

2-SÜBSTİTÜE-N-[4-(1H-İMİDAZOL-1-İL) FENİL]ASETAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Günümüzde pek çok antimikrobiyal ajan olmasına karşın, istenmeyen yan etkiler, toksik etkiler ve direnç problemleri gibi bazı durumlar yüzünden tedaviler yetersiz ve eksik kalmaktadır. Bu nedenle, farklı metodlarla daha az yan etkili, yeni ve etkili bileşiklere ulaşabilmek amacıyla bu alandaki çalışmalar hâlen devam etmektedir.

Bu tez kapsamında 2-kloro-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid bileşiği ile çeşitli merkapt azol türevlerinin reaksiyonu sonucu 14 adet 2-sübstitüe-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ve elemental analiz ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antimikrobiyal etkileri *in vitro* aktivite testleri ile belirlenmiştir. Antibakteriyel etki testleri, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* ATCC 51922, *Listeria monocytogenes* ATCC 1911, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35218 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 türleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kloramfenikol standart antibakteriyel madde olarak kullanılmıştır. Antifungal aktivite testleri ise *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 22019 türleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ketokonazol standart antifungal madde olarak kullanılmıştır.

Mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda, sentezlenen bileşiklerin orta derecede antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmidazol, Azol, Antibakteriyel, Antifungal, Antimikrobiyal

**SYNTHESIS OF 2-SUBSTITUTED-N-[4-(1H-IMIDAZOLE-1-YL)
PHENYL]ACETAMIDE DERIVATIVES and INVESTIGATION OF
THEIR ANTIMICROBIAL EFFECTS**

ABSTRACT

Nowadays, although there are lots of antimicrobial agents, the treatment is insufficient and incomplete due to some conditions such as drug side effects, toxic effects and resistance problems. Hence, researches still have been continued in this area with different methods in order to reach new and effective compound with fewer side effects.

In this study, 14 2-substituted-N-[4-(1H-imidazole-1-yl)phenyl]acetamide derivatives were synthesized by the reaction of 2-chloro-N-[4-(1H-imidazole-1-yl)phenyl]acetamide with different mercapto azoles. Structures of the synthesized compounds were elucidated by spectroscopic methods and elementary analyses. Antimicrobial effects of the synthesized compounds were determined by *in vitro* activity tests. Antibacterial activity tests were performed by using *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* ATCC 51922, *Listeria monocytogenes* ATCC 1911, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35218 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 species. Chloramphenicol was used as a standard antibacterial agent. Antifungal activity test was performed by using *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida krusei* ATCC 6258 and *Candida parapsilosis* ATCC 22019 species. Ketoconazole was used as a standard antifungal agent.

As a result of microbiological studies, it has been determined that synthesized compounds possess moderate antimicrobial activity.

Key words: Imidazole, Azole, Antibacterial, Antifungal, Antimicrobial

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Ayşen IŞIK
Doğum tarihi ve yeri : 29.08.1989, Eskişehir
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli
İletişim adresleri : Akademi mah. S.Ü. Lojmanları No: 399/6
KONYA
Telefon Numarası : 05422770972

Eğitim Durumu

İlkokul : Esk. Osmangazi İlköğretim Okulu (2001)
Ortaokul : Esk. Adalet İlköğretim Okulu (2004)
Lise : Esk. Hoca Ahmed Yesevi Anadolu Lisesi
(2007)
Lisans : T.C. Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi
Kimya Bölümü (2012)
Yabancı Diller : İngilizce (İyi)

Mesleki Deneyim

Kurum : T.C. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi
Organik Kimya Anabilim Dalı (2011)
Ünvan : Stajyer
Kurum : T.C. Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
(02.2014-10.2014)
Ünvan : Araştırma Görevlisi
Kurum : Helvacızade Gıda İlaç Kimya San. ve Tic.
A.Ş. (2015)
Ünvan : Kimyager/ AR-GE Departmanı

Yayınlar

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

Özkay, Y., Yurttaş, L., Mohsen, U. A., Sever, B., Hussein, W., Öztürk, Ö., Sağlık, B.N., Acar, U., Erdoğan Ö.N., **Pekbag, A.**, Kaplancıklı, Z. A. Study on Thiazolyl-Hydrazone Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors. MÜSBED, 4(1), 38-42, 2014.

Poster Bildiriler

Civcir Ü. P., Sürmeli H., Acikbas M., **Pekbag A.** Electrophilicity index of substituted furans. 2nd International Conference on Computation for Science and Technology, Nigde University, Nigde-Turkey, July 09-11, 2012.

2-SÜBSTİTÜE-N-[4-(1H-İMİDAZOL-1-İL) FENİL]ASETAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Günümüzde pek çok antimikrobiyal ajan olmasına karşın, istenmeyen yan etkiler, toksik etkiler ve direnç problemleri gibi bazı durumlar yüzünden tedaviler yetersiz ve eksik kalmaktadır. Bu nedenle, farklı metodlarla daha az yan etkili, yeni ve etkili bileşiklere ulaşabilmek amacıyla bu alandaki çalışmalar hâlen devam etmektedir.

Bu tez kapsamında 2-kloro-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid bileşiği ile çeşitli merkapt azol türevlerinin reaksiyonu sonucu 14 adet 2-sübstitüe-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ve elemental analiz ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antimikrobiyal etkileri *in vitro* aktivite testleri ile belirlenmiştir. Antibakteriyel etki testleri, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* ATCC 51922, *Listeria monocytogenes* ATCC 1911, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35218 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 türleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kloramfenikol standart antibakteriyel madde olarak kullanılmıştır. Antifungal aktivite testleri ise *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 22019 türleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ketokonazol standart antifungal madde olarak kullanılmıştır.

Mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda, sentezlenen bileşiklerin orta derecede antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmidazol, Azol, Antibakteriyel, Antifungal, Antimikrobiyal

**SYNTHESIS OF 2-SUBSTITUTED-N-[4-(1H-IMIDAZOLE-1-YL)
PHENYL]ACETAMIDE DERIVATIVES and INVESTIGATION OF
THEIR ANTIMICROBIAL EFFECTS**

ABSTRACT

Nowadays, although there are lots of antimicrobial agents, the treatment is insufficient and incomplete due to some conditions such as drug side effects, toxic effects and resistance problems. Hence, researches still have been continued in this area with different methods in order to reach new and effective compound with fewer side effects.

In this study, 14 2-substituted-N-[4-(1H-imidazole-1-yl)phenyl]acetamide derivatives were synthesized by the reaction of 2-chloro-N-[4-(1H-imidazole-1-yl)phenyl]acetamide with different mercapto azoles. Structures of the synthesized compounds were elucidated by spectroscopic methods and elementary analyses. Antimicrobial effects of the synthesized compounds were determined by *in vitro* activity tests. Antibacterial activity tests were performed by using *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* ATCC 51922, *Listeria monocytogenes* ATCC 1911, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35218 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 species. Chloramphenicol was used as a standard antibacterial agent. Antifungal activity test was performed by using *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida krusei* ATCC 6258 and *Candida parapsilosis* ATCC 22019 species. Ketoconazole was used as a standard antifungal agent.

As a result of microbiological studies, it has been determined that synthesized compounds possess moderate antimicrobial activity.

Key words: Imidazole, Azole, Antibacterial, Antifungal, Antimicrobial

TEŞEKKÜR

Tez eğitimim boyunca ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, hoşgörüsünü ve sabrını benden esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç Dr. Yusuf ÖZKAY'a;

Tez çalışmalarım boyunca sıkıntıya düştüğüm her an bana yardımcı olan, birlikte çalışmaktan zevk aldığım, ileride çok iyi yerlere geleceklerine inandığım asistan arkadaşlarım Araş. Gör. Ulviye ACAR ÇEVİK'e ve Araş. Gör. Begüm Nurpelin SAĞLIK'a;

Sentezlemiş olduğum bileşiklerin aktivite testlerinde bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Zerrin CANTÜRK'e;

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bana hep inanan ve her zaman yanımda olan sevgili babacığım, İhsan PEKBAĞ'a, anneciğim Şükran PEKBAĞ'a, ağabeyim Murat PEKBAĞ'a;

Ve tezimin her aşamasında bana göstermiş olduğu sonsuz sabır, sevgi ve şefkatiyle yanımda var olan, başarıya ulaşmamda büyük katkı sağlayan sevgili eşim, Araş. Gör. Dr. İlker IŞIK'a;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZGEÇMİŞ	i
ÖZET	“iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	7
<i>İmidazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler</i>	7
<i>Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İmidazol Türevleri</i>	8
GEREÇLER	24
Kullanılan Maddeler	24
Kullanılan Cihazlar	25
YÖNTEMLER	26
Sentez Çalışmaları	26
<i>Mikro dalga destekli 1-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol (1a) sentezi (Yöntem A)</i>	26
<i>4-(1H-imidazol-1-il) anilin (2a) sentezi (Yöntem B)</i>	26
<i>2-Kloro-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid (3a) sentezi (Yöntem C)</i>	26
<i>2-Süstitüe-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid türevlerinin (4a-n) genel sentez yöntemi (Yöntem D)</i>	27
İTK Çalışmaları ve R _f Değerlerinin Saptanması	28
Erime Noktalarının Tespiti	28
¹ H-NMR Spektrumlarının Alınması	28
¹³ C-NMR Spektrumlarının Alınması	28
IR Spektrumlarının Alınması	28
Kütle Spektrumlarının Alınması	28
Elemental Analizlerin Gerçekleştirilmesi	28
Antimikrobiyal Aktivite Testi (Yöntem E)	28

BULGULAR ve TARTIŞMA	30
Sentez Çalışmaları	30
<i>1-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol (1a)</i>	30
<i>4-(1H-imidazol-1-il) anilin (2a)</i>	30
<i>2-Kloro-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid (3a)</i>	31
<i>2-(2-Merkaptobenzimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4a)</i>	31
<i>2-(2-Merkapto-5-metilbenzimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4b)</i>	36
<i>2-(2-Merkapto-5-nitrobenzimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4c)</i>	40
<i>2-(2-Merkapto-5-metoksibenzimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4d)</i>	44
<i>2-(2-Merkapto-5-klorobenzimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4e)</i>	48
<i>2-(2-Merkaptobenzotiyazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4f)</i>	52
<i>2-(2-Merkapto-5-metoksibenzotiyazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4g)</i>	56
<i>2-(2-Merkapto-5-klorobenzotiyazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4h)</i>	60
<i>2-(2-Merkapto-1-metilimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4i)</i>	64
<i>2-(2-Merkapto-5-metil-1,3,4-tiyadiazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4j)</i>	68
<i>2-(3-Merkapto-1,2,4-triazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4k)</i>	72
<i>2-(3-Merkapto-4-metil-4H-1,2,4-triazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4l)</i>	76
<i>2-(5-Merkapto-1-metil-1H-tetrazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4m)</i>	80
<i>2-(2-Merkaptopirimidin)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4n)</i>	84
Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi	88
Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	89
IR spektrumlarının değerlendirilmesi	89

<i>NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	89
<i>¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	89
<i>¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	90
<i>Elemental analiz bulgularının değerlendirilmesi</i>	90
Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	90
SONUÇ ve ÖNERİLER	90
KAYNAKLAR	93

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA	
Şekil 1	Antibakteriyel Etkili Metronidazol, Seknidazol ve Ornidazol'e Ait Kimyasal Yapılar	2
Şekil 2	Antibakteriyel Etkili Tinidazol'e Ait Kimyasal Yapı	3
Şekil 3	Antifungal Etkili Bazı İmidazol Türevlerine Ait Kimyasal Yapılar	4
Şekil 4	Elde Edilmesi Planlanan Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması	5
Şekil 5	İmidazol Molekülünün Yapısı	7
Şekil 6	İmidazol Halkasında Piridin ve Pirozol Azot Atomlarının Gösterimi ve pKa Değerleri	7
Şekil 7	İmidazol Halkasının Tautomerik Formları	8
Şekil 8	Etkili 32,34 ve 40 Bileşiklerine Ait Kimyasal Yapılar	8
Şekil 9	Klotrimazol, Mikonazol ve Ekonazol Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları	9
Şekil 10	Oksikonazol Nitrat: (Z)-1-[(2,4-diklorofenil)]-2-(1H imidazol-1-il)-O-(2,4-diklorobenzil)] etanonoksim nitrat (Sgd 301-76) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	9
Şekil 11	4,5-Bis (3,5-diklorofenil)-2-(triflorometil)-1H imidazol (1) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	10
Şekil 12	5-benzo[1,3]dioksol-5-il-1-metil-1H imidazol-2-karbaldehid Bileşiğinden Yola Çıkılarak Hazırlanan Etkili Bileşiklerin (8, 9) Kimyasal Yapısı	10
Şekil 13	Antifungal Aktivite Açısından En Etkili İmidazol Türevinin Kimyasal Yapısı	10
Şekil 14	Antifungal Etkili Azol Bileşikleri	11
Şekil 15	Antibakteriyel Etkili N-alkilimidazollerin Yapısı	12
Şekil 16	Antimikrobiyal Etkili Azol Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	12
Şekil 17	N-1-[1-(4-Bromofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden]-piridin-2-karboksamidrazon (2b) ve N-1-[1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden]-piridin-2-karboksamidrazon (2c) Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	13
Şekil 18	Antifungal Etkili (Z)-Trans-3-azolil-2-metilkroman-4-on Oksim Eter (7j) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	13
Şekil 19	β-Laktamaz İnhibitörlerinin ve Etkili Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	14
Şekil 20	Fluoksetin Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	14

Şekil 21	1-(4-Diklorofenoksi)-3-(<i>1H</i> -imidazol-1-il) propan Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	14
Şekil 22	1-Metil 2-(imidazol-1-il)-3-(benzimidazol-2-il)indol (4a) ve 1-Metil 2-(imidazol-1-il)-3-(4,5-diarilimidazol-2-il)indol (2j) Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	15
Şekil 23	Antibakteriyel Etkili Kloroariloksialkil İmidazol Türevlerinin Kimyasal Yapısı	15
Şekil 24	Antibakteriyel Etkili Bis-İmidazol Türevinin Kimyasal Yapısı	16
Şekil 25	Antibakteriyel Etkili 1-metil-4-nitro-5-(fenilsulfonyl)- <i>1H</i> -imidazol Kimyasal Yapısı	16
Şekil 26	Antibakteriyel Etkili Bileşik 10' un Kimyasal Yapısı	16
Şekil 27	Antibakteriyel Etkili Bileşik 11'in Kimyasal Yapısı	17
Şekil 28	Metil 1-[3,5-diiyodo-4-(2-metil- <i>1H</i> -imidazol-5-il)benzoil]-L-fenilalanil-L-triptofanat Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	17
Şekil 29	Antibakteriyel Etkili Bileşik 15, 17, 24 ve Antifungal Etkili Bileşik 26' ya Ait Kimyasal Yapılar	17
Şekil 30	Antifungal Etkili Nitroimidazol Türevlerinin Kimyasal Yapısı	18
Şekil 31	Antimikrobiyal Etkili Bis-imidazol 5b Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	19
Şekil 32	2-sübstitüe-4,5-difenil- <i>N</i> -alkil İmidazol Türevlerinin Kimyasal Yapısı	19
Şekil 33	Antifungal Etkili 1b, 1c, 2b, 2c, 2d Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 34	Antimikrobiyal Etkili Bileşik 16' nın Kimyasal Yapısı	20
Şekil 35	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-(<i>p</i> -Klorofenil)- <i>1H</i> -imidazol-2-il)sinnamamid (6c) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı	20
Şekil 36	<i>N</i> -(4-(<i>p</i> -Klorofenil)- <i>1H</i> -imidazol-2-il)-40-fenil-10 <i>H</i> -pirazol-30-karboksamid (15c) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı	21
Şekil 37	Antimikrobiyal Etkili 2-Kloro-7-metil-3-formil-kinolin Bazlı İmidazol Türevlerinin Kimyasal Yapısı	21
Şekil 38	Ketokonazole Benzer Etkinlik Gösteren 7c ve 10c Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	22
Şekil 39	Antimikrobiyal Etkili 31 ve 42 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	22
Şekil 40	Antimikrobiyal Etkili 3 ve 8 Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	23
Şekil 41	1-(4-Nitrofenil)- <i>1H</i> -imidazol (1a) Sentezi için Reaksiyon Denklemi	26

Şekil 42	4-(<i>1H</i> -imidazol-1-il) anilin (2a) Sentezi için Reaksiyon Denklemi	26
Şekil 43	4-(<i>1H</i> -imidazol-1-il) anilin (3a) Sentezi için Reaksiyon Denklemi	26
Şekil 44	1-(4-Nitrofenil)- <i>1H</i> imidazol (1a) Eldesi için Reaksiyon Mekanizması	30
Şekil 45	4-(<i>1H</i> -imidazol)-1-il anilin (2a) Eldesi için Reaksiyon Mekanizması	30
Şekil 46	2-Kloro- <i>N</i> -[4-(<i>1H</i> -imidazol-1-il)fenil]asetamid Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	31
Şekil 47	Bileşik 4a' ya Ait IR Spektrumu	32
Şekil 48	Bileşik 4a' ya Ait ¹ H-NMR Spektrumu	33
Şekil 49	Bileşik 4a' ya Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	34
Şekil 50	Bileşik 4a' ya Ait MS Spektrumu	35
Şekil 51	Bileşik 4b' ye Ait IR Spektrumu	36
Şekil 52	Bileşik 4b' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	37
Şekil 53	Bileşik 4b' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	38
Şekil 54	Bileşik 4b' ye Ait MS Spektrumu	39
Şekil 55	Bileşik 4c' ye Ait IR Spektrumu	40
Şekil 56	Bileşik 4c' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	41
Şekil 57	Bileşik 4c' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	42
Şekil 58	Bileşik 4c' ye Ait MS Spektrumu	43
Şekil 59	Bileşik 4d' ye Ait IR Spektrumu	44
Şekil 60	Bileşik 4d' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	45
Şekil 61	Bileşik 4d' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	46
Şekil 62	Bileşik 4d' ye Ait MS Spektrumu	47
Şekil 63	Bileşik 4e' ye Ait IR Spektrumu	48
Şekil 64	Bileşik 4e' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	49
Şekil 65	Bileşik 4e' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	50
Şekil 66	Bileşik 4e' ye Ait MS Spektrumu	51
Şekil 67	Bileşik 4f' ye Ait IR Spektrumu	52
Şekil 68	Bileşik 4f' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	53
Şekil 69	Bileşik 4f' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	54
Şekil 70	Bileşik 4f' ye Ait MS Spektrumu	55
Şekil 71	Bileşik 4g' ye Ait IR Spektrumu	56

Şekil 72	Bileşik 4g' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	57
Şekil 73	Bileşik 4g' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	58
Şekil 74	Bileşik 4g' ye Ait MS Spektrumu	59
Şekil 75	Bileşik 4h' ye Ait IR Spektrumu	60
Şekil 76	Bileşik 4h' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	61
Şekil 77	Bileşik 4h' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	62
Şekil 78	Bileşik 4h' ye Ait MS Spektrumu	63
Şekil 79	Bileşik 4i' ye Ait IR Spektrumu	64
Şekil 80	Bileşik 4i' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	65
Şekil 81	Bileşik 4i' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	66
Şekil 82	Bileşik 4i' ye Ait MS Spektrumu	67
Şekil 83	Bileşik 4j' ye Ait IR Spektrumu	68
Şekil 84	Bileşik 4j' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	69
Şekil 85	Bileşik 4j' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	70
Şekil 86	Bileşik 4j' ye Ait MS Spektrumu	71
Şekil 87	Bileşik 4k' ya Ait IR Spektrumu	72
Şekil 88	Bileşik 4k' ya Ait ¹ H-NMR Spektrumu	73
Şekil 89	Bileşik 4k' ya Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	74
Şekil 90	Bileşik 4k' ya Ait MS Spektrumu	75
Şekil 91	Bileşik 4l' ye Ait IR Spektrumu	76
Şekil 92	Bileşik 4l' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	77
Şekil 93	Bileşik 4l' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	78
Şekil 94	Bileşik 4l' ye Ait MS Spektrumu	79
Şekil 95	Bileşik 4m' ye Ait IR Spektrumu	80
Şekil 96	Bileşik 4m' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	81
Şekil 97	Bileşik 4m' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	82
Şekil 98	Bileşik 4m' ye Ait MS Spektrumu	83
Şekil 99	Bileşik 4n' ye Ait IR Spektrumu	84
Şekil 100	Bileşik 4n' ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	85
Şekil 101	Bileşik 4n' ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	86
Şekil 102	Bileşik 4n' ye Ait MS Spektrumu	87
Şekil 103	2-Substitüe-N-[4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid Türevlerinin (A4-17) Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	88

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri	6
Çizelge 2 2-Süstitüe- <i>N</i> -[4-(<i>1H</i> -imidazol-1-il)fenil]asetamid Türevlerinden 4a-n Bileşiklerine Ait Çizelge	27
Çizelge 3 Sentezlenen Bileşiklere Ait MİK ($\mu\text{g/mL}$) Değerleri	91

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

<i>A. niger</i>	: <i>Aspergillus niger</i>
<i>A. fumigatus</i>	: <i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>B. subtilis</i>	: <i>Bacillus subtilis</i>
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
<i>C. glabrata</i>	: <i>Candida glabrata</i>
<i>C. krusei</i>	: <i>Candida krusei</i>
DMF	: Dimetilformamid
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	: <i>Enterococcus faecalis</i>
E.n.	: Erime noktası
K.n.	: Kaynama noktası
IR	: Infrared (Kızıl ötesi)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
<i>K. pneumoniae</i>	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>L. monocytogenes</i>	: <i>Listeria monocytogenes</i>
MDI	: Mikrodalga Işıması
MIC	: Minimum İnhibe Edici Konsantrasyon
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. notatum</i>	: <i>Penicillium notatum</i>
<i>S.aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>T. mentagrophytes</i>	: <i>Trichophytorium mentagrophytes</i>
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofuran

GİRİŞ ve AMAC

Kemoterapi, 19. yüzyılın sonlarında Alman araştırmacı Paul Ehrlich'in ortaya attığı bir terimdir. "Konakçıya zarar vermeksizin veya çok az zarar vererek vücudunda bulunan bakteri, iç ve dış parazit, virus, protozoa gibi zararlıların gelişmesini durduran veya öldüren maddelerle yapılan bir sağaltım şekli" olarak tanımlanır. Helmint, protozoa, mantar, bakteri, virus, böcekler, kanser hücreleri gibi vücutta hastalığa yol açabilen çok sayıda etken bulunur; kemoterapötikler de o ölçüde çok ve çeşitlidir. Kemoterapinin amacı konakçıya hiç veya çok az istenmeyen etkisi olan bir maddeyle hastalık etkeni üzerinde yeterli ölçüde bir etkinin (gelişmeyi yavaşlatıcı, durdurucu veya öldürücü etki) oluşturulmasıdır. Kemoterapide kullanılan ilaçlar, genellikle kullanıldığı patojen etkenin cinsine göre sınıflara ayrılırlar: antibakteriyel ilaçlar, antiviral ilaçlar, antihelmintik ilaçlar, antimalaryal ilaçlar, antiamibik ilaçlar ve antineoplastik ilaçlardır (**http-1**).

Antibiyotik terimi bakteri, mantar, aktinomisetler gibi mikroorganizmalar tarafından sentezlenen veya sentetik olarak hazırlanan, son derece düşük yoğunluklarda bile, bakterilerin gelişmesini engelleyen veya onları öldüren madde olarak tanımlanır. Antibakteriyel ilaçlar içinde özel bir yer tutan ve önemli bir ilaç grubu olan antibiyotikler; bakteriler, funguslar ve aktinomistler gibi çeşitli mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir (Sisecioglu, 2011). Eskiden antibiyotikler, genellikle sentez suretiyle yapılan kemoterapötiklerden ayrı bir ilaç grubu olarak kabul edilirdi. Antibiyotiklerden bir kısmının da diğer kemoterapötikler gibi sentez suretiyle elde edilmelerine başlanmasıyla aradaki kaynağa ilişkin ufak fark kaybolmaya yüz tutmuştur. Bundan dolayı bugün antibiyotikler ve antibakteriyel kemoterapötikler eş anlamlı sözcükler olarak kullanılmaktadır (Kayaalp, 2012).

Enfeksiyonları tedavi edecek bir takım "sihirli mermilerin" arayışı içinde olan Alman bakteriyolog Paul Ehrlich, 1909 yılında arsenik bazlı bir madde buldu ve sifilizin erken döneminde etkili olduğunu gözlediği bu maddeye "salvarsan" adını verdi. Bu madde ile birlikte, 19. yüzyılın ortalarında Louis Pasteur'ün "bazı mikroorganizmaların diğerlerini öldürdüğü" şeklindeki gözlemi, daha sonra 1928 yılında İskoç bilim adamı Alexander Fleming'in stafilokokların gelişimini önlediğini tesadüfen fark ettiği ve "*Penicillium notatum*" adını verdiği mantarın kültür filtratı, daha sonra 1940'lı yıllarda Howard Florey ve Ernst Chain'in Oxford Üniversitesi'nde bu kültür filtratından izole ettikleri ve ondan milyon kere daha güçlü olan "*Penisilin tozu*" mucizesi ve bunun ardından Alman farmakolog Gerhard Domagk'in streptokokları öldürdüğünü keşfettiği ve İsveçli bilim adamı Daniel Bovert'in "*Sulfonamid*" adını verdiği boya maddesi, enfeksiyonlarla mücadelede bugüne kadar geliştirilecek olan pek çok antibiyotiğe ilham kaynağı olmuştur (**http-2**).

Kemoterapötiklerin sistemik olarak uygulanması ile ilgili ilk başarılı sonuçlar Ehrlich tarafından 20. yüzyılın başlarında alınmıştır. Pasteur'ün "dost mikroorganizmalar"la ilgili sıradışı buluşu, antibiyotikler için tam anlamıyla bir altın çağın başlangıcıydı. Penisilin ve sulfonamidlerden sonra özellikle 30-60'lı yıllar arasında, başta daha geniş spektrumlu penisilinler olmak üzere hızla yeni antibiyotikler geliştirilmeye ve birçok enfeksiyon hastalığı başarıyla tedavi

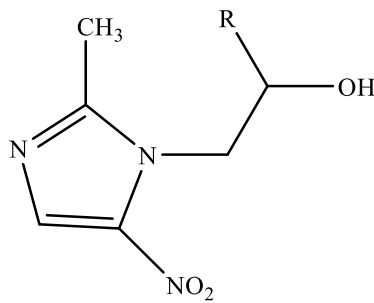
edilmeye başlandı. Bunlar arasında, antibiyotiklerin “isim babası” olan Selman A. Waksman’ın bulduğu ve tüberküloz tedavisinde çığır açan streptomisin’i de unutmamak gerekir. Bugün dünyada yaklaşık 5000 antibiyotik bilinmektedir, bunlardan titizlikle araştırılan ilaçların sayısı 1000 olup, bunların da 100 kadarı bugün aktif olarak klinik kullanıma girmiştir. Bu antibiyotikler genel olarak beş temel hedef üzerinden etki göstermektedirler: 1) Hücre duvarı biyosentez enzimleri ve substratları (örn, beta-laktam grubu antibiyotikler, vankomisin), 2) Hücre membranları (örn, polimiksinler), 3) Bakteriyel protein sentezi (örn, makrolidler, tetrasiklinler, aminoglikozidler), 4) Bakteriyel nükleik asit replikasyonu ve onarımı (örn, florokinolonlar) ve 5) Bakteriyel metabolizmalar (trimetoprim-sulfametoksazol) (**http-2**).

Günümüzde betalaktamlar, tetrasiklinler, aminoglikosidler, makrolitler, polienler vb. gibi antibiyotikler ve sulfonamidler, kinolonlar, oksazolidonlar, azoller ve allilaminler gibi sentetik ilaçlar klinikte tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, enfeksiyon hastalıklarında oldukça önemli bir role sahiptir. Ancak, bu ilaçların sahip olduğu toksisite sebebiyle özellikle dünyanın subtropikal bölgelerinde milyonlarca insanın durumunun kötüleşme oranı (morbidite) yahut ölüm oranı (mortalite) ciddi şekilde etkilenmiştir. Öte yandan, antibiyotiklerin yanlış ve hatalı kullanımlarının artmasıyla, pek çok bakteri ve fungal suşlar antibiyotiklere karşı dirençli hâle gelmiştir. Örneğin; metisilin’e dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermis* (MRSE) ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VRE), ayrıca diğer dirençli patojenik suşlar, pek çok geleneksel ilacın etkisini ya azaltmış ya da tamamen etkilerinin yok olmasına neden olmuştur (Dirlica, 2009 ve Hopkins 2011). Özellikle, 2010 yılında Amerika, İngiltere, Japonya ve Çin gibi ülkelerde ortaya çıkan karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* bakterisi için hâlâ bir çözüm bulunamamıştır (Wang, 2010). Ayrıca geçtiğimiz son otuz yıl içinde Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu [Acquired Immune Deficiency Syndrome-(AIDS)] ve kanser gibi yüksek dozda ve uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren hastalıklar ile organ nakli gibi bağışıklık sistemini zayıflatan, geniş spektrumlu antibiyotikler kullanma durumları nedeniyle enfeksiyon hastalıklarında ciddi bir artış gözlenmektedir (Emami, 2004). Tüm bunlar gözönüne alındığında yeni kimyasal bileşikler keşfetmek daha önemli bir hâle gelmiştir.

Heterosiklik bileşikler antibakteriyel, antifungal ve diğer biyolojik aktiviteleri içinde barındıran oldukça geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir (Çolak, 2010 ve Anderluh, 2009). Özellikle, elektronca zengin azot atomlarını içeren heterosiklik bileşikler medisinal alanda oldukça büyük bir öneme sahiptir. Heterosiklik halka sistemine ve elektronca zengin yapılarla sahip olan azol bazı türevler, koordinasyon bağları, hidrojen bağları, iyon-dipol, katyon- π , π - π bağları ve hidrofobik etkiler ve Van-der Waals bağları gibi zayıf etkileşimlerle enzim ve reseptörleri birbirine bağlayabilir, böylelikle çeşitli biyolojik aktiviteleri gerçekleştirebilirler (Rohini, 2009). Bir heterosiklik bileşik olan imidazol, çeşitli fonksiyonel gruplarla modifiye edilmeye oldukça uygun kimyasal yapıya sahiptir. (Zhang, 2013). Ayrıca imidazol çekirdeği bazı endojen bileşiklerin ana yapısını oluşturan ve insan organizmasına yabancı olmayan kimyasal bir bileşiktir. Antiinflatuar, antianaljezik ve antispazmodik aktiviteleri nedeniyle günümüzde

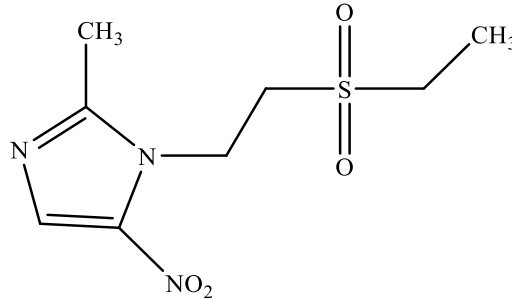
kullanılan bir çok ilaç molekülünün yapısına girmiş bulunmaktadır (Aydoğan ve Kutlu, 2004)

Azol gurubu antibakteriyel ajanlara örnek olarak nitroimidazol grubunda yer alan metronidazol, seknidazol, ornidazol ve tinidazol gösterilebilir. Hâlen, pek çok araştırmacı nitroimidazol bazlı antibakteriyel ajanlara odaklı çalışmalar yapmaktadır. Çünkü bu bileşikler daha az yan etkiye ve daha fazla dozaj formlarına sahiptir (Li, 2011). Metronidazol, ornidazol ve tinidazol başta *Bacteroides fragilis* olmak üzere *Bacteroides* türlerine, *Fusobacterium* türlerine, peptokok ve peptostreptokok gibi anaerob koklara, *Clostridium perfringens* ve diğer *Clostridium* türlerine, Gram negatif anaerob koklara son derece etkilidir. Zaman içinde duyarlı bakterilerde metronidazol'e karşı direnç gelişiminin olmadığı bildirilmektedir (Mertoğlu, 2011).



Bileşik	R
Metronidazol	-H
Seknidazol	-CH ₃
Ornidazol	-CH ₂ Cl

Şekil 1. Antibakteriyel Etkili Metronidazol, Seknidazol ve Ornidazole Ait Kimyasal Yapılar

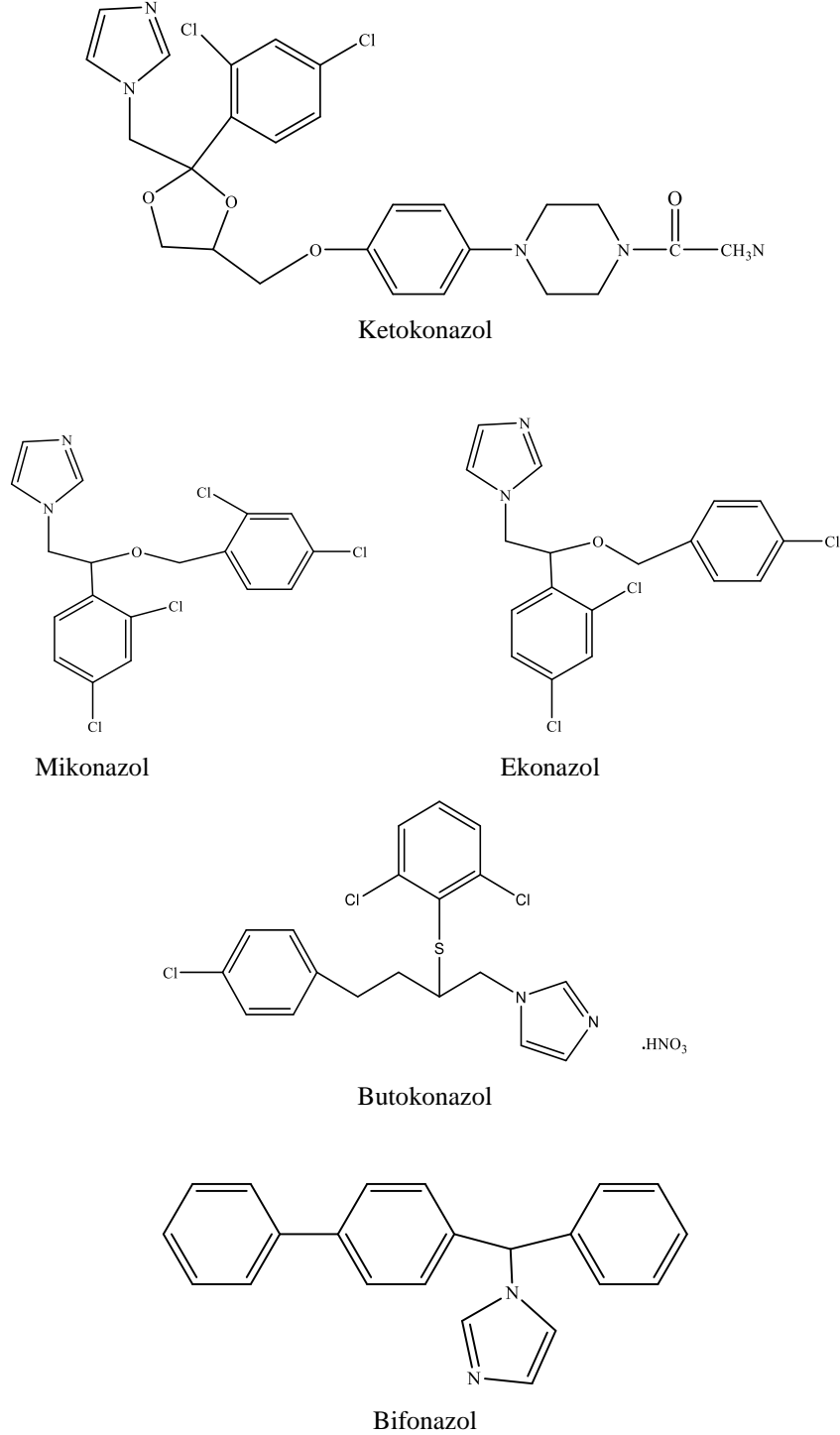


Şekil 2. Antibakteriyel Etkili Tinidazole Ait Kimyasal Yapı

Jerchel ve ark., (1952) tarafından bazı süstitüe imidazol bileşiklerinin önemli antifungal aktivitesi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma diğer araştırmacılara cesaret vermiş ve imidazol türevi maddeler tedavi değerleri açısından taranmaya başlanmıştır. 1958-1959'larda klormidazol ile ilk sonuç alınmıştır. 1960'ların sonlarında iki ayrı laboratuvarda üç bileşik sentez edilerek literatüre geçmiştir: Klotrimazol (Bayer), mikonazol ve ekonazol (Janssen Pharm.) birkaç ay aralarla tedaviye girmiştir. Bu üç imidazol hâlen mantar enfeksiyonlarında kullanılmakta ve ilk buluşların başarısını göstermektedir. Daha sonra birçok yeni imidazol bileşiği ilaç tedaviye sunulmuştur. Özellikle ketokonazol ile antifungal kemoterapide büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (Bozok Johansson, 1992).

