ANTİFUNGAL ETKİLİ YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Sare PEÇE

Eskişehir 2023

ANTİFUNGAL ETKİLİ YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Sare PEÇE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Derya OSMANİYE)

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2023

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Sare PEÇE'nin "Antifungal Etkili Yeni İmidazol Türevlerinin Tasarımı, Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi" başlıklı tezi 21/06/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı- Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY	
Üye	: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Harun USLU	

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ÖZET

ANTİFUNGAL ETKİLİ YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Sare PEÇE

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2023

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Derya OSMANİYE)

Doğada çok çeşitli mantar türleri vardır ve bazı mantar türleri de çeşitli enfeksiyonlara yol açmaktadır. Fungal enfeksiyonlar bir yılda dünyadaki birçok insanın ölümüne kadar giden önemli enfeksiyon çeşidi olarak bilinmektedir. Tezin konusu olan antifungal etki sağlayacak yeni imidazol türevi antifungal bileşikler sentezlendi ve sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri test edilmiştir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmalarında **5d**, **5e**, **5f** ve **5h** bileşikleri ketokonazol ve flukonazol'e göre aktif çıkmıştır. Bazı mantar türlerine karşı ketokonazolle aynı MIC_{50} değerine sahip yani 0.98 µg/mL olan bileşiğin **5d** ve flukonazolle aynı MIC_{50} (µg/mL) değerlerine sahip olan bileşiğin **5e** olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada; imidazol türevi 8 adet yeni bileşikler sentez edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin analizi; ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri analiz bulguları ile aydınlatılmıştır. Elde edilen bileşiklerin ayrıca 14α-demetilaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri araştırılmıştır.

Tez kapsamında 14α-demetilaz enzim aktif yörelerinin yapısı moleküler modelleme çalışmaları ile aydınlatılmıştır. Bu çalışma sonucunda 14α-demetilaz enzim üzerine inhibisyon aktivitesi en yüksek bulunan bileşikler **5d**, **5e** ve **5h** şeklinde bulunmuştur. Seçilen bileşikler için *docking* çalışmaları yapılarak enzim aktif bölgesi ile bağlanma noktaları tespit edilmiştir. Yapılan moleküler dinamik çalışmalarında da **5d**, **5e** ve **5h** bileşikleri kararlı yapıya sahip oldukları bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Antifungal, İmidazol, 14α-Demetilaz, Moleküler doking, Moleküler dinamik.

ABSTRACT

DESIGN, SYNTHESIS and INVESTIGATION of BIOLOGICAL ACTIVITIES of NEW IMIDAZOLE DERIVATIVES WITH ANTIFUNGAL EFFECT

Sare PEÇE

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June 2023

Supervisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

(Second Advisor: Asst. Prof. Dr. Derya OSMANİYE)

There are many different types of fungi in nature, and some types of fungi cause various infections. Fungal infections are known as an important type of infection leading to the death of many people in the world in a year. New imidazole derivative antifungal compounds that will provide antifungal effect, which is the subject of the thesis, were synthesized and the biological activities of the synthesized compounds were tested. In biological activity studies, compounds **5d**, **5e**, **5f** and **5h** were found to be active compared to ketoconazole and fluconazole. It was observed that the compound with the same MIC_{50} value as ketoconazole 0.98 µg/mL, was **5d** against some fungal species, and the compound with the same MIC_{50} (µg/mL) values with fluconazole was **5e**.

In this study; 8 new imidazole derivative compounds were synthesized. Analysis of the obtained compounds; ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and HRMS spectroscopic methods are illuminated by the analysis findings. The inhibition effects of the obtained compounds on the 14α-demethylase enzyme were also investigated.

Within the scope of the thesis, the structure of 14α-demethylase enzyme active sites has been elucidated by molecular modeling studies. As a result of this study, the compounds with the highest inhibition activity on 14α-demethylase enzyme were found as **5d**, **5e** and **5h**. For the selected compounds, docking studies were performed and the enzyme active site and binding points were determined. In molecular dynamics studies, **5d**, **5e** and **5h** compounds were found to have stable structures.

Keywords: Antifungal, Imidazole, 14α-Demethylase, Molecular docking, Molecular dynamics.

TEŞEKKÜR

Hazırlamış olduğum yüksek lisans tezim süresince bana hoşgörülü bir şekilde tecrübelerini, bilgi birikimlerini aktaran ve beni doğruya yönlendirdiği için Sayın hocam ve tez danışmanım olan Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a,

Tezimin her aşamasında sevgi dolu ve anlayış içinde tüm sorunlarımda, laboratuvar çalışmalarımda tüm özeniyle yardımcı olduğu, bilgi ve birikimleriyle bana ışık olduğu için saygıdeğer hocam olan Dr. Öğr. Üyesi Derya OSMANİYE'ye,

Yüksek lisans tez çalışmam süresince her türlü desteklerini hissettiğim ve çalışmalarıyla tezime yol gösterdikleri için sevgili hocalarım Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK'a ve Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e,

Lisans ve yüksek lisans süresince her zaman yanımda olan ve tüm desteğini hissettiğim Arş. Gör. Bünyamin GÖKTAŞ'a

Son olarak tüm hayatım boyunca yanımda olan ve tüm kararlarımda beni destekleyen, tez sürecinde de desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

21/06/2023

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan "bilimsel intihal tespit programında" tarandığını beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkabilecek tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Sare PEÇE

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI i

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI ii

ÖZET iii

ABSTRACT iv

TEŞEKKÜR v

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ vi

İÇİNDEKİLER vii

TABLOLAR DİZİNİ x

ŞEKİLLER DİZİNİ xi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ xvii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. KAYNAK BİLGİSİ 5

2.1. Mantar Enfeksiyonları 5

2.1.1. Mantar enfeksiyonlarının tanımı 5

2.1.2. Mantar enfeksiyonlarının belirtileri 6

2.1.3. Mantar enfeksiyonlarının nedenleri ve tedavileri 7

2.1.4. Polienler 8

2.1.5. Azoller 9

2.1.6. Ekinokandinler 13

2.1.7. Pirimidinler 14

2.1.8. Allilaminler 14

2.2. İmidazol Sentez Yöntemleri 15

2.3. Triazol Sentez Yöntemleri 17

2.4. 14α-demetilaz Enzimi ve Ergosterol Yapısı 18

2.5. Antifungal Etkili Yeni Sentezlenen İmidazol Türevleri 20

Sayfa

3. GEREÇLER **36**

3.1. Kullanılan Malzemeler **36**

3.2. Kullanılan Cihazlar **37**

4. YÖNTEMLER **38**

4.1. Sentez Çalışmaları **38**

4.1.1. Yeni imidazol türevinin sentezi **38**

4.2. İTK Çalışmaları **40**

4.3. Erime Noktalarının Tespiti **40**

4.4. ^{1}H-NMR Spektrumlarının Alınması **41**

4.5. ^{13}C-NMR Spektrumlarının Alınması **41**

4.6. Kütle Spektrumlarının Alınması **41**

4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları **41**

5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR **42**

5.1. Sentez Çalışmaları **42**

5.1.1. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-metilfenil)-etan-1-on (5a) **42**

5.1.2. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (5b) **46**

5.1.3. 4-(2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril (5c) **50**

5.1.4. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on (5d) **54**

5.1.5. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-klorofenil)etan-1-on (5e) **58**

5.1.6. 1-(4-Bromofenil)-2-((4-etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)etan-1-on (5f) **62**

Sayfa

5.1.7. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-fenil-fenil)-etan-1-on (5g) 66

5.1.8. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(3,4-diklorofenil)-etan-1-on (5h) 70

5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi 74

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi 75

5.3.1. ^{1}H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi 75

5.3.2. ^{13}C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi 76

5.3.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi 76

5.4. Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi 77

5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi 78

5.6. Moleküler Dinamik Çalışmalarının Değerlendirilmesi 83

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 92

KAYNAKÇA 95

ÖZGEÇMİŞ

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Kullanılan R_1 ve R_2 grupları ……..…… 40

Tablo 5.1. Elde edilen bileşikler (**5a-5h**) …….……...……... 75

Tablo 5.2. Elde edilen bileşiklerin (**5a-5h**) MIC_{50} (µg/mL) değerleri ……..... 78

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Griseofulvin molekül yapısı 3
Şekil 2.1. Amfoterisin B molekül yapısı 8
Şekil 2.2. Nistasin molekül yapısı 9
Şekil 2.3. Vorikonazol kimyasal yapısı 10
Şekil 2.4. Flukonazol'ün molekül yapısı 10
Şekil 2.5. İtrakonazol'ün molekül yapısı 11
Şekil 2.6. Posakonazol'ün molekül yapısı 12
Şekil 2.7. Mikonazol'ün molekül yapısı 13
Şekil 2.8. Kaspofungin molekül yapısı 14
Şekil 2.9. Naftifin molekül yapısı 15
Şekil 2.10. Terbinafin molekül yapısı 15
Şekil 2.11. Glioksal, aldehit ve amonyaktan imidazol sentezi 15
Şekil 2.12. 2,4,5-Trifenil imidazol bileşiğinin sentezi 16
Şekil 2.13. Wallach imidazol sentezi 16
Şekil 2.14. İmidazol halkasının sentezi 16
Şekil 2.15. α-Halogenoketonlardan imidazol eldesi 17
Şekil 2.16. Aril metil ketonlardan imidazol sentezi 17
Şekil 2.17. Hidrazin ve formamitten triazol sentezi 17
Şekil 2.18. Hidrazin'den triazol sentezi 17
Şekil 2.19. S-triazin ile 1,2,4-triazol sentezi 18
Şekil 2.20. Formaldehitle 1,2,4-triazol sentezi 18
Şekil 2.21. Tiyokarbohidrazid türevinin karboksilli asit ile reaksiyonu 18
Şekil 2.22. Lanosterol molekül yapısı 19
Şekil 2.23. Ergosterol molekül yapısı 20
Şekil 2.24. 4-(2-((1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetamido)benzensülfonik asit ... 20
Şekil 2.25. (*E*)-1-Metil-4-(1-(2-(p-tolil)hidraziniliden)etil)-1*H*-imidazol-5-amin 21
Şekil 2.26. (*E*)-4-(1-(2-(4-Florofenil)hidraziniliden)etil)-1-metil-1*H*-imidazol-5-amin 21
Şekil 2.27. (*E*)-4-(1-(2-(3-Florofenil)hidraziniliden)etil)-1-metil-1*H*-imidazol-5-amin 21

Sayfa

Şekil 2.28. (*E*)-4-(6-Metoksi-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-*N'*-(tiyofen-2-il-metilen)benzo hidrazit 22
Şekil 2.29. 1-Benzil-3-(2-(1,4-bis(izoamiloksi)naftalen-2-il)-2-oksoetil)-1*H*-imidazol-3-yum Bromür 22
Şekil 2.30. 3-(2-(1,4-Bis(izoamiloksi)naftalen-2-il)-2-oksoetil)-1-(4-metilbenzil)-1*H*-imidazol-3-yum Bromür 23
Şekil 2.31. 2-Pirolidintiyokarboniltiyo-*N*-[4-((1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil]asetamid 23
Şekil 2.32. (*Z*)-5-Amino-*N'*-(3-florofenil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-karbohidrazonamid 24
Şekil 2.33. 2-[5-(4-Klorofenil)furan-2-il]-4,5-difenil-1*H*-imidazol 24
Şekil 2.34. 1-((1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)etiliden)amino)-6-((2-hidroksibenzilidenamino)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropiridin-3,5-dikarbonitril 25
Şekil 2.35. 2-(3-(4-Bromofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol 25
Şekil 2.36. 2-(3-(4-Klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol 25
Şekil 2.37. (*E*)-3-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-fenilpropan-1-on O-4-klorobenzoil oksim .. 26
Şekil 2.38. ({[(1*E*)-1-(1,3-Benzodioksol-5-il)-3-(1*H*-imidazol-1-il)propiliden]amino}oksi)(furan-2-il)metanon 26
Şekil 2.39. 3-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-fenilpropil-3,4-diklorobenzoat 27
Şekil 2.40. *N*-(4-(4-Kloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoksifenil)-3-floro-5-(trifloromethil)benzensülfonamid 27
Şekil 2.41. *N*-(4-(4-Kloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoksifenil)-4-(trifloromethil)benzen sülfonamid 27
Şekil 2.42. 2-Kloro-*N*-(4-(4-kloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoksifenil)-6-floro-3-(trifloro metil)benzen sülfonamid 28
Şekil 2.43. 2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletilbifenil-4-karboksilat ve 1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etilbifenil-4-karboksilat 28
Şekil 2.44. 1-(7-(4-Bromofenil)-3,5-dimetil-7*H*-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on 29

Sayfa

Şekil 2.45. 1-(7-(4-Bromofenil)-5-metil-7*H*-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on 29
Şekil 2.46. 7-Asetil-8-(4-bromofenil)-6-metil-2,8-dihidroimidazo[2,1-c][1,2,4]triazin-3,4-dion 29
Şekil 2.47. (*E*)-4-(6-Kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-*N*'-(tiyofen-2-il-metilen)benzo hidrazid 30
Şekil 2.48. 1-(4-Klorobenzil)-3-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-2-metil-1*H*-indol 30
Şekil 2.49. 5-Bromo-1-(2-klorobenzil)-3-(1*H*-imidazol-1-il-metil]-1*H*-indol 30
Şekil 2.50. 1-(4-Florofenil)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]propil-2-en-1-on 31
Şekil 2.51. 2-(6-Bromokinolin-3-il)-6-(6-floro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-*N*-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amin 31
Şekil 2.52. 2-(6-Bromokinolin-3-il)-7-floro-*N*-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiyazol-3-amin 32
Şekil 2.53. 2-(6-Bromokinolin-3-il)-*N*-(4-florofenil)-6-(5-(4-florofenil)-1*H*-imidazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amin 32
Şekil 2.54. 5-(4-Klorofenil)-3-(1-(1-(metilsülfonil)piperidin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oksadiazol 32
Şekil 2.55. 3-(1-(1-(Metilsülfonil)piperidin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-oksadiazol 33
Şekil 2.56. 1-(3-Kloro-2-metilfenil)-4-((4-(4-(4-florofenil)-5-fenil-1,1,2-imidazol-2-il)fenoksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol 33
Şekil 2.57. *N*-((4-(2-Siklopropil-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il)-5-(6-metil-piridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)anilin 34
Şekil 2.58. *N*-(4-(Aminometil)fenil)-1-(2,4-dinitrofenil)-2-(3-metilbenzo[b]tiyofen-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-karboksamid 34
Şekil 2.59. 1-(2,4-Dinitrofenil)-2-(3-metilbenzo[b]tiyofen-6-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-karboksilik asit 35
Şekil 2.60. 3-Bifenil-4-il-1-(4-etilfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,2-a]azepin-1-yum bromür 35
Şekil 4.1. İmidazol türevinin etil-2-kloro-asetat ile reaksiyonu 38
Şekil 4.2. Etil 2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetat ile hidrazin hidratın reaksiyonu 38

Sayfa

Şekil 4.3. 2-((1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetohidrazid ile etilizotiyosiyanatın reaksiyonu 39
Şekil 4.4. *N*-etil-2-(2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamid ile sodyum hidroksitin reaksiyonu 39
Şekil 4.5. 4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol ile sübstitüe-2-bromoasetofenon reaksiyonu 40
Şekil 5.1. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-metilfenil)-etan-1-on **(5a)** 42
Şekil 5.2. ^{1}H-NMR spektrumu **(5a)** 43
Şekil 5.3. ^{13}C-NMR spektrumu **(5a)** 44
Şekil 5.4. HRMS spektrumu **(5a)** 45
Şekil 5.5. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on **(5b)** 46
Şekil 5.6. ^{1}H-NMR spektrumu **(5b)** 47
Şekil 5.7. ^{13}C-NMR spektrumu **(5b)** 48
Şekil 5.8. HRMS spektrumu **(5b)** 49
Şekil 5.9. 4-(2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril **(5c)** 50
Şekil 5.10. ^{1}H-NMR spektrumu **(5c)** 51
Şekil 5.11. ^{13}C-NMR spektrumu **(5c)** 52
Şekil 5.12. HRMS spektrumu **(5c)** 53
Şekil 5.13. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on **(5d)** 54
Şekil 5.14. ^{1}H-NMR spektrumu **(5d)** 55
Şekil 5.15. ^{13}C-NMR spektrumu **(5d)** 56
Şekil 5.16. HRMS spektrumu **(5d)** 57
Şekil 5.17. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-klorofenil)etan-1-on **(5e)** 58
Şekil 5.18. ^{1}H-NMR spektrumu **(5e)** 59
Şekil 5.19. ^{13}C-NMR spektrumu **(5e)** 60
Şekil 5.20. HRMS spektrumu **(5e)** 61

Sayfa

Şekil 5.21. 1-(4-Bromofenil)-2-((4-etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)etan-1-on **(5f)** 62
Şekil 5.22. ^{1}H-NMR spektrumu **(5f)** 63
Şekil 5.23. ^{13}C-NMR spektrumu **(5f)** 64
Şekil 5.24. HRMS spektrumu **(5f)** 65
Şekil 5.25. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-fenil-fenil)-etan-1-on **(5g)** 66
Şekil 5.26. ^{1}H-NMR spektrumu **(5g)** 67
Şekil 5.27. ^{13}C-NMR spektrumu **(5g)** 68
Şekil 5.28. HRMS spektrumu **(5g)** 69
Şekil 5.29. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(3,4-diklorofenil)-etan-1-on **(5h)** 70
Şekil 5.30. ^{1}H-NMR spektrumu **(5h)** 71
Şekil 5.31. ^{13}C-NMR spektrumu **(5h)** 72
Şekil 5.32. HRMS spektrumu **(5h)** 73
Şekil 5.33. İmidazol türevi antifungal bileşik sentezi 74
Şekil 5.34. Bileşik **5d**'nin iki boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif yöresiyle etkileşimi 79
Şekil 5.35. Bileşik **5d**'nin üç boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif bölgesiyle etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler yeşil renkli, bileşik **5d** ise turuncu renkli gösterilmiştir) 80
Şekil 5.36. Bileşik **5e**'nin iki boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif yöresiyle etkileşimi 81
Şekil 5.37. Bileşik **5e**'nin üç boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif bölgesiyle etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler yeşil renkli, bileşik **5e** ise mavi renkli gösterilmiştir) 81
Şekil 5.38. Bileşik **5h**'nin iki boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif yöresiyle etkileşimi 82
Şekil 5.39. Bileşik **5h**'nin üç boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif bölgesiyle etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler yeşil renkli, bileşik **5h** ise turuncu renkli gösterilmiştir) 83

Sayfa

Şekil 5.40. Bileşik **5d**-1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyon sonuçları 86
Şekil 5.41. Bileşik **5e**-1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyon sonuçları 89
Şekil 5.42. Bileşik **5h**-1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyon sonuçları 91

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABPA	: Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz
Asetil CoA	: Asetil Koenzim A
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
^{13}C-NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
E.N.	: Erime Noktası
ESI	: Elektron Sprey İyonizasyon
HCI	: Hidroklorik Asit
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
^{1}H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
Hz	: Hertz
İFE	: İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
J	: Eşleşme Sabiti
MIC	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
m/z	: Kütle/yük
pH	: Hidrojen Potansiyeli
Ppm	: Milyonda Bir
SCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fungusların çoğu çok hücrelidir, az da olsa tek hücreli olanları da vardır. Fungus ailesinin çoğunluğunu ise maya mantarları oluşturmaktadır. Maya mantarlarının doğada yaygın bir şekilde bulunduğu bilinmektedir ve polisakkarit, lipit, nükleik asit şeklinde hücre yapıları vardır. Hücre büyüklüğüne göre kıyaslamak gerekirse maya mantarları, bakteriler ile yüksek mantarlar grubu arasında yer almaktadır. Maya mantarının hücre zarını ise proteinler, lipitler ve fosfatlar oluşturmaktadır [1].

Son yıllarda insanlarda görülen mantar enfeksiyonlarının sıklığı artmıştır. Mantar enfeksiyonları lokal ve sistemik enfeksiyonlar şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Sistemik enfeksiyonlar tüm vücut organlarını tutmakta, lokal enfeksiyonlar ise deri, saç, tırnak ve mukoza zarını etkilemektedir [2].

Kandidiyazis; *Candida* türünün neden olduğu en yaygın olan fungal enfeksiyon çeşididir. *Candida albicans* ise *Candida* türünün kandidiyaziste izole edilmiş halidir [3]. *Candida* türleri insan vücudunda ıslak kalma olasılığının fazla olduğu ağız boşluğu ve parmak araları gibi alanlarda yerleşim yapmaktadır [4].

Vulvovajinal kandidiyazis, kandidiyazis'in bir çeşididir. Kadınların büyük çoğunluğunu etkiler ve tekrarlayan epizodlar şeklindedir. Bu hastalığı tetikleyen faktörler; antibiyotik kullanımı, cinsel aktivite, yüksek karbonhidratlı diyet, lokal veya sistemik kortikosteroidler, östrojen yüksek karbonhidratlı diyet, lokal veya sistemik kortikosteroidler ve östrojendir [5].

Sistemik fungal enfeksiyonlarda 3 farklı antifungal grubu ilaç kullanılmaktadır. Bunlar; azoller, ekinokandinler ve polienler şeklindedir. Bu üç ilaç grubu etki spektrumları, etkinlikleri, güvenlilikleri, toksisiteleri ve farmakokinetik özellikleri bakımından farklı özelliklere sahiptirler [6].

Fungal enfeksiyonlar; organ nakli yapılmış kişilerde, kanser hastalarında, AIDS'li bireylerde, geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda veya parenteral bir şekilde beslenen hastalarda bağışıklık düşük olduğu için sık rastlanan bir durum haline gelmiştir. Kişilerin yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Geliştirilen antifungal ilaçlara çabuk bir şekilde rezistans geliştiği için daha etkili ve güvenli ilaçlar üretmek gerekli hale gelmiştir [7].

Hastane kökenli olan fungal enfeksiyonların çoğunluğunu *Candida* türü mantarlar oluşturmaktadır. Bu hastalıkları oluşturan *Candida* türleri ise *Candida albicans, Candida glabrata, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida guilliermondii'dir* [8].

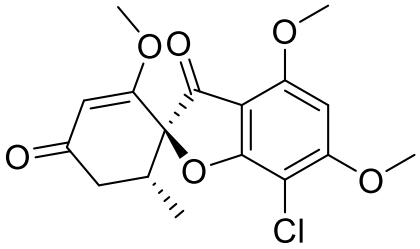
Diğer bir mantar enfeksiyon türü ise İstilacı Fungal Enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar immün sistemi düşük olan HIV/AIDS hastası kişilerin ölüm nedenleri arasındadır. HIV/AIDS hastalıkları genellikle antiretroviral ilaç gruplarıyla tedavi edilmektedir. Bu hastalığı tedavi ederken bu enfeksiyon türü göz ardı edilmiştir son zamanlarda bilimsel araştırmalar bu alana yönelmiştir. Mikozlarla ilgili enfeksiyonların nasıl iyileştirilmesi yönünde araştırmalar sürmektedir [9].

AIDS hastalarında solunum yolu enfeksiyonuna neden olan mantar türü *Pneumocystis jiroveciii* ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna neden olan mantar türü ise *Cryptococcus neoformans'*dır [10].

Fungusların ürettiği mikotoksin denilen toksinler gıdalarda bozulmalara neden olmasının yanında canlıların yaşamlarını da tehdit etmektedir. Depolanan bitkisel ürünlerde üreyen mikotoksinler, pazarlanıp insanlara kadar ulaştıklarında çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir [11].

İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar (İFE); küf veya maya mantarının sebep olduğu şiddetli seyreden sistemik bir fungal enfeksiyondur. Bağışıklık sistemini bozan ve mortalitesi yüksek olan hastalık çeşididir. En çok görülen şekli fungal pnömonidir ve pulmoner alanı tuttuğu içinde tedavisi zor olmaktadır [12]. İFE'in immün sistemi baskılanmış olan kanser hastalarında rastlanma sıklığı fazladır. Mantar enfeksiyonlarının sık görülme nedenleri arasında kemoterapi, steroid ilaç kullanımı, nötropeni ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sayılmaktadır [13].

1939 yılında antifungal aktiviteye sahip ilk ajan olan Griseofulvin izole edilmiştir. Sonrasında ise "altın standart" olarak adlandırılan şiddetli sistemik mikoz tedavisinde Amfoterisin B ilacı piyasaya çıkmıştır. Azol grubu ilaçlarından olan Mikonazol ve Klotrimazol ilaçları 1969 yılında çıkmıştır [14] (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. *Griseofulvin Molekül Yapısı*

Amfoterisin B ilacı çok uzun yıllar piyasada tek antifungal ilaç olarak kullanılmıştır. Bu ilaç toksik olmakla beraber ciddi enfeksiyonlarda kullanılan ilaç grubudur. Daha sonra diğer ilaç bileşiklerinin bulunmuş ve azol grubu ilaçlar piyasaya sürülmeye başlamıştır. Azol grubu antifungal ilaçlar hedef odaklı ve toksik olmayan ilaçlardır. Tedavide tercih edilmelerinde etki spektrumlarının geniş olması, oral alınımda biyoyararlanımlarının iyi olması ve toksisitelerinin düşük olması etkili olmuştur [15].

Azol grubu antifungal ilaçlar imidazol ve triazol grubu şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma moleküldeki halkaya göre olmaktadır. İmidazol bileşikleri farmakolojik açıdan önemli bileşiklerdir. Bu ilaç grubu antifungal, antibakteriyel, antikanser ve antimikrobiyal biyolojik özelliklere göre etki etmektedir. Tedavi özellikleri yüksek ve imidazol yapısı çoğu ilacın molekül formülünde yer almaktadır [16].

İmidazol halka sistemi; amfoterik yapıda yani hem asidik hem de bazik yapı göstermektedir. Suda ve polar çözücü varlığında çözünebilmektedir. İmidazol yapısı histamin, histidin, amino asit, demir-hem sistemi, metalloprotein ve vitamin B12 türevlerinin yapısına girmektedir [17].

Çok sayıdaki antifungal ajan azol halkası içermektedir. Bu ilaçların hem insan yaşamı üzerinde hem de veterinerlik alanında yararları vardır. İmidazol ve triazol grubu ilaçlarla alakalı çok sayıda çalışmalar yürütülmektedir ve önemli sonuçlar elde edilmektedir. Bu ilaçlar sterol sentezine müdahale eder ve ergosterol biyosentez inhibitörleri gruplarında sayılırlar. Ergosterol; küf mantarı ve maya mantarı için başlıca sterol çeşididir. Hücrede önemli görevler görmektedir [18].

Reçete yazımında antifungal ilaçlar yazılırken bazı durumlarda yazılan antifungal ilacın faydalı olmamasının nedeni *Candida* türlerindeki kolonizasyondur. Tek başına bir antifungal ilaç kullanımı yetersiz kaldığında kombine halinde ilaç reçetelendirilmelidir.

Bu hataya örnek olarak ise azol grubu ilaca duyarlı *Candida* türüne ekinokandin grubu ilacın yazılmasıdır. Başka bir hata ise invazif mantar hastalığı olan bireyin risk faktörleri ortadan kalktığında mantar ilacının bırakılmamasıdır [19].

Bu yüksek lisans tezi kapsamında antifungal ilaçlardan azol gruplarından imidazol türevi ve ilaçları incelenmiş olup, 8 adet yeni imidazol türevi bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bileşiklerin tasarımında etki mekanizmaları olan ergosterol biyosentezi inhibisyonu göz önüne alınarak moleküler formülasyon yapılmıştır.

Sentez çalışmaları sonucunda elde edilen bileşiklerin yapı tayinleri HRMS, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektroskopik yöntemleri ile yapılmıştır. Aktivite çalışmaları *in vitro* olarak *Candida* türlerine karşı gerçekleştirilmiş ve moleküler modelleme çalışmaları Schrödinger programı kullanılarak *in silico* değerlendirilmiştir.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Mantar Enfeksiyonları

2.1.1. Mantar enfeksiyonlarının tanımı

Mantarlar kolonileşebilme özellikleri olan genellikle nemli ortamlarda hızla çoğalarak diğer canlılara zarar verebilen canlı çeşididir. Mantar sporlarının yanında ikincil metabolit şeklinde kanserojen mikotoksin adı verilen zararlı maddeleri havaya salar ve insanı enfekte ederler. Havaya salındıkları için ortamın sterilizasyonu özellikle hastane ortamında çok önemlidir. Bunlar üst solunum yolunda, alt solunum yolunda ve alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Hastane ortamları çok yoğun nüfuslu binalara örnektir. *Penicillium* ve *Aspergillus* gibi patojenik türler buralarda yerleşen mikrobiyal yük olarak adlandırılmaktadır. Bu türlerin enfeksiyonlarını tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir fakat maruz kalma riski azaltılmaya çalışmak yararlı olacaktır [20].

Fungiler doğada sıkça rastlanır ve insanın doğal florasında konakçı olarak yaşayabilmektedir. Fungi yani mantarların hastalık yapabilmeleri konağının savunmasına karşı direncidir. Mantar hastalıklarında değişik faktörler etkili olmaktadır. Bunlar; mantarın patojenik özelliği, konağın direnci, vücuda giriş bariyeri ve alınan mantar miktarıdır. Fırsatçı mantarların neden olduğu enfeksiyonlara invazif fungal enfeksiyonlar denir. Bu enfeksiyonlar konağın baskılanmış bağışıklık sistemine, konağa girişine, gelişimine, yayılımına ve gelişmiş üreme yeteneklerine bağlıdır [21].

Candida albicans türü mantar genellikle insanda ağız boşluğu, sindirim kanalı ve genital sistem florasına yerleşmektedir. Bu mantarların çoğalması konak hücrenin savunma mekanizmaları ile baskılanmaktadır. Ama konaktaki bağışıklık sistemi baskılanması ya da doğal bariyerindeki bir bozulma *C. albicans* gibi endojen kaynaklı fırsatçı patojenlerin enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Enfeksiyonlar deri ve mukozadaysa yüzeysel kandidozlar, iç organ ve sistemlerdeyse derin kandidoz olarak adlandırılır. Beslenme bozuklukları ve hastane enfeksiyonları da bulaşma riskini arttırmaktadır [22].

Aspergillus türü mantar doğada yaygın bir şekilde bulunan küf mantarıdır. Bu mantar türü toprakta, gübrede ve bitkiler üzerinde sıklıkla bulunmaktadır. *Aspergillus* enfeksiyonları genellikle *Aspergillus* türünün sporlarının solunum yoluyla vücut içine

alınmasıyla olur. Nötropeni gelişmiş hastalarda bu enfeksiyona yakalanma riski fazladır [23].

Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA) hastalığı; *Aspergillus* antijenine karşı oluşan akciğerlere yerleşen hipersensitivite reaksiyonudur. Uzun süre astımlı hasta ve kistik fibrozis hastalıkları olan kişilerde bu hastalığın görülme sıklığı fazladır. Astım hastalarının uzun süreli olarak kortikosteroid kullanmasından dolayı vücut hastalığa karşı daha savunmasız olur. Böylece bu mantar enfeksiyonu oluşur [24].

2014 yılında keşfedilen *Fereydounia khargensis* bir maya mantarı türüdür. Bu mantar türü genellikle ılıman iklim ülkelerde bulunur. Bağışıklığı baskılanan hasta sayısının artması ve gelişen teknoloji ile yeni patojenik mantar türlerinin keşfedilmesine olanak sağlamıştır. HIV pozitif ve kronik böbrek yetmezliği olan kişilerde bu enfeksiyonun görülme olasılıkları artmaktadır. Enfeksiyon tedavisinde antifungal ilaçlara çoklu ilaç direnci göstermiştir [25].

Scedosporium ve *Fusarium* türleri nadir görülen mantar enfeksiyonlarına yol açar. Amfoterisin B grubu antifungal ilaca dirençlidir. *Fusarium* genellikle bulaş yolu olarak deriyi seçmektedir. İnsanda iki türü çok sık görülür. Bunlar; *F. Solani* ve *F. Oxysporum'* dur. Hematolojik maligniteli hastalarda sıklıkla rastlanmaktadır [26].

Transplantasyon sonrasında görülen fungal enfeksiyonlar; organ nakillerinden sonra bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların görülme riskleri vardır. Fungal enfeksiyonlar ise bakteriyel ve viral enfeksiyonlara göre daha az sıklıkla görülür ama ölüm oranı ise daha fazladır. Bunun nedeni ise fungal enfeksiyonlar hızlı bir seyir izler ve tanı koyulana kadar hastalık çoktandır ilerlemiş olur. Enfeksiyonların oluşması transfer edilen organa göre değişiklik göstermektedir. Bu enfeksiyonlara neden olan türler ise sıklıkla *Candida*, *Aspergillus* ve *Cryptococcus neoformans'*tır [27].

2.1.2. Mantar enfeksiyonlarının belirtileri

Fungal pnömoniye neden olan türler *Aspergillus spp*. ve *Candida spp.*'dir. Mantar sporları inhalasyonla pulmoner sisteme yerleşir ve hastalık oluştururlar. Yetersiz pulmoner ve sistemik immün cevap, uzun süreli nötropeni ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı bu hastalığa yakalanma riskini arttırmaktadır. Bu hastalığın belirtisi ise hemoptizi ve ateş şeklindedir [28].

Diğer bir hastalık ise Zigomikoz hastalığıdır. *Mucorales* grubu mantarlarla oluşan invaziv bir mantar enfeksiyonu türüdür. Aspergillozis hastalığından sonraki ikinci en sık

fırsatçı mikozdur. Daha çok deri bütünlüğü bozulduğu durumda ve immün yetmezliği olan hastalarda sık rastlanır. Pulmoner zigomikoz belirtileri pulmoner aspergillozise benzemektedir. İkisinde de ateş, öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı ve dispne vardır. İki hastalığın ayırt edilme noktası ise sinüzit varlığıdır. Zigomikozda en yaygın olarak sinüzit görülür [29].

Pulmoner kriptokokoz enfeksiyonu normal ya da bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde gözlemlenir. Kronik akciğer hastalığı olan hastalarda yaygınlığı daha fazladır. Organ nakli olan kişide bu tür enfeksiyonlara dikkat etmek gerekir. *Cryptococcus* türü mantarlar enfeksiyonlara neden olur. Belirtiler açısından ya asemptomatik ya da ateş, halsizlik, balgamlı öksürük, nefes darlığı gibi semptomlar gözlemlenir [30].

2.1.3. Mantar enfeksiyonlarının nedenleri ve tedavileri

Mantar enfeksiyonlarında kullanılan beş yaygın antifungal grubu ilaç mevcuttur. Bunlar; azoller, polienler, ekinokandinler, alilaminler ve pirimidinlerdir. Azoller grubu içeresindeki imidazol (ketokonazol, mikonazol) ve triazoller (flukonazol, vorikonazol) en yaygın kullanılan ilaçlar arasındadır. *Candida spp.*'larına karşı etkin bir savunma sağlar. Azol grubu antifungal ilaçlar sterol biyosentezinde temel bir enzim olan sterol 14α-demetilazı inhibe eder. Lanosterol'ü mantar hücre zarlarının stabilitesini ve akışkanlığını korumak için hayati bir bileşen olan ergosterole dönüştürmektedir. Polien grubu ilaçlar ise Amfoterisin B ve Nistatin'dir. Hücre zarına etki göstererek hücrenin ölümüne yol açmaktadır. Ekinokandinler ise hücre duvarı sentezini bloke eder. Ekinokandin grubu antifungal ilaçlar; Caspofungin, Micafungin ve Anidulafungin'dir. Alilamin grubu antifungal ilaçlar ise ergosterol biyosentezini inhibe edip mantarın büyümesine mani olur. Pirimidinler nükleik asit sentezini ve protein sentezini bozar [31].

İnvaziv fungal enfeksiyonlarının tedavisindeki başarı etkenin hızlı, doğru ve kesin bir şekilde tanımlanmasıyla olmaktadır. Tedavilerde hastanın hücresel ve humoral immün sisteminin düzeltilmesi gerekmektedir. Bu tedaviye yaklaşım ise üç başlık altında toplanmaktadır. Bunlardan birincisi yüksek riskli hasta gruplarında yani derin nötropenik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen düşmeyen ateş varlığında ampirik tedavi uygulanır. İkincisi ise yüksek riskli hastalarda hastanın semptom, bulgu ve laboratuvar testleri göz önüne alınarak preemptif tedavi uygulanmasıdır. Üçüncü ve son olarak yüksek riskli hastalarda fungal enfeksiyonların önlenmesine yönelik profilaksi uygulamasıdır. Bu enfeksiyonlarla tedavi yapılırken genellikle karşılaşılan en önemli sorunlar maliyeti yüksek ve yan etkileri fazla olan antifungal ilaçların kullanımıdır [32].

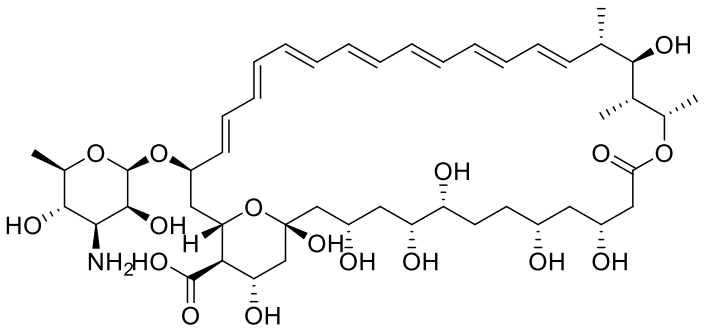
Antifungal ilaçlar çeşitli hastalıklarda kullanılan ve sistemik ya da yüzeysel enfeksiyonları tedavi eden ilaçlardır. Beş temel gruba ayrılmaktadır. Bu gruplar: Polienler, Azoller (İmidazol ve Triazol), Ekinokandinler, Pirimidinler ve Alilaminler [33].

2.1.4. Polienler

Polien grubu antifungal ilaçlar sistemik olarak kullanılır. Günümüzde Amfoterisin B, Nistatin ve Pimarisin şeklinde üç adet ilacı bulunur. Bilinen en eski antifungal ilaçların arasında Amfoterisin B vardır. Bu ilaç halen daha çoğu mantar enfeksiyonu için kullanılmaktadır [34] (Şekil 2.1).

