

**AMİNO ASİTLER İLE 1,4-DİSÜBSTİTÜE İMİDAZOL
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

Nurşen GÜMEÇOĞLU



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AMİNO ASİTLER İLE 1,4-DİSÜBSTİTÜE İMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

Nurşen GÜMEÇOĞLU
0000-0002-9054-1585

Prof. Dr. Necdet COŞKUN
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA – 2019
Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

Nurşen GÜMEÇOĞLU tarafından hazırlanan “AMİNO ASİTLER İLE 1,4-DİSÜBSTİTÜE İMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Necdet COŞKUN

- | | | |
|-----------------|--|------|
| Başkan : | Prof. Dr. Necdet COŞKUN
Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı
0000-0002-8464-9768 | İmza |
| Üye : | Doc Dr. Sevim AKÇAĞLAR
Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı | İmza |
| Üye : | Doc. Dr. Gamze KOZ
Bursa Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa
Bilimleri Fakültesi Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı
0000-0003-3276-1413 | İmza |

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hüseyin Aksel EREN
Enstitü Müdürü
15/11/2019

B.U.Ü.

Fen

Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

15/11/2019

Nurşen GÜMEÇOĞLU

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AMİNO ASİTLER İLE 1,4-DİSÜBSTİTÜE İMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ
VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Nurşen GÜMEÇOĞLU

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
ORGANİK KİMYA Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Necdet COŞKUN

Amino asit esterleri **1** metanol içerisinde formaldehit ile reaksiyona sokuldu ve yerinde oluşturulmuş iminler, fenasil bromür oksim ile muamele edilerek karşılık gelen 4-fenil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol-3-oksitleri **2** elde edildi. **2** bileşiklerinin dimetil asetlen dikarboksilat ile 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucunda **3** bileşikleri sentezlendi. Bu bileşiklerin asetonitrilde piperidin varlığında halka açılma reaksiyonları, yüksek verimlerde imidazollerini **4** sağladı. Sentezlenen bileşikler, spektroskopik olarak karakterize edildi ve *C.albicans* mantarına karşı *in vitro* antifungal aktivite açısından değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: 4-Fenil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol-3-oksit, Tetrahidroimidazo [1,5-*b*]izoksazoller, İmidazol, Amino asit, Antifungal
2019, viii + 60 sayfa

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS OF 1,4-DISUBSTITUTED IMIDAZOLE COMPOUNDS WITH AMINO ACIDS AND DETERMINATION OF SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES

Nurşen GÜMEÇOĞLU

Bursa Uludag University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Organic Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Necdet COŞKUN

Amino acid esters **1** were reacted with formaldehyde in methanol and the in situ formed imines treated with phenacyl bromide oxime to give the corresponding 4-phenyl-2,5-dihydro-1*H*-imidazole-3-oxides **2**. The 1,3-dipolar cycloaddition of the latter with dimethyl acethylenedicarboxylate provided the cycloadducts **3-4**. The reflux of these compounds in acetonitrile in the presence of piperidine provided imidazoles **5** in high yields. The synthesized compounds were characterized spectroscopically and evaluated for *in vitro* antifungal activity against *C.albicans* fungus.

Key words: 4-Phenyl-2,5-dihydro-1*H*-imidazole-3-oxide, Tetrahydro imidazole [1,5-*b*] isoxazoles, Imidazole, Amino acid, Antifungal
2019, viii + 60 pages.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren danışmanım Sayın Prof. Dr. Necdet COŞKUN' a en derin saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın son aşamasında tanıştığım emeğine ilgisine ve içtenliğine hayran kaldığım, yardımını asla esirgemeyen, bende bıraktığı etkisi kalıcı olan Doç. Dr. Sevim AKÇAĞLAR' a en içten saygılarımla ve sevgilerimle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her türlü desteğini ve sevgisini esirgemeyen, beni bu günlere getiren, çok sevdiğim canım aileme teşekkür ederim.

Lisans ve yüksek lisans hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen dostlarıma, arkadaşlarıma ve hayatıma anlam katan herkese teşekkür ederim.

Nurşen GÜMEÇOĞLU
15/11/2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	4
2.1. İmidazol.....	4
2.2. İmidazol Sentezi.....	6
Radziszewski sentezi.....	6
Wallach sentezi.....	7
Tetrahidroimidazo-[1,5- <i>b</i>]izoksazollerden imidazollerin sentezi.....	7
4,5-di (furan-2-il)-1 <i>H</i> -imidazol türevlerinin sentezi.....	7
1,4,5-Trisüstitüe edilmiş imidazollerin sentezi.....	8
1,2,4,5-Tetrasüstitüe edilmiş imidazollerin sentezi.....	9
Amino asit alkil ester hidroklorürler ile imidazol sentezi.....	9
1,2-Diaril-imidazollerin sentezi.....	10
2.3. İmidazollerin Farmakolojik Profili.....	11
Antifungal ajanlar olarak imidazoller.....	11
Antibakteriyel aktivite.....	13
Antienflamatuvar aktivite.....	14
Antitüberküloz aktivite.....	14
Antidepresan aktivite.....	15
Antikanser aktivite.....	15
3. MATERYAL.....	17
Çalışmada kullanılan cihazlar.....	17
Çalışmada kullanılan kimyasallar.....	18
3.3. YÖNTEM.....	19
Amino asit metil ester hidroklorür 1 sentezi.....	19
4-Fenil-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-3-oksitlerin 2 sentezi.....	19
Tetrahidroimidazo [1,5- <i>b</i>]izoksazollerin 3 sentezi.....	22
1,4-Disüstitüe imidazollerin 4 sentezi.....	23
Biyolojik Aktivite.....	25
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	28
4-Fenil-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-3-oksitlerin 1 sentezi.....	28
Tetrahidroimidazo [1,5- <i>b</i>]izoksazollerin 3 sentezi.....	29
Antifungal aktivite.....	34
5. SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR.....	41
EKLER.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	52