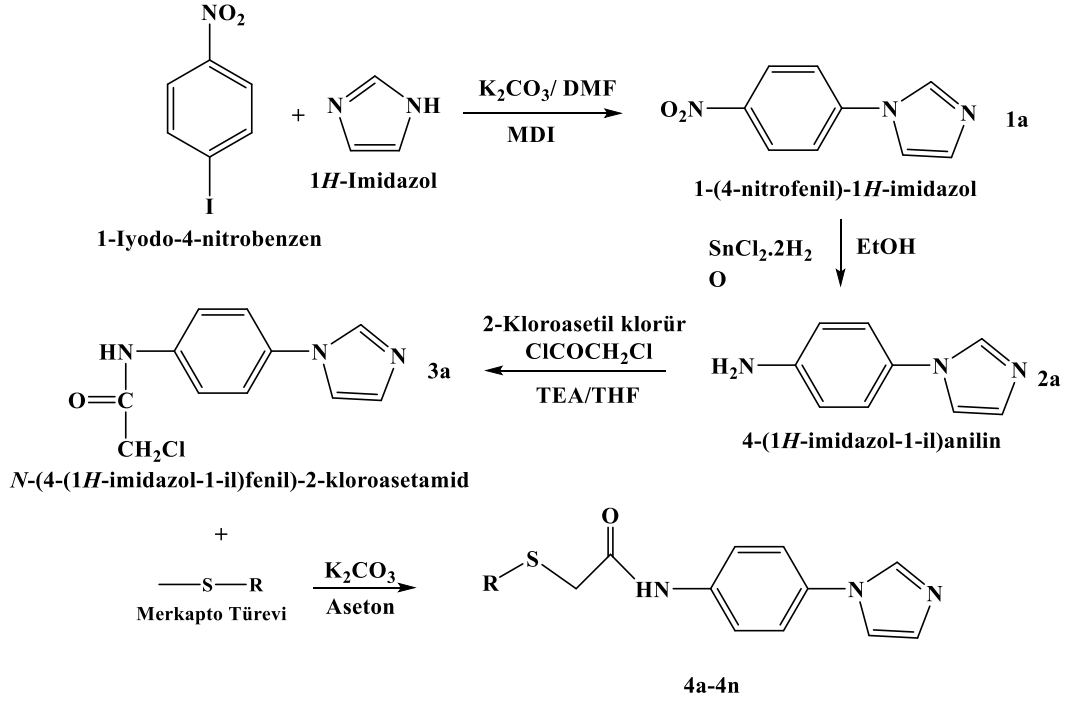
Azol yapısı taşıyan antifungal ilaçlar geniş antifungal spektrumlara ve sistemik etkilere sahip olması bakımından diğer gruplardan ayrılır. Oral yoldan etki göstermeleri, yavaş metabolize olmaları ve etkilerinin bazı fungal enzimlere

spesifik olması bu grubun diğer önemli üstünlükleridir. Azol grubu antifungal ajanlar etkilerini fungus hücre membranını oluşturan ergestrol'ün biyosentezini inhibe ederek gösterirler. Azoller özellikle AIDS hastalarında gelişen mikotik patojenlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Kayaalp, 2005); Zirngibl 1983 ve Koltin, 1990). Bu grupta yer alan bazı ilaçların kimyasal formülleri **Şekil 3**'de verilmiştir.



Şekil 3. Antifungal Etkili Bazı İmidazol Türevlerine Ait Kimyasal Yapılar

Bu bilgiler ışığında, bu yüksek lisans tez çalışmasında 14 adet yeni imidazol bileşiği tasarlanmış ve antimikrobiyal etkileri incelenmek üzere sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları **Şekil 4**'de sunulmuştur.



Şekil 4. Elde Edilmesi Planlanan Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması

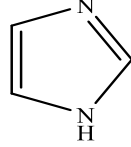
Çizelge 1. Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri

Bileşik	R	Bileşik	R
4a		4h	
4b		4i	
4c		4j	
4d		4k	
4e		4l	
4f		4m	
4g		4n	

KAYNAK BİLGİSİ

İmidazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

İmidazol halkası, ilk defa 1858 yılında Alman bilim adamı Heinrich Debus tarafından, gliksal, formaldehit ve amonyak kullanılarak sentezlenmiştir (Debus, 1858). İmidazol halkası 1- ve 3- pozisyonlarında azot atomu (N) içeren doymamış bir heterosiklik bileşiktir. Sistematik adı 1,3-diazoldür. İmidazol molekülü düzlemseldir ve neredeyse düzenli bir beşgen yapıya sahiptir (Mathew et al, 2000; Breslow, 1991).



Şekil 5. İmidazol Molekülünün Yapısı

İmidazol yapısı özellikle histamin ve histidin gibi insan vücudu içinde bazı yapılarda kritik rol oynar (Anderson and Long, 2010). Özellikle imidazol'un sahip olduğu N atomunun asidik ve bazik karakterde olmasından dolayı enzimatik reaksiyonlarda önemli bir rolü vardır (Mathew et al, 2000; Breslow, 1991).

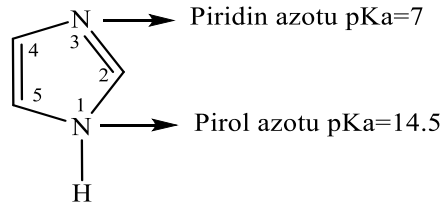
İmidazol suda ve polar çözücülerde çözülebilen, yüksek polariteye sahip renksiz ve kokusuz bir bileşiktir (Hoffmann, 1953, Grimmett, 1970).

İmidazol, kendi molekülleri arasındaki intermoleküler hidrojen bağları nedeniyle kaynama noktası beklenenden daha yüksektir (K.n. 256 °C) (Hoffmann, 1953, Joule 2010). Beyaz kristaller şeklinde elde edilen imidazol'un erime noktası ise 89-91°C dir (Hofmann,1953, Grimmett, 1970).

Molekül gösteriminde rezonans katkısında etkin yük ayrımının bulunmasından dolayı dipol momentı diğer azollere göre oldukça yüksektir (3.61 D) (Katritzky, 1985).

İmidazol, polar çözücülerde yüksek çözünürlüğe sahiptir. Nedeni; imidazol'un 1 numaralı azot üzerindeki hidrojenle polar çözücü veya imidazol molekülünün 3 numaralı tersiyer azotu arasında intermoleküler hidrojen bağı yapmasıdır (Hoffmann, 1953, Joule 2010).

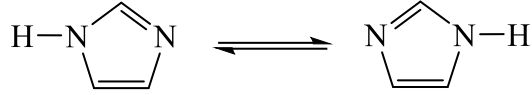
İmidazol mono bazik bir bileşiktir. Kuvvetli asitler ile N-3 (=N-) piridin azotundan protonlanır, pKa değeri 6.95'tir (Katritzky, 1985). N-1 ise (-NH-) pirol'e benzer bir davranış gösterir, pKa değeri 14.4' tür (Catalan, Abboud and Elguero, 1987).



Şekil 6. İmidazol Halkasında Piridin ve Pirol Azot Atomlarının Gösterimi ve pKa Değerleri

İmidazol halka sistemi amfoterik yapıdadır, yani hem asidik hem de bazik karakter gösterir. Kuvvetli asitler varlığında piridin azotundan protonlanır, kuvvetli bazlar varlığında ise pirol azotundan deprotona olur (Hoffmann, 1953, Grimmett, 1970).

İmidazol halkasının iki tautomerik formu vardır, çünkü hidrojen atomu halka içindeki her iki azot atomu üzerinde de bulunabilir (Katritzky, 1976). Bu tautomerizm imidazol halkasının 1- ve 3- pozisyonları arasındaki hızlı proton transferiyle gerçekleşir (Katritzky, 1976).

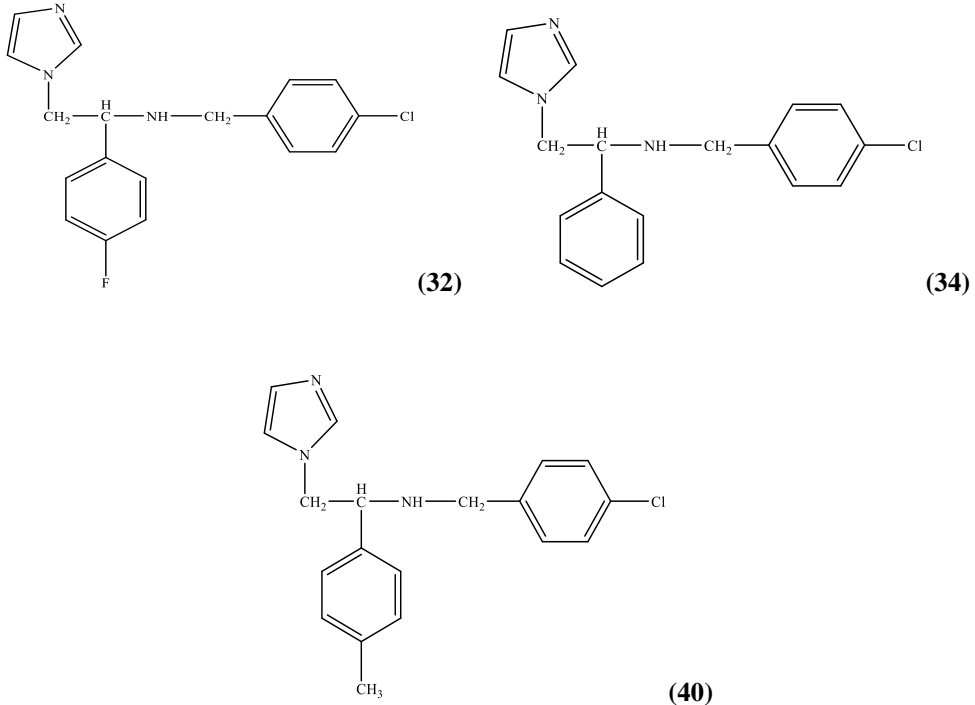


Şekil 7. İmidazol Halkasının Tautomerik Formları

Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İmidazol Türevleri

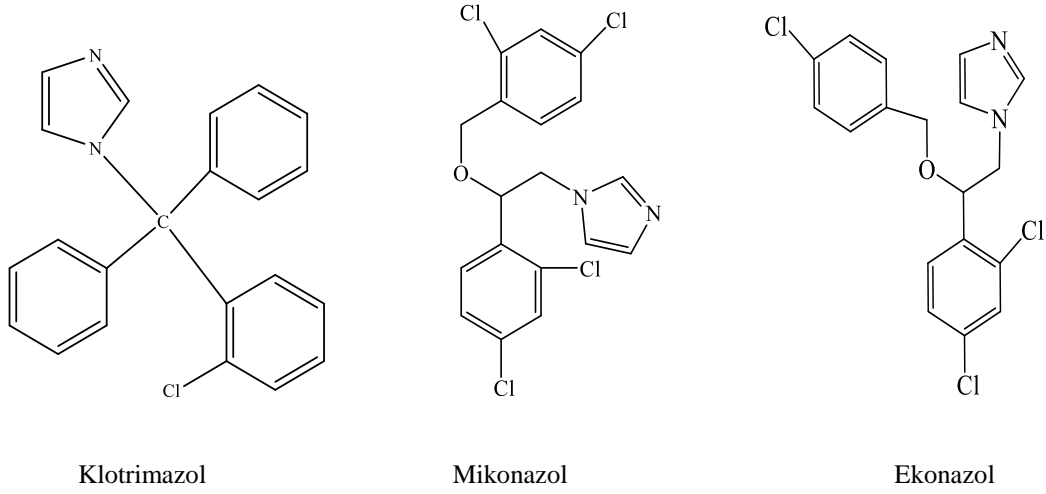
Literatürde imidazol türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerine ait bazı bilgiler kayıtlıdır. Aşağıda 1969'lı yıllardan başlayan ve günümüze dek devam eden bu araştırmaların özeti verilmiştir.

Godefroi ve ark. (1969), 1-Fenetilimidazol türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin antimikotik etkilerini incelemişlerdir. *In vitro* sonuçlar en başta *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, dermatofitlerden; *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, ve *Trichophyton mentagrophytes* Gram pozitif bakteri; *Erysipelotrix insitiosa* ve *Staphylococcus hemolyticus* ve Gram negatif bakteri; *Escherichia coli* üzerinde yürütülmüştür. Sonuç olarak; bu serinin içinden aromatik halkalarda bir veya iki klor sübstitüenti içeren türevler (32, 34 ve 40) en yüksek antifungal aktiviteyi sağlamıştır.



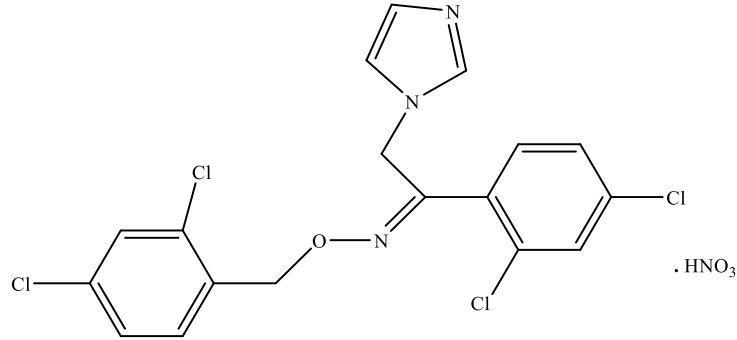
Şekil 8. Etkili 32, 34 ve 40 Bileşiklerine Ait Kimyasal Yapılar

Godts ve ark. (1971), ve Thienpont ve ark., (1975) tarafından yapılan çalışmalar; ekonazol, klotrimazol ve mikonazol'un piyasaya sürülmesi ile sonuçlanmıştır.



Şekil 9. Klotrimazol, Mikonazol ve Ekonazol Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

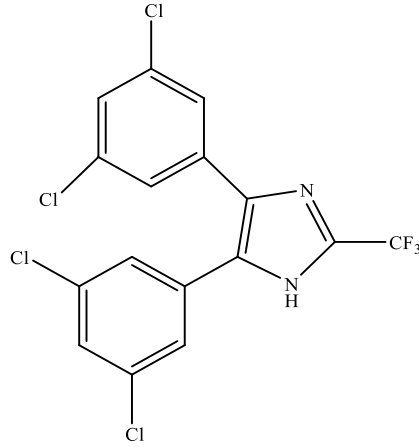
Mixich ve Thiele (1979), imidazoloksim-eter türevlerini sentezlemişler ve antifungal aktivite çalışmalarını yapmışlardır. Bileşik **Sgd 301-76** (oksikonazol nitrat): (Z)-1-[(2,4-diklorofenil)]-2-(1H-imidazol-1-il)-O-(2,4-diklorobenzil] etanonoksim nitrat bileşiğinin klinik için uygun olduğu sonucuna varmışlardır.



Şekil 10. Oksikonazol Nitrat: (Z)-1-[(2,4-diklorofenil)]-2-(1H imidazol-1-il)-O-(2,4-diklorobenzil] etanonoksim nitrat (Sgd 301-76) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

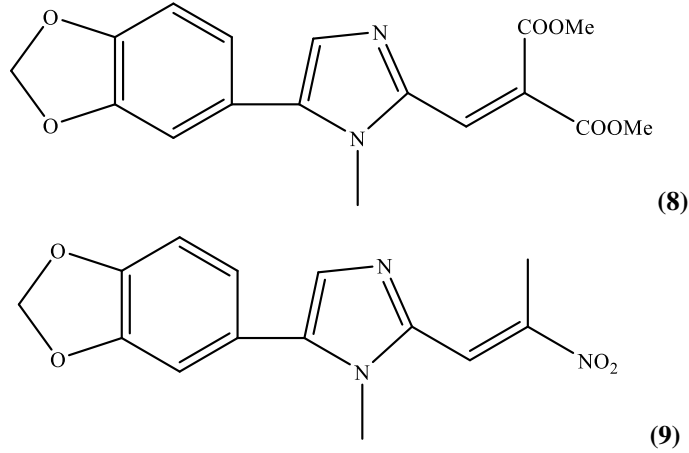
Baji ve ark. (1995), bir seri yeni imidazol veya triazol taşıyan oksim türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin *C. albicans*, *A.flavus* ve *F. soloni*' ye karşı antifungal aktivitesini tespit etmişlerdir.

Antolini ve ark. (1999), bakteri hücre duvarında biyosentez seviyesinde aktif olan bileşikleri tespit etmek için yüksek kapasiteli, geniş spektrumlu antibiyotiklerin optimizasyonu olarak potansiyel adayların bir sınıfı olan 4,5-difenilimidazol türevlerini sentezlemişlerdir. Bileşik **1**, 4,5-difenilimidazol türevleri serisinde en fazla aktivite gösteren bileşik olmuştur. Metisilin'e dirençli *Staphylococcus aureus* için minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) 0.25 µg/ml; *Bacillus subtilis* için MIC değeri 4 µg/ml; *Escherichia coli* geçirgen mutant için MIC değeri 32 µg/ml; *Escherichia coli* geçirgen mutant + polimix için MIC değeri 160.25 µg/ml' dir.



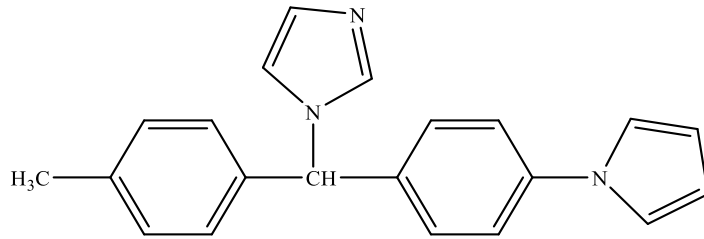
Şekil 11. 4,5-Bis (3,5-diklorofenil)-2-(triflorometil)-1H imidazol (1) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

Vanelle ve ark. (2000), 5-benzo[1,3]dioksol-5-il-1-metil-1H-imidazol-2-karbaldehidin çeşitli türevlerini, Knoevenagel reaksiyonunu kullanarak sentezlemişler ve iki *Leishmania* suşunun promastigotlarına karşı *in vitro* testler yapmışlardır. Sonuç olarak Bileşik 8 ve 9 önemli ölçüde leishmanicidal aktivite göstermiştir.



Şekil 12. 5-benzo[1,3]dioksol-5-il-1-metil-1H imidazol-2-karbaldehid Bileşiğinden Yola Çıkılarak Hazırlanan Etkili Bileşiklerin (8, 9) Kimyasal Yapısı

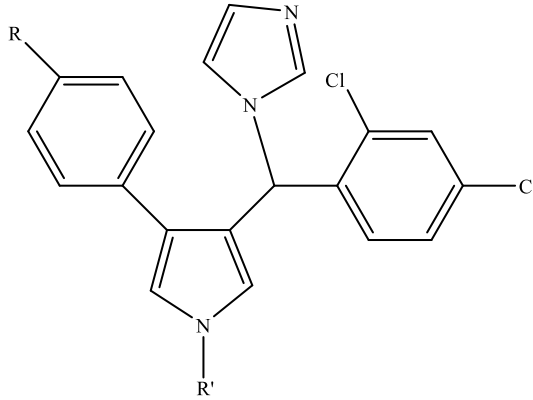
Tafi ve ark. (2002), pirolilfenil ve imidazol yapısını içeren bir seri bifonazol türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin *Candida*'ya karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak; serinin içinde en aktif olarak aşağıda formülü verilen molekülü bulmuşlardır.



Şekil 13. Antifungal Aktivite Açısından En Etkili İmidazol Türevinin Kimyasal Yapısı

Rosello ve ark. (2002), oksikonazol'un bis türevlerini hazırlamışlar ve *Candida*' ya karşı antifungal aktivitelerini incelemişler, aynı zamanda bu grup bileşiklerde moleküler modelleme çalışmaları yapmışlardır. Oksikonazol'un *N*-etoksi-morfolin süstitüe edilmiş türevinin *Candida* suşlarına karşı en iyi aktivite gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Artico ve ark. (2002), 1-[(aril)[4-aril-1*H*-pirol-3-il]metil]-1*H*-imidazol bileşiğinin türevlerini sentezlemişler ve test etmişlerdir. Seri içerisinde, 2,4-diklorobenzil imidazol türevleri en aktif türevler olarak bulunmuştur. Bu türevlerin içinden en aktif olanı **25**. bileşiktir (MIC₉₀: 8 µg/ml pH: 5.8). Bu bileşik *Candida albicans*' ın kırk adet suşuna karşı, *Candida spp.*' nin 3 adet suşuna karşı (İki adet *Candida glabrata*, bir adet *Candida krusei*) mikonazol ile aynı aktivite değerinde, bifonazol'den 4 kat ve ketokonazol'den 16 kat daha etkilidir.



R: tert-Bu, Cl, CN, CF₃, SCH₃, Ph

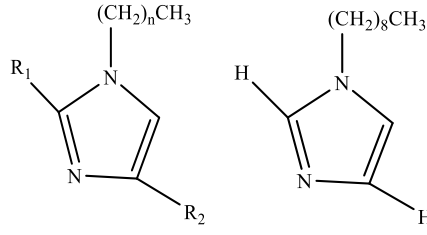
R': H, CH₃, C₂H₅

25 → R: Cl

R': C₂H₅

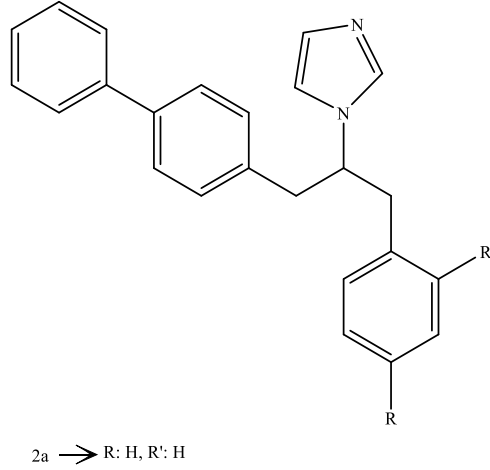
Şekil 14. Antifungal Etkili Azol Bileşikleri

Khabnadideh ve ark. (2003), bir seri alkilimidazol bileşiklerini iki ayrı çalışmada sentezlemişler ve alkil zincirinin uzunluğu ile antibakteriyel aktivite arasında bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Bu bileşikler; *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*' ya karşı antibakteriyel etki göstermişlerdir. Ayrıca, 1-Alkilimidazollerin antibakteriyel aktivitesinin, alkil zincirindeki karbon atomlarının 1' den 9' a kadar artmasıyla birlikte arttığını fakat karbon sayısının daha fazla artıp zincirin uzamasıyla aktivitenin de düştüğünü gözlemlemişlerdir. Dolayısıyla 1-nonilimidazol bileşiği en etkili bileşiktir ve en düşük MIC ve MBC (Minimum Bacterial Concentration) değerlerine sahiptir. (MIC *Staphylococcus aureus*: 10 µg/ml; MBC *Staphylococcus aureus*: 19 µg/ml; MIC *Escherichia coli*: 19 µg/ml; MBC *Escherichia coli*: 39 µg/ml; MIC *Pseudomonas aeruginosa*: 39 µg/ml; MBC *Pseudomonas aeruginosa*: 78 µg/ml) Fakat antibakteriyel etki ile ters olarak, 1-dodesilimidazol bileşiğinin en iyi antifungal aktivite gösterdiğini de test etmişlerdir.



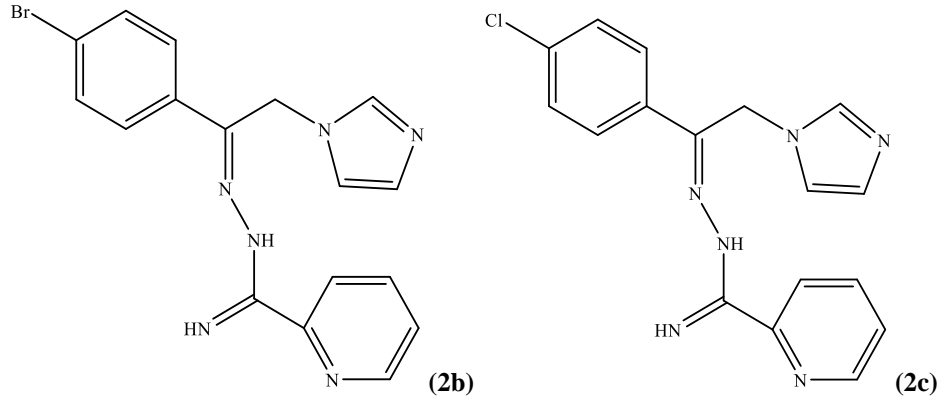
Şekil 15. Antibakteriyel Etkili N-alkilimidazollerin Yapısı

Castellano ve ark. (2003), yaptıkları bir çalışmada bir seri 3-fenil-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2-(1H-imidazol-1-il)propan türevi (**2a-i**) sentezlemişler ve antimikrobiyal çalışmalar yapmışlardır. Kullanılan test suşları; *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Tricophyton verrucosum*, *Tricophyton rubrum*, *Microsporum gypseum* ve *Aspergillus fumigatus*' dur. Referans ilaç olarak bifonazol ve mikonazol kullanılmıştır. Serideki bileşikler genellikle iyi antimikotik etki göstermiştir. Çalışmadaki en etkin türev **2a** bileşiğidir.



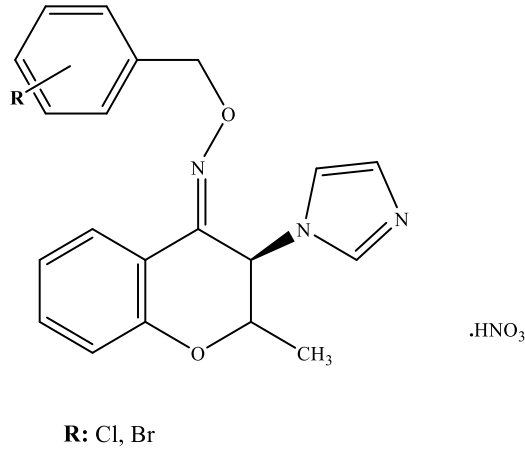
Şekil 16. Antimikrobiyal Etkili Azol Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Mamolo ve ark. (2004), çalışmalarında N-1-[1-Aril-2-(1H-imidazol-1-il ve 1H-1,2,4-triazol-1-il)-etiliden]-piridin-2- karboksamidrazon türevlerini sentezlemişler ve *in vitro* antimikrobiyal aktivite için test etmişlerdir. Sentezlenen tüm imidazol türevleri **2a-e** ve **2k,l** 24 ve 48 saatten sonra klinik tür *Candida albicans* 685'a karşı antifungal aktivite göstermişlerdir. En aktif bileşikler, imidazol türevi olan bileşikler **2b** ve **2c**'dir. MIC değerleri 24 ve 48 saat sonra 0.125 and 0.25 µg/ml'dir. **2b** ve **2c** bileşikleri fenil halkasının *para* pozisyonunda sırasıyla elektron çekici brom ve klor sübstituentlerini taşır. Aktiviteleri referans ilaç amfoterisin B' den daha yüksektir.



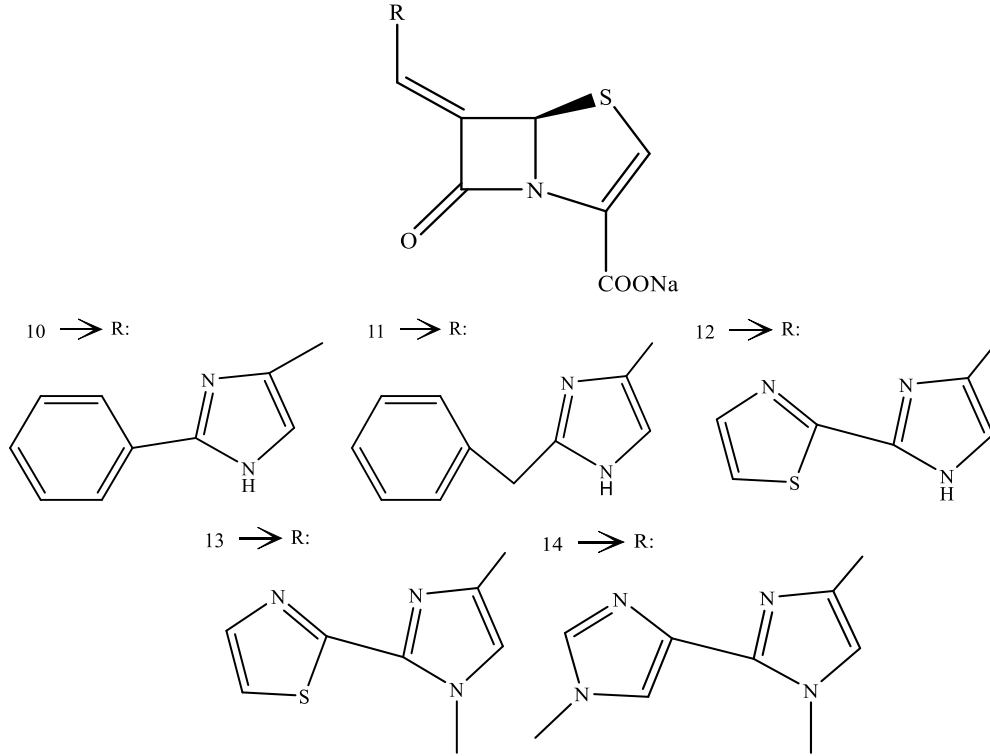
Şekil 17. N1-[1-(4-Bromofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden]-piridin-2-karboksamidrazon (2b) ve N1-[1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden]-piridin-2-karboksamidrazon (2c) Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Emami ve ark. (2004), stereoselektif olarak bir seri yeni (Z)-trans-3-azolil-2-metilkromanonoksim eterlerinin imidazol ve triazol halkası içeren türevlerini sentezlemişler, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger* ve *Microsporium gypseum*'a karşı antifungal aktivitelerini incelemişler ve bileşiklerin büyük bir kısmında yüksek aktivite bulmuşlardır. *Candida albicans*'a karşı en etkili bileşik **7j** olup fungal aktivitesi flukonazol'den 32 kat, oksikonazol'den 64 kat daha iyidir.



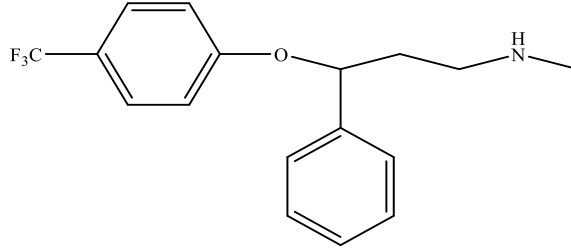
Şekil 18. Antifungal Etkili (Z)-Trans-3-azolil-2-metilkroman-4-on Oksim Eter (7j) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

Venkatesan ve ark. (2004), 6-Metilidenpenem ile süstitüe edilmiş imidazol bazlı yeni moleküller tasarlamışlar ve β -laktamaz inhibitörü olarak sentezlemişlerdir. Bakteriler tarafından üretilen sınıf-A, sınıf-B ve sınıf-C enzimleri, bazı durumlarda β -laktam antibiyotiklerini etkisiz duruma getirebilmektedirler. β -Laktam antibiyotiklerine karşı olan bu direnci yenebilmek için, klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi bazı β -laktam inhibitörlerini β -laktam antibiyotikleri ile kullanmak gereklidir. Aşağıda yapıları gösterilen ve yeni sentezlenen bileşiklerden olan **10-14** arası bileşikler, şu an mevcut hâlde bulunan β -laktam inhibitörleri ile kıyaslandığında aktivite yönünde oldukça geniş bir spektruma sahiptirler. Ayrıca hem sınıf-A hem de sınıf-C enzimlerine karşı in vitro aktiviteleri mükemmeldir.

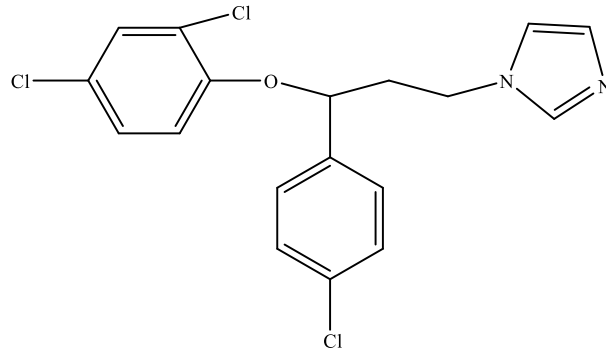


Şekil 19. β -laktamaz İnhibitörlerinin ve Etkili Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Silvestri ve ark. (2004), *anti-Candida* ajanlarının yeni bir sınıfı olan fluoksetin-imidazol analoglarını sentezlemişlerdir. Serinin içinde en etkili bileşik olarak; 1-(4-Diklorofenoksi)-3-(1*H*-imidazol-1-il) propan (MIC +/- standart sapma *Candida albicans*: 2.1 +/- 1.24 $\mu\text{g/ml}$) bulunmuştur. Bu bileşik mikonazol'den 2 kat daha aktiftir ve daha az toksiktir.

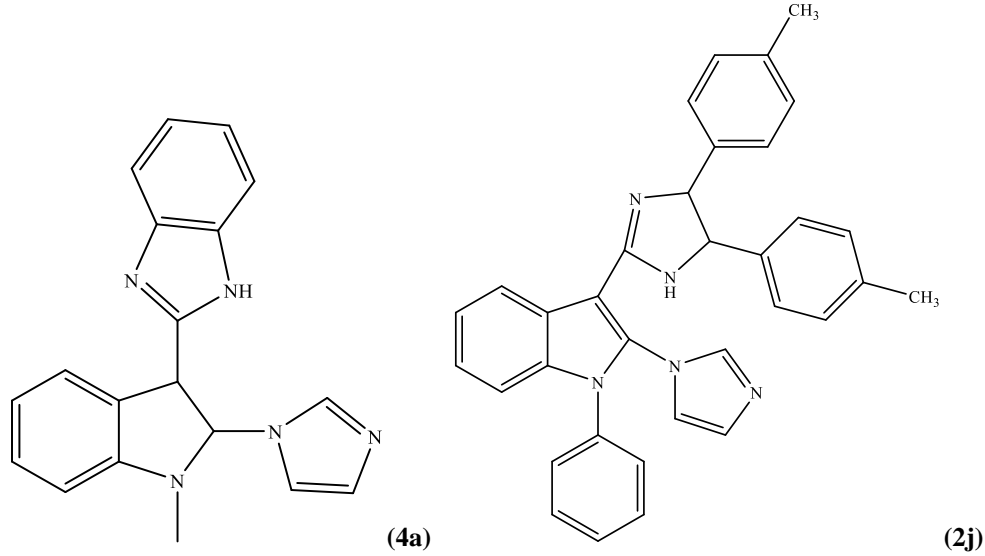


Şekil 20. Fluoksetin Bileşiğinin Kimyasal Yapısı



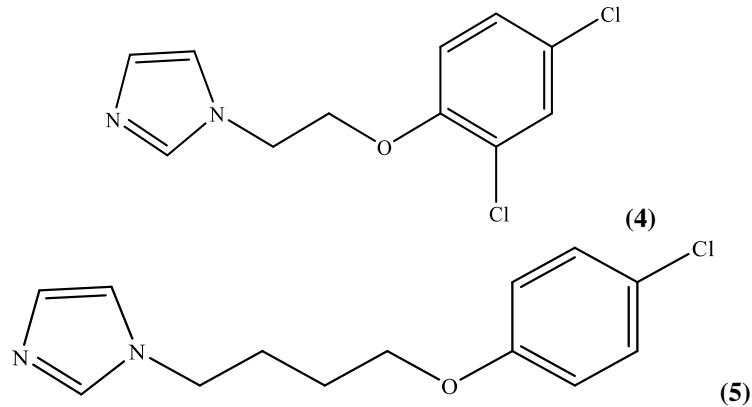
Şekil 21. 1-(4-Diklorofenoksi)-3-(1*H*-imidazol-1-il) propan Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

Benkli ve ark. (2004), 1-sübstitüe 2-(imidazol-1-il)-3-formilindol'den yola çıkarak imidazol ve indol bazı çeşitli türevler sentezlemişler ve sentezledikleri bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktivitesini test etmişlerdir. Bu çalışmada bileşik **2j**'nin *Escherichia coli*'ye karşı MIC değeri (32 µg/ml) standart olarak kullanılan kloramfenikol suksinat ile aynı aktivite değerine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca bileşik **4a**'nın fungus olarak *Candida albicans*, *Candida krusei* ve *Candida parapsilosis*'e karşı MIC değerleri (sırasıyla 2, 8 ve 2 µg/ml) standart bileşik olarak kullanılan ketokonazol ile aynı aktivite değerine sahip olduğu bulunmuştur.



Şekil 22. 1-Metil 2-(imidazol-1-il)-3-(benzimidazol-2-il)indol (4a) ve 1-Metil 2-(imidazol-1-il)-3-(4,5-diarilimidazol-2-il)indol (2j) Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

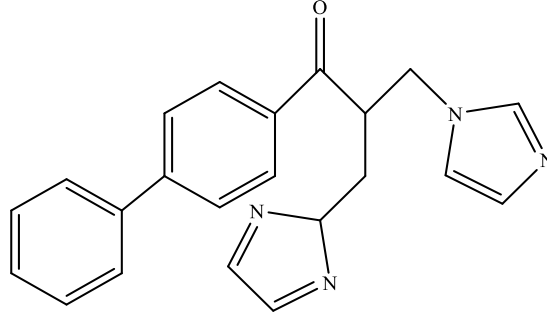
KhalfiNezhard ve ark. (2005), bir seri kloroariloksialkil imidazol türevlerini sentezlemişler ve Gram-pozitif (G^+) (*S.aureus* A 15091) ve Gram-negatif (G^-) (*S. Typhi* O-901) bakterilerine karşı *in vitro* aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır. Bileşik **4** (MIC *S.aureus* A 15091: 7.5 µg/ml; MIC *S.typhi* O-901: 8.5 µg/ml) ve bileşik **5** (MIC *S.aureus* A 15091: 7.5 µg/ml; MIC *S.typhi* O-901: 7.5 µg/ml) her iki test bakterisi için de önemli ölçüde antibakteriyel etki göstermiştir.