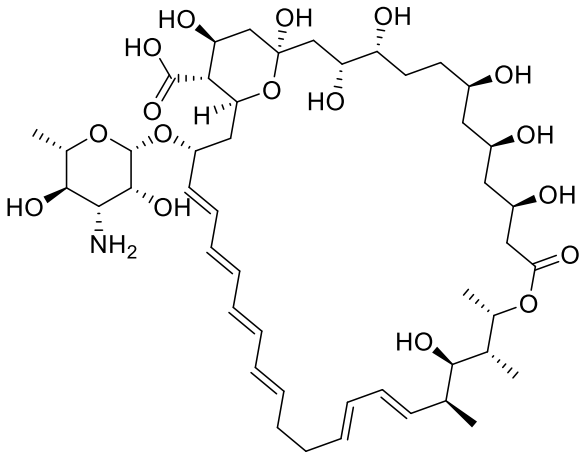
Amfoterin B ciddi mantar enfeksiyonlarının vazgeçilmez ilaçlarından biridir. Mekanizma olarak hücre zarı geçirgenliğini değiştirerek etki etmektedir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde bu ilaç mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek amacıyla daha çok kullanılmaktadır. Amfoterisin B ilacının yan etkisi olarak nefrotoksik belirtiler ortaya çıkmakta ve bu da ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır [35] (Şekil 2.1).

Ciddi sistemik mantar enfeksiyonları tedavisinde kullanılan Amfoterisin B bazı önemli yan etkilerinden dolayı tedaviyi kesmek gerekebilir. Böbrek hasarına yol açma olasılığı vardır. Akut toksisitesindeki belirtiler; mide bulantısı, kusma, titreme, ateş, hipertansiyon veya hipotansiyon ve hipoksidir. Başlıca kronik yan etkisi ise nefrotoksisitedir [36] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. *Amfoterisin B molekül yapısı*

Nistatin; özellikle *C. albicans* enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Cilt, ağız, özofa gus, bağırsak ve vajinanın enfeksiyonlarında lokal olarak kullanır ama sistemik *C. albicans* enfeksiyonların da kullanılmaz. Nistatin nadiren yan etki yapmakta ve alerjik reaksiyona neden olmaz [37] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. *Nistasin molekül yapısı*

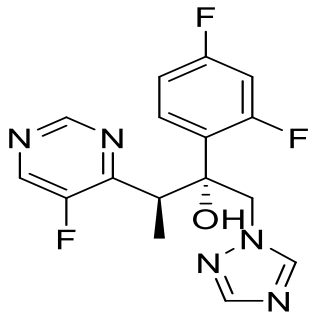
2.1.5. Azoller

Azol grubu antifungal ajanlar bağışıklığı baskılanmış invaziv mantar enfeksiyonlarında önemli rol üstlenmektedir. Flukonazol ilacı *C. glabrata* ve *C. krusei* türleri için iyi bir aktivite göstermiş ve yan etki bakımından güvenlidir. İtrakonazol ise *Aspergillus spp.*'larına karşı aktiftir. Vorikonazol; invaziv aspergilloz, *Fusarium* ve *Scedosporium*'um neden olduğu enfeksiyonlarda birinci basamak tedavi görevi görmektedir. Posakonazol ilacı ise dirençli aspergilloz'a karşı kullanılır ve aynı zamanda zigomiset enfeksiyonunu uzun süreli tedavisinde kullanılır [38].

2.1.5.1. *Vorikonazol*

Vorikonazol ilacı triazol grubu antifungal ilaçtır. Aspergilloz enfeksiyonunun tedavisinde ciddi bağışıklığı baskılanmış kişilerde devrim niteliğinde bir ilaç olmuştur. Önemli yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve karmaşık farmakokinetiği yüzünde kullanımı tehlikede olan bir ilaçtır [39] (Şekil 2.3).

Vorikonazol'ün yan etkilerine bakacak olursak en endişe verici olanı skuamöz hücreli karsinom (SCC)'dir. Tedaviye ne kadar çok bu ilaçla devam edilirse yan etki riskide o derece artmaktadır. Diğer yan etkileri ise fototoksisite, periostit, halüsinasyonlar ve ensefalopati, periferik nöropati, alopesi, tırnak değişiklikleri ve hiponatremidir. İlacı kullanırken hastanın izlenmesi gerekir [40] (Şekil 2.3).



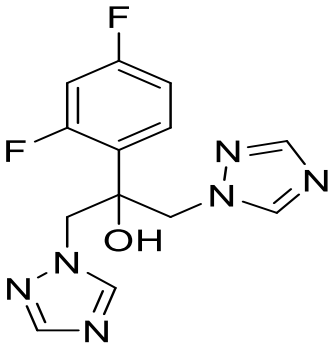
Şekil 2.3. *Vorikonazol kimyasal yapısı*

2.1.5.2. *Flukonazol*

Flukonazol; çok çeşitli mantar enfeksiyonlarında etkili triazol grubu antifungal ilaçtır. Oral yolla alınan ilaç sindirim sisteminde iyi emilir. Kontrendikasyonları 16 yaş altı çocuklar, hamileler veya emziren kadınlardır. Endikasyonu olduğu durumlar ise dirençli kandida vajiniti, bağışıklığı baskılanmış kişide kandida stomatiti ve kriptokokal menenjittir [41] (Şekil 2.4).

150 mg'lık tek bir oral doz şeklinde vajinal kandidiyazın tedavisinde kullanılmaktadır. Flukonazol'ün etki mekanizması mantar hücre zarında sterol sentezini inhibe etmektir. Yan etki oranı düşüktür [42] (Şekil 2.4).

Flukonazol'ün imidazoller gibi lanosterol'ün C-14 demetilasyonunu inhibe ederek etki gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarla Flukonazol'ün sistemik mikozlar üzerinde değişik başarı dereceleri olduğu gösterilmiştir. Özellikle kriptokokal menenjit ve kandidiyaziste etkilidir. Tolbutamid, varfarin, rifampin, siklosporin ve fenitoin gibi ilaçlarla etkileşime girdiği görülmüştür [43] (Şekil 2.4).



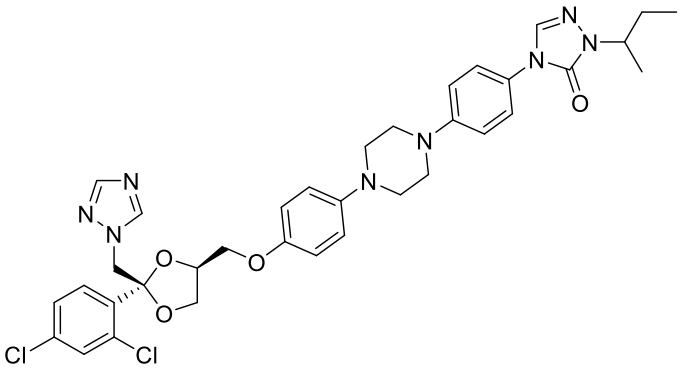
Şekil 2.4. *Flukonazol'ün molekül yapısı*

2.1.5.3. *İtrakonazol*

Itrakonazol; triazol grubu, geniş bir kullanım alanı olan ve oral yolla alınabilen antifungal bir ajandır. İnsanlara enfekte olan çoğu mantar türüne karşı güçlü bir inhibitör görevi görmektedir. İmmün sistemi yetersiz, AIDS hastaları, immünosüpresan ilaç kullanan kişilerde görülen kronik tekrarlayan vajinal kandidiyazis ya da kronik mukokutanöz kandidiyazis olan kişilerde umut vadedici çalışmaları vardır. Çoğunlukla iyi tolere edilebilir bir ilaç türüdür [44] (Şekil 2.5).

Cilt, tırnak ve derin organlardaki enfeksiyonlarda işe yarar bir ajandır. Sistemik mantar enfeksiyonlarında blastomikoz, histoplazmoz, paraoksidioidomikoz, lenfokutanöz sporotrikoz, kronik yayılmış aspergilloz ve feohifomikoz türlerine karşı aktivite göstermiştir. Yan etki profili bakımından önemsiz bulgular vardır [45] (Şekil 2.5).

İtrakonazol'ün dirençli enfeksiyonlara karşı diğer antifungal ajanlarla beraber büyük bir katkı sağlamaktadır. 400 mg/gün şeklindeki dozları iyi tolere edilen ve yan etkisi yok denilecek kadar azdır. Sitokrom P450 enziminin 3A4 sisteminde çoklu ilaç kombinasyonlarında dikkatli olunması gerekmektedir [46] (Şekil 2.5).

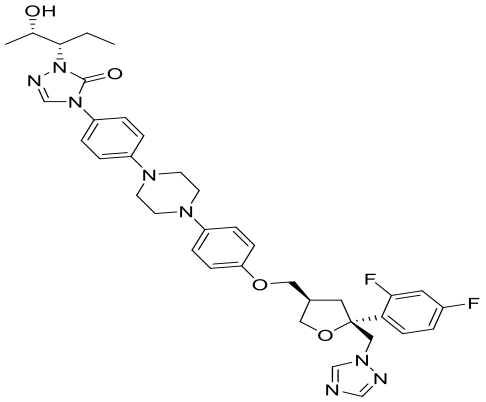


Şekil 2.5. *İtrakonazol'ün molekül yapısı*

2.1.5.4. *Posakonazol*

Posakonazol; hematolojik malignitesi olan invaziv mantar enfeksiyonlu hastada yararlı bir profilaksi göstermiştir. İntravenöz formu ve gecikmeli salınım tabletleri mevcuttur. Yapılan çalışmalar doğrultusunda Posakonazol ilacının genel anlamda güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur. Hepatotoksisite yan etkisi ise düşük bir düzeydedir [47] (Şekil 2.6).

Zigomikoz, aspergilloz, fusariosiz, endemik dimorfik mantar enfeksiyonu, yüzeysel ve deri altı mantar enfeksiyonlarına diğer geleneksel antifungal ajanlarına göre etkili olduğu bulunmuştur. Yan etki olarak mide bulantısı, diyare, kusma, baş ağrısı, karaciğer enzim yükselmesi gözlenmiştir [48] (Şekil 2.6).



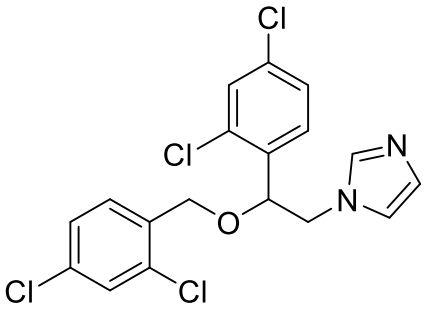
Şekil 2.6. *Posakonazol'ün molekül yapısı*

2.1.5.5. *Mikonazol*

Mikonazol imidazol grubu antifungal ilaçlardandır. Diğer tüm azol grubu antifungaller gibi ergosterol biyosentezini inhibe ederek etki göstermektedir [49] (Şekil 2.7).

Mikonazol yüzeysel ve derin mantar enfeksiyonlarında uzun sürelerdir kullanılan ilaçtır. İki etki mekanizmasına sahip olduğu için diğer ilaçlardan ayrılır. İlk mekanizması ergosterol sentezini inhibe ederek gösterir. İkincisi ise peroksidaz inhibisyonudur. Bunun sonucunda da hücre içinde peroksit birikir ve hücre ölür. Vajinal kandidiyazis ve maya mantarlarının tekrarlayan olgularında kullanılan bir antifungal ajandır [50] (Şekil 2.7).

Oral kandidiyazis hastalığı için Mikonazol Nistatin ilacından daha etkilidir. Mikonazol aynı zamanda HIV enfeksiyonu içinde kullanılmaktadır [51] (Şekil 2.7).



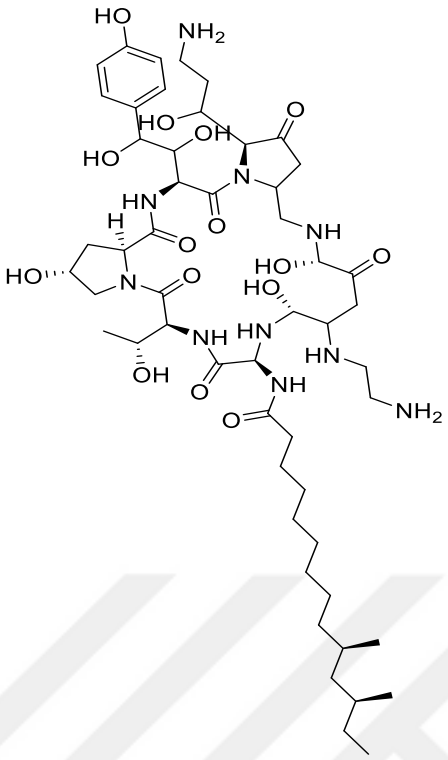
Şekil 2.7. *Mikonazol'ün molekül yapısı*

2.1.6. Ekinokandinler

Ekinokandinler, mantar hücre duvarına zarar veren beta-(1,3)-glukan sentezini inhibe eden büyük lipopeptit bir moleküldür. *Candida* türlerine karşı fungisidal, *Aspergillus* türlerine karşı ise fungistatiktir. İlaç etkileşimleri yönünden azdır ve günlük bir kez alınması yeterlidir. Kaspofungin, kandidemi ve invaziv kandidiyaziste etkili sonuç ve yan etki bakımından az olduğu keşfedilmiştir. Diğer antifungal ilaçlarla kombine halde bulunabilmektedir [52] (Şekil 2.8).

Zorlu invaziv mantar enfeksiyonlarına karşı etkinlikleri iyidir. Tam olarak araştırmalar bitmediği için kesin sonuçlar yoktur. Dozlama ve uygulama tekniklerinde iyileştirmeler sürmektedir. Ekinokandinlerin ilaç konsantrasyonlarının organizmanın MIC değeri üzerinde artması gözlemlenmiştir [53] (Şekil 2.8).

Kaspofungin, pnömokandin B'den elde edilmiş yarı sentetik bir türevdir. Ekinokandinlerin mantar enfeksiyonlarıyla savaşması için bulunan ilk ilacıdır. Etki mekanizması olarak beta-(1,3)-D-glukan sentezinin inhibisyonu şeklindedir [54] (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. *Kaspofungin molekül yapısı*

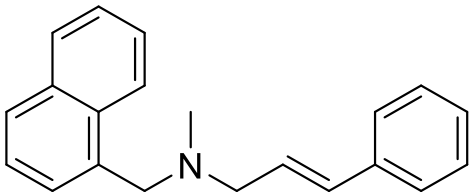
2.1.7. Pirimidinler

Pirimidin ilaç grubu genellikle kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Bunu ise De novo sentez yolu ile DNA replikasyonunu sürdürmek amacıyla yapar. Tek başına ya da kombinasyon halinde denemeler sürmektedir [55].

Pirimidin grubu ilaçlardan antifungal amaçlı kullanılan 5-florositozin ilacıdır. *Cryptococcus neoformans* bir maya türüdür ve hücresel immün defekti olan hastalarda özellikle de AIDS'li hastalarda enfeksiyondan sorumlu türdür. Kriptokokkoz enfeksiyonuna yol açar ve meningoensefalite neden olur. Bu durum için kullanılan amfoterisin B ve 5-florositozin kombinasyonları kullanılır [56].

2.1.8. Allilaminler

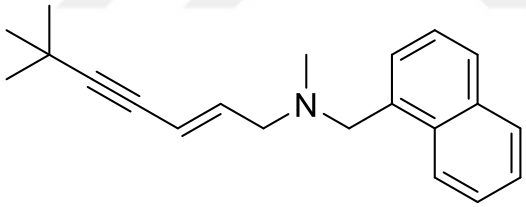
Allilaminler skualen epoksidaz enzimini inhibe ederek antifungal etki gösterirler. Naftifin ilacı allilamin grubu içinde yer alan bir ilaçtır. 1974 yılında sentez edilmiştir ve antifungal etkisi kanıtlanmıştır. Topikal ve oral kullanımları mevcuttur [57] (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. *Naftifin molekül yapısı*

Allilamin grubu ajanlar mantar enzimleri için seçicidir ve memeli kolestrol sentezi üzerinde minimal bir etkiye sahiptir. Skualen eposidaz seviyesinde ergosterol sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Naftifin ilacının analoğu terbinafindir. İkisinin de hem oral hem de topikal kullanımları mevcuttur. *İn vitro* ortamda terbinafin ilacı dermatofit, küf ve dimorfik yapılı mantarlara karşı oldukça etkilidir. Oral kullanılan terbinafin ilacı iyi şekilde emilir. Topikal olarak kullanıldığında ise cilde ve sebuma hızlı ve yaygın bir şekilde dağılmaktadır [58] (Şekil 2.9).

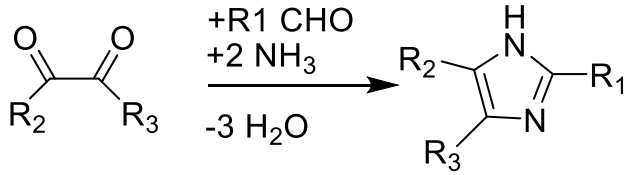
Terbinafin skualen epoksidaz inhibisyonu yaparak mantar öldürücü bir etki yapmaktadır. Tedavi edilen mantarlar, mantar hücre zarının bileşeni olan ergosterol eksik hale gelmekte ve skualen birikmektedir. Terbinafin'in *in vivo* ortamda kolestrol biyosentezi üzerinde etkisi yoktur [59] (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. *Terbinafin molekül yapısı*

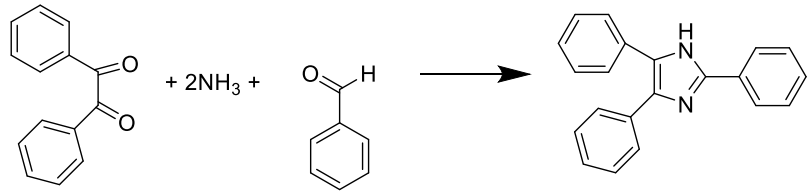
2.2. İmidazol Sentez Yöntemleri

İlk kez İmidazol sentezi Alman-İngiliz kimyacı Heinrich Debus tarafından 1858 yılında bildirilmiştir fakat 1840'lı yılların başlarında çeşitli imidazoller keşfedilmiştir. Debus glioksal, formaldehit ve amonyaktan imidazol elde etmeye çalışmıştır ama verim olarak düşüktür [60] (Şekil 2.11).



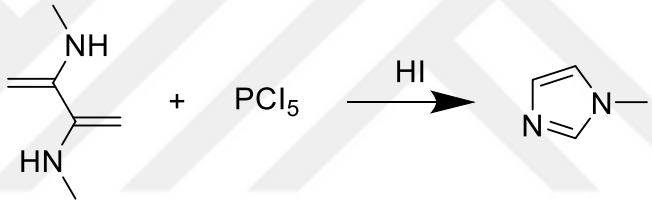
Şekil 2.11. *Glioksal, aldehit ve amonyaktan imidazol sentezi*

Radiszewski adlı bilim insanı yaptığı çalışmada benzil ve benzaldehiti iki molekül amonyak varlığında reaksiyona sokmuş ve bu tepkimeden 2,4,5-trifenil imidazol bileşiği oluşmuştur. Başka bir çalışmada da aromatik aldehit ve dikarbonil bileşikleri kullanılarak 2-sübstitüe-4,5-difenil imidazol türevleri oluşmuştur [61] (Şekil 2.12).



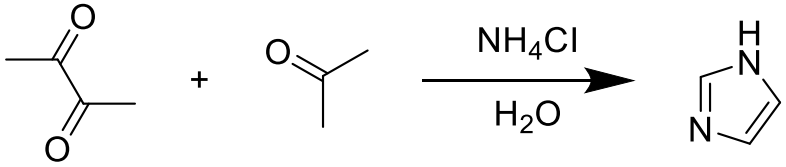
Şekil 2.12. *2,4,5-Trifenil imidazol bileşiğinin sentezi*

1876 yılında Wallach adlı bilim insanı *N*,*N*'-dimetil oksamid ile fosfor pentaklorür reaksiyona sokulur ve hidroiyodik asit ile indirgenme ile *N*-metil imidazol türevi sentez edilmiştir [62] (Şekil 2.13).



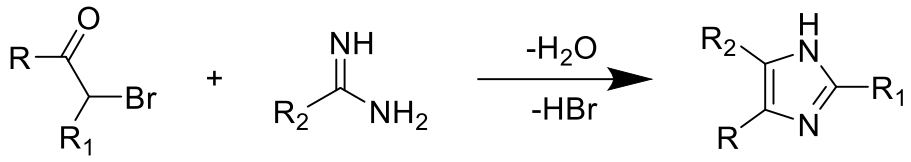
Şekil 2.13. *Wallach imidazol sentezi*

Evjen 2017 yılında sulu ortam kullanılarak oksalaldehit ve formaldehitin amonyum klorür tuzuyla verdiği reaksiyonla %85 verimle imidazol halkası sentez edilmiştir [63] (Şekil 2.14).



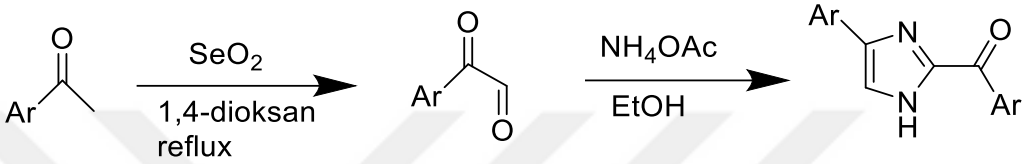
Şekil 2.14. *İmidazol halkasının sentezi*

Başka bir imidazol sentez yöntemi ise α-halogenoketonların amidinler ile ısıtılması sonucunda imidazol oluşmasıdır [64] (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. *α-Halogenoketonlardan imidazol eldesi*

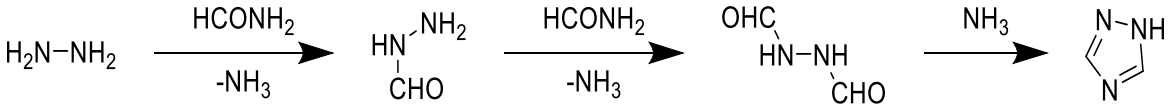
Disübstitüe imidazoller aril metil-ketonların selenyum dioksit ile oksidasyonu sonucunda elde edilen α-keto-aldehitlerin siklizasyonu ile amonyum asetat ve etanol ile reaksiyondan sonra sentezlenebilir [65] (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. *Aril metil ketonlardan imidazol sentezi*

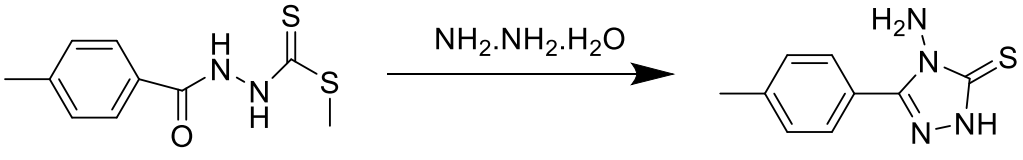
2.3. Triazol Sentez Yöntemleri

1885 yılında Pelizzari ve Blain'in triazol halkası ile ilgili çalışmalarında hidrazin ve formamiti tepkimeye sokarak triazol ana halkasının sentezi yapılmaya çalışılmıştır. Verim olarak düşüktür. Farklı yöntemler bulmaya çalışmışlardır [66] (Şekil 2.17).



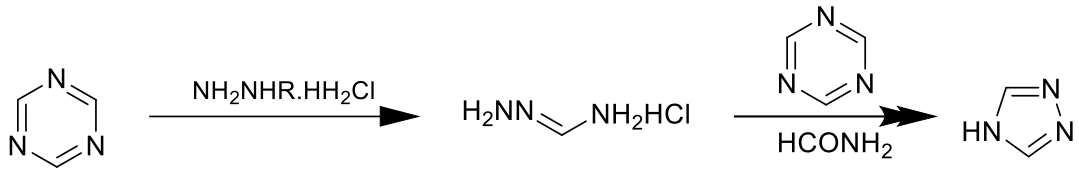
Şekil 2.17. *Hidrazin ve formamitten triazol sentezi*

Triazollerin hazırlanma yöntemlerinden biri de hidrazin veya sübstitüe hidrazinlerin uygun elektrofiller ile tepkimesi sonucunda gerçekleşir [67] (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. *Hidrazin'den triazol sentezi*

Grundman ve Rätz adlı bilim adamları, 4*H*-1,2,4-triazol elde edebilmek için formamidrazon hidroklorür ile s-triazin ya da formamiti tepkimeye sokmuşlardır [68] (Şekil 2.19).



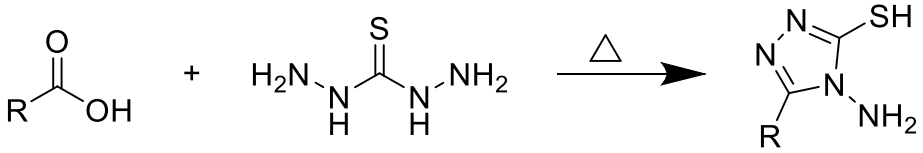
Şekil 2.19. *S-triazin ile 1,2,4-triazol sentezi*

1,2,4-triazol grubu asidik koşul isteyen sübstitüsyon reaksiyonları vermezler ama 130 ^{o}C' de formaldehit ile 3- hidroksimetil-1,2,4-triazol molekülünü oluştururlar [69] (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. *Formaldehitle 1,2,4-triazol sentezi*

Tiyokarbohidrazid türevi 160-165°C'de karboksilli asidler ile reaksiyon vererek 4-amino-5- merkapto-3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazolleri oluşturmaktadır [70] (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. *Tiyokarbohidrazid türevinin karboksilli asit ile reaksiyonu*

2.4. 14α-demetilaz Enzimi ve Ergosterol Yapısı

Mantarların neden oldukları enfeksiyonlar dünya genelinde çok fazla ölüme yol açmaktadır. Lanosterol 14α-demetilaz enzimini inhibe ederek gösteren antifungal ilaçlar vardır. Bu tür ilaçları geliştirmek hem ilaca duyarlı hem de ilaca dirençli olan mantar

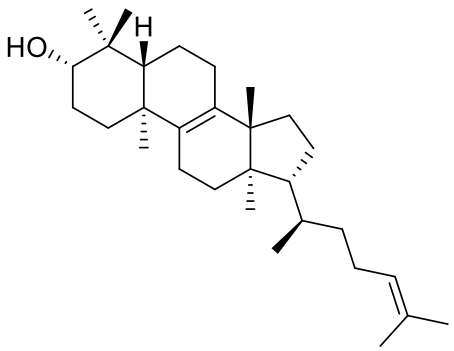
türlerine karşı savunmayı güçlendirmektedir. Azol grubu antifungal ilaçlar lanosterol 14α-demetilaz enzimini inhibe eder ve etki mekanizması bu yöndedir [71] (Şekil 2.22).

Mantarlardaki sterol 14α-demetilaz sitokrom P450 enzimi olarak ergosterol biyosentezinde görev almaktadır. Azol grubu antifungal ilaçlar 14α-demetilaz enziminin aktif bölgesine bağlanır ve ergosterolün tükenmesine, büyümesinin inhibisyonuna ve toksik maddelerin birikmesine yol açar [72] (Şekil 2.23).

Bitkilerden, alglerden, likenlerden, mercanlardan ve mantarlardan ergosterol peroksitleri izole edilmektedir. Bu ajanın antitümör etkinliği olduğu görülmüştür. Aynı zamanda antimikobakteriyel ve antiproliferatif aktiviteleri de vardır. Kanser hastalığındaki rolü apoptozu tetiklemesi ve kanser hücrelerinde hücre döngüsünü doza bağımlı olarak modifiye etmesidir [73] (Şekil 2.23).

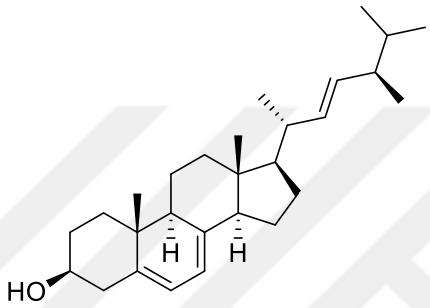
Sterol denilen yapı biyolojik zarlarla ilgili çeşitli fizikokimyasal özellikleri düzenlemektedir. Ergosterol ise maya mantarları ve diğer mantar türlerinin hücre zarlarının yapısına katılan sterol molekülüdür. Fosfolipid yapılı membranlarda etkili oldukları düşünülmektedir. Ergosterol'ün zardaki önemli rolü sebebiyle antifungal ilaçlar sentezlenirken bu ajana yoğunlaşılmıştır [74] (Şekil 2.23).

Ergosterol ajanı progesteron, kortizon ve başka diğer ilaçlarında sentezlenmesinde görev almaktadır. Bu tür kaynaklar sentezlenirken ara basamakta işlev görür. Çünkü ergosterol hücre zarındaki akışkanlığı, geçirgenliği ve bütünlüğü sağlama ve direnç ve sertlik eğilimini arttırır. Ergosterol, kolesterol gibi Asetil CoA'dan sentezlenmektedir. Kolesterol sentezinde olduğu gibi skualenden sonra lanosterol oluşturularak elde edilmiş olur. Ergosterol ve lanosterol arasındaki dönüşümler hücre zarında enzimler aracılığı ile olmaktadır [75] (Şekil 2.22, Şekil 2.23).



Şekil 2.22. *Lanosterol molekül yapısı*

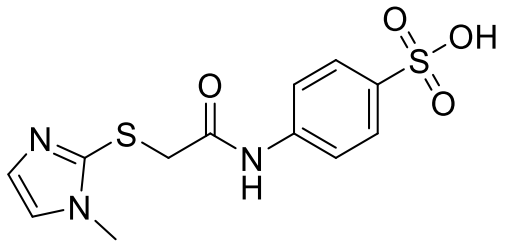
Polien grubu antifungal ilaçların etki mekanizması mantar hücre duvarında bulunan ergosterole bağlanarak hücre duvarının geçirgenliğini arttırması yönündedir. Hücre içerisinde potasyum kaybı mantar hücresinin canlılığını yitirmesine neden olmaktadır. İmidazol grubu antifungallerin etki mekanizması ise Sitokrom P450'nin hem yapısına bağlanarak lanosterolün α-demetilasyonunu inhibe ederek ergosterol sentezini inhibe etmesi şeklindedir. Bu durumda biriken 14α-metil steroller ergosterol sentezini bozar ve mantar hücresi membranındaki ergosterolleri tüketir [76] (Şekil 2.22,Şekil 2.23).



Şekil 2.23. *Ergosterol molekül yapısı*

2.5. Antifungal Etkili Yeni Sentezlenen İmidazol Türevleri

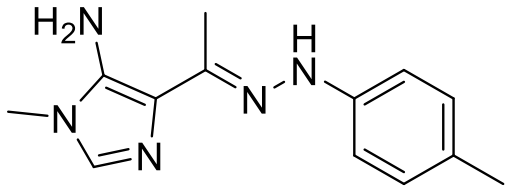
2022 yılında Geesi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni imidazol türevleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 4-(2-((1-Metil-1*H*-imidazol-2-il) tiyo) asetamido) benzensülfonik asit bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC_{50}=6.25 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir [77] (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. *4-(2-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetamido)benzensülfonik asit*

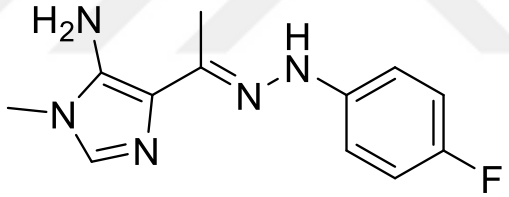
2014 yılında Ana ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 15 adet 5 aminoimidazol 4-karboksamidrazon serisi hazırlanmış ve bunların *in vitro* ortamda antimikrobiyal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda

(*E*)-1-Metil-4-(1-(2-(p-tolil)hidraziniliden)etil)-1*H*-imidazol-5-amin bileşiği *C. albicans* ve *C. parapsilosis* türlerine karşı MIC_{50} = 12.5 ile 50.0 µg/mL arasında ve *C. krusei* türüne karşı ise MIC_{50} = 6.3 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir [78] (Şekil 2.25).

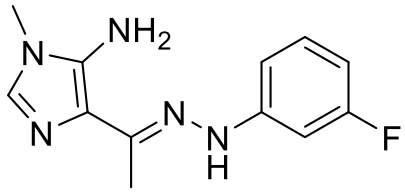


Şekil 2.25. *(E)-1-Metil-4-(1-(2-(p-tolil)hidraziniliden)etil)-1H-imidazol-5-amin*

(*E*)-4-(1-(2-(4-Florofenil)hidraziniliden)etil)-1-metil-1*H*-imidazol-5-amin bileşiği *C. albicans* ve *C. parapsilosis* türlerine karşı MIC_{50} = 50 µg/mL değerinde ve *C. krusei* türüne karşı ise MIC_{50} = 6.3 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir. Bir diğer aktif olan bileşik ise (*E*)-4-(1-(2-(3-Florofenil)hidraziniliden)etil)-1-metil-1*H*-imidazol-5-amin bileşiği sırasıyla *C. albicans, C. parapsilosis* ve *C. krusei* türlerine karşı MIC_{50} = 25 -12.5 – 3.1 µg/ml değerleri ile aktivite göstermiştir [78] (Şekil 2.26,Şekil 2.27).



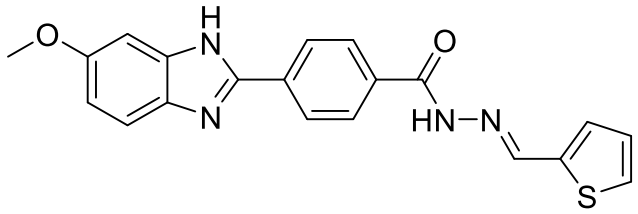
Şekil 2.26. *(E)-4-(1-(2-(4-Florofenil)hidraziniliden)etil)-1-metil-1H-imidazol-5-amin*



Şekil 2.27. *(E)-4-(1-(2-(3-Florofenil)hidraziniliden)etil)-1-metil-1H-imidazol-5-amin*

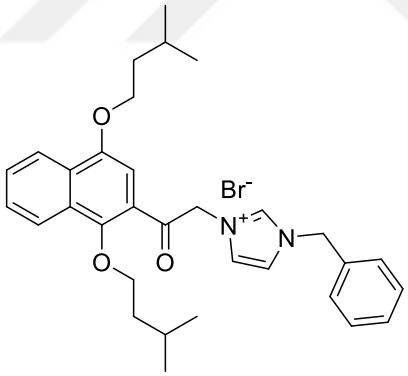
2022 yılında Gupta ve arkadaşının yapmış olduğu bir çalışmada (*E*)-4-(Sübstitüe-1-benzo[d]imidazol-2-il)-*N'*-(sübstitüebenziliden)benzohidrazid bileşiği schiff bazları ile *in vitro* ortamda antimikrobiyal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda (*E*)-4-(6-Metoksi-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-*N'*-(tiyofen-2-il-

metilen)benzohidrazit bileşiği *C. albicans* ve *Aspergillus niger* türlerine karşı MIC_{50} = 15 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir [79] (Şekil 2.28).

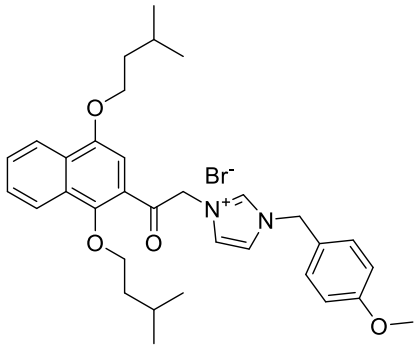


Şekil 2.28. *(E)-4-(6-Metoksi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N'-(tiyofen-2-il-metilen)benzohidrazit*

2021 yılında Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 1,4-Dialkoksinaftalen-2-açil bileşiğinin *in vitro* ortamda antifungal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-Benzil-3-(2-(1,4-bis(izoamil oksi)naftalen-2-il)-2-oksoetil)-1*H*-imidazol-3-yum Bromür ve 3-(2-(1,4-Bis(izoamil oksi)naftalen-2-il)-2-oksoetil)-1-(4-metilbenzil)-1*H*-imidazol-3-yum Bromür bileşikleri *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis* ve *C. glabrata* türlerine karşı MIC_{50} = 3.125 – 3.125 – 3.125 - 6.25 µg/ml değerlerinde aktivite göstermiştir [80] (Şekil 2.29,Şekil 2.30).

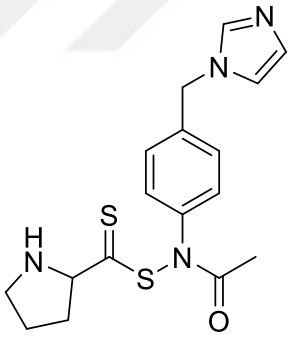


Şekil 2.29. *1-Benzil-3-(2-(1,4-bis(izoamiloksi)naftalen-2-il)-2-oksoetil)-1H-imidazol-3-yum Bromür*



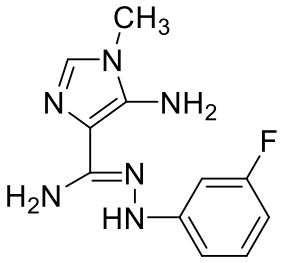
Şekil 2.30. *3-(2-(1,4-Bis(izoamiloksi)naftalen-2-il)-2-oksoetil)-1-(4-metilbenzil)-1H-imidazol-3-yum Bromür*

2018 yılında Altındağ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 2-(Sübstitüeditiyokarbamoil)-*N*-[4-((1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil]asetamid türevleri *in vitro* ortamda antifungal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-Pirolidintiyokarboniltiyo-*N*-[4-((1*H*-imidazol-1-il)metilfenil]asetamid bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC_{50} = 12.5 – 25 µg/ml değerleri arasında aktivite göstermiştir [81] (Şekil 2.31).



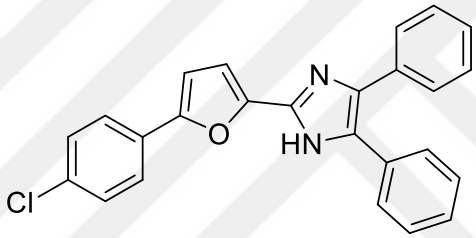
Şekil 2.31. *2-Pirolidintiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]asetamid*

2021 yılında Cerqueira ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada (*Z*)-5-Amino-*N'*-aril-1-metil-1*H*-imidazol-4-karbohidrazonamid türevleri *in vitro* ortamda antifungal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda (*Z*)-5-Amino-*N'*-(3-florofenil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-karbohidrazonamid bileşiği diğer bileşiklere göre *C. albicans, C. dubliniensis* ve *C. krusei* türlerine karşı daha etkili bulunmuştur. Sırasıyla MIC_{50} = 16 ile 8 arası–8–4 µg/ml değerleri arasında antifungal aktivite göstermiştir [82] (Şekil 2.32).



