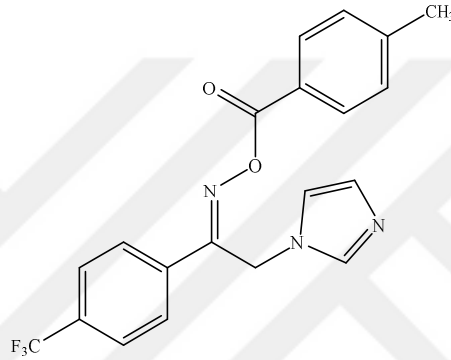
Kütle spektrumunda (m/z); 410 ([M+Na]<sup>+</sup>, %100), 388 [M+H]<sup>+</sup> ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 387.36 (I)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 2/3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 443.98 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	62.01	4.16	10.85
Hesaplanan(II)	55.91	3.94	9.46
Bulunan	55.87	4.238	8.75

### 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-4-metilbenzoil oksim (Bileşik 3)



269 mg (1 mmol) 1-(4-trifluorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.132 ml (1 mmol) 4-metilbenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 169-70 °C, verim 0.224g (% 72.54)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3059 (aromatik C-H gerilim), 2911 (alifatik C-H gerilim), 1742 (C=O gerilim, oksim ester), 1043 (C-O gerilim, oksim ester), 918 (N-O gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 2.44 (3H; s; -CH<sub>3</sub>), 6.10 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.41-8.06 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.32 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 21.26 (1C; -CH<sub>3</sub>), 45.04 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.34 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.66 (1C; -CF<sub>3</sub>), 124.68 (2C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,6</sup>), 125.65 (2C; 4-triflorometilfenil C<sup>3,5</sup>), 128.79 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 129.08 (2C; 4-metilfenil C<sup>2,6</sup>), 129.63 (1C; 4-metilfenil C<sup>1</sup>), 130.67 (2C; 4-triflorometilfenil C<sup>3,5</sup>), 131.10 (2C; 4-metilfenil C<sup>3,5</sup>), 135.02 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.33 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 144.91 (1C; 4-metilfenil C<sup>4</sup>), 159.82 (1C; -C=N), 162.21 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

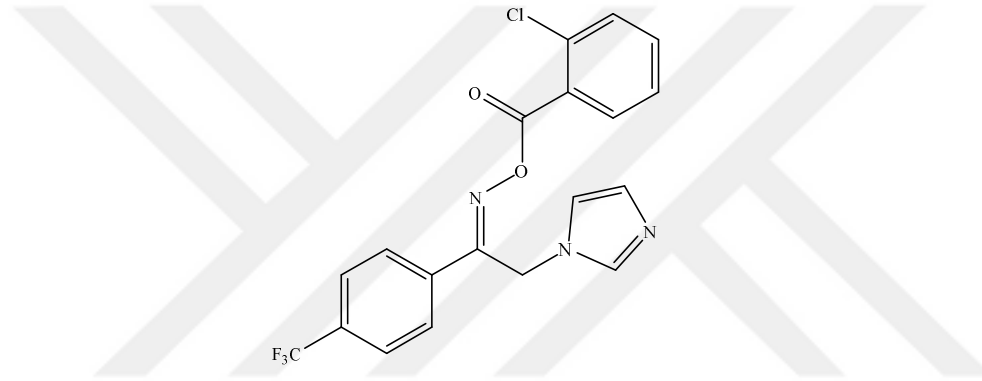
Kütle spektrumunda (m/z); 410 [M+Na]<sup>+</sup>, 388 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 252 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 387.36 (I)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 2/3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 443.98 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	62.01	4.16	10.85
Hesaplanan(II)	55.91	3.94	9.46
Bulunan	56.19	4.063	9.221

**(E/Z)-1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-2-klorobenzoil oksim (Bileşik 4)**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.127 ml (1 mmol) 2-klorobenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 165-6 °C, verim 0.197 g (% 86.49)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3060 (aromatik C-H gerilim), 2911 (alifatik C-H gerilim), 1754 (C=O gerilim, oksim ester), 1020 (C-O gerilim, oksim ester), 919 (N-O gerilim) cm<sup>-1</sup> 'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 5.76 (% 32.89) *E*, 5.99 (% 67.11) *Z* (2H; s;s -CH<sub>2</sub>-N), 7.52-8.05 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.28 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 45.28 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.18 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.66 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.69 (1C; 2-klorofenil C<sup>5</sup>), 127.20-127.69 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.84 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.74 (1C; 2-klorofenil C<sup>3</sup>), 131.06 (1C; 2-klorofenil C<sup>6</sup>), 131.21 (1C; 2-klorofenil C<sup>1</sup>), 131.68 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 132.33 (1C; 2-klorofenil C<sup>2</sup>), 134.20 (1C; 2-klorofenil C<sup>4</sup>), 134.69

(1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.37 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 160.41 (1C; -C=N), 161.33 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

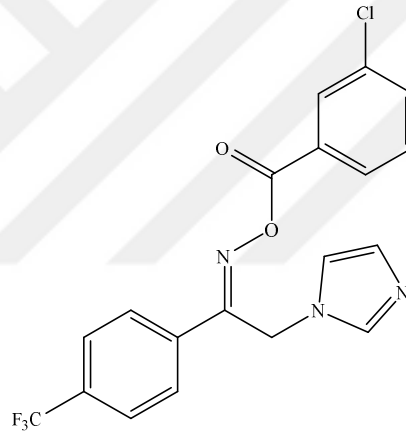
Kütle spektrumunda (m/z); 432 ([M+2+Na]<sup>+</sup>), 430 ([M+Na]<sup>+</sup>), 410 [M+2+H]<sup>+</sup>, 408 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 252 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 407.78 (I)

C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 492.70 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	55.96	3.21	10.30
Hesaplanan(II)	48.75	3.07	8.53
Bulunan	49.20	3.482	8.151

### 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-3-klorobenzoil oksim (Bileşik 5)



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.128 ml (1 mmol) 3-klorobenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 180-1 °C, verim 0.231 g (% 67.29)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 1755 (C=O gerilim, oksim ester), 1049 (C-O gerilim, oksim ester), 847 (C-Cl gerilim) cm<sup>-1</sup> 'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 6.22 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.61-8.17 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.44 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 45.02 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.23 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.68 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.64 (2C; 4-triflorometilfenil C<sup>3,5</sup>), 128.49 (3-klorofenil C<sup>5</sup>), 128.87 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 129.08 (2C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,6</sup>), 130.30-

131.05 (3C; 3-klorofenil C<sup>1,2,5</sup>), 131.15 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 133.80 (1C; 3-klorofenil C<sup>4</sup>), 134.11 (1C; 3-klorofenil C<sup>3</sup>), 134.75 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.30 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 160.65 (1C; -C=N), 161.24 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

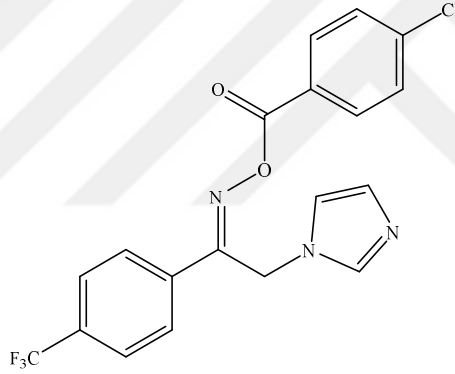
Kütle spektrumunda (m/z); 432 ([M+2+Na]<sup>+</sup>), 430 ([M+Na]<sup>+</sup>), 410 [M+2+H]<sup>+</sup>, 408 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 252 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 407.78 (I)

C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 2CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 577.63 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	55.96	3.21	10.30
Hesaplanan(II)	43.67	2.97	7.27
Bulunan	44.12	2.94	7.54

### 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-4-klorobenzoil oksim (Bileşik 6)



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.128 ml (1 mmol) 4-klorobenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 170-1°C, verim 0.230 g (% 70.84)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 1756 (C=O gerilim, oksim ester), 1045 (C-O gerilim, oksim ester), 926 (N-O gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 5.83 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.57-8.00 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.24 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 50.56 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 119.96 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 123.05 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.51 (2C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,6</sup>), 125.65 (2C; 4-triflorometilfenil C<sup>3,5</sup>), 126.28 (2C; 4-klorofenil C<sup>3,5</sup>), 128.99 (1C; imidazol C<sup>4</sup>),

129.29 (2C; 4-klorofenil C<sup>2,6</sup>), 130.52 (1C; 4-klorofenil C<sup>1</sup>), 133.35 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.54 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 139.05 (1C; 4-klorofenil C<sup>4</sup>), 160.92 (1C; -C=N), 161.47 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 432 ([M+2+Na]<sup>+</sup>), 430 ([M+Na]<sup>+</sup>), 410 [M+2+H]<sup>+</sup>, 408 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 252 ve 82'de pikler görülür.

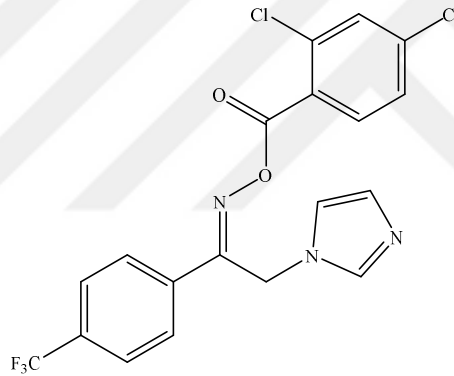
Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 407.78 (I)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 2/3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 464.40 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	55.96	3.21	10.30
Hesaplanan(II)	50.87	3.11	9.05
Bulunan	50.45	3.349	9.152

**(E/Z)-1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim (Bileşik 7)**

**O-2,4-diklorobenzoil**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.140 ml (1 mmol) 2,4-diklorobenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Açık sarı renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 144-6 °C, verim 0.086 g (% 34.90)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3077 (aromatik C-H gerilim), 2911 (alifatik C-H gerilim), 1758 (C=O gerilim, oksim ester), 1023 (C-O gerilim, oksim ester), 914 (N-O gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 5.80 (% 31.94) *E*, 6.00 (% 68.06) *Z* (2H; s;s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.51-8.10 (9H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.28 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 45.18 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.37 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.61 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.71-126.77 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>),



127.90 (1C; 2,4-diklorofenil C<sup>5</sup>), 128.83 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.17 (1C; 2,4-diklorofenil C<sup>3</sup>), 130.48 (1C; 2,4-diklorofenil C<sup>1</sup>), 130.70 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 133.02 (1C; 2,4-diklorofenil C<sup>4</sup>), 133.17 (1C; 2,4-diklorofenil C<sup>6</sup>), 134.64 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.42 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 138.26 (1C; 2,4-diklorofenil C<sup>2</sup>), 160.55 (1C; -C=N), 161.07 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

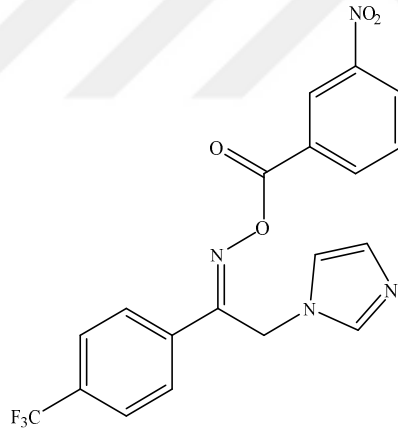
Kütle spektrumunda (m/z); 466 ([M+2+Na]<sup>+</sup>), 464 ([M+Na]<sup>+</sup>), 444 [M+2+H]<sup>+</sup>, 442 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 270, 252 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> M.A. 442.22 (I)

C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. 3/4CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 505.97 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	51.61	2.74	9.50
Hesaplanan(II)	46.89	2.69	8.31
Bulunan	46.78	2.783	7.632

### 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-3-nitrobenzoil oksim (Bileşik 8)



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.418 g (1 mmol) 3-nitrobenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle çöktürülüp, aseton ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 176 °C, verim 0.119 g (% 51.05)'dir.

IR spektrumunda (ATR), 3091 (aromatik C-H gerilim), 1766 (C=O gerilim, oksim ester), 1535, 1319 (N-O gerilim), 1047 (C-O gerilim, oksim ester) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 6.19 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.61-8.76 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.39 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  44.96 (1C;  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 120.36 (1C; imidazol  $\text{C}^5$ ), 122.66 (1C;  $-\text{CF}_3$ ), 124.13 (1C; 3-nitrofenil  $\text{C}^2$ ), 125.52-125.56 (4C; 4-triflorometilfenil  $\text{C}^{2,3,5,6}$ ), 128.88 (1C; imidazol  $\text{C}^4$ ), 129.27-130.98 (1C; 3-nitrofenil  $\text{C}^{1,4,5}$ ), 131.27 (1C; 4-triflorometilfenil  $\text{C}^4$ ), 134.67 (1C; 4-triflorometilfenil  $\text{C}^1$ ), 135.78 (1C; 3-nitrofenil  $\text{C}^6$ ), 136.36 (1C; imidazol  $\text{C}^2$ ), 148.07 (1C; 3-nitrofenil  $\text{C}^3$ ), 160.85 (1C;  $-\text{C}=\text{N}$ ), 160.94 (1C;  $-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ) ppm'de pikler görülür.

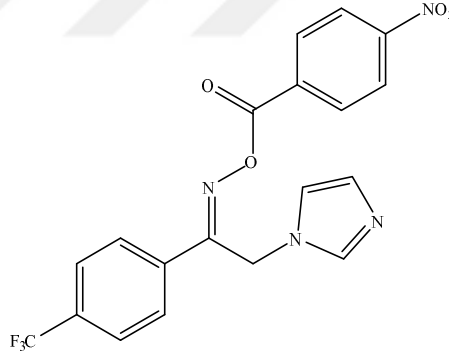
Kütle spektrumunda (m/z); 441 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , %100), 419 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 252, 123 ve 82'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$  M.A. 418.33 (I)

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 3/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$  M.A. 482.03 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	54.55	3.13	13.39
Hesaplanan(II)	45.94	2.97	10.54
Bulunan	45.32	2.973	10.89

**(E/Z)-1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-4-nitrobenzoil oksim (Bileşik 9)**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.122 ml (1 mmol) 4-nitrobenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Açık sarı renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 162-4 °C, verim 0.272 g (% 81.67)'dir.

IR spektrumunda (ATR), 3079 (aromatik C-H gerilim), 1781 (C=O gerilim, oksim ester), 1527, 1317 (N-O gerilim), 1033 (C-O gerilim, oksim ester)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  5.78 (% 13.79) E, 6.14 (% 86.21) Z (2H; s;s;  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 7.59-8.41 (10H; m; fenil halkası ve imidazol  $\text{H}^4\text{-H}^5$  protonları), 9.33 ppm'de (1H; s; imidazol  $\text{H}^2$  protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 44.87 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.54 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.64 (1C; -CF<sub>3</sub>), 123.99 (2C; 4-nitrofenil C<sup>3,5</sup>), 125.51-125.74 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.85 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 131.28 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 133.10 (1C; 4-nitrofenil C<sup>1</sup>), 134.67 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.41 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 150.69 (1C; 4-nitrofenil C<sup>4</sup>), 160.79 (1C; -C=N), 160.97 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

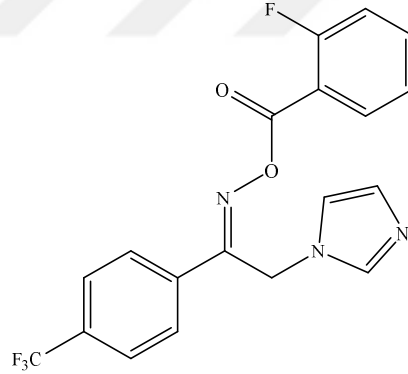
Kütle spektrumunda (m/z); 441 [M+Na]<sup>+</sup>, 419 [M+H]<sup>+</sup>, 270 ve 82 (%100)'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> M.A. 418.33 (I)

C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. 2/3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 474.99 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	54.55	3.13	13.39
Hesaplanan(II)	49.73	3.04	11.80
Bulunan	49.23	3.116	11.87

### 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-2-florobenzoil oksim (Bileşik 10)



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.119 ml (1 mmol) 2-florobenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 164-5 °C, verim 0.228 g (% 78.43)'dir.