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
α	Alfa
β	Beta
D	Debye
%	Yüzde
°C	Santigrat
Δ	Termal koşullar

Kısaltmalar	Açıklama
Ph	Fenil
R	Fonksiyonel grup
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
DMAD	Dimetil Asetilen Dikarboksilat
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DMSO-d ₆	Döteryum DMSO
CDCl ₃	Döteryum kloroform
ppm	Milyonda bir birim
MIC	Minimal İnhibitör Konsantrasyon
CLSI	Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü
NMR	Nüeler Manyetik Rezonans Spektroskopisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1.1 1,3-Diaza-2,4-siklopentadien	4
Şekil 2.1.2 4(5)-Metilimidazol	4
Şekil 2.1.3 İmidazolde moleküller arası hidrojen bağı oluşumu.....	5
Şekil 2.1.4. İmidazol yapısında azot atom türleri.....	5
Şekil 2.1.5. İmidazolün rezonans yapısı (mesomerik yapılar)	6
Şekil 2.2.1 Radziszewski imidazol sentezi	6
Şekil 2.2.2 Wallach imidazol sentezi	7
Şekil 2.2.3 Tetrahidroimidazo-[1,5- <i>b</i>]izoksazollerden imidazol sentezi	7
Şekil 2.2.4 1,2,4-Trisübstitüe edilmiş 1 <i>H</i> -imidazollerin sentezi.....	8
Şekil 2.2.5 1,4,5-Trisübstitüe imidazollerin sentezi.....	8
Şekil 2.2.6 SiO ₂ -Pr-SO ₃ H katalizörlüğünde 1,2,4,5-tetra sübstitüe imidazollerin (V) sentezi.....	9
Şekil 2.2.7 Selenyum dioksit katalizli imidazol sentezi.....	9
Şekil 2.2.8 1,2-Diarilimidazollerin sentezi	10
Şekil 2.3.1 Antifungal ajanların hücresel hedefleri.....	11
Şekil 2.3.2 Ergosterol biyosentezi.....	12
Şekil 2.3.3 İzobütil (S)-2-(2-fluoro-[1,1-bifenil]-4-karboksamido)-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il) propanoat.....	13
Şekil 2.3.4 1-(2-(4,5-Dimetil-2-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il) etil) piperazin	13
Şekil 2.3.5 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -imidazol.....	14
Şekil 2.3.6 2,5-Disikloheksil-1 <i>H</i> -4-imidazol karboksilik asit etil ester.....	15
Şeki 2.3.7 1-(2-Triflorometil fenil) imidazol	15
Şekil 2.3.8 2-(4-Metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-sülfanil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il) fenil] asetamid.....	16
Şekil 3.4.1 <i>Candida</i> için CLSI standartları	26
Şekil 3.3.2 24-saatlik inkübasyondan sonra <i>Candida spp.</i> ve bazı antifungal ajanların <i>in vitro</i> mikro dilüsyon duyarlılık testi için minimum inhibitör konsantrasyon sınır değerleri (CLSI-M60)	27
Şekil 4.1. 1-(2-Metoksi-2-oksoetil)-4-fenil-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol 3-oksit (2) sentezi	28
Şekil 4.2 2a'nın CDCl ₃ içerisinde alınan karakteristik NMR kimyasal kayma değerleri	29
Şekil 4.3. Tetrahidroimidazo [1,5- <i>b</i>] izoksazol (3) sentezi	29
Şekil 4.4 3a ve 4a ¹ H NMR spektrumlarının karşılaştırılması.....	30
Şekil 4.5 3c ¹ H-NMR spektrumu	31
Şekil 4.6 2c Bileşiğinin NaOH ile dehidrasyon reaksiyonu.....	31
Şekil 4.7 2d Bileşiğinin 1,3-dipolar siklo-katılma ve devamında halka açılma reaksiyonu	32
Şekil 4.8 İmidazol (4) sentezi.....	33
Şekil 4.9 4a bileşiğinin DMSO-d ₆ karakteristik NMR kimyasal kayma değerleri	33
Şekil 4.10 4a-e Mikro seyreltme serisinin antifungal duyarlılık kontrolü (24 saat)	34
Şekil 4.11 4a-e Mikro seyreltme serisinin antifungal duyarlılık kontrolü (48 saat)	35
Şekil 4.12 4a-e Mikro seyreltme antifungal duyarlılık kontrolü (72 saat).....	35
Şekil 4.13 4a-e Mikro seyreltme serisinin antifungal duyarlılık kontrolü (24 saat)	36
Şekil 4.14 4a-e Mikro seyreltme serisinin antifungal duyarlılık kontrolü (48 saat)	37
Şekil 5.1 Tez kapsamında sentezlenen imidazolin-3-oksitler (2)	38

Şekil 5.3 Tez kapsamında sentezlenen 1,4-disübstitüe imidazoller (4)	39
EK 1.1 2a Bileşğinin IR spektrumu	45
EK 1.2 2a Bileşğinin ¹ H NMR ((500 MHz, CDCl ₃) spektrumu.....	45
EK 1.3 2a Bileşğinin ¹³ C NMR ((500 MHz, CDCl ₃) spektrumu.....	45
EK 1.4 2c Bileşğinin IR spektrumu	46
EK 1.5 2c Bileşğinin ¹ H NMR ((500 MHz, CDCl ₃) spektrumu	46
EK 1.6 2c Bileşğinin ¹³ C NMR ((500 MHz, CDCl ₃) spektrumu.....	46
.....	46
EK 2.1 4a Bileşğinin ¹ H NMR ((500 MHz, DMSO-d ₆) spektrumu	47
EK 2.2 4a Bileşğinin ¹³ C NMR ((500 MHz, DMSO-d ₆) spektrumu	47
EK 2.3 4b Bileşğinin ¹ H NMR ((500 MHz, DMSO-d ₆) spektrumu	48
EK 2.4 4b Bileşğinin ¹³ C NMR ((500 MHz, DMSO-d ₆) spektrumu.....	48
EK 2.5 4c Bileşğinin ¹ H NMR ((500 MHz, DMSO-d ₆) spektrumu	49
EK 2.6 4c Bileşğinin ¹³ C NMR ((500 MHz, DMSO-d ₆) spektrumu	49
EK 2.7 4d Bileşğinin ¹ H NMR ((500 MHz, DMSO-d ₆) spektrumu	50
EK 2.8 4d Bileşğinin ¹³ C NMR ((500 MHz, DMSO-d ₆) spektrumu.....	50
EK 2.9 4e Bileşğinin ¹ H NMR ((500 MHz, DMSO-d ₆) spektrumu	51
EK 2.10 4e Bileşğinin ¹³ C NMR ((500 MHz, DMSO-d ₆) spektrumu.....	51