Şekil 23. Antibakteriyel Etkili Kloroariloksialkil İmidazol Türevlerinin Kimyasal Yapısı

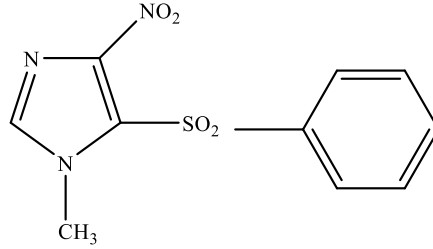
Zampieri ve ark. (2007), bis-imidazol türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin antifungal ve antimikobakteriyel aktivitelerini taramışlardır. Sentezlenen tüm

bileşikler *Candida albicans* ve *Candida glabrata*' ya karşı iyi bir aktivite göstermiştir. Referans ilaç olarak mikonazol kullanılmıştır.

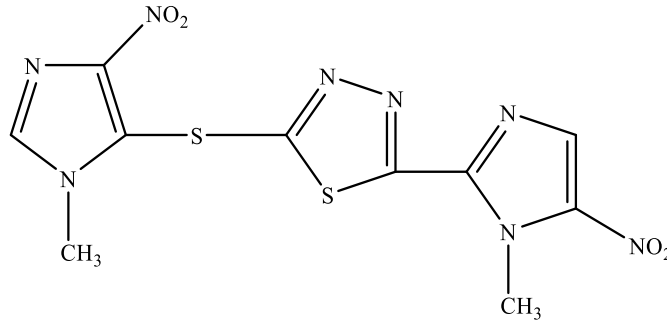


Şekil 24. Antibakteriyel Etkili Bis-İmidazol Türevinin Kimyasal Yapısı

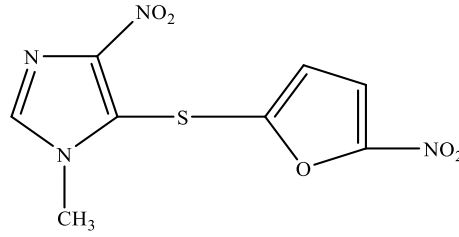
Letafat ve ark. (2008), bir seri 5-süstitüe 1-metil-4-nitro-1H-imidazol türevlerini sentezlemişler ve *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Entrobacter aerogenes* ve *Helicobacter pylori*'ye karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini değrlendirmişlerdir. Test bileşiklerinin içerisinde, Gram-pozitif bakterilere karşı en aktif bileşik; 1-metil-4-nitro-5-(fenilsulfonyl)-1H-imidazol (MIC < 8µg/ml) bileşiği olmuştur. *H.pylori*'nin klinikteki 15 izolatına karşılık gelen MIC değerleri göstermiştir ki; bileşik **10** ve **11** *H.pylori*'nin çoğalmasını engellemesi açısından seri içindeki en aktif bileşikler olmuştur (MIC: 2 µg/ml). Ayrıca bu bileşikler metronidazol'den 4 kat daha aktiftir.



Şekil 25. Antibakteriyel Etkili 1-metil-4-nitro-5-(fenilsulfonyl)-1H imidazol Kimyasal Yapısı

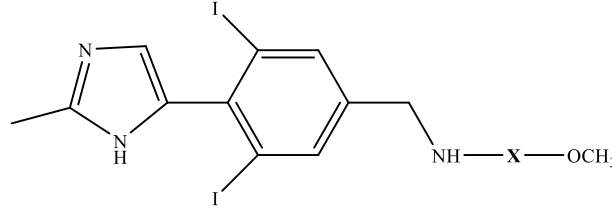


Şekil 26. Antibakteriyel Etkili Bileşik 10' un Kimyasal Yapısı



Şekil 27. Antibakteriyel Etkili Bileşik 11' in Kimyasal Yapısı

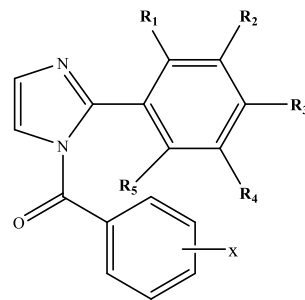
Dahiya (2008), amino asitlerin, dipeptidlerin ve tripeptidlerin 3,5-diiyodo-4-(2-metil-1*H*-imidazol-5-il)benzoik asit analoglarından bir seri üretmiş ve antimikrobiyal testlere tabi tutmuştur. Sentezlenen tüm bileşikler Gram-negatif bakteri *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı ortalama bir aktivite göstermiştir. **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **2h**, **3b** ve **3d** bileşikleri standart bileşik griseofulvin ile kıyaslandığında dermatofitlere ve *Candida sp.*'a karşı daha yüksek bir antifungal aktivite sergilemiştir. Diğer dimetilbenzimidazolpeptidlerle kıyaslandığında *C. albicans*'a karşı en yüksek aktiviteyi ise **2d-f** sergilemiştir.



X: Fenilalanin-Triptofan

Şekil 28. Metil 1-[3,5-diiyodo-4-(2-metil-1*H*-imidazol-5-il)benzoil]-L-fenilalanin-L-triptofanat Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

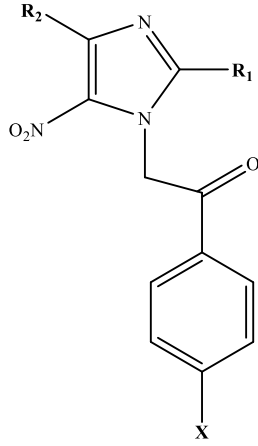
Sharma ve ark. (2009), çalışmalarında 2-(süstitüe fenil)-1*H*-imidazol (**1-12**) ve (süstitüe fenil)-[2-(süstitüe fenil)-imidazol-1-il]-metanon (**13-26**) analoglarını sentezlemişler ve Gram pozitif, Gram negatif ve fungal türlere karşı antimikrobiyal aktivitesini araştırmışlardır. Bileşik **15**, **17** ve **24** en iyi antimikrobiyal aktivite gösterirken, bileşik **26** en güçlü antifungal ajan olmuştur.



Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X
15	Cl	H	H	H	H	4-NO ₂
17	COOH	H	H	H	H	4-NO ₂
24	H	H	Cl	H	H	2-Br
26	H	H	NO ₂	H	H	2-Br

Şekil 29. Antibakteriyel Etkili Bileşik 15, 17, 24 ve Antifungal Etkili Bileşik 26' ya Ait Kimyasal Yapılar

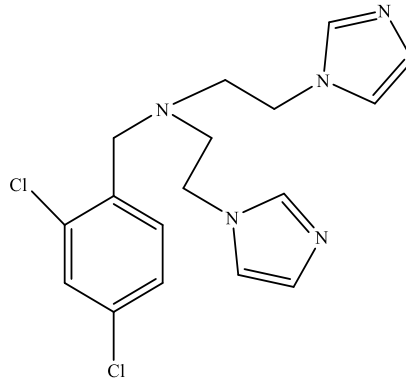
Olender ve ark. (2009), nitroimidazol türevlerini iki seri hâlinde sentezlemişler ve bu bileşiklerin *Sclerophoma pityophila*'ya karşı antifungal aktivitesini test etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin çok etkili fungustatik aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır.



Bileşik	R ₁	R ₂	X
A	H	Morfolin	H
B	CH ₃	Piperidin Metil	Cl

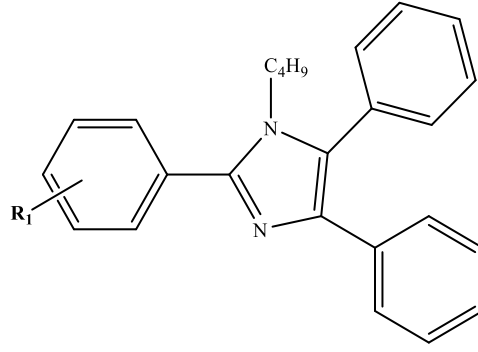
Şekil 30. Antifungal Etkili Nitroimidazol Türevlerinin Kimyasal Yapısı

Fang ve ark. (2010), flukonazol'un yapısını modifiye ederek bir seri yeni amin türevli bis-azol bazlı bileşikler tasarlamışlar ve uygun yöntemlerle bu bileşikleri sentezlemişlerdir. Hazırlanan tüm bileşiklerin bakteriyel ve fungal suşlara karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerine bakılmıştır. Serinin içinden *Candida albicans* ve *Bacillus proteus*'a karşı önemli ölçüde aktivite gösteren bileşik bis-imidazol **5b** bileşiği olmuştur.



Şekil 31. Antimikrobiyal Etkili Bis-imidazol 5b Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

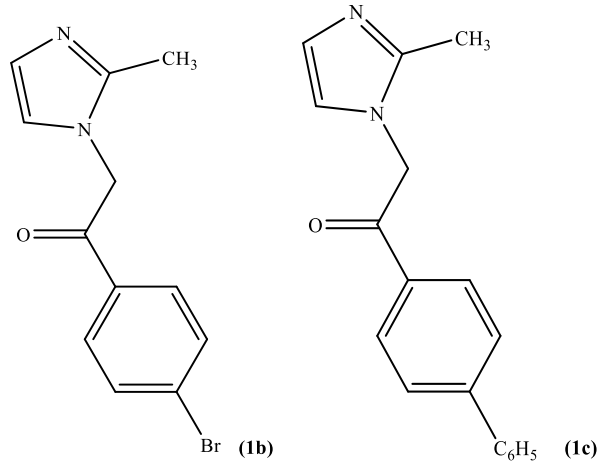
Jain ve ark. (2010), 2-sübstitüe-4,5-difenil-N-alkil imidazol türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşikler ortalama bir antibakteriyel aktivite göstermiş fakat hiçbir bileşik standart olarak kullanılan bileşikten daha fazla aktivite gösterememiştir. Dolayısıyla Jain ve ark., bu tür türevlerin modifiye edilerek antibakteriyel aktivite çalışmalarına devam etme sonucuna varmışlardır.

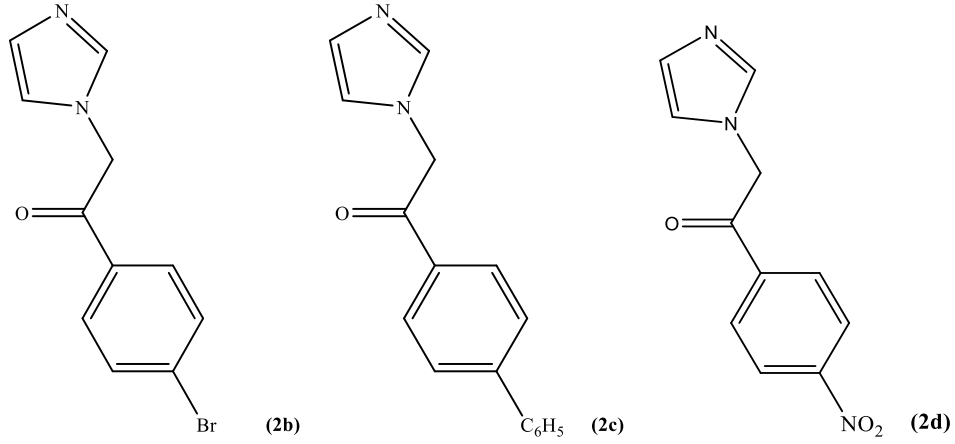


R₁: p-NO₂; m-NO₂; p-Cl; o-Cl; m-Br

Şekil 32. 2-Süstitüe-4,5-difenil-N-alkil İmidazol Türevlerinin Kimyasal Yapısı

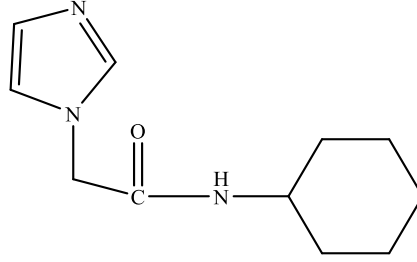
Lakshmanan ve ark. (2010), 1-süstitüe imidazollerin **1(a-d)** ve **2(a-d)** serisini sentezlemişlerdir. Sentezlemiş oldukları tüm bileşikleri çeşitli bakteri ve fungi suşlarına karşı, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* ve *Penicillium chrysogenum* (10 ve 50 µg/ml), *in vitro* aktivitelerini taramışlar ve çıkan sonuçları standart antibiyotik siprofloksin ve ketokonazol ile karşılaştırmışlardır. Antimikrobiyal sonuçlar şunu göstermiştir ki; tüm bileşikler **1(a-d)** ve **2(a-d)** tüm bakteri suşlarına karşı ya çok az aktivite göstermiştir ya da hiç aktivite gösterememiştir. Fakat tüm bileşikler mükemmel derecede antifungal aktivite sergilemişlerdir. Özellikle **1b**, **1c**, **2b**, **2c** ve **2d** bileşikleri *Candida albicans* ve *Penicillium chrysogenum*'a karşı en yüksek aktivite gösteren bileşikler olmuşlardır.





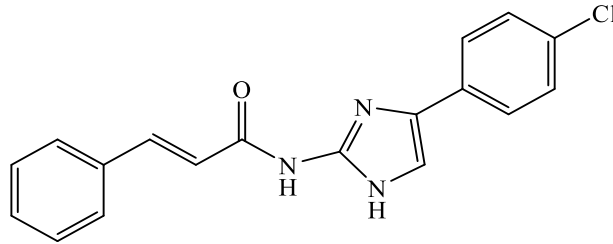
Şekil 33. Antifungal Etkili 1b, 1c, 2b, 2c, 2d Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Gupta ve ark. (2011), *N*-süstitüe imidazol türevleri serisini sentezlemişler ve bu bileşikleri *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ve *Aspergillus niger*'e karşı MIC değerlerini belirleyerek antimikrobiyal aktivitelerini difüzyon yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, bileşik **16**'nın serideki diğer bileşiklere göre en fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

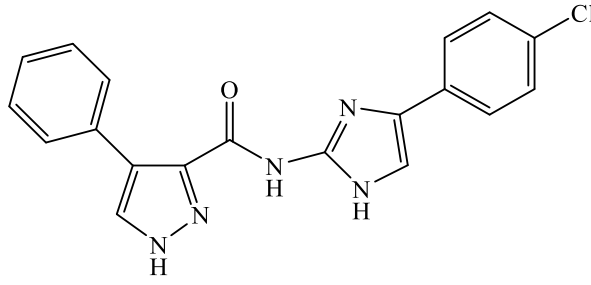


Şekil 34. Antimikrobiyal Etkili Bileşik 16' nın Kimyasal Yapısı

Padmavathi ve ark. (2011), pirolil ve pirazolil-oksazol, tiyazol ve imidazollerin türevlerini; 4-ariloksazol-2-amin, 4-ariltiyazol-2-amin ve 4-aril-*1H*-imidazol-2-amin'den amido bağlı bis heterosiklikler şeklinde hazırlamışlar ve antimikrobiyal aktiviteleri için test etmişlerdir. Bu heterosiklik sistemler arasında tiyazol ve imidazol taşıyan bileşikler daha iyi aktivite sergilemişlerdir. Konjugasyonla uzatılmış mono heterosiklik bileşikler, eş heterosiklik sistemlerden daha aktiftir. Tiyazol halkasına sahip **5**, **8**, **14** ve imidazol halkasına sahip **6**, **9**, **15** bileşiklerinin oksazol taşıyan **4**, **7**, **13** bileşikleriyle kıyaslandığında daha etkili oldukları gözlenmiştir. **6c** ve **15c** bileşikleri *P. chrysogenum*'a karşı standart ilaç ketokonazol kadar etki göstermiştir.



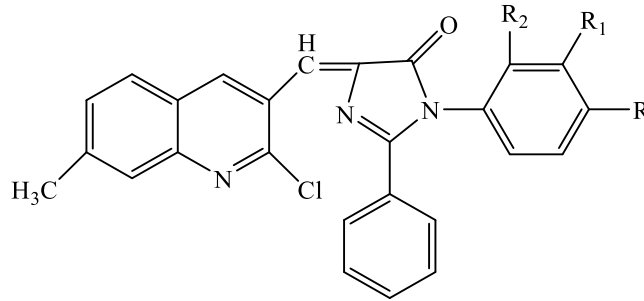
Şekil 35. (E)-N-(4-(p-Klorofenil)-1H-imidazol-2-il)sinnamamid (6c) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı



Şekil 36. N-(4-(p-Klorofenil)-1H-imidazol-2-il)-40-fenil-10H-pirazol-30-karboksamid (15c) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

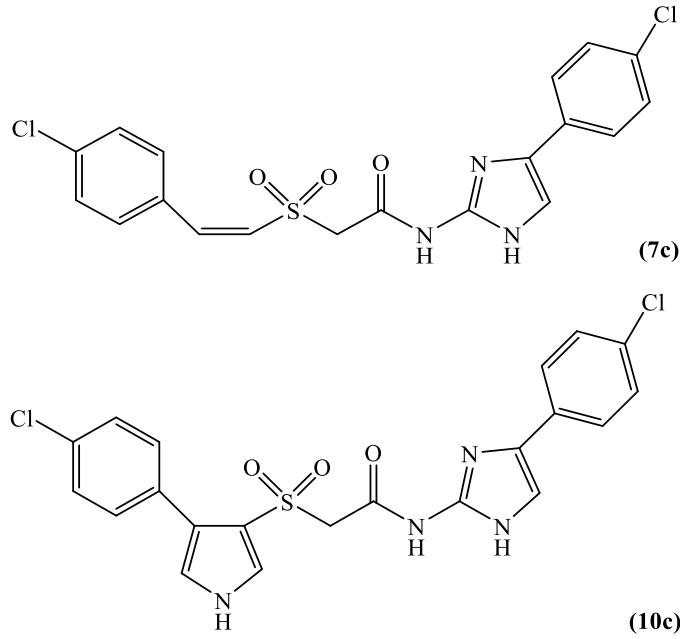
Jayabharathi ve ark. (2012), (4,5-Dimetil-1-(3',5'-dimetoksifenil)-2-(p-florofenil)-1H-imidazol, 4,5-Dimetil-1-(4'-metoksifenil)-2-fenil-1H-imidazol, 4,5-Dimetil-1-(3',5'-dimetoksifenil)-2-fenil-1H-imidazol) gibi bir seri 2-aril imidazol türevlerini sentezlemişler ve *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı antibakteriyel aktivitelerini, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* ve *Candida-6'* ya karşı antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuçta imidazol bazlı tüm bileşikler iyi derecede antibakteriyel ve antifungal aktivite göstermiştir.

Parab ve Dixit (2012), 2-kloro-7-metil-3-formil-kinolinden imidazol ve oksazol türevleri hazırlamışlar ve bu bileşiklerin in vitro antimikrobiyal aktivite çalışmalarını yapmışlardır. Antibakteriyel aktivite test suşları olarak; *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*; antifungal test suşları olarak; *Aspergillus niger*, *Candida albicans* kullanılmıştır. Sonuç olarak; imidazol türevlerinin antimikrobiyal aktivite yönünde oldukça güçlü olduğunu bulmuşlardır.



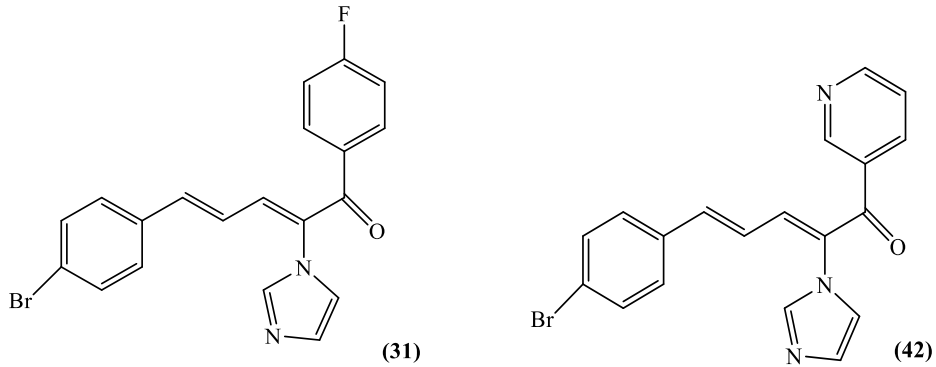
Şekil 37. Antimikrobiyal Etkili 2-kloro-7-metil-3-formil-kinolin Bazlı İmidazol Türevlerinin Kimyasal Yapısı

Prakash ve ark. (2013), oksazol, tiyazol, imidazol, pirol oksazol, pirolil tiyazol ve pirolil imidazol ile süstitüe edilmiş mono ve bis heterosiklik yapılar ile sulfonilmetan amido bazlı türevler sentezlemişlerdir. Tüm bileşikler için antimikrobiyal aktivite çalışmaları yapmışlardır. Sentezledikleri bileşiklerden bileşik **7c** ve **10c** *Penicillium chrysogenum*'a karşı mükemmel bir aktivite göstermiştir. Bu iki bileşiğin aktivite değeri, ketokonazol ile eşit değere sahiptir. Aynı zamanda Prakash ve ark., bu çalışmada imidazol analoglarının, oksazol ve tiyazol analoglarına göre daha etkili olduklarını bulmuşlardır.



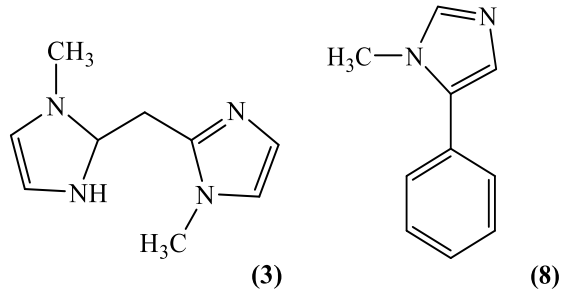
Şekil 38. Ketokonazol ile Benzer Etkinlik Gösteren 7c ve 10c Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Liu ve ark. (2014), imidazol ve 2,4-dienon'dan yola çıkarak farklı süstitüentli 26 adet bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerin *in vitro*, *in vivo* antifungal ve antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Seri içindeki bileşik **31** ve **42** *Candida* türlerine karşı en güçlü aktivite gösteren bileşikler olmuşlardır. Ayrıca bu iki bileşik *Staphylococcus aureus* (Bileşik 31 MIC: 8 µg/ml; bileşik 42 MIC: 4 µg/ml) ve *Staphylococcus epidermis*'e (Bileşik 31 MIC: 8 µg/ml; bileşik 42 MIC: 8 µg/ml) karşı güçlü antibakteriyel aktivite de göstermiştir.



Şekil 39. Antimikrobiyal Etkili 31 ve 42 Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

Iman ve ark. (2014), 1-metilimidazol türevlerinin bir serisini hazırlamışlar ve *S.aureus* (ATCC 43306), *S.aureus* (ATCC 29213) ve *Escherichia coli* (ATC 25922)'ye karşı antibakteriyel aktivitelerini; *Candida albicans* (ATCC 10231), *Saccharomyces cerevisiae* (PTCC 5052) ve *Aspergillus niger* (A420)'e karşı antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Seri içindeki bileşik **3** ve **8**'in en etkili antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 40. Antimikrobiyal Etkili 3 ve 8 Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

GEREÇLER

Kullanılan Maddeler

4-İyodonitrobenzen	: Merck, Almanya
İmidazol	: Merck, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Dimetilformamid	: Merck, Almanya
Kalay klorür dihidrat	: Acros, Belçika
Etanol	: Merck, Almanya
Kloroasetil klorür	: Merck, Almanya
Tetrahidrofuran	: Merck, Almanya
Trietilamin	: Merck, Almanya
Sodyum hidroksit	: Sigma, Almanya
2-Merkapto benzimidazol	: Sigma, Almanya
2-Merkapto-5-metilbenzimidazol	: Sigma, Almanya
2-Merkapto-5-nitrobenzimidazol	: Sigma, Almanya
5-Metoksi-2-merkaptobenzimidazol	: Sigma, Almanya
5-Kloro-2-merkaptobenzimidazol	: Sigma, Almanya
2-Merkapto benzotiyazol	: Sigma, Almanya
2-Merkapto-5-metoksi benzotiyazol	: Sigma, Almanya
2-Merkapto-5-kloro benzotiyazol	: Sigma, Almanya
2-Merkapto-1-metil imidazol	: Sigma, Almanya
2-Merkapto-5-metil-1,3,4 tiyadiazol	: Sigma, Almanya
3-Merkapto-1,2,4 triazol	: Sigma, Almanya
3-Merkapto-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	: Sigma, Almanya
5-Merkapto-1-metil-1 <i>H</i> -tetrazol	: Sigma, Almanya
2-Merkaptopirimidin	: Sigma, Almanya
Etil asetat	: Merck, Almanya
Petrol Eteri	: Merck, Almanya
Silikajel 60 F ₂₅₄ kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Mueller Hinton Broth	: Fluka, Almanya
Mueller Hinton Agar	: Merck, Almanya
Potato Dextrose Agar	: Sigma, Almanya
Aseton	: Sigma, Almanya

Sodyum Sulfat	: Merck, Almanya
Ketokonazol	: Sigma, Almanya
Kloramfenikol	: Sigma, Almanya

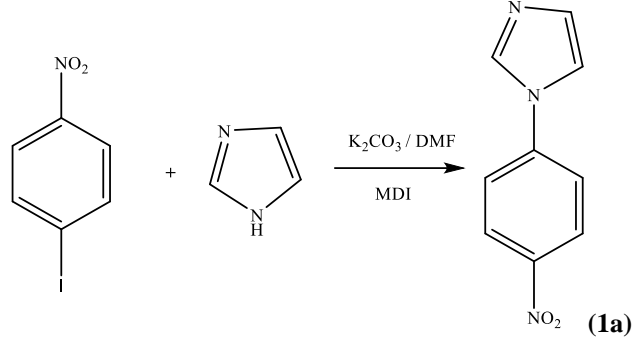
Kullanılan Cihazlar

Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayini cihazı	: Electrothermal, 9100 Digital, Amerika Birleşik Devletleri
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu, IR Prestige-21, Japonya
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 500 MHz, Amerika Birleşik Devletleri
Kütle Spektrometresi	: Shimadzu, 8040 LC-MS-MS, Japonya
Mikrodalga Sentez Reaktörü	:Anton Paar, Monowave 300, Avusturya
Elemental Analiz Cihazı	: Leco CHNS-932 analyser, Amerika Birleşik Devletleri
Vortex	: Wisemix, Kore
Biological Safety Cabinet	: Class II TypeA2 (CHC-222A2- 06), Güney Kore
Etüv	: Heraeus, Almanya

YÖNTEMLER

Sentez Çalışmaları

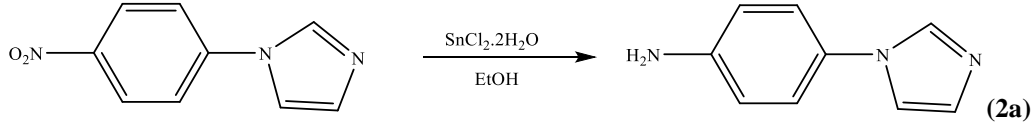
Mikrodalga destekli 1-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol (1a) sentezi (Yöntem A)



Şekil 41. 1-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol (1a) Sentezi için Reaksiyon Denklemi

4-İyodonitrobenzen (9.96 g, 0.04 mol) 30 mL hacimli vial içerisine alınmış, üzerine dimetil formamid (DMF) (10 mL), K_2CO_3 (5.52g 0.04 mol) ve imidazol (2.72 g, 0.04 mol) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı, mikrodalga sentez reaktöründe 200 °C sıcaklık ve 10 bar basınç altında 15 dakika tutulmuştur. Reaksiyon süresi bitiminde vial içeriği buzlu suya dökülerek ürün çöktürülmüş, bol su ile yıkanmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.

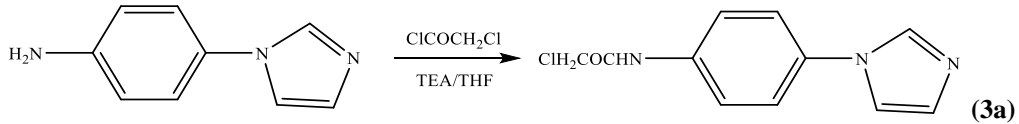
4-(1H-imidazol-1-il) anilin (2a) sentezi (Yöntem B)



Şekil 42. 4-(1H-imidazol-1-il) anilin (2a) Sentezi için Reaksiyon Denklemi

1-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol (6.62 g, 0.035 mol) 100 mL etanolde çözülmüş ve üzerine $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (39.49 g 0.175 mol) ilave edilmiştir. Karışım geri çeviren soğutucu altında 1 saat karıştırılarak kaynatılmıştır. Reaksiyon içeriği buzlu suya dökülmüş, %10'luk sodyum hidroksid ile bazikleştirilmiştir. Elde edilen ürün etil asetat ile 200'er ml'lik 3 porsiyon hâlinde ekstrakte edilerek alınmıştır. Organik fazlar birleştirilerek anhidr sodyum sulfat üzerinden geçirilmiştir. Etil asetat, rotavaporda uçurulmuş ve ürün kazınarak alınmıştır. Ham ürün, etanolden kristallendirilmiştir.

2-Kloro-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid (3a) sentezi (Yöntem C)



Şekil 43. 2-Kloro-N-[4-(1H imidazol-1-il)fenil]asetamid (3a) Sentezi için Reaksiyon Denklemi

4-(1*H*-imidazol-1-il) anilin (3,18 g 0.02 mol), 100 mL tetrahidro furan (THF) içerisinde çözülmüştür. Karışım, trietilamin (3.10 ml TEA 0.022 mol) ilavesiyle manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı üzerinde hazırlanan buz banyosuna alınmıştır. Bir damlatma hunisine kloroasetil klorür (1.75 ml, 0.022 mol) ve 10 ml THF konulmuştur. Kloroasetil klorür ve THF karışımı çok yavaş ve dikkatli şekilde buz banyosundaki çözelti üzerine damla damla ilave edilmiştir. Bu esnada çözeltinin kuvvetli bir biçimde karıştırılmasına özen gösterilmiştir. Damlatma işlemi bitiminde karışım buz banyosundan çıkartılıp oda sıcaklığında bir saat daha karıştırılmıştır. THF çeker ocakta uçurulduktan sonra kahve renkli ürün kazınarak alınmıştır. Ham ürün etanolden kristallendirilmiştir.

2-Süstitüe-N-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]asetamid türevlerinin (4a-n) genel sentez yöntemi (Yöntem D)

2-Kloro-N-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]asetamid (0.001 mol) asetonda çözümlenerek üzerine merkapto türevi (0.001 mol) ve K₂CO₃ (0.138 g 0.001 mol) ilave edilmiştir. Karışım geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılmış, çöken kısım süzülerek alınmış ve etanolden kristallendirilmiştir.

Çizelge 2. 2-Süstitüe-N-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]asetamid Türevlerinden 4a-n Bileşikleri

Bileşik	R	Bileşik	R
4a		4h	
4b		4i	
4c		4j	
4d		4k	
4e		4l	
4f		4m	
4g		4n	

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Anlatılan bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve sentezler de kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen silikajel 60 F₂₅₄ kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara son verilmiş ya da devam edilmiştir. Tez kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Yöntem A ve B’de anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (3 : 1), yöntem C’deki sentezin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (1 : 1) olduğuna karar verilmiştir.

Erime Noktalarının Tespiti

Sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının (E.n.) saptanması, toz edilen maddenin, bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar doldurularak elektrotermal erime noktası tayini cihazında yapılmış ve bulunan değerler düzeltilmemiştir.

¹H-NMR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, 5 mg sentez ürününün 0.5 ml dötore dimetilsulfoksit (DMSO-d₆/dimetil sulfoksit-d₆) içindeki çözeltisinin, tetra metil silan’a karşı 500 MHz’lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

¹³C-NMR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, 5 mg sentez ürününün 0.5 ml dötore dimetilsulfoksit içindeki çözeltisinin, tetra metil silan’a karşı 125 MHz’lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

IR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin IR spektrumları, yaklaşık 10 mg numunenin katı halde IR spektrofotometresi ATR ataçmanına uygulanması sonucu alınmıştır.

Kütle Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin kütle spektrumları, sentez ürününün metanol içindeki çözeltisinin Likit Kromatografisi-Kütle/Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) sistemine enjekte edilmesi sonucu alınmıştır.

Elemental Analizlerin Gerçekleştirilmesi

Mikrokapsüller içerisinde 2 mg civarında tam tartım alınmış numunelerin, elemental analiz cihazı fırınında yakılması ile bileşiklerin yapılarındaki elementlerin yüzde oranları hesaplanmıştır.

Antimikrobiyal Aktivite Testi (Yöntem E)

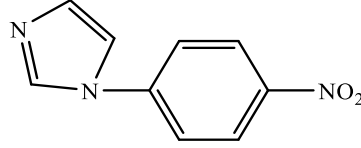
Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesinde Mikrodilüsyon Broth Testi (çoklu kuyucuklu plakalarda) kullanılmıştır. Bu yöntemde, mikroorganizmaların test

edilen maddelere karşı hassasiyetinin belirlenmesinde plastikten yapılmış “U” tipi çukurlara sahip 96 kuyucuklu plakalar kullanılmıştır. Antibakteriyel test için *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* 29212, *Enterococcus faecalis* 51922, *Listeria monocytogenes* ATCC-1911, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Escherichia coli* ATCC 25922 suşları kullanılmıştır. Antifungal test için *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 suşları kullanılmıştır. *Candida* suşları canlandırılmak üzere -85 °C’den çıkarılarak içinde Sabouraud Dextrose Agar (SDA) bulunan petrilere ekilmiş ve 37 °C’de 24 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda besiyeri üzerinde gelişen kolonilerden alınarak içinde Mueller Hinton Broth (MHB) bulunan tüplere aktarılmış ve tekrar 37 °C’de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra sıvı besiyerinde gelişen kültürlerin, McFarland No: 0.5 (106 CFU/mL) tüpüne göre bulanıklık ayarı yapılmıştır. Test edilecek bileşikler, 16 mg olmak üzere tartılarak steril flakonlara aktarılmış ve üzerlerine 2 mL saf DMSO eklenmiştir. Bileşiklerin DMSO içinde tam olarak çözünmeleri ve homojen bir karışım hâle gelmeleri sağlanmıştır. Deney için 96 “U” tipi kuyucuklara sahip mikrotitrasyon petrilere (Brand) kullanılmıştır. Hazırlanmış bileşik karışımları mikropipetörler yardımıyla 100 µL olacak şekilde sırasıyla kuyucuklara aktarılmıştır. Tüm konsantrasyonlar kuyucuklara aktarıldıktan sonra, mikroorganizma kültürlerinden 100’er µl pipetlenmiştir. Son sütun mikroorganizma kontrolüne, son satır da test maddesinin kontrolüne ayrılmıştır. Bu işlemlerden sonra mikrotitrasyon petrilere kapakları kapatılarak 37 °C’de 24 saat inkübasyona bırakılmış ve bu süre sonunda kuyucuklarda üremenin varlığının ya da yokluğunun daha iyi gözlenebilmesi için petri üzerine bir miktar trifeniltetrazolyum klorür (TTC) çözeltisinden püskürtülmüştür. Daha sonra renklenme için 37 °C’de 3 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda üremenin gözlenmediği en düşük konsantrasyon yani minimum inhibe edici konsantrasyon (MİK) mg/mL olarak belirlenmiştir. Deneyler çift paralel olarak tekrarlanmıştır. Kloramfenikol standart antibakteriyel madde, ketokonazol ise standart antifungal madde olarak kullanılmıştır (Winn ve ark., 2006; Schwalbe ve ark.,2007).

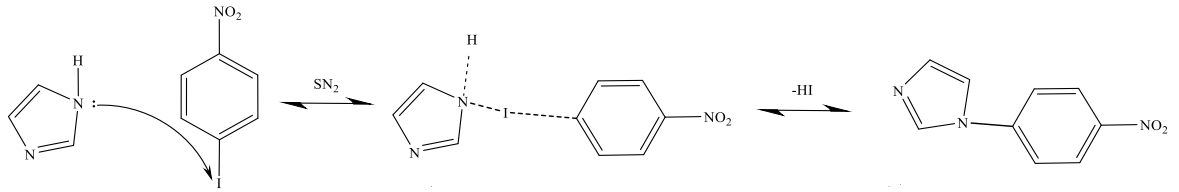
BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentez Çalışmaları

1-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol (1a)

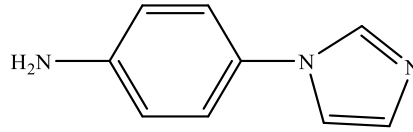


Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim: % 87. Deneysel E.n. : 200°C. Literatür E.n. : 195-198 °C (Selvaraj, 2014).

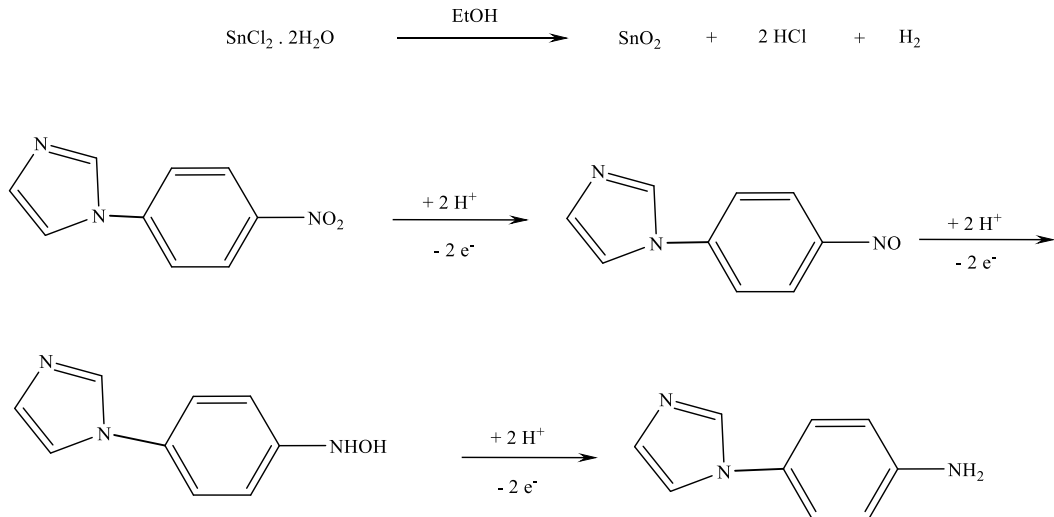


Şekil 44. 1-(4-Nitrofenil)-1H imidazol (1a) Eldesi için Reaksiyon Mekanizması

4-(1H-imidazol-1-il) anilin (2a)

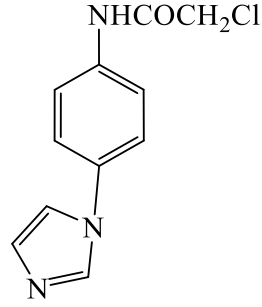


Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 67. Deneysel E.n. : 145°C. Literatür E.n. : 141-143 °C (Lin-Ling, 2011).