IR spektrumunda (ATR), 3118 (aromatik C-H gerilim), 2910 (alifatik C-H gerilim), 1755 (C=O gerilim, oksim ester), 1036 (C-O gerilim, oksim ester), 918 (N-O gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 6.02 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.42-8.14 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.29 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 44.98 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 115.98 (1C; 2-florofenil C<sup>3</sup>), 117.18 (1C; 2-florofenil C<sup>1</sup>), 120.47 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.52 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.05-125.74 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.83 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.70 (1C; 2-florofenil C<sup>5</sup>), 131.19 (1C; 2-florofenil C<sup>6</sup>), 132.17 (1C; 2-florofenil C<sup>4</sup>), 134.70 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.39 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 159.65 (*J*=33 Hz, 1C; 2-florofenil C<sup>2</sup>), 160.34 (1C; -C=N), 162.85 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

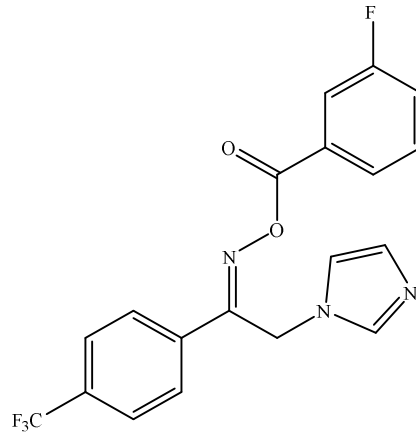
Kütle spektrumunda (*m/z*); 414 [M+Na]<sup>+</sup>, 392 ([M+H]<sup>+</sup>, %100) ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 391.33 (I)

C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 3/5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 442.28 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	58.32	3.35	10.74
Hesaplanan(II)	46.58	3.09	7.89
Bulunan	46.83	3.133	8.03

### 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-3-florobenzoil oksim (Bileşik 11)



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.182 ml (1.5 mmol) 3-florobenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle çöktürülüp aseton ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 167-8 °C, verim 0.120 g (% 55.10)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3119, 3060 (aromatik C-H gerilim), 2912 (alifatik C-H gerilim), 1747 (C=O gerilim, oksim ester), 1113 (C-O gerilim, oksim ester), 900 (N-O gerilim)  $\text{cm}^{-1}$  'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  6.17 (2H; s;  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 7.61-8.03 (10H; m; fenil halkası ve imidazol  $\text{H}^4\text{-H}^5$  protonları), 9.38 ppm'de (1H; s; imidazol  $\text{H}^2$  protonları) pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  44.96 (1C;  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 116.17 (1C; 3-florofenil  $\text{C}^2$ ), 120.32 (1C; imidazol  $\text{C}^5$ ), 121.21 (1C; 3-florofenil  $\text{C}^4$ ), 122.68 (1C;  $-\text{CF}_3$ ), 125.52-126.03 (4C; 4-triflorometilfenil  $\text{C}^{2,3,5,6}$ ), 126.98 (1C; 3-florofenil  $\text{C}^6$ ), 128.84 (1C; imidazol  $\text{C}^4$ ), 129.72 (1C; 3-florofenil  $\text{C}^5$ ), 131.28 (1C; 3-florofenil  $\text{C}^1$ ), 134.77 (1C; 4-triflorometilfenil  $\text{C}^1$ ), 136.33 (1C; imidazol  $\text{C}^2$ ), 160.41 (1C;  $-\text{C}=\text{N}$ ), 161.27 ( $J=3$  Hz, 1C; 3-florofenil  $\text{C}^3$ ), 163.66 (1C;  $-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ) ppm'de pikler görülür.

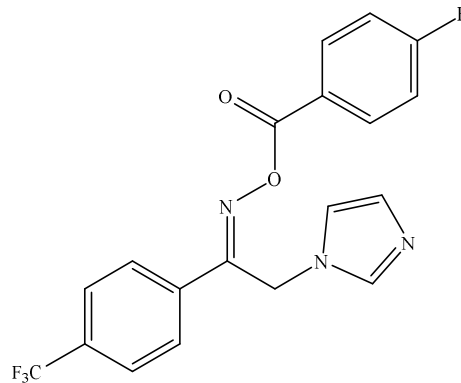
Kütle spektrumunda (m/z); 414  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , %100), 270, 123 ve 82'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$  M.A. 391.33 (I)

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2/3\text{CH}_2\text{Cl}_2$  M.A. 447.95 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	58.32	3.35	10.74
Hesaplanan(II)	47.47	3.11	8.10
Bulunan	46.97	3.303	8.32

## 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-4-florobenzoil oksim (Bileşik 12)



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.177 ml (1.5 mmol) 4-florobenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre

sentez edilip, eterle çöktürölüp aseton ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 169-70 °C, verim 0.120 g (% 55.03)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3116, 3059 (aromatik C-H gerilim), 1745 (C=O gerilim, oksim ester), 1044 (C-O gerilim, oksim ester), 917 (N-O gerilim)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görölür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  6.11 (2H; s;  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 7.44-8.28 (10H; m; fenil halkası ve imidazol  $\text{H}^4\text{-H}^5$  protonları), 9.31 ppm'de (1H; s; imidazol  $\text{H}^2$  protonları) pikler görölür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  44.91 (1C;  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 116.13 (2C; 4-florofenil  $\text{C}^{3,5}$ ), 120.47 (1C; imidazol  $\text{C}^5$ ), 122.64 (1C;  $-\text{CF}_3$ ), 124.15 (1C; 4-florofenil  $\text{C}^1$ ), 125.73 (2C; 4-triflorometilfenil  $\text{C}^{3,5}$ ), 128.80 (1C; imidazol  $\text{C}^4$ ), 132.75 (2C; 4-florofenil  $\text{C}^{2,6}$ ), 134.89 (1C; 4-triflorometilfenil  $\text{C}^1$ ), 136.37 (1C; imidazol  $\text{C}^2$ ), 160.12 (1C;  $-\text{C}=\text{N}$ ), 161.36 (1C;  $-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 167.32 (1C; 4-florofenil  $\text{C}^4$ ) ppm'de pikler görölür.

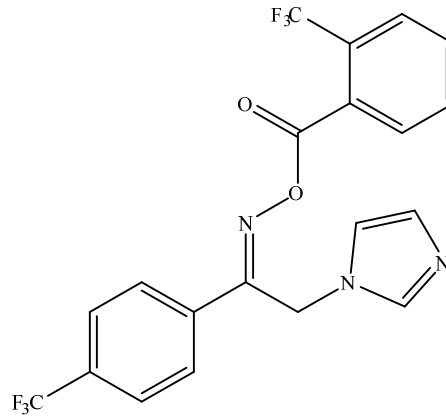
Kütle spektrumunda (m/z); 414  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , %100), 123 ve 82'de pikler görölür.

Analiz:  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$  M.A. 391.33 (I)

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 3/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$  M.A. 455.03 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	58.32	3.35	10.74
Hesaplanan(II)	48.40	3.13	8.33
Bulunan	48.64	3.49	7.94

**(E/Z)-1-(4-triflorometilfenil)-2-(2H-imidazol-1-il)etanon O-2-triflorometilbenzoil oksim (Bileşik 13)**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.221 ml (1.5 mmol) 2-triflorometilbenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 140-2 °C, verim 0.271 g (% 82.66)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 1772 (C=O gerilim, oksim ester), 1113 (C-O gerilim, oksim ester), 917 (N-O gerilim)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  5.86 (% 58.14) *E*, 6.03 (% 41.86) *Z* (2H; s;s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.54-8.24 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.35 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  50.52 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 119.78 (1C; 2-CF<sub>3</sub>), 120.29 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.53 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.5-126.92 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 126.99 (1C; 2-triflorometilfenil C<sup>3</sup>), 127.87 (1C; 2-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 128.71 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.75-132.50 (3C; 2-triflorometilfenil C<sup>4,5,6</sup>), 133.40 (1C; 2-triflorometilfenil C<sup>2</sup>), 134.57 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.36 (1C; 2-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 138.82 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 161.73 (1C; -C=N), 162.79 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

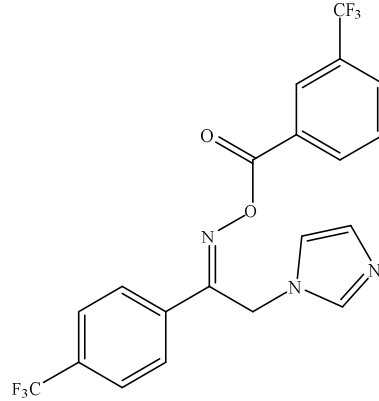
Kütle spektrumunda (m/z); 464 [M+Na]<sup>+</sup>, 442 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 123 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 441.33 (I)

C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 2CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 611.19 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	54.43	2.97	9.52
Hesaplanan(II)	43.23	2.80	6.88
Bulunan	43.45	2.944	7.31

**1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-3-triflorometilbenzoil oksim  
(Bileşik 14)**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.226 ml (1.5 mmol) 3-triflorometilbenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 174 °C, verim 0.167 g (% 50.93)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3012 (aromatik C-H gerilim), 1763 (C=O gerilim, oksim ester), 1048 (C-O gerilim, oksim ester), 924 (N-O gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 5.92 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.68-8.06 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.38 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 50.32 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 119.95 (1C; 3-CF<sub>3</sub>), 123.03 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.15-129.74 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.59-130.65 (3C; 3-triflorometilfenil C<sup>1,4,5</sup>), 128.91 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.65 (1C; 3-triflorometilfenil C<sup>6</sup>), 133.17 (1C; 3-triflorometilfenil C<sup>3</sup>), 133.62 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.48 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 160.61 (1C; -C=N), 161.86 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 464 [M+Na]<sup>+</sup>, 442 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 252 ve 82'de pikler görülür.

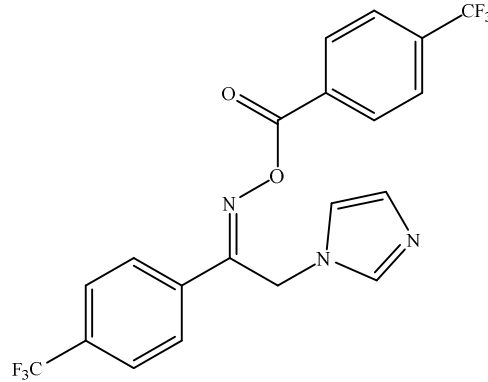
Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 441.33 (I)

C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 696.11 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	54.43	2.97	9.52
Hesaplanan(II)	39.68	2.75	6.04
Bulunan	39.35	2.52	6.43



**(E/Z)-1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-4-triflorometilbenzoil oksim (Bileşik 15)**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.93 ml (1.3 mmol) 4-triflorometilbenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle çöktürülüp aseton ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 174-5 °C, verim 0.136 g (% 55.30)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3121, 3061 (aromatik C-H gerilim), 2987, 2908 (alifatik C-H gerilim), 1749 (C=O gerilim, oksim ester), 1044 (C-O gerilim, oksim ester), 917 (N-O gerilim)  $\text{cm}^{-1}$  'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  6.14 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.60-8.39 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.35 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  44.88 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.48 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 121.77 (1C; 4-CF<sub>3</sub>), 122.64 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.39 (2C; 4-triflorometilfenil C<sup>3,5</sup>), 125.77-126.00 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.84 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.66 (2C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,6</sup>), 133.30 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 133.73 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 134.74 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.39 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 160.64 (1C; -C=N), 161.31 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

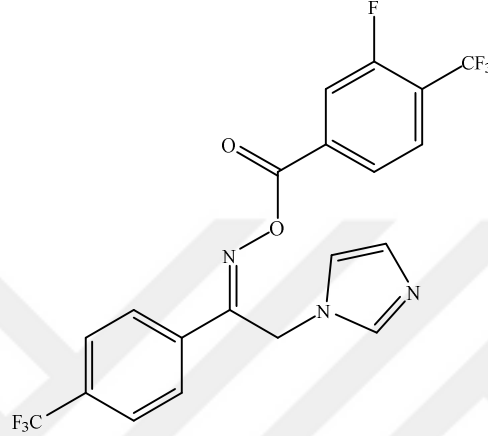
Kütle spektrumunda (m/z); 464 [M+Na]<sup>+</sup>, 442 ([M+H]<sup>+</sup>, %100) ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 441.33 (I)

C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 2/3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 497.55 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	54.43	2.97	9.52
Hesaplanan(II)	49.85	2.90	8.44
Bulunan	49.61	3.051	8.21

**1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon O-3-floro-4-triflorometilbenzoil oksim (Bileşik 16)**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.152 ml (1 mmol) 3-floro-4-triflorometilbenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle çöktürülüp aseton ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 166-7 °C, verim 0.075 g (% 29.30)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3010 (aromatik C-H gerilim), 1767 (C=O gerilim, oksim ester), 1057 (C-O gerilim, oksim ester), 913 (N-O gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 5.86 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.64-7.99 (9H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.33 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 50.47 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 117.35 (3-floro-4-triflorometilfenil C<sup>2</sup>), 120.00 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 121.89 (1C; 4-CF<sub>3</sub>), 123.05 (1C; -CF<sub>3</sub>), 123.73 (3-floro-4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 125.50-125.71 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.61 (2C; 3-floro-4-triflorometilfenil C<sup>5,6</sup>), 129.03 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.63 (1C; 3-floro-4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 131.05 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 133.21 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 134.555 (*J*=8.25 Hz, 1C; 3-floro-4-triflorometilfenil C<sup>3</sup>), 136.57 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 160.15 (1C; -C=N), 161.78 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

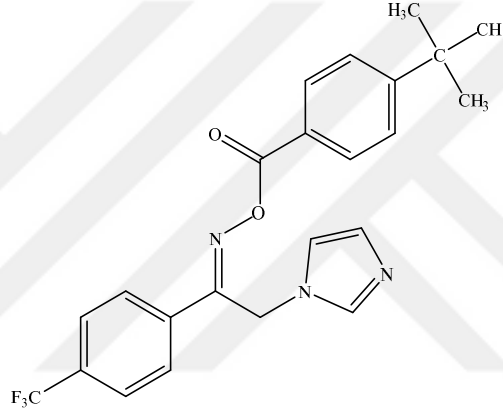
Kütle spektrumunda (m/z); 482 [M+Na]<sup>+</sup>, 460 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 270 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 459.32 (I)

C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 2/3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 515.94 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	52.30	2.63	9.15
Hesaplanan(II)	48.11	2.60	8.14
Bulunan	47.94	2.719	8.323

**1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-4-ter-bütilbenzoil oksim (Bileşik 17)**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.312 ml (1.5 mmol) 4-ter-bütilbenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle çöktürülüp aseton ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 189-190 °C, verim 0.127 g (% 30.38)'dir.

IR spektrumunda (ATR), 3121, 3057 (aromatik C-H gerilim), 2965, 2909 (alifatik C-H gerilim), 1745 (C=O gerilim, oksim ester), 1048 (C-O gerilim, oksim ester), 919 (N-O gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 1.34 (9H; s; -CH<sub>3</sub>), 6.12 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.62-8.10 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.34 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 30.72 (3C; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.97 (1C; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.91 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.34 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.61 (1C; -CF<sub>3</sub>), 124.78 (2C; 4-ter-bütilfenil C<sup>3,5</sup>), 125.55-125.89 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.80 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 129.86 (2C; 4-ter-bütilfenil C<sup>2,6</sup>), 130.67 (1C; 4-ter-bütilfenil

C<sup>1</sup>), 135.02 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.29 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 157.43 (1C; 4-*ter*-bütülfenil C<sup>4</sup>), 159.84 (1C; -C=N), 162.15 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

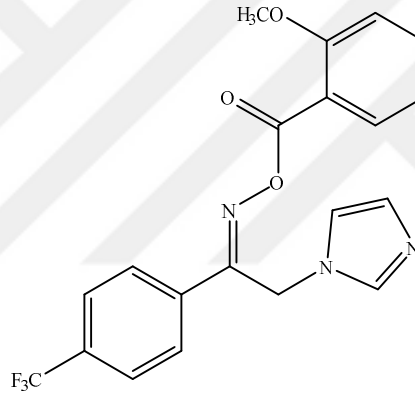
Kütle spektrumunda (m/z); 452 [M+Na]<sup>+</sup>, 430 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 252 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 429.44 (I)

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 3/4CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 493.14 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	64.33	5.16	9.78
Hesaplanan(II)	53.86	4.58	7.74
Bulunan	53.66	4.804	7.93

**1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon O-2-metoksibenzoil oksim (Bileşik 18)**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.149 ml (1 mmol) 2-metoksibenzoil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 174-5 °C, verim 0.103 g (% 42.61)'dir.