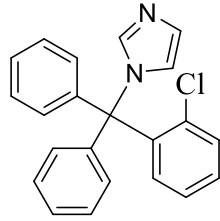
ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 3.3.1. 4a-e Birinci seyreltme tablosu	25
Çizelge 3.3.2 4a-e İkinci seyreltme tablosu	26
Çizelge 4.1. İmidazolin 3-oksitlerin 2 E.N. ve izolasyon verimleri	28
Çizelge 4.2.1 Tetrahydroimidazo [1,5-b]izoksazollerin 3 E.N., diastereoizomer oranları ve izolasyon verimleri	30
Çizelge 4.3 İmidazollerin 4 E.N. ve izolasyon verimleri.....	33

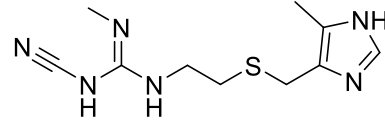
1. GİRİŞ

İmidazol, halkanın 1. ve 3. pozisyonlarında N atomu bulunan düzlemsel beş üyeli heterosiklik bir bileşiktir. İmidazol halkası, purin, histamin ve histidin olmak üzere birçok önemli doğal ürünün bir bileşenidir. İmidazol bileşiği, çeşitli biyolojik ve klinik uygulamaları nedeniyle ilgi duyulan birçok biyoaktif heterosiklik bileşiğin bir bileşenidir (Arellano ve ark, 2016).

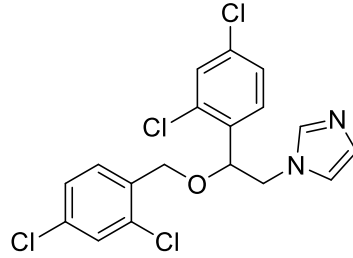
İmidazol türevleri anti-bakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar, analjezik aktiviteler, antitüberküloz, antidepresan, antiviral ve anti-kanser gibi çeşitli farmasötik özellikler gösterir (Manocha, ve Wakode, 2016). Ayrıca, bazıları floresan ajanlar olarak uygulanmaktadır. Bazı önemli imidazol türevleri aşağıda gösterilmektedir.



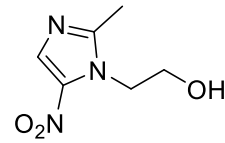
I



II



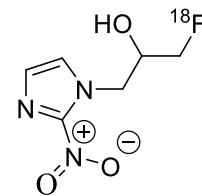
III



IV



V



VI

Yukarıdaki bileşiklerden 1-[(2-klorofenil)-difenilmetil] imidazol (**I**) (Klotrimazol); 1969'da keşfedilen geniş spektrumlu antifungal aktiviteye sahip sentetik bir imidazol türevidir. 1-Siyano-2-metil-3-[2-[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metilsülfanil]-etil]-guanidin (**II**) (Simetidin); asit reflü bozuklukları, peptik ülser, mide ekşimesi tedavisi ve yönetimi için yaygın olarak kullanılan bir histamin tip 2 reseptör antagonistidir (Smith Kline ve French 1970). 1- [2-(2,4-diklorofenil)-2-[(2,4-diklorofenil) metoksi] etil] imidazol (**III**) (Mikonazol), Janssen Pharmaceutica tarafından 1969'da sentezlenen bir imidazol türevidir. Mikonazol, halka kurdu, tinea versikolor ve cilt veya vajinadaki mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan bir antifungal ilaçtır. 2-(2-Metil-5-nitroimidazol-1-il) etanol (**IV**) (Metronidazol); Fransa'nın Rhone-Poulenc laboratuvarlarında 1950'ler de sentezlenen metronidazol birçok anaerobik, bazı protozoan ve paraziter enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir nitroimidazol türevi antibakteriyal ajandır. 4-(dimetilamino diazenil)-1*H*-imidazol-5-karboksamid (**V**) (Dakarbazin); Hodgkin hastalığı ve malign melanom tedavisinde kullanılan intravenöz yoldan uygulanan bir kemoterapi ilacıdır (Shealy ve ark. 1962). 1-(2-Nitro-imidazolil)-3-[¹⁸F]fluoro-2-propanol (**VI**) ([¹⁸F] Floromisonidazol); pozitron emisyon tomografisi (PET) ile *in vivo* olarak tümör hipoksisini belirlemek için bir izleyici olarak yaygın kullanılan nitroimidazol türevidir. Akciğer, beyin ve baş boyun kanseri hastalarında ve miyokard hastalarının kalplerinde tümör hipoksisini kantitatif olarak değerlendirmek için kullanılır (Jerabeck ve ark. 19869).

İmidazol türevleri biyolojik aktivitelerinin yanı sıra Suzuki, Stille ve Heck kenetlenme reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılan Pd ve Ag gibi geçiş metal komplekslerinde ligand olarak kullanılmaktadırlar (Navarro ve Lippert 2001).

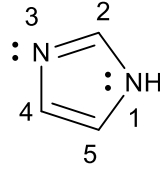
İmidazol halkası, iyonik sıvılar için çok yönlü bir yapı iskeletidir. İmidazol bazlı iyonik sıvılar, metal atomlarına koordine olabilme yetenekleri nedeniyle potansiyel su arıtma ajanları dahil olmak üzere çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır (Green ve Long, 2009).