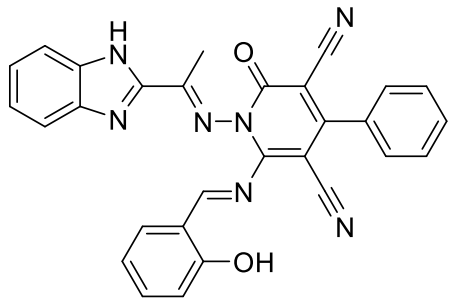
Şekil 2.32. *(Z)-5-Amino-N'-(3-florofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-karbohidrazonamid*

2013 yılında Tomi ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada 2-[5-(4-Sübstitüe-fenil)furan-2-il]-4,5-difenil-1*H*-imidazol türevleri *in vitro* ortamda antimikrobiyal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-[5-(4-Klorofenil) furan-2-il]-4,5-difenil-1*H*-imidazol bileşiği *Candida albicans* türüne karşı MIC_{50} = 53 µg/ml değerinde antifungal aktivite göstermiştir [83] (Şekil 2.33).



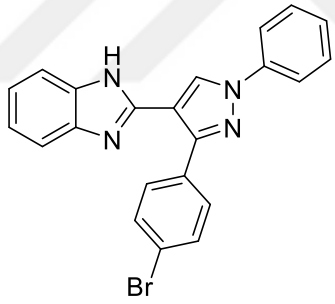
Şekil 2.33. *2-[5-(4-Klorofenil)furan-2-il]-4,5-difenil-1H-imidazol*

2015 yılında Desai ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 1-((1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)etiliden)amino)-6-((ariliden)amino)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidro piridin-3,5-dikarbonitril türevleri *in vitro* ortamda antimikrobiyal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-((1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)etiliden)amino)-6-((2-hidroksibenziliden)amino)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropiridin-3,5-dikarbonitril bileşiği *Candida albicans* türüne karşı MIC_{50} = 12.5 µg/ml değerinde aktivite göstermiştir [84] (Şekil 2.34).

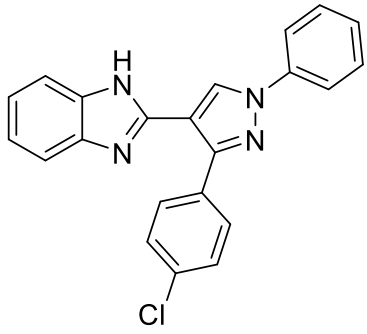


Şekil 2.34. *1-((1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)etiliden)amino)-6-((2 hidroksibenziliden)amino)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropiridin-3,5-dikarbonitril*

2022 yılında Vıjay ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada pirazol sübstitüe edilmiş benzimidazol türevleri *in vitro* ortamda antimikrobiyal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-(3-(4-Bromofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol ve 2-(3-(4-Klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol bileşikleri *C. albicans* türüne karşı sırasıyla MIC_{50} = 16–18 µg/ml değerlerinde aktivite göstermiştir. *Aspergillus niger* türüne karşı ise MIC_{50} = 12–11 µg/ml değerlerinde aktivite göstermiştir [85] (Şekil 2.35,Şekil 2.36).

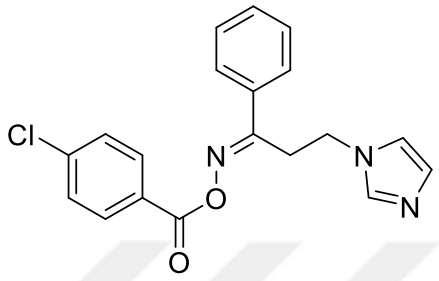


Şekil 2.35. *2-(3-(4-Bromofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol*



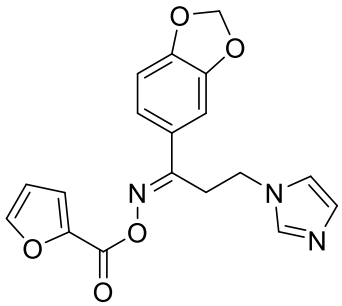
Şekil 2.36. *2-(3-(4-Klorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol*

2013 yılında Attia ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 3-(1*H*-İmidazol-1-il)propan-1-on oksim esterler türevleri *in vitro* ortamda antifungal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda (*E*)-3-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-fenilpropan-1-on *o*-4-klorobenzoil oksim bileşiği *C. albicans* ve *C. tropicalis* türlerine karşı etkili olmuştur ve sırasıyla MIC değerleri MIC_{50} = 0.0054 ve 0.1767 µg/ml değerlerinde aktivite göstermiştir [86] (Şekil 2.37).



Şekil 2.37. *(E)-3-(1H-İmidazol-1-il)-1-fenilpropan-1-on O-4-klorobenzoil oksim*

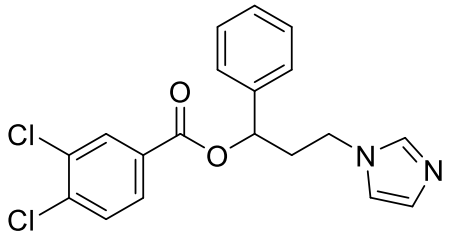
2019 yılında Al-Wabli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ({[(1*E*)-1-(1,3-Benzodioksol-5-il)-3-(1*H*-imidazol-1-il)propiliden]amino}oksi)(furan-2-il) metanon bileşiği yeni sentezlenmiş ve *in vitro* ortamda antifungal açıdan aktivitesi incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda ({[(1*E*)-1-(1,3-Benzodioksol-5-il)-3-(1*H*-imidazol-1-il)propiliden]amino}oksi)(furan-2-il)metanon bileşiği *C. albicans* ve *C. parapsilosis* türlerine karşı etkili olmuş ve MIC_{50} = 0.181 µg/ml değerinde aktivite göstermiştir. *C. tropicalis* ve *Aspergillus niger* türlerine karşı ise MIC_{50} = 0.724 µg/ml değerinde aktivite göstermiştir [87] (Şekil 2.38).



Şekil 2.38. *({[(1E)-1-(1,3-Benzodioksol-5-il)-3-(1H-imidazol-1-il)propiliden]amino}oksi)(furan-2-il)metanon*

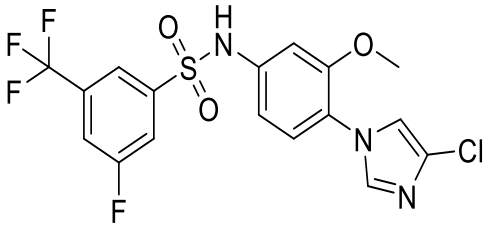
2013 yılında Attia ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 1-Aril-3-(1*H*-imidazol-1-il)propan-1-ol yeni aromatik ve heterosiklik esterleri *in vitro* ortamda antifungal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 3-

(1*H*-İmidazol-1-il)-1-fenilpropil-3,4-diklorobenzoat bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC_{50} = 0.0833 µg/ml değerlerinde aktivite göstermiştir [88] (Şekil 2.39).

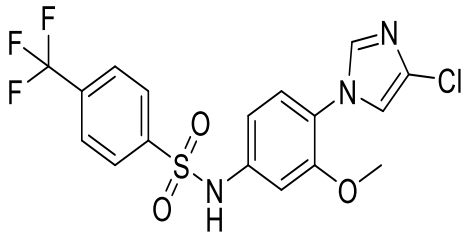


Şekil 2.39. *3-(1H-İmidazol-1-il)-1-fenilpropil-3,4-diklorobenzoat*

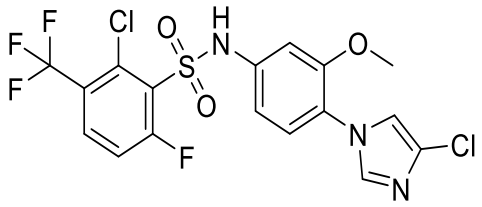
2013 yılında Ranjith ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada *N*-(4-(4-Kloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoksifenil)amid türevleri *in vitro* ortamda antimikrobiyal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda *N*-((4-(4-Kloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoksifenil)-3-floro-5-triflorometil)benzensülfonamid, *N*-(4-(4-Kloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoksifenil)-4-(triflorometil)benzensülfonamid ve 2-Kloro-*N*-(4-(4-kloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoksifenil)-6-floro-3-(triflorometil)benzensülfonamid bileşikleri *C. albicans* türüne karşı MIC_{50} = 8 µg/ml değerinde aktivite göstermiştir [89] (Şekil 2.40,Şekil 2.41,Şekil 2.42).



Şekil 2.40. *N-(4-(4-kloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoksifenil)-3-floro-5-(triflorometil)benzen sülfonamid*

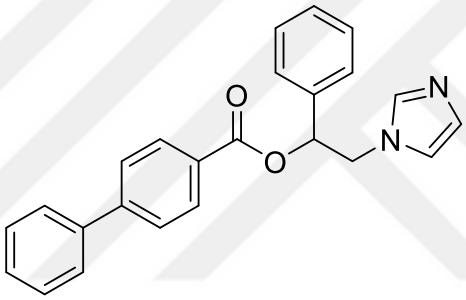


Şekil 2.41. *N-(4-(4-Kloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoksifenil)-4-(triflorometil)benzen sülfonamid*



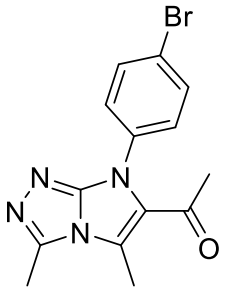
Şekil 2.42. *2-Kloro-N-(4-(4-kloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoksifenil)-6-floro-3-(trifloro metil)benzen sülfonamid*

2012 yılında Vita ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanol türevleri *in vitro* ortamda antifungal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletilbifenil-4-karboksilat bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC_{50} = 0.5 µg/ml değerlerinde aktivite göstermiştir [90] (Şekil 2.43).

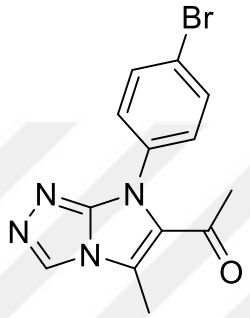


Şekil 2.43. *2-(1H-İmidazol-1-il)-1-feniletilbifenil-4-karboksilat ve 1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etilbifenil-4-karboksilat*

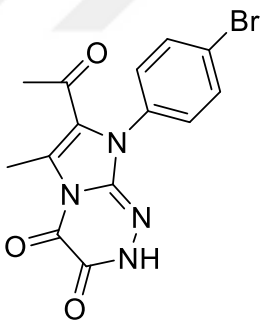
2021 yılında El-Shahat ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 1-(3-(4-Bromofenil)-5-metil-2-tiyokso-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)etan-1-on türevleri *in vitro* ortamda antimikrobiyal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-(7-(4-Bromofenil)-3,5-dimetil-7*H*-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on, 1-(7-(4-Bromofenil)−5-metil-7*H*-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on ve 7-Asetil-8-(4-bromofenil)-6-metil-2,8-dihidroimidazo[2,1-c][1,2,4]triazin-3,4-dion bileşikleri *C. albicans* türüne karşı 32 mm inhibisyon zonu değerinde aktivite göstermiştir [91] (Şekil 2.44,Şekil 2.45,Şekil 2.46).



Şekil 2.44. *1-(7-(4-Bromofenil)-3,5-dimetil-7H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on*

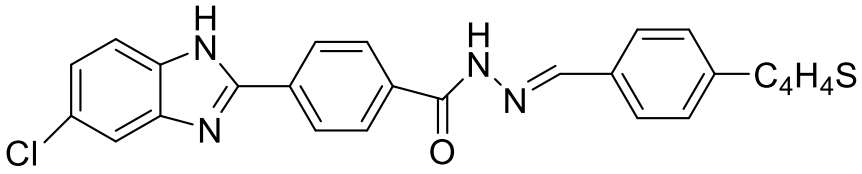


Şekil 2.45. *1-(7-(4-Bromofenil)-5-metil-7H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on*



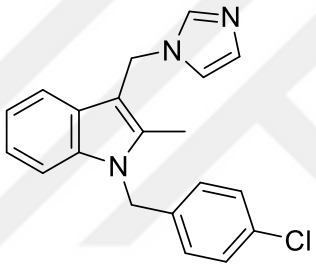
Şekil 2.46. *7-Asetil-8-(4-bromofenil)-6-metil-2,8-dihidroimidazo[2,1-c][1,2,4]triazin-3,4-dion*

2022 yılında Gupta ve arkadaşının yapmış olduğu bir çalışmada (*E*)-4-(Sübstitüe-1-Benzo[d]imidazol-2-il)-*N'*-(sübstütiebenziliden)benzohidrazit türevleri *in vitro* ortamda antimikrobiyal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda (*E*)-4-(6-Kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-*N'*-(tiyofen-2-il-metilen)benzo hidrazid bileşiği *C. albicans* türüne karşı $MIC_{50} = 9$ µg/ml değerinde aktivite göstermiştir [92] (Şekil 2.47).

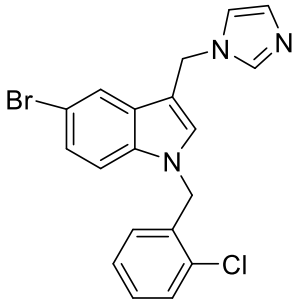


Şekil 2.47. *(E)-4-(6-Kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N'-(tiyofen-2-il-metilen)benzohidrazid*

2002 yılında Young-Min ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni 1-Halojenobenzil-3-imidazolilmetilindol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-(4-Klorobenzil)-3-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-2-metil-1*H*-indol bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC_{50}= 1 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir. 5-Bromo-1-(2-klorobenzil)-3-(1*H*-imidazol-1-il-metil]-1*H*-indol bileşiği ise *Aspergillus fumigatus* türüne karşı MIC_{50}= 8 µg/ml ile aktivite göstermiştir [93] (Şekil 2.48,Şekil 2.49).



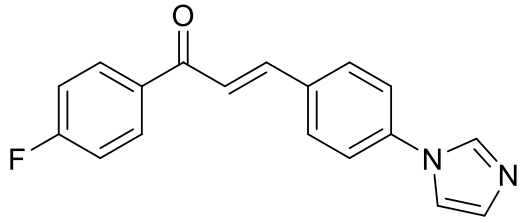
Şekil 2.48. *1-(4-Klorobenzil)-3-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-metil-1H-indol*



Şekil 2.49. *5-Bromo-1-(2-klorobenzil)-3-(1H-imidazol-1-il-metil]-1H-indol*

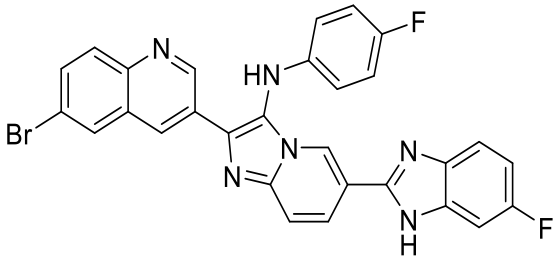
2009 yılında Hussain ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 3-[4-(1*H*-İmidazol-1-il)fenil]propil-2-en-1-on türevleri yeni sentezlenmiş ve *in vitro* ortamda antifungal açıdan aktivitesi incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-(4-Florofenil)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]propil-2-en-1-on bileşiği *Aspergillus fumigatus, Trichoderma vivide* ve *Candida lipolytica* türlerine karşı etkili olmuş ve MIC_{50} = 1

mm/100 mgml^{-1} değerinde aktivite göstermiştir. *Aspergillus niger* türüne karşı ise MIC_{50} = 2 mg/ml^{-1} değerinde aktivite göstermiştir [94] (Şekil 2.50).

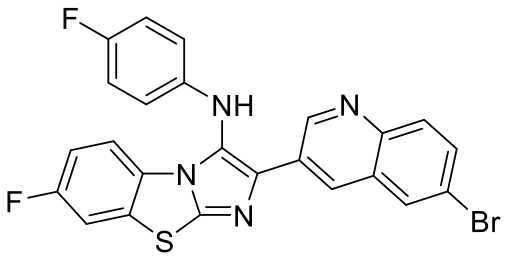


Şekil 2.50. *1-(4-Florofenil)-3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]propil-2-en-1-on*

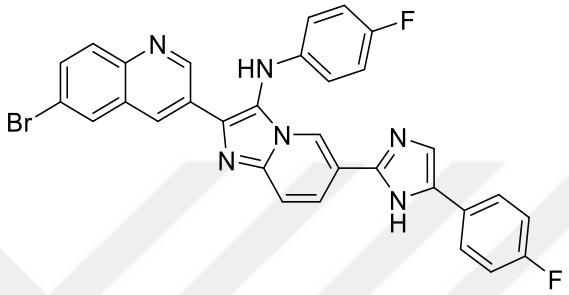
2011 yılında Al-Tel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada imidazo[1,2-a]piridin ve imidazo[2,1-b][1,3]benzotiyazol türevleri yeni sentezlenmiş ve *in vitro* ortamda antimikrobiyal açıdan aktivitesi incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-(6-Bromokinolin-3-il)-6-(6-floro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-*N*-(4-floro fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amin bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC_{50} = 1.11 µg/ml değerinde aktivite göstermiştir. 2-(6-Bromokinolin-3-il)-7-floro-*N*-(4-floro fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiyazol-3-amin *C. parapsilosis* türüne karşı ise MIC_{50} = 1.13 µg/ml değerinde aktivite göstermiştir. 2-(6-Bromokinolin-3-il)-*N*-(4-florofenil)-6-(5-(4-florofenil)-1*H*-imidazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amin bileşiği *A. Flavus* ve *M. Gypsuem* türlerine karşı sırasıyla MIC_{50} = 0.72–0.84 µg/ml değerinde aktivite göstermiştir [95] (Şekil 2.51,Şekil 2.52,Şekil 2.53).



Şekil 2.51. *2-(6-Bromokinolin-3-il)-6-(6-floro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amin*

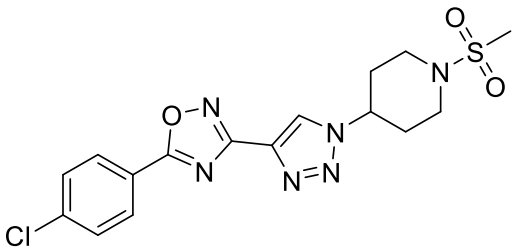


Şekil 2.52. *2-(6-Bromokinolin-3-il)-7-floro-N-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiyazol-3-amin*

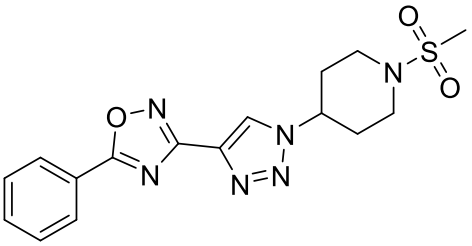


Şekil 2.53. *2-(6-Bromokinolin-3-il)-N-(4-florofenil)-6-(5-(4- florofenil)-1H-imidazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amin*

2011 yılında Sangshetti ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni 3-(1-(1-Sübstitüe-piperidin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-sübstitüe-fenil-1,2,4-oksadiazoller sentezlenmiş ve antifungal aktivitesi *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 5-(4-Klorofenil)-3-(1-(1-(metilsülfonil)piperidin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oksadiazol bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC_{50}=30 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir. 3-(1-(1-(Metilsülfonil)piperidin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-oksadiazol bileşiği ise *C. neoformans* türüne karşı MIC_{50}=25 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir [96] (Şekil 2.54,Şekil 2.55).

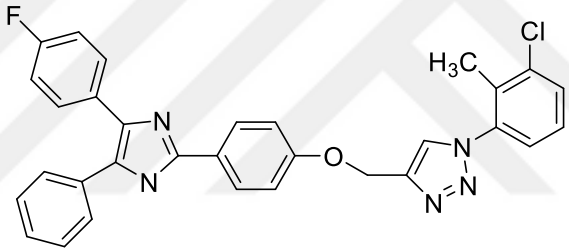


Şekil 2.54. *5-(4-Klorofenil)-3-(1-(1-(metilsülfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oksadiazol*



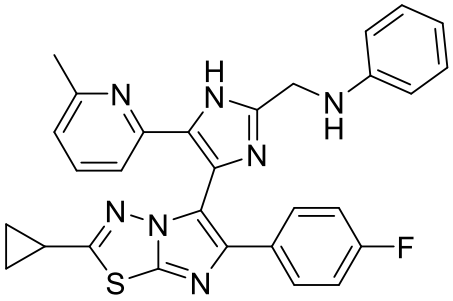
Şekil 2.55. *3-(1-(1-(Metilsülfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-oksadiazol*

2019 yılında Chuhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triaril-1*H*-imidazol sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-(3-Kloro-2-metilfenil)-4-((4-(4-(4-florofenil)-5-fenil-1,1,2-imidazol-2-il)fenoksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol bileşiği *Candida albicans* türüne karşı MIC_{50}= 0.0056 µmol/ml ve *A. Niger* türüne karşı ise MIC_{50}= 0.0113 µmol/ml değerlerini göstermiştir [97] (Şekil 2.56).



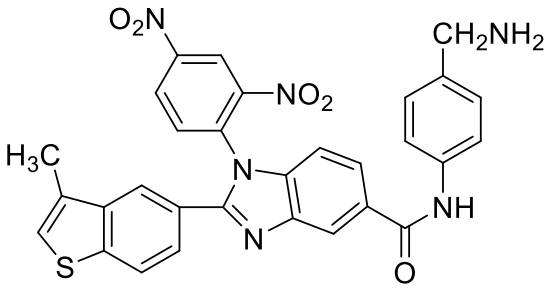
Şekil 2.56. *1-(3-Kloro-2-metilfenil)-4-((4-(4-(4-florofenil)-5-fenil-1,1,2-imidazol-2-il)fenoksi)metil)-1H-1,2, 3-triazol*

2021 yılında Yan Guo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda *N*-((4-(2-Siklopropil-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il)-5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)anilin bileşiği *Candida albicans* türüne karşı MIC_{50}= 0.16 µg/ml değerini göstermiştir [98] (Şekil 2.57).

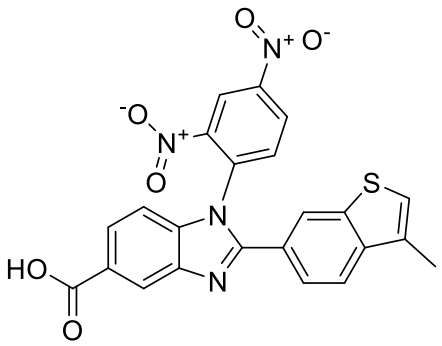


Şekil 2.57. *N-((4-(2-Siklopropil-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-il)-5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)anilin*

2020 yılında Hooda ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni 1-(2,4-dinitrofenil)-2-(3-metilbenzo[b]tiyofen-6-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-karboksilik asit türevleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda *N*-(4-(Aminometil)fenil)-1-(2,4-dinitrofenil)-2-(3-metilbenzo[b]tiyofen-5-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5 karboksamid bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC_{50}= 1.05 µg/ml değerini göstermiştir. 1-(2,4-Dinitrofenil)-2-(3-metilbenzo[b]tiyofen-6-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-karboksilik asit bileşiği ise *A. Niger* türüne karşı MIC_{50}= 0.97 µg/ml değerini göstermiştir [99] (Şekil 2.58,Şekil 2.59).

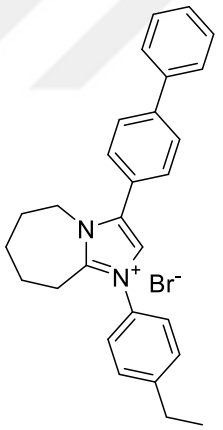


Şekil 2.58. *N-(4-(Aminometil)fenil)-1-(2,4-dinitrofenil)-2-(3-metilbenzo[b]tiyofen-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid*



Şekil 2.59. *1-(2,4-Dinitrofenil)-2-(3-metilbenzo[b]tiyofen-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksilik asit*

2020 yılında Demchenko ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni 3-Bifenil-3*H*-imidazo[1,2-a]azepin-1-yum bromit türevleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 3-Bifenil-4-il-1-(4-etilfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,2-a]azepin-1-yum bromür bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC_{50}= 4 µg/ml değerini göstermiştir [100] (Şekil 2.60).



Şekil 2.60. *3-Bifenil-4-il-1-(4-etilfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-1-yum bromür*

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Malzemeler

Aseton	: Sigma, Almanya
2-Bromo-1-(4-bromofenil)etan-1-on	: Sigma, Almanya
2-Bromo-1-(4-klorofenil)etan-1-on	: Sigma, Almanya
2-Bromo-1-(4-metoksifenil)etan-1-on	: Sigma, Almanya
2-Bromo-1-(4-nitrofenil)etan-1-on	: Sigma, Almanya
2-Bromo-1-(4-siyanofenil)etan-1-on	: Sigma, Almanya
Dimetilsülfoksit-d_6	: Euroistop, Almanya
Etanol	: Sigma, Almanya
Etil asetat	: Sigma, Almanya
Etilizotiyosiyanat	: Sigma, Almanya
Etil 2-kloroasetat	: Sigma, Almanya
Hidrazin hidrat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Hidroklorik asit	: Sigma, Almanya
1-Metil-1*H*-imidazol-2-tiyol	: Sigma, Almanya
Petrol eteri	: Sigma, Almanya
Potasyum karbonat	: Sigma, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Sodyum hidroksit	: Sigma, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

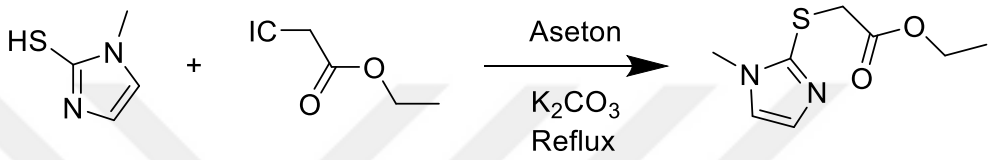
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Mikroplate okuyucu	: BioTek-Synergy H1 ABD
Nükleer manyetik rezonans	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Robotik pipetleme tablası	: BioTek-Preccision XS, ABD
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

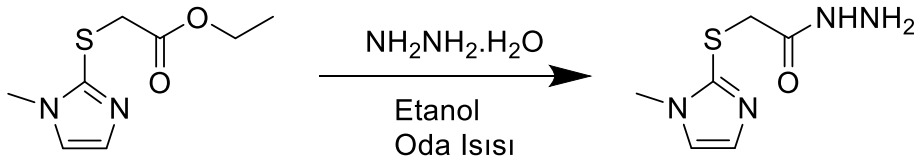
4.1.1. Yeni imidazol türevinin sentezi

İmidazol türevi (0.04 mol, 5 g) ve Etil 2-kloro-asetat (0.04 mol, 4.84 g) aseton içerisinde çözündürülmüştür. Reaksiyona katalizör olarak potasyum karbonat (0.04 mol, 5.44 g) ilave edilmiştir. 5 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında kaynatılan reaksiyon içeriği İTK kontrolü ile sonlandırılmıştır. Ardından içerisinde bulunan aseton alçak basınç altında uçurularak su ile yıkanıp kurumaya bırakılmıştır (Şekil 4.1).



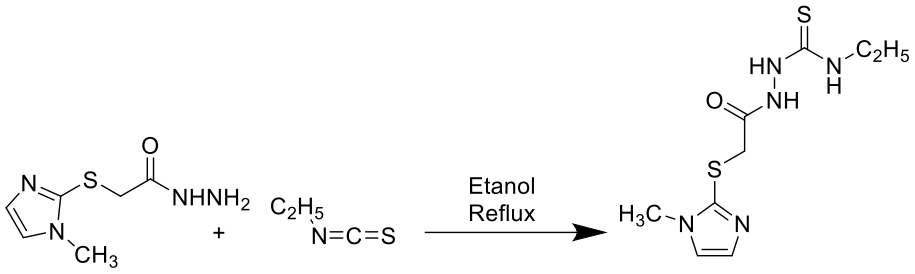
Şekil 4.1. *İmidazol türevinin etil-2-kloroasetat ile reaksiyonu*

Elde edilen madde etil 2-((1-Metil-1*H*-imidazol-2-il) tiyo)asetat (0.032 mol, 5.952 g) etanolde çözündürülmüştür. Ayrı bir beherde hidrazin hidratın fazlası etanolde çözündürülerek bir çözelti hazırlanmıştır. Elde edilen çözelti reaksiyon ortamına kısım kısım eklenecek ve ekleme işlemi tamamlandıktan sonra 24 saat oda ısısında karıştırılmıştır. 24 saat sonunda İTK kontrolü yapılacak ve çöken madde süzülerek alınmıştır ve etanol ile yıkanıp kurumaya bırakılmıştır (Şekil 4.2).



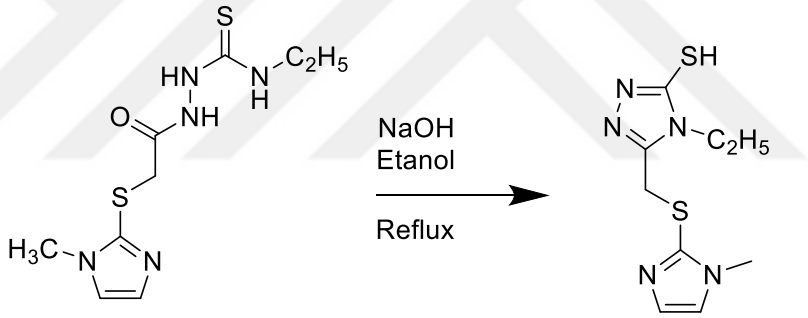
Şekil 4.2. *Etil 2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetat ile hidrazin hidratın reaksiyonu*

Elde edilen madde 2-((1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetohidrazid (0.0256 mol, 4.762 g) etanolde çözündürülmüştür. Reaksiyon ortamına etilizotiyosiyanat (0.0256 mol, 2.227 g) ilave edilmiştir. Elde edilen çözelti 10 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında kaynatılan reaksiyon içeriği İTK kontrolü ile sonlandırılmıştır. Çöken madde süzülerek alınmıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. *2-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetohidrazid ile etilizotiyosiyanatın reaksiyonu*

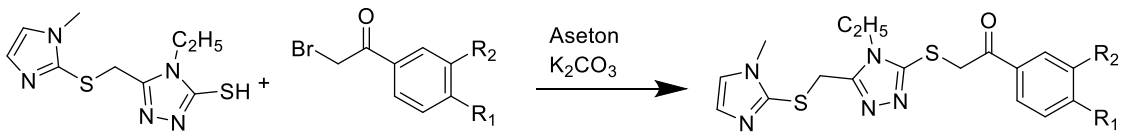
Elde edilen madde *N*-Etil-2-(2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamid (0.02 mol, 5.46 g) etanolde çözündürülmüştür. Reaksiyon ortamına sodyum hidroksit (0.02 mol, 0.78 g) ilave edildikten sonra reaksiyon içeriği soğutulacak ve buzlu suya dökülüp pH=2 değerine kadar HCI (%20) ile asitlendirme işlemi yapılmıştır. Triazol kapama işlemi 2 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edilmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. *N-etil-2-(2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamid ile sodyum hidroksitin reaksiyonu*

Son olarak elde edilen 4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol (0.016 mol, 4.064 g) ile sübstitüe-2-bromoasetofenon (0.016 mol) asetonda çözündürülmüştür. Reaksiyona katalizör olarak potasyum karbonat (0.016 mol, 2.176 g) ilave edilmiştir. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edildikten sonra çöken ürün süzülerek alınmıştır (Şekil 4.5) (Tablo 4.1).

.



Şekil 4.5. *4-Etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ile sübstitüe-2-bromoasetofenon reaksiyonu*

Tablo 4.1. *Kullanılan R_1 ve R_2 grupları*

Bileşik	R_1	R_2
5a	Metil	-H
5b	Metoksi	-H
5c	Siyano	-H
5d	Nitro	-H
5e	Klor	-H
5f	Brom	-H
5g	Fenil	-H
5h	Klor	Klor

4.2. İTK Çalışmaları

Bütün sentez çalışmalarında reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edilmiştir. Deney ortamında belirli zaman aralıklarında alınan numunelerin ve başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltisi ile adsorban olarak kullanılan silikajel 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımlarıyla doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal borular yardımı ile uygulanıp Petrol eteri-etil asetat (3:1) çözücü sisteminin kullanıldığı hareketli faz içerisinde sürüklenmiştir. Ultraviyole (254 nm ve 366 nm) ışığı altında absorbsiyon noktaları saptanmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyon süreci yönlendirilmiştir.

4.3. Erime Noktalarının Tespiti

Mettler Toledo-MP90 Melting Point System erime derecesi tayin cihazı kullanılarak gerçekleştirilen erime noktası tayininde kapiler boruların ½ cm'i kadar madde konulmuştur.

4.4. ^{1}H-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumları, Bruker 300 MHz NMR spektrometresi cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Çözücü olarak dimetilsülfoksit-d_6 (Dimetilsülfoksit-d_6) kullanılmıştır.

4.5. ^{13}C-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumları, Bruker 75 MHz NMR spektrometresi cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Çözücü olarak dimetilsülfoksit-d_6 (Dimetilsülfoksit-d_6) kullanılmıştır.

4.6. Kütle Spektrumlarının Alınması

LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazında elektron sprey iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak bileşiklerin kütle spektrumları elde edilmiştir. Çözücü olarak metanol (>99%) kullanılmıştır.

4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

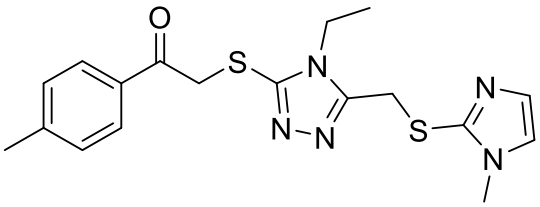
Bu tez çalışmasında sentez edilen 8 yeni imidazol bileşiğinin *in vitro* ortamda antifungal etkilerinin belirlenmesi amacıyla Mikrodilüsyon Broth Yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde antifungal aktivite çalışmaları için ketokonazol ve flukonazol standart maddeler olarak seçilmiştir. Sentez edilen imidazol türevi bileşiklerden 6 µg alınıp, stok solüsyonları %98'lik dimetilsülfoksit (DMSO (Merck 1.02952)) ile çözündürülerek bir kısmı su ile bir kısmı da DMSO (1mL/1mL) ile 6mL'ye tamamlanmıştır.

Sentezlenen 8 yeni imidazol türevi bileşikler DMSO'da çözündürüldükten sonra mantarlar için hazırlanmış serinin ilk tüpünde 500 µg/mL olacak şekilde tüplere ilave edildi. Konsantrasyonları 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90 µg/mL olan 10 adet dilüsyon çözeltisi sulandırım yöntemi ile hazırlanmıştır. Hazırlanan tüplere mantarların 18-24 saatlik buyyon kültürlerinin yoğunluğu Mc Farland 0.5'e göre ayarlandıktan sonra 10 µl inoküle edildi. Tüm bunların yanında sadece bileşikleri içeren mikroorganizma içermeyen kontrol tüpleri hazırlanmıştır. Hazırlanan tüm deney tüpleri 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Son olarak mikroorganizma üremesi sonucunda oluşan bulanıklık dikkate alınarak hiç bulanıklık olmayan tüpteki en düşük dilüsyon µg/mL cinsinden Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) saptanmıştır.

5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-metilfenil)-etan-1-on (5a) (Şekil 5.1)



Şekil 5.1. *2-((4-Etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-metilfenil)-etan-1-on* ***(5a)***

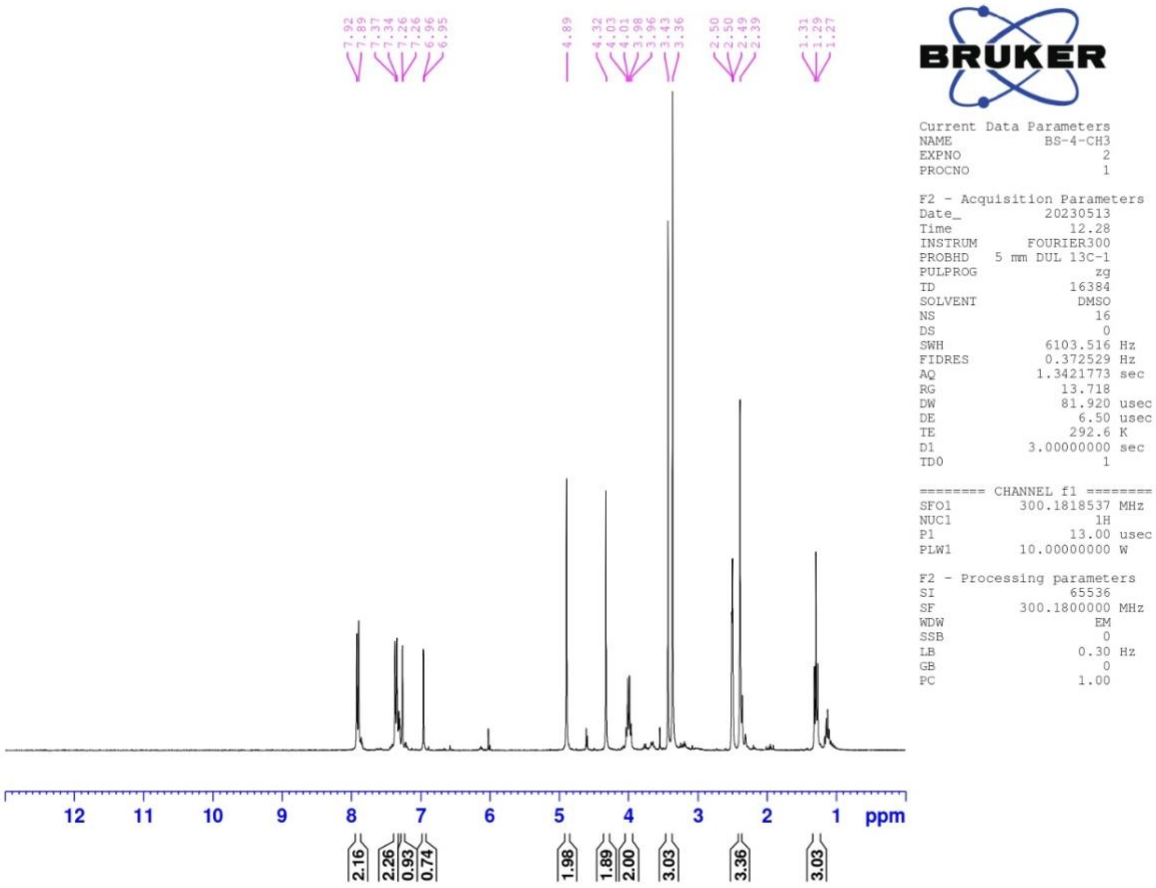
Verim: %77.