IR spektrumunda (ATR), 3120, 3058 (aromatik C-H gerilim), 2912 (alifatik C-H gerilim), 1754 (C=O gerilim, oksim ester), 1109 (C-O gerilim), 1013 (C-O gerilim, oksim ester), 921 (N-O gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 3.88 (3H; s; -OCH<sub>3</sub>), 5.95 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.10-7.98 (10H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.26 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 44.99 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 56.06 (1C; -OCH<sub>3</sub>), 112.82 (1C; 2-metoksifenil C<sup>1</sup>), 117.08 (1C; 2-metoksifenil C<sup>3</sup>), 120.39 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 120.44 (1C; 2-metoksifenil C<sup>5</sup>), 122.47 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.66-125.71

(4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.75 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.67 (1C; 2-metoksifenil C<sup>6</sup>), 131.10 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 131.54 (1C; 2-metoksifenil C<sup>4</sup>), 134.91 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.36 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 158.74 (1C; 2-metoksifenil C<sup>2</sup>), 159.54 (1C; -C=N), 162.17 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

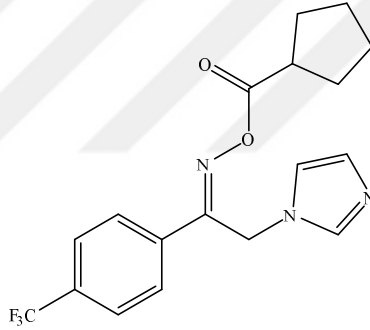
Kütle spektrumunda (m/z); 426 [M+Na]<sup>+</sup>, 404 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 252 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> M.A. 403.36 (I)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. 2/3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 459.98 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	59.55	4.00	10.42
Hesaplanan(II)	53.96	3.80	9.14
Bulunan	54.03	3.930	9.151

### 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-siklopentankarbonil oksim (Bileşik 19)



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.182 ml (1.5 mmol) siklopentankarbonil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 181°C, verim 0.070 g (% 34.36)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3118, 3076 (aromatik C-H gerilim), 2911 (alifatik C-H gerilim), 1768 (C=O gerilim, oksim ester), 1105 (C-O gerilim, oksim ester) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 1.60 (4H; m; -CH<sub>2</sub>), 1.73 (4H; q; -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.03 (1H; m; -CH), 5.87 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.60-7.97 (6H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.27 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 25.37 (2C; -CH<sub>2</sub>), 29.44 (2C; -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 41.86 (1C; -CH), 44.57 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.48 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.48 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.63-125.68 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.66 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.62 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 135.21 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.39 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 158.73 (1C; -C=N), 172.22 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

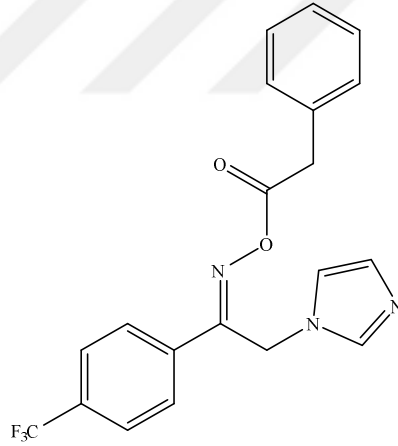
Kütle spektrumunda (m/z); 388 [M+Na]<sup>+</sup>, 366 ([M+H]<sup>+</sup>, %100) ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 365.36 (I)

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 3/5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 416.32 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	59.17	4.97	11.50
Hesaplanan(II)	46.60	4.24	8.29
Bulunan	46.97	4.507	8.38

### 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon *O*-2-fenilasetil oksim (Bileşik 20)



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.132 ml (1 mmol) 2-fenilasetil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, etil asetat ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 172-4 °C, verim 0.098 g (% 45.41)'dir.

IR spektrumunda (ATR), 3102, 3016 (aromatik C-H gerilim), 2917 (alifatik C-H gerilim), 1725 (C=O gerilim, oksim ester), 1125 (C-O gerilim, oksim ester), 926 (N-O gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ 3.68 (2H; s; -CH<sub>2</sub>), 5.76 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.00-8.24 (11H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.30 ppm'de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 38.78 (1C; -CH<sub>2</sub>), 50.38 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 119.79 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 123.00 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.41-126.97 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.26 (1C; fenil C<sup>4</sup>), 128.81 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 129.32-130.20 (4C; fenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 130.62 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 133.11 (1C; fenil C<sup>1</sup>), 136.41 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 138.85 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 159.95 (1C; -C=N), 167.75 (1C; -O-C=O) ppm'de pikler görülür.

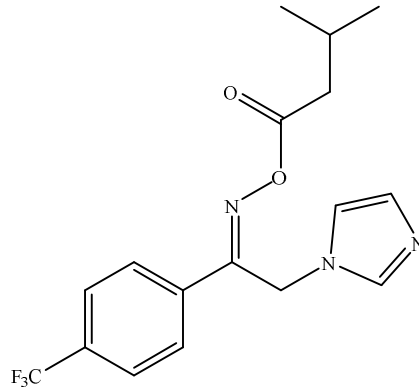
Kütle spektrumunda (m/z); 410 ([M+Na]<sup>+</sup>, %100), 366 [M+H]<sup>+</sup>, 104 ve 82'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 397.36 (I)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 3/4CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 461.06 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	62.01	4.16	10.85
Hesaplanan(II)	51.19	3.76	8.39
Bulunan	51.39	3.843	8.47

**1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon O-3-metilbütanoil oksim (Bileşik 21)**



269 mg (1 mmol) 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ve 0.183 ml (1.5 mmol) izovaleroil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, eterle çöktürülüp aseton ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime derecesi 173-4 °C, verim 0.048 g (% 24.38)'dır.

IR spektrumunda (ATR), 3120, 3075 (aromatik C-H gerilim), 2967, 2907 (alifatik C-H gerilim), 1772 (C=O gerilim, oksim ester), 1105 (C-O gerilim, oksim ester)  $\text{cm}^{-1}$ ’de pikler görülür.

$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  0.98 (6H; d; -CH-(CH<sub>3</sub>)), 2.09 (1H; m; -CH), 2.46 (2H; d; -CH<sub>2</sub>), 5.88 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 7.62-8.00 (6H; m; fenil halkası ve imidazol H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup> protonları), 9.34 ppm’de (1H; s; imidazol H<sup>2</sup> protonları) pikler görülür.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  22.06 (2C; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.00 (1C; -CH), 40.60 (1C; -CH<sub>2</sub>), 44.55 (1C; -CH<sub>2</sub>-N), 120.25 (1C; imidazol C<sup>5</sup>), 122.54 (1C; -CF<sub>3</sub>), 125.63-126.98 (4C; 4-triflorometilfenil C<sup>2,3,5,6</sup>), 128.69 (1C; imidazol C<sup>4</sup>), 130.65 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>4</sup>), 135.17 (1C; 4-triflorometilfenil C<sup>1</sup>), 136.38 (1C; imidazol C<sup>2</sup>), 158.57 (1C; -C=N), 168.76 (1C; -O-C=O) ppm’de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 376 ([M+Na]<sup>+</sup>, %100), 354 [M+H]<sup>+</sup>, 270 ve 82’de pikler görülür.

Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M.A. 353.35 (I)

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 2/3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> M.A. 409.97 (II)

	%C	%H	%N
Hesaplanan(I)	57.76	5.13	11.89
Hesaplanan(II)	51.76	4.75	10.25
Bulunan	52.12	4.652	10.59

## 4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

### 4.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

#### 4.2.1.1. Antifungal Aktivite Çalışmaları

Bileşik 1-21’nin antifungal aktiviteleri standart *Candida* suşlarına karşı MİK değerleri ölçülmüş olup, sonuçlar Tablo 4.1.’te özetlenmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol kullanılmıştır.



**Tablo 4.1.** Bileşik c, d ve 1-21'in standart *Candida* suşlarına karşı MİK değerleri (µg/mL)

Bileşik	R	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>
		ATCC 90028	ATCC 90018	ATCC 6258
<b>c</b>		256	256	512
<b>d</b>		256	256	256
<b>1</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	128	128	256
<b>2</b>	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64	128	256
<b>3</b>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	32	256
<b>4</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	32	64	256
<b>5</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	128	256
<b>6</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	128	128
<b>7</b>	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	256	256
<b>8</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	256	256
<b>9</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	128	256
<b>10</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64	128	256
<b>11</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	256	256
<b>12</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	32	128	256
<b>13</b>	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	128	256
<b>14</b>	3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	256	128
<b>15</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	256	128
<b>16</b>	3-F,4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	128	512	256
<b>17</b>	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64	256	512
<b>18</b>	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	128	128
<b>19</b>	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	32	128	256
<b>20</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	512	256	512
<b>21</b>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	128	128	256
	Flukonazol	0.5	0.25	32

#### 4.2.1.2. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları

Bileşik c, d ve 1-21'in antibakteriyel aktiviteleri standart bakteri suşlarına karşı MİK değerleri ölçülmüş olup, sonuçlar Tablo 4.2.'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.2.** Bileşik c, d ve 1-21'in standart bakteri suşlarına karşı MİK değerleri ( $\mu\text{g/mL}$ )

Bileşik	R	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>
		ATCC 29213	ATCC 27853	ATCC 29212	ATCC 25922
c		32	4	32	32
d		256	32	256	512
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	256	64	256	512
2	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	16	128	512
3	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	16	16	512	1024
4	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	32	128	512
5	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64	32	256	512
6	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	64	128	512
7	2,4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	32	128	512
8	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64	64	512	1024
9	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128	128	256	512
10	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	512	128	256	
11	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	32	32	128	512
12	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	32	32	128	512
13	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	32	32	128	512
14	3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	512	128	256	1024
15	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	512	512	256	512
16	3-F,4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	128	64	512	512
17	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	4	512	1024
18	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	256	32	256	512
19	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	16	16	64	512
20	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	256	128	256	512
21	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	32	128	128	512
	Gentamisin	0.12	0.5	16	0.5

#### 4.2.1. Sitotoksisite Çalışmaları

Bileşik c, d ve 1-21'in L929 (fare fibroblast hücre hattı) hücrelerinde ve SH-SY5Y hücre hatlarında yapılan sitotoksisite çalışmalarının sonuçları Tablo 4.3. ve Tablo 4.4.'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.3.** Bileşik c, d ve 1-21'in L929 hücre hattındaki yüzde canlılık bulguları ve IC<sub>50</sub> değerleri

	10 µM	25 µM	50 µM	100 µM	IC <sub>50</sub>
<b>c</b>	72.87	85.36	93.06	93.74	672.3
<b>d</b>	83.88	101.12	108.86	104.10	-
<b>1</b>	91.88	83.27	85.91	104.24	1442
<b>2</b>	103.29	101.95	100.97	103.20	-
<b>3</b>	103.11	104.02	98.71	99.42	-
<b>4</b>	105.19	103.99	96.30	88.48	1065
<b>5</b>	80.895	83.850	84.267	88.019	384.8
<b>6</b>	80.805	84.357	100.127	101.903	3119
<b>7</b>	88.780	88.345	108.048	106.670	-
<b>8</b>	87.529	78.793	86.152	86.478	366.3
<b>9</b>	102.429	104.803	99.239	88.037	1175
<b>10</b>	126.717	116.368	112.579	89.378	-
<b>11</b>	116.422	123.437	104.568	90.611	-
<b>12</b>	90.357	87.457	88.327	85.867	440.1
<b>13</b>	92.405	96.030	109.081	100.598	-
<b>14</b>	90.828	88.998	87.711	86.895	466.8
<b>15</b>	89.215	91.553	89.904	85.119	470.5
<b>16</b>	104.386	100.671	93.964	91.390	1126
<b>17</b>	101.631	104.749	87.892	94.762	1233
<b>18</b>	92.568	93.620	96.810	96.085	1557
<b>19</b>	81.131	72.902	76.799	74.352	175.5
<b>20</b>	91.990	90.021	75.672	72.272	212.9
<b>21</b>	70.183	70.437	69.437	67.930	116.7
<b>Vinkristin</b>	70.67	65.80	63.02	61.70	85.94

**Tablo 4.4.** Bileşik c, d ve 1-21'in SH-SY5Y hücre hattındaki yüzde canlılık bulguları ve IC<sub>50</sub> değerleri

	<b>10 µM</b>	<b>25 µM</b>	<b>50 µM</b>	<b>100 µM</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>
<b>c</b>	73.153	67.046	67.569	57.794	82.18
<b>d</b>	76.491	95.760	90.761	81.443	400.6
<b>1</b>	83.768	75.827	67.521	61.462	114.9
<b>2</b>	100.649	91.049	83.310	64.420	211.3
<b>3</b>	98.893	87.613	84.480	69.847	238.4
<b>4</b>	105.901	111.137	91.172	70.290	383.1
<b>5</b>	89.315	86.220	91.387	81.348	382.5
<b>6</b>	94.528	92.639	92.491	91.535	795.4
<b>7</b>	82.237	81.039	73.005	74.538	182.4
<b>8</b>	94.631	83.031	83.946	61.202	175.3
<b>9</b>	94.980	92.181	90.311	80.379	403.4
<b>10</b>	93.117	92.249	83.394	78.966	319.8
<b>11</b>	83.286	84.403	80.945	70.488	200.4
<b>12</b>	77.596	82.811	71.726	65.373	141.2
<b>13</b>	94.393	91.271	90.056	72.105	291.8
<b>14</b>	86.653	86.879	93.460	62.034	212.7
<b>15</b>	78.715	77.331	70.678	51.017	97.92
<b>16</b>	89.463	80.636	80.706	59.421	150.8
<b>17</b>	95.466	83.003	80.254	73.884	228.6
<b>18</b>	85.890	82.726	74.760	77.740	215.9
<b>19</b>	69.685	66.385	64.876	60.912	87.62
<b>20</b>	79.736	75.204	76.020	63.513	135.2
<b>21</b>	91.244	90.381	67.512	60.367	138.6
<b>Vinkristin</b>	50.599	48.271	43.534	36.859	25.52

## 5. TARTIŞMA

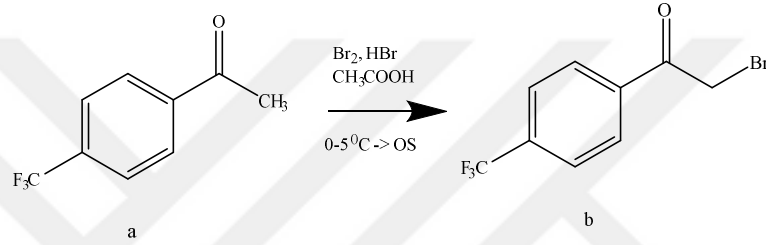
### 5.1. Kimyasal Çalışmalar

#### 5.1.1. Sentez Çalışmaları

##### 5.1.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

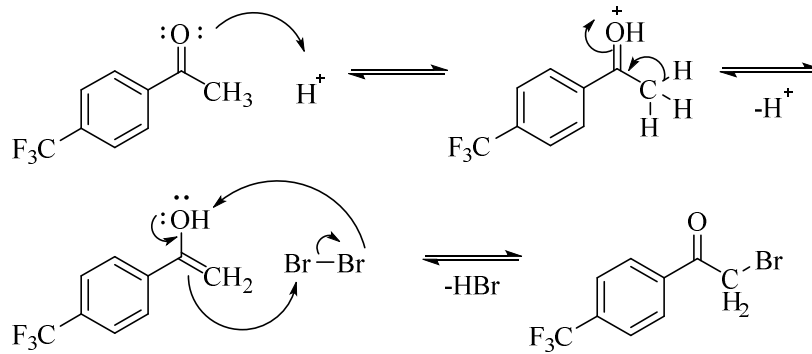
##### 2-Bromo-1-(4-triflorometilfenil)etanon (Bileşik b) Sentezi

Başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-bromo-1-(triflorometilfenil)etanon (bileşik b) asetik asitli ortamda, eser miktarda hidrobromik asit varlığında bromlanması literatüre uygun olarak yapılmıştır (Şekil 5.1.) (142). Bileşik % 82.85 verimle elde edilmiş, erime derecesi 53-57 °C olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.1. Bileşik b'nin sentezi.

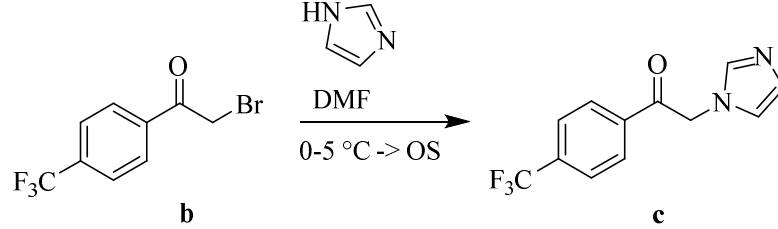
Ketonların asit katalizli bromlaması, karbonil grubunun oksijen atomunun protonlanması ile başlar (Şekil 5.2.). Oluşan ara formun deprotonizasyonu ile oluşan enol formu bromla reaksiyona girer. Reaksiyonun elektrofilik katım-eliminasyon mekanizmasına göre yürüdüğü düşünülmektedir.



Şekil 5.2. 1-(4-Triflorometilfenil)etanonun α konumundan bromlanma mekanizması.