Amino asitler ile aldehitler arasındaki reaksiyon daha önce farklı heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi için başarılı bir şekilde kullanılmışlardır. Fakat bunlar doğrudan doğruya imidazollerin sentezi için reaktifler olarak son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmanın hedefi amino asit alkil esterden (1) yola çıkarak imidazolin 3-oksitlerin (2) sentezlenmesi, devamında bu bileşiklerin imidazole (4) dönüştürülmeleri ve sentezlenen imidazol bileşiklerinin (4) *in vitro* antifungal aktivitelerini incelemektir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

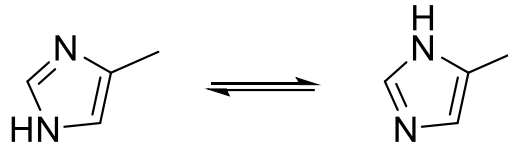
2.1. İmidazol

"İmidazol" 1887 yılında Alman kimyager Arthur Rudolf Hantzsch tarafından isimlendirilmiştir. İmidazol (1,3-diaza-2,4-siklopentadien), $C_3N_2H_4$ molekül formülüne sahip 1 ve 3 pozisyonlarda 2 azot atomu içeren düzlemsel beş üyeli aromatik bir halka sistemidir. Bileşiğin sistematik adlandırılması Şekil 2.1.1. de görüldüğü gibi H bağlı olan azot atomundan başlanarak yapılır (Bhatnagar and Sharma, 2011).



Şekil 2.1.1 1,3-Diaza-2,4-siklopentadien

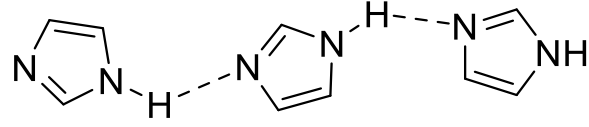
Asimetrik süstitüe imidazol türevlerinin isimlendirilmesinde imidazol halkasındaki tautomeri dikkate alınmaktadır. 4-metilimidazol ile 5-metilimidazol birbiri ile tautomerik denge halindedirler ve bunların birbirinden ayrılması mümkün değildir. Bu bileşiğin adlandırılmasında 4(5)-metilimidazol şeklinde yapılır. (Şekil 2.1.2.).



Şekil 2.1.2 4(5)-Metilimidazol

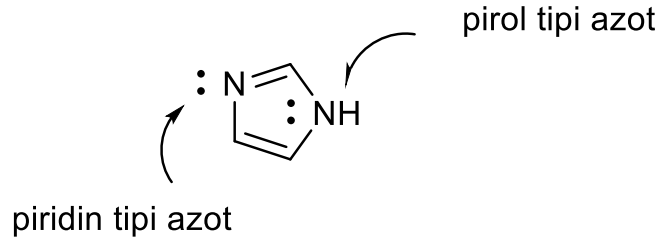
Oda sıcaklığında katı olan imidazol suda çözünen renksiz veya soluk sarı renkli bir bileşiktir. Erime noktası 89-91 °C'tir. Moleküller arası H-bağı yapabilmesi (Şekil 2.1.3.) nedeniyle imidazol (256 °C) diğer 5 üyeli heterosiklik bileşiklerden oksazol (69 °C) ve tiyazolden (117 °C) daha yüksek kaynama noktasına ve daha yüksek dipol momentine

sahiptir (imidazolun dipol momenti 3.67 D; oksazol, 1.4 D; tiyazol, 1.6 D'dir) (Joulr, J.A. ve Mills, K., 2010).



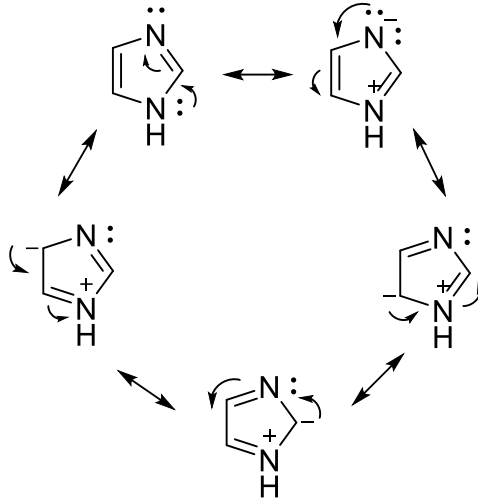
Şekil 2.1.3 İmidazolde moleküller arası hidrojen bağı oluşumu

İmidazolün Şekil 2.1.4. görüldüğü gibi iki azot atomundan N-3 (piridin tipi) göreceli baziktir ve N-1 (pirol tipi) göreceli bazik değildir. Bir asit olarak, imidazolün pKa'sı 14.5 dir. Bir baz olarak, konjuge asidinin pKa'sı yaklaşık 7'dir. Amfoter özellik gösterir. (Solomons, 2014).



Şekil 2.1.4. İmidazol yapısında azot atom türleri

İmidazolün yapısına katkıda bulunan rezonans yapılar (Şekil 2.1.5.) incelendiğinde elektrofilik atağa en yatkın konum imidazol halkasında C-4 ve C-5 karbonları olduğu görülmektedir. C-2'ye yapılan saldırının, 3 pozisyonundaki N tarafından son derece istenmeyen bir durum olduğu görülmektedir. Nükleofilik atak ise C-2 karbonundan gerçekleşir (Joulr, J.A. ve Mills, K., 2010.).