E.N.: 75.3-76.4 ºC.

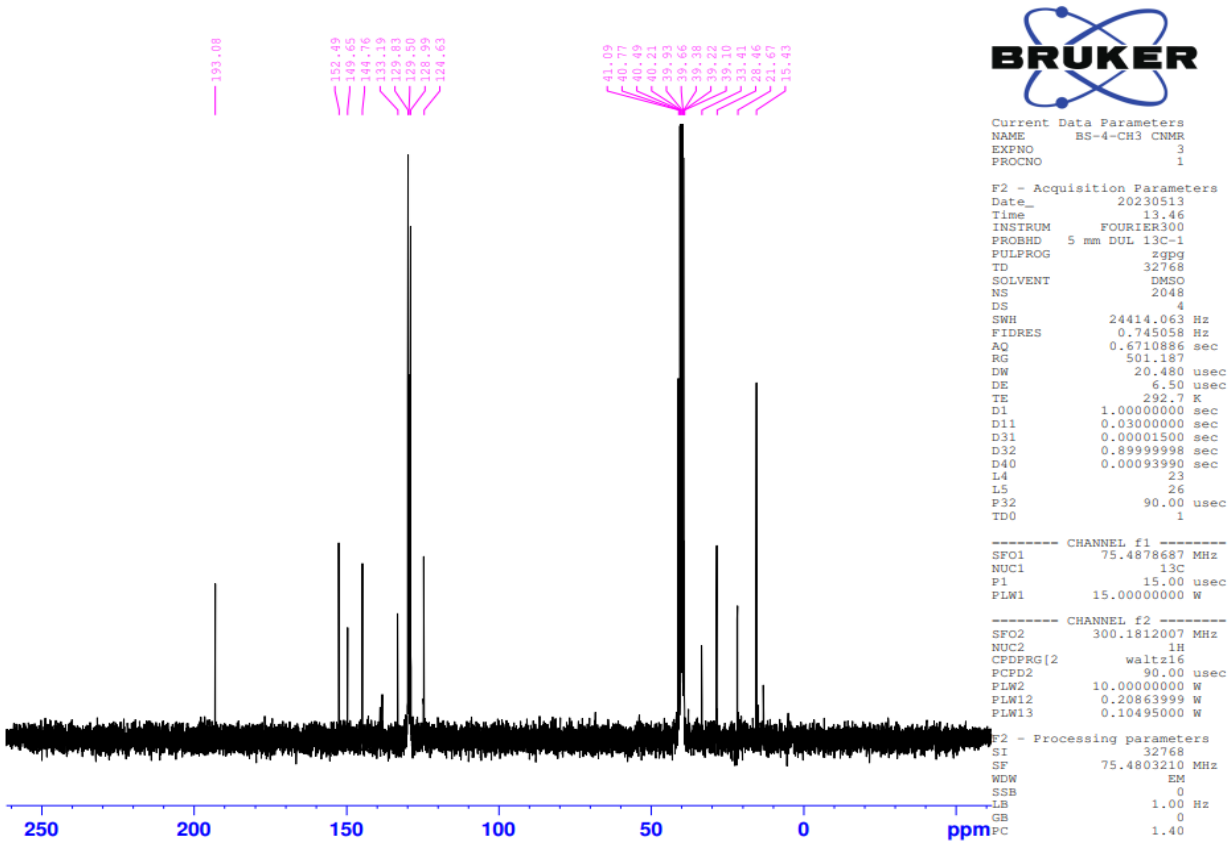
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ hesaplanan $C_{18}H_{21}N_5OS_2$: 388.1263; bulunan: 388.1260.

^{1}H-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 300 MHz): δ = 1.29 (3H, t, *J*=7.2 Hz, -CH_3), 2.38 (3H, s, -CH_3), 3.42 (3H, s, -CH_3), 4.00 (2H, q, *J*=7.2 Hz, -CH_2-), 4.32 (2H, s, -CH_2-), 4.89 (2H, s, -CH_2-), 6.95 (1H, d, *J*=1.1 Hz, imidazol), 7.26 (1H, d, *J*=1.1 Hz, imidazol), 7.35 (2H, d, *J*=8.0 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 7.91 (2H, d, *J*=8.2 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen)

^{13}C-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 75 MHz): δ = 15.43, 21.67, 28.46, 33.41, 41.09, 124.63, 128.99, 129.50, 129.83, 133.19, 144.76, 149.65, 152.49, 193.08.



Şekil 5.2. *^{1}H-NMR spektrumu* ***(5a)***



Şekil 5.3. *^{13}C-NMR spektrumu **(5a)***

Formula Predictor Report - BS-4-CH3_139.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BS-4-CH3_139.lcd

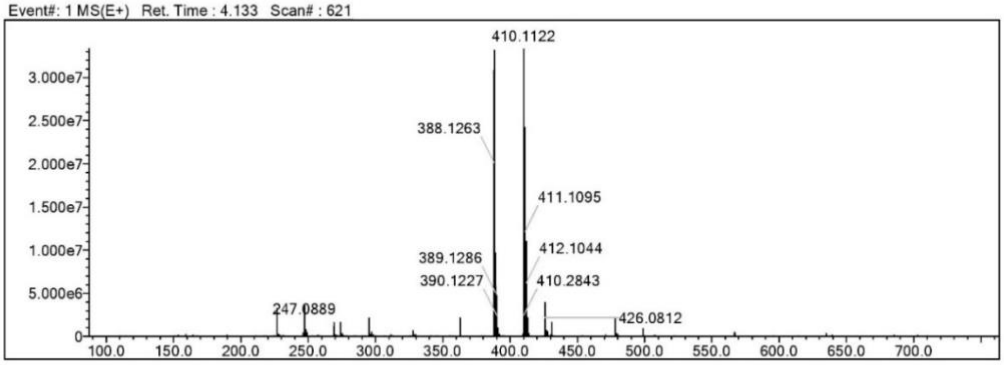
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	6	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
HC Ratio: unlimited
Max Isotopes: 3
MSn Iso RI (%): 10.00

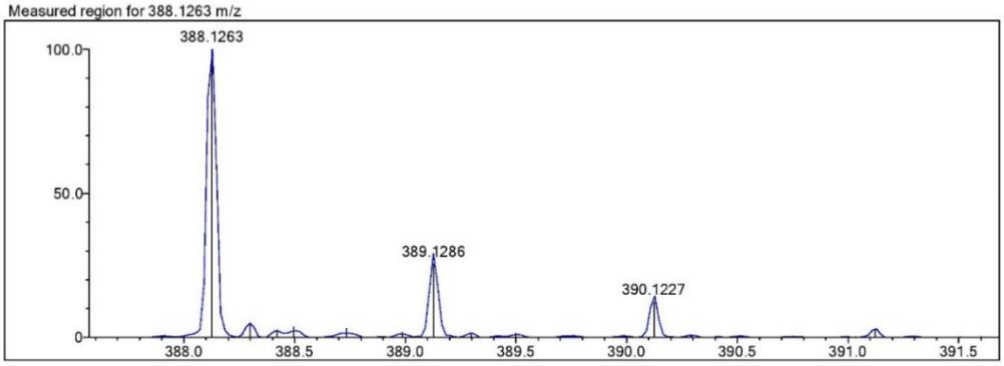
DBE Range: 5.0 - 30.0
Apply N Rule: yes
Isotope RI (%): 1.00
MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
Use MSn Info: yes
Isotope Res: 9000
Max Results: 50

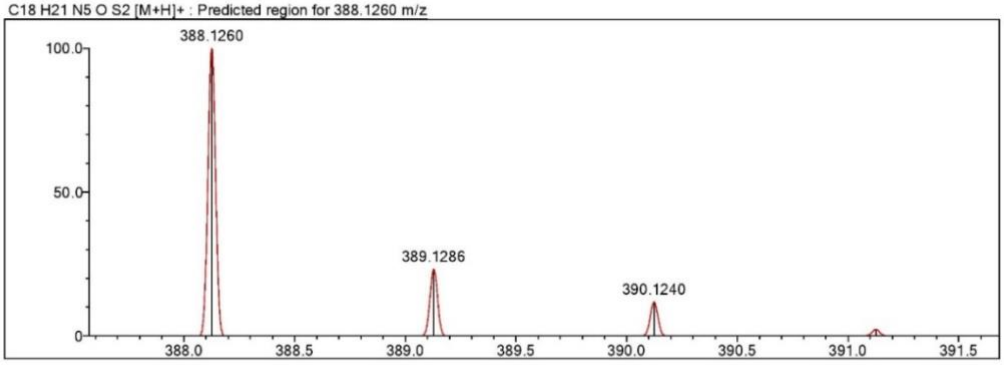
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.133 Scan# : 621



Measured region for 388.1263 m/z



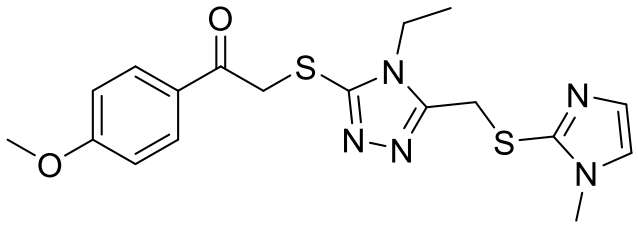
C18 H21 N5 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 388.1260 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	90.86	C18 H21 N5 O S2	[M+H]+	388.1263	388.1260	0.3	0.77	90.86	11.0

Şekil 5.4. *HRMS spektrumu **(5a)***

5.1.2. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (5b) (Şekil 5.5)



Şekil 5.5. *2-((4-Etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on* ***(5b)***

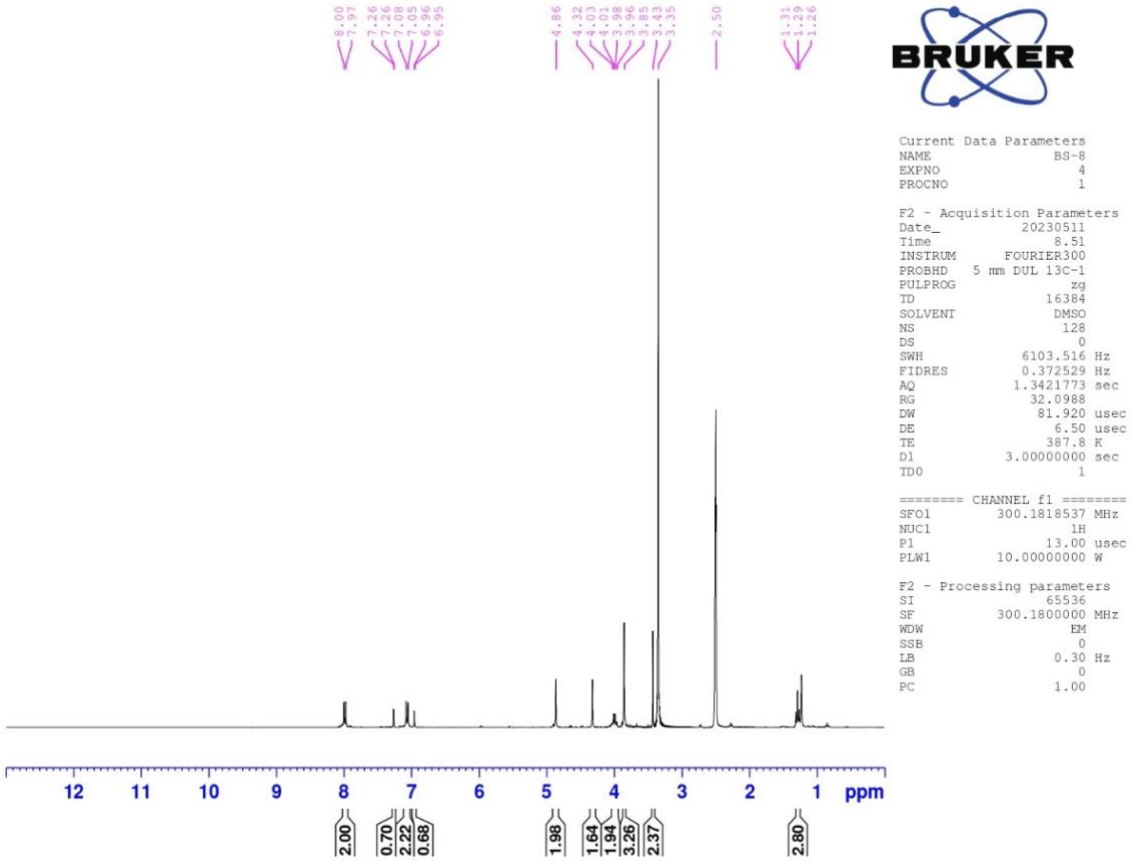
Verim: %79.

E.N.: Yarı Katı

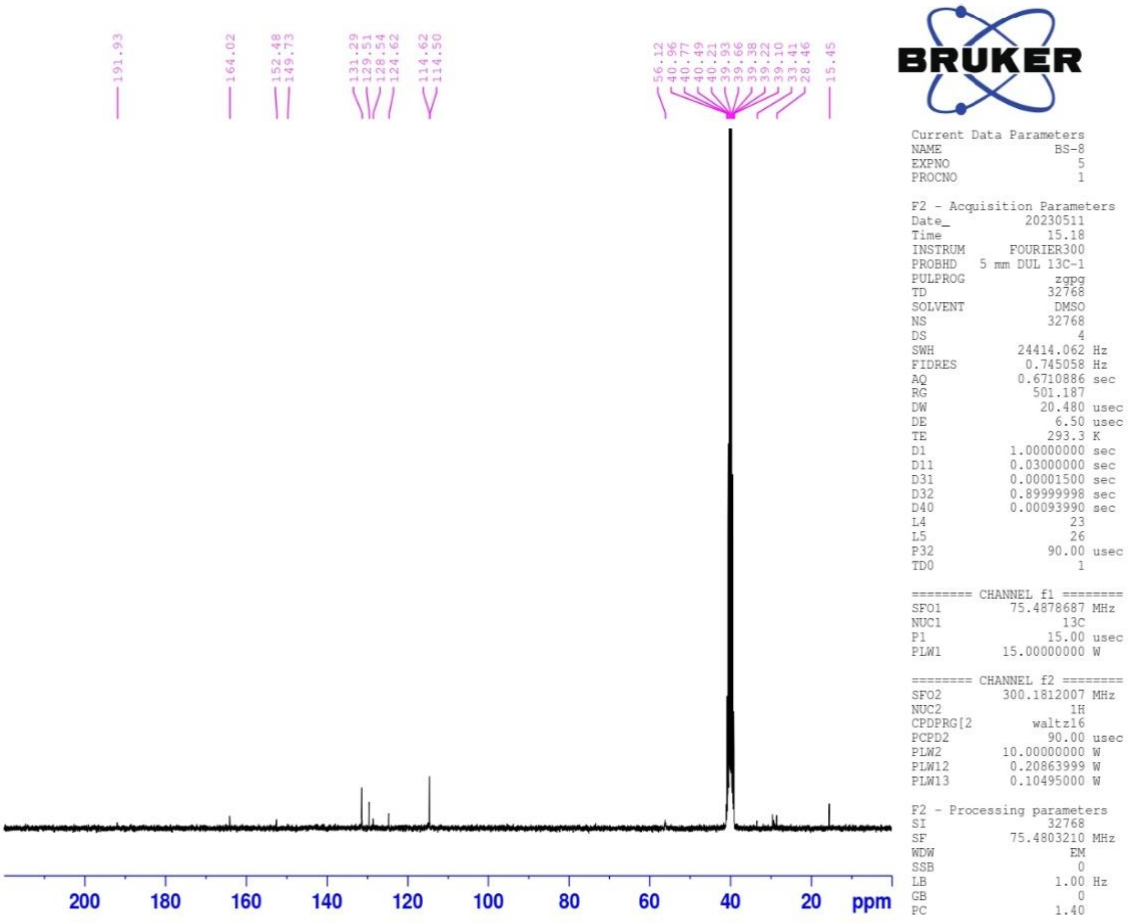
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ hesaplanan $C_{18}H_{21}N_5O_2S_2$: 404.1222; bulunan: 404.1209.

^{1}H-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 300 MHz): δ = 1.29 (3H, t, *J*=7.2 Hz, -CH_3), 3.43 (3H, s, -CH_3), 4.00 (2H, q, *J*=7.3 Hz, -CH_2-), 4.32 (2H, s, -CH_2-), 4.91 (2H, s, -CH_2), 6.95 (1H, d, *J*=1.2 Hz, imidazol), 7.26 (1H, d, *J*=1.1 Hz, imidazol), 7.63 (2H, d, *J*=8.6 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 8.02 (2H, d, *J*=8.6 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen)

^{13}C-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 75 MHz): δ = 15.45, 28.46, 33.41, 56.12, 114.50, 114.62, 124.62, 128.54, 129.51, 131.29, 149.73, 152.48, 164.02, 191.93.



Şekil 5.6. *^{1}H-NMR spektrumu **(5b)***



Şekil 5.7. *^{13}C-NMR spektrumu **(5b)***

Formula Predictor Report - BS-8_110.lcd

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BS-8_110.lcd

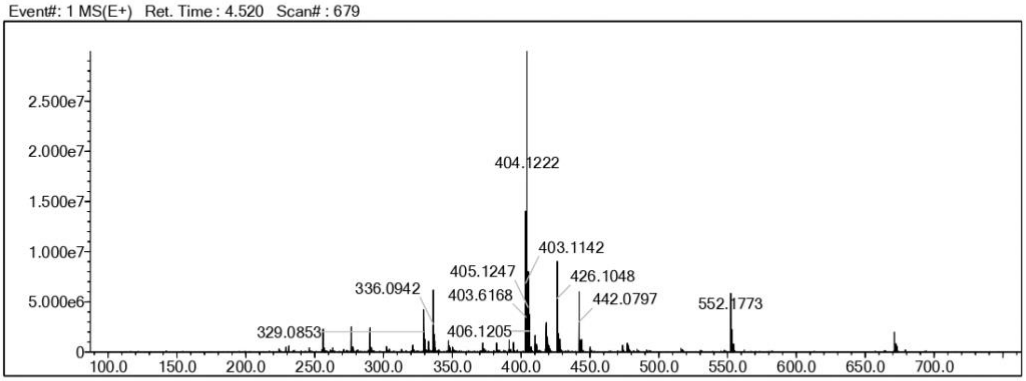
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
HC Ratio: unlimited
Max Isotopes: 3
MSn Iso RI (%): 10.00

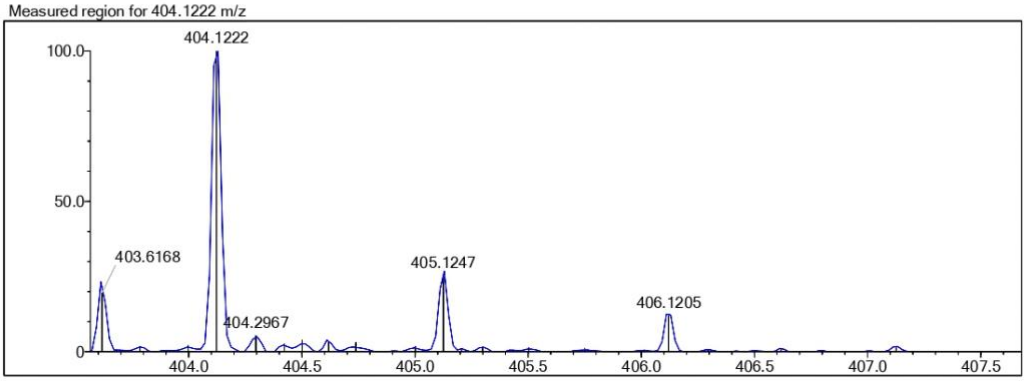
DBE Range: 5.0 - 30.0
Apply N Rule: yes
Isotope RI (%): 1.00
MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
Use MSn Info: yes
Isotope Res: 9000
Max Results: 50

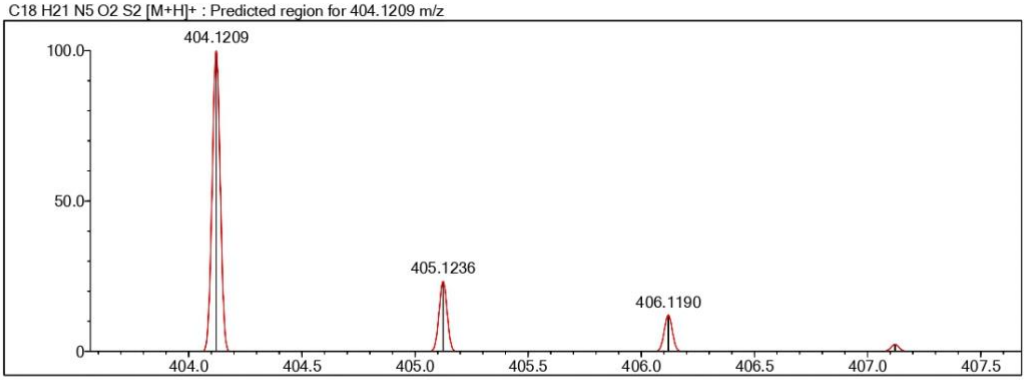
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.520 Scan# : 679



Measured region for 404.1222 m/z



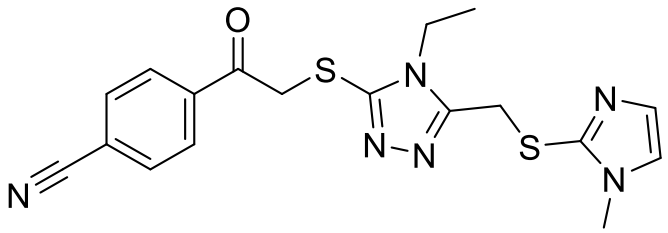
C18 H21 N5 O2 S2 [M+H]+ : Predicted region for 404.1209 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	94.45	C18 H21 N5 O2 S2	[M+H]+	404.1222	404.1209	1.3	3.22	100.00	11.0

Şekil 5.8. *HRMS spektrumu* ***(5b)***

5.1.3. 4-(2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril (5c) (Şekil 5.9)



Şekil 5.9. *4-(2-((4-Etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril* ***(5c)***

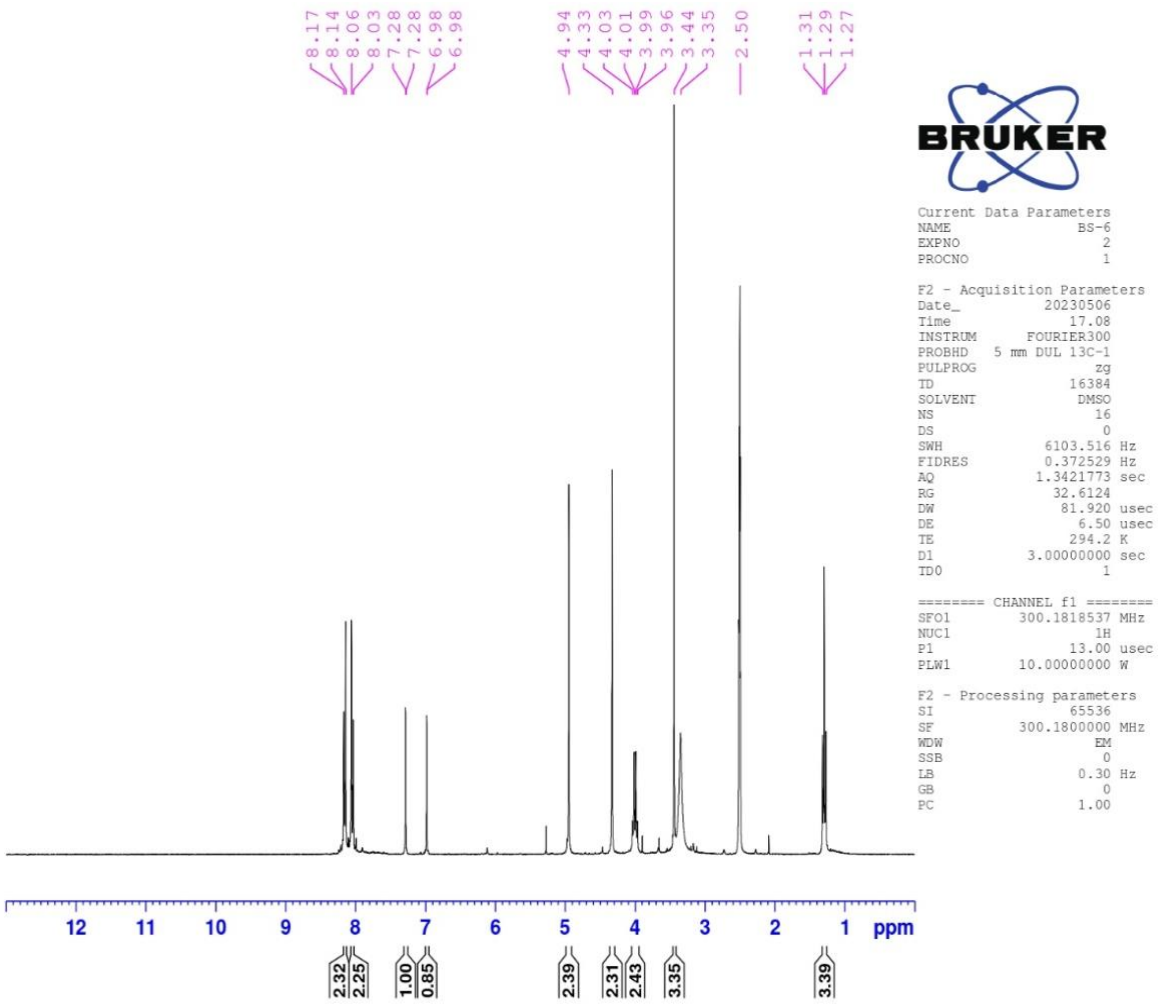
Verim: %77.

E.N.: 145.0-146.9 ^{o}C.

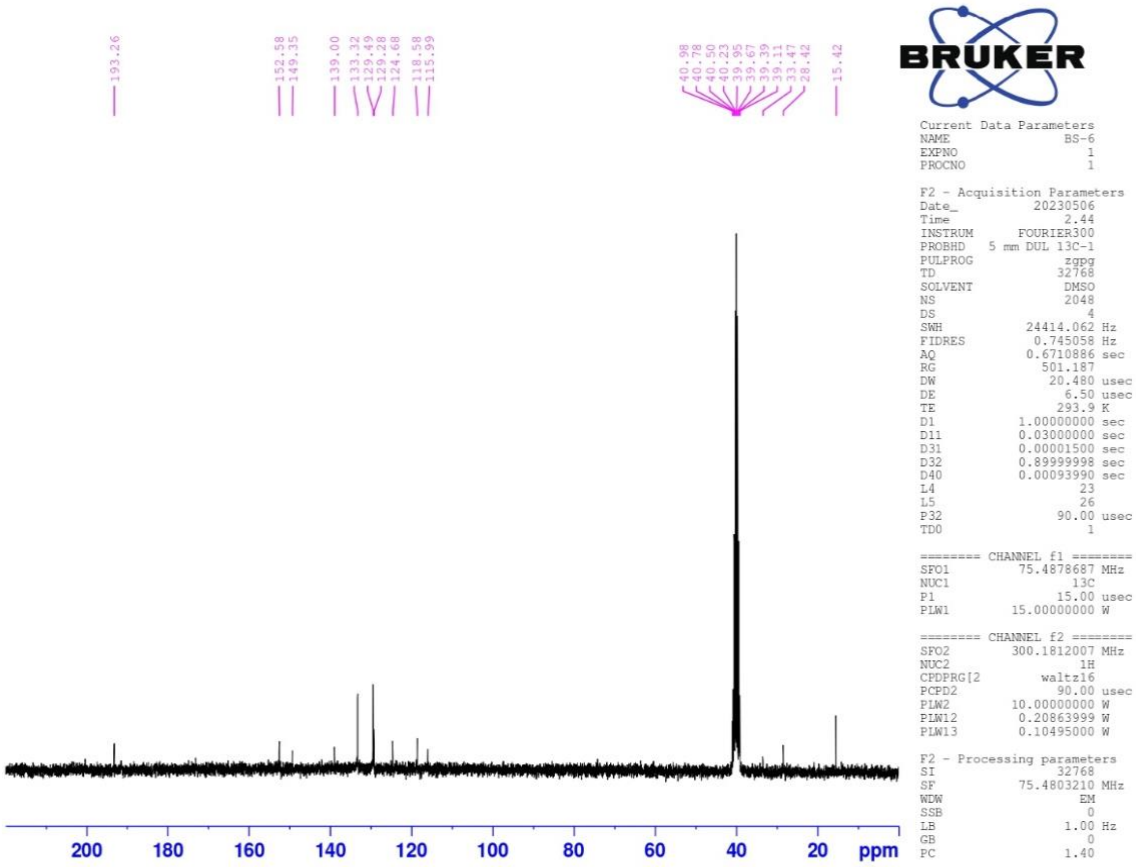
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ hesaplanan $C_{18}H_{18}N_6OS_2$: 399.1074; bulunan: 399.1056.

^{1}H-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 300 MHz): δ = 1.29 (3H, t, *J*=7.2 Hz, -CH_3-), 3.44 (3H, s, -CH_3), 4.00 (2H, q, *J*=7.2 Hz, -CH_2-), 4.33 (2H, s, -CH_2-), 4.94 (2H, s, -CH_2-), 6.98 (1H, d, *J*=1.2 Hz, imidazol), 7.28 (1H, d, *J*=1.2 Hz, imidazol), 8.04 (2H, d, *J*=8.5 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 8.15 (2H, d, *J*=8.5 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen)

^{13}C-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 75 MHz): δ = 15.42, 28.42, 33.47, 115.99, 118.58, 124.68, 129.28, 129.49, 133.32, 139.00, 149.35, 152.58, 193.26.



Şekil 5.10. *^{1}H-NMR spektrumu **(5c)***



Şekil 5.11. *^{13}C-NMR spektrumu **(5c)***

Formula Predictor Report - BS-6_108.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BS-6_108.lcd

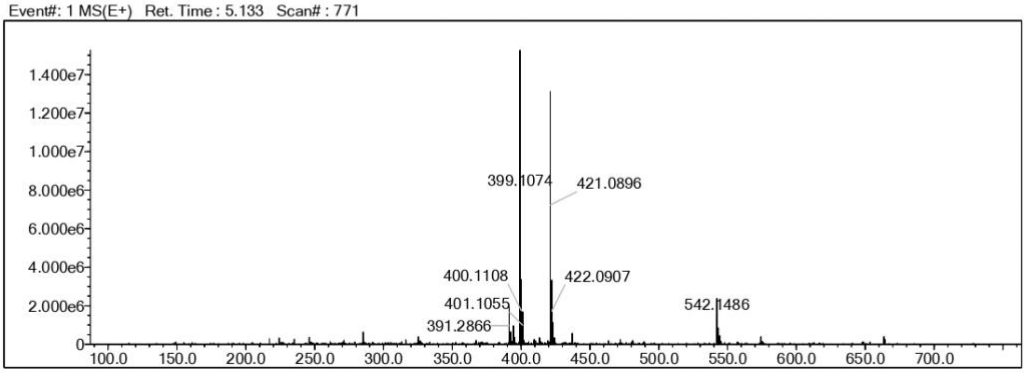
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
HC Ratio: unlimited
Max Isotopes: 3
MSn Iso RI (%): 10.00

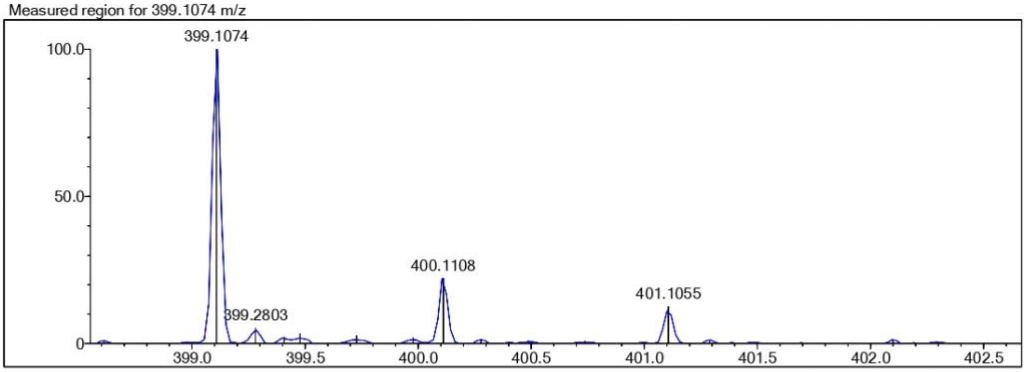
DBE Range: 5.0 - 30.0
Apply N Rule: yes
Isotope RI (%): 1.00
MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
Use MSn Info: yes
Isotope Res: 9000
Max Results: 50

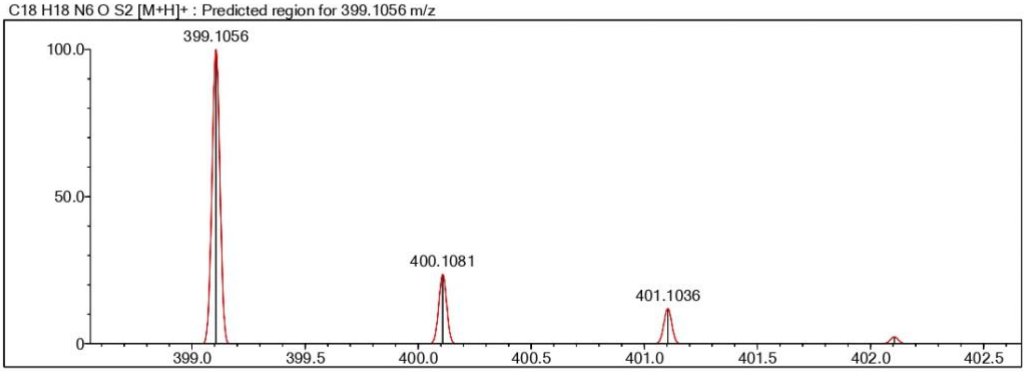
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.133 Scan# : 771



Measured region for 399.1074 m/z



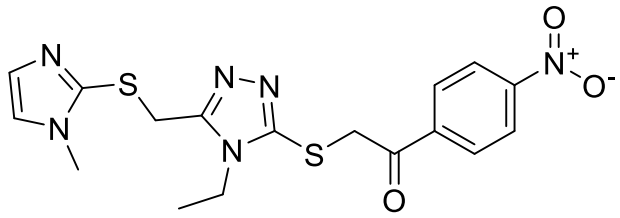
C18 H18 N6 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 399.1056 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	63.56	C18 H18 N6 O S2	[M+H]+	399.1074	399.1056	1.8	4.51	69.67	13.0

Şekil 5.12. *HRMS spektrumu **(5c)***

5.1.4. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on (5d) (Şekil 5.13)



Şekil 5.13. *2-((4-Etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on* ***(5d)***

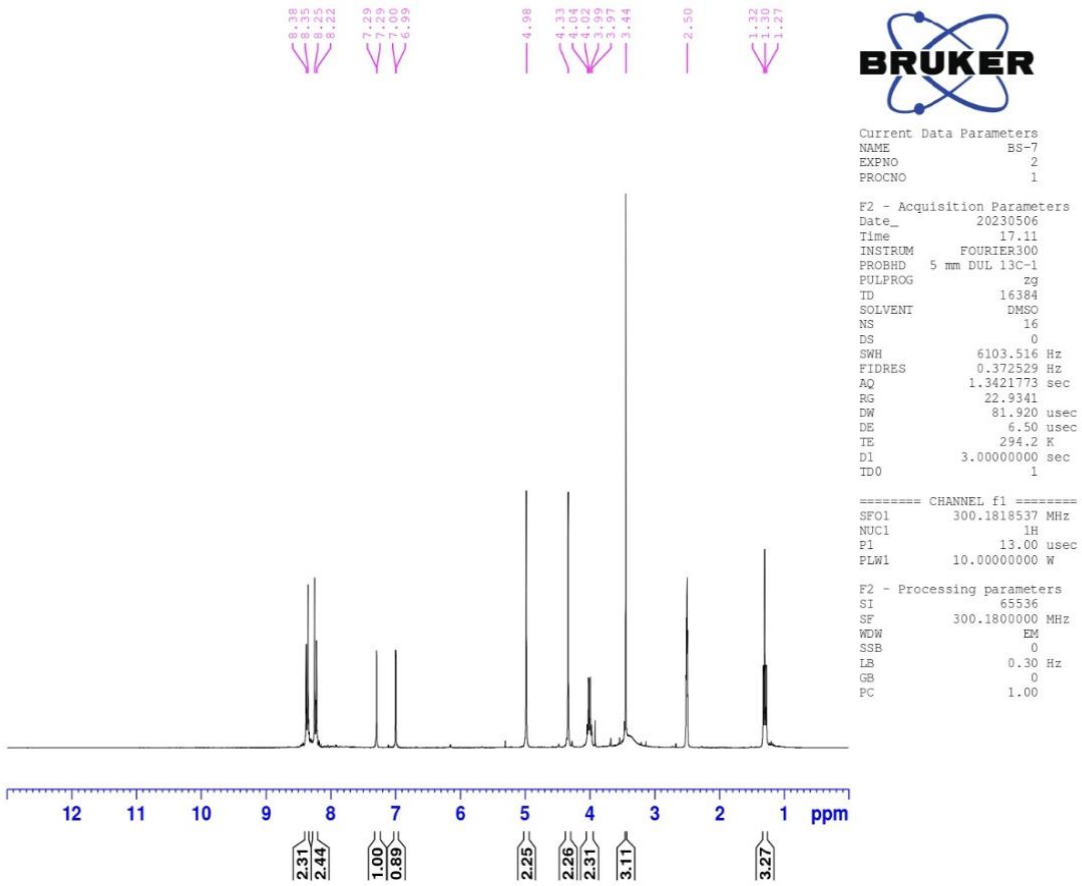
Verim: %86.