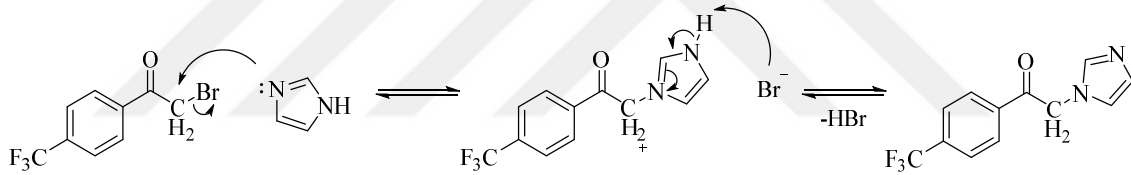
### 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)-etanon (Bileşik c) Sentezi

Bileşik c, literatüre uygun şekilde (153), imidazolün bileşik b ile DMF içindeki *N*-alkilasyon reaksiyonu sonucu % 69 verimle elde edilmiştir (Şekil 5.3.). Bileşiğin erime derecesi 129 °C'dir.



Şekil 5.3. Bileşik c'nin sentezi.

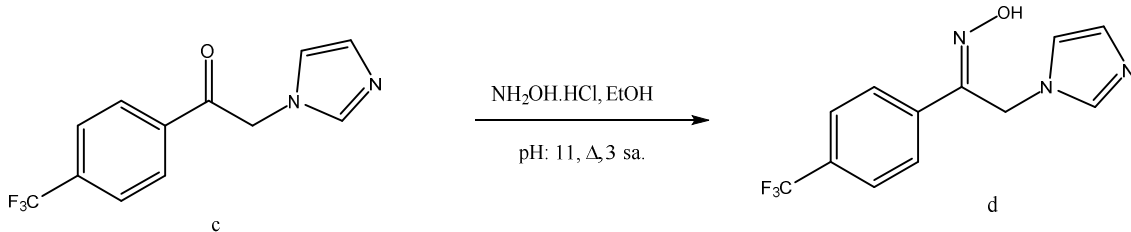
Reaksiyonda baz olarak imidazolün fazlası kullanılmıştır. Reaksiyonun S<sub>N</sub>2 mekanizması ile yürüdüğü düşünülmektedir (Şekil 5.4.). Sübsitütüsyon 3 numaralı konumdaki azot atomu tarafından başlatılmakta ve alkilasyon bu konumdan gerçekleşmektedir. Daha sonra çifte bağın diğer azot atomuna kayması ile ürün oluştuğu bildirilmektedir (219). Bileşiğin sentez mekanizması aşağıdaki gibi öngörülmektedir:



Şekil 5.4. Bileşik c'nin *N*-alkilasyon reaksiyonunun mekanizması.

### 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim (Bileşik d) Sentezi

Literatüre uygun şekilde sentezlenmiş olup, bileşiğin verimi % 74.88, erime derecesi 194-5 °C'dir (211).



Şekil 5.5. 1-(4-Triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol -1-il)etanon oksim sentezi.

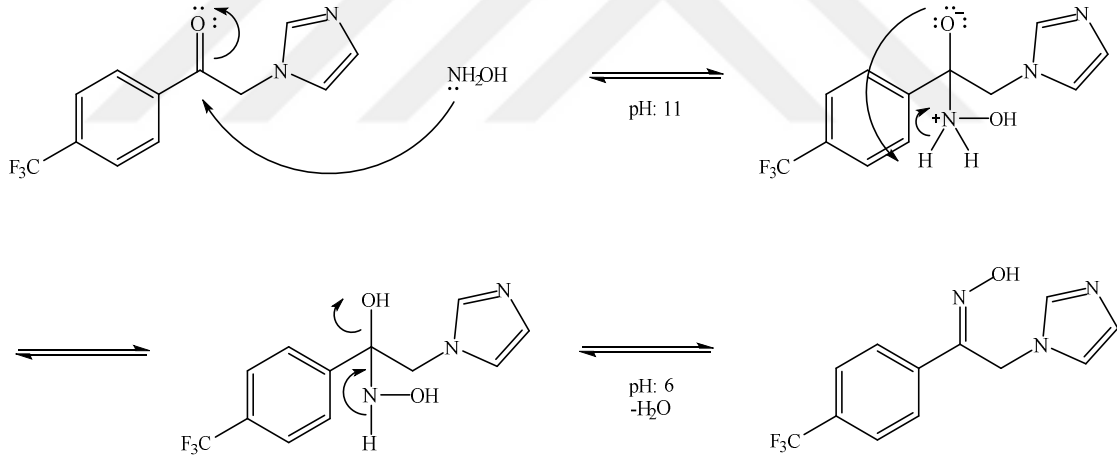
Oksim bileşiği mikrodalga sentez yöntemi kullanılarak da sentezlenmiştir. Reaksiyon 500W, 80 °C'de 8 dakikada tamamlanmıştır. 8 dk sonunda İTK ile kontrol edilip reaksiyon bitirilmiştir. Aynı miktarda başlangıç maddesi kullanılarak her iki

yöntemle elde edilen oksim için verim hesabı yapılmıştır. Bu yöntemle elde edilen bileşiğin verimi %85.12'dir. Mikrodalga sentez yöntemi ile reaksiyon süresinin kısalmasının yanında sonuç bileşiğin verimi de artmıştır (Tablo 5.1.).

**Table 5.1.** Mikrodalga ve konvansiyonel sentez yöntemi

Bileşik	Mikrodalga Methodu		Konvansiyonel Method	
	Zaman (dk.)	Verim (%)	Zaman (dk.)	Verim (%)
<b>4</b>	8	85.12	180	74.88

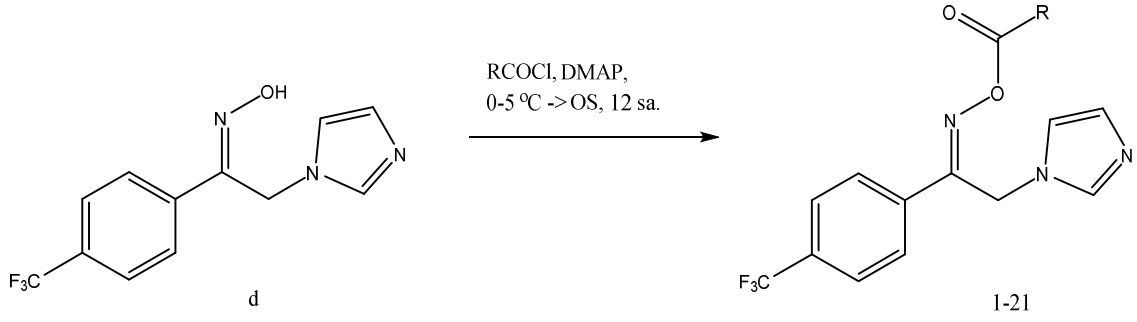
Reaksiyon nükleofilik katım-eliminasyon mekanizmasıyla yürümektedir. 15 N sodyum hidroksit çözeltisi ile pH 11'e ayarlanır ve bazik ortamda hidroksilamin nükleofil gücü artar. Nükleofil gücü artan hidroksilamin karbonil karbonuna hücum ederek katım tepkimesi oluşturur (Şekil 5.6.). Tepkime ortamının pH'sı 6 olana kadar asitlendirilir ve hidroksil protonlanır. Eliminasyon aşamasında su çıkışı ile karbon ve azot arasında çift bağ oluşur, oksim çöker (172).



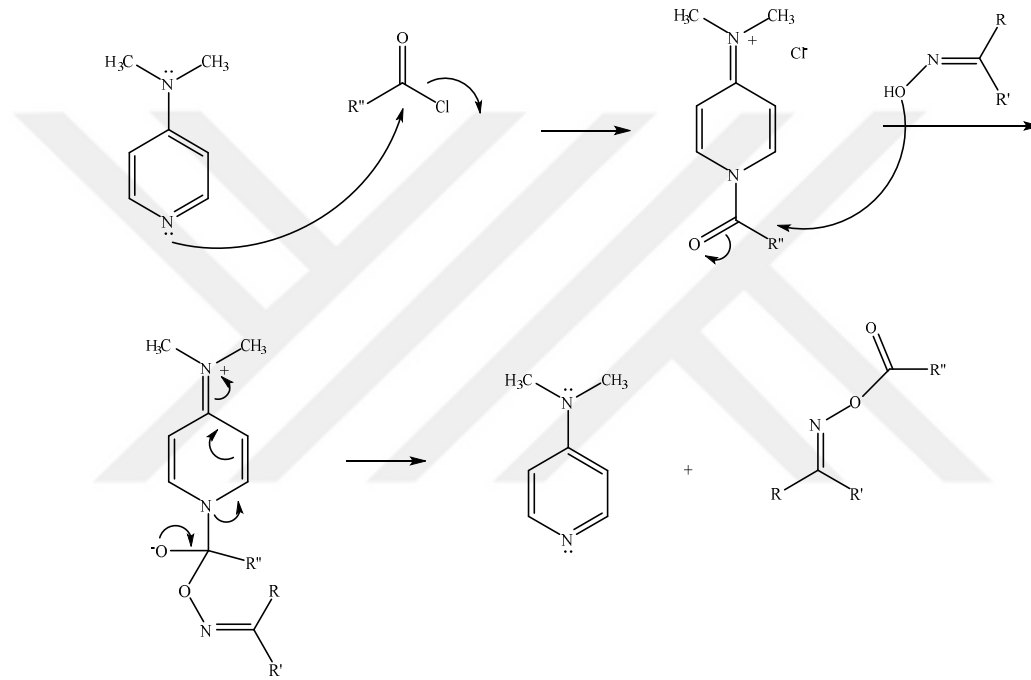
**Şekil 5.6.** 2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-(4-triflorometilfenil)etanon oksim sentezinin mekanizması.

### 5.1.1.2. Sonuç Bileşiklerin (Bileşik 1-21) Sentezi

Sonuç bileşikleri, genel sentez yönteminde belirtildiği gibi açıl halojenürlerle olan reaksiyon sonucu elde edilmiştir (Şekil 5.7.). Bu amaçla uygun oksim, açıl türevleri ve açıl transfer ajanı olan DMAP varlığında kuru diklorometan içerisinde reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon ortamı uçurulup, eterde katılaştırılmıştır. Sonrasında uygun çözücülerle saflaştırılmıştır.



**Şekil 5.7.** Sonuç bileşiklerinin sentezi (1-21).



**Şekil 5.8.** DMAP katalizleme mekanizması.

Reaksiyon başlangıcında oksim türevleri diklorometan içerisinde kısmen süspande haldedir ve reaksiyon ilerledikçe oluşan oksim ester türevleri diklorometan içerisinde çözünür. Süspande haldeki oksim türevi azalır, yaklaşık 12 saat süren reaksiyon sonucu, ince tabaka kromatografisi ile reaksiyonun bittiği tespit edildikten sonra, uygun çözücülerle katılaştırılır.

Asetil klorür, propiyonil klorür, bütiril klorür, valeroil klorür ve sikloheksankarbonil klorür ile 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim, DMAP varlığında reaksiyona girmiştir. 12 saat sonunda reaksiyonların bittiği İTK ile tespit edildikten sonra reaksiyon sonlandırılmıştır. Ancak sonuç ürünleri, bileşikleri saflaştırma aşamasında kullanılan çözücüler, moleküler sieve ile



kurutulmasına rağmen parçalanıp tekrar başlangıç maddesi olan oksim bileşiğine dönüşmüştür.

Oksim ester türevleri yapılarında karbon azot çifte bağı taşırlar, bu nedenle *E* ve *Z* izomerleri halinde bulunabilir. *E* ve *Z* izomerlerinin çeşitli faktörlere bağlı olarak birbirine dönüşebildiği bilinmektedir. Çözücünün polaritesi, ortamın pH'sı ve ısıtma gibi faktörlere bağlı olarak, izomerlerin birbirlerine dönüştüklerini gösteren çok sayıda literatür mevcuttur (210, 220, 221). Tez kapsamında elde edilen bileşikler İTK'da tek leke halinde izole edilmişlerdir. Ancak NMR analizi sonucu Bileşik 1, 4, 7, 9 ve 13' ün izomer karışımı halinde olduğu belirlenmiştir (Tablo 5.2.). Bu durum, bu bileşiklerin NMR çözücüsü içinde ve NMR spektrumlarının alındığı şartlarda birbirine dönüştüğünü düşündürmektedir. Diğer bileşiklerde -CH<sub>2</sub>-N protonlarının kimyasal kayma değerleri 6 ppm civarı görülmüştür ve bileşiklerin *Z* formunda olduğu düşünülmektedir.

**Table 5.2.** Her diastomerin -CH<sub>2</sub>-N protonlarının yoğunlukları ve kimyasal kaymaları

Bileşik	<i>E</i>		<i>Z</i>	
	Kimyasal Kayma (ppm)	Yoğunluk (%)	Kimyasal Kayma (ppm)	Yoğunluk (%)
1	5.77	9.90	6.20	90.10
2	5.76	32.89	5.99	67.11
7	5.80	31.94	5.99	68.04
9	5.76	13.79	6.14	86.21
13	5.87	58.14	6.03	41.86

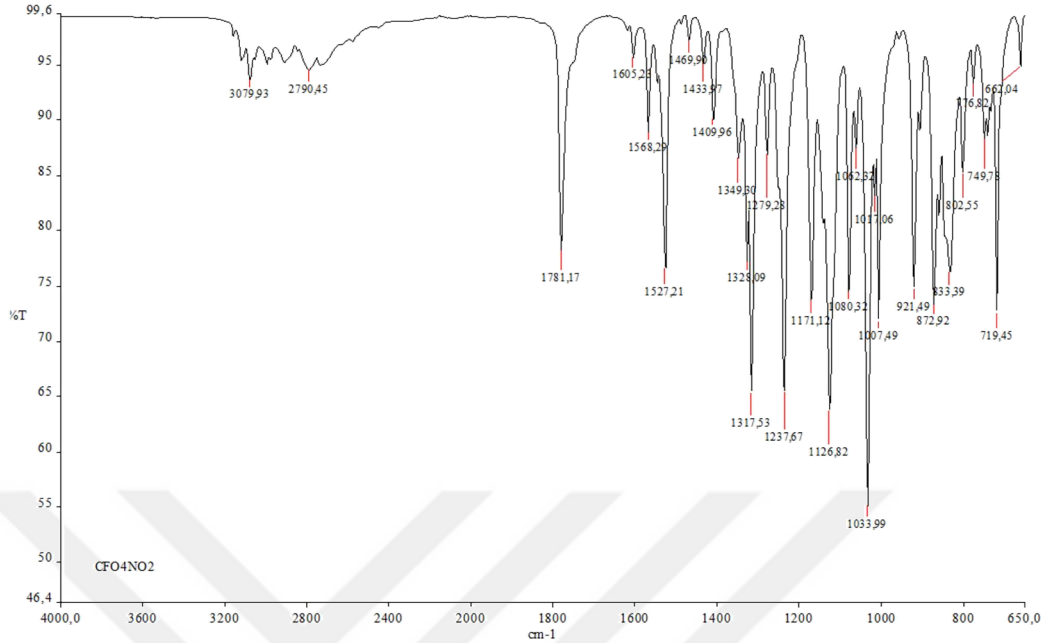
### 5.1.2. Sentez Edilen Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

Bileşik 1-21'nin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektroskopisi gibi spektral yöntemler ve eleman analizi verileri kullanılarak kanıtlanmıştır.

#### 5.1.2.1. IR Spektrumları

Oksim ester yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında, oksim yapısında görülen C-O gerilim titreşimi 1299-1078 cm<sup>-1</sup>, C=O gerilim titreşimi 1774-1722 cm<sup>-1</sup>, N-O gerilim titreşimleri 1000-900 cm<sup>-1</sup>'de görülmüştür. IR spektral verileri literatürle uygunluk içindedir (Şekil 5.9.) (209). Bileşiklerin IR spektrumlarında alifatik

gruplardan dolayı 2987-2908  $\text{cm}^{-1}$  arasında, aromatik gruplar nedeniyle de 3118-3010  $\text{cm}^{-1}$  arasında C-H gerilme titreşimlerine ait pikler görülmüştür (208, 222).