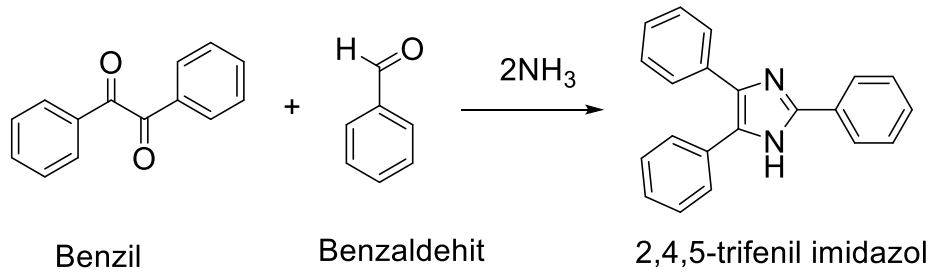
Şekil 2.1.5. İmidazolün rezonans yapısı (mesomerik yapılar)

2.2. İmidazol Sentezi

İmidazol ilk kez 1858'de Alman-İngiliz kimyager Heinrich Debus tarafından glioksal, formaldehit ve amonyağın kondenzasyon reaksiyonundan elde edilmiştir. Geçmişten günümüze imidazol sentezi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

Radziszewski sentezi

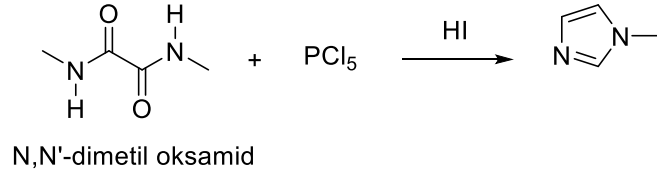
Amonyak varlığında α -dikarbonil bileşiğinin bir aldehit veya keton ile kondenzasyon reaksiyonu ile imidazol sentezi rapor edilmiştir (Radziszewski, Br. 1882). Örneğin; amonyak varlığında benzil ile benzaldehitin tepkimesi sonucunda 2,4,5-trifenilimidazol (Şeki 2.2.1.) sentezlenmiştir (Pradhan ve Khan), 2015.



Şekil 2.2.1 Radziszewski imidazol sentezi

Wallach sentezi

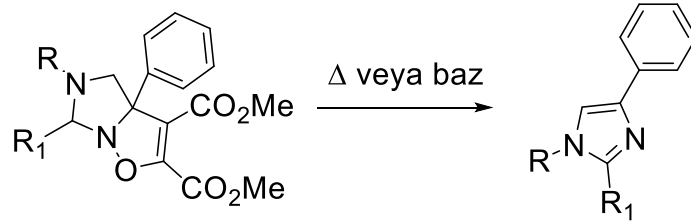
Wallach, Ber. (1876), N, N'-dimetil oksamid, fosfor pentaklorür ile muamele edilerek, hidroiyodik asit ile indirgeme üzerine N-metil imidazoller (Şekil 2.2.2.) sentezlenmiştir (Manocha, ve Wakode, 2016).



Şekil 2.2.2 Wallach imidazol sentezi

Tetrahidroimidazo-[1,5-*b*]izoksazollerden imidazollerin sentezi

Tetrahidroimidazo-[1,5-*b*]izoksazollerin termal veya bazik koşullarda halka açılma reaksiyonları sonucunda imidazoller (Şekil 2.2.3.). %67-85 verimle sentezlenmiştir (Coşkun ve ark. 2001,2010).

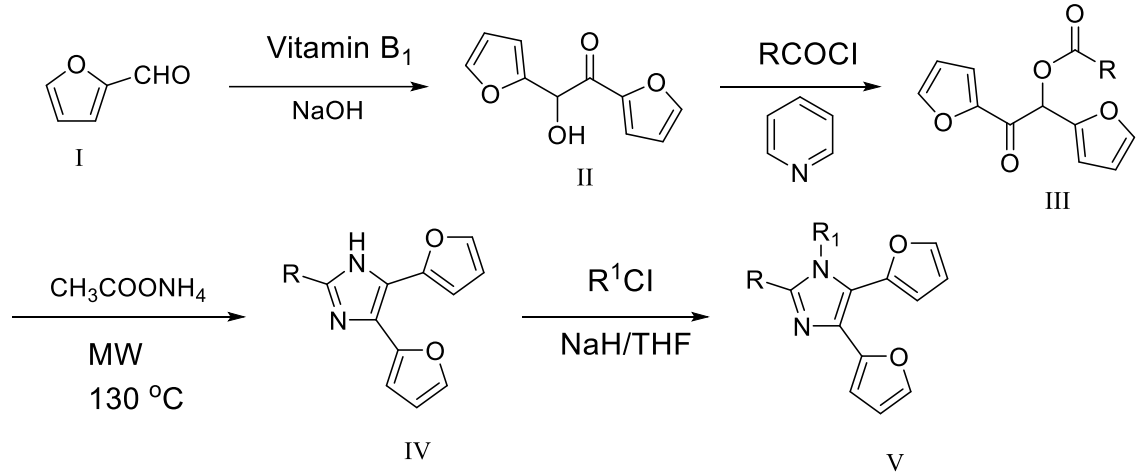


Şekil 2.2.3 Tetrahidroimidazo-[1,5-*b*]izoksazollerden imidazol sentezi

4,5-di (furan-2-il)-1*H*-imidazol türevlerinin sentezi

4,5-di(furan-2-il)-1*H*-imidazol türevinin (V) bir dizi siklo-kondenzasyon ve nükleofilik katılma reaksiyonu ile %59-89.8 verimle sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.2.4.). Reaksiyona, 1,2-di(furan-2-il)-2-hidroksietanon II verecek şekilde furan-2-karbaldehit I ve vitamin B₁ ile başlanarak, bir ara ürün oluşturulmuştur. II, benzil klorür veya alil klorür, piridin varlığında reaksiyona sokularak III elde edilmiştir. III amonyum asetat

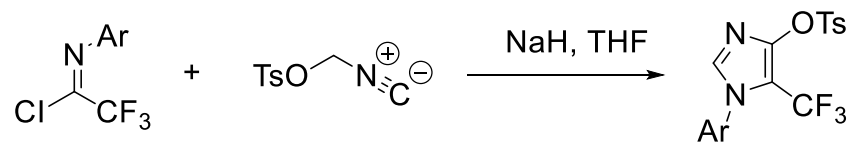
ile mikrodalga altındaki reaksiyonu sonunda süstitüe edilmiş difuran imidazol **IV** sentezlenmiştir ve devamında **IV**'ün bileşik **V**'i oluşturmak için NaH / THF içerisinde benzil veya allil klorürler ile reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Chen, Y. ve ark. 2013).