E.N.: 141.7-142.9 ^{o}C.

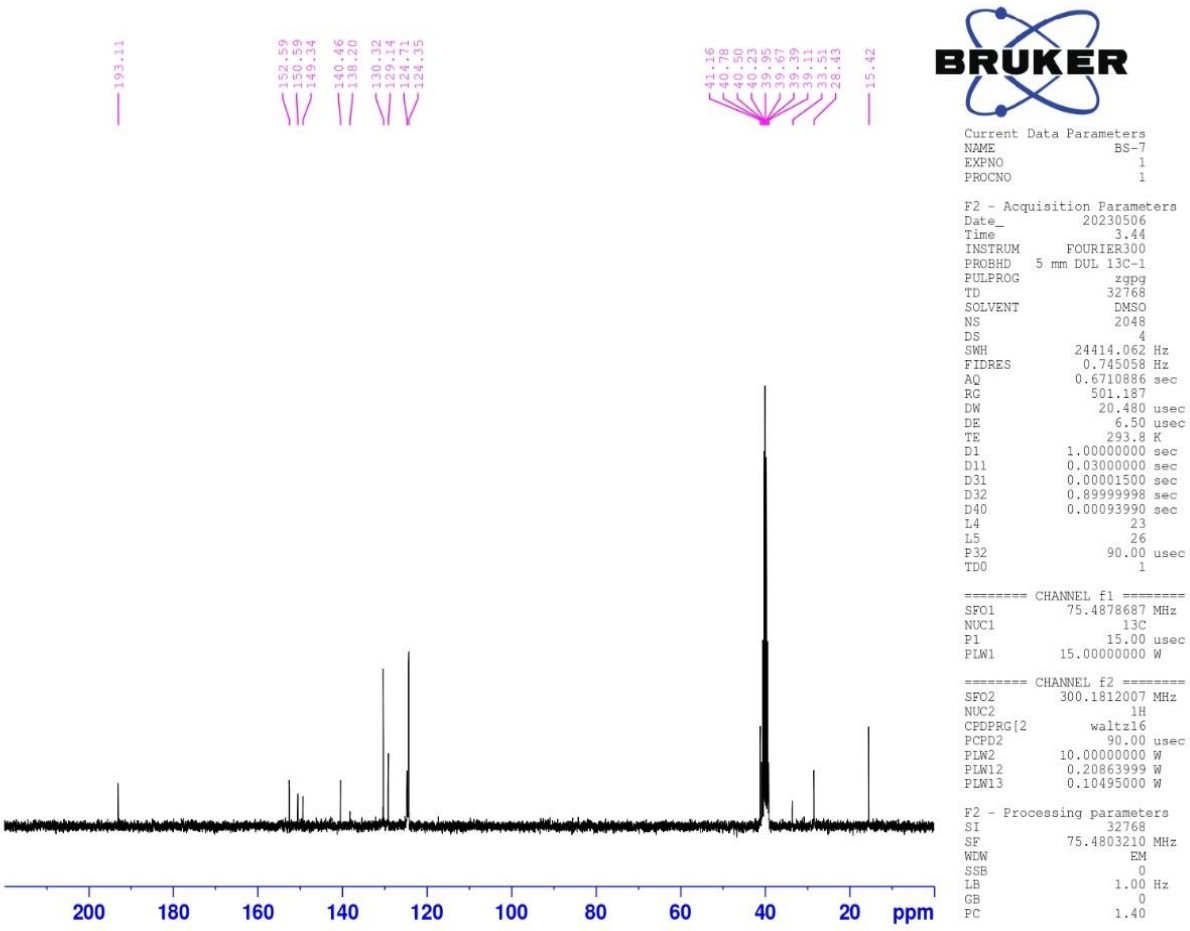
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ hesaplanan $C_{17}H_{18}N_6O_3S_2$: 419.0969; bulunan: 419.0955.

^{1}H-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 300 MHz): δ = 1.30 (3H, t, *J*=7.2 Hz, -CH_3), 3.44 (3H, s, -CH_3), 4.00 (2H, q, *J*=7.3 Hz, -CH_2-), 4.33 (2H, s, -CH_2-), 4.98 (2H, s, -CH_2-), 6.99 (1H, d, *J*=1.2 Hz, imidazol), 7.29 (1H, d, *J*=1.2 Hz, imidazol), 8.23 (2H, d, *J*=8.9 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 8.36 (2H, d, *J*=8.9 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen)

^{13}C-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 75 MHz): δ = 15.42, 28.43, 33.51, 41.16, 124.35, 124.71, 129.14, 130.32, 138.20, 140.46, 149.34, 150.59, 152.59, 193.11.



Şekil 5.14. *[1]H-NMR spektrumu **(5d)***



Şekil 5.15. *^{13}C-NMR spektrumu **(5d)***

Formula Predictor Report - BS-7_109.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BS-7_109.lcd

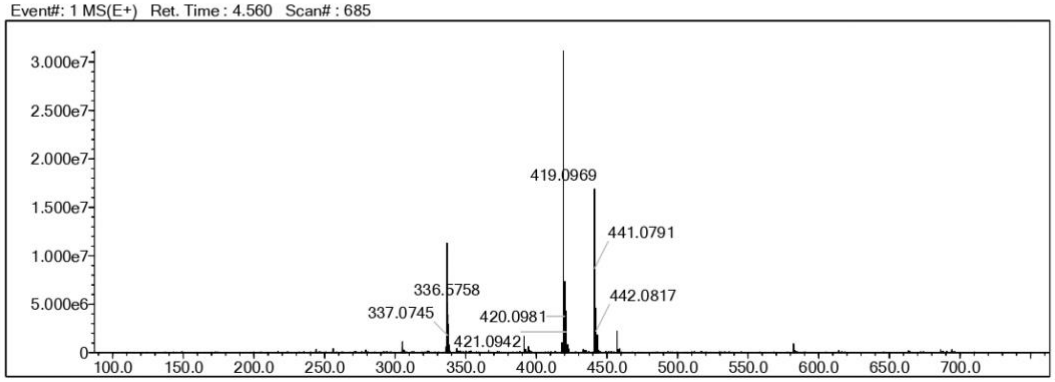
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
HC Ratio: unlimited
Max Isotopes: 3
MSn Iso RI (%): 10.00

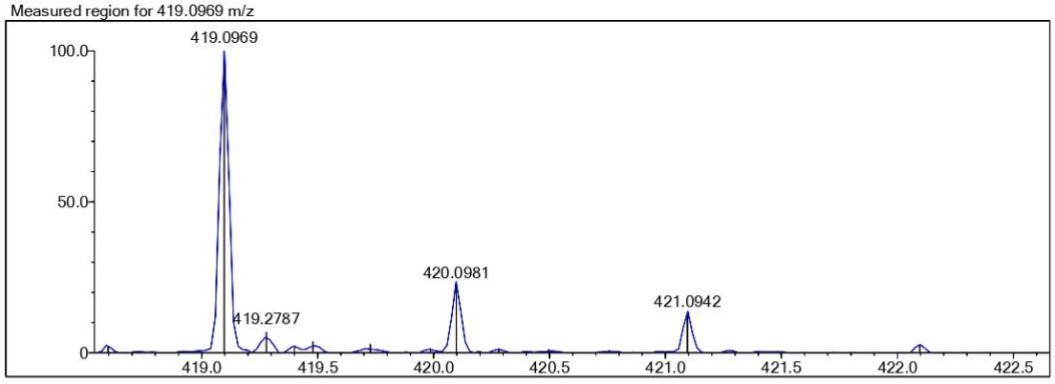
DBE Range: 5.0 - 30.0
Apply N Rule: yes
Isotope RI (%): 1.00
MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
Use MSn Info: yes
Isotope Res: 9000
Max Results: 50

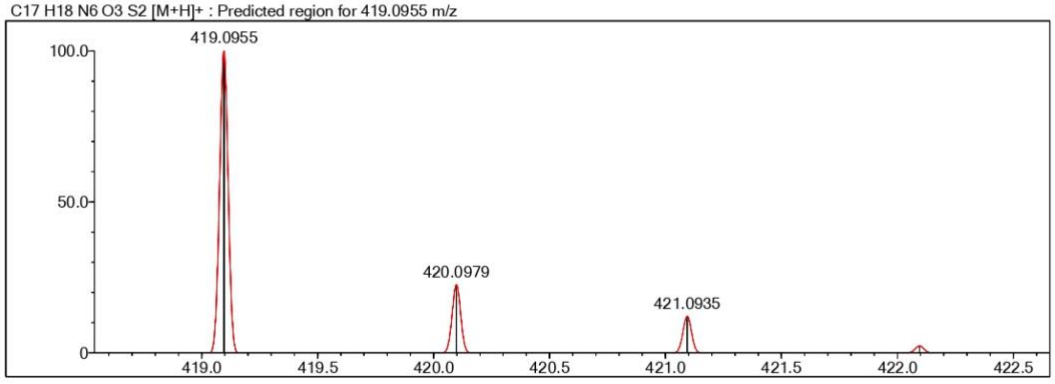
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.560 Scan# : 685



Measured region for 419.0969 m/z



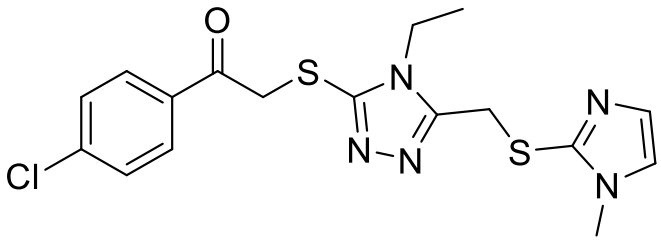
C17 H18 N6 O3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 419.0955 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	92.40	C17 H18 N6 O3 S2	[M+H]+	419.0969	419.0955	1.4	3.34	98.14	12.0

Şekil 5.16. *HRMS spektrumu* ***(5d)***

5.1.5. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-klorofenil)etan-1-on (5e) (Şekil 5.17)



Şekil 5.17. *2-((4-Etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-klorofenil)etan-1-on* ***(5e)***

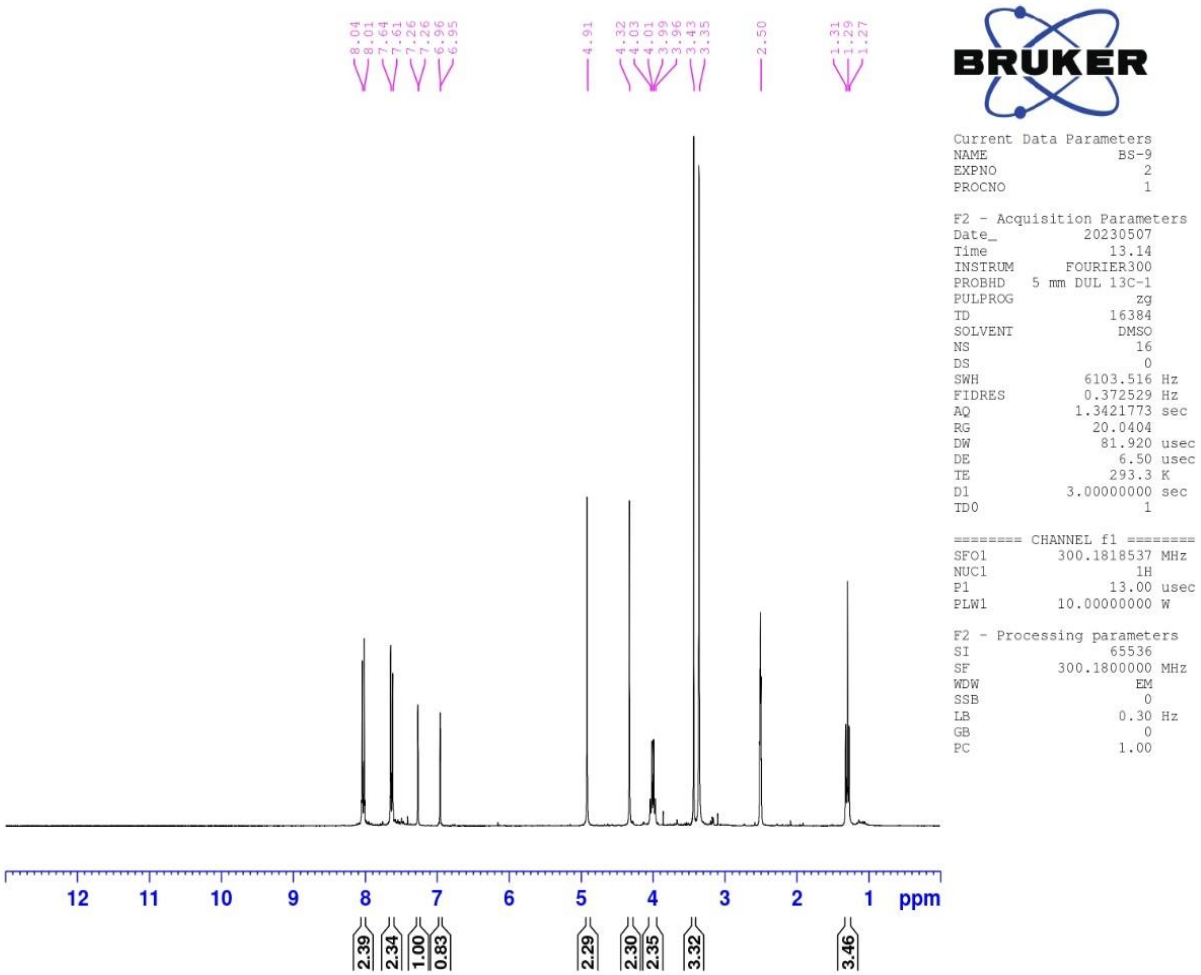
Verim: %72.

E.N.: 92.0-93.7 ^{o}C.

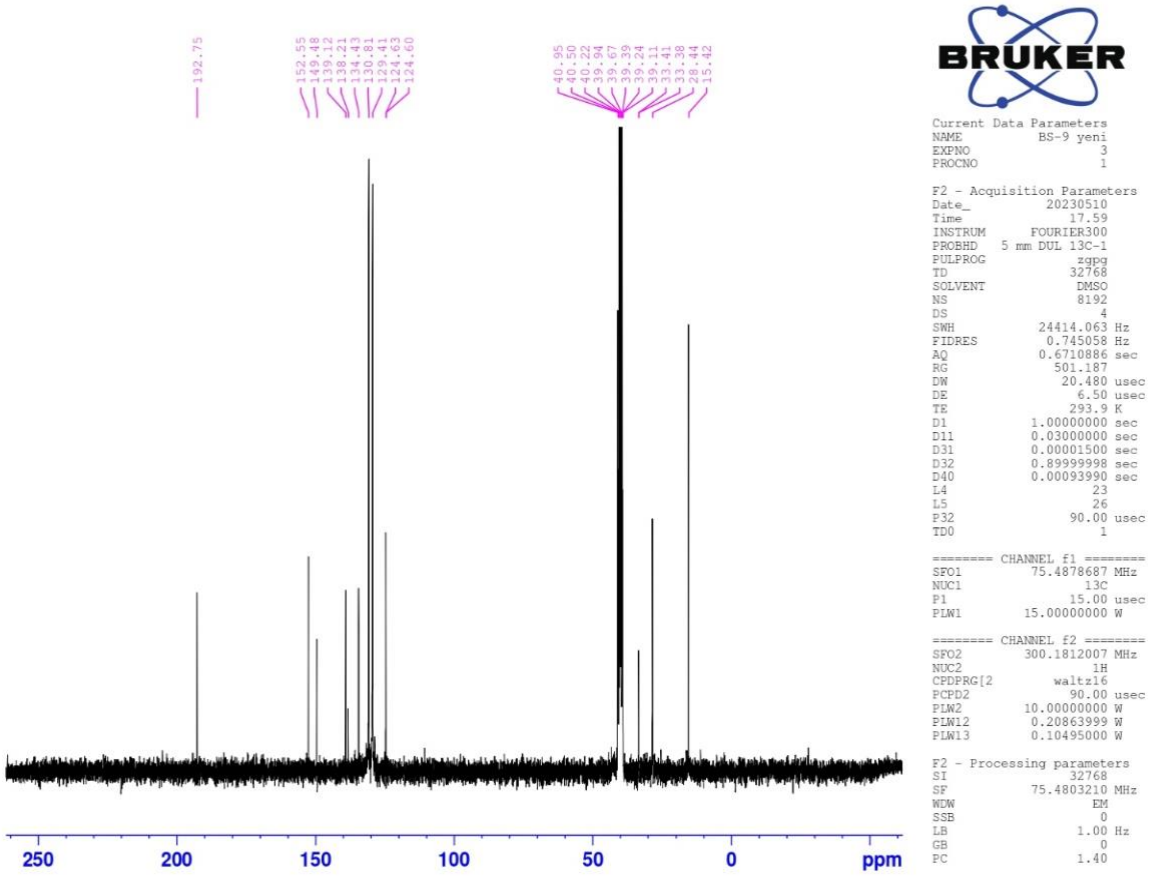
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ hesaplanan $C_{17}H_{18}N_5S_2OCl$: 408.0724; bulunan: 408.0714.

^{1}H-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 300 MHz): δ = 1.29 (3H, t, *J*=7.2 Hz, -CH_3), 3.43 (3H, s, -CH_3), 4.00 (2H, q, *J*=7.3 Hz, -CH_2-), 4.32 (2H, s, -CH_2-), 4.91 (2H, s, -CH_2-), 6.95 (1H, d, *J*=1.2 Hz, imidazol), 7.26 (1H, d, *J*=1.1 Hz, imidazol), 7.63 (2H, d, *J*=8.6 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 8.02 (2H, d, *J*=8.6 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen)

^{13}C-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 75 MHz): δ = 15.42, 28.44, 33.38, 33.41, 124.60, 124.63, 129.41, 130.81, 134.43, 138.21, 139.12, 149.48, 152.55, 192.75.



Şekil 5.18. *^{1}H-NMR spektrumu **(5e)***



Şekil 5.19. *^{13}C-NMR spektrumu* ***(5e)***

Formula Predictor Report - BS-9_111.lcd

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BS-9_111.lcd

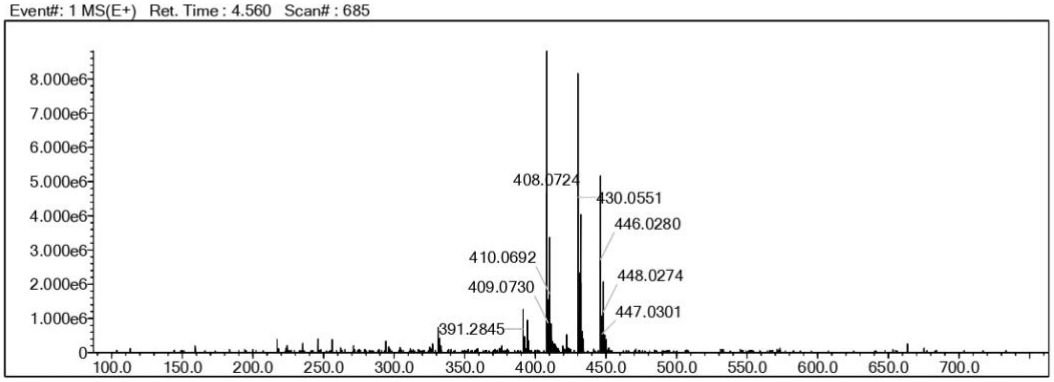
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
HC Ratio: unlimited
Max Isotopes: 3
MSn Iso RI (%): 10.00

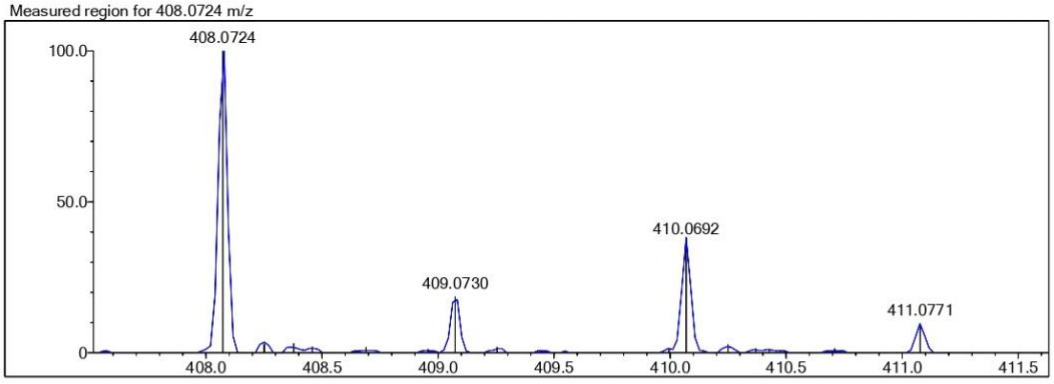
DBE Range: 5.0 - 30.0
Apply N Rule: yes
Isotope RI (%): 1.00
MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
Use MSn Info: yes
Isotope Res: 9000
Max Results: 50

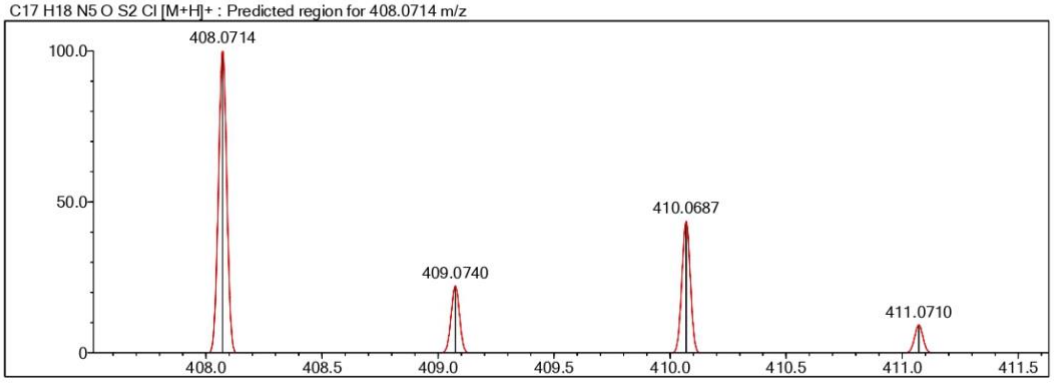
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.560 Scan# : 685



Measured region for 408.0724 m/z



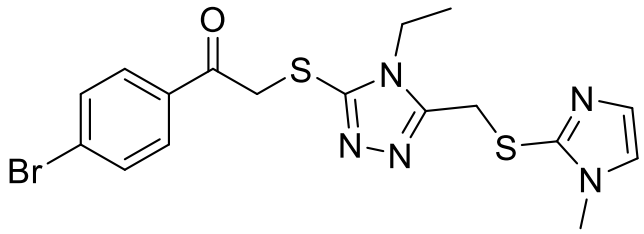
C17 H18 N5 O S2 Cl [M+H]+ : Predicted region for 408.0714 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	72.86	C17 H18 N5 O S2 Cl	[M+H]+	408.0724	408.0714	1.0	2.45	75.60	11.0

Şekil 5.20. *HRMS spektrumu **(5e)***

5.1.6. 1-(4-Bromofenil)-2-((4-etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)etan-1-on (5f) (Şekil 5.21)



Şekil 5.21. 1-(4-Bromofenil)-2-((4-etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)etan-1-on **(5f)**

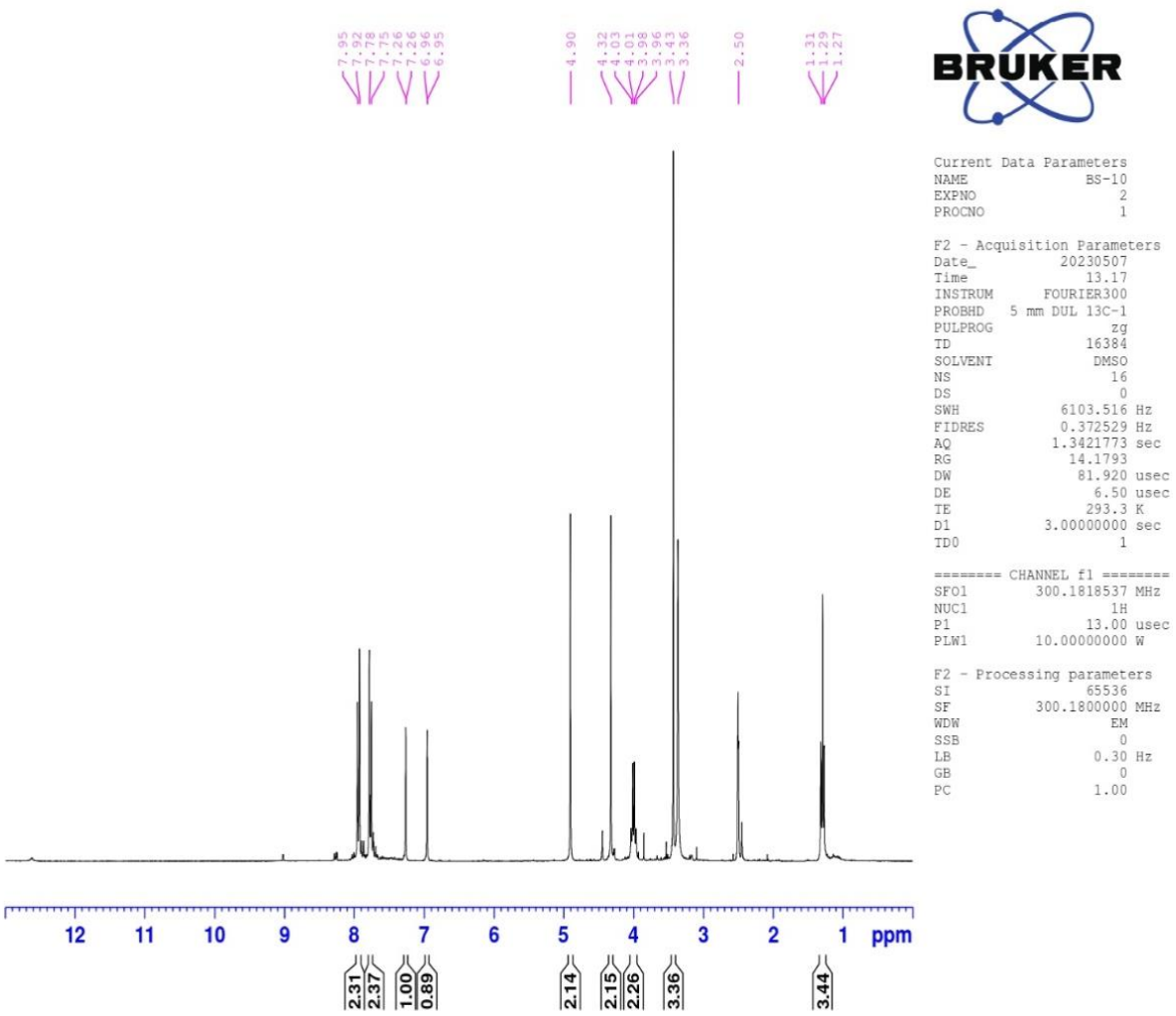
Verim: %89.

E.N.: 92.5-93.5 ^{o}C.

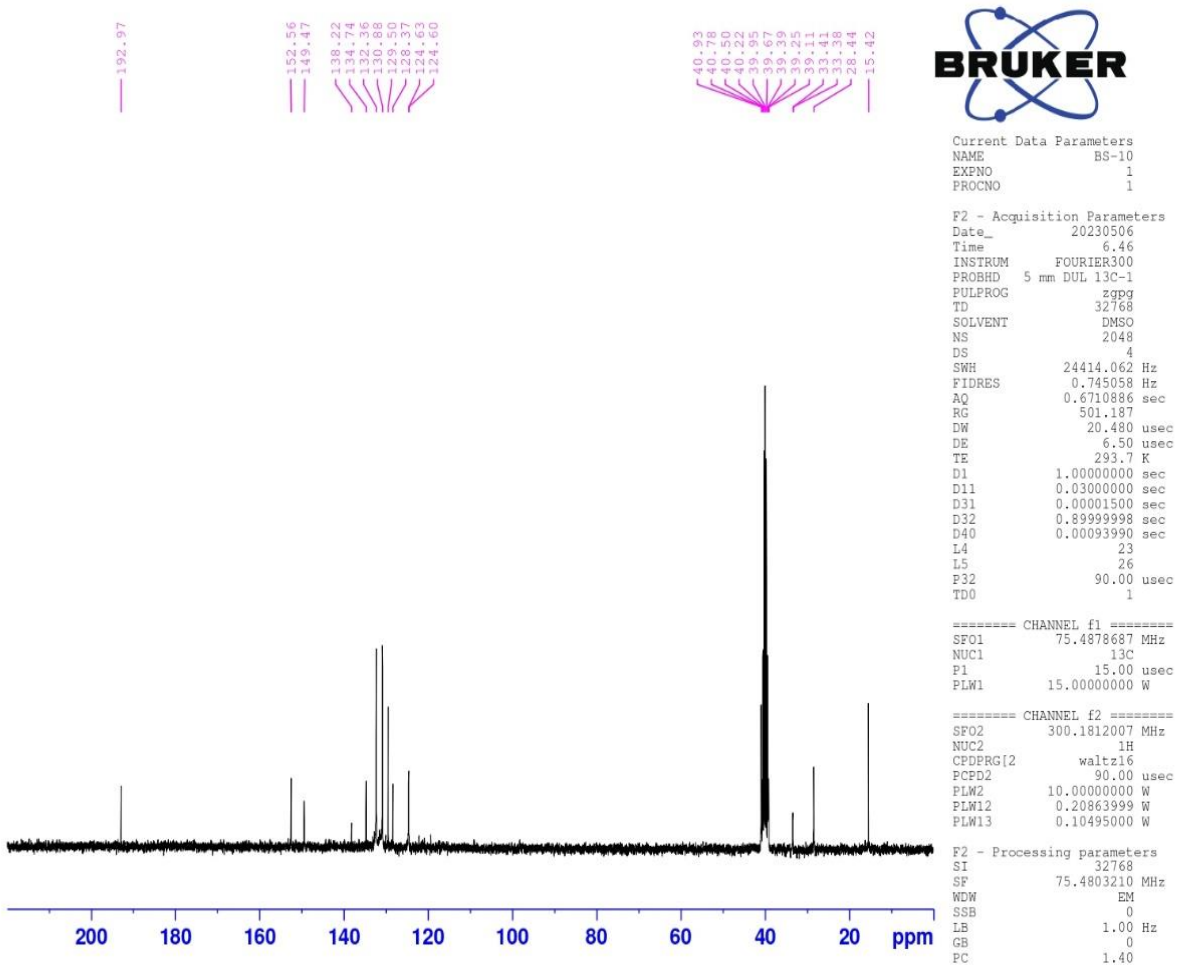
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ hesaplanan $C_{17}H_{18}N_5S_2OBr$: 452.0224; bulunan: 452.0209.

^{1}H-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 300 MHz): δ = 1.29 (3H, t, *J*=7.2 Hz, -CH_3), 3.43 (3H, s, -CH_3), 4.00 (2H, q, *J*=7.2 Hz, -CH_2-), 4.32 (2H, s, -CH_2-), 4.90 (2H, s, -CH_2-), 6.95 (1H, d, *J*=1.1 Hz, imidazol), 7.26 (1H, d, *J*=1.0 Hz, imidazol), 7.77 (2H, d, *J*=8.6 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 7.94 (2H, d, *J*=8.6 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen)

^{13}C-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 75 MHz): δ = 15.42, 28.44, 33.38, 33.41, 124.60, 124.63, 128.37, 129.50, 130.88, 132.36, 134.74, 138.22, 149.48, 152.56, 192.97.



Şekil 5.22. *^{1}H-NMR spektrumu* ***(5f)***



Şekil 5.23. *^{13}C-NMR spektrumu **(5f)***

Formula Predictor Report - BS-10_112.lcd

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BS-10_112.lcd

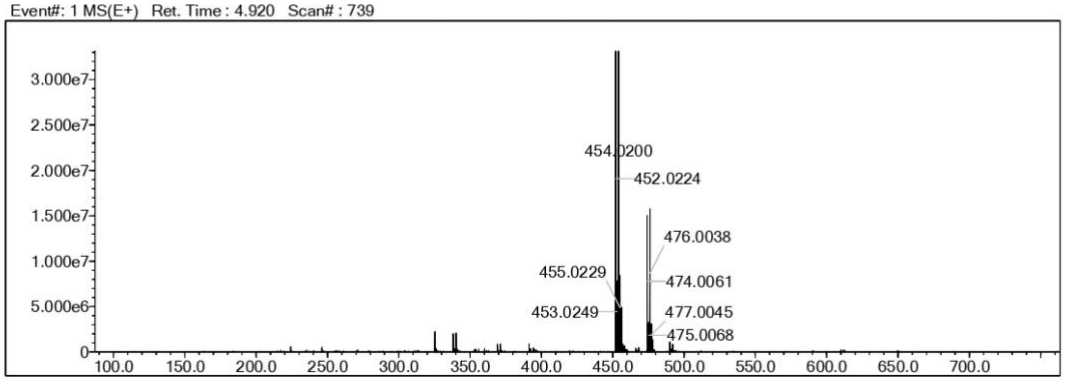
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	1	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
HC Ratio: unlimited
Max Isotopes: 3
MSn Iso RI (%): 10.00

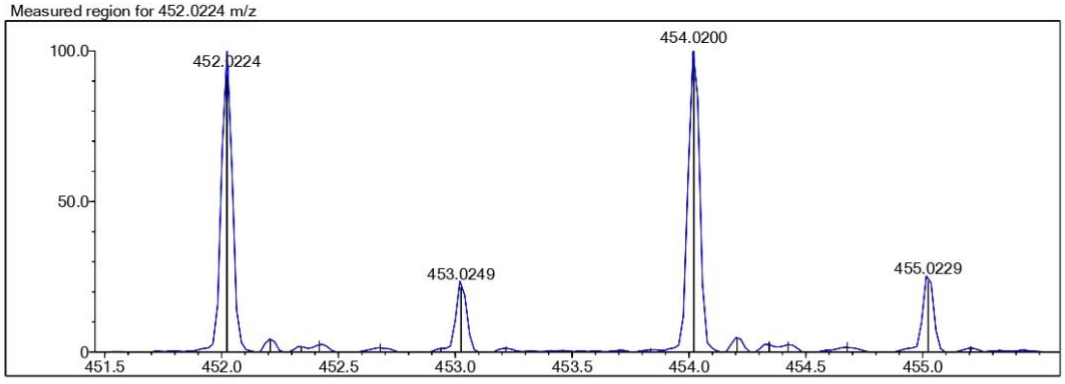
DBE Range: 5.0 - 30.0
Apply N Rule: yes
Isotope RI (%): 1.00
MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
Use MSn Info: yes
Isotope Res: 9000
Max Results: 50

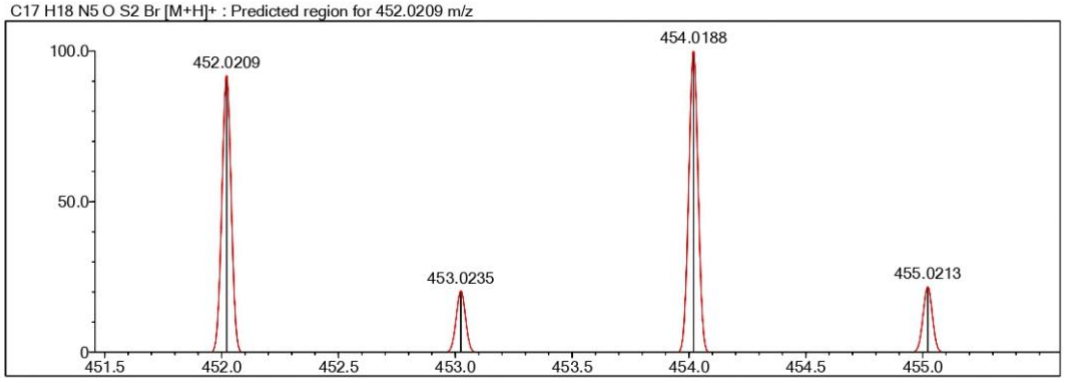
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.920 Scan# : 739



Measured region for 452.0224 m/z



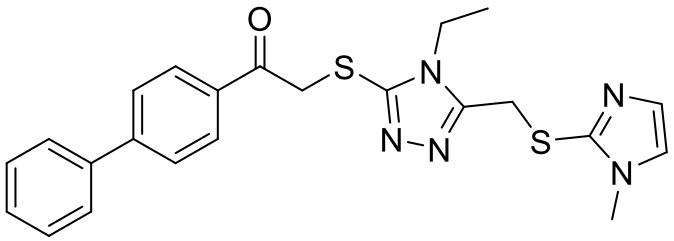
C17 H18 N5 O S2 Br [M+H]+ : Predicted region for 452.0209 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.82	C17 H18 N5 O S2 Br	[M+H]+	452.0224	452.0209	1.5	3.32	86.86	11.0

Şekil 5.24. *HRMS spektrumu* ***(5f)***

5.1.7. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-fenil-fenil)-etan-1-on (5g) (Şekil 5.25)



Şekil 5.25. *2-((4-Etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(4-fenil-fenil)-etan-1-on* ***(5g)***

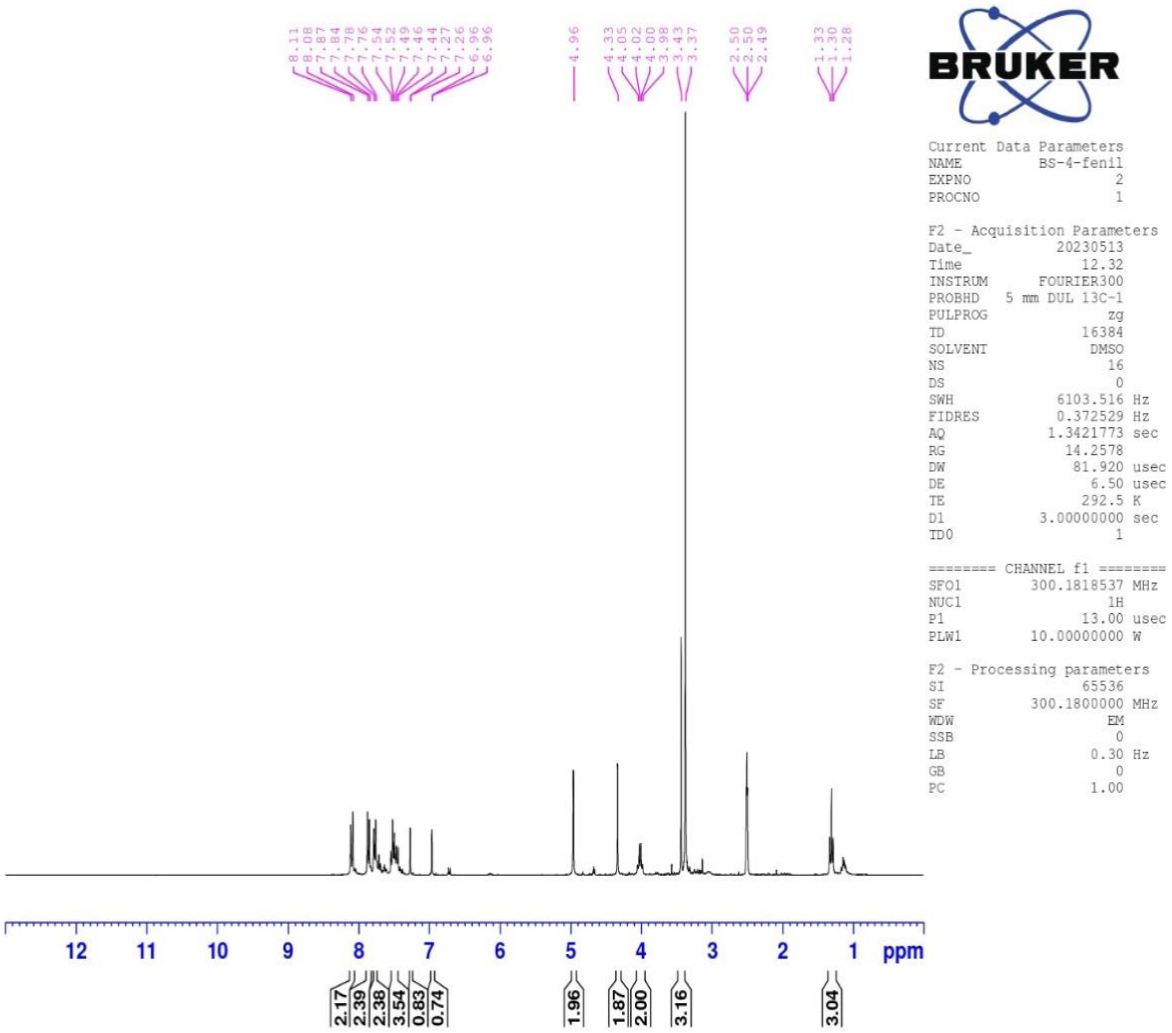
Verim: %89.