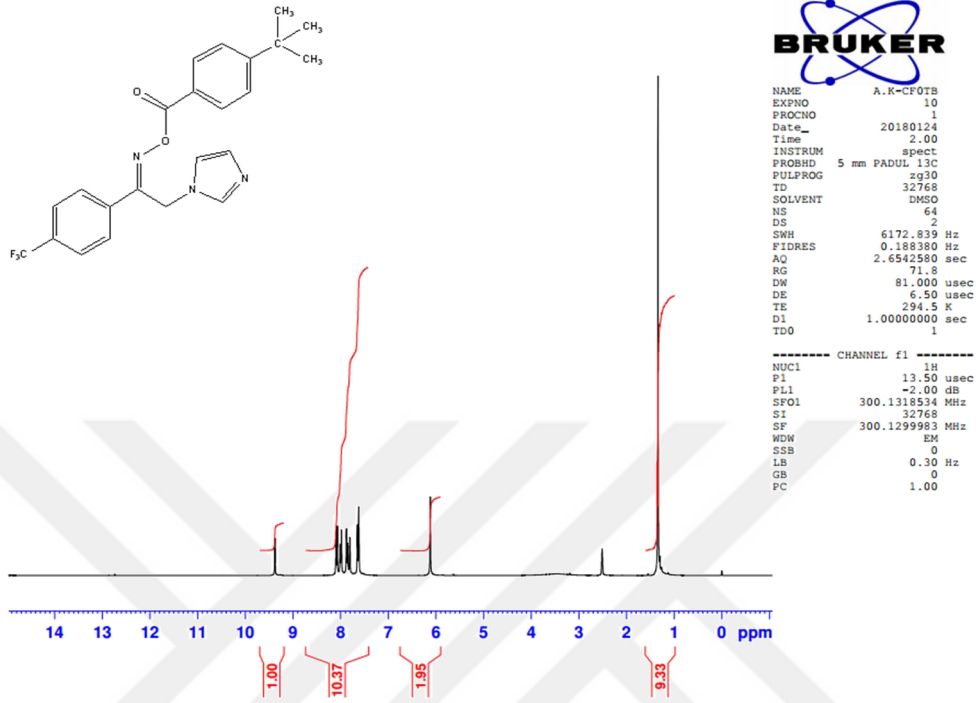
Şekil 5.9. Bileşik 9'un IR spektrumu.

### 5.1.2.2. $^1\text{H-NMR}$ Spektrumları

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda oksim protonuna (N-OH) ait pik 11-12 ppm civarında gözlenir. Sentezlenen sonuç bileşiklerin (bileşik 1-21)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, oksim piki (bileşik d) görülmemiştir. Ayrıca aromatik süstitüent taşıyan sonuç bileşiklerin spektrumlarında ise aromatik bölgedeki pik integralinin artmış olması oksim türevlerinin oksim ester türevlerine dönüştüğünü göstermektedir.

Bileşiklerin yapısında yer alan  $\text{CH}_2$  protonları imidazol ve oksim komşuluğunda anti perdeleme ve manyetik anizotropi etkisiyle 5.76-6.22 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Oksim kökünde yer alan 4-triflorometilbenzen grubuna ait protonlar *p*-disüstitüe benzenlere ait karakteristik iki dublet pik halinde gözlenmiştir. 3 ile 5 ve 2 ile 6. konumdaki hidrojenler kendi aralarında kimyasal ekivalandır. 1-Süstitüe-1*H*-imidazol protonlarının ppm değerlerine göre  $\text{H}^2 > \text{H}^4 > \text{H}^5$  sırasıyla gözlenmektedir (222). Literatür bilgilerine uyumlu olarak imidazol protonları triplet pikler halinde gözlenmiştir. İmidazol  $\text{H}^2$  protona ait pik 9.26-9.61 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir. Kuyruk kısmında alkil ve sikloalkil grubunun yer aldığı bileşik 19, 20 ve 21'in spektrumlarında alifatik bölgede gözlenen pikler literatüre uygundur. Özellikle bu kısımda karbonil grubuna komşu protonlar, bileşik 19'da 3.03, bileşik 21'de 2.46 ppm

ve bileşik 20’de aynı zamanda -CH<sub>2</sub> protonları fenil halkasına komşu olduğundan 3.68 ppm’de komşu protonlarla eşleşerek pik vermiştir. Bileşik 18’de benzen halkasına bağlı metoksi protonlarına ait pikler 3.88 ppm’de gözlenmiştir.



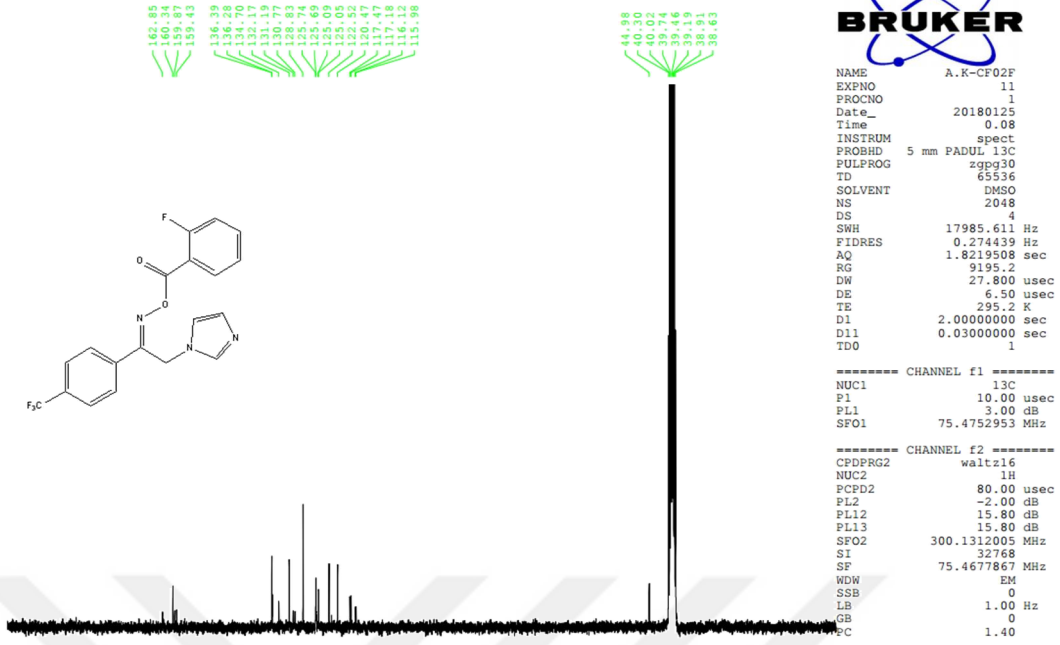
Şekil 5.10. Bileşik 17’nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

### 5.1.2.3. <sup>13</sup>C-NMR Spektrumları

Bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında gözlenen önemli piklerden biri olan ve oksim türevlerinde bulunmayan C=O pikleri 160.97-177.22 ppm aralığında gözlenmiştir. Karbonil grubuna bağlı kuyruk kısmı alkil ve sikloalkil yapısı olan bileşikler 19-21’de bu pik sırasıyla 177.22, 167.75, 168.76 şeklinde daha aşağı alana kaymıştır. C=N karbonuna ait pik ise 159.54-161.73 ppm’de gözlenmiştir.

Oksim fonksiyonel grubu ile azol halkası arasında kalan -CH<sub>2</sub> karbonuna ait pikler 44-50 ppm arasında gözlenmiştir. Literatürde 1-süstitüe-1H-imidazol yapısındaki bileşiklerin imidazol karbonlarına ait piklerin ppm değerlerinin C<sup>2</sup> > C<sup>4</sup> > C<sup>5</sup> sırasıyla gözlendiği bildirilmiştir (223). Sonuç bileşiklerin spektrumlarında bu karbonlara ait pikler literatür verileriyle uyumlu olarak sırasıyla 136; 128-129 ve 119-120 ppm civarında gözlenmiştir. 4-triflorometilbenzene ait C<sup>1</sup> ve C<sup>4</sup> karbonlarına ait pikler sırasıyla 133-135, 130-132 ppm aralığında gözlenmiştir. Bileşik 2, 3, 17-21’e ait spektrumlarda alifatik pikler gözlenmiştir. Bileşik 10-12 taşıdıkları flor atomundan dolayı *J* değerleri sırasıyla 33, 3, 8.25 Hz’dir.

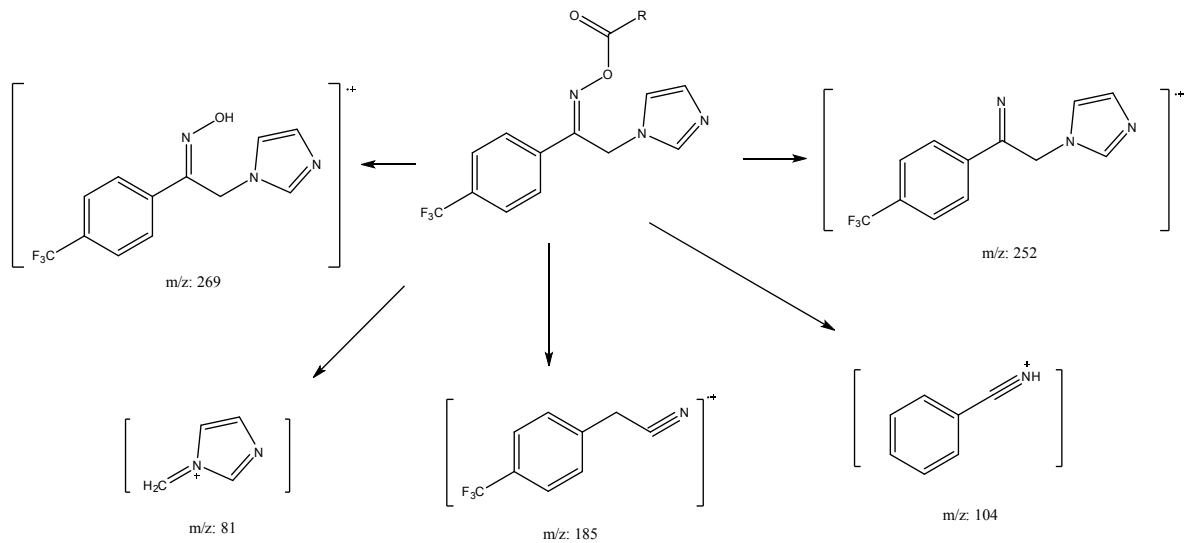
CF02F\_13C\_Decoupled



Şekil 5.11. Bileşik 10'un <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.

#### 5.1.2.4. Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde çoğunlukla  $[M+H]^+$  piklerinin temel pik (%100) olduğu görülmüştür. Klor süstitüenti taşıyan bileşik 4-7'de  $[M+2+Na]^+$  ve  $[M+2+H]^+$  izotop pikleri gözlenmiştir.



Şekil 5.12. Sonuç bileşiklerinin bazı kütle parçalanma pikleri.

## 5.2. Biyolojik Aktivite

Bu çalışma kapsamında başlangıç bileşiklerinden c, d ve 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ester yapısında 21 yeni bileşik sentez edilerek antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri test edilmiştir. Bileşikler flukonazol, mikonazol gibi prototip antifungal azollerde yapılan moleküler modifikasyonlar ile tasarlanmıştır. Bileşiklerde azol grubu olarak 1*H*-imidazol, aril grubu olarak 4-triflorometilbenzen seçilmiştir.

Sentezi yapılan bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında kesin ve çabuk sonuç vermesi, çalışma kolaylığı ve ekonomik olması nedeniyle mikrodilüsyon yöntemi kullanılmış ve CLSI ilkelerine uyulmuştur. Tarama testleri sırasında standart bileşiklerden antibakteriyel aktivite için gentamisin, antifungal aktivite için flukonazol kullanılmıştır ve kullanılan besiyeri ve çözücünün kontrolleri yapılmıştır. *In vitro* sitotoksite çalışmaları İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

### 5.2.1. Antimikrobiyal Aktivite

#### 5.2.1.1. Antifungal Aktivite

Standart mantar suşlarına karşı elde edilen MİK değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Buna göre, test edilen bileşikler, *C. albicans*'a karşı daha düşük konsantrasyonlarda aktivite göstermiştir. Antifungal etki açısından en etkili bileşikler: bileşik 3, 12, 19 ve sonrasında bileşik 2, 3, 10 ve 17 olmuştur. *C. albicans*'a karşı üç bileşiğin (bileşik 3, 12, 19) MİK değeri 32 µg/mL, dört bileşiğin (bileşik 2, 3, 10, 17) MİK değeri ise 64 µg/mL bulunmuştur. *C. parapsilosis*'e karşı bileşik 3'ün MİK değeri 32 µg/mL ve bileşik 4'ün MİK değeri 64 µg/mL bulunmuştur.

Aromatik halkada -CF<sub>3</sub> taşıyan süstitüentler beklenenin aksine en aktif bileşikler değildir. Bu kısımda aromatik yapı içeren türevlerde anlamlı bir yapı etki ilişkisi kurulamamakla birlikte, sonuç bileşikler içinde en iyi aktivite kuyruk kısmında benzen üzerinde orto konumunda klor süstitüenti taşıyan bileşik 4'te görülmüştür. Kuyruk kısmında aromatik halkaya -o konumdan bağlı süstitüentlerde ve alkil gruplarında aktivite daha iyi görülmüştür.

### 5.2.1.2. Antibakteriyel Aktivite

Standart bakterilere karşı elde edilen MİK değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Buna göre başlangıç maddeleri olan bileşik 3’te aktivite gözlenirken, bileşik 4’te aktivite gözlenmemiştir.

En yüksek aktivite 4 µg/mL ile *S. aureus*'a karşı bileşik 17’de gözlenmiştir. Bileşik 3 ve 19’un *S. aureus*’a karşı MİK değeri 16 µg/mL, bileşik c, 11-13 ve 21’in *S. aureus*'a karşı MİK değeri 32 µg/mL ve bileşik 5 ile 8’in *S. aureus*'a karşı MİK değeri ise 64 µg/mL bulunmuştur.

*P. aeruginosa*’ya karşı en aktif bileşikler 4 µg/mL MİK değeri ile bileşik c ve 17’dir. Bileşik 2, 3 ve 19’un *P. aeruginosa*’ya karşı 16 µg/mL MİK değeri, Bileşik 4, 5, 7, 11-13 ve 18’in *P. aeruginosa*’ya karşı MİK değeri 32 µg/mL ve bileşik 1, 6, 8, 16 ve 21’in *P. aeruginosa*’ya karşı MİK değeri ise 64 µg/mL’ dir.

*E. faecalis*'e karşı en aktif bileşikler 32 µg/mL MİK değeri ile bileşik c, 64 µg/mL MİK değeri ile bileşik 19’dur.

*E. coli*'ye karşı en aktif bileşik ise 32 µg/mL MİK değeri ile bileşik c’dir.

Kuyruk kısmında benzene *p*- konumundan bağlı süstitüenler aktiviteyi en çok artıran grup olmuştur. *p*- konumundan bağlı -metil ve -tersiyer bütül grubu taşıyan bileşiklerde en iyi aktivite görülmüştür.

Kuyruk kısmına bağlı alkil bileşiklerinde ise siklopentil halkası en iyi aktivite gösteren grup olmuştur.

Benzene meta konumundan bağlı süstitüent taşıyan bileşikler, orto konumuna bağlı süstitüent taşıyan bileşiklerden daha iyi etki göstermiştir.

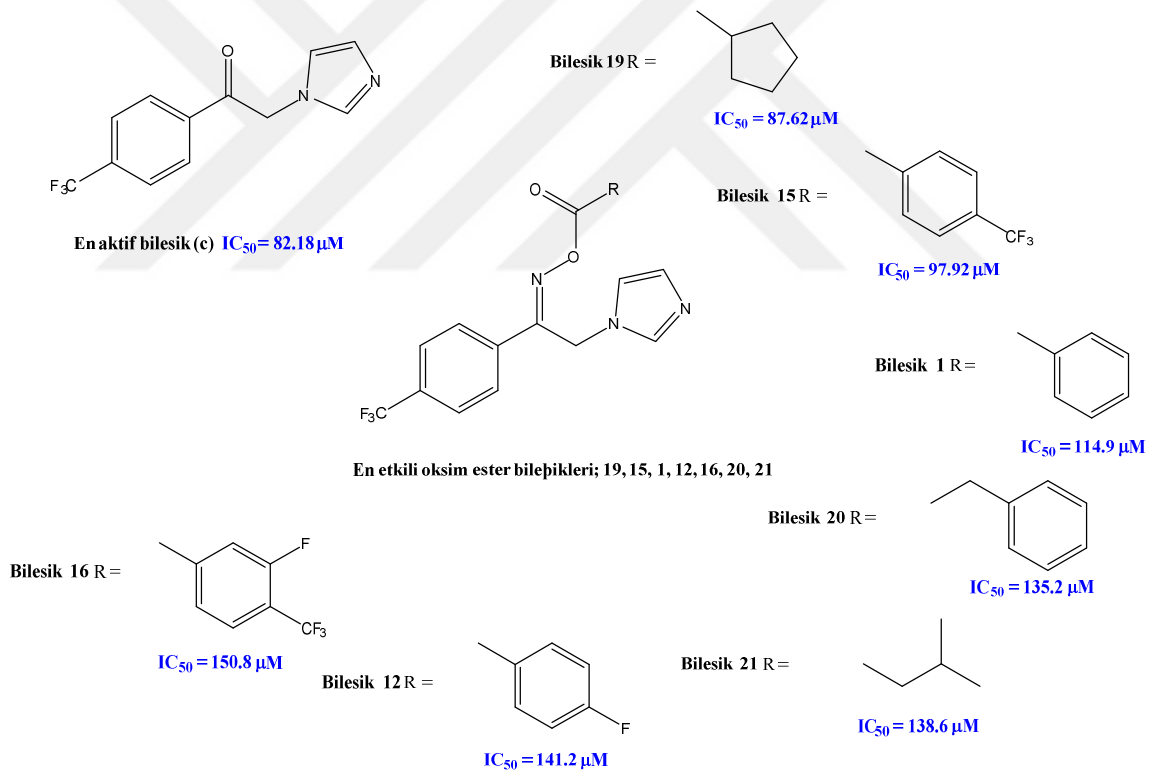
Genel olarak bakıldığında ise benzene bağlı metil süstitüenlerinden sonra, *o*-, *m*-, *p*- konumundan bağlı flor taşıyan bileşikler daha iyi etki göstermiştir.