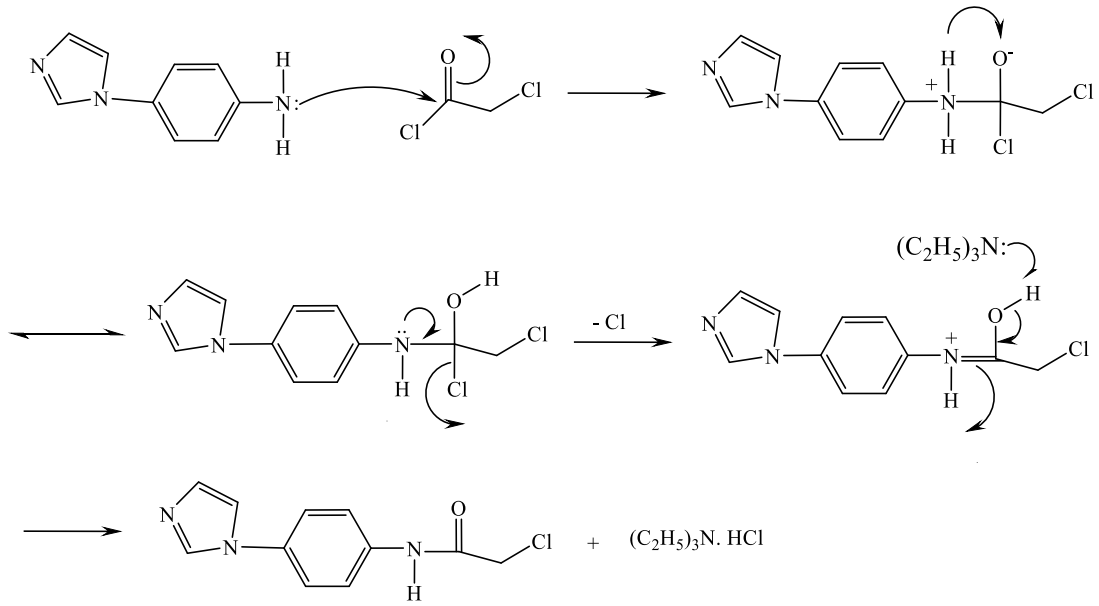


Şekil 45. 4-(1H-imidazol-1-il) anilin (2a) Eldesi için Reaksiyon Mekanizması

2-Kloro-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid (3a)

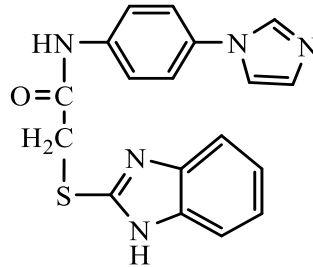


Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %75. Deneysel E.n.: 230 °C. Literatür E.n. : Literatürde kayıtlı değildir.



Şekil 46. 2-Kloro-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid (3a) Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

2-(2-Merkaptobenzimidazol)- N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4a)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 76. Deneysel E.n.: 230°C.

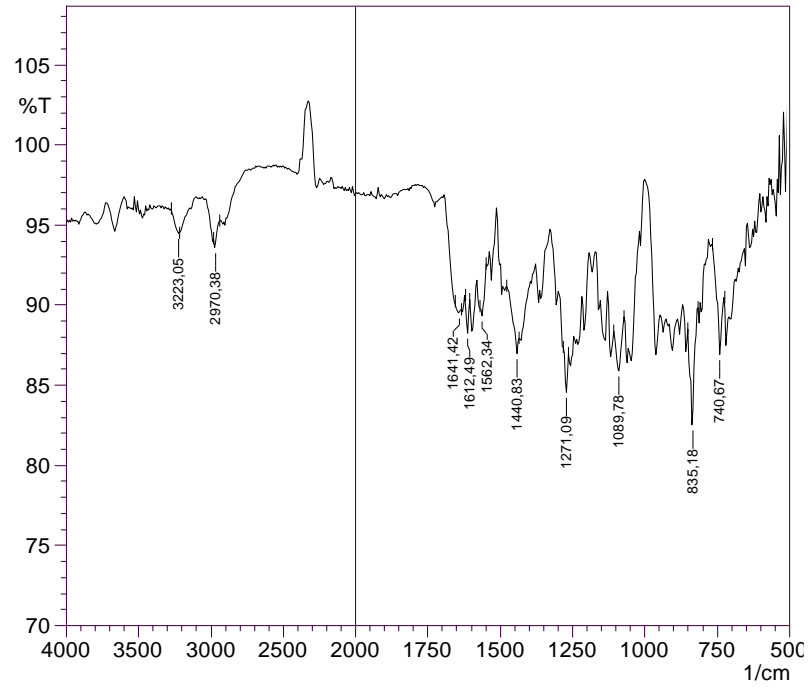
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3182 (N-H gerilim bandı), 1662 (Amid C=O gerilim bandı), 1624-1421 (C=C ve C=N gerilim bandları), 854 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4.30 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.08 (1H, s, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.11-7.15 (2H, m, benzimidazol, $\text{C}_{5,6}\text{-H}$), 7.40-7.49 (2H, m, benzimidazol, $\text{C}_{4,7}\text{-H}$), 7.60 (2H, d, fenil, $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.68 (1H, s, imidazol, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.71 (2H, d, fenil, $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 8.18 (1H, s, imidazol, $\text{C}_2\text{-H}$), 10.67 (1H, s, NH-CO), 12.67 (1H, s, Benzimidazol-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 36.1, 118.0, 120.0, 120.9, 129.7, 132.4, 135.4, 137.6, 139.3, 149.0, 149.8, 166.3.

Elemental analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$, Hesaplanan (%): C, 61.87; H, 4.33; N, 20.04; S, 9.18. Bulunan (%): C, 61.75; H, 4.32; N, 19.99; S, 9.16.

LCMS (ESI) m/z : 175.60 (% 100.00), 350.15 (% 92.02), 351.15 (% 34.36), 352.10 (% 11.37).



Şekil 47. Bileşik 4a'ya Ait IR Spektrumu

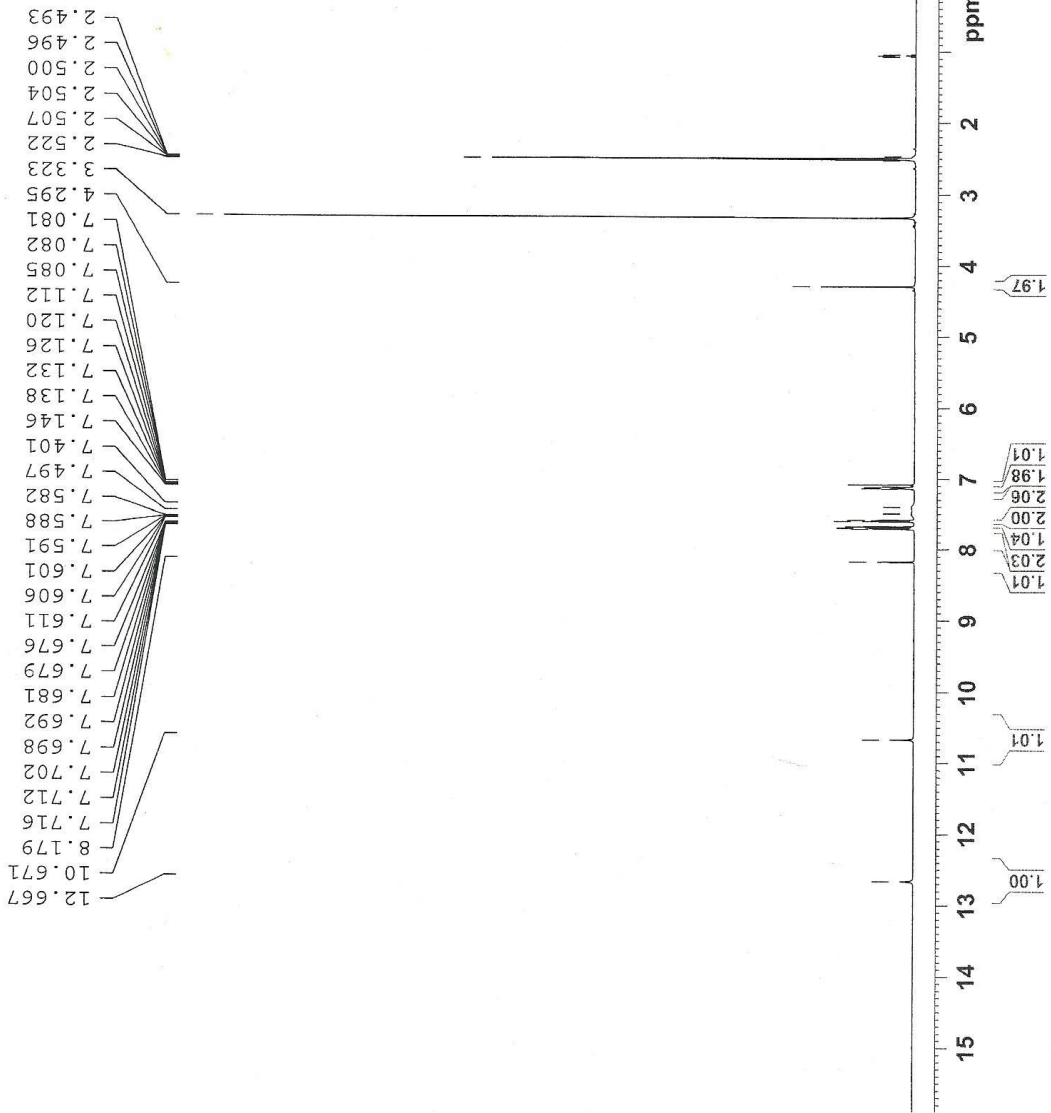


Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150413
Time_ 14.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 456.1
DM 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.0000000 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.0150000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
PL 8.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

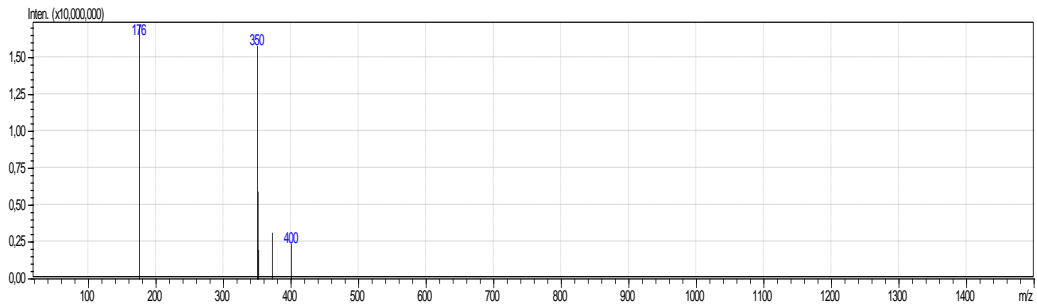
F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300056 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40



Şekil 48. Bileşik 4a'ya ait ¹H-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4a
Sample ID :
Data Filename : ilk1b_002.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-46
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 17:50:10
Date Processed : 22.10.2015 17:51:11
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

of Peaks 6

Raw Spectrum [0,229->0,255],[scan:[19->21]]

Background [0,510->0,790],[scan:[41->63]]

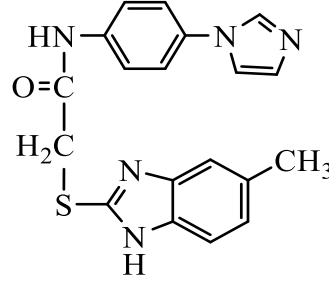
Base Peak m/z 175,60 (Inten : 17.152.198)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
175,60	17152198	100,00
350,15	15781722	92,01
351,15	5893329	34,36
352,10	1949642	11,37
372,15	3119804	18,19
400,25	2377166	13,86

Event 1

Şekil 50. Bileşik 4a'ya ait MS pektrumu

2-(2-Merkapto-5-metilbenzimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4b)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 73. Deneysel E.n: 202 °C.

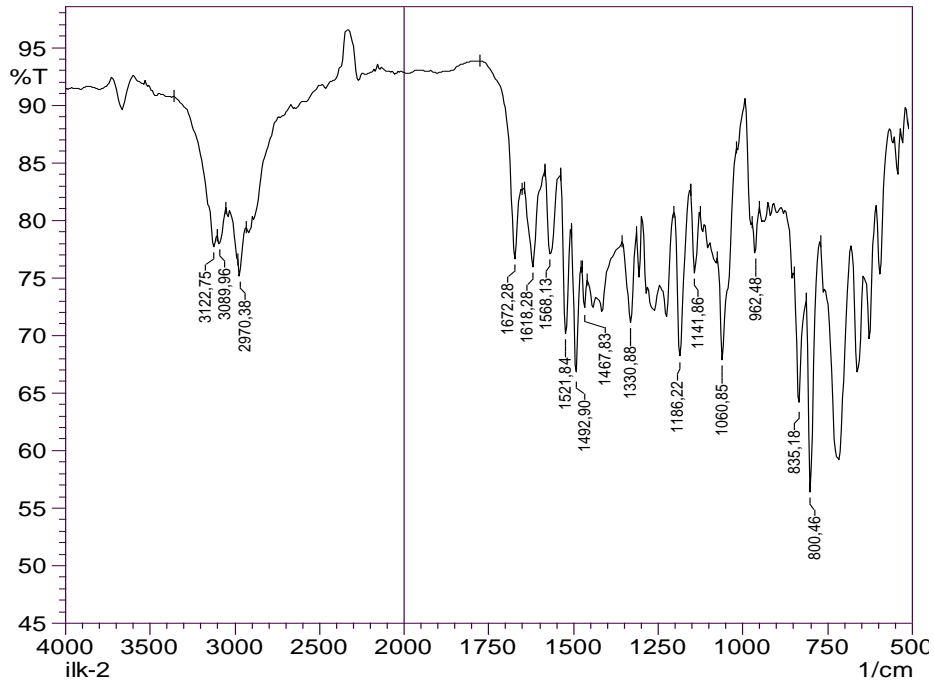
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3122 (N-H gerilim bandı), 1672 (Amid C=O gerilim bandı), 1618-1467 (C=C ve C=N gerilim bandları), 835 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2,33 (3H, s, CH_3), 4.27 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.92-6.96 (3H, m, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$, benzimidazol, $\text{C}_{4,6}\text{-H}$), 7.01 (1H, d, benzimidazol, $\text{C}_7\text{-H}$, $J=8.0$ Hz), 7.62 (2H, d, fenil, $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.73 (2H, d, fenil, $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.78 (1H, s, imidazol, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.43 (1H, s, imidazol, $\text{C}_2\text{-H}$), 10.72 (1H, s, NH-CO), 12.41 (1H, s, benzimidazol-NH).

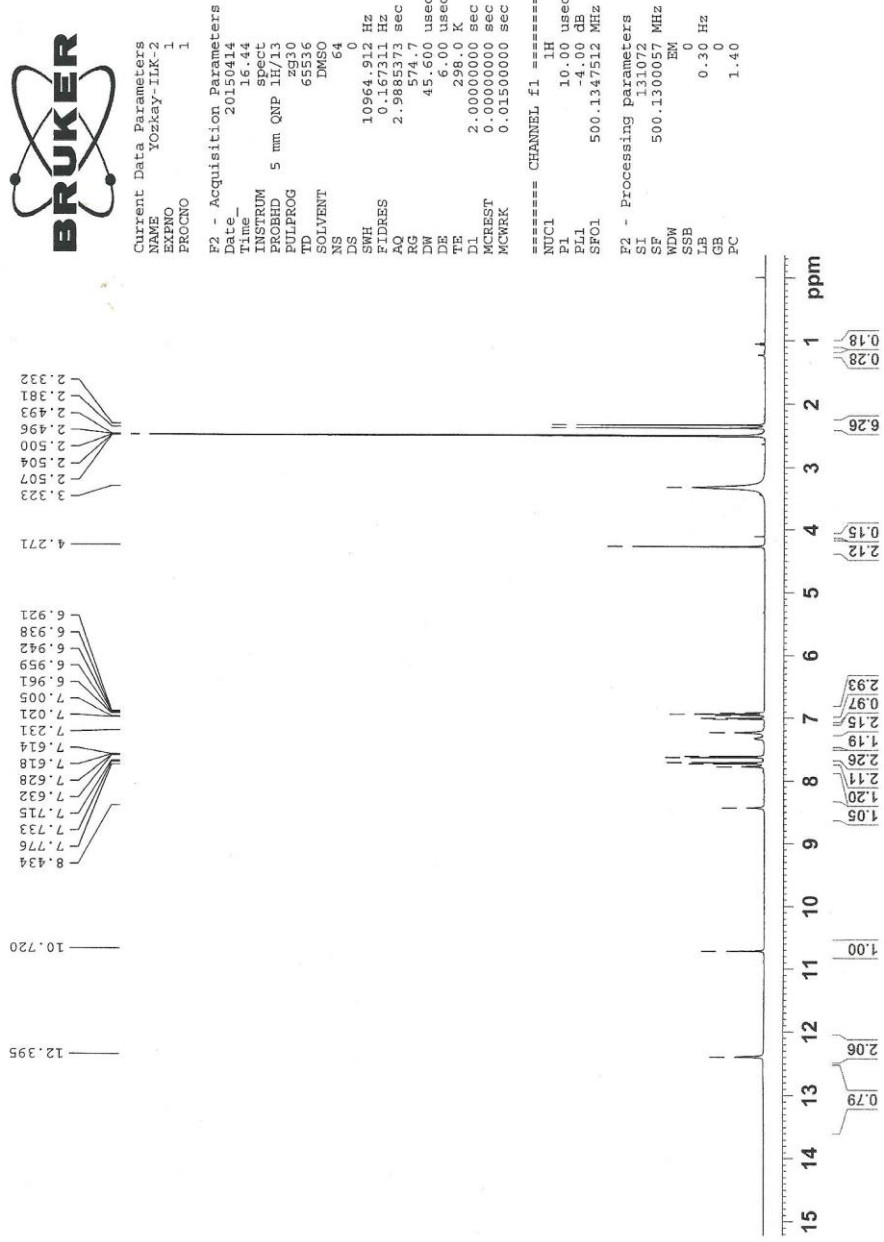
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 21.2, 36.2, 109.1, 109.6, 118.5, 120.0, 121.2, 122.8, 123.2, 128.2, 130.2, 131.6, 131.9, 132.5, 135.2, 138.0, 166.4.

Elemental analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ Hesaplanan (%): C, 63.79; H, 4.71; N, 19.27; S, 8.82. Bulunan (%): C, 62.62; H, 4.72; N, 19.32; S, 8.79.

LCMS (ESI) m/z : 182.60 (% 100.00), 364.15 (% 78.23), 365.15 (% 17.22), 366.30 (% 5.06).



Şekil 51. Bileşik 4b'ye Ait IR Spektrumu



Şekil 52. Bileşik 4b'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



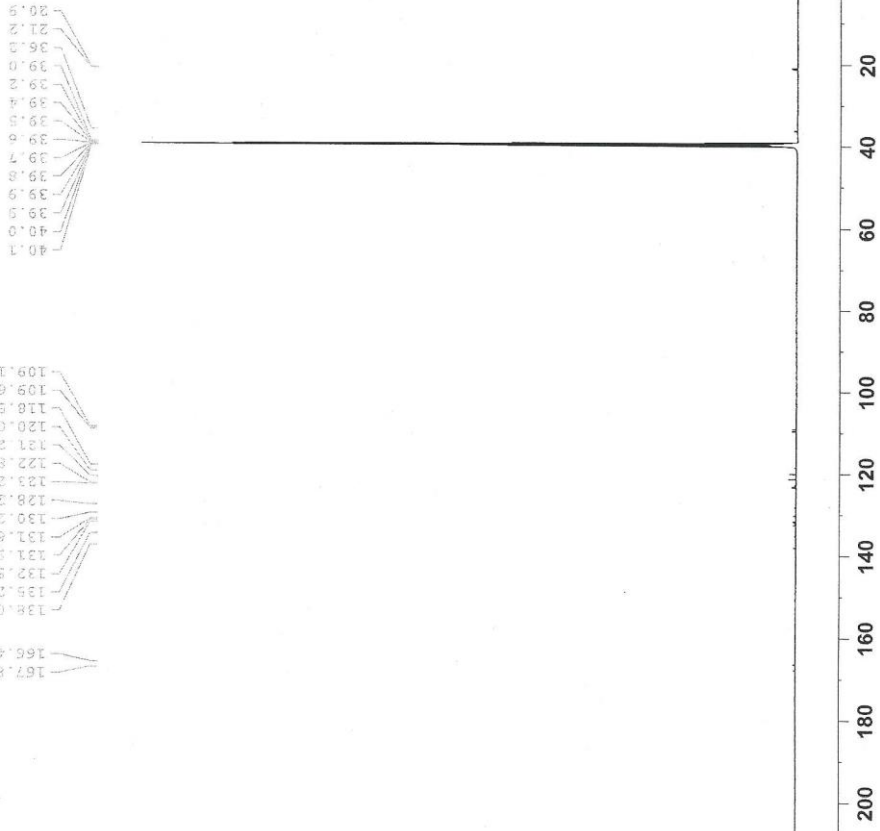
Current Data Parameters
 NAME Yozkay-ILK-2
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150415
 Time_ 4.41
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 10240
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912410 sec
 RG 1149.4
 DR 16.850 usec
 DE 298.1 K
 TE 300.2 K
 D1 3.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 2.90000010 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUCL1 13C
 P1 7.50 usec
 PL1 -1.00 dB
 SFOL1 125.7703643 MHz

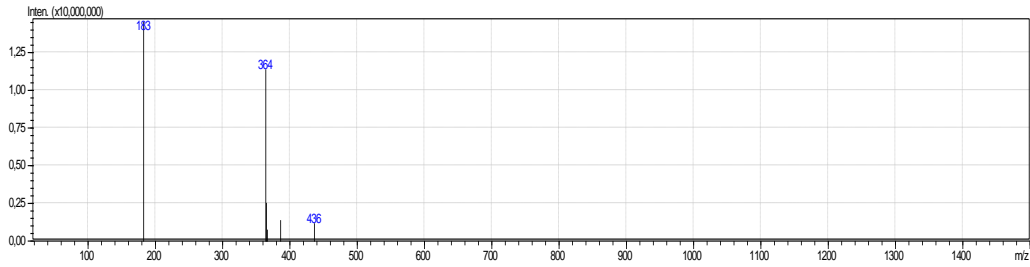
==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUCL2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 14.06 dB
 PL13 16.50 dB
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.7578511 MHz
 EM
 MDW 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00



LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4b
Sample ID :
Data Filename : ilk2a_003.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-47
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 17:51:41
Date Processed : 22.10.2015 17:52:51
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

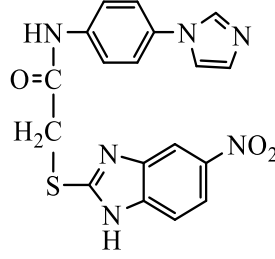
of Peaks 6
Raw Spectrum [0,229->0,229],(scan:[19->19])
Background [0,459->0,790],(scan:[37->63])
Base Peak m/z 182,60 (Inten : 14.533.885)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
182,60	14533885	100,00
364,15	11369626	78,23
365,15	2502967	17,22
366,30	735767	5,06
386,10	1369370	9,42
436,25	1162731	8,00

Event 1

Şekil 54. Bileşik 4b'ye ait MS Spektrumu

2-(2-Merkapto-5-nitrobenzimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4c)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 78. Deneysel E.n.: 257.5°C.

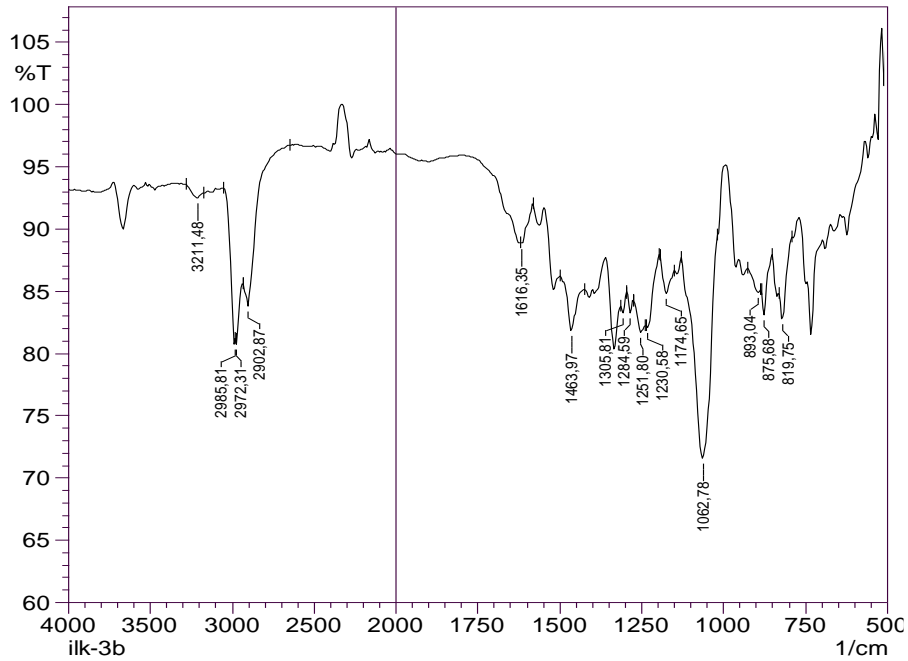
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3211 (N-H gerilim bandı), 1616 (Amid C=O gerilim bandı), 1453 (C=C ve C=N gerilim bandları), 819 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4.39 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.09 (1H, s, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.59-7.62 (3H, m, benzimidazol, $\text{C}_7\text{-H}$, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 7.68 (1H, s, imidazol $\text{C}_4\text{-H}$), 7.73 (2H, d, fenil, $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 8.07 (1H, dd, benzimidazol, $\text{C}_6\text{-H}$, $J=8.5$ Hz, $J=2.5$ Hz), 8.18 (1H, s, imidazol, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.31 (1H, d, Benzimidazol $\text{C}_4\text{-H}$, $J=2.5$ Hz), 10.63 (1H, s, NH-CO), 13.39 (1H, s, Benzimidazol N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 36.2, 117.5, 118.0, 120.1, 120.9, 129.7, 132.4, 135.4, 137.5, 142.2, 165.8.

Elemental analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, Hesaplanan (%): C, 54.81; H, 3.58; N, 21.31; S, 8.13. Bulunan (%): C, 54.60; H, 3.57; N, 21.34; S, 8.16.

LCMS (ESI) m/z : 198.05 (% 100.00), 350.15 (% 92.02), 351.15 (% 34.36), 352.10 (% 11.37).



Şekil 55. Bileşik 4c'ye Ait IR Spektrumu

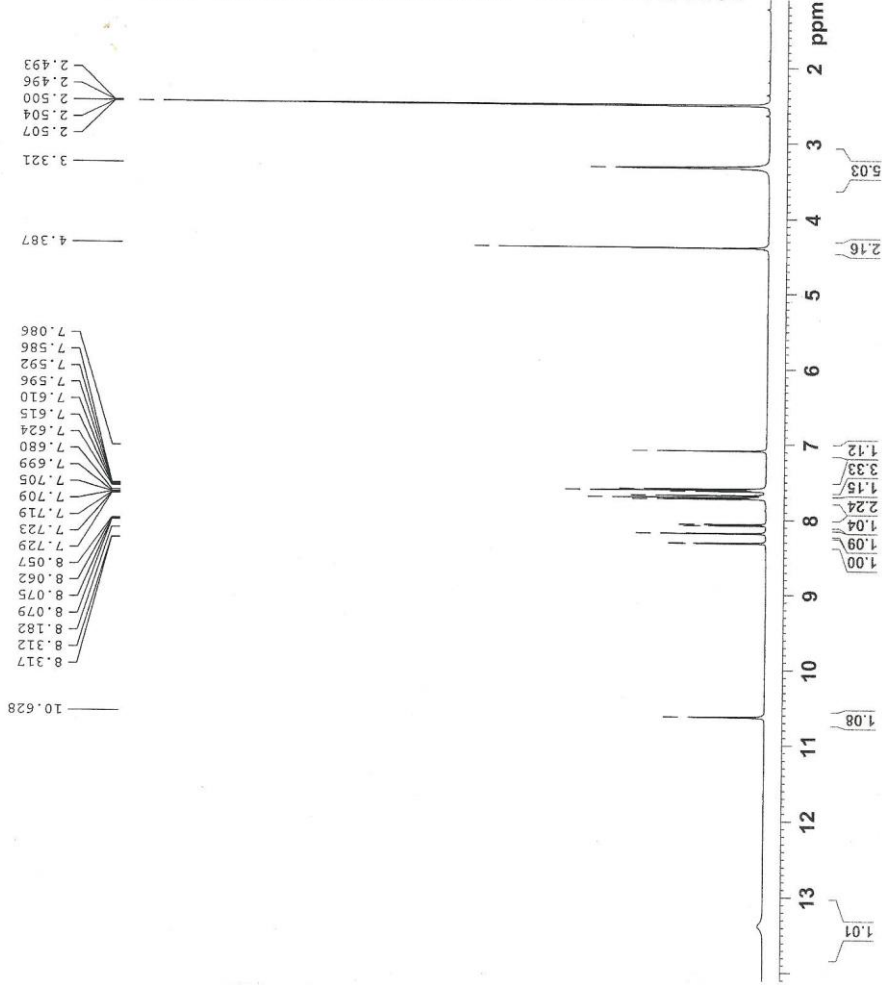


Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-3
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150414
Time 14.16
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 1
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.988573 sec
RG 574.7
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -4.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300056 MHz
WDW EM
SSB 0
CB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40



Şekil 56. Bileşik 4c'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-3
EXPNO 2
PROCNO 1

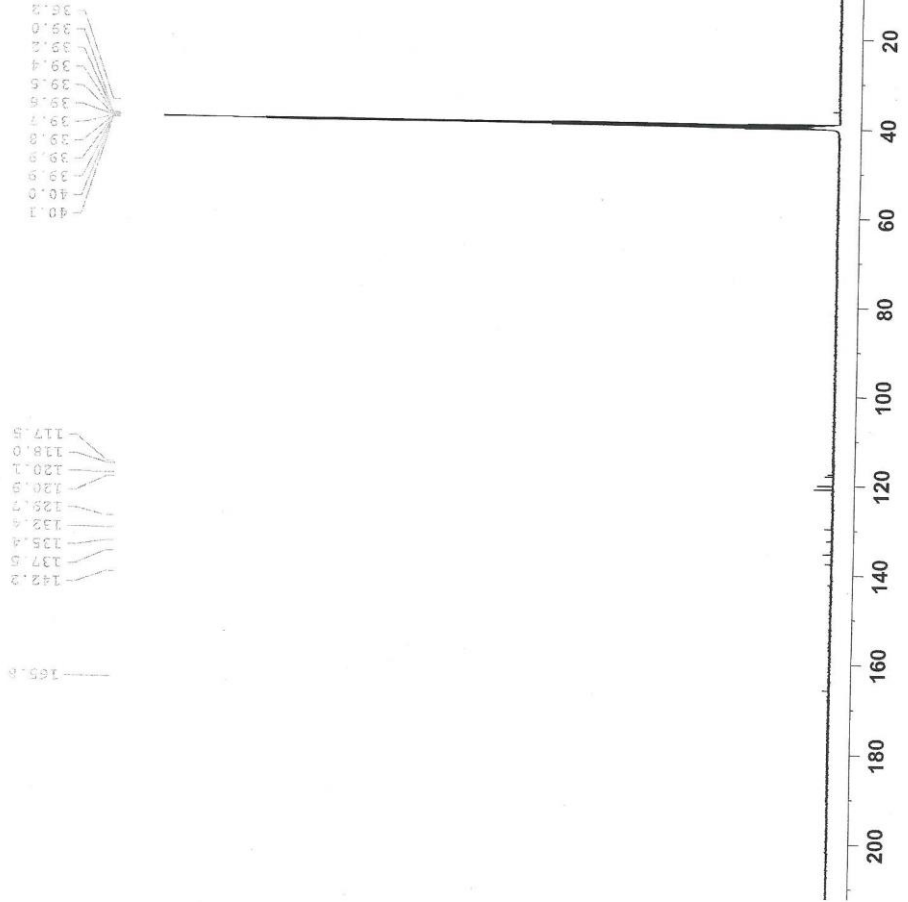
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20150414
Time 15.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS
SWH 30030.029 Hz
FIDRES 0.458222 Hz
AQ 1.0912410 sec
RG 724.1
DW 16.650 usec
DE 6.00 usec
TE 298.8 K
D1 2.5000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 2.4000010 sec
MREST 0.0000000 sec
MCPRK 0.0150000 sec

=====
CHANNEL f1
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 125.7703643 MHz

=====
CHANNEL f2
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -4.00 dB
PL12 14.06 dB
PL13 16.50 dB
SFO2 500.1320005 MHz

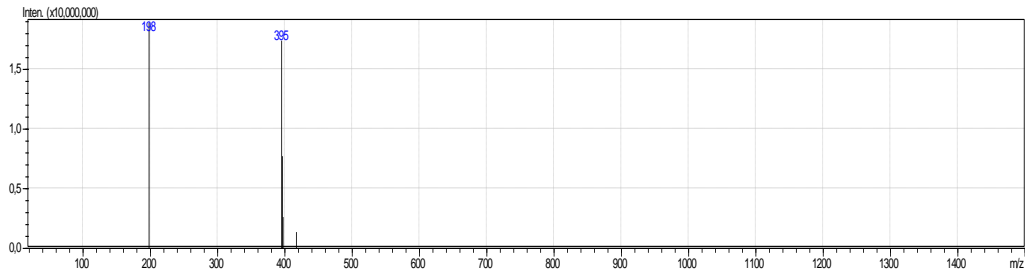
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578590 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.00



Şekil 57. Bileşik 4c'ye ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4c
Sample ID :
Data Filename : ilk3a_004.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-48
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 17:53:02
Date Processed : 22.10.2015 17:54:12
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

of Peaks 5

Raw Spectrum [0,229->0,255],(scan:[19->21])

Background [0,586->0,842],(scan:[47->67])

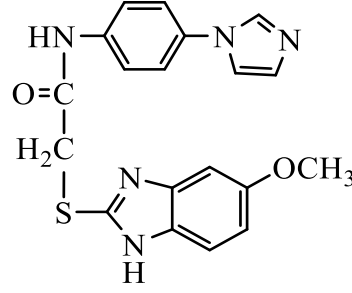
Base Peak m/z 198,05 (Inten : 18.877.983)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
198,05	18877983	100,00
395,10	17386282	92,10
396,15	7705716	40,82
397,15	2600177	13,77
417,00	1344448	7,12

Event 1

Şekil 58. Bileşik 4c' ye ait MS Spektrumu

2-(2-Merkapto-5-metoksibenzimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4d)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 79. Deneysel E.n.: 228 °C.

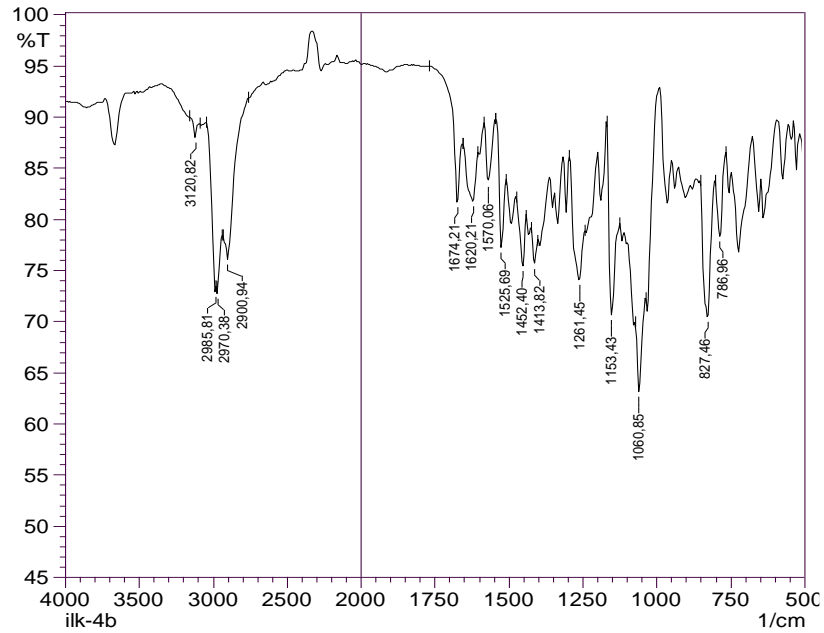
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3120 (N-H gerilim bandı), 1674 (Amid C=O gerilim bandı), 1620-1413 (C=C ve C=N gerilim bandları), 827 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3,76 (3H, s, CH₃), 4.24 (2H, s, CH₂-S), 6.76 (1H, dd, benzimidazol, C₆-H, $J=8.5$ Hz, $J=2.5$ Hz), 6.92 (1H, yayvan s, benzimidazol, C₄-H), 7.08 (1H, t, imidazol, C₅-H, $J=1.0$ Hz), 7.35 (1H, yayvan s, benzimidazol, C₇-H), 7.60 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H, $J=9.0$ Hz), 7.67 (1H, t, imidazol C₄-H, $J=1.0$ Hz), 7.71 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H, $J=9.0$ Hz), 8.18 (1H, t, imidazol C₂-H, $J=1.0$ Hz), 10.65 (1H, s, NH-CO), 12.51 (1H, s, Benzimidazol-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 36.3, 55.5, 118.0, 120.0, 120.9, 122.3, 123.1, 129.7, 130.4, 131.2, 132.4, 135.4, 137.6, 166.3.