E.N.: 75.9-77.3 ^{o}C.

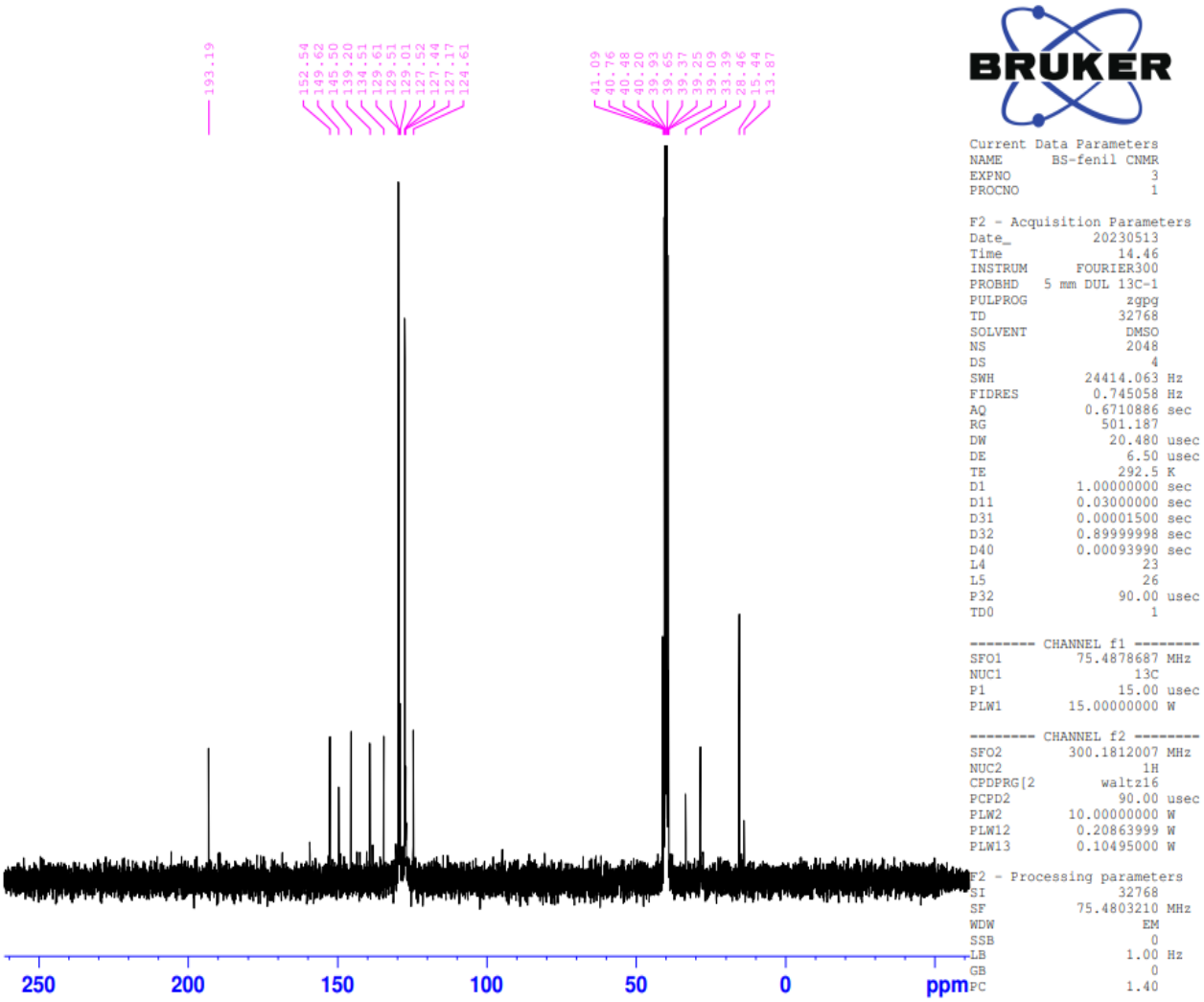
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ hesaplanan $C_{23}H_{23}N_5OS_2$: 450.1426; bulunan: 450.1417.

^{1}H-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 300 MHz): δ = 1.30 (3H, t, *J*=7.2 Hz, -CH_3), 3.43 (3H, s, -CH_3), 4.01 (2H, q, *J*=7.3 Hz, -CH_2-), 4.33 (2H, s, -CH_2-), 4.96 (2H, s, -CH_2-), 6.96 (1H, d, *J*=1.1 Hz, imidazol), 7.26 (1H, d, *J*=1.1 Hz, imidazol), 7.52 (3H, t, *J*=6.7 Hz, Monosübstitüebenzen), 7.77 (2H, d, *J*=7.1 Hz, Monosübstitüebenzen), 7.86 (2H, d, *J*=8.43 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen), 8.09 (2H, d, *J*=8.46 Hz, 1,4-Disübstitüebenzen)

^{13}C-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 75 MHz): δ = 13.87, 15.44, 28.46, 33.39, 124.61, 127.17, 127.44, 127.52, 129.01, 129.51, 129.61, 134.51 139.20, 145.50, 149.62, 152.54, 193.19.



Şekil 5.26. *[1]H-NMR spektrumu **(5g)***



Şekil 5.27. *^{13}C-NMR spektrumu* ***(5g)***

Formula Predictor Report - BS-FENIL_140.lcd

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BS-FENIL_140.lcd

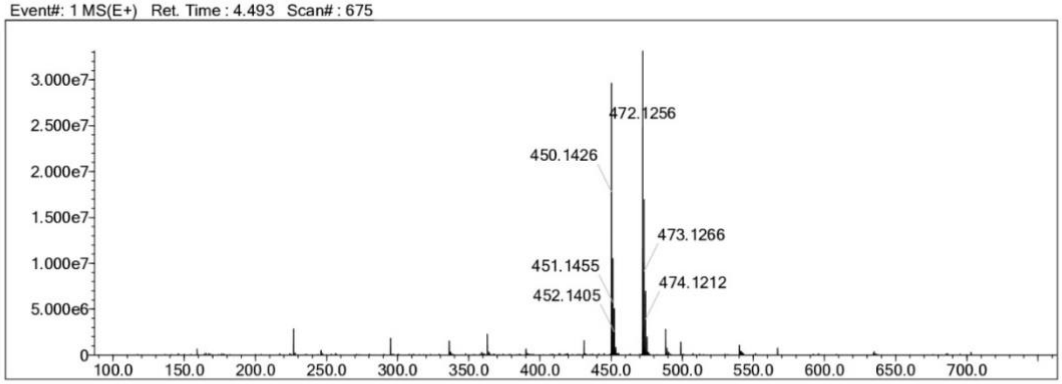
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	6	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
HC Ratio: unlimited
Max Isotopes: 3
MSn Iso RI (%): 10.00

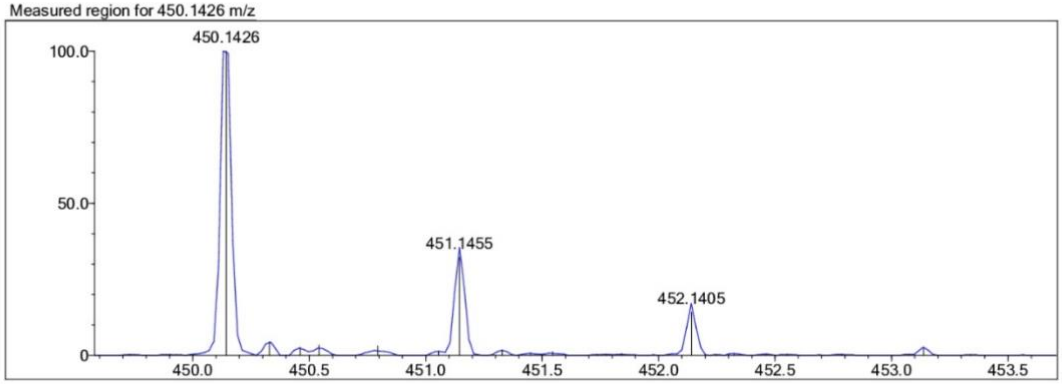
DBE Range: 5.0 - 30.0
Apply N Rule: yes
Isotope RI (%): 1.00
MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
Use MSn Info: yes
Isotope Res: 9000
Max Results: 50

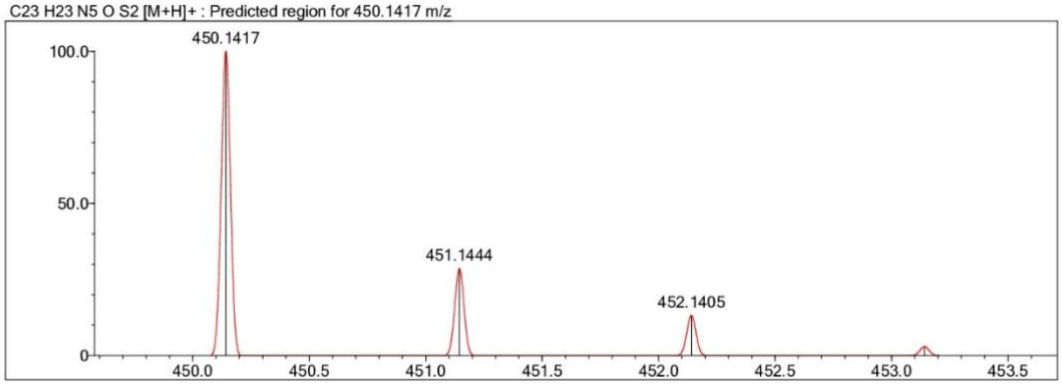
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.493 Scan# : 675



Measured region for 450.1426 m/z



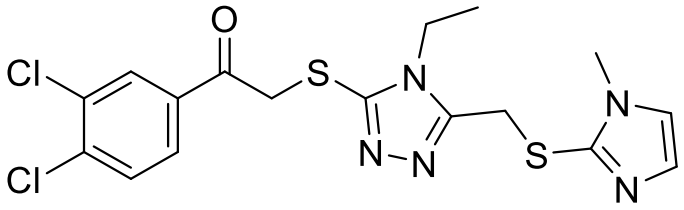
C23 H23 N5 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 450.1417 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	83.65	C23 H23 N5 O S2	[M+H]+	450.1426	450.1417	0.9	2.00	85.80	15.0

Şekil 5.28. *HRMS spektrumu* ***(5g)***

5.1.8. 2-((4-Etil-5-(((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(3,4-diklorofenil)-etan-1-on (5h) (Şekil 5.29)



Şekil 5.29. *2-((4-Etil-5-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(3,4-diklorofenil)-etan-1-on* ***(5h)***

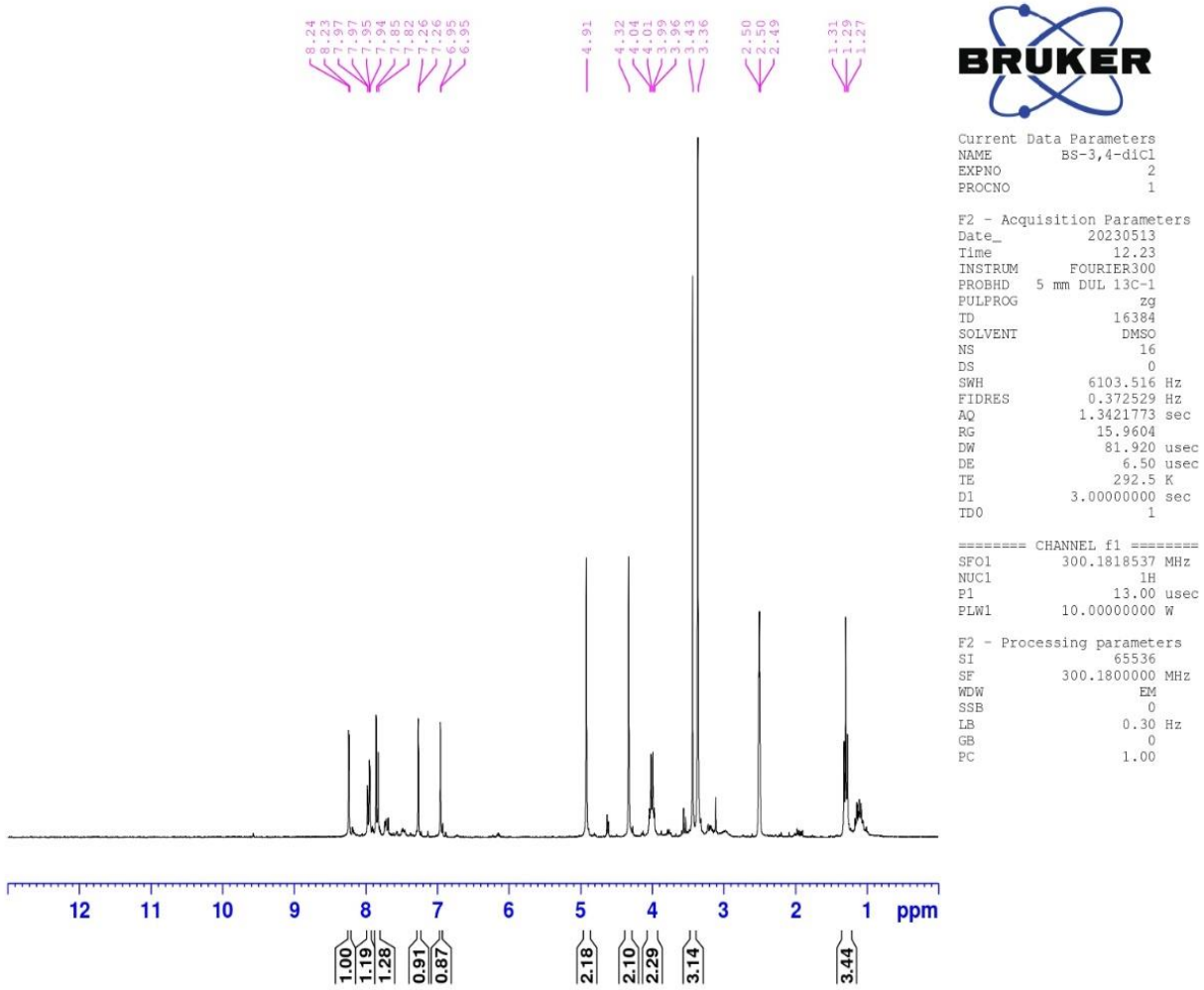
Verim: %82.

E.N.: 75.9-77.3 ^{o}C.

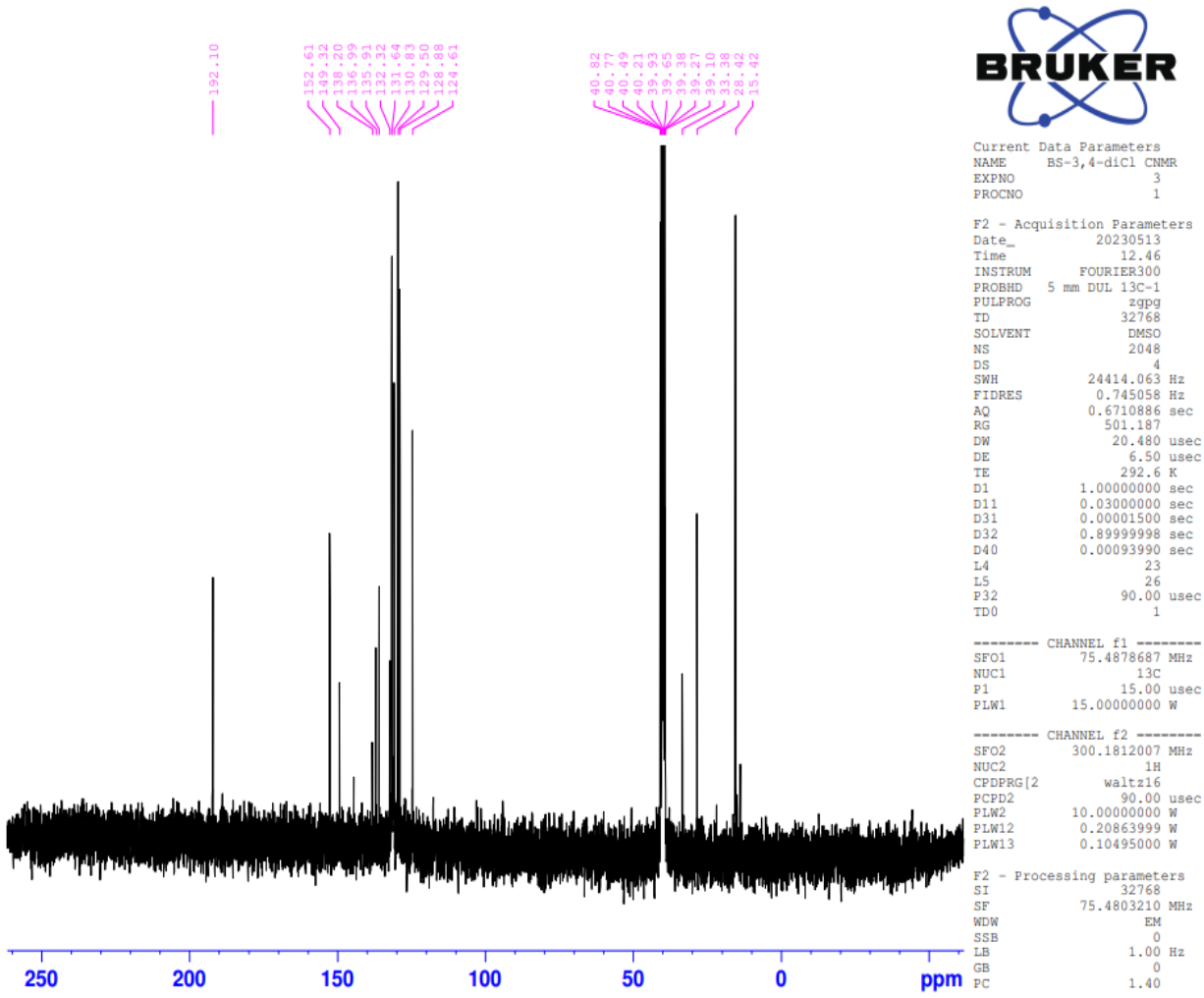
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ hesaplanan $C_{17}H_{17}N_5OS_2CI_2$: 442.0327; bulunan: 442.0324.

^{1}H-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 300 MHz): δ = 1.29 (3H, t, *J*=7.2 Hz, -CH_3), 3.43 (3H, s, -CH_3), 4.00 (2H, q, *J*=7.2 Hz, -CH_2-), 4.32 (2H, s, -CH_2-), 4.91 (2H, s, -CH_2-), 6.95 (1H, d, *J*=1.1 Hz, imidazol), 7.26 (1H, d, *J*=1.0 Hz, imidazol), 7.85 (1H, s, 1,3,4-Trisübstitüebenzen), 7.96 (1H, d, *J*=7.9 Hz, 1,3,4-Trisübstitüebenzen), 8.23 (1H, d, *J*=1.9 Hz, 1,3,4-Trisübstitüebenzen)

^{13}C-NMR (Dimetilsülfoksit-*dötoro*, 75 MHz): δ = 15.42, 28.42, 33.38, 124.61, 128.88, 129.50, 130.83, 131.64, 132.32, 135.91, 136.99, 138.20, 149.32, 152.61, 192.10.



Şekil 5.30. *^{1}H-NMR spektrumu **(5h)***



Şekil 5.31. *^{13}C-NMR spektrumu* ***(5h)***

Formula Predictor Report - BS-3,4-DICI_141.lcd

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BS-3,4-DICI_141.lcd

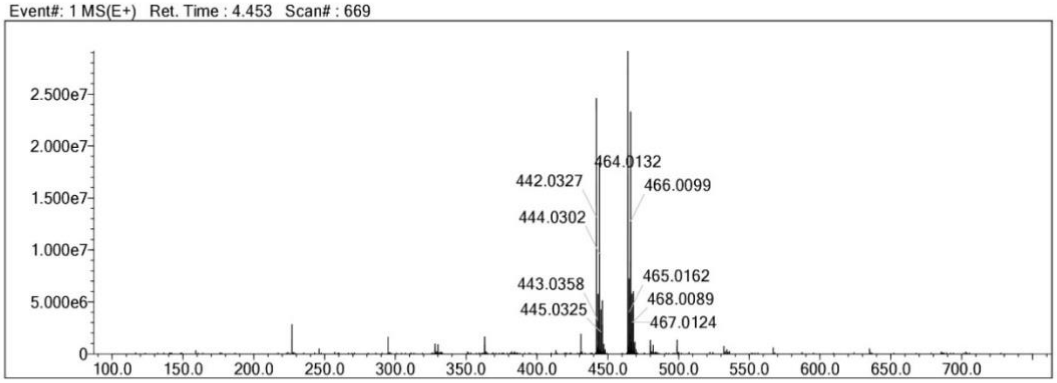
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	6	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
HC Ratio: unlimited
Max Isotopes: 3
MSn Iso RI (%): 10.00

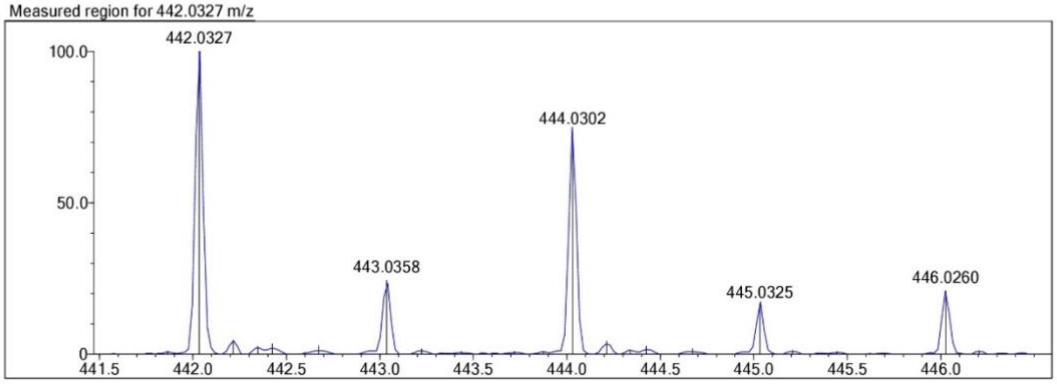
DBE Range: 5.0 - 30.0
Apply N Rule: yes
Isotope RI (%): 1.00
MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
Use MSn Info: yes
Isotope Res: 9000
Max Results: 50

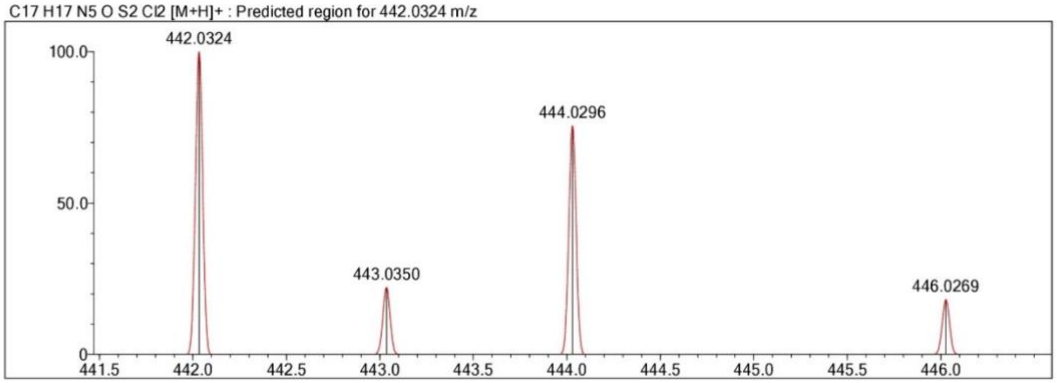
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.453 Scan# : 669



Measured region for 442.0327 m/z



C17 H17 N5 O S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 442.0324 m/z

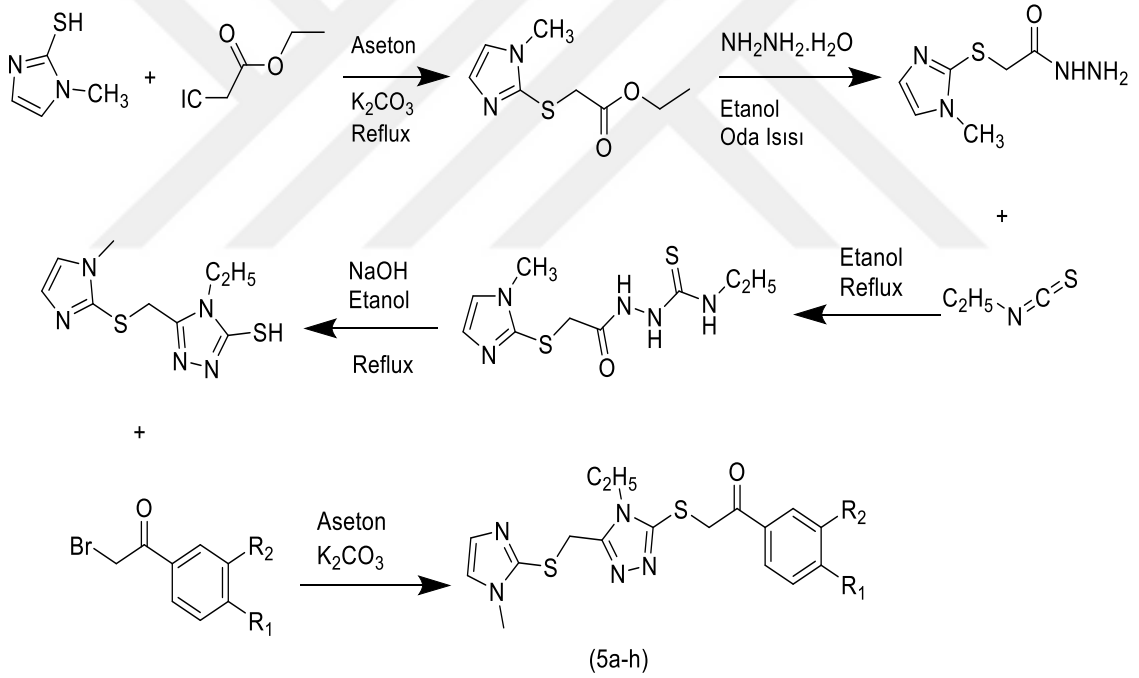


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	89.15	C17 H17 N5 O S2 Cl2	[M+H]+	442.0327	442.0324	0.3	0.68	89.15	11.0

Şekil 5.32. *HRMS spektrumu* ***(5h)***

5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yürütülen tez kapsamında 8 adet yeni imidazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi birbirini izleyen 5 basamaklı reaksiyonlarla ilerlemiştir. İlk olarak imidazol türevi ile etil 2-kloroasetat reaksiyona sokulup ester türevi bileşik (**1**) elde edilmiştir. Sonrasında elde edilen madde hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak hidrazit türevi bileşik (**2**) elde edilmiştir. Üçüncü basamakta elde edilen bileşik (**2)** etilizotiyosiyanat ile reaksiyona sokularak tiyoüre türevi bileşik (**3**) elde edilmiştir. Dördüncü basamakta elde edilen tiyoüre (**3**) sodyum hidroksitli ortamda kaynatılarak triazol halkası kapanmıştır. Son olarak elde edilen madde uygun 2-bromoasetofenon türevleri ile reaksiyona sokularak yeni imidazol türevi bileşikler elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır (Şekil 5.33) (Tablo 5.1).



Şekil 5.33. *İmidazol türevi antifungal bileşik sentezi*

Tablo 5.1. *Elde edilen bileşikler (**5a-5h**)*

Bileşik	R_1	R_2
5a	Metil	-H
5b	Metoksi	-H
5c	Siyano	-H
5d	Nitro	-H
5e	Klor	-H
5f	Brom	-H
5g	Fenil	-H
5h	Klor	Klor

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentez çalışmaları sonucunda 8 adet yeni imidazol türevi bileşik elde edilmiştir. Bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için spektroskopik yöntemlere başvurulmuştur. Bu amaçla HRMS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR teknikleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar tahmin edildiği gibidir. Tez kapsamında tüm bileşiklerin analiz sonuçları ve raporları sunulmuştur.

5.3.1. ^{1}H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin alifatik ve aromatik protonları beklenildiği şekilde gözlenmiştir. Bileşiklerin genel yapıları incelendiğinde ortak olarak imidazol ve imidazole bağlı metil, triazol ve triazol yapısına bağlı etil grubu, 2 tane metilen grubu ve 1,4-disübstitüe benzen (**5h hariç**) ile bulunmaktadır.

Bileşiklerin hepsinde ortak yapı olarak bulunan imidazol halka yapısı incelendiğinde 6.95-6.99 ppm arasında 1 protonluk dublet pik J=1.1-1.2 Hz ve 7.26-7.29 ppm arasında 1 protonluk dublet pik J=1.0-1.2 Hz olarak gözlenmiştir.

Bileşiklerin hepsinde ortak yapı olarak bulunan imidazol halkasına bağlı metil grubu incelendiğinde 3.42-3.44 ppm arasında 3 protonluk singlet pik olarak gözlenmiştir.

Yine bileşiklerin hepsinde ortak yapı olan metilen grupları incelendiğinde bileşikler **5a-5h** için 4.32-4.33 ppm arasında 2 protonluk singlet pik ve 4.86-4.98 ppm arasında 2 protonluk singlet pik olarak gözlenmiştir.

Triazole bağlı etil grubu incelendiğinde bileşikler **5a-5h** için 1.29-1.30 ppm arasında 3 protonluk triplet pik *J*=7.1-7.2 Hz ve 4.00-4.01 ppm arasında 2 protonluk quartet pik *J*=7.02-7.26 Hz olarak gözlenmiştir.

5a-5g arasındaki bileşiklerinde ortak yapı olan 1,4-disübstitüe benzen yapısı incelendiğinde 7.07-8.23 ppm arasında 2 protonluk dublet pik *J*=8.0-8.9 Hz ve 7.91-8.36 ppm arasında 2 protonluk dublet pik *J*=8.2-8.9 Hz olarak gözlenmiştir.

Ortak yapılar dışında bileşiklerde ayrı olarak bulunan gruplar incelendiğinde **5b** bileşiğinde 3.85 ppm değerinde 3 protonluk singlet pik gözlenmiştir.

Ortak yapılar dışında bileşiklerde ayrı olarak bulunan gruplar incelendiğinde **5a** bileşiğinde 3 protonluk 2.38 ppm singlet pik gözlenmiştir.

Ortak yapılar dışında bileşiklerde ayrı olarak bulunan gruplar incelendiğinde **5h** bileşiğinde 1,2,4-trisübstitüe benzen yapısı incelendiğinde 7.85 ppm 1 protonluk singlet pik, 7.96 ppm 1 protonluk dublet pik *J*=7.9 Hz ve 8.23 ppm 1 protonluk dublet pik *J*=1.9 Hz değerleri gözlenmiştir.

Ortak yapılar dışında bileşiklerde ayrı olarak bulunan gruplar incelendiğinde **5g** bileşiğinde 1,4-disübtitüe benzene bağlı fenil halkası 7.52 ppm 3 protonluk triplet pik *J*=6.9 Hz, 7.77 ppm 2 protonluk dublet pik *J*=7.1 Hz; 1,4-disübstitüe benzen halkası ise 7.86 ppm 2 protonluk dublet pik *J*=8.4 Hz ve 8.09 ppm 2 protonluk dublet pik *J*=8.5 Hz değerleri gözlenmiştir.

5.3.2. ^{13}C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin ^{13}C-NMR verileri incelendiğinde yapıdaki alifatik ve aromatik karbonların beklenildiği gibi pikler verdiği görülmüştür. C=O grubuna ait pikler 191.93-193.26 ppm arasında gözlenmiştir. Bunun haricinde kalan alifatik karbonlara ait pikler 15.42-56.12 ppm arasında gözlenirken; aromatik karbonlara ait pikler ise 114.50-152.59 ppm arasında gözlenmiştir.

5.3.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentez edilen bileşiklerin kütle spektrumları yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi cihazında, elektron sprey iyonizasyon tekniği ile pozitif modda incelenmiştir ve elde edilen kütleler teorik kütlelere en fazla 5 ppm uzaklıkta aranmıştır ve sonuçlar uyumlu olarak elde edilmiştir.

5.4. Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Tez kapsamında 8 adet yeni imidazol türevi bileşik sentezlenmiş ve yapı tayini ile yapıları aydınlatılmıştır. Elde edilen bu bileşiklerin 14α-demetilaz enzimine karşı inhibitör etkinlikleri incelenmiştir. Elde edilen **5a-h** bileşikleri, EUCAST protokolüne göre *C. albicans* (ATCC 24433), *C. parapsilosis* (ATCC 22019), *C. krusei* (ATCC 6258) ve *C. glabrata*'ya (ATCC 90030) karşı antikandidal aktivite açısından değerlendirildi [101]. Nihai bileşiklerin minimum inhibe edici konsantrasyonları (MIC_{50}) florometrik ölçümlerle [102-105] kaydedildi. Aktivite testlerinde referans ilaç olarak ketokonazol ve flukonazol kullanıldı. Sentezlenen bileşikler ve standart ilaçlar 1000, 500, 250, 125, 62.50, 31.25, 15.63, 7.82, 3.91, 1.96, 0.98 ve 0.49 µg/mL konsantrasyonlarında hazırlandı. Antifungal aktivite sonuçları **Tablo 5.2**'de sunulmaktadır.

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde sentezlenen yeni bileşiklerden **5d, 5e, 5f** ve **5h**'nin 14α-demetilaz enzim aktif yöresine etkileşimi gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antikandidal aktivite sonuçları incelendiğinde *C. albicans, C. parapsilosis* ve *C. krusei* türlerine karşı önemli bir aktivite profili gözlenmiştir.

C. albicans türüne karşı **5d**, **5e, 5f** ve **5h** sırasıyla 0.98 µg/mL, 0.98 µg/mL, 1.96 µg/mL ve 1.96 µg/mL konsantrasyonlarında MIC_{50} değerleri gözlenmiştir. Özellikle **5d** ve **5e** bileşikleri referans ilaç olarak kullanılan ketokonazol ve flukanazol ile aynı MIC_{50} değerini göstermiştir.

C. parapsilosis türüne karşı **5d**, **5e** ve **5h** bileşiklerinin MIC_{50} değerleri 0.98 µg/mL konsantrasyonu şeklinde gözlenmiştir. Özellikle **5d**, **5e** ve **5h** bileşikleri referans ilaç olarak kullanılan ketokonazol ve flukonazol ile aynı MIC_{50} değerlerini göstermişlerdir.

C. krusei türüne karşı **5d** ve **5e** sırasıyla 0.98 µg/mL ve 1.96 µg/mL konsantrasyonların da MIC_{50} değerleri gözlenmiştir. Özellikle **5d** bileşiği referans ilaç olarak kullanılan ketokonazol ile aynı MIC_{50} değerlerini göstermiştir. **5e** bileşiği ise referans ilaç olarak kullanılan flukonazol ile aynı MIC_{50} değerlerini göstermiştir.

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde aktivite sonuçlarına göre 0.98 µg/mL bulunan **5d**, **5e** ve **5h** bileşikleri enzim aktif bölgesi yerleşmeleri incelenmek üzere *in silico* çalışmalara alınmıştır.