### 5.2.2. Antikanser Aktivite

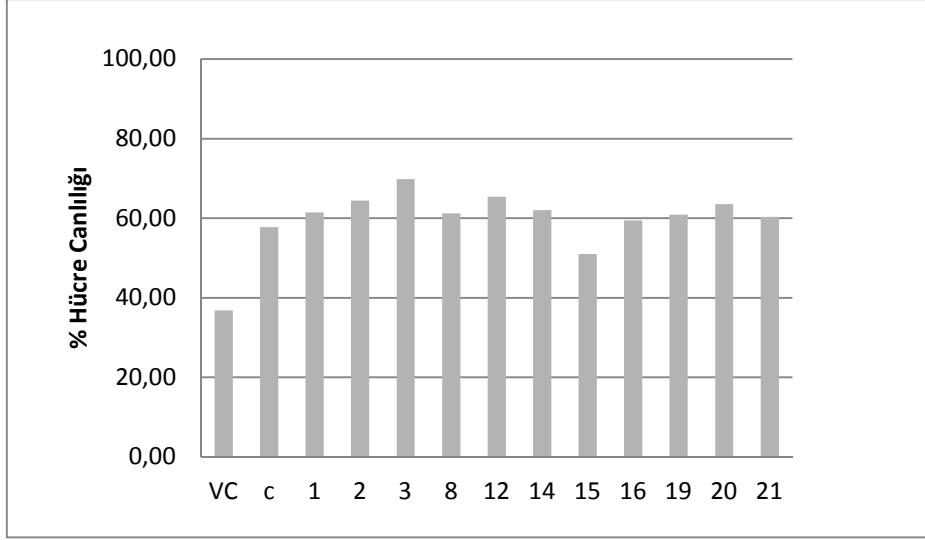
Sentezlenen bileşiklerin SH-SY5Y hücre hattına karşı etkili olduğu bulunmuştur (Tablo 4.4.). L929 fibroblast hücre hattına karşı bileşikler 10, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonlarda doz artışına rağmen önemli bir toksik etki göstermemiştir (Tablo 4.3.). Bileşiklerin 10, 25, 50 ve 100 µM farklı konsantrasyonlarda % hücre canlılığı belirlenmiştir.

Keton yapısında olan bileşik c (IC<sub>50</sub>=82.18 µM), oksim yapısında olan bileşik d’ye göre daha etkili bulunmuştur ve tüm bileşikler içinde en iyi aktivite gösteren bileşiktir.

Sonuç ürünlerinden en iyi aktivite 87.62  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değeri ile siklopentil halkası taşıyan bileşik 19'da görülmüştür. Diğer en etkili bileşik kuyruk kısmında benzene *p*-konumundan  $-\text{CF}_3$  bağlı olan bileşik 15'tir ve kanserli hücrelerin yaklaşık % 50'sini 100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda öldürmüştür ( $\text{IC}_{50}=97.92 \mu\text{M}$ ). Flor süstitüenti taşıyan bileşik 10-12 ve triflorometil süstitüenti taşıyan bileşik 13-15'in aktivite sonuçları incelendiğinde süstitüenlerin konumuna bağlı olarak *p*- > *m*- > *o*- şeklinde aktivitelerinin arttığı gözlenmiştir. Kuyruk kısmında alkil ve arilalkil grubu taşıyan bileşiklerde aktivitenin daha iyi olduğu görülmüştür (Bileşik 19-21) (Şekil 5.14.). 100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda en etkili bileşikler 51.017, 57.794, 59.421, 60.367, 60.912, 61.202, 61.462, 62.034, 63.513, 64.420, 65.373, 69.847 % hücre canlılığı değerleri ile sırasıyla bileşik 15, c, 16, 21, 19, 8, 1, 14, 20, 2, 12 ve 3'tür ve yaklaşık kanserli hücrelerin % 40-50'sini öldürmüşlerdir (Şekil 5.15.).



Şekil 5.13. En etkili bileşikler



Şekil 5.14. 100 µM konsatrasyonda en etkili bileşiklerin % hücre canlılığı



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında antifungal, antibakteriyel ve sitotoksik aktivite göstermesi beklenen, azol antifungallerin yapısal modifikasyonu ile tasarladığımız 1-(4-triflorometilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksimin çeşitli açıl halojenürlerle ester türevlerinin sentezi yapılmıştır. Azol antifungallerin yapısı dikkate alınarak bileşiklerin azol kısmına imidazol; kuyruk kısmına çeşitli alkil, aril ve arilalkil sübstitüentleri getirilerek antifungal ve antibakteriyel etki göstermesi beklenen türevlerin tasarımı yapılmıştır. Ayrıca imidazol türevi bazı bileşiklerin antikanser etki göstermesi nedeniyle, bileşiklerin sitotoksik etkileri tayin edilmiştir. Bileşiklerin kuyruk kısımlarında yapılan modifikasyonların aktivite üzerine etkileri incelenmiştir.

Bileşiklerin antibakteriyel aktivite sonuçları değerlendirildiğinde, bileşiklerin Gram (+) bakterilere karşı, Gram (-) bakterilerden daha iyi aktivite gösterdiği görülmüştür. En iyi antibakteriyel aktivite, kuyruk kısmında benzene *p*- konumundan -*ter* bütül bağlı bileşik 17'de görülmüştür. Bileşiklerin tümü *Candida* türü funguslara karşı standart bileşik olarak kullanılan flukonazolden daha iyi aktivite göstermemişlerdir. Bu nedenle antifungal aktivite sonuçları ile bu bileşiklerde kuyruk kısmını oluşturan grupların yapısal özellikleri arasında yapı-etki ilişkisi kurulamamıştır.

Sentezlenen bileşikler L929 (fare fibroblast) sağlıklı hücre hatlarına karşı önemli sitotoksik etkiler göstermemiştir. SH-SY5Y hücre hatlarına etkili bulunan bileşiklerin nöroblastom potansiyel etkili bileşiklerdir.

Çalışmamızın bundan sonraki aşamalarında öncelikli olarak oksim ester grubunun değiştirilmesi düşünülmektedir. Ester grubunun hidrolize yatkın bir grup olması nedeniyle, bileşikler antifungal aktivite sonuçlarına göre genellikle inaktif olan oksim türevlerine dönüştüğü düşünülmektedir. Bu nedenle daha stabil olan oksim eter türevlerinin veya alkol ester türevlerinin tercih edilmesi düşünülmektedir. Bileşiklerin SH-SY5Y hücre hatlarındaki aktivitelerine bakıldığında, daha etkili olabilecek bileşiklerin tasarlanması düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. 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.
2. Georgopapadakou NH, Tkacz JS. The fungal cell wall as a drug target. *Trends Microbiol* 1995, 3(3): 98-104.
3. Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, Gadhwe S. The biology and chemistry of antifungal agents: A review (vol 20, pg 5678, 2012). *Bioorgan Med Chem* 2013, 21(5): 1367-.
4. Garibotto FM, Garro AD, Masman MF, Rodriguez AM, Luiten PGM, Raimondi M, Zacchino SA, Somlai C, Penke B, Enriz RD. New small-size peptides possessing antifungal activity. *Bioorgan Med Chem* 2010, 18(1): 158-67.
5. Mehta SK, Stevens DA, Mishra SK, Feroze F, Pierson DL. Distribution of *Candida albicans* genotypes among family members. *Diagn Micr Infec Dis* 1999, 34(1): 19-25.
6. de Pauw BE, Picazo JJ. Present situation in the treatment of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Ag* 2008, 32: S167-S71.
7. McCullough MJ, Ross BC, Reade PC. *Candida albicans*: A review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. *Int J Oral Max Surg* 1996, 25(2): 136-44.
8. Hoyer LL. The ALS gene family of *Candida albicans*. *Trends Microbiol* 2001, 9(4): 176-80.
9. Tournu H, Serneels J, Van Dijck P. Fungal pathogens research: Novel and improved molecular approaches for the discovery of antifungal drug targets. *Curr Drug Targets* 2005, 6(8): 909-22.
10. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002, 50(4): 243-60.
11. Swinne D, Watelle M, Suetens C, Mertens K, Fonteyne PA, Nolard N. A one-year survey of candidemia in Belgium in 2002. *Epidemiol Infect* 2004, 132(6): 1175-80.

12. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case - Fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001, 32(3): 358-66.
13. Pianalto K, Alspaugh J. New Horizons in Antifungal Therapy. *Journal of Fungi* 2016, 2(4): 26.
14. Perfect JR. "Is there an emerging need for new antifungals?". *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2016, 21(2): 129-31.
15. Campoy S, Adrio JL. Antifungals. *Biochem Pharmacol* 2017, 133: 86-96.
16. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007, 20(1): 133-+.
17. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005, 56 Suppl 1: i5-i11.
18. Shapiro RS, Robbins N, Cowen LE. Regulatory Circuitry Governing Fungal Development, Drug Resistance, and Disease. *Microbiol Mol Biol R* 2011, 75(2): 213-67.
19. Robbins N, Wright GD, Cowen LE. Antifungal Drugs: The Current Armamentarium and Development of New Agents. *Microbiol Spectr* 2016, 4(5).
20. Parker JE, Merkamm M, Manning NJ, Pompon D, Kelly SL, Kelly DE. Differential azole antifungal efficacies contrasted using a *Saccharomyces cerevisiae* strain humanized for sterol 14 alpha-demethylase at the homologous locus. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52(10): 3597-603.
21. Kelly S, C Lamb D, E Kelly D. Cytochrome P450 biodiversity and biotechnology 2007. 1159-60 p.
22. 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: 334-42.
23. Karakurt A, Dalkara S, Ozalp M, Ozbey 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.
24. Karakurt A, Aytemir MD, Stables JP, Özalp M, Kaynak FB, Özbey S, Dalkara S. 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 Pharm* 2006, 339(9): 513-20.

25. Karakurt A, Ozalp M, Isik S, Stables JP, Dalkara S. Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives. *Bioorg Med Chem* 2010, 18(8): 2902-11.
26. Dogan IS, Sarac S, Sari S, Kart D, Essiz Gokhan S, Vural I, Dalkara S. New azole derivatives showing antimicrobial effects and their mechanism of antifungal activity by molecular modeling studies. *Eur J Med Chem* 2017, 130: 124-38.
27. Zhang L, Peng XM, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry. *Med Res Rev* 2014, 34(2): 340-437.
28. Neochoritis C, Tsoleridis CA, Stephanidou-Stephanatou J. 1-arylaminoimidazole-2-thiones as intermediates in the synthesis of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazines. *Tetrahedron* 2008, 64(16): 3527-33.
29. Alagöz A. 1-Aril-2-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)Etanon Türevi Yeni Bileşiklerin Sentezleri ve Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması [Doktora Tezi]. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2017.
30. Ding XL, Zhang HY, Qi L, Zhao BX, Lian S, Lv HS, Miao JY. Synthesis of novel pyrazole carboxamide derivatives and discovery of modulators for apoptosis or autophagy in A549 lung cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2009, 19(18): 5325-8.
31. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998, 26(4): 781-803.
32. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine* 1999, 78(2): 123-38.
33. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000, 30(4): 662-78.
34. Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections. *Int J Microbiol* 2012, 2012.
35. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010, 16(5): 445-52.
36. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-

- ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011, 38(1): 65-9.
37. 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 Microbiol Rev* 2012, 36(2): 288-305.
  38. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microb Infect Dis* 2012, 73(1): 45-8.
  39. Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, Gadhwe S. The biology and chemistry of antifungal agents: a review. *Bioorg Med Chem* 2012, 20(19): 5678-98.
  40. Stiller RL, Bennett JE, Scholer HJ, Wall M, Polak A, Stevens DA. Correlation of Invitro Susceptibility Test-Results with In vivo Response - Flucytosine Therapy in a Systemic Candidiasis Model. *J Infect Dis* 1983, 147(6): 1070-7.
  41. Lepesheva GI, Waterman MR. Structural basis for conservation in the CYP51 family. *Bba-Proteins Proteom* 2011, 1814(1): 88-93.
  42. Woolley DW. Some New Aspects of the Relationship of Chemical Structure to Biological Activity. *Science* 1944, 100(2609): 579-83.
  43. Fromtling RA. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbiol Rev* 1988, 1(2): 187-217.
  44. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Fluconazole in Humans. *Rev Infect Dis* 1990, 12: S318-S26.
  45. Espinel-Ingroff A, Shadomy S, Gebhart RJ. In vitro studies with R 51,211 (itraconazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1984, 26(1): 5-9.
  46. Boogaerts MA, Maertens J, Van Der Geest R, Bosly A, Michaux JM, Van Hoof A, Cleeren M, Wostenborghs R, De Beule K. Pharmacokinetics and safety of a 7-day administration of intravenous itraconazole followed by a 14-day administration of itraconazole oral solution in patients with hematologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45(3): 981-5.
  47. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998, 18(2): 83-97.
  48. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: A New Triazole Antifungal. *Ann Pharmacother* 2000, 34(9): 1032-43.

49. Chiou CC, Groll AH, Walsh TJ. New drugs and novel targets for treatment of invasive fungal infections in patients with cancer. *Oncologist* 2000, 5(2): 120-35.
50. Peyton LR, Gallagher S, Hashemzadeh M. Triazole Antifungals: A Review. *Drug Today* 2015, 51(12): 705-18.
51. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011, 49(1): 396-9.
52. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55(2): 561-6.
53. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11(2): 382-402.
54. Lupetti A, Danesi R, Campa M, Del Tacca M, Kelly S. Molecular basis of resistance to azole antifungals. *Trends Mol Med* 2002, 8(2): 76-81.
55. Lamb D, Kelly D, Kelly S. Molecular aspects of azole antifungal action and resistance. *Drug Resistance Updates* 1999, 2(6): 390-402.
56. Abdel-Kader MS, Muharram MM. New microbial source of the antifungal allylamine "Terbinafine". *Saudi Pharm J* 2017, 25(3): 440-2.
57. 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.
58. Andes D. In vivo pharmacodynamics of antifungal drugs in treatment of candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47(4): 1179-86.
59. Katzung BG, Trevor AJ. Pharmacology: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006.
60. Hossain MA, Ghannoum MA. New investigational antifungal agents for treating invasive fungal infections. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2000, 9(8): 1797-813.

61. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemoth* 2002, 49: 31-6.
62. Lemke A, Kiderlen A, Kayser O. Amphotericin B. *Appl Microbiol Biot* 2005, 68(2): 151-62.
63. Akins RA. An update on antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans*. *Med Mycol* 2005, 43(4): 285-318.
64. Castelli MV, Butassi E, Monteiro MC, Svetaz LA, Vicente F, Zacchino SA. Novel antifungal agents: a patent review (2011 - present). *Expert Opin Ther Pat* 2014, 24(3): 323-38.
65. Onishi J, Meinz M, Thompson J, Curotto J, Dreikorn S, Rosenbach M, Douglas C, Abruzzo G, Flattery A, Kong L, Cabello A, Vicente F, Pelaez F, Diez MT, Martin I, Bills G, Giacobbe R, Dombrowski A, Schwartz R, Morris S, Harris G, Tsiouras A, Wilson K, Kurtz MB. Discovery of novel antifungal (1,3)-beta-D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Ch* 2000, 44(2): 368-77.
66. Zhao CM, Huang TT, Chen WQ, Deng ZX. Enhancement of the Diversity of Polyoxins by a Thymine-7-Hydroxylase Homolog outside the Polyoxin Biosynthesis Gene Cluster. *Appl Environ Microb* 2010, 76(21): 7343-7.
67. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000, 46(2): 171-9.
68. Polak A, Scholer HJ. Mode of Action of 5-Fluorocytosine and Mechanisms of Resistance. *Chemotherapy* 1975, 21(3-4): 113-30.
69. Konishi M, Nishio M, Saitoh K, Miyaki T, Oki T, Kawaguchi H. Cispentacin, a New Antifungal Antibiotic .1. Production, Isolation, Physicochemical Properties and Structure. *J Antibiot* 1989, 42(12): 1749-55.
70. Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Sarafandi AA, Sein T, Mickiene D, Bacher J, Groll AH, Walsh TJ. Efficacy of PLD-118, a novel inhibitor of *Candida* isoleucyl-tRNA synthetase, against experimental oropharyngeal and Esophageal candidiasis caused by fluconazole-resistant *C albicans*. *Antimicrob Agents Ch* 2004, 48(10): 3959-67.
71. Rock FL, Mao WM, Yaremchuk A, Tukalo M, Crepin T, Zhou HC, Zhang YK, Hernandez V, Akama T, Baker SJ, Plattner JJ, Shapiro L, Martinis SA, Benkovic SJ, Cusack S, Alley MRK. An antifungal agent inhibits an aminoacyl-

- tRNA synthetase by trapping tRNA in the editing site. *Science* 2007, 316(5832): 1759-61.
72. Liang H. Sordarin, an antifungal agent with a unique mode of action. *Beilstein J Org Chem* 2008, 4.
  73. Gupta AK, Versteeg SG. Tavaborole - a treatment for onychomycosis of the toenails. *Expert Rev Clin Phar* 2016, 9(9): 1145-52.
  74. Oxford AE, Raistrick H, Simonart P. Studies in the biochemistry of micro-organisms: Griseofulvin, C(17)H(17)O(6)Cl, a metabolic product of *Penicillium griseo-fulvum* Dierckx. *Biochem J* 1939, 33(2): 240-8.
  75. Cleveland DW, Sullivan KF. Molecular-Biology and Genetics of Tubulin. *Annu Rev Biochem* 1985, 54: 331-65.
  76. Von Döhren H. Antibiotics: Actions, origins, resistance, by C. Walsh. 2003. Washington, DC: ASM Press. 345 pp. \$99.95 (hardcover). *Protein Science : A Publication of the Protein Society* 2004, 13(11): 3059-60.
  77. Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology* 2008, 82(3): 171-9.
  78. Foye WO, Lemke TL, Williams DA. Foye's principles of medicinal chemistry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
  79. Lee B. Conformation of penicillin as a transition-state analog of the substrate of peptidoglycan transpeptidase. *J Mol Biol* 1971, 61(2): 463-9.
  80. Carter AP, Clemons WM, Brodersen DE, Morgan-Warren RJ, Wimberly BT, Ramakrishnan V. Functional insights from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interactions with antibiotics. *Nature* 2000, 407(6802): 340-8.
  81. Bermingham A, Derrick JP. The folic acid biosynthesis pathway in bacteria: evaluation of potential for antibacterial drug discovery. *Bioessays* 2002, 24(7): 637-48.
  82. Institute CaLS. Reference method for Broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 2008.
  83. Institute CaLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 2009.
  84. Jorgensen WL. Efficient Drug Lead Discovery and Optimization. *Acc Chem Res* 2009, 42(6): 724-33.



85. Velittin Grgn KH. Mikrobiyolojide sayım yöntemleri. *Gıda Teknolojisi Derneği* 1990.
86. Washington J. Antimicrobial susceptibility tests: Dilution and disc diffusion methods. 1995.
87. Lalitha MK. Manual on Antimicrobial Susceptibility Testing 2004. Available from: <https://tr.scribd.com/document/298552625/Manual-on-Antimicrobial-Susceptibility-Testing>.
88. Basu A, Jasu K, Jayaprakash V, Mishra N, Ojha P, Bhattacharya S. Development of CoMFA and CoMSIA models of cytotoxicity data of anti-HIV-1-phenylamino-1H-imidazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2009, 44(6): 2400-7.
89. Edwards TG, Koeller KJ, Slomczynska U, Fok K, Helmus M, Bashkin JK, Fisher C. HPV episome levels are potently decreased by pyrrole-imidazole polyamides. *Antivir Res* 2011, 91(2): 177-86.
90. Scior T, Domeyer DM, Cuanalo-Contreras K, Laufer SA. Pharmacophore Design of p38 alpha MAP Kinase Inhibitors with Either 2,4,5-Trisubstituted or 1,2,4,5-Tetrasubstituted Imidazole Scaffold. *Curr Med Chem* 2011, 18(10): 1526-39.
91. Zhang L, Peng XM, Damu GL, Geng RX, Zhou CH. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry. *Med Res Rev* 2014, 34(2): 340-437.
92. Assadieskandar A, Amini M, Salehi M, Sadeghian H, Alimardani M, Sakhteman A, Nadri H, Shafiee A. Synthesis and SAR study of 4,5-diaryl-1H-imidazole-2(3H)-thione derivatives, as potent 15-lipoxygenase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2012, 20(24): 7160-6.
93. Chu G-H, Le Bourdonnec B, Gu M, Ajello CW, Leister LK, Sellitto I, Cassel JA, Tuthill PA, O' Hare H, DeHaven RN, Dolle RE. Design and Synthesis of Imidazopyrimidine Derivatives as Potent iNOS Dimerization Inhibitors. *The Open Medicinal Chemistry Journal* 2009, 3: 8-13.
94. Gaonkar S, Rai K, Suchetha Shetty N. Microwave-assisted synthesis and evaluation of anti-inflammatory activity of new series of N -substituted 2-butyl-5-chloro-3 H -imidazole-4-carbaldehyde derivatives 2009. 221-30 p.
95. Hernandez P, Cabrera M, Lavaggi ML, Celano L, Tiscornia I, Rodrigues da Costa T, Thomson L, Bollati-Fogolin M, Miranda AL, Lima LM, Barreiro EJ, Gonzalez M, Cerecetto H. Discovery of new orally effective analgesic and anti-

- inflammatory hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives. *Bioorg Med Chem* 2012, 20(6): 2158-71.
96. Ucucu O, Karaburun NG, Isikdag I. Synthesis and analgesic activity of some 1-benzyl-2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazole derivatives. *Farmaco* 2001, 56(4): 285-90.
97. Gaba M, Singh D, Singh S, Sharma V, Gaba P. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 5-substituted-1-(phenylsulfonyl)-2-methylbenzimidazole derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur J Med Chem* 2010, 45(6): 2245-9.
98. Vijesh AM, Isloor AM, Telkar S, Peethambar SK, Rai S, Isloor N. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of some new pyrazole incorporated imidazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2011, 46(8): 3531-6.
99. Ramachandran R, Rani M, Senthana S, Jeong YT, Kabilan S. Synthesis, spectral, crystal structure and in vitro antimicrobial evaluation of imidazole/benzotriazole substituted piperidin-4-one derivatives. *Eur J Med Chem* 2011, 46(5): 1926-34.
100. Yang WC, Li J, Li J, Chen Q, Yang GF. Novel synthetic methods for N-cyano-1H-imidazole-4-carboxamides and their fungicidal activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2012, 22(3): 1455-8.
101. Lu X, Liu X, Wan B, Franzblau SG, Chen L, Zhou C, You Q. Synthesis and evaluation of anti-tubercular and antibacterial activities of new 4-(2,6-dichlorobenzyloxy)phenyl thiazole, oxazole and imidazole derivatives. Part 2. *Eur J Med Chem* 2012, 49: 164-71.
102. Jain AK, Ravichandran V, Sisodiya M, Agrawal RK. Synthesis and antibacterial evaluation of 2-substituted-4,5-diphenyl-N-alkyl imidazole derivatives. *Asian Pac J Trop Med* 2010, 3(6): 471-4.
103. Yang XD, Wan WC, Deng XY, Li Y, Yang LJ, Li L, Zhang HB. Design, synthesis and cytotoxic activities of novel hybrid compounds between 2-phenylbenzofuran and imidazole. *Bioorg Med Chem Lett* 2012, 22(8): 2726-9.
104. Alkahtani HM, Abbas AY, Wang S. Synthesis and biological evaluation of benzo[d]imidazole derivatives as potential anti-cancer agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2012, 22(3): 1317-21.
105. Özkay Y, Işıkdag İ, İncesu Z, Akalın G. Synthesis of 2-substituted-N-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl)phenyl]acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity. *Eur J Med Chem* 2010, 45(8): 3320-8.

106. Wang XQ, Liu LX, Li Y, Sun CJ, Chen W, Li L, Zhang HB, Yang XD. Design, synthesis and biological evaluation of novel hybrid compounds of imidazole scaffold-based 2-benzylbenzofuran as potent anticancer agents. *Eur J Med Chem* 2013, 62: 111-21.
107. Lee SH, Kim S, Yun MH, Lee YS, Cho SN, Oh T, Kim P. Synthesis and antitubercular activity of monocyclic nitroimidazoles: Insights from econazole. *Bioorgan Med Chem Lett* 2011, 21(5): 1515-8.
108. Alegaon SG, Alagawadi KR, Sonkusare PV, Chaudhary SM, Dadwe DH, Shah AS. Novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole carrying rhodanine-3-acetic acid as potential antitubercular agents. *Bioorgan Med Chem Lett* 2012, 22(5): 1917-21.
109. Fassihi A, Andpour Z, Delbari N, Saghaie L, Memarian HR, Sabet R, Alborzi A, Miri R, Pourabbas B, Mardaneh J, Mousavi P, Moeinifard B, Sadeghi-Aliabadi H. Synthesis and antitubercular activity of novel 4-substituted imidazolyl-2,6-dimethyl-N-3,N-5-bisaryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides. *Eur J Med Chem* 2009, 44(8): 3253-8.
110. Zampieri D, Mamolo MG, Laurini E, Scialino G, Banfi E, Vio L. Antifungal and antimycobacterial activity of 1-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazole derivatives. *Bioorgan Med Chem* 2008, 16(8): 4516-22.
111. Noolvi MN, Patel HM. Synthesis, method optimization, anticancer activity of 2,3,7-trisubstituted Quinazoline derivatives and targeting EGFR-tyrosine kinase by rational approach. *Arab J Chem* 2013, 6(1): 35-48.
112. Pandey J, Tiwari VK, Verma SS, Chaturvedi V, Bhatnagar S, Sinha S, Gaikwad AN, Tripathi RP. Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2009, 44(8): 3350-5.
113. Emami S, Tavangar P, Keighobadi M. An overview of azoles targeting sterol 14 alpha-demethylase for antileishmanial therapy. *Eur J Med Chem* 2017, 135: 241-59.
114. Sanchez-Moreno M, Gomez-Contreras F, Navarro P, Marin C, Ramirez-Macias I, Olmo F, Sanz AM, Campayo L, Cano C, Yunta MJR. In vitro leishmanicidal activity of imidazole- or pyrazole-based benzo[g]phthalazine derivatives against *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis* species. *J Antimicrob Chemoth* 2012, 67(2): 387-97.

115. Hammond NL, Choi SR, Carvalho P, Liu H, Khan S, Avery MA. Synthesis and biological evaluation of a novel anti-malarial lead. *Med Chem Res* 2011, 20(4): 401-7.
116. Dutta S. Synthesis and anthelmintic activity of some novel 2-substituted-4,5-diphenyl imidazoles. *Acta Pharmaceut* 2010, 60(2): 229-35.
117. Baliani A, Bueno GJ, Stewart ML, Yardley V, Brun R, Barrett MP, Gilbert IH. Design and synthesis of a series of melamine-based nitroheterocycles with activity against trypanosomatid parasites. *J Med Chem* 2005, 48(17): 5570-9.
118. Galley G, Stalder H, Goergler A, Hoener MC, Norcross RD. Optimisation of imidazole compounds as selective TAAR1 agonists: Discovery of RO5073012. *Bioorg Med Chem Lett* 2012, 22(16): 5244-8.
119. Hack S, Worlein B, Hofner G, Pabel J, Wanner KT. Development of imidazole alkanolic acids as mGAT3 selective GABA uptake inhibitors. *Eur J Med Chem* 2011, 46(5): 1483-98.
120. Seo HJ, Park EJ, Kim MJ, Kang SY, Lee SH, Kim HJ, Lee KN, Jung ME, Lee M, Kim MS, Son EJ, Park WK, Kim J, Lee J. Design and Synthesis of Novel Arylpiperazine Derivatives Containing the Imidazole Core Targeting 5-HT<sub>2A</sub> Receptor and 5-HT Transporter. *J Med Chem* 2011, 54(18): 6305-18.
121. Karakurt A, Alagoz MA, Sayoglu B, Calis U, 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.
122. Sari S, Karakurt A, Uslu H, Kaynak FB, Calis U, Dalkara S. New (arylalkyl)azole derivatives showing anticonvulsant effects could have VGSC and/or GABAAR affinity according to molecular modeling studies. *Eur J Med Chem* 2016, 124: 407-16.
123. Heeres J, Backx LJJ, Van Cutsem JM. Synthesis and antimycotic properties of 1-(2-alkyl-2-phenylethyl)-1H-imidazoles. *J Med Chem* 1976, 19(9): 1148-55.
124. Liu C, Shi C, Mao F, Xu Y, Liu J, Wei B, Zhu J, Xiang M, Li J. Discovery of new imidazole derivatives containing the 2,4-dienone motif with broad-spectrum antifungal and antibacterial activity. *Molecules* 2014, 19(10): 15653-72.
125. Attia MI, Radwan AA, Zakaria AS, Almutairi MS, Ghoneim SW. 1-Aryl-3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-ol esters: synthesis, anti-Candida potential and molecular modeling studies. *Chem Cent J* 2013, 7(1): 168.

126. Saha AK, Liu L, Marichal P, Odds F. Novel antifungals based on 4-substituted imidazole: solid-phase synthesis of substituted aryl sulfonamides towards optimization of in vitro activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2000, 10(24): 2735-9.
127. Khalafi-Nezhad A, Soltani Rad MN, Mohabatkar H, Asrari Z, Hemmateenejad B. Design, synthesis, antibacterial and QSAR studies of benzimidazole and imidazole chloroaryloxyalkyl derivatives. *Bioorg Med Chem* 2005, 13(6): 1931-8.
128. Emami S, Falahati M, Banifatemi A, Shafiee A. Stereoselective synthesis and antifungal activity of (Z)-trans-3-azolyl-2-methylchromanone oxime ethers. *Bioorg Med Chem* 2004, 12(22): 5881-9.
129. Emami S, Foroumadi A, Falahati M, Lotfali E, Rajabalian S, Ebrahimi SA, Farahyar S, Shafiee A. 2-Hydroxyphenacyl azoles and related azolium derivatives as antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2008, 18(1): 141-6.
130. Bhandari K, Srinivas N, Shiva Keshava GB, Shukla PK. Tetrahydronaphthyl azole oxime ethers: The conformationally rigid analogues of oxiconazole as antibacterials. *Eur J Med Chem* 2009, 44(1): 437-47.
131. Shalini K, Sharma P, Kumar N. Imidazole and its biological activities: A review 2010.
132. Abdel-Wahab BF, Awad GEA, Badria FA. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. *Eur J Med Chem* 2011, 46(5): 1505-11.
133. Congiu C, Cocco MT, Onnis V. Design, synthesis, and in vitro antitumor activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues. *Bioorg Med Chem Lett* 2008, 18(3): 989-93.
134. McLay LM, Halley F, Souness JE, McKenna J, Benning V, Birrell M, Burton B, Belvisi M, Collis A, Constan A, Foster M, Hele D, Jayyosi Z, Kelley M, Maslen C, Miller G, Ouldelhkim MC, Page K, Phipps S, Pollock K, Porter B, Ratcliffe AJ, Redford EJ, Webber S, Slater B, Thybaud V, Wilsher N. The discovery of RPR 200765A, a p38 MAP kinase inhibitor displaying a good oral anti-arthritis efficacy. *Bioorg Med Chem* 2001, 9(2): 537-54.
135. Adams JL, Boehm JC, Gallagher TF, Kassis S, Webb EF, Hall R, Sorenson M, Garigipati R, Griswold DE, Lee JC. Pyrimidinylimidazole inhibitors of p38: cyclic N-1 imidazole substituents enhance p38 kinase inhibition and oral activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2001, 11(21): 2867-70.