Elemental analiz: C₁₉H₁₇N₅O₂S, Hesaplanan (%): C, 60.14; H, 4.52; N, 18.46; S, 8.45. Bulunan (%): C, 60.02; H, 4.52; N, 18.44; S, 8.47.

LCMS (ESI) m/z: 190.60 (% 100.00), 380.10 (% 98.75), 381.15 (% 47.57), 382.10 (% 13.70).



Şekil 59. Bileşik 4d' ye Ait IR Spektrumu

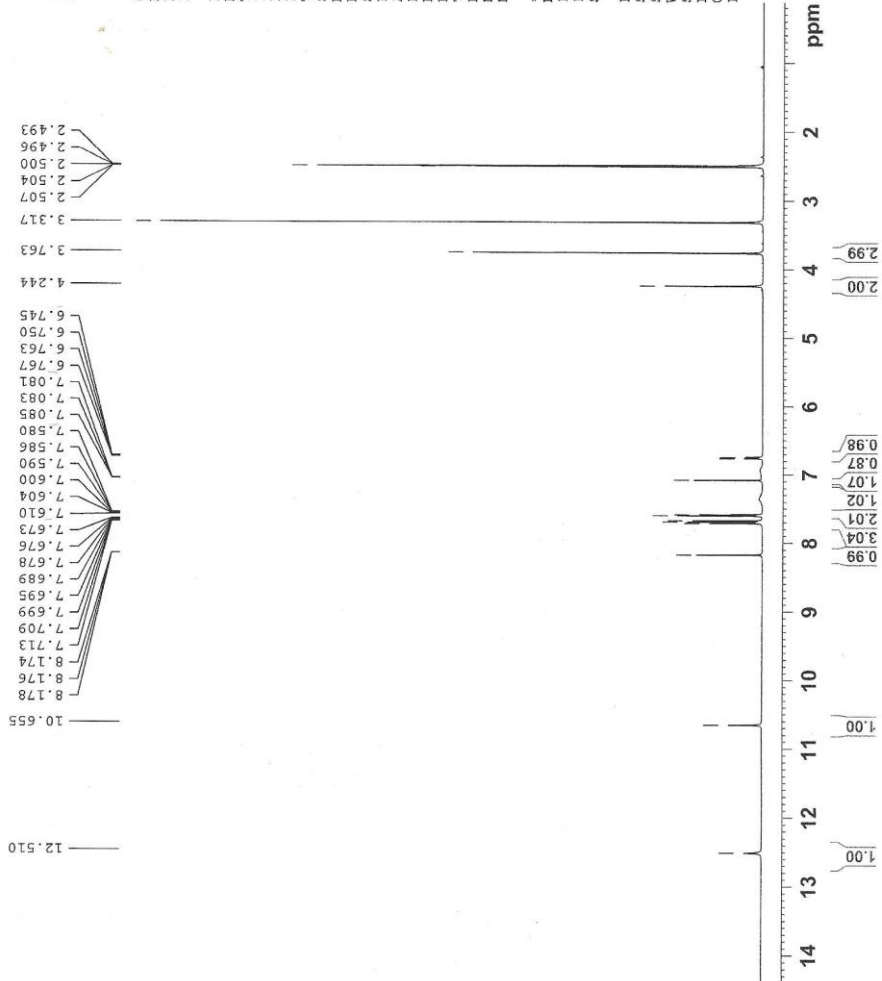


Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-4
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150415
Time 10.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DSH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 874.7
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -4.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

F2 - Processing Parameters
SI 131072
SF 500.1300056 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Şekil 60. Bileşik 4d' ye ait ^1H -NMR Spektrumu



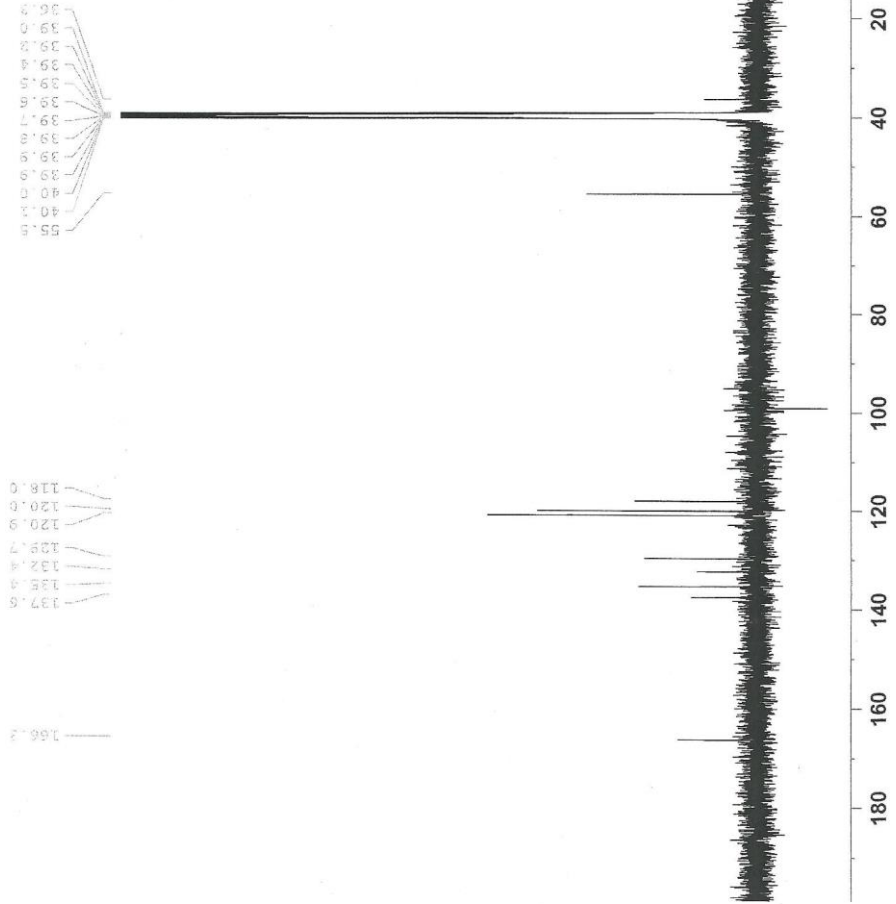
Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-4
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150415
Time 13.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 2048
DS 4
SWH 30030.029 Hz
FIDRES 0.458222 Hz
AQ 1.0912410 sec
RG 25.4
DW 16.650 usec
DE 6.00 usec
TE 298.6 K
D1 3.0000000 sec
D11 0.0000000 sec
DELTA 2.9000010 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRE 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CDDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -4.00 dB
PL12 14.06 dB
PL13 16.50 dB
SFO2 500.1320005 MHz

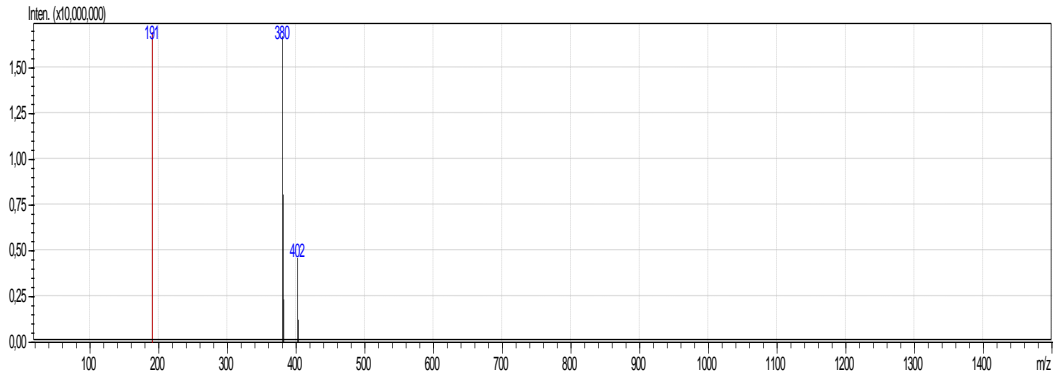
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578520 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.00



Şekil 61. Bileşik 4d' ye ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4d
Sample ID :
Data Filename : ilk4a_005.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-49
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 17:54:32
Date Processed : 22.10.2015 17:55:52
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

of Peaks 6

Raw Spectrum [0,280->0,306],(scan:[23->25])

Background [0,663->0,892],(scan:[53->71])

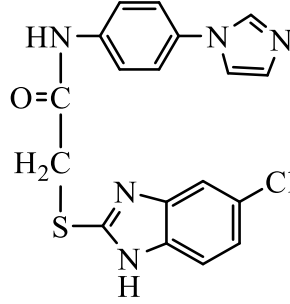
Base Peak m/z 190,60 (Inten : 16.936.280)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
190,60	16936280	100,00
380,10	16724141	98,75
381,15	8056828	47,57
382,10	2320759	13,70
402,15	4599931	27,16
403,15	1211485	7,15

Event 1

Şekil 62. Bileşik 4d' ye ait MS Spektrumu

2-(2-Merkapto-5-klorobenzimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4e)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 62. Deneysel E.n.: 232 °C.

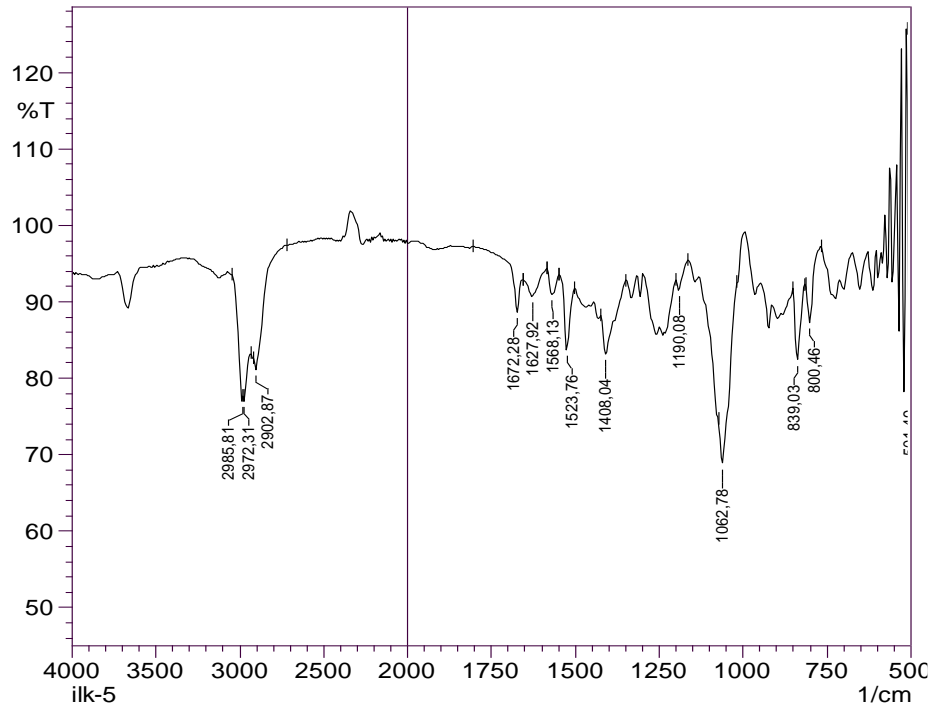
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2985 (N-H gerilim bandı), 1672 (Amid C=O gerilim bandı), 1627-1523 (C=C ve C=N gerilim bandları), 839 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4.31 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.08-7.14 (3H, m, benzimidazol C-H), 7.16 (1H, s, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.60 (1H, d, fenil, $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=8.5$ Hz), 7.68 (1H, s, imidazol, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.60 (2H, s, fenil $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 8.18 (1H, s, imidazol, $\text{C}_2\text{-H}$), 10.62 (1H, s, NH-CO), 12.67 (1H, s, Benzimidazol-NH).

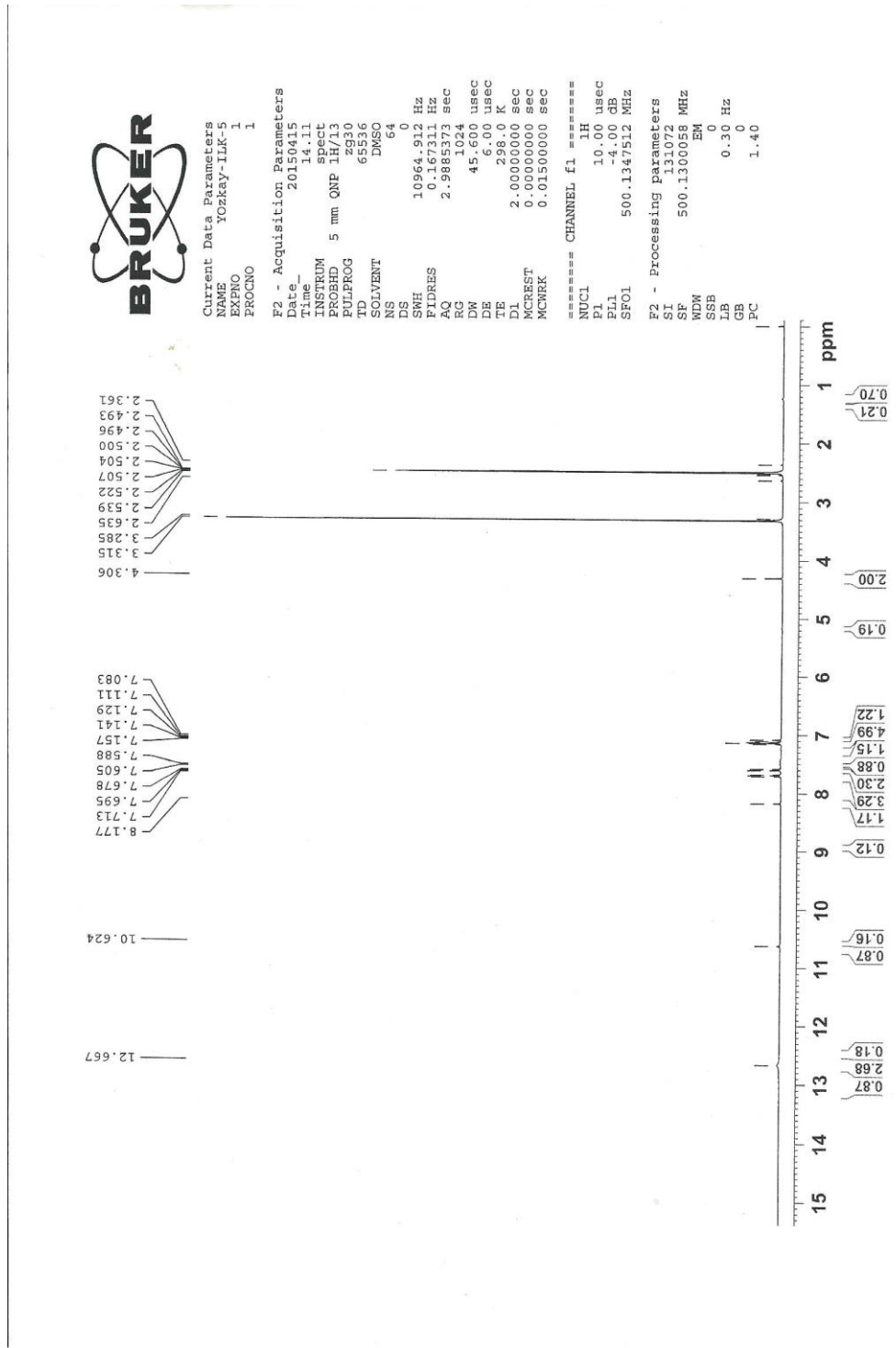
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 36.2, 108.1, 109.1, 110.5, 118.1, 120.0, 120.9, 122.2, 123.6, 126.6, 128.3, 128.8, 130.9, 131.3, 133.2, 166.5.

Elemental analiz : $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{OS}$, Hesaplanan (%): C, 56.32; H, 3.68; N, 18.25; S, 8.35. Bulunan (%):C, 56.45; H, 3.67; N, 18.28; S, 8.38.

LCMS (ESI) m/z : 192.55 (% 100.00), 193.40 (% 45.00), 384.10 (% 87.00), 386.05 (% 34.86), 387.10 (% 7.16).



Şekil 63. Bileşik 4e' ye Ait IR Spektrumu



Şekil 64. Bileşik 4e' ye ait ¹H-NMR Spektrumu



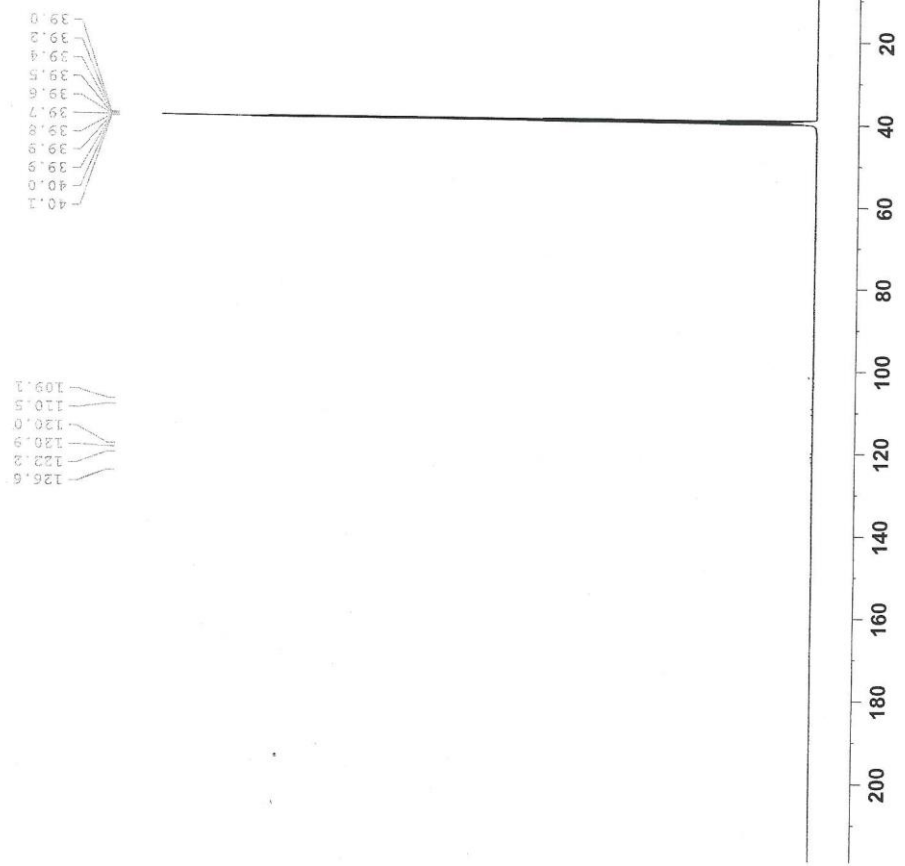
Current Data Parameters
NAME YOZKAY-ILK-2
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150416
Time 2.29
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 8192
DS 4
SWH 30030.021 Hz
FIDRES 0.45622 Hz
AQ 1.0912410 sec
RG 57
DW 16.650 usec
DE 6.00 usec
TE 298.4 K
D1 3.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 2.90000010 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 ¹³C
P1 7.13 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 125.7703643 MHz

==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ¹H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -4.00 dB
PL12 14.06 dB
PL13 16.50 dB
SFO2 500.1320005 MHz

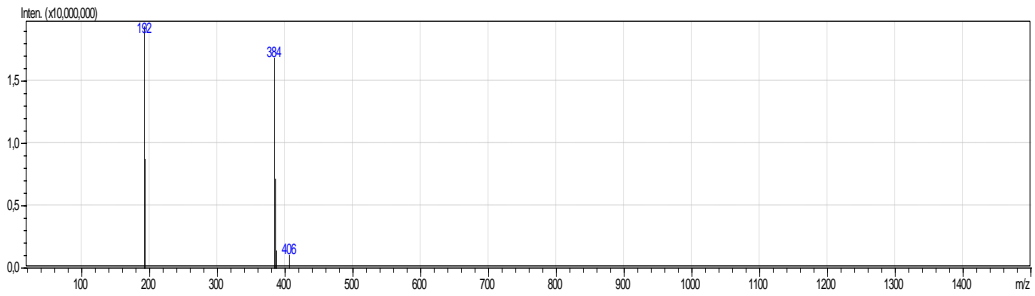
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578520 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



Şekil 65. Bileşik 4e' ye ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4e
Sample ID :
Data Filename : ilk5a_006.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-50
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 17:56:05
Date Processed : 22.10.2015 17:57:12
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

of Peaks 6

Raw Spectrum [0,255->0,306],(scan:[21->25])

Background [0,918->0,969],(scan:[73->77])

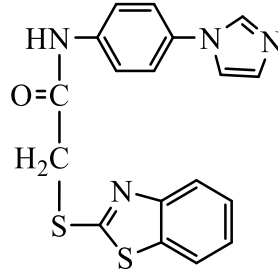
Base Peak m/z 192,55 (Inten : 19.375.852)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
192,55	19375852	100,00
193,40	8719487	45,00
384,10	16856352	87,00
386,05	7142667	36,86
387,10	1386885	7,16
406,05	1031571	5,32

Event 1

Şekil 66. Bileşik 4e' ye ait MS Spektrumu

2-(2-Merkaptobenzotiyazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4f)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 77. Deneysel E.n.: 190.2 °C.

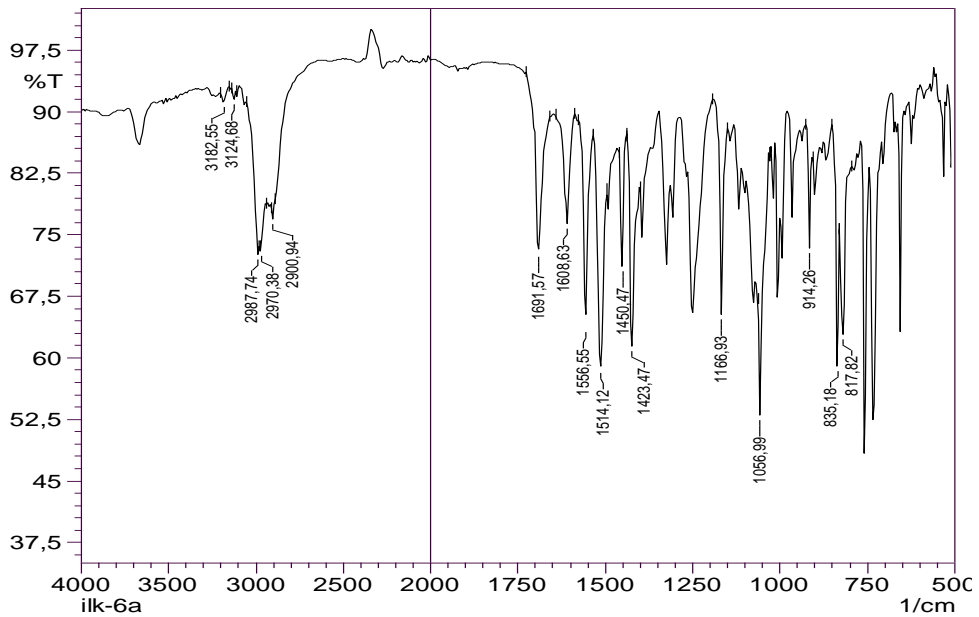
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3182 (N-H gerilim bandı), 1608 (Amid C=O gerilim bandı), 1556-1423 (C=C ve C=N gerilim bandları), 835 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4.24 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.35 (1H, s, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.36 (1H, t, benzotiyazol, $\text{C}_5\text{-H}$, $J=7.0$ Hz), 7.48 (1H, t, benzotiyazol, $\text{C}_6\text{-H}$, $J=7.0$ Hz), 7.60 (2H, d, fenil, $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.68 (1H, s, imidazol, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.72 (2H, d, fenil, $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.83 (1H, d, benzotiyazol $\text{C}_7\text{-H}$, $J=8.0$ Hz), 8.03 (1H, d, benzotiyazol $\text{C}_4\text{-H}$, $J=8.0$ Hz), 8.19 (1H, s, imidazol $\text{C}_2\text{-H}$), 10.61 (1H, s, NH-CO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 37.7, 118.0, 120.2, 120.9, 121.1, 121.9, 124.5, 126.4, 129.7, 132.5, 134.8, 135.4, 137.5, 152.5, 165.3, 166.0.

Elemental analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}_2$, Hesaplanan (%): C, 59.00; H, 3.85; N, 15.29; S, 17.50. Bulunan (%): C, 59.15; H, 3.84; N, 15.26; S, 17.52.

LCMS (ESI) m/z : 184.55 (% 100.00), 367.10 (% 89.12), 368.05 (% 35.96), 369.10 (% 6.10).



Şekil 67. Bileşik 4f' ye Ait IR Spektrumu

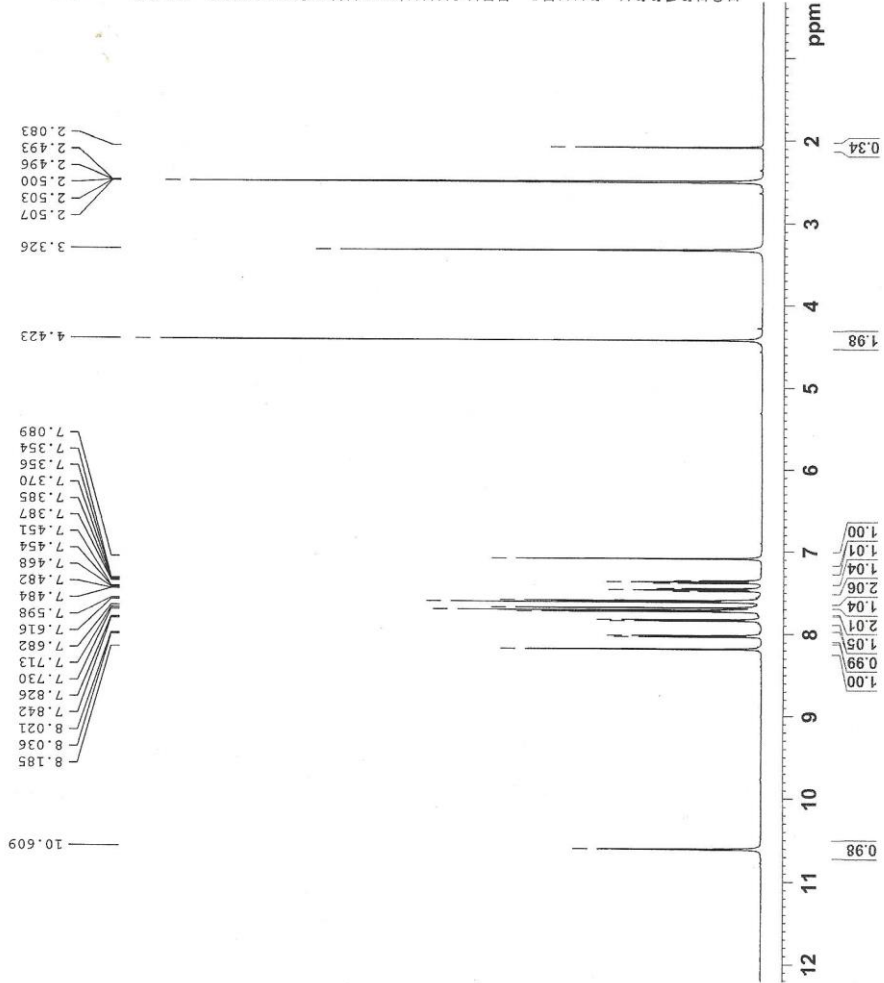


Current Data Parameters
NAME Yozkey-ILK-6
EXPNO 1
PROCNO 1

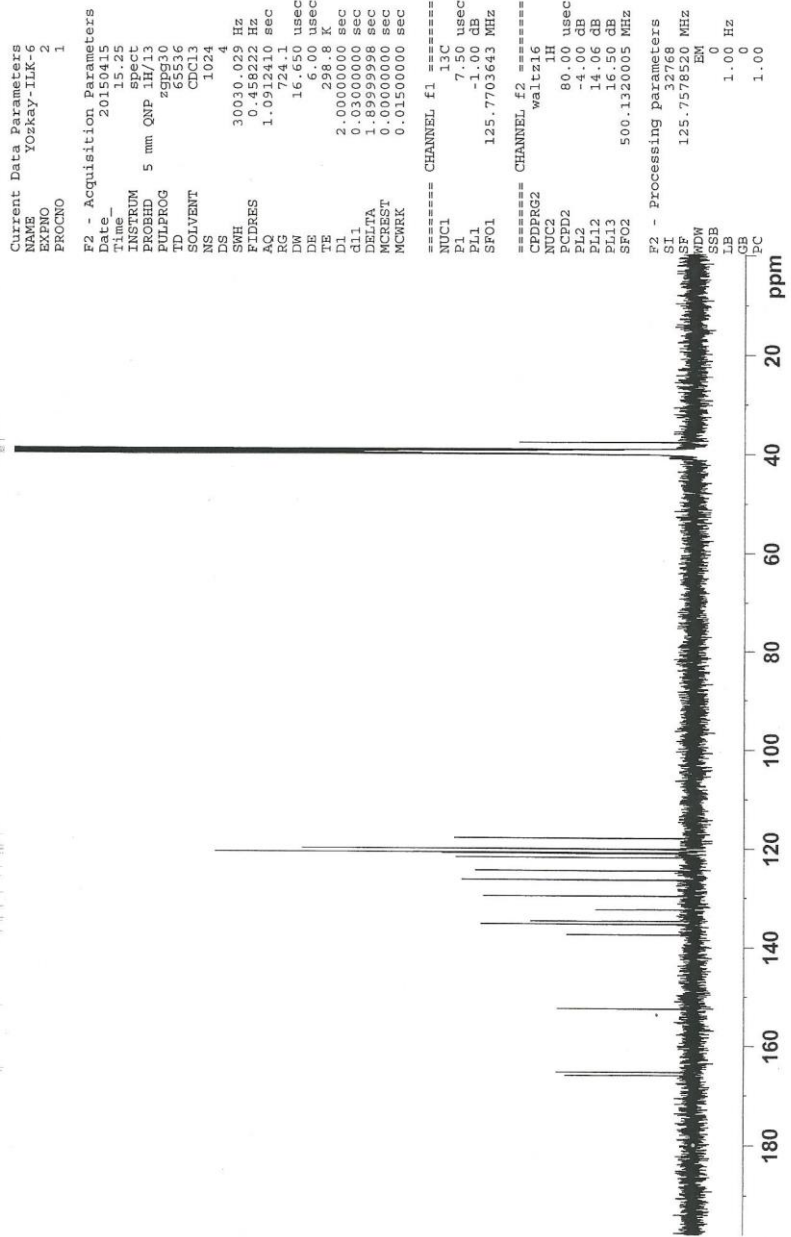
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150415
Time 14.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 512
GB 512
PC 45.600 usec
DE 28.3 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWREK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -4.00 dB
SF01 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300057 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



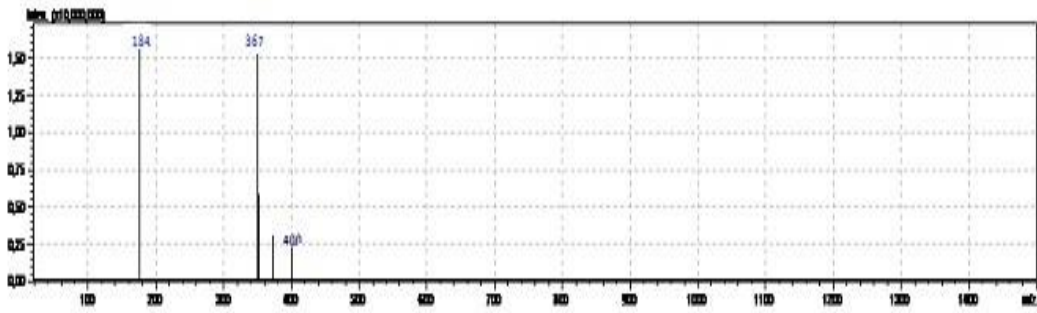
Şekil 68. Bileşik 4f' ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 69. Bileşik 4f' ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : ilk6a
Sample ID : 4f
Data Filename : ilk6a_007.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-51
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 17:57:15
Date Processed : 22.10.2015 17:58:19
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

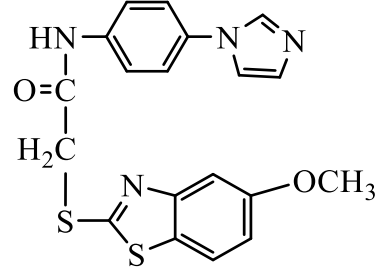
of Peaks 5
Raw Spectrum [0,255->0,306],(scan:[21->25])
Background [0,918->0,969],(scan:[73->77])
Base Peak m/z 192,55 (Inten : 18.735.242)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
184,55	18735242	100,00
367,10	12645352	89,12
368,05	7453467	35,96
369,10	1213485	6,10
400,05	1032111	5,05

Event 1

Şekil 70. Bileşik 4f' ye Ait MS Spektrumu

2-(2-Merkapto-5-metoksibenzotiyazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4g)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n.: 146.7 °C. Verim: % 65.

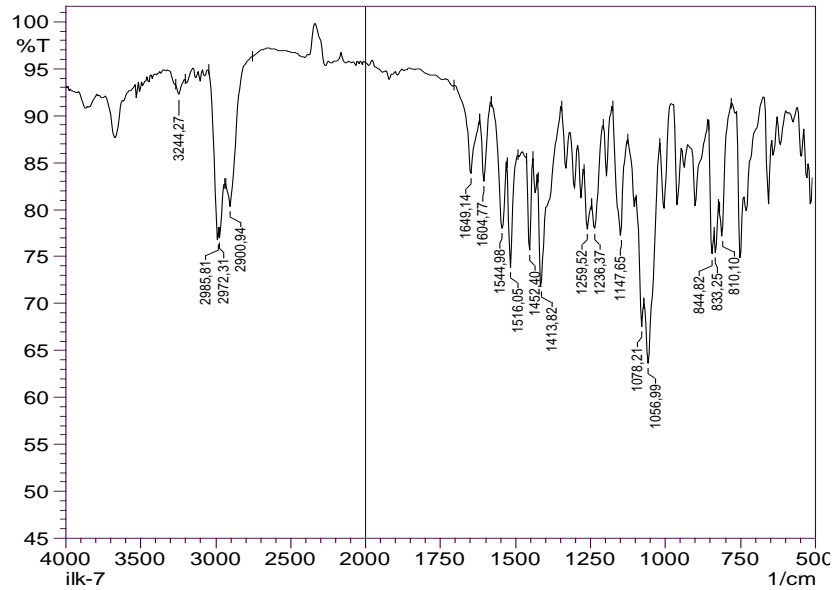
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3244 (N-H gerilim bandı), 1649 (Amid C=O gerilim bandı), 1604-1452 (C=C ve C=N gerilim bandları), 833 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3,82 (3H, s, OCH₃), 4.40 (2H, s, CH₂-S), 7.00 (1H, dd, benzotiyazol, C₆-H, $J=8.5$ Hz, $J=2.5$ Hz), 7.09 (1H, s, imidazol, C₅-H), 7.37 (1H, d, benzotiyazol C₄-H, $J=2.5$ Hz), 7.61 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H, $J=9.0$ Hz), 7.68 (1H, s, imidazol, C₄-H), 7.72 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H, $J=9.0$ Hz), 7.89 (1H, s, benzotiyazol C₇-H, $J=8.5$ Hz), 8.19 (1H, s, imidazol C₂-H), 10.59 (1H, s, NH-CO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 37.6, 55.5, 104.6, 113.7, 118.0, 120.2, 120.9, 122.1, 126.3, 129.7, 132.5, 135.4, 137.5, 153.8, 158.7, 165.3 167.0.

Elemental analiz: C₁₉H₁₆N₄O₂S₂, Hesaplanan (%): C, 57.56; H, 4.07; N, 14.13; S, 16.17. Bulunan (%):C, 57.67; H, 4.06; N, 14.14; S, 16.18.