Şekil 2.2.4 1,2,4-Trisüstitüe edilmiş 1*H*-imidazollerin sentezi

1,4,5-Trisüstitüe edilmiş imidazollerin sentezi

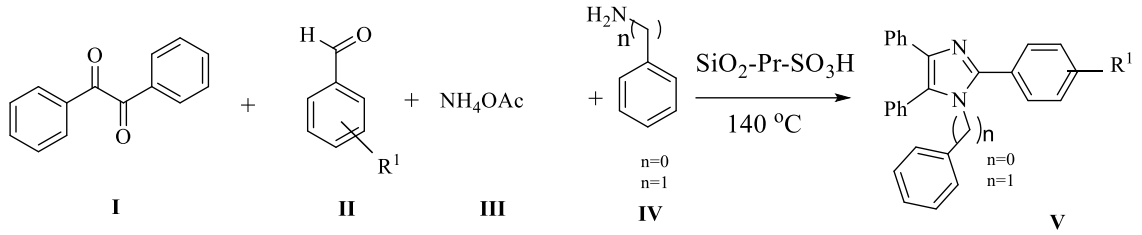
Triflorometil grubu içeren 1,4,5-trisüstitüe edilmiş imidazollerin sentezi için iki bileşenli kondenzasyon reaksiyonu, tosilmetilizosiyanat ile trifloroasetimidoil klorürleri içeren van Leusen reaksiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle göre, %61-78 verimlerle triflorometil içeren 1,4,5-trisüstitüe edilmiş imidazollerin (Şekil 2.2.5.) sentezleri rapor edilmiştir (Alexander, S. B ve ark. 2014).



Şekil 2.2.5 1,4,5-Trisüstitüe imidazollerin sentezi

1,2,4,5-Tetrasübstitüe edilmiş imidazollerin sentezi

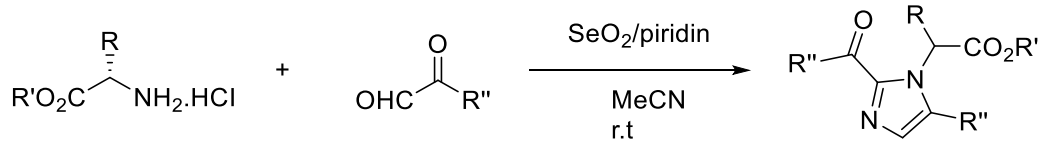
1,2,4,5-Tetrasübstitüe edilmiş imidazoller (V) SiO₂-Pr-SO₃H (propan sülfonik asit işlevselleştirilmiş silika) katalizörü bazlı, 1,2-diketonlar I; aril aldehitler II, amonyum asetat III ve sübstitüe edilmiş aminler IV ile çözücüsüz koşullarda bir tek kap reaksiyonu sonucu %85-95 verim ile (Şekil 2.2.6.) sentezlenmiştir (Ziarani, G. ve ark. 2014).



Şekil 2.2.6 SiO₂-Pr-SO₃H katalizörlüğünde 1,2,4,5-tetra sübstitüe imidazollerin (V) sentezi

Amino asit alkil ester hidroklorürler ile imidazol sentezi

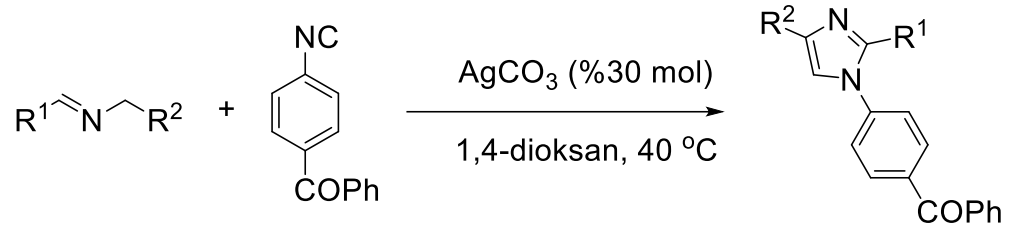
Basit bir ortamda amino asit alkil ester hidroklorürlerden ve 2-oksoaldehitlerden selenyum dioksit katalizli kondenzasyon reaksiyonu ile yeni amino asit sübstitüe edilmiş imidazoller (Şekil 2.2.7.) (verim%89) ilk kez sunulmuştur (Anil K. Padala, 2015).



Şekil 2.2.7 Selenyum dioksit katalizli imidazol sentezi

1,2-Diaril-imidazollerin sentezi

Aril veya heteroaril izosiyanürler ve azometin ylidlerinin gümüş katalizli aerobik oksidatif [3+2] siklokatalıma reaksiyonu sonucunda ~%85 verim ile 1,2-diarilimidazollerin (Şekil 2.2.8.) sentezi rapor edilmiştir (Zhongyan Huve ark. 2017).