Tablo 5.2. *Elde edilen bileşiklerin (**5a-h**) MIC_{50} (μg/mL) değerleri*

Compounds	*C. albicans*	*C. parapsilosis*	*C. krusei*	*C. glabrata*
5a	125	500	15.63	500
5b	62.50	7.82	7.82	125
5c	500	125	15.63	62.50
5d	**0.98**	**0.98**	**0.98**	7.82
5e	**0.98**	**0.98**	**1.96**	15.63
5f	**1.96**	3.91	7.82	125
5g	3.91	15.63	3.91	62.50
5h	**1.96**	**0.98**	3.91	125
Ketoconazole	0.98	0.98	0.98	1.96
Fluconazole	0.98	0.98	1.96	1.96

5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

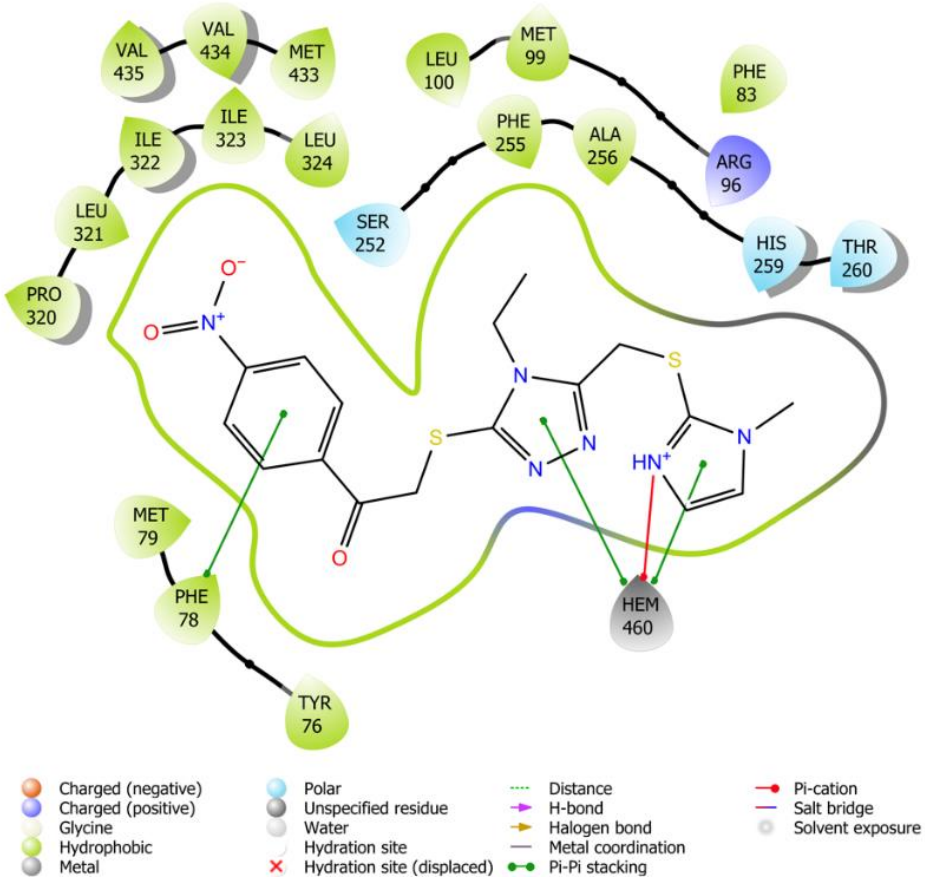
Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen, 14α-demetilaz enzimi üzerine inhibisyon aktivitesi en yüksek bulunan bileşikler **5d, 5e** ve **5h**'nin moleküler modelleme çalışmaları 14α-demetilaz (PDB: 1EA1) [106] enziminin kristali kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Doking çalışmaları *Schrödinger Suite 2020 Update 2* [107] programı kullanılarak standart prosedürler ile gerçekleştirilmiştir. *LigPrep 3.8* [108], *Glide 7.1* [109] ara yüzleri kullanılarak single precision (SP) ile docking işlemi gerçekleştirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda 14α-demetilaz enzimi ile HEM460 ligandının (PDB ID: 1EA1) daha önce etkileşim alanı ortaya konmuş, A: Arg96, A: Tpf470, A: Leu100, A: Leu152, A: Leu105, A: Ala256, A: Gly396, A: Hoh2090, A: Phe399, A: Thr264, A: Ala400, A: Thr260, A: Pro320, A: Leu315, A: Pro386, A: Phe387, A: Leu324, A: Arg326, A: Hoh2173, A: Hoh2175, A: Tyr76, A: Arg95, A: Hıs392, A: Gln72, A: Cys394, A: Val395, A: Leu321 kalıntılarının etkileşim açısından önemli olduğu vurgulanmıştır [101].

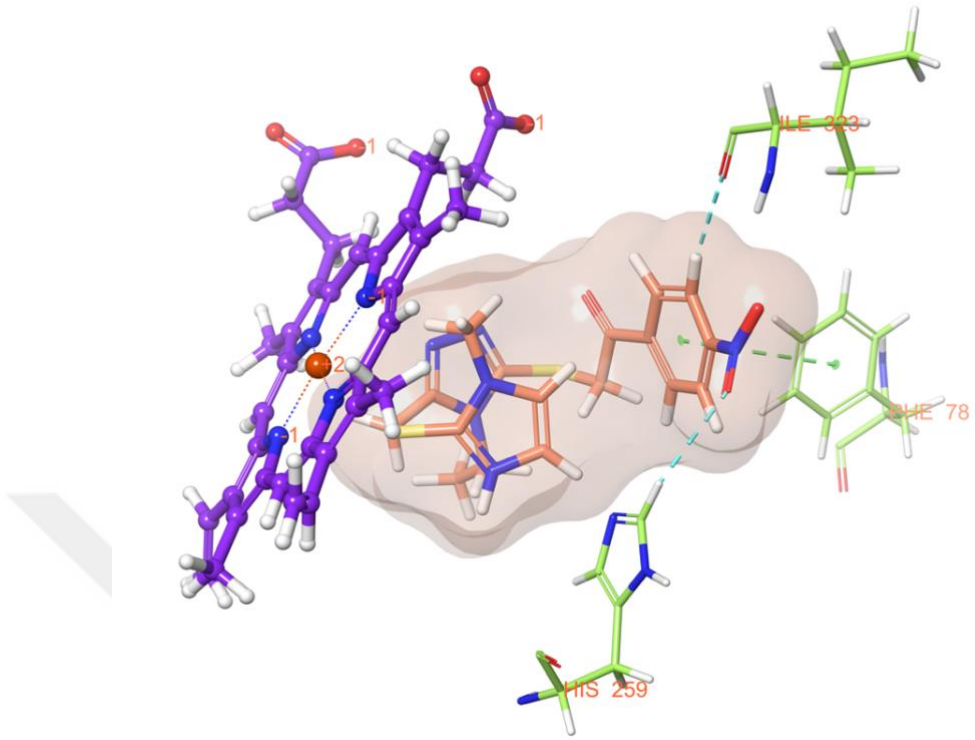
Yapılan çalışmada imidazol türevi **5d**'nin 14α-demetilaz enzimi ile HEM460 ligandının Tyr76, Phe78, Met79, Phe83, Arg96, Met99, Leu100, Ser252, Phe255, Ala256, Hıs259, Thr260, Pro320, Leu321, Ile322, Ile323, Leu324, Met433, Val434,

Val435, HEM460 ile etkileştiği tespit edilmiştir. Bir diğer aktif türev olan bileşik **5e** ise 14α-demetilaz enzimi ile HEM460 ligandının Tyr76, Phe78, Met79, Phe83, Arg96, Met99, Leu100, Ser252, Phe255, Ala256, Hıs259, Thr260, Pro320, Leu321, Ile322, Ile323, Leu324, Met433, Val434, Val435, HEM460 ile etkileştiği tespit edilmiştir. Bir diğer etkili türev olan bileşik **5h** ise 14α-demetilaz enzimi ile HEM460 ligandının Gln72, Tyr76, Phe78, Met79, Phe83, Arg96, Phe255, Ala256, Hıp258, Hıs259, Thr260, Pro320, Leu321, Ile322, Ile323, Leu324, Met325, Met433, Val434, Val435, HEM460 ile etkileştiği tespit edilmiştir.

Şekil 5.34. ve **Şekil 5.35.** incelendiğinde **5d**'nin 14α-demetilaz enzim aktif yöresi ile etkileşimi görülmektedir. İmidazol halkası ile HEM460 arasında bir adet π-π etkileşimi ve bir adet π-katyon etkileşimi gözlenmektedir. Triazol halkası ile HEM460 arasında bir adet π-π etkileşimi gözlenmektedir. Bileşik **5d**'nin fenil halkası ile Phe78 aminoasidi arasında bir adet π-π etkileşimi gözlenmektedir. İmidazol halkası ile Hıs259 arasında aromatik hidrojen bağı gözlenmektedir. Son olarak ise bileşik **5d**'nin fenil halkası ile Ile323 arasında aromatik hidrojen bağı gözlenmektedir.

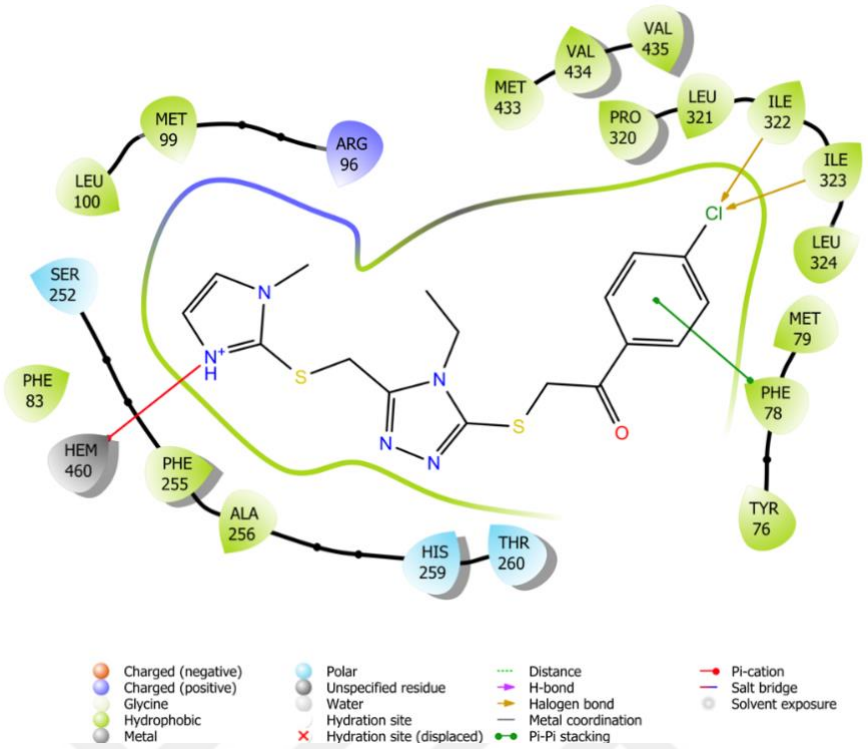


Şekil 5.34. *Bileşik **5d**'nin iki boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif yöresiyle etkileşimi.*

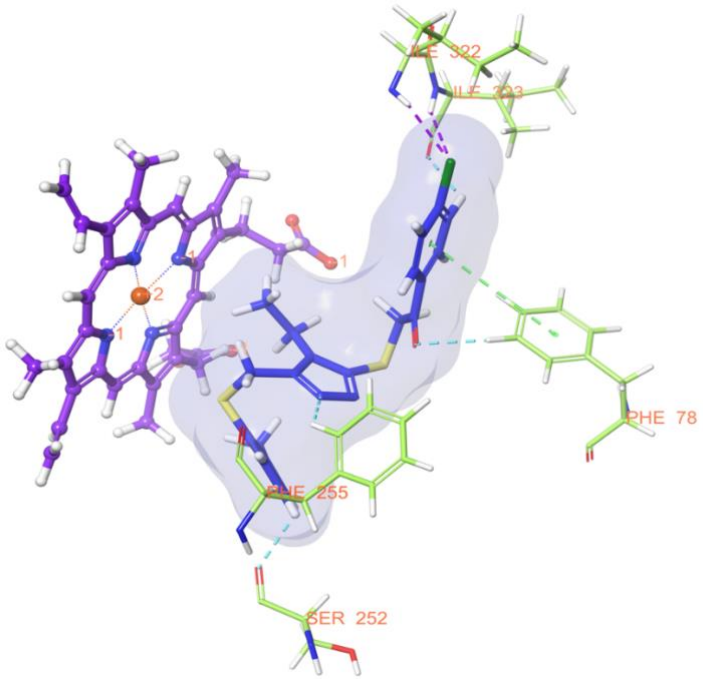


Şekil 5.35. *Bileşik **5d**'nin üç boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif bölgesiyle etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler yeşil renkli, bileşik **5d** ise turuncu renkli gösterilmiştir).*

Şekil 5.36. ve **Şekil 5.37.** incelendiğinde **5e**'nin 14α-demetilaz enzim aktif yöresi ile etkileşimi görülmektedir. İmidazol halkası ile HEM460 arasında bir adet π-katyon etkileşimi gözlenmektedir. İmidazol halkası ile Ser252 arasında aromatik hidrojen bağı gözlenmektedir. Bileşik **5e**'nin fenil halkası ile Phe78 aminoasidi arasında bir adet π-π etkileşimi gözlenmektedir. Bileşik **5e**'nin fenile bağlı klor ile Ile322 ve Ile323 aminoasitleri arasında halojen bağı gözlenmektedir. Son olarak ise bileşik **5e**'nin fenil halkası ile Phe78 arasında aromatik hidrojen bağı gözlenmektedir.

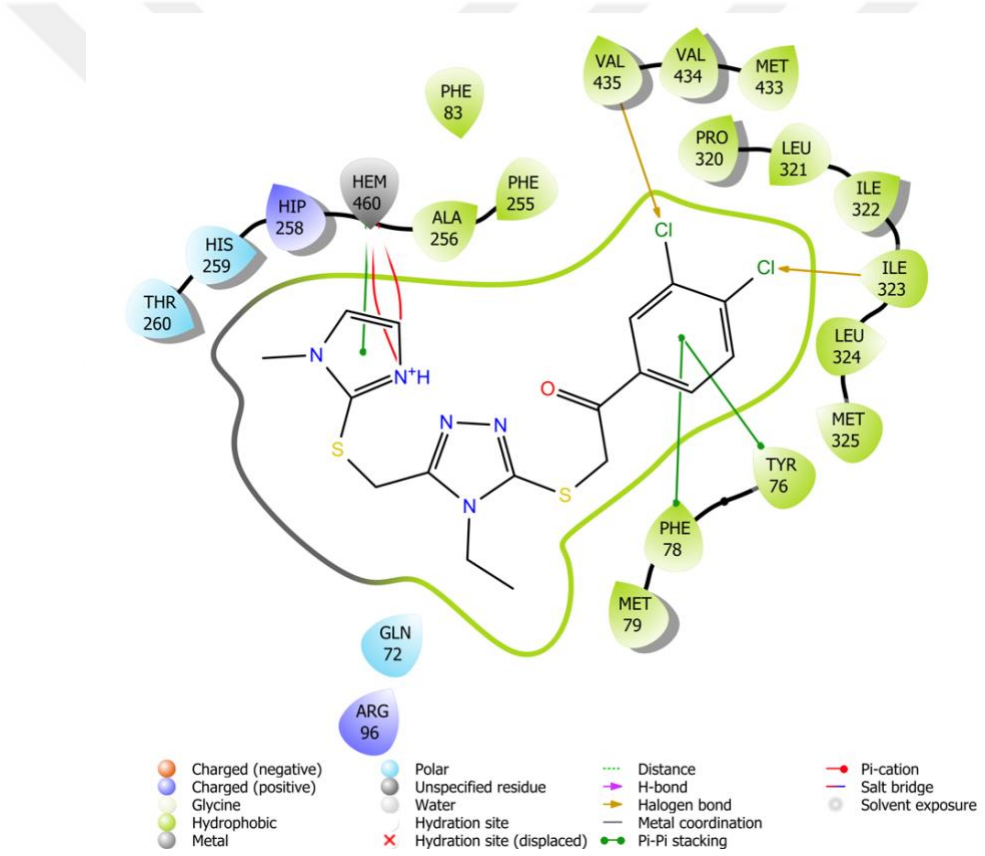


Şekil 5.36. *Bileşik **5e**'nin iki boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif yöresiyle etkileşimi.*

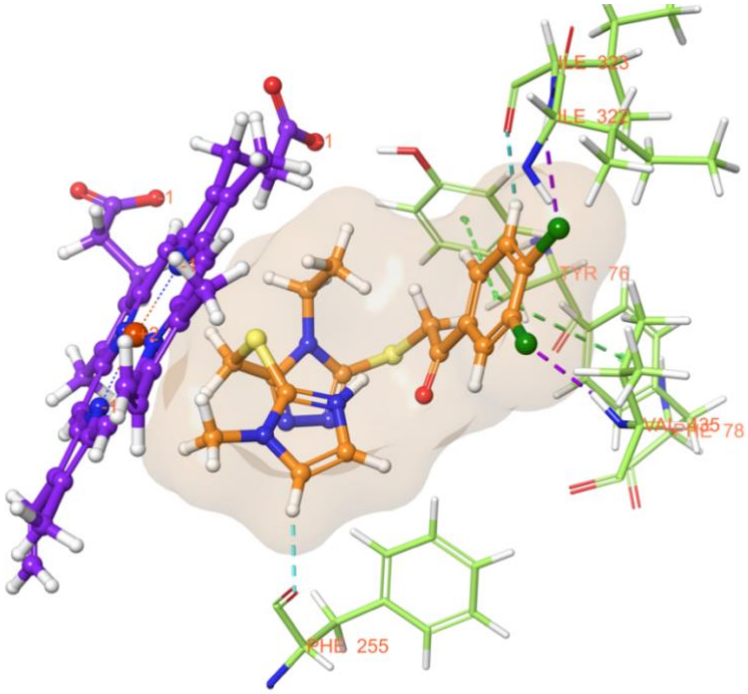


Şekil 5.37. *Bileşik **5e**'nin üç boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif bölgesiyle etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler yeşil renkli, bileşik **5e** ise mavi renkli gösterilmiştir).*

Şekil 5.38. ve **Şekil 5.39.** incelendiğinde **5h**'nin 14α-demetilaz enzim aktif yöresi ile etkileşimi görülmektedir. İmidazol halkası ile HEM460 arasında bir adet π- π etkileşimi ve iki adet π-katyon etkileşimi gözlenmektedir. İmidazol halkası ile Phe255 arasında aromatik hidrojen bağı gözlenmektedir. Bileşik **5h**'nin fenil halkası ile Phe78 ve Tyr76 aminoasitleri arasında birer adet π-π etkileşimi oluşturmaktadır. Bileşik **5h**'nin fenile bağlı üçüncü konumdaki klor ile Val435 aminoasidi arasında bir adet halojen bağı ve fenile bağlı dördüncü konumdaki klor ile Ile323 aminoasidi arasında bir adet halojen bağı gözlenmektedir. Son olarak ise bileşik **5h**'nin fenil halkası ile Ile323 arasında aromatik hidrojen bağı gözlenmektedir.



Şekil 5.38. *Bileşik **5h**'nin iki boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif yöresiyle etkileşimi.*



Şekil 5.39. *Bileşik **5h**'nin üç boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif bölgesiyle etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler yeşil renkli, bileşik **5h** ise turuncu renkli gösterilmiştir).*

5.6. Moleküler Dinamik Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Bir ilaç-reseptör kompleksi için aktif bir bölgedeki bir ligandın zamana bağlı stabilitesini değerlendirmek için önemli bir hesaplama aracı olarak kabul edilen moleküler dinamik (MD) simülasyonları, bu çalışma kapsamında bileşikler **5d, 5e** ve **5h** için yapılmıştır [110]. Yerleştirme sonucundan belirlenen komplekslerin kararlılığını sağlamak için 100 ns boyunca MD simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Dinamik çalışmaları, desmond uygulamasını [111], 3 noktalı (TIP3P) bir su modeli ve ardından kompleksin enerji minimizasyonu [112] ile transfer edilebilir bir moleküller arası potansiyele sahip Schrödinger Suite'in standart kuvvet alanı (OPLS3e) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sistemin nötralizasyonu, tek değerli iyonların fizyolojik konsantrasyonunu simüle etmek için 0.15 M'lik bir nihai tuz konsantrasyonu sağlamak üzere Na^+ ve Cl^- iyonları kullanılarak sağlanmıştır [113]. Sabit sıcaklık (310.55 K) ve basınç (1.01325 bar), topluluk sınıfı olarak NPT (sabit sayıda parçacık, basınç ve sıcaklık) ile kullanılmıştır. Hareket denklemlerini bütünleştirmek için RESPA entegratörü [114] kullanılmıştır. Simülasyon sıcaklığını sabit tutmak için NH termostatları [115] kullanılmış ve basıncı kontrol etmek için MTK yöntemi [116] uygulanmıştır. Uzun

menzilli elektrostatik etkileşimler, pmE yöntemi [117] ile hesaplanmıştır. Van der Waals ve kısa menzilli elektrostatik etkileşimler için sınır 9.0 Å olarak ayarlanmıştır. Sistemin dengelenmesi, sistemi yavaşça gevşetmek için kullanılan bir dizi sınırlandırılmış minimizasyon ve moleküler dinamik simülasyonlarından oluşan Desmond'da sağlanan varsayılan protokolle gerçekleştirilmiştir. MD simülasyonu, yukarıdaki ayarlar kullanılarak ve sistem kurulumunun tamamlanmasının ardından gerçekleştirilmiştir. Rg (dönme yarıçapı), kök ortalama kare dalgalanma (RMSF) ve kök ortalama kare sapma (RMSD) değerleri Desmond uygulaması [111] tarafından hesaplandı.

MD simülasyon yöntemi, proteinlerin veya protein ligand komplekslerinin dinamik davranışını araştırmak için yaygın olarak kullanılır. Bu tez çalışması kapsamında, gelecek vaat eden molekül (**5d, 5e** ve **5h**) ile 14-α-demetilaz (PDB ID:1EA1) arasında oluşan kenetlenme kompleksinin stabilitesini değerlendirmek için, açık bir hidrasyon ortamında 100 ns MD simülasyon çalışması gerçekleştirilmiştir.

Şekil 5.40.'da, sonuçlar bileşik **5d** 14-α-demetilaz enzim kompleksi içindir. MD simülasyonu sırasında oluşturulan modelin kararlılığını ölçmek için RMSD ve RMSF parametreleri kullanılmıştır. Simülasyonlar sırasında modelin kararlılığını kontrol etmek için RMSD kullanılmıştır. Simülasyon süresinin bir fonksiyonu olarak RMSD çizimi, **Şekil 5.40A**'da sunulmuştur. RMSD değeri 1-3 arasında olmalıdır. Elde ettiğimiz grafik bu belirtilen değerler arasında (Max 2.0 Å) kaldığı için kararlılığımızın korunduğunu söylemek doğru olacaktır. 42. ns'ye kadar artış gösteren RMSD değeri 42. ns civarında sabitlenmiştir. Bu sabitlenme zamanında meydana gelen değişiklikler incelendiğinde (**Şekil 5.40D**) bileşik **5d** ile Phe83, Ala256, His259 ve Val434 aminoasitleri arasındaki etkileşimlerin başladığı görülmüştür. Dolayısıyla bu dört aminoasidin stabiliteye katkı sağladığı düşünülmektedir. 1EA1-**5d** kompleks proteini RMSD analizine göre, simüle edilen sistem oldukça etkili bir şekilde dengelenmiştir.

Bireysel amino asitlerin, MD simülasyon çalışması sırasında protein-ligand kompleksinin stabilitesinde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. RMSF parametresi, simülasyon süresi sırasında protein zinciri boyunca bireysel kalıntı dalgalanmasını ve konformasyonel değişiklikleri gözlemlemek için incelenebilir (**Şekil 5.40B**). α-sarmal bölgeleri, RMSF grafiğinde kırmızıdır; β-bantlı bölgeler mavi bir arka planla temsil edilir; beyaz arka plan döngü bölgesini temsil etmektedir. Protein α-sarmal

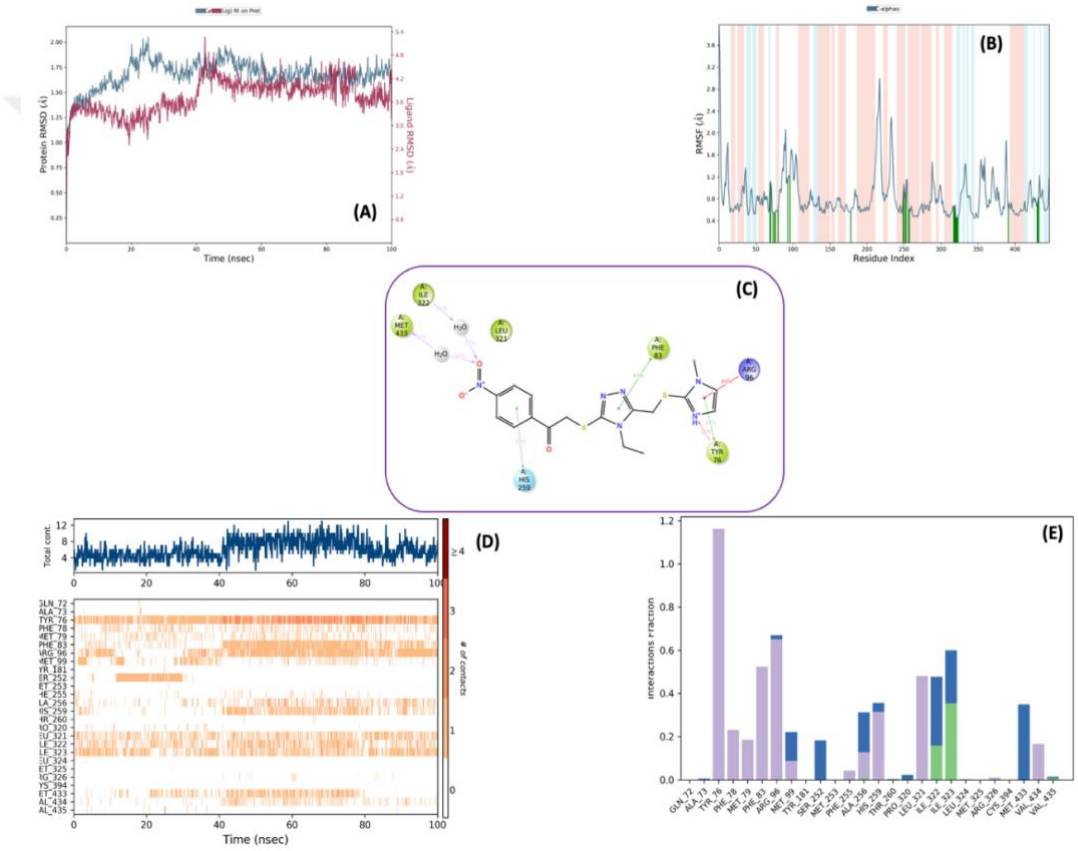
ve β-sarmal bölgeleri, proteinin ilmek bölgesine kıyasla daha serttir. Ve buradaki dalgalanmalar da daha az olmalıdır. Her bir protein zinciri ve ligand arasındaki temas eden kalıntıların katkısı, çizimin X ekseni üzerinde dikey yeşil çizgilerle gösterilmiştir.

RMSF raporuna göre, bileşik **5d**, 14-α-demetilaz proteininin 25 amino asidiyle etkileşim halindedir. Bu aminoasitler şu şekilde sıralanabilir: Asp71 (0.59 Å), Ala73 (1.12 Å), Tyr76 (0.53 Å), Phe78 (0.56 Å), Met79 (0.55 Å), Phe83 (0.62 Å), Arg96 (1.05 Å), Met99 (1.21 Å), Tyr181 (0.57 Å), Ile251 (0.49 Å), Met253 (1.07 Å), Phe255 (0.75 Å), Met254 (0.88 Å), His259 (0.61 Å), Thr260 (0.61 Å), Leu321 (0.68 Å), Ile322 (0.68 Å), Ile323 (0.48 Å), Leu324 (0.46 Å), Met325 (0.46 Å), Arg326 (0.46 Å), Arg393 (0.75 Å), Met433 (0.72 Å), Val434 (0.79 Å), Val435 (0.87 Å). 1EA1-**5d** kompleksinde, elde edilen RMSF grafiği dalgalanmalarında önemli bir değişiklik yoktur. Döngü bölgeleri dışında, çoğu kalıntının RMSF değerleri 0.87 Å'dan azdır ve bu durum kalıntı konformasyonunun simülasyon sırasında kararlı olduğunu gösterir. 1 Å üzerinde RMSF değerine sahip olan dört aminoasit bulunmaktadır. Bu aminoasitler Ala73, Arg96, Met99 ve Met253 olarak analiz edilmiştir. Fakat bu aminoasitlerde en fazla 1.21 Å RMSF değerine sahiplerdir.

MD Simulation videosu izlenerek 100 ns boyunca oluşturulan aromatik hidrojen bağları belirlendi. **5d** bileşiğinin Tyr76, Phe78, Ala256, His259, Pro320, Ile323 ve Met433 amino asitleri ile aromatik hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Bileşik **5d**'nin 1,4-Disübstitüebenzen halkası Pro320 aminoasidinin karbonil grubu ile, Ile323 aminoasidinin karbonil grubu ile ve son olarak Met433 aminoasidinin karbonil grubu ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik **5d**'nin nitro sübstitüenti Tyr76 aminoasidinin fenil halkası ile, Phe78 aminoasidinin fenil halkası ile ve son olarak His259 aminoasidinin imidazol halkası ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik **5d**'nin imidazol halkası Ala256 aminoasidinin karbonil grubu ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır.

Şekil 5.40C, 5.40D ve 5.40E bileşik **5d**'nin aktif bölgede aminoasitler ile etkileşimini göstermektedir. **Şekil 5.40C** ise enzim aktif bölgesinde %20 üzerinde etkileşim gösteren aminoasitleri sergilemektedir. **Şekil 5.40D** etkileşim sayısı ve kalıntı grafiğini sunmaktadır. Burada özellikle Tyr76, Leu321, Ile322 ve Ile323 ile bileşik **5d**'nin kesintisiz etkileşim içerisinde olduğu görülmektedir. Phe83, Arg96, His259 aminoasitleri

ile 40 ns civarında etkileşim başlamış ve büyük çoğunlukla kesintisiz devam etmiştir. Bu aminoasitlerin hepsi stabilitenin sağlanmasında rol oynamıştır. Özellikle 14-α-demetilaz enzim aktif bölgesi için önemli olan Tyr76, Phe83 ve His259 aminoasitleri ile yapılan kesintisiz etkileşim bileşiğin potansiyelini bir kez daha gözler önüne sermektedir. **Şekil 5.40E** simülasyon sırasında tortuya göre etkileşim fraksiyonlarını sunmaktadır (Mavi: su aracılı H-bağı; yeşil: H-bağı, pembe: iyonik etkileşim, mor: hidrofobik etkileşim). Burada da enzim aktif bölgesi için önemli olan aminoasitler ile etkileşimler net bir şekilde görülmektedir.



Şekil 5.40. *Bileşik* ***5d****-1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyon sonuçları*

Şekil 5.41'de sunulan sonuçlar bileşik **5e**-14-α-demetilaz enzim kompleksi içindir. MD simülasyonu sırasında oluşturulan modelin kararlılığını ölçmek için RMSD ve RMSF parametreleri kullanılmıştır. Simülasyonlar sırasında modelin kararlılığını kontrol etmek için RMSD kullanılmıştır. Simülasyon süresinin bir fonksiyonu olarak RMSD çizimi, **Şekil 5.41A**'da sunulmuştur. RMSD değeri 1-3 arasında olmalıdır. Elde ettiğimiz grafik bu belirtilen değerler arasında (Max 2.25 Å) kaldığı için kararlılığımızın

korunduğunu söylemek doğru olacaktır. Simülasyon süresinin başından itibaren istikrarlı bir şekilde stabilitenin korunduğu dikkat çekmektedir. 1EA1-**5e** kompleks proteini RMSD analizine göre, simüle edilen sistem oldukça etkili bir şekilde dengelenmiştir.

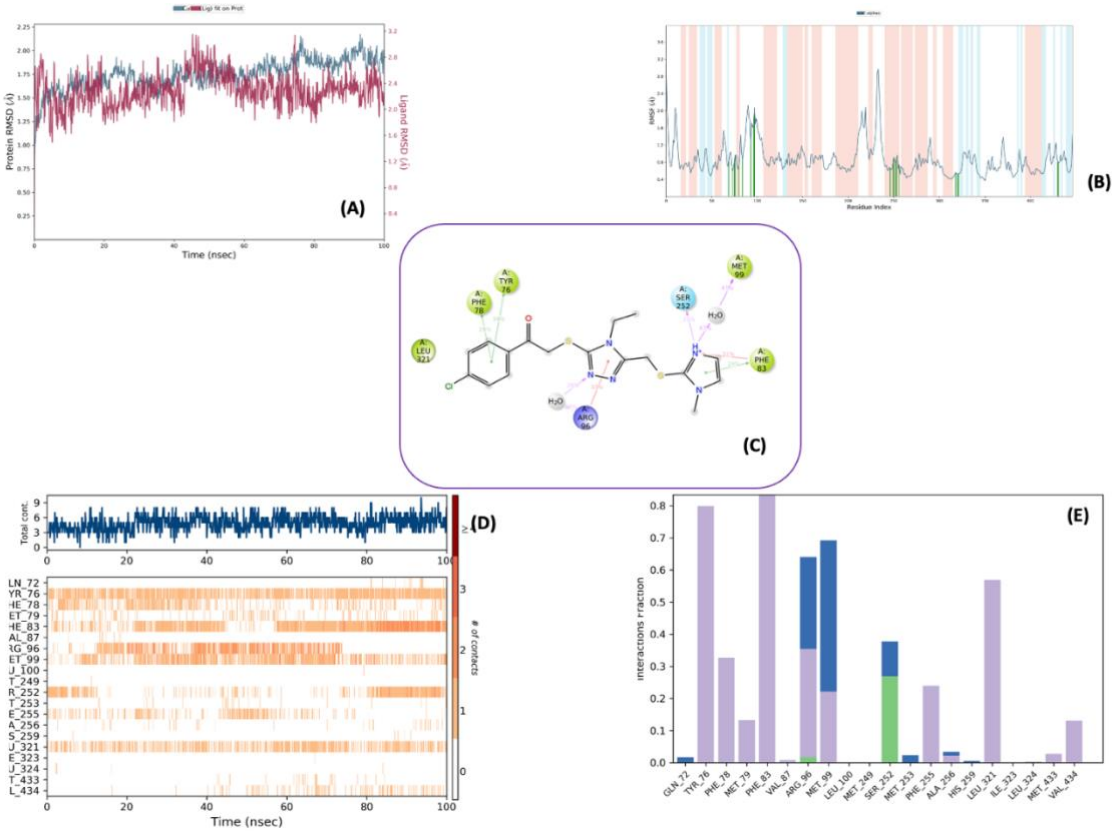
Bireysel amino asitlerin, MD simülasyon çalışması sırasında protein-ligand kompleksinin stabilitesinde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. RMSF parametresi, simülasyon süresi sırasında protein zinciri boyunca bireysel kalıntı dalgalanmasını ve konformasyonel değişiklikleri gözlemlemek için incelenebilir (**Şekil 5.41B**). α-sarmal bölgeleri, RMSF grafiğinde kırmızıdır; β-bantlı bölgeler mavi bir arka planla temsil edilir; beyaz arka plan döngü bölgesini temsil etmektedir. Protein α-sarmal ve β-sarmal bölgeleri, proteinin ilmek bölgesine kıyasla daha serttir. Ve buradaki dalgalanmalar da daha az olmalıdır. Her bir protein zinciri ve ligand arasındaki temas eden kalıntıların katkısı, çizimin X ekseni üzerinde dikey yeşil çizgilerle gösterilmiştir.

RMSF raporuna göre, bileşik **5e**, 14α-demetilaz proteininin 19 amino asidiyle etkileşim halindedir. Bu aminoasitler şu şekilde sıralanabilir: Asp71 (0.71 Å), Tyr76 (0.59 Å), Phe78 (0.82 Å), Met79 (0.97 Å), Phe83 (0.72 Å), Val87 (0.86 Å), Arg96 (1.28 Å), Met99 (1.76 Å), Met249 (0.67 Å), Ser252 (0.78 Å), Met253 (0.92 Å), Phe255 (0.79 Å), Ala256 (0.88 Å), His259 (0.74 Å), Leu321 (0.56 Å), Ile323 (0.52 Å), Leu324 (0.54 Å), Met433 (0.82 Å), Val434 (0.79 Å). 1EA1-**5e** kompleksinde, elde edilen RMSF grafiği dalgalanmalarında önemli bir değişiklik yoktur. Döngü bölgeleri dışında, çoğu kalıntının RMSF değerleri 0.97 Å'dan azdır ve bu durum kalıntı konformasyonunun simülasyon sırasında kararlı olduğunu gösterir. 1 Å üzerinde RMSF değerine sahip olan iki aminoasit bulunmaktadır. Bu aminoasitler Arg96 ve Met99 olarak analiz edilmiştir.

MD Simulation videosu izlenerek 100 ns boyunca oluşturulan aromatik hidrojen bağları belirlendi. **5e** bileşiğinin Tyr76, Phe78, Phe83, Arg96, Met99, Ser252, Phe255, His259, Leu323 ve Met433 amino asitleri ile aromatik hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Bileşik **5e**'nin 1,4-Disübstitüebenzen halkası Tyr76 aminoasidinin hidroksi grubu ile, His259 aminoasidinin imidazol halkası ile, Leu323 aminoasidinin karbonil grubu ile ve son olarak Met433 aminoasidinin karbonil grubu ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik **5e**'nin karbonil grubu Phe78 aminoasidinin fenil halkası ile, Phe255 aminoasidinin fenil halkası ile ve son olarak His259 aminoasidinin imidazol halkası ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik **5e**'nin imidazol

halkası Arg96 aminoasidinin karbonil grubu ile, Met99 aminoasidinin imidazol halkası ile ve son olarak Ser252 aminoasidinin hidroksi grubu ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik **5e**'nin triazol halkası Phe83 aminoasidinin fenil halkası ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır.