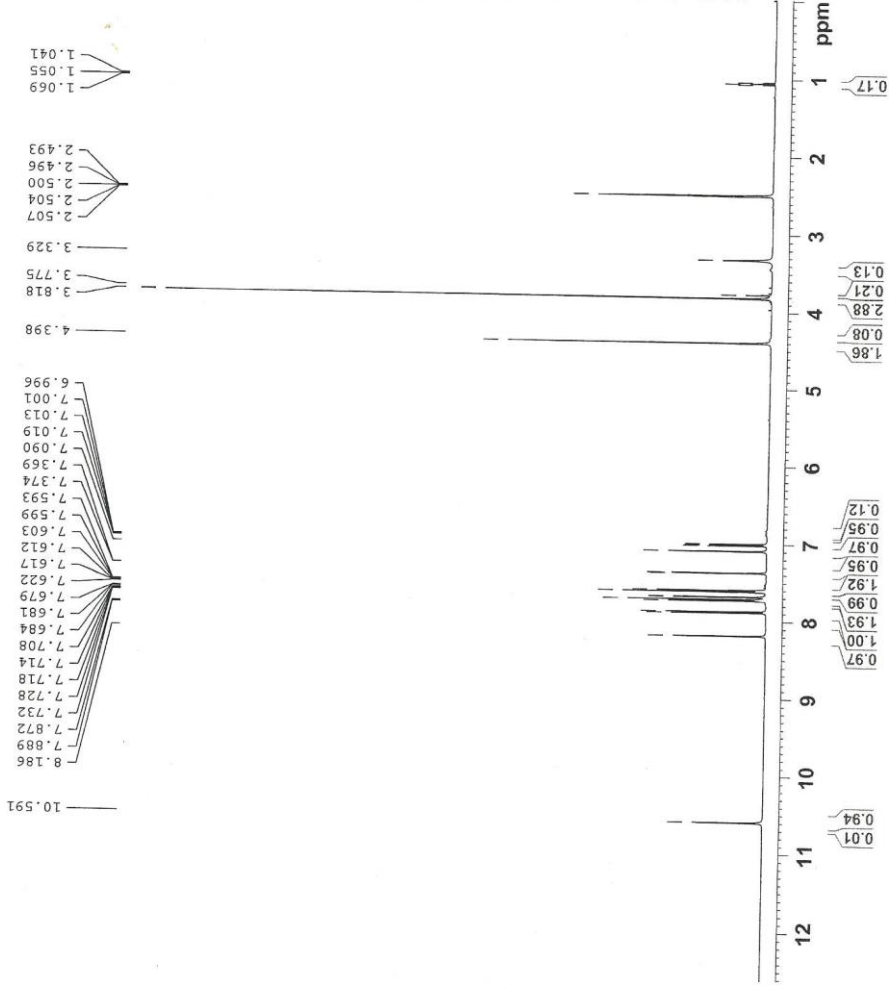
LCMS (ESI) m/z: 199.55 (% 100.00), 397.10 (% 92.17), 398.05 (% 33.06), 399.10 (% 6.80).



Şekil 71. Bileşik 4g' ye Ait IR Spektrumu



Current Data Parameters
NAME Yozkey-ILK-7
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150415
Time 8.25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 362
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.0000000 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -4.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz
F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300056 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40



Şekil 72. Bileşik 4g' ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



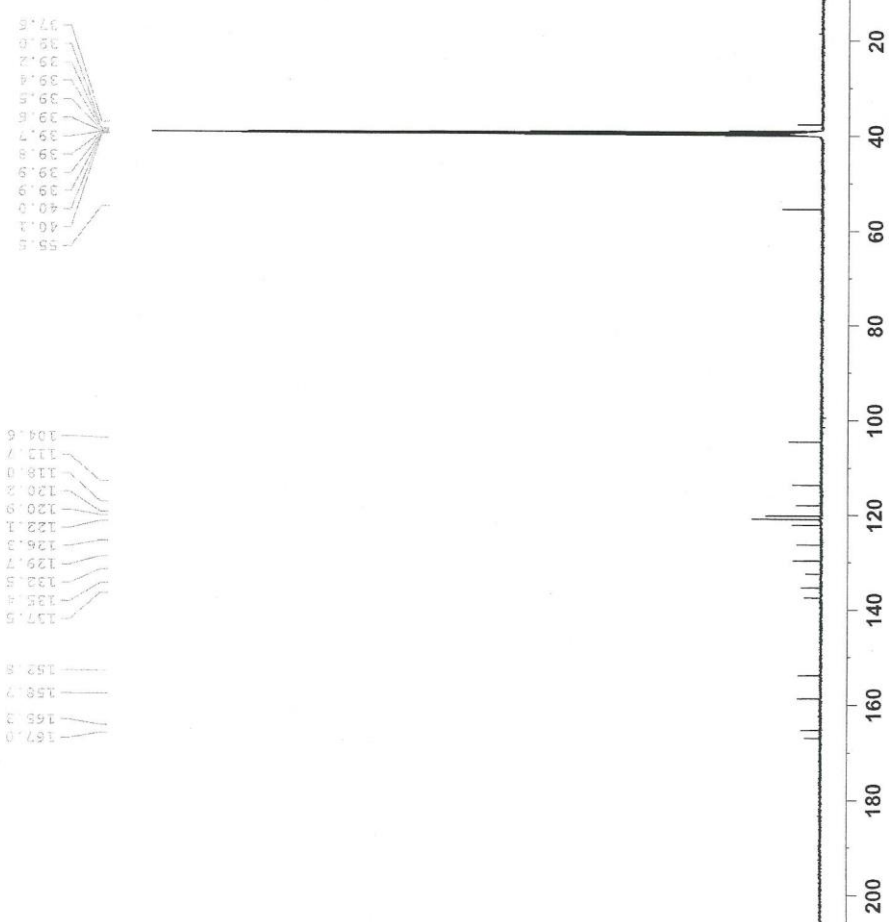
Current Data Parameters
 NAME Yoksay-ILK-7
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150415
 Time 9.32
 PROBHD 5 mm QNP-1H/1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1024
 DS 4
 SWH 30030.029 Hz
 FIDRES 0.458222 Hz
 AQ 1.0912410 sec
 RG 40.3
 DW 16.650 usec
 DE 6.00 usec
 TE 298.3 K
 FL1 2.2000000 sec
 FL2 0.0300000 sec
 FL3 0.0300000 sec
 MCFEST 0.0000000 sec
 MCVRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 7.50 usec
 PL1 -1.00 dB
 SFO1 125.7703643 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 14.06 dB
 PL13 16.50 dB
 SFO2 500.1320005 MHz

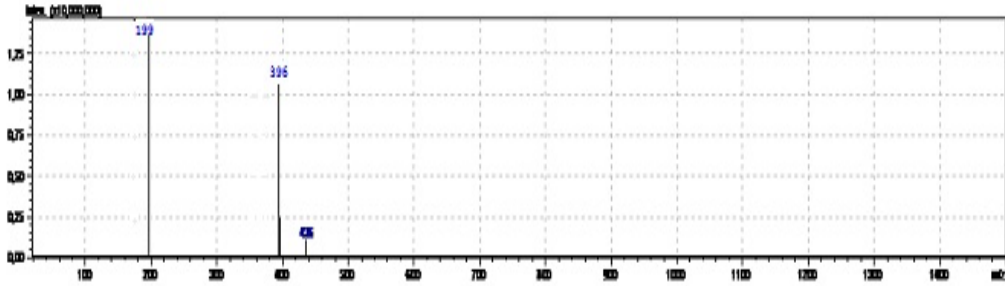
F2 - Processing Parameters
 SI 32768
 SF 125.7578511 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 FC 1.00



Şekil 73. Bileşik 4g' ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4g
Sample ID :
Data Filename : ilk7a_008.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-52
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 17:58:30
Date Processed : 22.10.2015 17:59:42
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

of Peaks 5

Raw Spectrum [0,255->0,306],(scan:[21->25])

Background [0,918->0,969],(scan:[73->77])

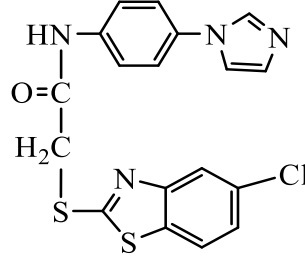
Base Peak m/z 192,55 (Inten : 19.845.873)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
199,55	19845873	100,00
397,10	14534875	92,17
398,05	7723124	33,06
399,10	1321314	6,80
406,05	1012371	5,18

Event 1

Şekil 74. Bileşik 4g' ye Ait MS Spektrumu

2-(2-Merkapto-5-klorobenzotiyazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4h)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n.: 207.8°C. Verim: % 58.

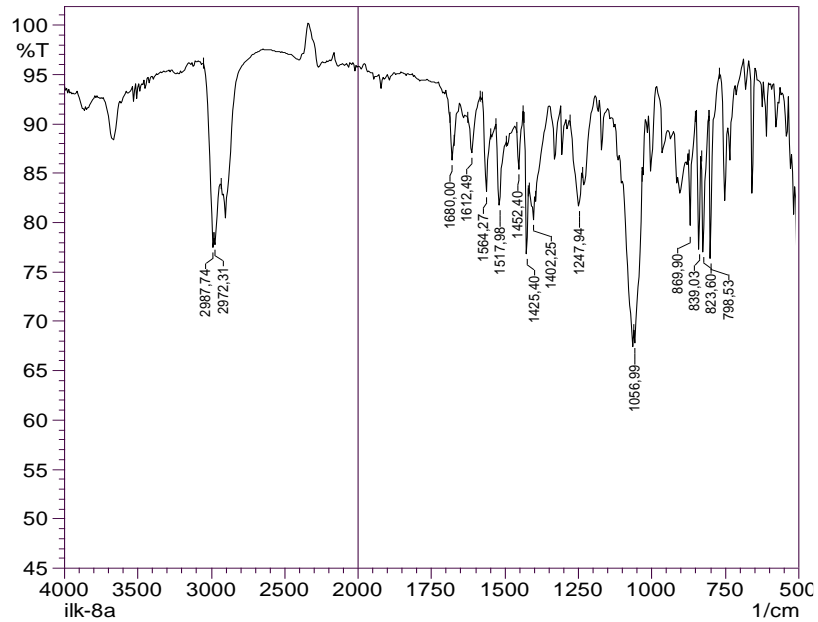
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2987 (N-H gerilim bandı), 1680 (Amid C=O gerilim bandı), 1612-1425 (C=C ve C=N gerilim bandları), 839 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4.43 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.09 (1H, t, imidazol $\text{C}_5\text{-H}$, $J=1.0$ Hz), 7.42 (1H, dd, benzotiyazol, $\text{C}_6\text{-H}$, $J=8.5$ Hz, $J=2.0$ Hz), 7.60 (2H, d, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.68 (1H, t, imidazol $\text{C}_4\text{-H}$, $J=1.0$ Hz), 7.73 (2H, d, fenil $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.89 (1H, d, benzotiyazol $\text{C}_4\text{-H}$, $J=2.0$ Hz), 8.06 (1H, d, benzotiyazol $\text{C}_7\text{-H}$, $J=8.5$ Hz), 8.19 (1H, t, imidazol $\text{C}_2\text{-H}$, $J=1.0$ Hz), 10.62 (1H, s, NH-CO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 37.8, 118.0, 120.2, 120.5, 120.9, 123.3, 124.5, 129.7, 131.2, 132.5, 133.6, 135.4, 137.4, 153.4, 165.2, 169.0.

Elemental analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OS}_2$, Hesaplanan (%): C, 53.93; H, 3.27; N, 13.98; S, 15.99. Bulunan (%):C, 53.87; H, 3.26; N, 13.96; S, 16.01.

LCMS (ESI) m/z : 201.45 (% 100.00), 202.30 (% 42.07), 401.05 (% 93.16), 402.10 (% 11.80), 403.05 (% 35.16).



Şekil 75. Bileşik 4h' ye Ait IR Spektrumu

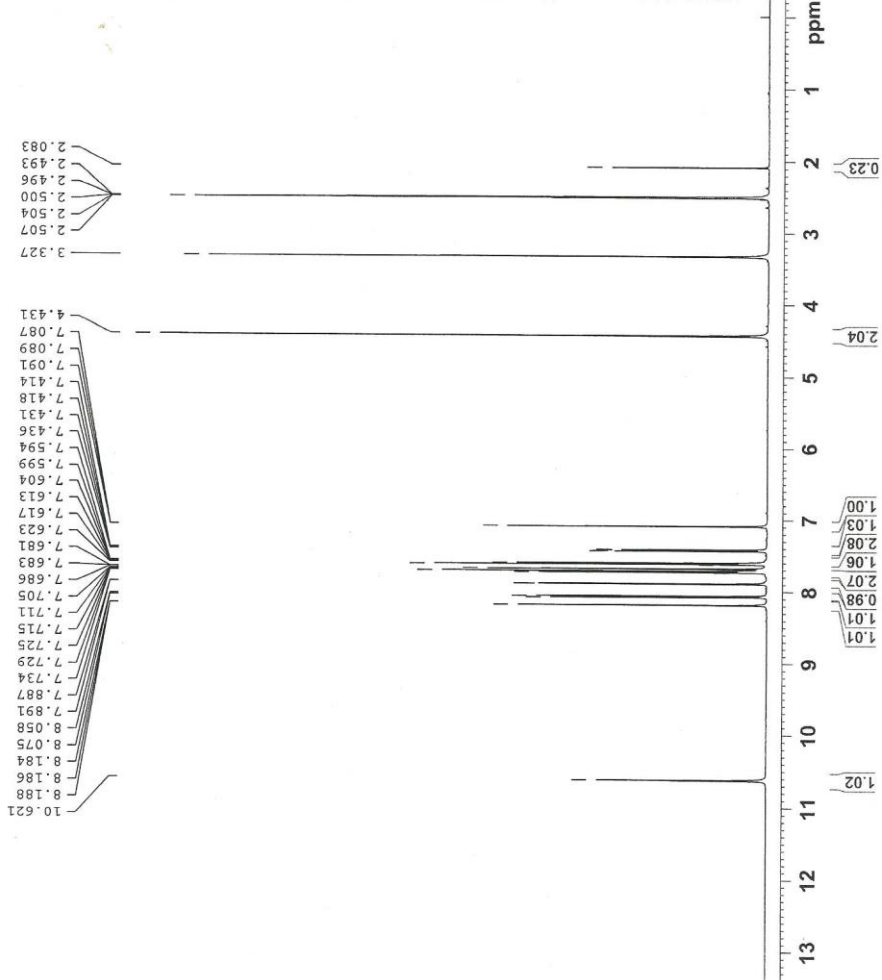


Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-8
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150415
Time_ 15.46
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.988777 sec
RG 677.7
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -4.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300057 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40



Şekil 76. Bileşik 4h' ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



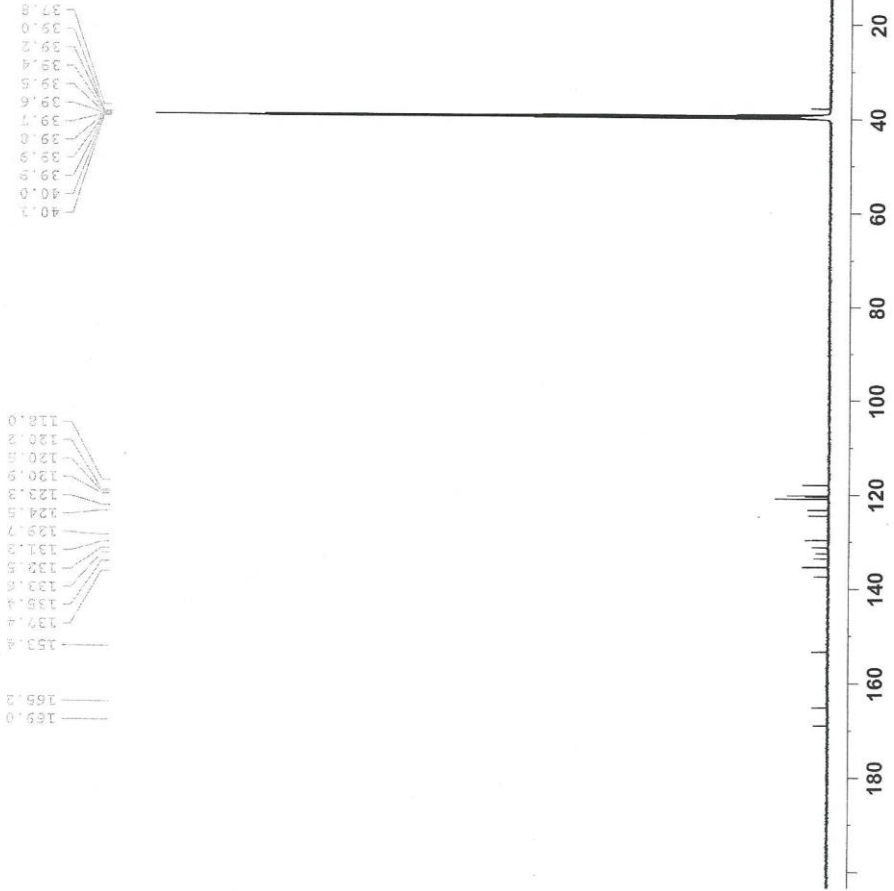
Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-8
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150415
Time 16.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 30030.029 Hz
FIDRES 0.458222 Hz
AQ 1.0912410 sec
RG 1149.4
DW 16.650 usec
DE 6.00 usec
TE 298.9 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0500000 sec
DELTA 1.8000000 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRE 0.0150000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -4.00 dB
PL12 14.06 dB
PL13 16.50 dB
SFO2 500.1320005 MHz

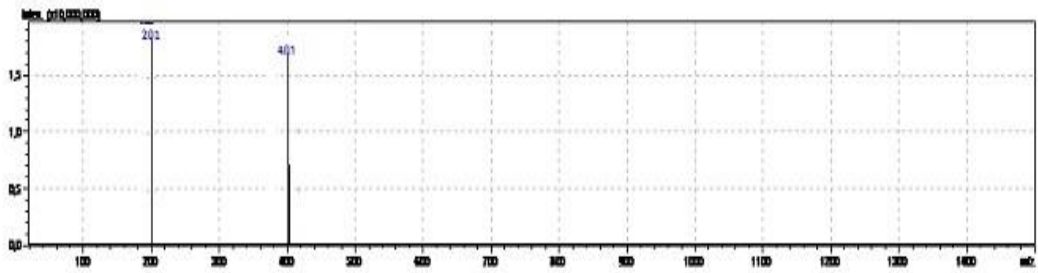
F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 125.7578520 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



Şekil 77. Bileşik 4h' ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4h
Sample ID :
Data Filename : ilk8a_009.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-53
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 17:59:56
Date Processed : 22.10.2015 18:00:08
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

of Peaks 5

Raw Spectrum [0,255->0,306],(scan:[21->25])

Background [0,918->0,969],(scan:[73->77])

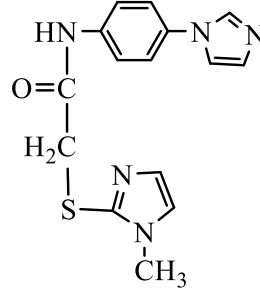
Base Peak m/z 192,55 (Inten : 18.992.365)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
201,45	18992365	100,00
202,30	15467572	42,07
401,05	6984634	93,16
402,10	1123556	11,80
403,05	956235	35,16

Event 1

Şekil 78. Bileşik 4h' ye Ait MS Spektrumu

2-(2-Merkapto-1-metilimidazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4i)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n.: 103.2 °C. Verim: % 81.

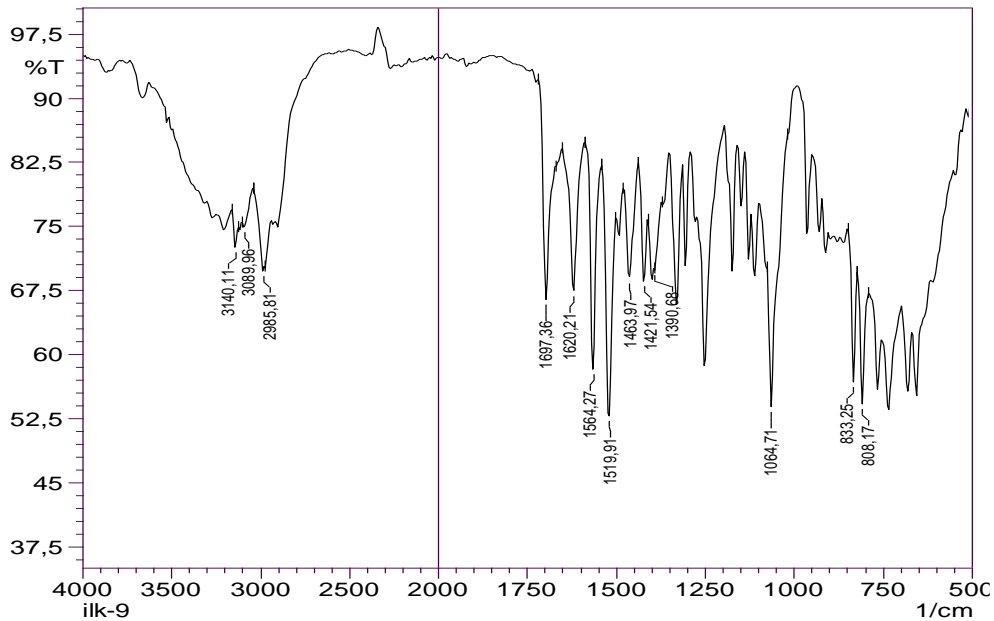
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3140 (N-H gerilim bandı), 1697 (Amid C=O gerilim bandı), 1620-1421 (C=C ve C=N gerilim bandları), 833 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3,61 (3H, s, CH_3), 3,89 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6,97 (1H, d, *N*-metilimidazol $\text{C}_4\text{-H}$, $J=1.0$ Hz), 7,10 (1H, s, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$), 7,26 (1H, d, *N*-metilimidazol $\text{C}_5\text{-H}$, $J=1.0$ Hz), 7,58 (2H, d, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7,67 (3H, d, fenil, $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz, imidazol $\text{C}_4\text{-H}$), 8,19 (1H, s, imidazol $\text{C}_2\text{-H}$), 10,52 (1H, s, NH-CO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 33.0, 38.3, 118.0, 120.0, 120.9, 123.6, 128.5, 129.6, 132.3, 135.4, 137.6, 139.5, 166.6.

Elemental analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$, Hesaplanan (%):C, 57.49; H, 4.82; N, 22.35; S, 10.23. Bulunan (%):C, 57.47; H, 4.83; N, 22.34; S, 10.20.

LCMS (ESI) m/z : 157.65 (% 100.00), 314.30 (% 88.16), 315.05 (% 23.16), 316.10 (% 9.78).



Şekil 79. Bileşik 4i' ye Ait IR Spektrumu

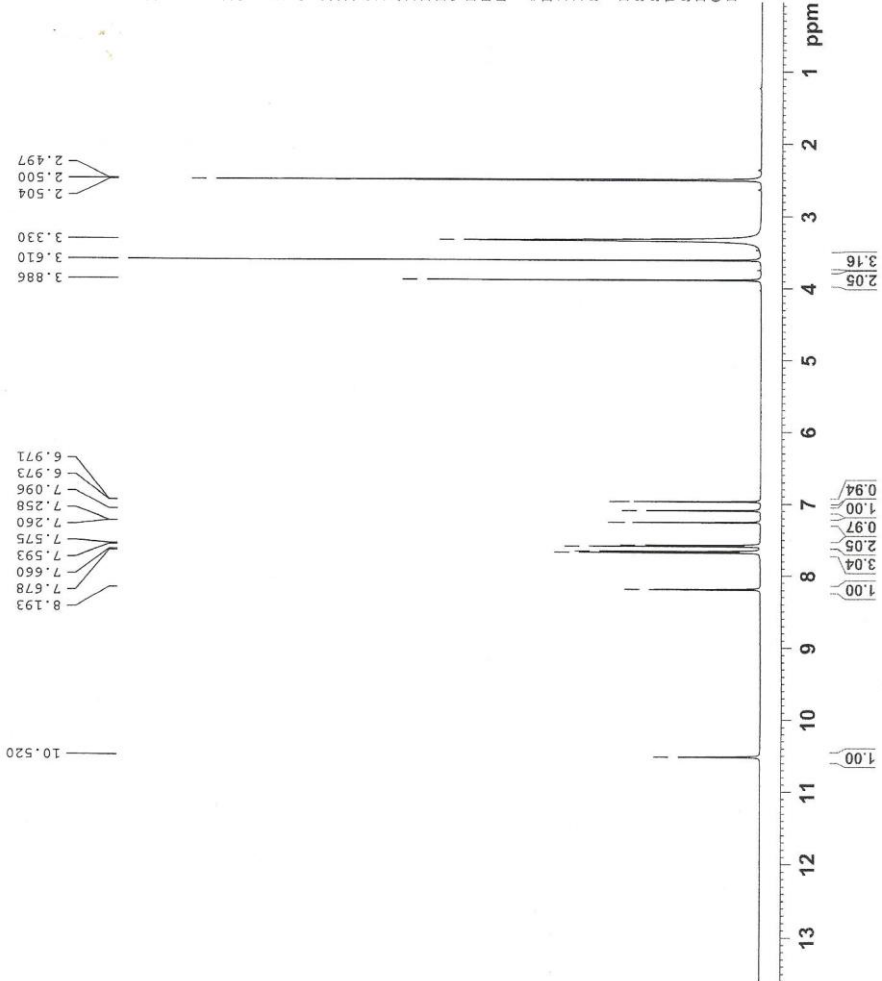


Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-9
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150416
Time 8.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
SOLVENT DMF-d
NS 1
DS 1
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 574.7
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -4.00 dB
SF01 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300056 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 1.40
PC



Şekil 80. Bileşik 4i' ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



```

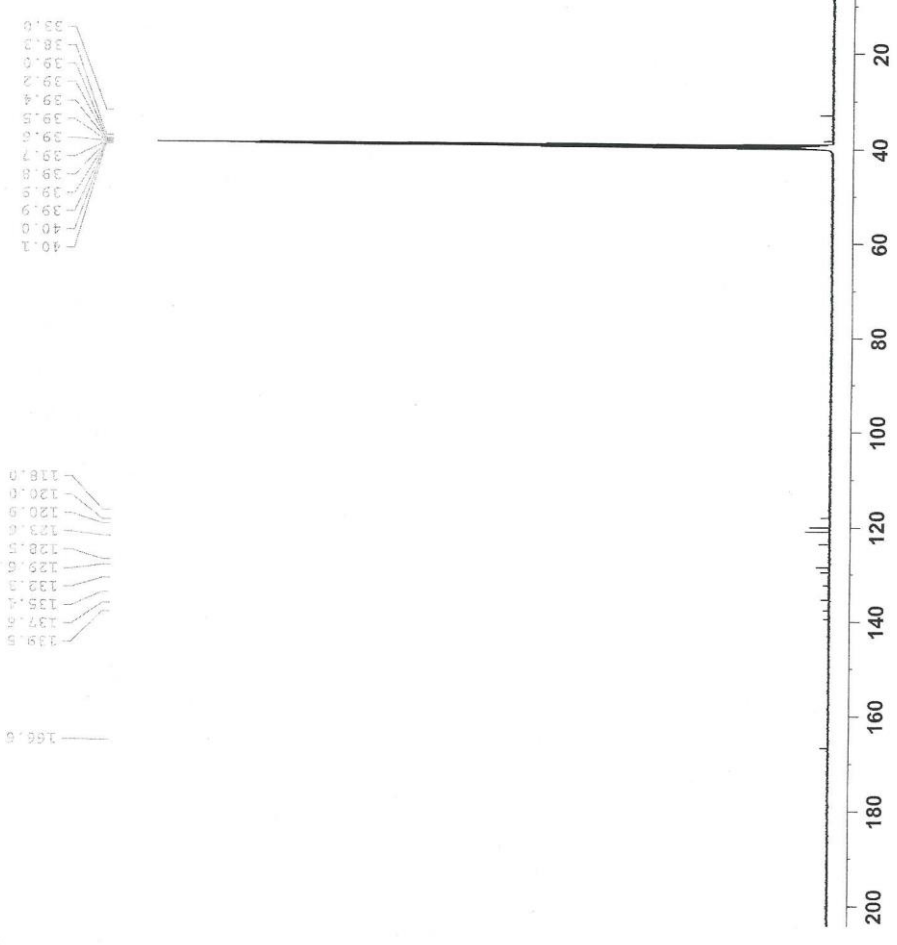
Current Data Parameters
NAME          TOKAY-LIK-9
EXPNO         2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20150416
Time_        9.31
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm QNP 1H/13
PULPROG      zgpg30
TD           65536
SOLVENT      CDCl3
DS           1024
SF           30030.024 Hz
SH           0.458222 Hz
FIDRES       1.0912410 sec
AQ           101.6
RG           16.650 usec
DE           6.00 usec
TE           298.4 K
D1           2.50000000 sec
d11          0.03000000 sec
DELTA        2.40000010 sec
MCRET        0.00000000 sec
MCWRK        0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1           7.15 usec
PL1          -1.00 dB
SFO1         125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2      waltz16
NUC2          1H
PCPD2        80.00 usec
PL2          -4.00 dB
PL12         14.06 dB
PL13         16.50 dB
SFO2         500.1320005 MHz

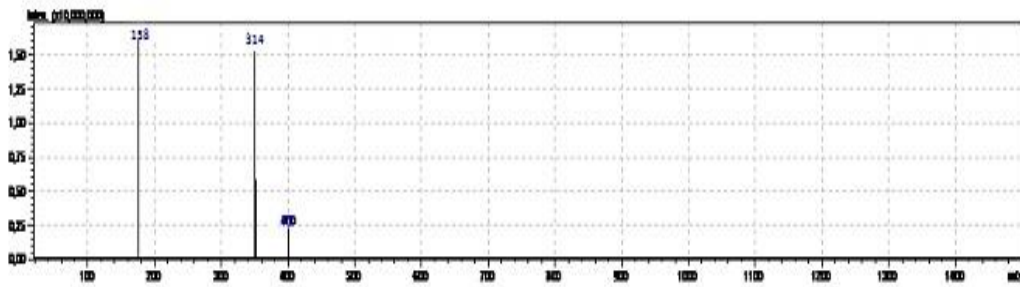
F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           125.7578511 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.00
  
```



Şekil 81. Bileşik 4i' ye Ait ¹³C-NMR Spektromu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4i
Sample ID :
Data Filename : ilk9a_010.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-54
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 18:00:16
Date Processed : 22.10.2015 18:01:26
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

of Peaks 4

Raw Spectrum [0,255->0,306],(scan:[21->25])

Background [0,918->0,969],(scan:[73->77])

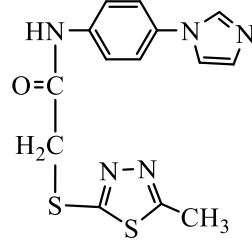
Base Peak m/z 192,55 (Inten : 19.355.565)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
157,65	19355565	100,00
314,30	13356565	88,16
315,05	7125767	23,16
316,10	1335685	9,78

Event 1

Şekil 82. Bileşik 4i' ye Ait MS Spektrumu

2-(2-Merkapto-5-metil-1,3,4tiyadiazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4j)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n.: 225°C. Verim: % 72.

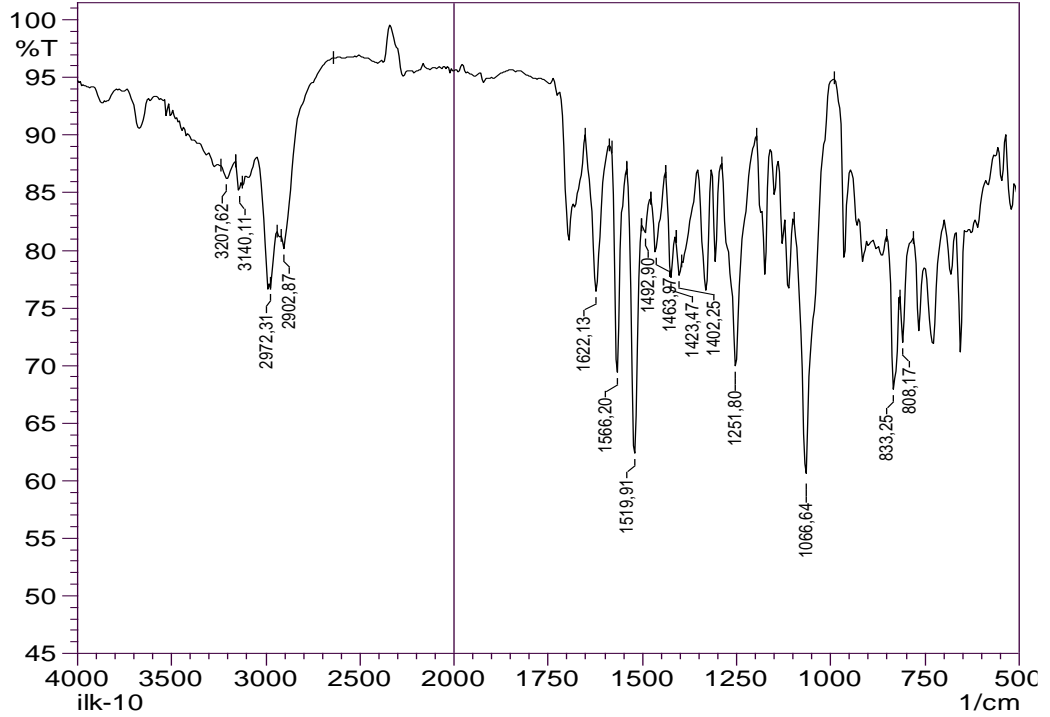
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3207 (N-H gerilim bandı), 1622 (Amid C=O gerilim bandı), 1566-1423 (C=C ve C=N gerilim bandları), 833 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.68 (3H, s, CH_3), 4.29 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.09 (1H, s, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.60 (2H, d, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.68 (2H, d, fenil, $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.71 (1H, s, imidazol $\text{C}_4\text{-H}$), 8.19 (1H, s, imidazol $\text{C}_2\text{-H}$), 10.54 (1H, s, NH-CO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 15.2, 38.1, 118.0, 120.1, 120.9, 129.7, 132.5, 135.4, 137.7, 164.3, 165.4, 165.7.

Elemental analiz: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}_2$, Hesaplanan (%):C, 50.74; H, 3.95; N, 21.13; S, 19.35. Bulunan (%):C, 50.87; H, 3.96; N, 21.11; S, 19.38

LCMS (ESI) m/z : 167.65 (% 100.00), 332.30 (% 89.10), 333.05 (% 18.21), 334.10 (% 5.78).