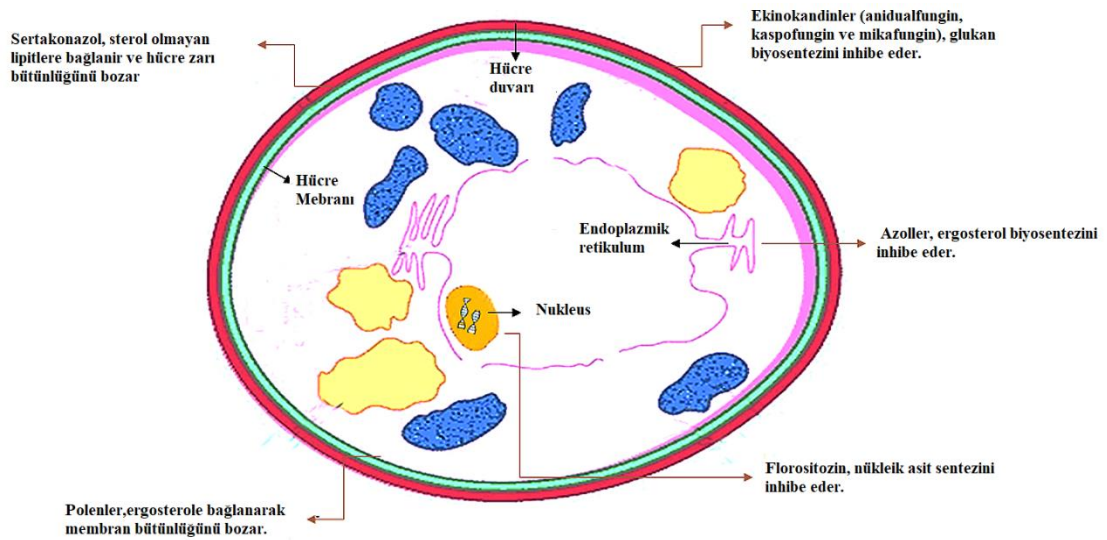
Şekil 2.2.8 1,2-Diarilimidazollerin sentezi

2.3. İmidazollerin Farmakolojik Profili

Antifungal ajanlar olarak imidazoller

Mantarlar; maya, küf ve dermatofit olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Mantar enfeksiyonları daha çok deri ve mukoz membranlarda görülür. Bunlar lokal ve yüzeysel enfeksiyonlardır. Birçok mantar, endojen (*C.albicans*) veya ekzojen (*Cryptococcus*, *Aspergillus*) enfeksiyonlara neden olabilir (Kathiravan ve ark, 2012).

Azol grubu antifungal ajanlar (Şekil 2.3.1.) 1944 yılından beri invazif fungal enfeksiyonların (kandidiyazis, kriptokok menenjit) tedavisinde kullanılan farmasötik bir fungustatiktir (İ.Köksal ve F. Aksoy, (2008).

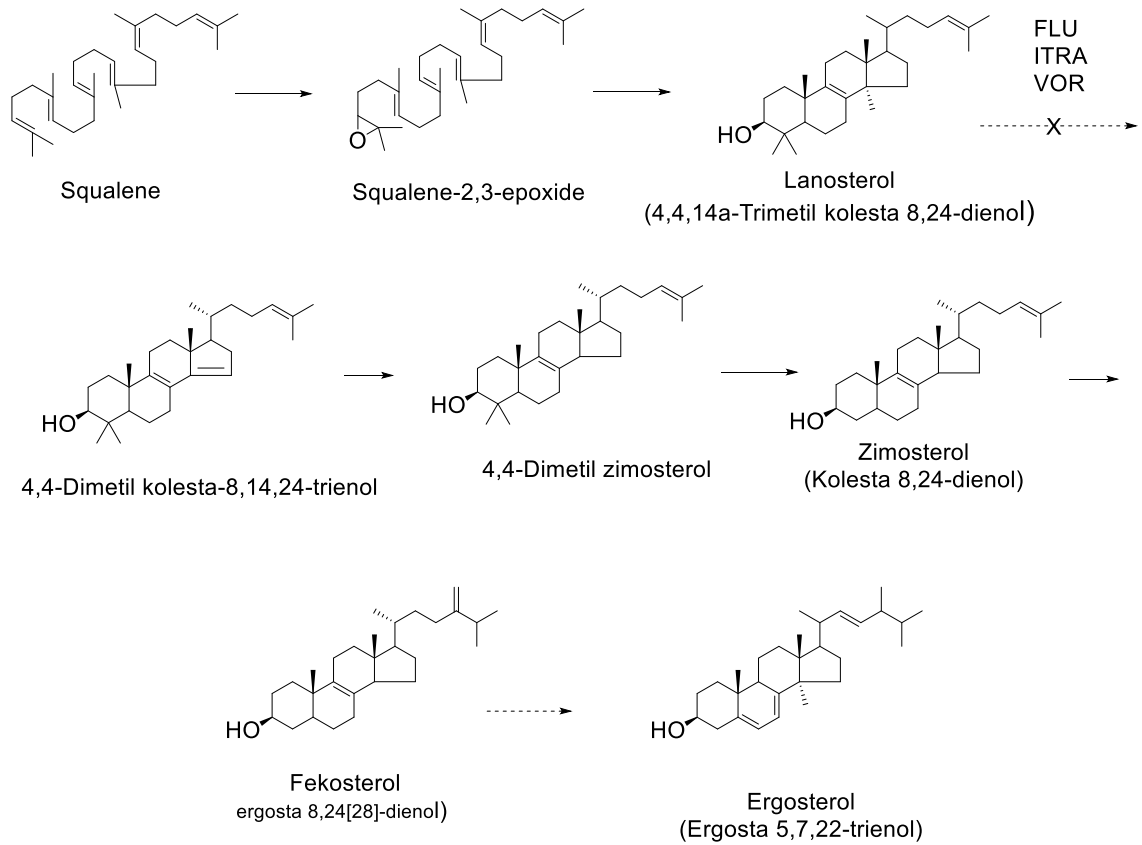


Şekil 2.3.1 Antifungal ajanların hücresel hedefleri.

*Antifungal ajanlar, mantarların üç hücresel bileşenini hedefler. Azoller, mantar hücresinin endoplazmik retikulumunda ergosterol sentezini inhibe eder. Amfoterisin B gibi polenler mantar zarındaki ergosterol'e bağlanır, zar yapısında ve fonksiyonunda bozulmaya neden olur. Florositozin DNA sentezini inhibe eder. (Patil ve ark., 2015)

Azol grubu antifungal ajanlar, mantar hücre membranındaki ergosterol sentezini sitokrom P450 enzimi aracılığı ile 14- α -sterol-demetilasyon (Şekil 2.3.2) basamağında

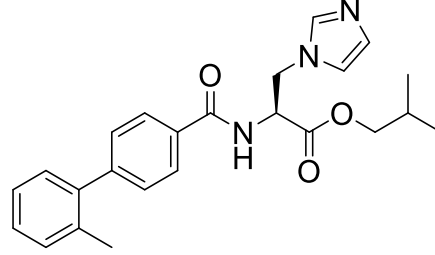
inhibe ederek membran geçirgenliğini bozarlar yani lanesterolün ergosterol'e dönüşümünü inhibe ederler. Ergosterol sentezinin inhibisyonu hücre geçirgenliğini arttırarak hücre içinde bulunan fosforlu bileşikler ile potasyumun hücre dışına çıkmasına yol açar. Böylece mantar zarında ergosterolün tükenmesi, yapıyı ve mantar zarının birçok fonksiyonunu ve mantar büyümesinin inhibe edecek şekilde bozar (Bhattacharya ve ark., 2018).