136. Loksha YM, el-Barbary AA, el-Badawi MA, Nielsen C, Pedersen EB. Synthesis of 2-(aminocarbonylmethylthio)-1H-imidazoles as novel Capravirine analogues. *Bioorg Med Chem* 2005, 13(13): 4209-20.
137. Gupta P, Hameed S, Jain R. Ring-substituted imidazoles as a new class of anti-tuberculosis agents. *Eur J Med Chem* 2004, 39(9): 805-14.
138. Zampieri D, Mamolo MG, Vio L, Banfi E, Scialino G, Fermeglia M, Ferrone M, Pricl S. Synthesis, antifungal and antimycobacterial activities of new bis-imidazole derivatives, and prediction of their binding to P45014DM by molecular docking and MM/PBSA method. *Bioorgan Med Chem* 2007, 15(23): 7444-58.
139. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a review. *F1000Research* 2017, 6: 750.
140. Foroumadi A, Emami S, Pournourmohammadi S, Kharazmi A, Shafiee A. Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(1-methyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2005, 40(12): 1346-50.
141. 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.
142. Immediata T, Day AR.  $\beta$ -NAPHTHYL DERIVATIVES OF ETHANOLAMINE AND N-SUBSTITUTED ETHANOLAMINES. *J Org Chem* 1940, 05(5): 512-27.
143. 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.
144. Goswami J, Goswami A. Selective bromination of acetophenone derivatives with bromine in methanol. *J Indian Chem Soc* 2002, 79(5): 469-71.
145. Fan ZJ, Shi ZG, Zhang HK, Liu XF, Bao LL, Ma L, Zuo X, Zheng QX, Mi N. Synthesis and Biological Activity Evaluation of 1,2,3-Thiadiazole Derivatives as Potential Elicitors with Highly Systemic Acquired Resistance. *J Agr Food Chem* 2009, 57(10): 4279-86.
146. Molina P, Tarraga A, Oton F. Imidazole derivatives: A comprehensive survey of their recognition properties. *Org Biomol Chem* 2012, 10(9): 1711-24.
147. Aleksandrova EV, Kravchenko AN, Kochergin PM. Properties of Haloimidazoles (Review). *Chem Heterocycl Com+* 2011, 47(3): 261-89.

148. Zhou CH, Gan LL, Zhang YY, Zhang FF, Wang GZ, Jin L, Geng RX. Review on supermolecules as chemical drugs. *Sci China Ser B* 2009, 52(4): 415-58.
149. Zhou CH, Zhang YY, Yan CY, Wan K, Gan LL, Shi YA. Recent Researches in Metal Supramolecular Complexes as Anticancer Agents. *Anti-Cancer Agent Me* 2010, 10(5): 371-95.
150. Debus H. Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal. *Justus Liebigs Ann Chem* 1858, 107(2): 199-208.
151. Eicher T, Hauptmann S, Speicher A. Five-Membered Heterocycles: Sections 5.1–5.21. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications, Second Edition* 2003: 52-121.
152. Stefanachi A, Hanke N, Pisani L, Leonetti F, Nicolotti O, Catto M, Cellamare S, Hartmann RW, Carotti A. Discovery of new 7-substituted-4-imidazolylmethyl coumarins and 4'-substituted-2-imidazolyl acetophenones open analogues as potent and selective inhibitors of steroid-11beta-hydroxylase. *Eur J Med Chem* 2015, 89: 106-14.
153. Godefroi EF, Heeres J, Van Cutsem J, Janssen PAJ. Preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. *J Med Chem* 1969, 12(5): 784-91.
154. Clader JW, Berger JG, Burrier RE, Davis HR, Domalski M, Dugar S, Kogan TP, Salisbury B, Vaccaro W. Substituted (1,2-diarylethyl)amide acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors: effect of polar groups on in vitro and in vivo activity. *J Med Chem* 1995, 38(10): 1600-7.
155. Min Lin C, Wong F, Huang J-J, Yeh M-Y. An Efficient and Convenient Method for Synthesis of 1-Substituted Imidazoles 2006.
156. 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 2005. 1325-33 p.
157. Popov A, Piskunova ZP, Matvienko V, Kondratenko G, Nikolenko YI. Synthesis and antimicrobial action of aminoketones. *Pharm Chem J* 1989, 23(10): 847-9.
158. Abdel-Megid M. Reactivity of Functionally Substituted Azoles Towards Electrophiles. Novel Synthesis of Thienylazoles and Phenylazoles. *Synth Commun* 2003, 33(1): 153-60.

159. Rad MNS, Khalafi-Nezhad A, Behrouz S. Design and Synthesis of Some Novel Oxiconazole-Like Carboacyclic Nucleoside Analogues, as Potential Chemotherapeutic Agents. *Helv Chim Acta* 2009, 92(9): 1760-74.
160. Karakurt A, Dalkara S. Oksim ve Oksim Eterler: I. Sentezleri ve Farmakolojik Özellikleri. *FABAD J Pharm Sci* 1999, 24: 143-56.
161. Migrdichian V. Organic Synthesis: Open-chain saturated compounds: Reinhold Publishing Corporation; 1957.
162. Singh RB, Garg BS, Singh RP. Oximes as spectrophotometric reagents—a review. *Talanta* 1979, 26(6): 425-44.
163. Smith MB, March J. March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure: John Wiley & Sons; 2007.
164. Singh R, Garg B, Singh R. Oximes as spectrophotometric reagents—a review. *Talanta* 1979, 26(6): 425-44.
165. Kaiser A, Wiegrebe W. 1, 3-Diphenylpropane-1, 3-diamines XII [1]. A Novel Approach to Stereodefined Oximes and Oxime Ethers of Monothioketalized 1, 3-Diketones and their Conversion to 3-Aminooximes. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly* 1998, 129(8-9): 937-52.
166. Karakurt A. (Arilalkil)imidazol Yapısında Oksim ve Oksim Eter Türevleri Üzerinde Çalışmalar [Yüksek Lisans Tezi]. Sağlık Bilimleri Enstitüsü: Hacettepe Üniversitesi Ankara; 1997.
167. Demir AS. A novel synthesis of optically active  $\alpha$ -amino acids. *Pure Appl Chem* 1997, 69(1): 105-8.
168. Emami S, Falahati M, Banifatemi A, Moshiri K, Shafiee A. Stereoselective synthesis and in vitro antifungal evaluation of (E)- and (Z)-imidazolylchromanone oxime ethers. *Arch Pharm* 2002, 335(7): 318-24.
169. Andronati SA. Structure-functions relationships of the benzodiazepine and serotonin receptors ligands. *Supramol Chem* 2000, 12(2): 169-79.
170. Zhukovskaya NA, Dikumar EA, Potkin VI, Vyglazov OG. Synthesis and structure-aroma correlation of anisaldehyde oxime esters. *Chem Nat Compd* 2009, 45(2): 148-51.
171. Hranisavljević-Jakovljević M, Pejković-tadić I, Stojiljković A. Thin-layer chromatography of isomeric oximes. I. *J Chromatogr A* 1963, 12: 70-3.
172. Jencks WP. Studies on the mechanism of oxime and semicarbazone formation I. *J Am Chem Soc* 1959, 81(2): 475-81.



173. Kabalka GW, Laila GM, Varma RS. Selected reductions of conjugated nitroalkenes. *Tetrahedron* 1990, 46(21): 7443-57.
174. Walvoord RR, Berritt S, Kozlowski MC. Palladium-Catalyzed Nitromethylation of Aryl Halides: An Orthogonal Formylation Equivalent. *Org Lett* 2012, 14(16): 4086-9.
175. Sera A, Yamauchi H, Yamada H, Itoh K. A Facile Synthesis of Oximes from 1-Nitro-1-alkenes by Lead Reduction. *Synlett* 1990, 1990(08): 477-8.
176. Ābele E, Lukevics E. RECENT ADVANCES IN THE CHEMISTRY OF OXIMES. *Org Prep Proced Int* 2000, 32(3): 235-64.
177. Papadas IT, Fountoulaki S, Lykakis IN, Armatas GS. Controllable Synthesis of Mesoporous Iron Oxide Nanoparticle Assemblies for Chemoselective Catalytic Reduction of Nitroarenes. *Chem-Eur J* 2016, 22(13): 4600-7.
178. Kirilmis C, Koca M, Servi S, Gür S. Synthesis and Antimicrobial Activity of Dinaphtho[2,1-b]furan-2-yl-methanone and Their Oxime Derivatives 2009. 375-84 p.
179. Chiba S, Zhang L, 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.
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* 2008, 21(4): 411-23.
181. 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. *Bioorg Med Chem* 2008, 16(7): 4075-82.
182. Liu XH, Zhu J, Zhou AN, Song BA, Zhu HL, Bai LS, Bhadury PS, Pan CX. Synthesis, structure and antibacterial activity of new 2-(1-(2-(substituted-phenyl)-5-methyloxazol-4-yl)-3-(2-substitued-phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-7-substitued-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. *Bioorg Med Chem* 2009, 17(3): 1207-13.
183. Berry DJ, Digiovanna CV, Metrick SS, Murugan R. Catalysis by 4-dialkylaminopyridines. *ARKIVOC* 2001, 2: 944-64.
184. Zhukovskaya NA, Dikusar EA, Moiseichuk KL, Vyglazov OG. Preparative synthesis of menthone oxime esters. *Russ J Appl Chem* 2006, 79(4): 634-6.

- 185.** Tagawa Y, Honjo N, Goto Y, Chiba T, Kato T. Neighboring Group Participation of the N-Oxide Group in the Reaction of Methyl 1-Oxido-2-pyridyl Ketone Oxime with Tosyl Chloride 1983. 2269-74 p.
- 186.** Andronati S, Pavlovskii V, Kulikov O, Simonov YA, Gdanets M. Synthesis and Crystal and Molecular Structure of the anti-Isomer of 5-Methyl-2-( $\beta$ -chloropropionyl) aminobenzophenone  $\beta$ -Chloropropionyloxyimine. *J Struct Chem* 2001, 42(5): 871-6.
- 187.** 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.
- 188.** 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.
- 189.** Massolini G, Kitsos M, Gandini C, Caccialanza G. Fungicidal activity of a series of phenyl pyridyl ketoximes and their O-acetyl derivatives. *Pest Manage Sci* 1989, 26(2): 209-14.
- 190.** Massolini G, Carmellino M, Baruffini A. Fungicidal activity of O-esters of benzophenone oximes. *Farmaco (Societa chimica italiana: 1989)* 1994, 40(11): 747-9.
- 191.** Massolini G, Carmellino M, Kitsos M, Baruffini A. Fungicidal activity of new O-derivatives of phenylpyridylketoximes. *Farmaco (Societa chimica italiana: 1989)* 1993, 48(4): 503-14.
- 192.** Neises B, Steglich W. Esterification of Carboxylic Acids with Dicyclohexylcarbodiimide/4-Dimethylaminopyridine: tert-Butyl Ethyl Fumarate. *Organic Syntheses* 1985: 183-.
- 193.** Emil F, Arthur S. Darstellung der Ester. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1895, 28(3): 3252-8.
- 194.** Hayashi I, Ogihara K, Shimizu K. Reactivity of aromatic o-hydroxy oximes. I. Synthesis and aminolysis of acylglycine esters of aromatic o-hydroxy oximes. *Bull Chem Soc Jpn* 1983, 56(8): 2432-7.
- 195.** 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.

196. Aboul-Enein MN, El-Azzouny A, Abdallah NA, Maklad YA, Saleh OA, Ebeid M. Synthesis of certain unsubstituted, 9-exo-(dialkylaminomethyl)-, and 9-endo-(aralkyl)-tricyclo [5.2. 1.02, 6] decane-8-ketoxime esters and ethers with local anesthetic and analgesic activities. *Il Farmaco* 1998, 53(3): 197-208.
197. Ritson DJ, Cox RJ, Berge J. Indium mediated allylation of glyoxylate oxime ethers, esters and cyanofornates. *Org Biomol Chem* 2004, 2(13): 1921-33.
198. Zhukovskaya NA, Dikusar EA, Potkin VI, Shirokii VL, Petkevich SK. Synthesis of 1,1'-Diacetylferrocene Dioxime Esters. *Russ J Gen Chem* 2009, 79(8): 1660-2.
199. Bittner S, Grinberg S. Alkylation, acylation, and Beckmann rearrangement of oximes in the presence of an oxidation-reduction system. *J Chem Soc, Perkin Trans I* 1976, (16): 1708-11.
200. Pandey D, Katti S, Haq W, Tripathi C. Synthesis and antimicrobial activity of erythromycin-A oxime analogs. *Bioorgan med chem* 2004, 12(14): 3807-13.
201. LeMahieu RA, Carson M, Kierstead RW, Pestka S. Aromatic esters of 5-O-desosaminylerythronolide A oxime. *J Med Chem* 1975, 18(8): 849-51.
202. Demirayak Ş, Uçucu Ü, Benkli K, Gündoğdu-Karaburun N, Karaburun AÇ, Akar D, Karabacak M, Kiraz N. Synthesis and antifungal activities of some aryl (benzofuran-2-yl) ketoximes. *Il Farmaco* 2002, 57(7): 609-12.
203. Álvarez C, Álvarez R, Corchete P, Pérez-Melero C, Peláez R, Medarde M. Exploring the effect of 2, 3, 4-trimethoxy-phenyl moiety as a component of indolephenstatins. *Eur J Med Chem* 2010, 45(2): 588-97.
204. Neufeldt SR, Sanford MS. O-Acetyl Oximes as Transformable Directing Groups for Pd-Catalyzed C-H Bond Functionalization. *Org Lett* 2009, 12(3): 532-5.
205. Learmonth DA, Benes J, Parada A, Hainzl D, Beliaev A, Bonifácio MJ, Matias PM, Carrondo MA, Garrett J, Soares-da-Silva Pc. 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.
206. Dumestre P, El Kaim L. Dramatic solvent effect in the multicomponent reaction of nitro compounds with isocyanides. *Tetrahedron Lett* 1999, 40(45): 7985-6.
207. Nekrasov D, Chizh V, Andreichikov YS, Makhmudov R. O-arylpnyruvovyl-and O-arylacetyloximes: Synthesis and study of biological activity. *Pharm Chem J* 1994, 28(4): 249-54.

208. Pretsch E, Clerc T, Seibl J, Simon W. Tables of spectral data for structure determination of organic compounds: Springer Science & Business Media; 2013.
209. Smith PA, Robertson JE. Some factors affecting the site of alkylation of oxime salts. *J Am Chem Soc* 1962, 84(7): 1197-204.
210. Tegye Z, Matkovics B. Separation of Isomeric Aminoaryl Alkyl Ketoximes. *Magy Kem Foly* 1968, 74(3): 116-9.
211. Baji H, Flammang M, Kimny T, Gasquez F, Compagnon P, Delcourt A. Synthesis and antifungal activity of novel (1-aryl-2-heterocyclyl) ethylideneaminoxymethyl-substituted dioxolanes. *Eur J Med Chem* 1995, 30(7-8): 617-26.
212. Karabatsos GJ, Taller RA, Vane FM. Structural Studies by Nuclear Magnetic Resonance. IV. Conformations of syn-anti Isomers from Chemical Shifts and Spin-Spin Coupling Constants. *J Am Chem Soc* 1963, 85(15): 2327-8.
213. 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.
214. Laforest J, Thuillier G. Etude de la configuration d'oximes a activit e cardiotrope. *J Heterocyclic Chem* 1977, 14(5): 793-6.
215. Berlin KD, Rengaraju S. Synlanti oxime ratios from the paramagnetic-induced shifts in the proton magnetic resonance spectra using tris (dipivalomethanato) europium (III). *J Org Chem* 1971, 36(19): 2912-5.
216. Kallury R, Rao P. Electron impact studies on some aryl heteryl ketoximes. *J Mass Spectrom* 1977, 12(6): 411-5.
217. 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.
218. Calis U, Dalkara S, Ertan M, Sunal R. The significance of the imidazole ring in anticonvulsant activity of (arylalkyl)imidazoles. *Arch Pharm (Weinheim)* 1988, 321(12): 841-6.
219. Love BE. Facile synthesis of N-dialkylaminomethyl-substituted heterocycles. *J Org Chem* 2007, 72(2): 630-2.

- 220.** 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.
- 221.** Simay A, Prokal L, Bodor N. Oxidation of aryloxyaminoalcohols with activated dimethylsulfoxide; a novel CN oxidation facilitated by neighboring group effect. *Tetrahedron* 1989, 45(13): 4091-102.
- 222.** Booth H. R. M. Silverstein, G. C. Bassler and T. C. Morrill. Spectrometric identification of organic compounds. Wiley, Chichester, 1991, pp. x + 419, £50.25 (cloth), ISBN 0 471 63404 2. *Magn Reson Chem* 1992, 30(4): 364-.
- 223.** 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. ETİK KURUL ONAYI**

#### **ETİK KURUL ONAYINA GEREK OLMADIĞINA DAİR BELGE**

13 Nisan 2013 tarih 28617 sayı ile TC Resmi Gazetede yayınlanan ‘‘Klinik araştırmalar hakkında yönetmelik’ in 1. bölümünden 2. maddesinin 1. Fıkrası (bu yönetmelik, biyoyararlanım ve biyoedeğerlik çalışmaları dahil, ruhsat veya izin alınmamış olsa dahi insanlar üzerinde yapılacak olan ilaç, tıbbi ve biyolojik ürünler ile bitkisel ürünlerin klinik araştırmaları, klinik araştırma yerlerinin ve bu araştırmaları gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişileri kapsar.) gereğince bu çalışmanın, bir klinik araştırma değil sadece laboratuvar çalışması olması sebebiyle etik kurul kararı alınmamıştır.