Şekil 83. Bileşik 4j' ye Ait IR Spektrumu

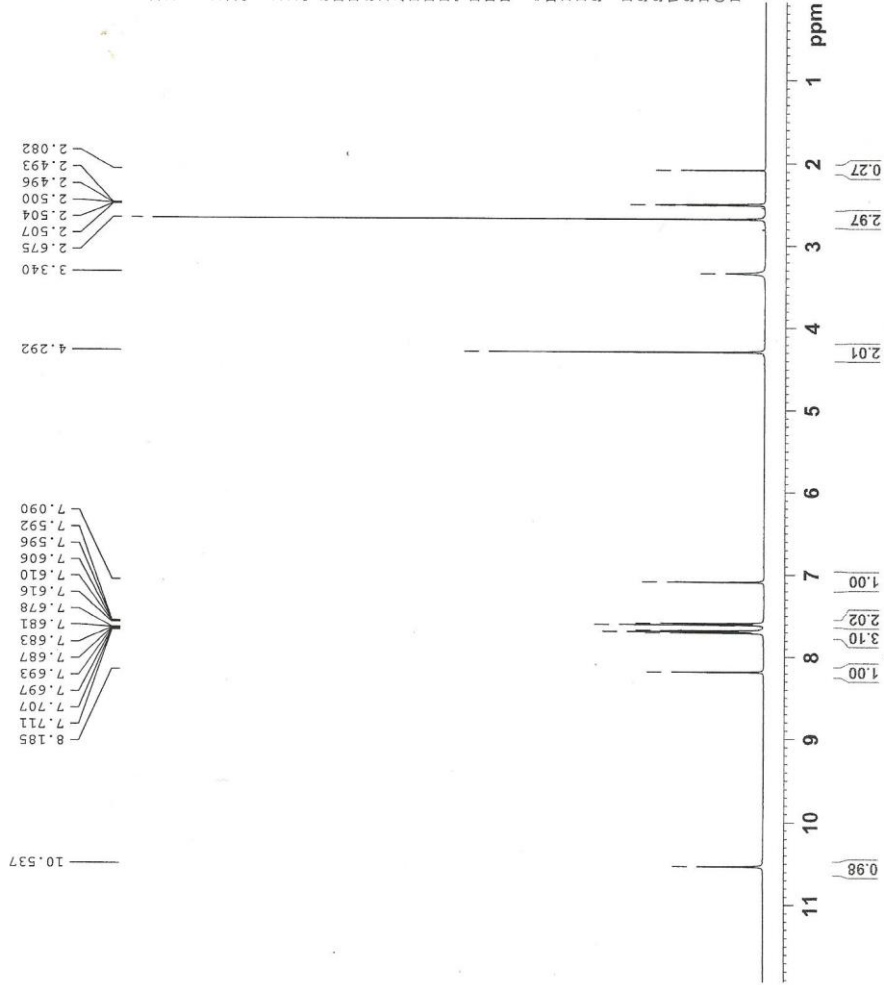


Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-10
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150416
Time 9.56
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 4
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 266
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -4.00 dB
SF01 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300056 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40



Şekil 84. Bileşik 4j' ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



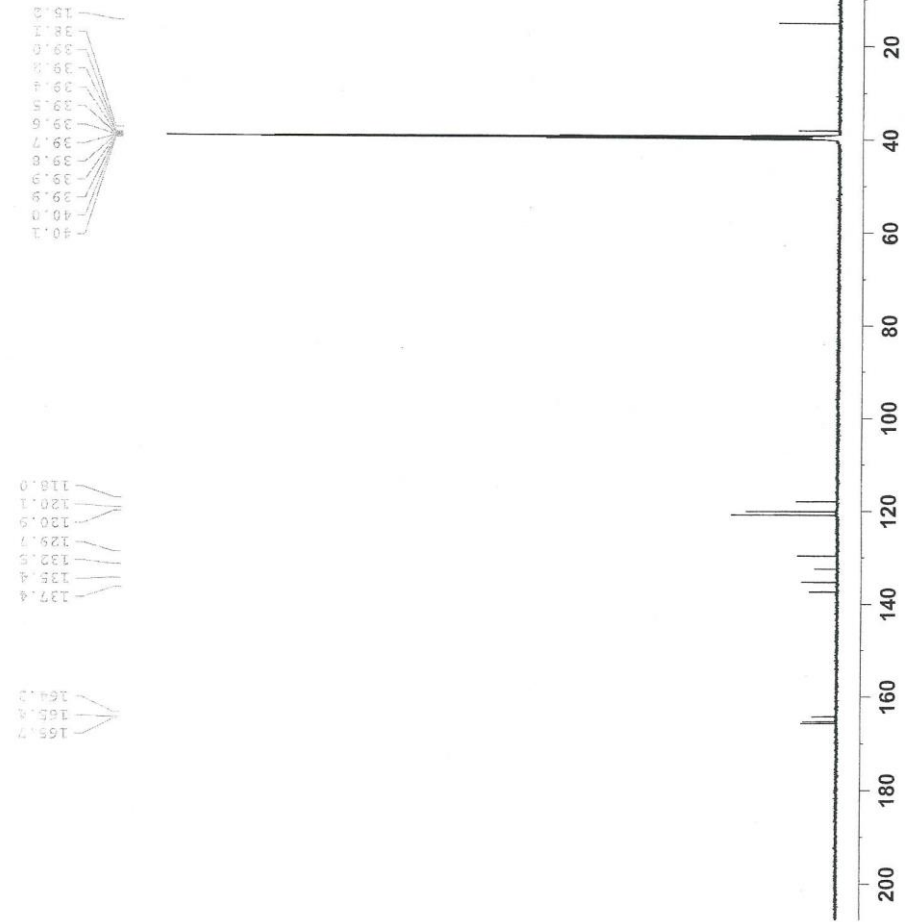
Current Data Parameters
NAME YOZKAY-ILK-10
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150416
Time 10.35
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 512
DS 4
SWH 30030.029 Hz
FIDRES 0.458222 Hz
AQ 1.0912410 sec
RG 512
DW 16.650 usec
DE 6.00 usec
TE 298.6 K
D1 2.5000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 2.4000010 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -4.00 dB
PL3 14.06 dB
PL13 14.06 dB
SFO2 500.1320005 MHz

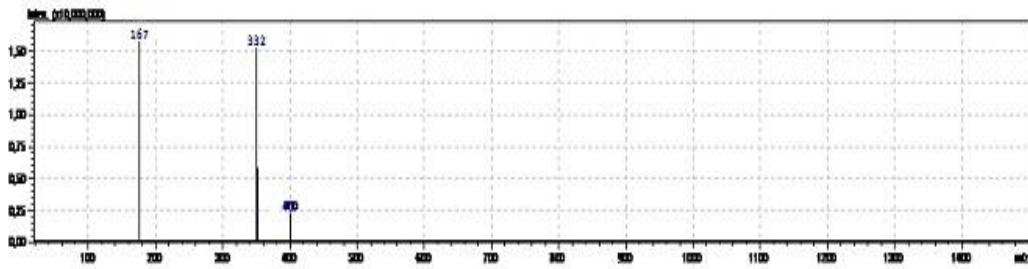
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578511 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.40



Şekil 85. Bileşik 4j' ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4j
Sample ID :
Data Filename : ilk10a_011.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-55
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 18:01:38
Date Processed : 22.10.2015 18:02:46
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

of Peaks 4

Raw Spectrum [0,255->0,306],(scan:[21->25])

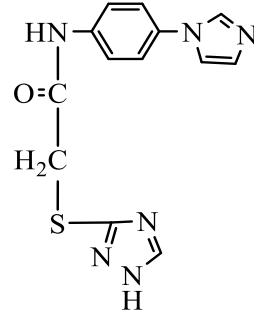
Background [0,918->0,969],(scan:[73->77])

Base Peak m/z 192,55 (Inten : 18.545.127)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
167,65	18545127	100,00
332,30	12656838	88,16
333,05	6135803	18,21
334,10	1332433	5,78

Şekil 86. Bileşik 4j' ye Ait MS Spektrumu

2-(3-Merkapto-1,2,4-triazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4k)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n.: 169.2 °C. Verim: % 71.

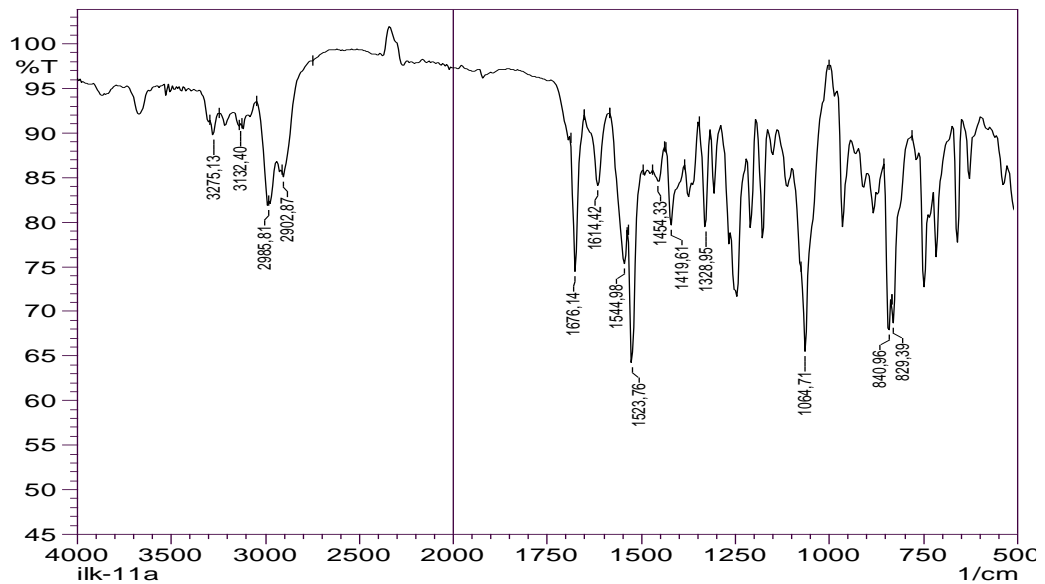
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3275 (N-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1614-1419 (C=C ve C=N gerilim bandları), 840 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4.07 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.09 (1H, t, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$, $J=1.0$ Hz), 7.59 (2H, d, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.68 (1H, t, imidazol $\text{C}_4\text{-H}$, $J=1.0$ Hz), 7.70 (2H, d, fenil $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 8.18 (1H, s, imidazol $\text{C}_2\text{-H}$), 8.46 (1H, s, 1,2,4-triazol, $\text{C}_5\text{-H}$), 10.45 (1H, s, NH-CO), 14.07 (1H, s, 1,2,4-triazol, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 36.3, 97.5, 118.0, 120.0, 120.9, 129.7, 132.3, 135.4, 137.7, 166.4.

Elemental analiz: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{OS}$, Hesaplanan (%):C, 51.99; H, 4.03; N, 27.98; S, 10.67. Bulunan (%):C, 52.07; H, 4.03; N, 28.04; S, 10.68.

LCMS (ESI) m/z: 151.45 (% 100.00), 301.30 (% 94.62), 302.10 (% 19.89), 303.15 (% 5.66).



Şekil 87. Bileşik 4k' ye Ait IR Spektrumu

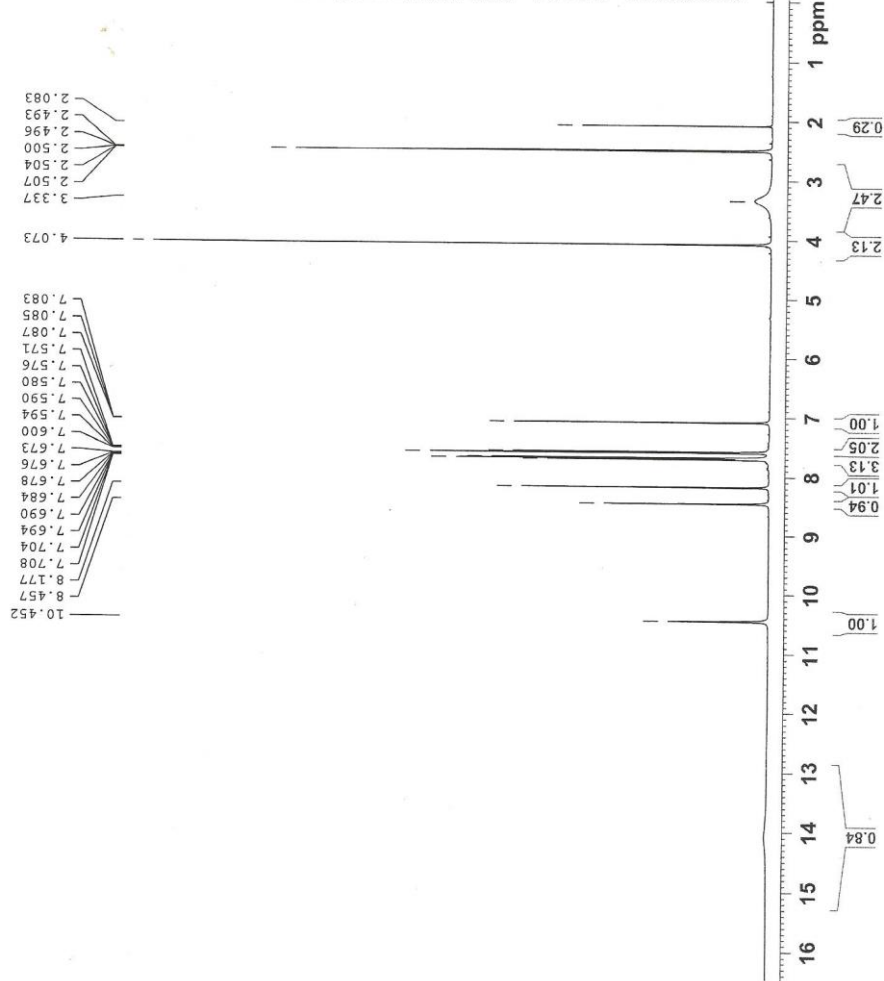


Current Data Parameters
NAME YOZKAY-ILK-11
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150416
Time 10.49
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 574.7
DM 45.600 usec
DE 260.0 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -4.00 dB
SF01 500.1347512 MHz

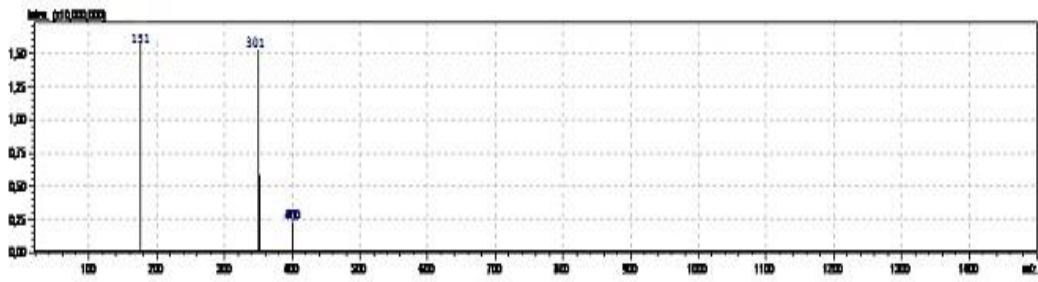
F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300057 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40



Şekil 88. Bileşik 4k' ye Ait ¹H-NMR Spektromu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4k
Sample ID :
Data Filename : ilk11a_012.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-56
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 18:02:58
Date Processed : 22.10.2015 18:04:06
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

of Peaks 4

Raw Spectrum [0,255->0,306],[scan:[21->25]]

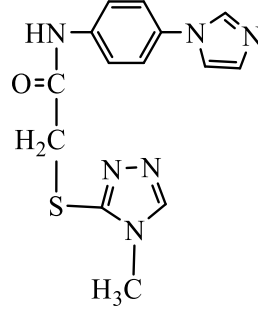
Background [0,918->0,969],[scan:[73->77]]

Base Peak m/z 192,55 (Inten : 19.125.712)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
151,45	19125712	100,00
301,30	12846368	94,62
302,10	1845343	19,89
303,15	1054433	5,66

Şekil 90. Bileşik 4k' ye Ait MS Spektrumu

2-(3-Merkapto-4-metil-4H-1,2,4-triazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4I)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n.: 230 °C. Verim: % 81.

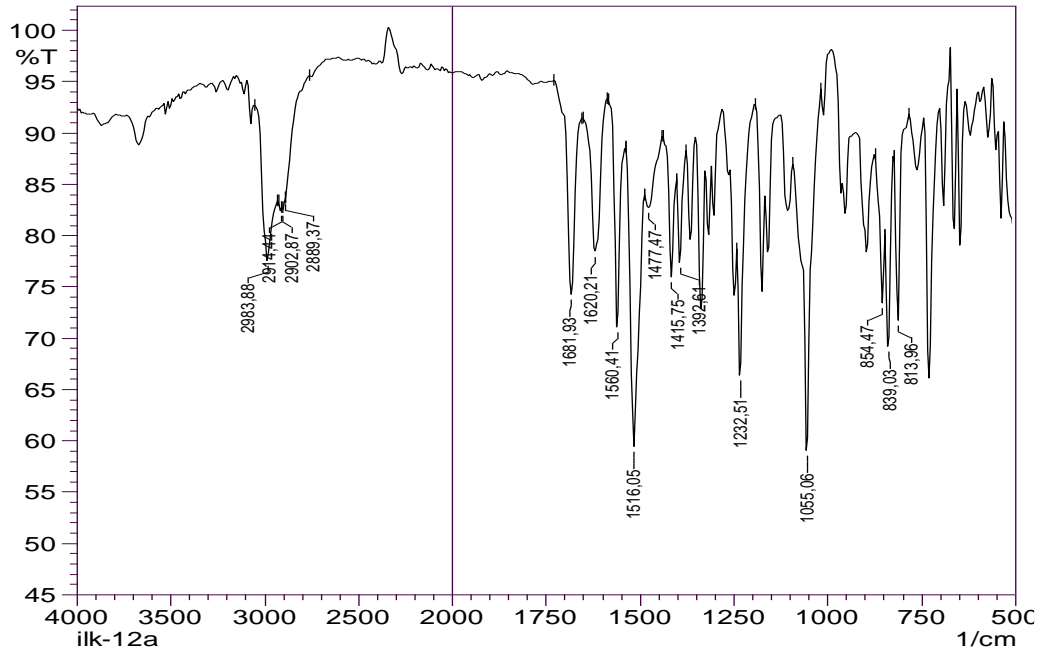
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2983 (N-H gerilim bandı), 1681 (Amid C=O gerilim bandı), 1620-1415 (C=C ve C=N gerilim bandları), 839 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.61 (3H, s, CH_3), 4.08 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.09 (1H, t, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$, $J=1.0$ Hz), 7,60 (2H, d, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.66-7.68 (3H, m, fenil, $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, imidazol $\text{C}_4\text{-H}$), 8.18 (1H, imidazol $\text{C}_2\text{-H}$), 8.56 (1H, s, 1,2,4-triazol $\text{C}_5\text{-H}$), 10.47 (1H, s, NH-CO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 30.8, 37.7, 118.0, 120.1, 120.9, 129.7, 132.4, 135.4, 137.5, 146.2, 148.6, 165.9.

Elemental analiz: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$, Hesaplanan (%):C, 53.49; H, 4.49; N, 26.73; S, 10.20. Bulunan (%):C, 53.47; H, 4.49; N, 26.74; S, 10.18.

LCMS (ESI) m/z : 158.35 (% 100.00), 315.20 (% 89.22), 316.10 (% 17.12), 317.15 (% 6.32).



Şekil 91. Bileşik 4I' ye Ait IR Spektrumu



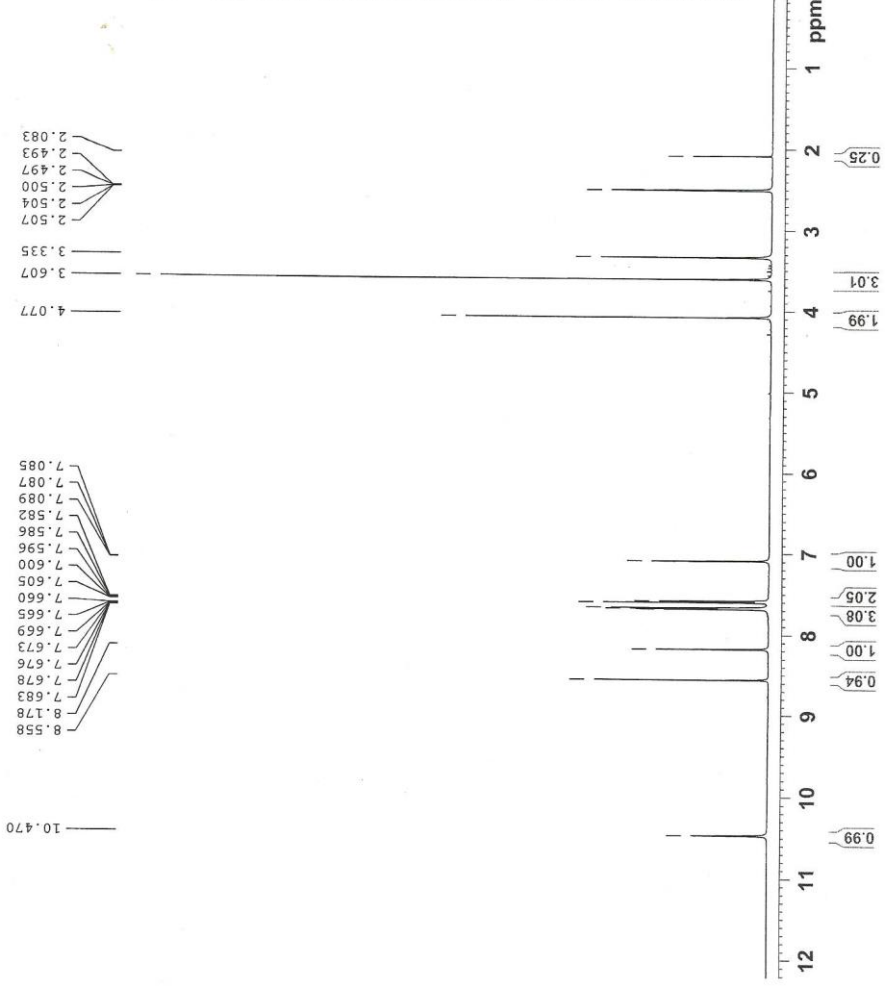
```

Current Data Parameters
NAME      YOZKAY-ILK-12
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150416
Time     11.35
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        16
DS        4
SWH       10964.911 Hz
FIDRES    0.167311 Hz
AQ        2.9885373 sec
RG        6.62
DW        45.600 usec
DE        6.00 usec
TE        298.0 K
D1        2.00000000 sec
MCREST    0.00000000 sec
MCWRK    0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        10.00 usec
PL1       -4.00 dB
SFO1      500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI        131072
SF        500.1300055 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.40
  
```



Şekil 92. Bileşik 4l' ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-12
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150416
Time 11.55
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 256
DS 4
SWH 30030.029 Hz
FIDRES 0.458222 Hz
AQ 1.0912410 sec
RG 1625.5
DW 16.650 usec
DE 6.00 usec
TE 298.7 K
FL 2.0000000 sec
SFO1 125.7703643 MHz
DELTA 1.8999999 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.0150000 sec

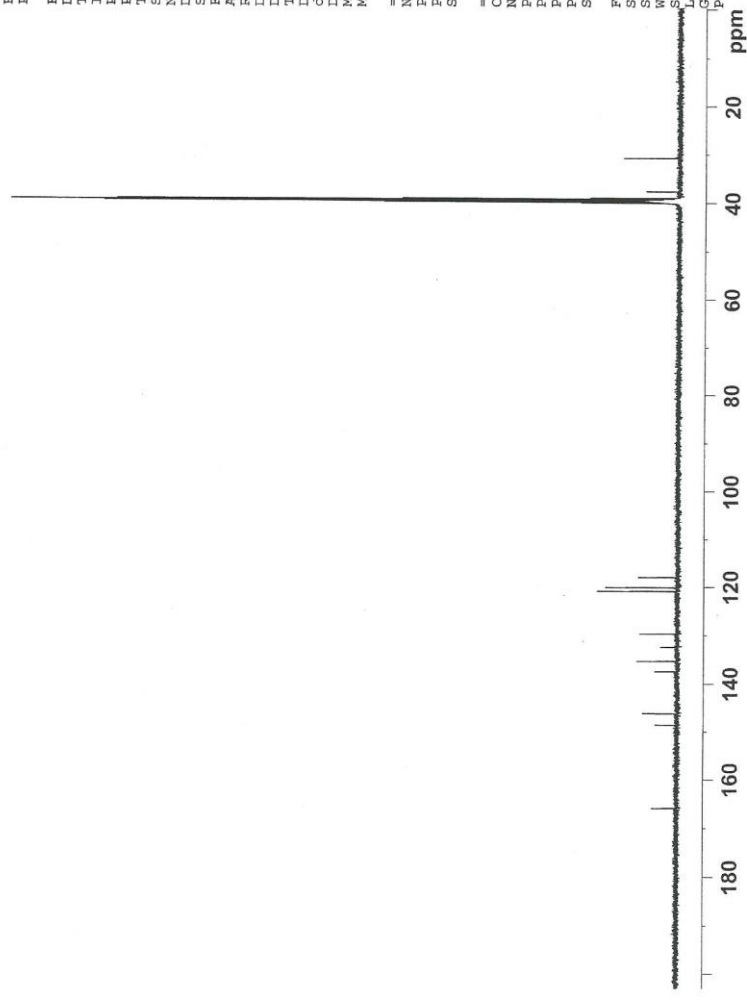
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -4.00 dB
PL3 14.06 dB
PL13 14.06 dB
SFO2 500.1320095 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578511 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.00

40.0
39.9
39.8
39.7
39.5
39.4
39.3
39.2
39.1
39.0
38.9
38.8
38.7
38.6
38.5
38.4
38.3
38.2
38.1
38.0

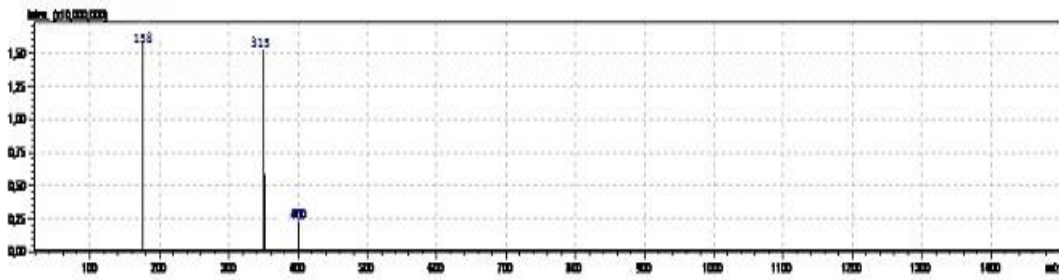
165.9
148.8
148.5
137.5
137.4
135.4
132.4
129.7
120.9
120.1
118.0



Şekil 93. Bileşik 41' ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4I
Sample ID :
Data Filename : ilk12a_013.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-57
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 18:04:16
Date Processed : 22.10.2015 18:05:18
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



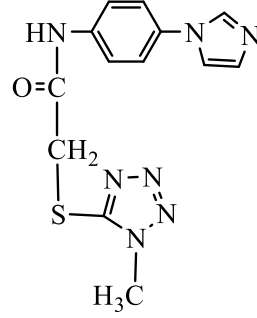
[MS Spectrum]

of Peaks 4
Raw Spectrum [0,255->0,306],(scan:[21->25])
Background [0,918->0,969],(scan:[73->77])
Base Peak m/z 192,55 (Inten : 20.163.458)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
158,35	20163458	100,00
315,20	15645468	89,22
316,10	3345343	17,12
317,15	1245433	6,32

Şekil 94. Bileşik 4I' ye Ait MS Spektrumu

2-(5-Merkapto-1-metil-1H-tetrazol)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4m)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n.: 225.1 °C. Verim: % 76.

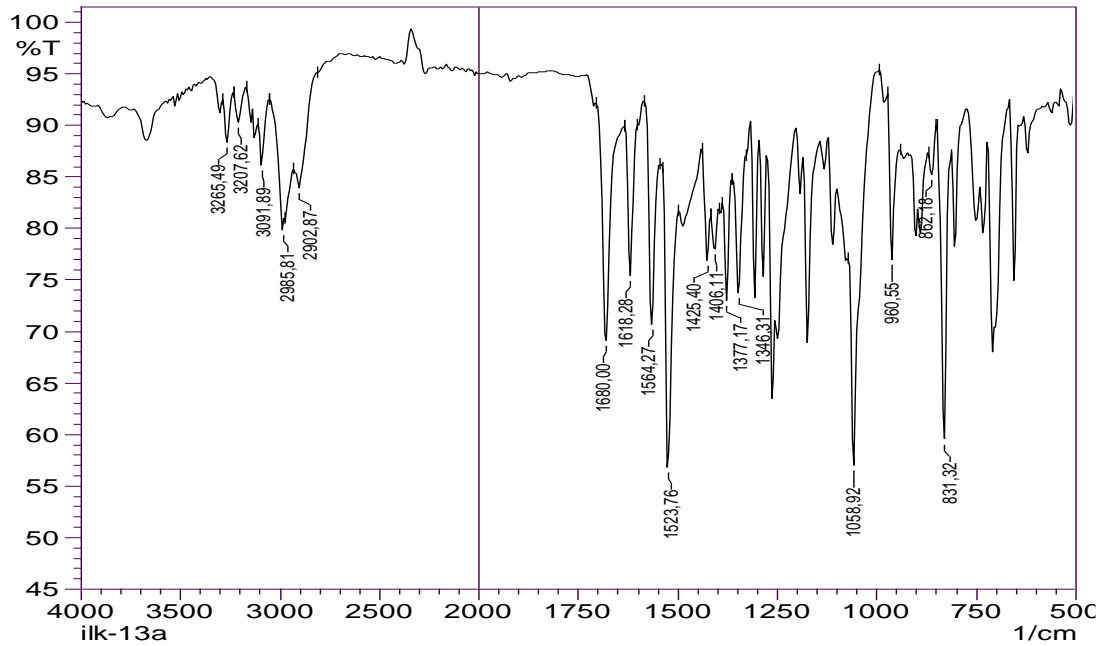
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3265 (N-H gerilim bandı), 1680 (Amid C=O gerilim bandı), 1618-1425 (C=C ve C=N gerilim bandları), 831 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.99 (3H, s, CH_3), 4.31 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.09 (1H, s, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.59 (2H, d, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.67-7.69 (3H, m, fenil, $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, imidazol $\text{C}_4\text{-H}$), 8.18 (1H, s, imidazol $\text{C}_2\text{-H}$), 10.55 (1H, s, NH-CO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 33.7, 37.6, 118.0, 120.2, 120.9, 129.7, 132.5, 135.4, 137.3, 153.3, 165.1.

Elemental analiz: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{OS}$, Hesaplanan (%):C, 49.51; H, 4.16; N, 31.09; S, 10.17. Bulunan (%):C, 49.57; H, 4.15; N, 31.14; S, 10.18.

LCMS (ESI) m/z : 158.35 (% 100.00), 316.20 (% 92.27), 317.15 (% 15.33), 318.05 (% 6.12).



Şekil 95. Bileşik 4m' ye Ait IR Spektrumu

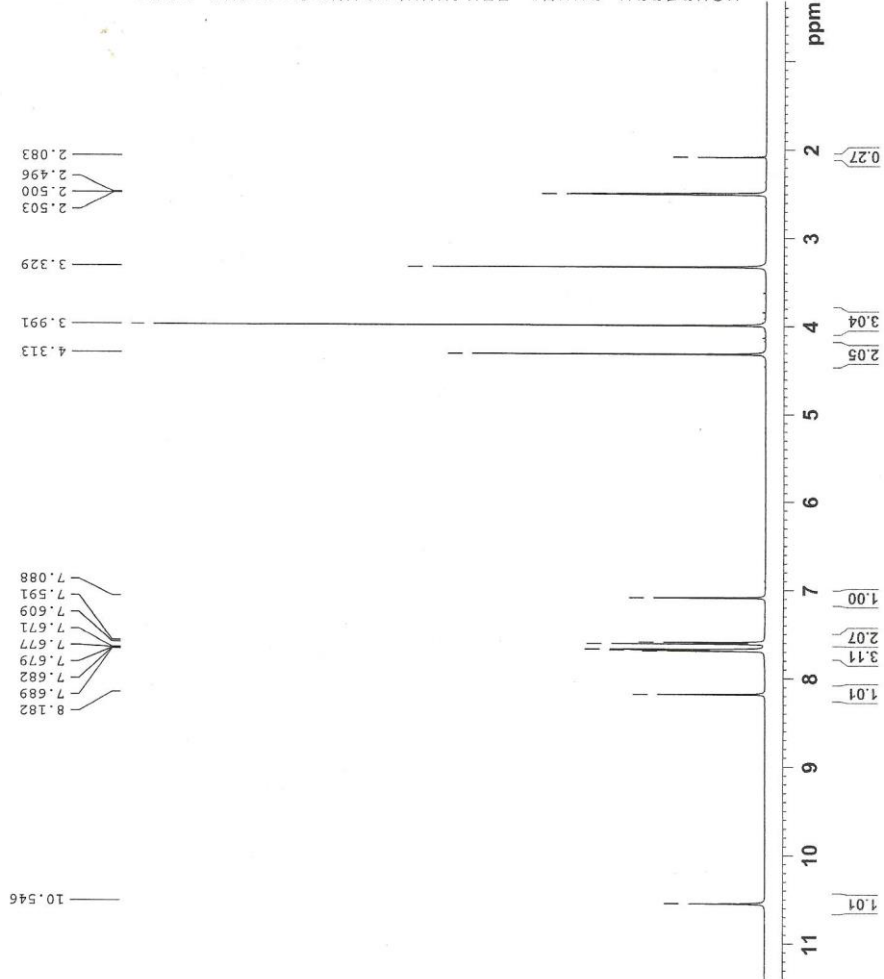


Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-13
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150416
Time 12.03
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 362
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUCL 1H
P1 10.00 usec
PL1 -4.00 dB
SF01 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300057 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40



Şekil 96. Bileşik 4m' ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



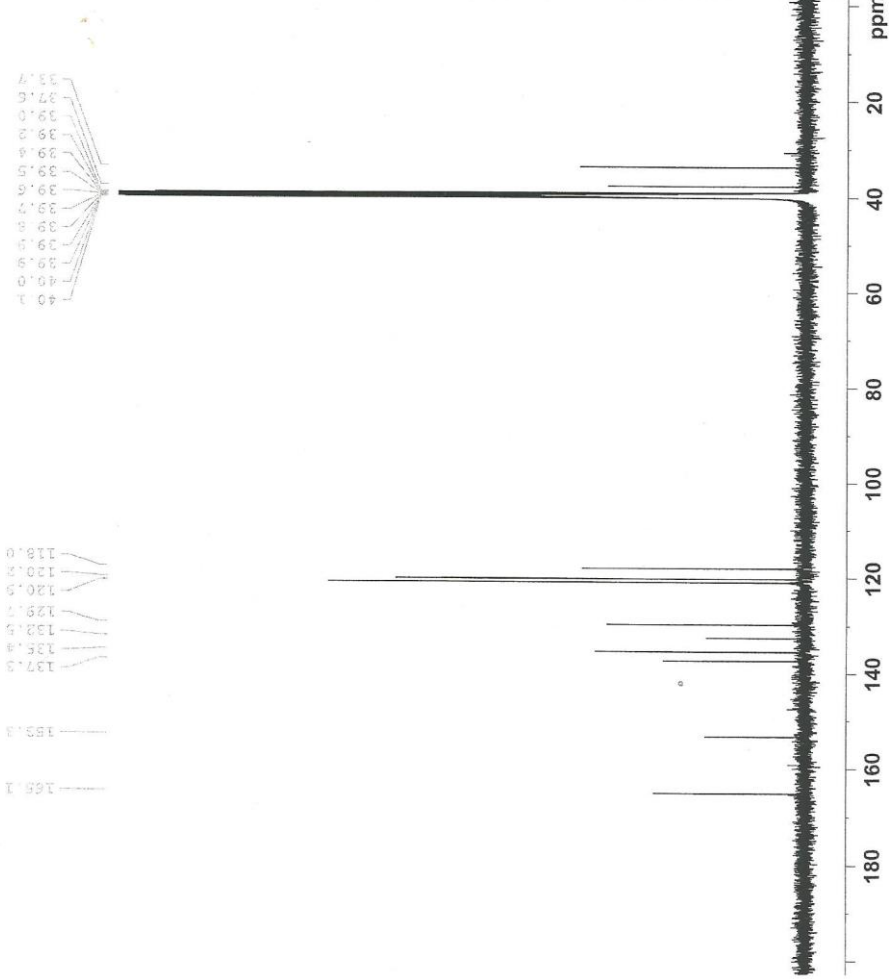
Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-13
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150416
Time 13.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 30030.029 Hz
FIDRES 0.458222 Hz
AQ 1.0912410 sec
RG 456.1
DW 16.650 usec
DE 6.00 usec
TE 298.7 K
DELTA 0.000000 sec
d11 0.000000 sec
DELTA 1.8899998 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PL2 80.00 usec
PL12 4.00 dB
PL13 16.50 dB
SFO2 500.1320005 MHz

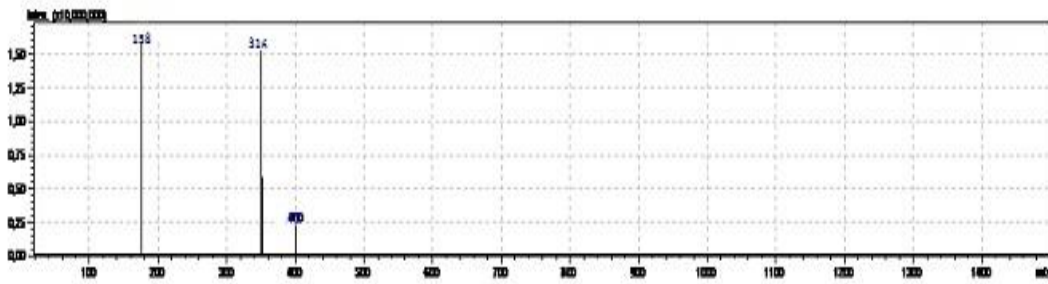
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578511 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.00



Şekil 97. Bileşik 4m' ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : 4m
Sample ID :
Data Filename : ilk13a_014.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-58
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 18:05:30
Date Processed : 22.10.2015 18:06:38
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



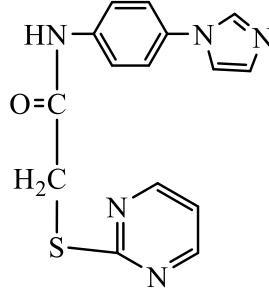
[MS Spectrum]

of Peaks 4
Raw Spectrum [0,255->0,306],(scan:[21->25])
Background [0,918->0,969],(scan:[73->77])
Base Peak m/z 192,55 (Inten : 20.645.348)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
158,35	20645348	100,00
316,20	18465568	92,27
317,15	5444247	15,33
318,05	1545433	6,12

Şekil 98. Bileşik 4m' ye Ait MS Spektrumu

2-(2-Merkaptopirimidin)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]asetamid sentezi (4n)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n.: 147.4 °C. Verim: % 73.

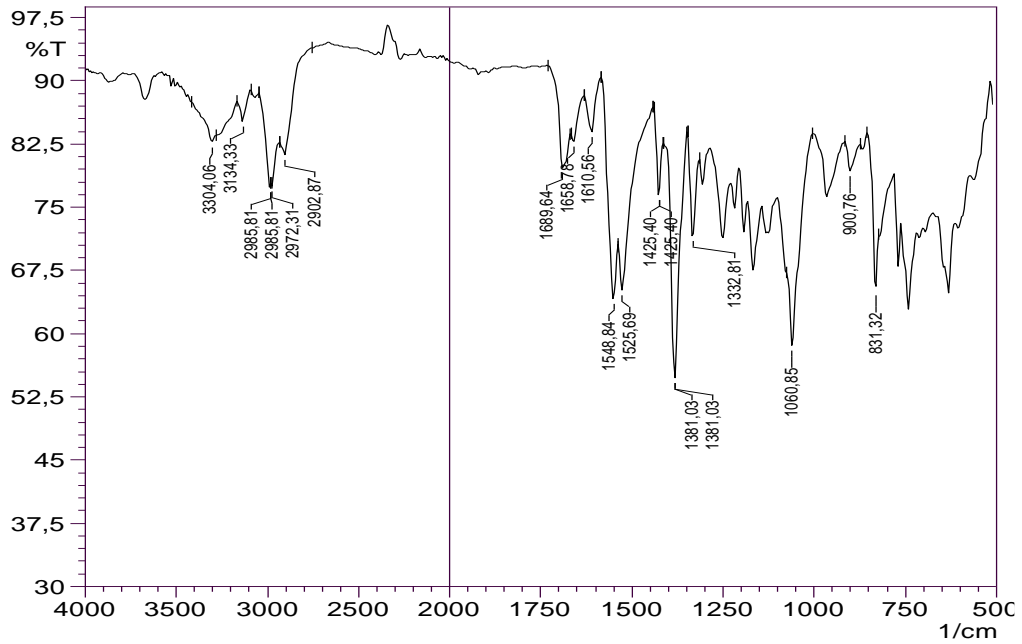
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3304 (N-H gerilim bandı), 1658 (Amid C=O gerilim bandı), 1610-1425 (C=C ve C=N gerilim bandları), 831 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4.15 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.23 (1H, t, pirimidin, $\text{C}_5\text{-H}$, $J=5.0$ Hz), 7.34 (1H, s, imidazol, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.64 (2H, d, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.76 (2H, d, fenil $\text{C}_{3,5}\text{-H}$, $J=9.0$ Hz), 7.85 (1H, s, imidazol $\text{C}_4\text{-H}$), 8.64-8.66 (3H, m, pirimidin, $\text{C}_{4,6}\text{-H}$, imidazol $\text{C}_2\text{-H}$), 10.60 (1H, s, NH-CO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 33.0, 117.4, 118.9, 120.0, 121.4, 126.9, 131.5, 135.0, 138.5, 157.8, 166.4, 170.3.