Şekil 5.41C, 5.41D ve 5.41E bileşik **5e**'nin aktif bölgede aminoasitler ile etkileşimini göstermektedir. **Şekil 5.41C** ise enzim aktif bölgesinde %20 üzerinde etkileşim gösteren aminoasitleri sergilemektedir. **Şekil 5.41D** etkileşim sayısı ve kalıntı grafiğini sunmaktadır. Burada özellikle Tyr76, Met99 ve Leu321 ile bileşik **5e**'nin kesintisiz etkileşim içerisinde olduğu görülmektedir. Phe83 ile kurulan etkileşim 40-60 ns civarında bir kesintiye uğrasa bile sonrasında devam etmiştir. Zaten bu aminoasit ile aromatik hidrojen bağı da kurulduğu için bu kesinti herhangi bir stabilite kaybına sebebiyet vermemiştir. Thr252 ile 80.ns sonrasında kesintisiz etkileşim gözlenmiştir. Bu aminoasitlerin hepsi stabilitenin sağlanmasında rol oynamıştır. **Şekil 5.41E** simülasyon sırasında tortuya göre etkileşim fraksiyonlarını sunmaktadır (Mavi: su aracılı H-bağı; yeşil: H-bağı, pembe: iyonik etkileşim, mor: hidrofobik etkileşim). Burada da enzim aktif bölgesi için önemli olan aminoasitler ile etkileşimler net bir şekilde görülmektedir.



Şekil 5.41. *Bileşik **5e**-1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyon sonuçları*

Şekil 5.42'de sunulan sonuçlar bileşik **5h**-14-α-demetilaz enzim kompleksi içindir. MD simülasyonu sırasında oluşturulan modelin kararlılığını ölçmek için RMSD ve RMSF parametreleri kullanılmıştır. Simülasyonlar sırasında modelin kararlılığını kontrol etmek için RMSD kullanılmıştır. Simülasyon süresinin bir fonksiyonu olarak RMSD çizimi, **Şekil 5.42A**'da sunulmuştur. RMSD değeri 1-3 arasında olmalıdır. Elde ettiğimiz grafik bu belirtilen değerler arasında (Max 2.25 Å) kaldığı için kararlılığımızın korunduğunu söylemek doğru olacaktır. İlk 10 ns boyunca görülen hafif dalgalanmalar Tyr76 aminoasidi ile 10. ns civarında meydana gelen etkileşim kayıplarından kaynaklı olabilir. Sonrasında bu aminoasit ile kesintisiz etkileşim devam etmiştir. 1EA1-**5h** kompleks proteini RMSD analizine göre, simüle edilen sistem oldukça etkili bir şekilde dengelenmiştir.

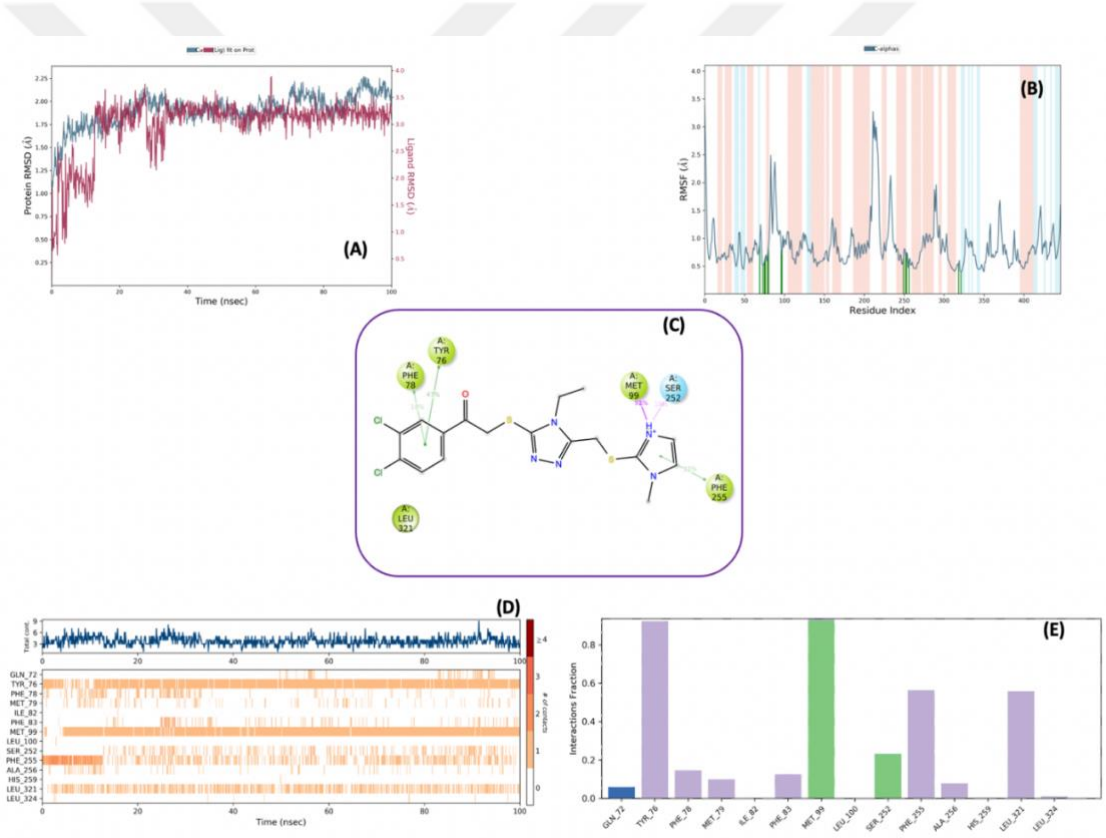
Bireysel amino asitlerin, MD simülasyon çalışması sırasında protein-ligand kompleksinin stabilitesinde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. RMSF parametresi, simülasyon süresi sırasında protein zinciri boyunca bireysel kalıntı

dalgalanmasını ve konformasyonel değişiklikleri gözlemlemek için incelenebilir (**Şekil 5.42B**). α-sarmal bölgeleri, RMSF grafiğinde kırmızıdır; β-bantlı bölgeler mavi bir arka planla temsil edilir; beyaz arka plan döngü bölgesini temsil etmektedir. Protein α-sarmal ve β-sarmal bölgeleri, proteinin ilmek bölgesine kıyasla daha serttir. Ve buradaki dalgalanmalar da daha az olmalıdır. Her bir protein zinciri ve ligand arasındaki temas eden kalıntıların katkısı, çizimin X ekseni üzerinde dikey yeşil çizgilerle gösterilmiştir.

RMSF raporuna göre, bileşik **5h**, 14α-demetilaz proteininin 14 amino asidiyle etkileşim halindedir. Bu aminoasitler şu şekilde sıralanabilir: Gln72 (0.90 Å), Ala75 (0.55 Å), Phe78 (0.58 Å), Met79 (0.67 Å), Pro81 (0.59 Å), Phe83 (0.83 Å), Met99 (0.79 Å), Leu100 (0.72 Å), Ser252 (0.66 Å), Met254 (0.80 Å), Ala256 (0.75 Å), His259 (0.62 Å), Leu321 (0.52 Å), Leu324 (0.39 Å). 1EA1-**5h** kompleksinde, elde edilen RMSF grafiği dalgalanmalarında önemli bir değişiklik yoktur. Döngü bölgeleri dışında, çoğu kalıntının RMSF değerleri 0.90 Å'dan azdır ve bu durum kalıntı konformasyonunun simülasyon sırasında kararlı olduğunu gösterir.

MD Simulation videosu izlenerek 100 ns boyunca oluşturulan aromatik hidrojen bağları belirlendi. **5h** bileşiğinin Phe78, Ser252, Phe255, His259, Thr260, Ile323 ve Met433 amino asitleri ile aromatik hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Bileşik **5h**'nin 1,4-Disübstitüebenzen halkası Ile323 aminoasidinin karbonil grubu ile ve son olarak Met433 aminoasidinin karbonil grubu ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik **5h**'nin karbonil grubu Phe78 aminoasidinin fenil halkası ile, Phe255 aminoasidinin fenil halkası ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik **5h**'nin imidazol halkası Ser252 aminoasidinin karbonil grubu ile, His259 aminoasidinin imidazol halkası ile ve son olarak Thr260 aminoasidinin hidroksi grubu ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır.

Şekil 5.42C, 5.42D ve 5.42E bileşik **5h**'nin aktif bölgede aminoasitler ile etkileşimini göstermektedir. **Şekil 5.42C** ise enzim aktif bölgesinde %10 üzerinde etkileşim gösteren aminoasitleri sergilemektedir. **Şekil 5.42D** etkileşim sayısı ve kalıntı grafiğini sunmaktadır. Burada özellikle Tyr76, Met99 ve Leu321 ile bileşik **5h**'nin kesintisiz etkileşim içerisinde olduğu görülmektedir. Phe78, Phe83 ve His259 ile etkileşimlerin zayıf olması bileşik **5h**'nin bileşik **5d** ve **5e**'ye kıyasla aktivite azalması ile uyum göstermektedir. **Şekil 5.42E** simülasyon sırasında tortuya göre etkileşim fraksiyonlarını sunmaktadır (Mavi: su aracılı H-bağı; yeşil: H-bağı, pembe: iyonik etkileşim, mor: hidrofobik etkileşim). Burada da enzim aktif bölgesi için önemli olan aminoasitler ile etkileşimler net bir şekilde görülmektedir.



Şekil 5.42. *Bileşik **5h**-1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyon sonuçları*

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Gün geçtikçe artan bir sıklığı olan mantar enfeksiyonlarını lokal ve sistemik enfeksiyonlar şeklinde ikiye ayırmak mümkündür. Sistemik olan mantar enfeksiyonları tüm vücudu tutacak şekilde lokal mantar enfeksiyonları ise deri, saç, tırnak ve mukoza zarını tutacak şekilde yerleşmiştir. Mantar enfeksiyonlarının ilaç ile tedavisi biraz zaman almakta ve iyileşme olduktan sonra bile bir iki hafta ilaç tedavisine devam edilmesi gerekmektedir.

Sistemik fungal enfeksiyonlarda üç farklı antifungal ilaç kullanılmaktadır. Bunlar; azoller, ekinokandinler ve polienlerdir. Azol grubu antifungal ilaçlarda kendi içlerinde imidazol ve triazol şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Bu ikiye ayrılma yapıdaki halkaya göre isimlendirme yapılmaktadır. İmidazol türevi antifungallerin tedavi özelliklerinin yüksek olması onu tercih edilebilir yapmaktadır. Azol grubu antifungal ilaçların mekanizmasını açıklamak gerekirse bu ilaçlar mantar hücre membranında bulunan ergosterol ile geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak ergosterol biyosentezini inhibe etmektedir. Bu biyosentezin temel enzimi olan sterol 14α-demetilazı inhibe edilmektedir. Böylece hücre membranın permeabilitesi bozularak fungusit etki oluşmuş olur.

Fungal enfeksiyonun görülme sıklığı bağışıklığı düşmüş kişilerde yani organ nakli olmuş kişi, AIDS'li kişi, kanser hastası ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan kişilerde artmıştır. Günümüzde geliştirilmiş antifungal ilaçlar olsa bile bu ilaçlara çabuk rezistans geliştiği için daha etkinliği yüksek ve daha güvenilir antifungal ilaçlar geliştirilme ihtiyaç haline gelmiştir. Bu tez kapsamında 8 adet yeni imidazol türevi antifungal bileşik sentezlenerek bu bileşiklerin piyasadaki diğer antifungallere oranla aktivitelerini kıyaslama olanağı sağlanmıştır. Bu yeni bileşikler ergosterol biyosentezi inhibisyonu göz önüne alınarak tasarlanmıştır.

Sentez edilen bu bileşiklerin yapılarının tayin edilmesi amacı ile ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılmıştır. Bu bileşiklerin aktivite çalışmaları için *in vitro* olarak *Candida* türlerine karşı değerlendirilmiştir. Yine bu bileşiklerin moleküler modelleme çalışmaları Schrödinger programı kullanılarak *in silico* değerlendirilmiştir.

Yeni sentez edilen 8 adet bileşiğin ortak yapılarında bir adet imidazol ve bir adet imidazole bağlı metil, bir adet triazol ve bir adet triazol yapısına bağlı etil grubu, 2 adet

metilen grubu ve bir adet 1,4-disübstitüe benzen (**5h** bileşiği hariç) bulunmaktadır. 1,4-disübstitüe benzenin 4. konumuna bağlanan çeşitli R_1 grupları bileşiklere değişik aktiviteler kazandırmıştır.

Bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelendiğinde 14α-demetilaz enzimine karşı inhibitör etkinlikleri bulunmuştur. Elde edilen tüm bileşikler *C. albicans, C. parapsilosis, C. krusei* ve *C. glabrata*'ya karşı antikandidal aktivite açısından değerlendirilmiştir. Referans ilaç olarak seçilen ketokonazol ve flukonazol ilaçlarına göre minimum inhibe edici konsantrasyonları (MIC_{50}) florometrik ölçümler ile ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde sentezlenen yeni bileşiklerden **5d, 5e, 5f** ve **5h**'nin 14α-demetilaz enzim aktif yöresine etkileşimi olduğu belirlenmiştir. Bu bileşikleri tek tek ele alacak olursak; **5d** bileşiği *C. albicans, C. parapsilosis* ve *C. krusei* türlerine karşı 0.98 µg/mL konsantrasyonunda MIC_{50} değeri gözlenmiştir. **5e** bileşiği ise *C. albicans* ve *C. parapsilosis* türlerine karşı 0.98 µg/mL ve *C. krusei* türüne karşı 1.96 µg/mL konsantrasyonunda MIC_{50} değeri gözlenmiştir. **5f** bileşiği *C. albicans* türüne karşı 1.96 µg/mL konsantrasyonunda MIC_{50} değeri gözlenmiştir. Son olarak **5h** bileşiği *C. parapsilosis* türüne karşı 0.98 µg/mL ve *C. albicans* türüne karşı ise 1.96 µg/mL konsantrasyonunda MIC_{50} değerleri gözlenmiştir.

Yapılan aktivite çalışma sonuçları incelendiğinde *C. albicans* türüne karşı ketokonazol ve flukonazol referans ilaçlarıyla aynı MIC_{50} (µg/mL) değerine sahip olan **5d** ve **5e** bileşikleridir. *C. parapsilosis* türüne karşı ise **5d**, **5e** ve **5h** bileşikleri referans ilaçlarla aynı MIC_{50} (µg/mL) değerine sahiptirler. Son olarak *C. krusei* türüne karşı ketokonazole eşit MIC_{50} (µg/mL) değerine sahip olan **5d** bileşiği ve flukonazole eşit MIC_{50} (µg/mL) değerine sahip olan **5e** bileşiğidir.

Tez kapsamındaki bileşiklerden **5d**, **5e** ve **5h**'nin moleküler dinamik çalışmaları incelenmiştir. Bu dinamik çalışmalarında gelecek vaat eden moleküller (**5d, 5e** ve **5h**) ile 14-α-demetilaz (PDB ID:1EA1) arasında oluşan kenetlenme kompleksinin stabilitesini değerlendirmek için, açık bir hidrasyon ortamında 100 ns MD simülasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Çıkan rapora göre **5d** bileşiği 14-α-demetilaz proteininin 25 amino asidiyle etkileşim halindedir. Bu bileşiğin 14-α-demetilaz enzim aktif bölgesi için önemli olan Tyr76, Phe83 ve His259 aminoasitleri ile yapılan kesintisiz etkileşimi bu bileşiğin potansiyelini göstermektedir. **5e** bileşiğine bakacak olursak 14-α-demetilaz proteininin 19 amino asidiyle etkileşim halindedir. Bu bileşiğin 14-α-demetilaz enzim aktif bölgesi

için önemli olan Tyr76, Met99 ve Leu321 aminoasitleri ile kesintisiz etkileşimi söz konusudur. Son olarak **5h** bileşiği 14-α-demetilaz proteininin 14 amino asidiyle etkileşim halindedir. Bu bileşiğin özellikle Tyr76, Met99 ve Leu321 aminoasitleri ile kesintisiz etkileşimi gözlemlenmiştir.

KAYNAKÇA

[1] Koç, S. (2020). *Yeni nesil triazole grubu antifungal ilaçlardan tioconazole dirençlilik sağlayan genlerin bulunması.* Yüksek Lisans Tezi. Malatya: İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[2] Silva, S., Negri, M., Henrıques, M., Oliveira, R., Williams, D. W. and Azeredo, J. (2011). Candida glabrata, Candida parapsilosis and Candida tropicalis: biology, epidemiology, pathogenicityand antifungal resistance. *European Microbiological Societies*, 36, 288-305.

[3] Yurtoğlu, S. (2020). *1-Fenil-2-(1H-imidazol-1-il)etanon oksim esterlerinin sentezi ve biyolojik etkileri üzerinde çalışmalar.* Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[4] Ayhan, G. (1988). *Yeni bazı antifungal bileşiklerin sentezleri üzerinde çalışmalar*. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[5] Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R.O. and Denning, D.W. (2017). Global and multi-national prevalence of fungal diseases estimate precision. *Journal of Fungi*, 4, 3-57.

[6] Kara, E. (2022). *Sistemik antifungal ilaç kullanımının değerlendirilmesi ve antifungal yönetim ekibi uygulamaları.* Doktora Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[7] Acar, M.F. (2014). *2-(1H-İmidazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanol esterleri üzerinde çalışmalar.* Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[8] Altıntop, M.D. (2009). *Bazı yeni triazol türevlerinin sentezleri ve antifungal etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[9] James, A.D. (2014). A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS. *Trends in Microbiology*, 22, 120-127.

[10] Limper, A.H., Adenis, A., Le, T. and Harrison, T.S. (2017). Fungal infections in HIV/AIDS. *National Library of Medicine*, 17, 334-343.

[11] Altundağ, F.D. (2014). *Bazı yeni imidazol türevlerinin sentezleri ve antikandidal etkilerinin incelenmesi.* Yüksek Lisans Tezi. Mersin: Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[12] Öncel, A. (2020). *Akut lösemi hastalarında invaziv fungal enfeksiyonlar.* Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[13] Elmas, K.Ü. (2018). *Hematolojik maligniteli hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların prognoza etkisi.* Uzmanlık Tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[14] Sheehan, D.J., Hitchcock, C.A. and Sibley, C.M. (1999). Current and emerging azole antifungal agents, *Clinical Microbiology Reviews.,* 12, 40-79.

[15] Küpeli, E.M. (2018). *Antifungal aktiviteye sahip olabilecek bisbenzazol türevi bileşiklerin tasarlanması sentezi ve yapı-etki ilişkilerinin belirlenmesi.* Yüksek Lisans Tezi. Mersin: Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[16] Çetiner, G. (2022). *Yeni imidazol türevlerinin sentezi ve aromataz etkilerinin araştırılması.* Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[17] Boğatarkan, Ç. (2014). *İmidazol türevi platin komplekslerinin sentezi ve biyolojik aktivitesinin incelenmesi.* Yüksek Lisans Tezi. Mersin: Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[18] Bossche, H.V. (1985). Biochemical targets for antifungal azole derivatives: Hypothesis on the mode of action. *Current Topics in Medical Mycology,* 1, 313-351.

[19] Muñoz, P., Valerio, M. and Vena, A. (2015). Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses,* 58, 14-25.

[20] Li, X.X. and Wang, L. (2018). Microfluidic system for rapid detection of airborne pathogenic fungal spores. *American Chemical Society,* 10, 2095–2103.

[21] Atik, Ö. (2016). *Febril nötropenili hematolojik kanser hastalarında görülen invazif fungal enfeksiyonlarda uygulanan tedavi yaklaşımlarının maliyet etkililik analizi*. Doktora Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[22] Yeşilyurt, E. (2013). *Fungal enfeksiyonlarda dendritik hücrelerden ifadelenen toll-like ve kemokin reseptörlerinin rolü*. Doktora Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[23] Elmas, K. (2018). *Hematolojik maligniteli hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların prognoza etkisi*. Uzmanlık Tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[24] Öncel, A. (2020). *Akut lösemi hastalarında invaziv fungal enfeksiyonlar.* Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[25] Tap, R.M., Ramli, N.Y., Ahmad, N. and Bee, L.B. (2016). First two cases of fungal ınfections associated with multi-drug resistant yeast, fereydounia khargensis. *Mycopathologia*, 181, 531-537.

[26] Kaya, B. (2021). *Dicle üniversitesi tıp fakültesi hastanesi hematoloji kliniğinde yatan ve invazif fungal enfeksiyon saptanan hastalarda antifungal proflaksi ve antifungal tedavinin sağkalım üzerine etkisi.* Tıpta Uzmanlık Tezi. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[27] Şahin, S. (2011). *Renal transplant hastalarında görülen fungal enfeksiyonların retrospektüf olarak incelenmesi.* Uzmanlık Tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[28] Hafızoğlu, E.Ş. (2011). *Febril nötropenisi olan çocuk hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların erken teşhisinde 1,3-β-d-glukan ölçümünün yararı.* Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[29] Reyhanioğlu, S. (2020). *Azasitidin kemoterapisi alan akut myeloid lösemi hastalarının bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar yönünden değerlendirilmesi ve mortalite ile ilişkisi.* Tıpta Uzmanlık Tezi. İzmir: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[30] Smıth, A., Kauffman, J. and Kauffman, C.A. (2012). Pulmonary fungal infections. *Respirology*, 17, 913-926.

[31] Reddy, G.K.K., Padmavathi, A.R. and Nancharaiah, Y.V. (2022). Fungal infections: Pathogenesis, antifungals and alternate treatment approaches. *Current Research in Microbial Sciences*, 3, 2666-5174.

[32] Özsevik, S. (2012). *Çocuk hematoloji ve onkoloji servisinde izlenen hastalarda gelişen invaziv fungal enfeksiyonların değerlendirilmesi*. Tıpta Uzmanlık Tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[33] Armstrong-James, D., Brown, G.D., Netea, M.G., Zelante, T., Gresnigt, M.S., Van de Veerdonk, F.L. and Levitz, S.M. (2017). Immunotherapeutic approaches to treatment of fungal diseases. *The Lancet*, 17, 393-402.

[34] Çakmak, S. (2014). *Eczacılık fakültesi sigara içen ve içmeyen öğrencilerin ağız florasındaki C. albicans türlerinde antifungal duyarlılığının değerlendirilmesi*. Bitirme Ödevi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[35] Sawaya, B.P., Briggs, J.P. and Schnermann, J. (1995). Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *Journal of The American Society of Nephrology*, 2, 154-164.

[36] Laniado-Laborín, R. and Cabrales-Vargas, M.N. (2009). Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micologia,* 4, 223-227.

[37] Kayaalp, O. (2009). *TIBBİ FARMAKOLOJİ*. 12. Baskı, 1. Cilt, Pelikan Yayıncılık, 242-250.

[38] Arslan, Ü. ve Gümüşçağlayan, G. (2018). Çözüm odaklı kısa süreli terapiye kısa bir bakış. *DergiPark*, 47, 491-507.

[39] Zonios, D. and Bennett, J.E. (2008). Update on azole antifungals. *Seminars Respiratory and Critical Care Medicine,* 29, 198-210.

[40] Levine, M.T. and Chandrasekar, P.H. (2016). Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clinical Transplantation*, 30, 1377-1386.

[41] Dobloug, J. (1992). Fluconazole a new antifungal agent. *Journal of The Norwegian Medical Association*, 15, 112-1961.

[42] Johnson, B. (1996). Oral fluconazole for vaginal candidiasis. *American Family Physician*, 4, 1337-1345.

[43] Kowalsky, S. and D. Dixon (1991). Fluconazole: a new antifungal agent. *Clinical Pharmacology*, 3, 179-194.

[44] Grant, S.M. and Clissold, S.P. (1989). Itraconazole: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs*, 37, 310-344.

[45] Odds, F.C. (1993). Intraconazole a new oral antifungal agent with a very broad spectrum of activity in superficial and systemic mycoses. *J Dermatol Sci*, 5, 65-72.

[46] Pierard, G., Arrese, J.E. and Piérard-Franchimont, C. (2000). Itraconazole. *Expert Opin Pharmacother*, 1, 287-304.

[47] Tverdek, F.P., Heo, S.T., Aitken, S.L., Granwehr, B. and Kontoyiannis, D.P. (2017). Real-Life assessment of the safety and effectiveness of the new tablet and ıntravenous formulations of posaconazole in the prophylaxis of ınvasive fungal ınfections via analysis of 343 courses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 188-117.

[48] Kanaan, A.O., Silva, M.P. (2007). Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically III patients. *Clinical Therapeutics*, 29, 2395-2405.

[49] Barasch, A. and Griffin A.V. (2008). Miconazole revisited: new evidence of antifungal efficacy from laboratory and clinical trials. *Future Microbiology*, 3, 265-269.

[50] Fothergill, A.W. (2014). Miconazole: a historical perspective. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 4, 171-175.

[51] Zhang, L.W., Fu, J. and Hua, H. (2015). Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases,* 22, 185-195.

[52] Denning, D.W. (2003). Echinocandin antifungal drugs. *The Lancet*, 362, 1142-1151.

[53] Pound, M.W., Townsend, M. (2010). Echinocandin pharmacodynamics: review and clinical implications. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65, 1108-1118.

[54] Hashemian, S.M., Farhadi, T. and Velayeti, A.E. (2020). Caspofungin: a review of its characteristics, activity, and use in intensive care units. *Expert Review of Anti-Infective Therapy,* 18, 1213-1220.

[55] Walter, M. and Herr, P. (2022). Re-Discovery of pyrimidine salvage as target in cancer therapy. *Cells*, 11, 739.

[56] Il'chenko, L.S. (1971). Cryptococcosis. *Vestnik Dermatologii Venerologii,* 45, 25-29.

[57] Ryder, N.S. and Mieth, H. (1992). Allylamine antifungal drugs. *Current Topics in Medical Mycology*, 47, 158-188.

[58] Birnbaum, J.E. (1990). Pharmacology of the allylamines. *Journal of American Academy of Dermatology*, 23, 782-785.

[59] Ryder, N.S. (1992). Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *British Journal of Dermatology*, 126, 2-7.

[60] Altıok, M.S. (2019). *İmidazol halkası içeren trisiklik moleküllerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi.* Yüksek Lisans Tezi. Van: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[61] Gürcan, S. (2014). *İmidazol triazepin türevlerinin sentezi ve imidazol triazepin yapısına sahip bileşikler hakkında genel bilgi.* Bitirme Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[62] Gümeçoğlu, N. (2019). *Amino asitler ile 1,4-disübstitüe imidazol bileşiklerinin sentezi ve bazı biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

[63] Karadeniz, C. (2019). *Yeni imidazol, tiyazol ve benzofuran türevlerinin sentezleri ve teorik olarak incelenmeleri.* Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

[64] Gömleksiz, M. (2007). *1,10-Fenantrolinin imidazol türevleri ile bazı geçiş metal komplekslerinin sentezi ve incelenmesi.* Doktora Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

[65] Kuzu, B., Tan, M., Ekmekçi, Z. and Menges, N. (2017). Fe3+ iyonları için imidazol türevine dayanan yeni bir floresan sensör. *Journal of Luminescence, 192, 1096*–1103.

[66] Sert, Ş. (2012). *5-Sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon'ların bisiklik modifiye mannıch türevlerinin sentezi, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri.* Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[67] El-Khawass, S.M. and Habib, N.S. (1989). Synthesis of 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives of benzotriazole. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 26, 177–181.

[68] Grundmann, C.J. and Rätz, R.A. (1956). A new synthesis for 1,2,4-triazoles. *Journal of Organic Chem*istry, 21, 1037-1038.

[69] Tınaz, N. (2014). *Bazı 1,2,4-triazol[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol halkalı bileşiklerin sentezi.* Yüksek Lisans Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

[70] Altıntop, M.D. (2009). *Bazı yeni triazol türevlerinin sentezleri ve antifungal etkilerinin araştırılması.* Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[71] Kim, S.A., Go, A., Park, S.J. and Kim, S. (2019). A novel cereblon modulator for targeted protein degradation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 15, 65-74.

[72] Rosam, K., Monk, B. and Lackner, M. (2020). Sterol 14α-demethylase ligand-binding pocket-mediated acquired and ıntrinsic azole resistance in fungal pathogens. *Journal of Fungi (Basel)*, 7, 1.

[73] Ling, T., Lang, W. and Rivas, F. (2019). Development of ergosterol peroxide probes for cellular localisation studies. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 17, 5223-5229.

[74] Luchini, A., Delhom, R., Cristiglio, V. and Knecht, W. (2020). Effect of ergosterol on the interlamellar spacing of deuterated yeast phospholipid multilayers. *Chemistry and Physics of Lipids*, 227.

[75] Karatavuk, A.O. (2018). *Klik reaksiyonu ile sterol bağlı 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin sentezi.* Doktora Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

[76] Piyade, M. (2004). *Afyon yöresinde klinik örneklerden soyutlanan candida türlerinin identifikasyonu ve antimikotik duyarlılıkları*. Yüksek Lisans Tezi. Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[77] Geesi, M., Riadi, Y. and Kaiba, A. (2022). Synthesis, antimicrobial evaluation, crystal structure, Hirschfeld surface analysis and docking studies of 4-[2-(1-methyl-1H-

imidazol-2-ylsulfanyl) -acetylamino]-benzenesulfonic acid. *Molecular Structure*, 22-2860.

[78] Wang, H., and Tochibana, Y. (2014). SAR analysis and biological studies of synthesized podophyllum derivates obtained by N linkage modification at C-4 position. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22, 6183–6192.

[79] Gupta, P. and R. Shrivastava (2022). Synthesis, spectral characterization, thermal study and antimicrobial activity of (E)-4-(substituted 1-Benzo[d]imidazole-2-yl)-N'-(substituted Benzylidene)benzohydrazide schiff bases. *The Indian Chemical Society*, 99, 19-4522.

[80] Lee, J., Kim, J. Lee, H. and Kim, H. (2021). Antifungal activity of 1,4-dialkoxynaphthalen-2-acyl ımidazolium salts by ınducing apoptosis of pathogenic candida spp. *Pharmaceutics*, 13, 312.

[81] Altındağ, F.D., (2018). Antifungal ajanlar olarak yeni imidazol türevleri: Sentez, biyolojik değerlendirme, ADME tahmini ve moleküler yerleştirme çalışmaları. *Taylor & Francis Online*, 194.

[82] Cerqueira, F., Maia, M., Gabriel, C. and Cravo, S. (2021). Mechanism of antifungal activity by 5-aminoimidazole-4-carbohydrazonamide derivatives against Candida albicans and Candida krusei. *Antibiotics*, 10, 183.

[83] Tomi, I.H., Al-Darajia, A.H., Abdulaa, A. and Al-Marjani, M.F. (2013). Synthesis, antimicrobial and docking study of three novel 2,4,5-triarylimidazole derivatives. *Saudi Chemical Society*, 1319-6103.

[84] Desai, N.C., Shihory, N., Bhatt, M. and Patel, B.Y. (2015). Studies on antimicrobial evaluation of some 1-((1-(1h -benzo[d]imidazol-2-yl)ethylidene)amino)-6-((arylidene)amino)-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles. *Taylor & Francis Online*, 45, 2701-2711.

[85] Prıya, D., Vıjay, B.A. and Kathıravan, M.K. (2022). Desıgn, synthesıs and evaluatıon of pyrazole substıtuted benzımıdazole as an antı-tubercular, antı-fungal and antı-mıcrobıal agent. *Thematic Special*, 188-194.

[86] Attia, M.I., Zakaria, A.S., Almutaari, S. and Ghoneim, S.W. (2013). In vitro anti-candida activity of certain new 3-(1h-imidazol-1-yl)propan-1-one oxime esters. *Molecules*, 18, 12208-12221.

[87] Al-Wabli, R.I., Al-Ghamdi, A.R., Aswathy, R.S., Joe, H.I. and Al-Agamy, M.H. (2019). Synthesis, single crystal x-ray structure, dft computations, hirshfeld surface

analysis and molecular docking simulations on ({[(1e)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(1h-imidazol-1-yl) propylidene]amino}oxy)(furan-2-yl)methanone: a new antifungal agent. *Crystals*, 9-25.

[88] Attia, M.I., Radwan, A., Zakaria, A.Z., Almutairi, M.S. and Ghoneim, S.W. (2013). 1-Aryl-3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-ol esters: synthesis, anti-Candida potential and molecular modeling studies. *Chemistry Central Journal*, 7, 168.

[89] Ranjith, P.K., Pakkath, R., Kumari, S. and Haridas, K.R. (2014). Synthesis and characterization of new N-(4-(4-chloro-1H-imidazol-1-yl)-3-methoxyphenyl)amide/sulfonamide derivatives as possible antimicrobial and antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 71, 354-365.

[90] Li, J.J., Anderson, G.D., Cogburn, J.N., Garland, D.J. and Koboldt, C.M. (1995). 1,2-Diarylcyclopentenes as selective cyclooxygenase-2 ınhibitors and orally active anti-inflammatory agents. *American Chemical Society*, 38, 22-2623.

[91] El-Shahat, M., El-Sofany, W.I. and Hasanin, M. (2021). Newly synthesized imidazolotriazole, imidazolotriazine, and imidazole-pyrazole hybrid derivatives as promising antimicrobial agents. *Molecular Structure*, 22, 2850-2860.

[92] Gupta, P. and Shrivastava, R. (2022). Synthesis, spectral characterization, thermal study and antimicrobial activity of (E)-4-(substituted 1-Benzo[d]imidazole-2-yl)-N'-(substituted Benzylidene)benzohydrazide schiff bases. *Indian Chemical Society*, 99, 19-4522.

[93] Na, Y.M., Shi, D., Pinson, P., Guillon, J. and Simons, C. (2002). Synthesis and antifungal activity of new 1-halogenobenzyl-3-imidazolylmethylindole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 75-87.

[94] Hussain, T., Siddiqui, H.L., Zia-ur-Rehman, M. and Yasinzai, M.M. (2009). Anti-oxidant, anti-fungal and anti-leishmanial activities of novel 3-[4-(1H-imidazol-1-yl) phenyl]prop-2-en-1-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 4654-4660.

[95] Al-Tel, T.H., Zaarour, R.F. and Al-Qawasmeh, R. (2011). Design, synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of novel Imidazo[1,2-a] pyridine and imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazole motifs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 1874-1881.

[96] Sangshetti, J.N. and Shinde, D.B. (2011). Synthesis of some novel 3-(1-(1-substitutedpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-substitutedphenyl-1,2,4-

oxadiazoles as antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 1040-1044.

[97] Chauhan, S., Verma, V. and Kumar, D.A. (2019). Synthesis, antimicrobial evaluation and docking study of triazole containing triaryl-1H-imidazole. *Taylor&Francis Online*, 49, 1427-1435.

[98] Guo, F.Y., Wu, D., Jin, L.L., Lee, J.J. and Chen, F.E. (2021). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of ımidazole-fused ımidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole analogues. *ChemMedChem*, 16, 2354-2365.

[99] Hoodaa, T., Sharma, S. and Goyal, N. (2021). Synthesis, ın silico designing, microbiological evaluation and structure activity relationship of novel amide derivatives of 1-(2,4-dinitrophenyl)-2-(3-methylbenzo[b]thiophen-6-yl)-1h-benzo[d]ımidazole-5-carboxylicacid. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42, 3361-3376.

[100] Demchenko, S., Lesyk, R., Zuegg, R., Elliot, A.G. and Suvarova, Z. (2020). Synthesis, antibacterial and antifungal activity of new 3-biphenyl-3H-Imidazo[1,2-a]azepin-1-ium bromides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 201, 223-5234.

[101] Rodriguez-Tudela, J.L., Arendrup, M.C., Barchiesi, F., Bille, J., Chryssanthou, E., Cuenca-Estrella, M., Dannaoui, E., Denning, D.W., Donnelly, J.P. and Dromer, F. (2008). EUCAST definitive document EDef 7.1: Method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts: Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*. *Clinical Microbiology and Infection*, 14, 398–405.

[102] Palomino, J.C., Martin, A., Camacho, M., Guerra, H., Swings, J. and Portaels, F. (2002). Resazurin microtiter assay plate: Simple and inexpensive method for detection of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 46, 2720–2722.

[103] Kaplancıklı, Z.A., Levent, S., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Çavuşoğlu, B.K., Ilgın, S. (2017). Synthesis and anticandidal activity evaluation of new benzimidazole-thiazole derivatives. *Molecules*, 22, 2051.

[104] Osmaniye, D., Kaya Cavusoglu, B., Saglik, B.N., Levent, S., Acar Cevik, U., Atli, O., Kaplancikli, Z.A. (2018). Synthesis and anticandidal activity of new imidazole-chalcones. *Molecules*, 23, 831.

[105] Karaburun, A.Ç., Kaya Çavuşoğlu, B., Acar Çevik, U., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Levent, S., Kaplancıklı, Z.A. (2019). Synthesis and antifungal potential of some novel benzimidazole-1, 3, 4-oxadiazole compounds. *Molecules*, 24, 191.

[106] Podust, L.M., Poulos, T.L., and Waterman, M.R. (2001). Crystal structure of cytochrome P450 14α-sterol demethylase (CYP51) from Mycobacterium tuberculosis in complex with azole inhibitors. *Bıochemistry*, 98, 3068-3073.

[107] Schrödinger, L. (2020). New York, NY, USA, 2012. LigPrep. version, 3.

[108] Release, S. (2020). 2: LigPrep, version 3.8 (2020) Schrödinger. LLC, New York, NY.

[109] Schrödinger, L. (2020). Glide, version 7.1. Schrödinger, LLC: New York, NY, USA.

[110] Liu, D.X., Shi, S., Zhou, H., Liu, H., Liu, X. and Yao. (2018). Molecular dynamics simulations and novel drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 13, 23-37.

[111] M.-D.I. Tools, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020, Schrödinger Release 2018-3: Prime, (2018).

[112] Sureshkumar, B., Mary, Y.S., Resmi, K. S., Suma, S., Armaković, S.J., Armaković, C., Alsenoy, V., Narayana, B. and Sobhana, D. (2018). Spectroscopic characterization of hydroxyquinoline derivatives with bromine and iodine atoms and theoretical investigation by DFT calculations, MD simulations and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1167, 95-106.

[113] S. Release, 1: Desmond molecular dynamics system, version 3.7, DE Shaw Research, New York, NY, Maestro-Desmond Interoperability Tools, version, 3 (2014).

[114] Humphreys, D.D., Friesner, R.A. and Berne, B.J. (1994). A multiple-time-step molecular dynamics algorithm for macromolecules. *The Journal of Physical Chemistry*, 98, 6885-6892.

[115] Hoover, W.G. (1985). Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Physical review A*, 31-1695.

[116] Martyna, G.J., Tobias, D.J. and Klein, M.L. (1994). Constant pressure molecular dynamics algorithms. *The Journal of chemical physics*, 101, 4177-4189.

[117] Essmann, U., Perera, L., Berkowitz, M.L., Darden, T., Lee, H. and Pedersen, L.G. (1995). A smooth particle mesh Ewald method. *The Journal of chemical physics*, 103, 8577