Elemental analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$, Hesaplanan (%):C, 57.86; H, 4.21; N, 22.49; S, 10.30. Bulunan (%):C, 57.89; H, 4.21; N, 22.52; S, 10.28.

LCMS (ESI) m/z : 156.55 (% 100.00), 312.20 (% 86.77), 313.15 (% 16.81), 314.05 (% 6.54).



Şekil 99. Bileşik 4n' ye Ait IR Spektrumu

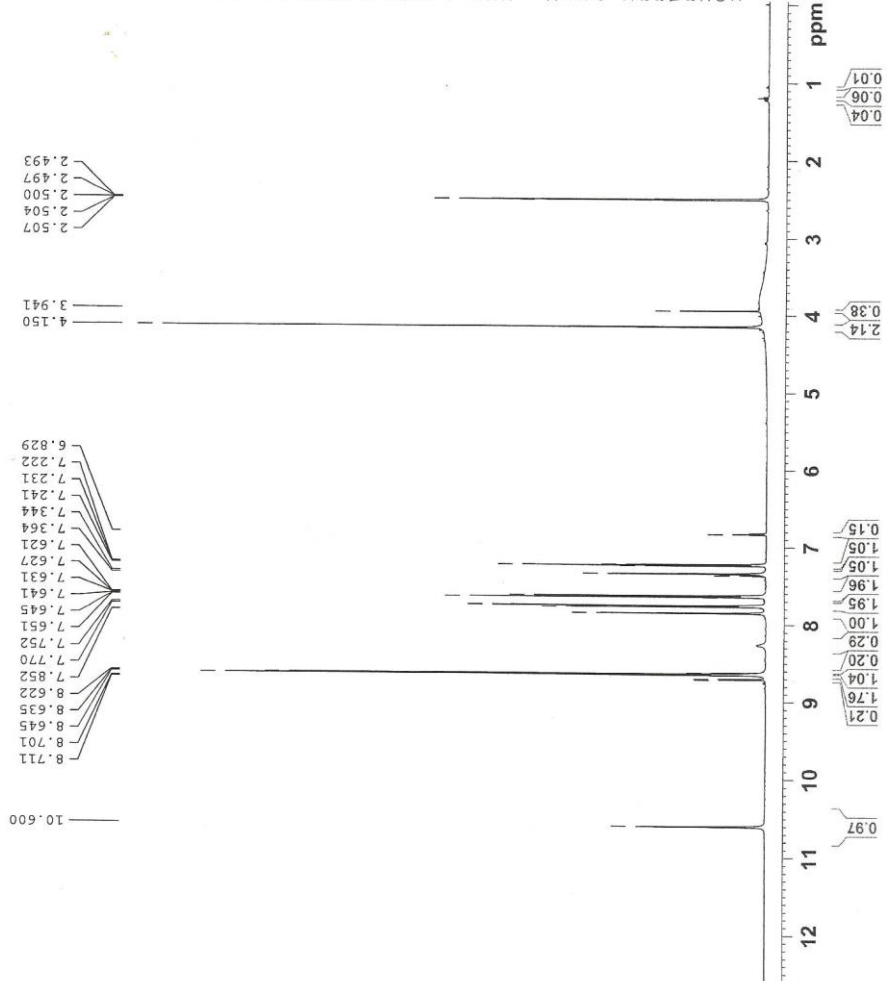


Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-14
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150414
Time 10.55
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 1
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 256
DM 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -4.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300056 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Şekil 100. Bileşik 4n' ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



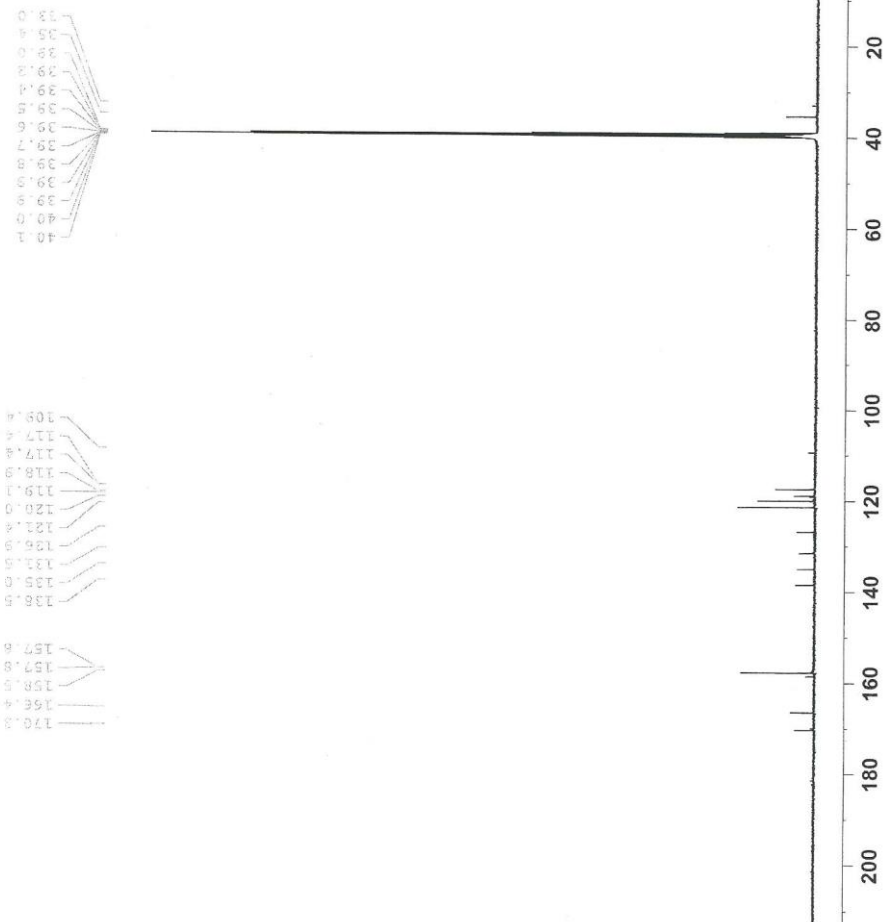
Current Data Parameters
NAME Yozkay-ILK-14
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150414
Time 11:59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 30030.029 Hz
FIDRES 0.458222 Hz
AQ 1.0912410 sec
RG 71.8
DW 16.650 usec
DE 6.00 usec
TE 298.1 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0500000 sec
DELTA 1.8999998 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.0150000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waitz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 14.00 dB
PL12 14.00 dB
PL13 14.00 dB
SFO2 500.1320005 MHz

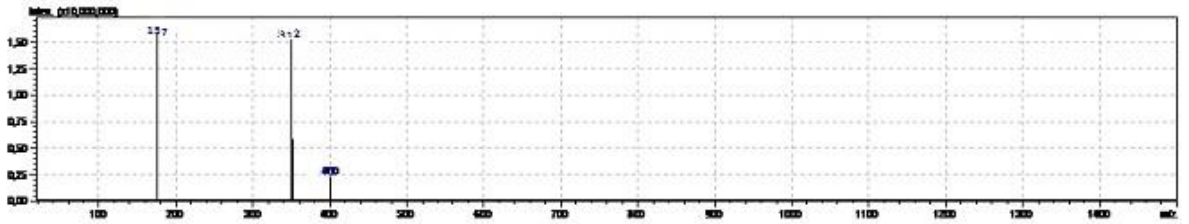
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578502 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.00



Şekil 101. Bileşik 4n' ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name :4n
Sample ID :
Data Filename : ilk14a_015.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : batch.lcb
Vial # : 1-59
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 22.10.2015 18:06:50
Date Processed : 22.10.2015 18:08:02
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator

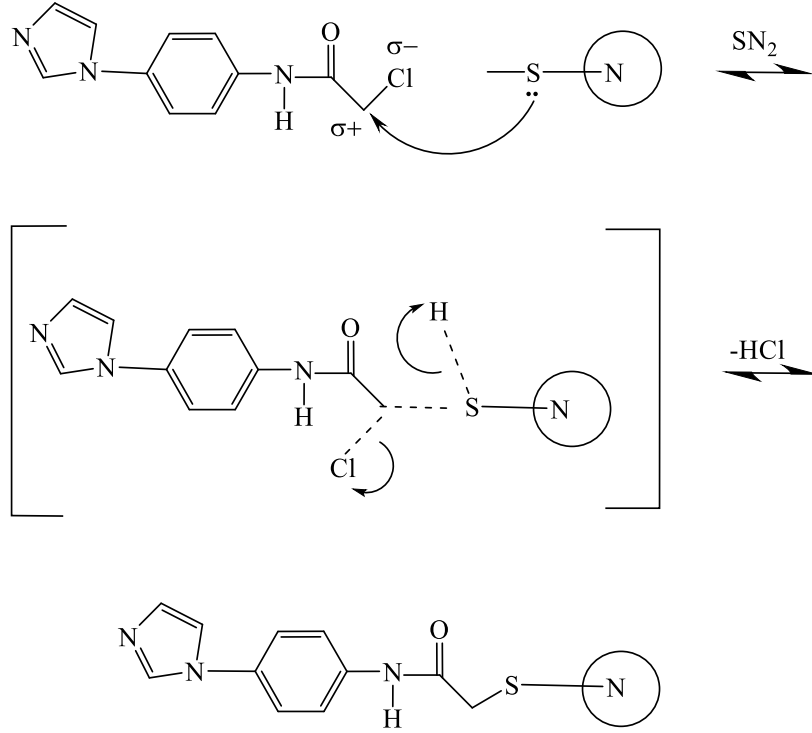


[MS Spectrum]

of Peaks 4
Raw Spectrum [0,255->0,306],(scan:[21->25])
Background [0,918->0,969],(scan:[73->77])
Base Peak m/z 192,55 (Inten : 20.646.834)

m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
156,55	20646834	100,00
312,20	14475738	86,77
313,15	5472247	16,81
314,05	1562233	6,54

Şekil 102. Bileşik 4n' ye Ait MS Spektrumu



Şekil 103. 2-Sübstitüe-N-[4-((1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid Türevlerinin (A4-17) Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Sentez çalışmalarının birinci basamağında 4-İyodonitrobenzen ve imidazol mikrodalga ışınması altında kondensasyon reaksiyonuna tabi tutularak 1-(4-Nitrofenil)-1*H*-imidazol (**1a**) bileşiği sentezlenmiştir. İkinci reaksiyon basamağında **1a** bileşiği SnCl₂.2H₂O ile muamele edilerek 4-(1*H*-imidazol-1-il)anilin (**2a**) bileşiğine ulaşılmıştır. Üçüncü reaksiyon basamağında ise; **2a**, kloroasetil klorür ile reaksiyona sokularak 2-Kloro-N-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]asetamid (**3a**) bileşiği kazanılmıştır. Son reaksiyon basamağında ise **3a** ile çeşitli merkapto türevleri reaksiyona sokularak hedef imidazol türevi bileşiklerine (**4a-n**) ulaşılmıştır.

Sentez basamakları, reaksiyon süresi ve verimlilik açısından değerlendirildiğinde ilk iki basamakta mikrodalga ışınma yönteminin reaksiyon sürelerini konvansiyonel sentez yöntemlerine göre oldukça kısalttığı, reaksiyon veriminde ise önemli derecede artış olduğu görülmektedir. Tez kapsamında; sentez yöntemleri kullanılarak ürünler 2 saatlik reaksiyon süresi sonrasında % 58-87 verimler ile elde edilmiştir.

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezleri gerçekleştirilen **4a-n** kodlu, 14 adet orijinal bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri verileri ve elemental analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır. Spektrum yapı değerlendirmeleri, ilgili spektroskopik yöntem başlığı altında verilmiştir.

IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bütün bileşiklerde ortak olarak amid (-NHCO) fonksiyonel grubunun mevcut olduğu göze çarpmaktadır. Bileşiklerin IR spektrumlarında bu grup üzerinde yer alan karbonile (C=O) ait spesifik gerilim bandı 1622-1672 cm⁻¹ aralığında elde edilmiştir. Yine hidrazon fonksiyonel grubu üzerinde yer alan N-H gerilim bandı spektrumlarda 3182-3305 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Spektrumlardan elde edilen her iki gerilim bandına ait veriler ile literatür verilerinin (El-Hawash, ve ark., 2006) uyum içerisinde olduğu görülmektedir.

Sentezlenen tüm bileşiklerde birden fazla aromatik halka sistemi mevcuttur. Bu halkaların taşımış olduğu C=C ve C=N gruplarına ait gerilim bandları 1419-1639 cm⁻¹ aralığında elde edilmiştir. İlgili bantlara ait gözlemlenen veriler geçmiş çalışmalarda (Sugumaran ve Kumar, 2012) bildirilen veriler ile benzerlik göstermektedir.

Sentez ürünlerinin hepsinde ortak olarak bulunan diğer bir yapı 1,4-disüstitüe benzen halkasıdır. Bu halkaya ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandı 813-843 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir ve literatür değerleri (Özkay ve ark., 2010) ile uyumludur.

NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

NMR spektrumları alınan bileşiklerin kimyasal yapılarında, ortak olarak imidazol halka sistemi bulunmaktadır. Bu halka sistemi, 1. konumunda 4-süstitüe fenil yapısını taşımaktadır. Yapıdaki aromatik protonlar 6.90-8.40 ppm aralığında pik vermiştir.

Bileşiklerin tamamında ortak olarak bulunan diğer iki fonksiyonel grup amid (-NHCO) ve komşu konumda bulunan metilen (-CH₂) dir. NMR spektrumlarında amid grubu üzerinde yer alan N-H protonlarına ait piklerin 10.50 ppm civarında ve -CH₂ protonlarına ait piklerin 4.30 ppm dolayında geldiği gözlenmiştir ve literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir (Özkay ve ark., 2010).

Değişken gruplar arasında yer alan metil (-CH₃) ve metoksi (-OCH₃) süstitüentlerine ait pikler singlet şeklinde sırası ile 2.34-2.49 ve 3.82-3.89 aralıklarında gözlenmiştir.

¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde ortak yapısal parçacıklar ¹³C-NMR spektrumlarında genel olarak beklendiği gibi pikler vermiştir. Bileşiklere ait spektrumlarda asetamid fonksiyonunda yer alan metilen (CH₂) karbonu 38 ppm dolayında, karbonil (C=O) karbonu ise 166 ppm dolayında pik vermiştir. Aromatik halkalar içerisinde yer alan karbonlar 118-150 ppm arasında gözlenmiş olup belirtilen bütün değerler literatür verileri ile uyumludur (Uzğören Baran, 2013). Bunların dışında kalan bütün aromatik ve alifatik grup karbonlarına ait pikler beklenen aralıklarda gözlenmiştir.

Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentez edilen bileşiklerin kütle spektrumları, elektron spray yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir. Bu nedenle hesaplanan molekül ağırlıklarından bir fazla sayısal değere sahip piklerin (moleküler iyon pikleri; M+1 pikleri) spektrumlarda gözlenmesi beklenir. Spektrumlar incelendiğinde beklenen şekilde, bileşiklerin molekül ağırlıkları ile elde edilen M+1 piklerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

Kütle spektrumları, gerçekte katyonların ve radikal katyonların molekül ağırlığı değerlerine değil, m/e değerlerine karşı bağıl bolluklarının grafiğe alınması sonucu elde edilir. Molekül iyonu ve kaydedilen molekül bölünmeleri +1 yük taşıdıklarından m/e değerleri molekül ağırlığı değerleri ile uyumluluk gösterir. Bununla birlikte, bazen spektrumlarda +2 ve hatta +3 yüklü iyonlarda ortaya çıkabilir ve parçalanmış radikallere ait pikler molekül ağırlıkları yerine, molekül ağırlığının 1/2'si ve 1/3'ü değerler ile uyumluluk gösterir (Erdik, 1993).

Bileşiklere ait spektrumlar incelendiğinde moleküler iyon piklerinin yanı sıra, yukarıda bahsedilen +2 iyonlaşmadan dolayı moleküler iyon piki değerlerinin 1/2' si değerlere sahip pikler de elde edilmiştir.

Elemental analiz bulgularının değerlendirilmesi

Tez kapsamındaki bileşikler için C, H, N ve S elementlerinin yüzde analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar teorik olarak hesaplanan element yüzdeleri ile deneysel bulgular arasında en çok % 0.4'lük bir sapmanın olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgu bileşiklerin minimum düzeyde safsızlık içerdiklerinin bir göstergesidir.

Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Antimikrobiyal aktivite tayininde bakteriler için kloramfenikol, mantarlar için ise ketokonazol referans olarak kullanılmıştır. Mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda elde edilen MİK değerleri **Çizelge 3'** de sunulmuştur.

Sentezi yapılan bileşiklerin antibakteriyel sonuçları incelendiğinde;

- **4g** ve **4i** bileşiği hariç, bileşiklerin tümü Gr (+) bakterilere karşı etkisiz bulunmuştur. **4g** ve **4i** bileşiğinin *Enterococcus faecalis* 51922 üzerindeki MİK değeri (100 µg/mL) referans ilaç kloramfenikol ile eşit düzeydedir.
- Bileşiklerin tümü *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 35218 üzerindeki MİK değerleri (200 µg/mL) referans ilaç kloramfenikol ile eşit düzeydedir.

Antifungal sonuçlar açısından bileşikler incelendiğinde;

- **4c** bileşiğinin *Candida albicans* ATCC 90028 üzerindeki MİK değeri (25 µg/mL) referans ilaç ketokonazol ile eşit düzeydedir.
- Bileşiklerin *Candida glabrata* ATCC 90030'a karşı aktivitelerinin diğer funguslara göre daha yüksek olduğu gözlenmektedir.

Çizelge 3. Sentezlenen Bileşiklere Ait MİK (µg/mL) Değerleri

Bileşik	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
4a	200	400	400	400	200	200	200	400	200	200	200	200
4b	200	400	400	400	200	200	200	400	200	200	200	200
4c	200	100	200	200	200	200	200	400	25	200	200	100
4d	200	200	400	400	200	200	200	400	100	200	200	200
4e	400	400	200	400	200	200	200	400	200	200	200	200
4f	200	400	400	400	200	200	200	400	200	200	200	100
4g	200	400	100	400	200	200	200	400	100	200	200	100
4h	200	400	400	400	200	200	200	400	200	200	200	100
4i	200	400	100	400	200	200	200	400	200	200	200	200
4j	200	400	400	400	200	200	200	400	200	200	200	100
4k	200	400	400	400	200	200	200	400	100	200	200	200
4l	200	400	400	400	200	200	200	400	100	200	200	100
4m	200	400	400	400	200	200	200	400	100	200	200	200
4n	200	400	400	400	200	200	200	400	100	200	200	100
Ref-1	12,5	25	100	25	100	200	200	100	-	-	-	-
Ref-2	-	-	-	-	-	-	-	-	25	200	25	25

A: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, **B:** *Enterococcus faecalis* 29212, **C:** *Enterococcus faecalis* 51922, **D:** *Listeria monocytogenes* ATCC 1911, **E:** *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, **F:** *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, **G:** *Escherichia coli* ATCC 35218, **H:** *Escherichia coli* ATCC 25922, **I:** *Candida albicans* ATCC 90028, **J:** *Candida glabrata* ATCC 90030, **K:** *Candida krusei* ATCC 6258, **L:** *Candida parapsilosis* 22019, **Ref-1:** Kloramfenikol, **Ref-2:** Ketokanazol.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tezi kapsamında imidazol halka sisteminin sahip olduğu potansiyel antimikrobiyal etki dikkate alınarak 14 adet yeni imidazol türevi bileşik sentezlenmiştir.

Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS spektroskopik yöntemleri ve elemental analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır.

Sentez bileşikleri antimikrobiyal etki testlerine tabi tutulmuş ve MİK değerleri kaydedilmiştir. Antimikrobiyal etki testi sonuçları incelendiğinde bileşiklerin çoğunun benzer düzeyde antimikrobiyal etki göstermesi, mikrobiyolojik etkinin bileşikler üzerindeki süstitüentlerden ziyade bileşiklerin ortak genel yapısına bağlı olduğuna işaret etmektedir. Yapılan antifungal ve antibakteriyel çalışmalar göz önüne alındığında, yapının özellikle bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 35218' e; funguslardan *Candida glabrata* ATCC 90030'a karşı incelemeye değer bir aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Bu tez kapsamında elde edilen bulgulardan hareketle, ileride gerçekleştirilecek çalışmalarda tez kapsamında kullanılan sentez yöntemlerine bağlı kalarak, sentez edilecek yeni bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Anderluh, P.S., Vilfan, G., Prezelj, A., Urleb, U., Synthesis and C6-ethylidene meropenem derivative with antimicrobial activity, *Acta Chim. Slov.*, 56, 669-673 (2009).

Anderson, E.B. and Long, T.E., 'Imidazole and Imidazolium-Containing Polymers For Biology and Material Science Applications', *Polymer*, 51, 2447-2454 (2010).

Antolini, M., Bazzoli, A., Ghiron, C., Kennedy, G., Analogues of 4,5-bis(3,5-dichlorophenyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazole as potential antibacterial agents., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 2863 (1999).

Artico, M., Tafi, A., Costi, R., Botta, M., Di Santo, R., Corelli, F., Massa, S., Ciacci, A., Manetti, F., *J. Med. Chem.*, 45, 2720 (2002).

Aydoğan, G. Ve Kutlu, M., Bazı İmidazol Türevi Bileşiklerin Mutajenik Aktivitelerinin Ames Salmonella/Mikrozom Testi ile Araştırılması, *Turk J. Biochem.*, 29, 1-176 (2004).

Baji, H., Flammang, M., Kimny, T., Gasquez, F., Compagnon, P.L., Delcourt, A., Synthesis and Antifungal Activity of Novel (1-aryl-2-heterocycl)ethylidenaminomethyl-substituted dioxalones. *Eur. J. Med. Chem.*, 30(7-8), 617-626 (1995).

Benkli, K., Demirayak, Ş., Gündoğdu-Karaburun, N., Kiraz, N., İşcan, G., Uçucu, U., Synthesis and antimicrobial activities of some imidazole substituted indoles, *Indian J. Chem.*, 43, 174-179 (2004).

Breslow, R., How Do Imidazole Groups Catalyze The Cleavage of RNA in Enzyme Models and in Enzymes? Evidence From 'Negative Catalysis', *Acc. Chem., Res.*, 24, 317 (1991).

Castellano, S., Stefancich, G., Chilotti, A., Poni, G., Synthesis and Antimicrobial Properties of 3-aryl-1-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1H-imidazole-1-yl) Propanes as 'carba-analogues of the N-arylmethyl-N-[(1,1'-biphenyl)-4-yl)methyl]-1H-imidazole-1-amines, A New Class of Antifungal Agents, *Farmaco*, 58, 563-568 (2003).

Catalan, J., Abbound, J.L.M. and Elquero, J., Basicity and Acidity of Azoles, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. Katrizky, R.A., Academic Press. Inc. (1987).

Çolak, A.T., Çolak, F., Atar, N., Olgun A., Synthesis spektral, thermal analysis, biological activity and kinetic studies of copper (II)-pyradine-2,5-dicarboxylate complexes with 2-aminomethylpyridine and 8-hydroxyquinoline, *Acta Chim. Slov.*, 57, 212-221 (2010).

Dahiya, R., Synthesis, characterization and antimicrobial studies on some newer imidazole analogs, *Sci. Pharm.*, 76, 217-239 (2008).

Debus, H., Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal, *Ann. Chem. Und Pharm.*, 107, 199-208 (1858).

Drlica, K., Hiasa, H., Kerns, R., Malik, M., Mustaev, A., Zhao, X.L., Quinolones: action and resistance updated, *Curr. Top. Med. Chem.*, 9, 981-998 (2009).

- Erdik, E., Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Fersa Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti., Ankara, 183-402, (1993).
- Emami, S., Falahati, M., Banifatemi, A., Shafiee, A., Stereoselective synthesis and antifungal activity of (*Z*)-trans-3-azolyl-2-methyl chromanane oxime ethers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(22), 5881-5889 (2004).
- El-Hawash, S.A.M., Abdel Wahab, A.E., El-Dewellawy, M.A., Cyanoacetic Acid Hydrazones of 3-(and 4-) Acetylpyridine and Some Derived Ring Systems as Potential Antitumor and Anti-HCV Agents, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 339, 14-23 (2006).
- Fang, B., Zhou, C-H., Rao, X-C., Synthesis and Biological Activities of Novel Amine-Derived Bis-Azoles as Potential Antibacterial and Antifungal Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 4388-4398 (2010).
- Godefroi, E.F., Heeres, J., Vancutse, J., Janssen, P.A.J., Preparation and Antimycotic Properties of Derivatives of 1-Phenethylimidazole, *J. Med. Chem.*, 12(5), 784-791 (1969).
- Godts, P., Vermynen, P., Vancutse, J., Clinical Evaluation of Miconazole Nitrate in Treatment of Vaginal Candidiasis, *Arzneimittel-Forschung*, 21(2), 256-257 (1971).
- Grimmett, M.R., Advances in Imidazole Chemistry, *Advan. Heterocyclic Chem.*, 12, 103-183 (1970).
- Gupta, N., and Pathak, D.P., Synthesis and Evaluation of *N*-Substituted Imidazole Derivatives for Antimicrobial Activity, *Indian J. Pharm. Sci.*, 73(6), 674-678 (2011).
- Hoffmann, K., Imidazole and Its Derivatives, 1-22, New York: Interscience Publishers (1953).
- Hoffmann, K., The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Imidazole and Its Derivatives, 1.bs., 472-475, New York: Interscience Publishers (1953).
- Hopkins, A.L., Bickerton, G.R., Carruthers, I.M., Boyer, S.K., Rubin, H., Overington, J.P., Rapid analyses of pharmacology for infectious diseases, *Curr. Top. Med. Chem.*, 11, 1292-1300 (2011).
- Iman, M., Davood, A., Gebbink, B. K., Azerang, P., Alibolandi, M., Serdari, S., Design and Antimicrobial Evaluation of 1-Methylimidazole Derivatives as New Antifungal and Antibacterial Agents, *Pharm. Chem. J.*, 48 (8) (2014).
- Jain, A.K., Ravichandran, V., Sisodiya, M., Agraval, R.K., Synthesis and Antibacterial Evaluation of 2-Substituted-4,5-diphenyl-*N*-alkyl Imidazole Derivatives, *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 471-474 (2010).
- Jayabharathi, J., Thanikachalam, V., Rajenderoprasath, N., Saravaran, K., Perumal, M. V., Antioxidant Potential and Antimicrobial Screening of Some Novel Imidazole Derivatives: Greenway Efficient One Pot Synthesis, *Med. Chem. Res.*, 21, 1850-1860 (2012).
- Johansson Bozok, C., M.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antibiyotikler, Antifungal İlaçlar, 69-70 (1992).

- Joule, J.A., Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 5.bs., 461-467, A John Wiley & Sons, Ltd., Publication (2010).
- Katritzky, A.R., *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Frs University of Florida (1985).
- Katritzky, A.R., Elquero, J., *The tautomerism of heterocycles*, Academic Press., London, 61-79 (1976).
- Kayaalp, S. O., *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 1.cilt, 13.basım, 157, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. (2012).
- Kayaalp, O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 11.basım, 245-884, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. (2005).
- Khabnadideh, S., Rezaci, Z., Khalafi-Nezhad, A., Behrinajafri, R., Mohamadi, R., Farrokhroz, A. A., *Synthesis of N-Alkylated derivatives of imidazole as antibacterial agents*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 2863 (2003).
- Khabnadideh, S., Alipour, E., Mirmohammad Sadeghi, M., Shadzi, S., *Res. Med. Sci. Pharm. Suppl.*, 7, 131 (2003).
- Khalafi-Nezhard, A., Soltani Rad, M.N., Mohabatkar, H., Asrari, Z., Hemmateenejad, B., *Design, Synthesis, Antibacterial and QSAR Studies of Benzimidazole and Imidazole Chloroaryloxyalkyl Derivatives*, *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 1931 (2005).
- Koltin, Y., *Targets for Antifungal Drug Discovery*, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 25, 141-148 (1990).
- Lakshmanan, B., Mazumdar, P.M., Sasmal, D., and Gonguly, S., *Biologically Active Azoles: Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Some 1-Substituted Imidazoles*, *Der Pharm. Lett.*, 2(4), 82-89 (2010).
- Letafat, B., Emami, S., Aliabadi, A., Mohammadhosseini, N., Mashafi, M. N., Asadipour, A., Shafiee, A., Foroumadi, A., *Synthesis and In-vitro Antibacterial Activity of 5-Substituted 1-Methyl-4-Nitro-1H-Imidazoles*, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 341, 497-561 (2008).
- Li, Z.-L., Li, Q.-S., Zhang, H.-J., Hu, Y., Zhu, D.-D., Zhu, H.-L., *Design, Synthesis and Biological Evaluation of Urea Derivatives from O-hydroxybenzylamines and Phenylisocyanate as Potential FabH Inhibitors*, *Bioorg. Med. Chem.*, 19(15), 4413-4420 (2011).
- Lin-Ling, Y., Qing-Hong, S., Yan, S., *Effect of dextran layer on protein uptake to dextran-grafted adsorbents for ion-change and mixed-mode chromatography*, *J. Sep. Sci.*, 34 (21), 2950-2959 (2011).
- Liu, C., Shi, C., Mao, F., Xu, Y., Liu, J., Wei, B., Zhu, J., Xiang, M., and Li, J., *Discovery of New Imidazole Derivatives Containing The 2,4-Dienone Motif with Broad-Spectrum Antifungal and Antibacterial Activity*, *Molecules*, 19, 15653-15672 (2014).
- Macchia, B., Rosello, A., Bertini, S., Lapucci, A., Macchia, M., Martinelli, A., ve diğerleri, *Synthesis, Antifungal Activity, and Molecular Modeling Studies of New Inverted Oxime Ethers Of Oxiconazole*, *J. Med. Chem.*, 45(22), 4903-4912 (2002).

Mamolo, M. G., Zampieri, D., Falagiani, V., Vio, L., Fermeiglia, M., Ferrone, M., Pricl, S., Banfi, E., Scialino, G., Antifungal and antimycobacterial activity of new *N*-1-[1-aryl-2-(1*H*-imidazol-1-yl and 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-ethylidene]-pyridine-2-carboxamidrazone derivatives: A combined experimental and computational approach, *Arkivoc*, 2004(5), 231-250 (2004).

Mixich, G., Thiele, K., Contribution to The Stereospecific Synthesis of Antifungal Imidazolylloxime-ethers-oxiconazole nitrate (Sgd 301-76) A New Broad-spectrum Antifungal Agent. *Arzneimittel-Forschung/ Drug Research*, 29-2(10), 1510-1513 (1979).

Olender D., Zwawiak, J., Lukianchuk, V., Lesyk, R., Krapacz, A., Fojutawski, A., Zaprutko, L., Synthesis of Some *N*-Substituted Nitroimidazole Derivatives as Potential Antioxidant and Antifungal Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 645-652 (2009).

Özkay, Y., Tunalı, Y., Karaca, H., Işıkdag, İ., Antimicrobial Activity and Qsar Study of Some Novel Benzimidazole Derivatives Bearing Hydrazone Moiety, *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, 3293-3298 (2010).

Padmavathi, V., Prema Kumari, C., Venkatesh, B. C., Padmaja, A., Synthesis and antimicrobial activity of amido linked pyrrolyl and pyrazolyl-oxazoles, thiazoles and imidazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 46(11), 5317-5326 (2011).

Parab., R.H., and Dixit, B.C., Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Imidazole Derivatives Based on 2-Chloro-7-Methyl-3-Formylquinoline, *Eur. J. Chem.*, 9(3), 1188-1195 (2012).

Prakash, T.B., Mallikarjunnreddy, L., Padmaya, A., Padmavathi, V., Synthesis and Antimicrobial Activity of Azole Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 61(5), 516-523 (2013).

Schwalbe, R., Steele-Moore, L., Goodwin, A.C., *Antimicrobial Susceptibility Testing Products*, CRC Press (2007).

Sisecioglu, M., Uguz, M.T., Çankaya, M., Özdemir, H. and Gülçin, İ., Effects of ceftazidime pentahydrate, prednisolone, amikacin sulfate, ceftriaxone sodium and teicoplanin on bovine milk lactoperoxidase activity. *Int. J. Pharmacol.*, 7, 79- 83 (2011).

Selveraj, V., Rojendran, V., Ultrasond assisted the preparation of 1-(4-nitrophenyl) imidazole under a new multi-site phase-transfer catalyst-Kinetic study, *Ultrasonics Sonochemistry*, 21, 620-627 (2014).

Sharma, D., Narasimhan, B., Kumar, P., Judge, V., Narang, R., De Clercq, E., Balzarini, J., Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44(6), 2347-2353 (2009).

Shingalapur, R.V., Hasamani, K.M., Keri, R.S., Synthesis and Evaluation of In vitro Anti-Microbial and Anti-Tubercular Activity of 2-styryl Benzimidazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 4244-4248 (2009).

Silvestri, R., Artico, M., La Regina, G., Di Pasquali, A., De Martino, G., D'Auria, F.D., Nencioni, L., Palamara, A.T., Imidazole Analogues of Fluoxetine, A Novel Class of Anti-Candida Agents, *J. Med. Chem.*, 47, 3924 (2004).

Sugumaran, M., Kumar, M., Synthesis and Biological Activity of Novel 2, 5-Disubstituted Benzimidazole Derivatives, *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, 4(1), 80-83 (2012).

Tafi, A., Costi, R., Botta, M., Di Santo, R., Corelli, F., Massa, S. ve Diğerleri, Antifungal Agents 10 New Derivatives of 1-[(aryl) [4-aryl-1H-pyrol-3-yl]methyl]-1H-imidazole, Synthesis, Anti-candida Activity and Quantitative Structure-Analysis Relationship Studies, *J. Med. Chem.*, 45(13), 2720-2732 (2002).

Thienpot, D., Vannueten, J.M., Niemegeers, C.J.E., Marsboom, R., Biological and Toxicological Properties of Econazol, a Broad spectrum Antimycotic, *Arzneimittel-Forschung Drug Research*, 25(2), 224-230 (1975).

Uzgören Baran, A., Comparative study of microwave-assisted and conventional synthesis of ibuprofen-based acyl hydrazone Derivatives, *Turk. J. Chem.*, 37, 927-935 (2013).

Vanelle, P., Meuche, J., Maldonado, J., Crozet, M.P., Del mass, F., Timon-David, P., Functional derivatives of 5-benzo[1,3]-5-yl-1-methyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde and evaluation of leishmanicidal activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 157 (2000).

Venkatesan, A.M., Agarwal, A., Abe, T., Ushirogochi, H., Yamamura, I., Kumagai, T., Petersen, P., Weiss, W., Lenoy, E., Yang, Y., Shlaes, D.M., Ryan, J.L., Mansour, T.S., Novel Imidazole Substituted 6-Methylidene-Penems as Broad Spectrum Beta-Lactamase Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 5807 (2004).

Wang, X.L., Geng, R.X., Zhou, C.H., Advance in research of antimicrobial drugs with sulfamide group, *Chin. J. New Drug*, 19, 30-39 (2010).

Winn, W., S. Allen, et al. Gram Positive Cocci Part 1: Staphylococci and Related Gram Positive Cocci. *Koneman's Colour Atlas and Textbook of Diagnos Microbiology* (2006).

Zampieri, D., Mamolo, M.G., Vio, L., Banfi, E., Scialino, G., Fermeglia, M., Ferrone, M. and Pricl, S., Synthesis, Antifungal and Antimycobacterial Activities of New Bis-Imidazole Derivatives, and Prediction of Their Binding To P450 14 DM by Molecular Docking and MM/PBSA method, *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 7444-7458 (2007).

Zhang, L., Chang, J.J., Zhang S.L., Damu, G.L.V., Geng, R.X., Zhou, C.H., Synthesis and Bioactive Evaluation of Novel Hy Derivatvbrids of Metronidazole and Berberine as New Type of Antimicrobial Agents and Their Transportation Behavior by Human Serum Albumin, *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 4158-4169 (2013).

Zhang, L., Chang, J.J., Damu, G.L.V., Geng, R.X., Zhou, C.H., Berberine Azoles as Antimicrobial Agents: Synthesis, Biological Evaluation and Their Interactions with Human Serum Albumin, *Med.Chem. Commun.*, 4, 839-846 (2013).

Zirngibl, L., Fifteen Years of Structural Modifications In the Field of Antifungal Monocyclic 1-substituted 1H-azoles, *Prog. Drug Res.*, 27, 253-383 (1983).

http-1: <http://www.dunyagida.com.tr/haber.php?nid=3234>

(Erişim Tarihi: 22.09.2015).

http-2: <http://www.ankemdernegi.org.tr/?dp=sizdengelenler&yaziID=66>
(Erişim Tarihi: 22.09.2015).

http-3: <http://www.akhisardh.gov.tr/download/AKILCI.pdf>
(Erişim Tarihi: 01.10.2015)