Şekil 2.3.2 Ergosterol biyosentezi (FLU; Flukanazol, ITRA; İtrakonazol, VOR; Vorikanazol)

Zhao ve ark. (2017) *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı mükemmel antifungal aktiviteleri olan bir dizi yeni bifenil imidazol türevi sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerden izobütül (S)-2-(2-fluoro-[1,1-bifenil]-4-karboksamido)-3-(1H-imidazol-1-il) propanoat (Şekil 2.3.3.) *C.albicans* suşlarına karşı 0.03125 µg / mL

aralığında minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleriyle standart ilaca (*Flukanazol*) göre iyi bir aktivite göstermiştir.

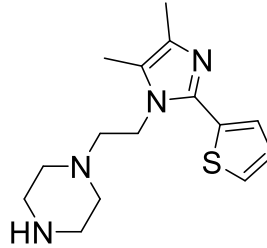


Şekil 2.3.3 İzobütil (S)-2-(2-fluoro-[1,1-bifenil]-4-karboksamido)-3-(1H-imidazol-1-il) propanoat

Antibakteriyel aktivite

Patojenik mikroorganizmalar, günümüzde kullanılan antimikrobiyal maddelere karşı direnç mekanizmalarını sürekli olarak geliştirdiğinden, yeni ve güçlü bakterisitlerin keşfi, bakteriyel direnci aşmanın ve etkili tedaviler geliştirmenin en iyi yoludur.

Rajkumar ve ark. (2014) 1-(2-(4,5-dimetil-2-fenil-1H-imidazol-1-il)etil)piperazin türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşikler, *in vitro* antimikrobiyal çalışmaları için incelenmiştir. Yeni sentezlenen bileşikler arasında 1-(2-(4,5-dimetil-2-(tiofen-2-il)-1H-imidazol-1-il)etil) piperazinin (Şekil 2.3.4.) *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeuruginosa* ve *S.typhi* bakteri suşlarına karşı standart ilaca (*Ciprofloxacin*) kıyasla % 45.4 daha fazla antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

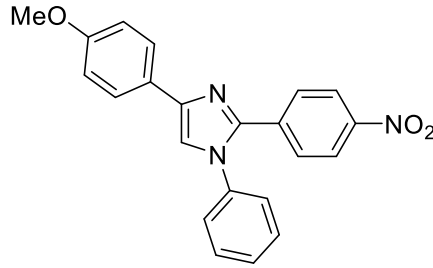


Şekil 2.3.4 1-(2-(4,5-Dimetil-2-(tiofen-2-il)-1H-imidazol-1-il) etil) piperazin

Antienflamatuvar aktivite

Bir analjezik veya ağrı kesici, analjezi sağlamak, ağrıdan kurtulmak için kullanılan ilaç grubunun herhangi bir üyesidir. Analjezik ilaçlar, periferik ve merkezi sinir sistemleri üzerinde çeşitli şekillerde etki eder.

Husain, A. ve ark. (2013), bir dizi 1,2,4-trisübstitüe-1*H*-imidazollerini sentezlemişlerdir ve bu bileşiklerini antienflamatuvar aktiviteleri açısından incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden, 4-(4-metoksifenil)-2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-imidazol (Şekil 2.3.5.) standart ilaca (*İndometasinine*) göre %58.02 daha aktif bulunmuştur.

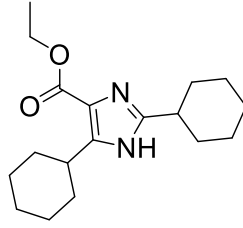


Şekil 2.3.5 4-(4-Metoksifenil)-2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-imidazol

Antitüberküloz aktivite

Tüberküloz (TB), genellikle *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) bakterilerinin neden olduğu, esas olarak akciğerleri etkileyen potansiyel olarak ciddi bir bulaşıcı hastalıktır. Anti-tüberküloz ilaçlar, enfeksiyöz hastalık tüberkülozun (TB) tıbbi tedavisine yardımcı olan ilaçlardır.

Gupta ve ark. (2004) bir dizi halka-sübstitüe edilmiş-1*H*-imidazol-4-karboksilik asit türevini ve 3-(2-alkil-1*H*-imidazol-4-il)-propiyonik asit türevlerini sentezlemiştir ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşları üzerinde ilaca-duyarlı ve ilaca-dirençli antitüberküloz aktivitelerini incelemiştir. Sentezlenen bileşikler arasında 2,5-disikloheksil-1*H*-imidazol-4-karboksilik asit etil ester (Şekil 2.3.6.), 6.25 µg/ml konsantrasyonunda, %99 inhibisyon sergilediği belirlenmiştir.

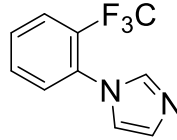


Şekil 2.3.6 2,5-Disikloheksil-1*H*-4-imidazol karboksilik asit etil ester

Antidepresan aktivite

Bu ilaçlar, büyük depresif bozuklukların, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, kronik ağrı, nöropatik ağrı ve bazı durumlarda horlama, migren, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, uyku bozuklukları ve bağımlılık gibi diğer durumların tedavisinde kullanılır.

Volke ve ark. (2003), 1-(2-triflorometil fenil) imidazol (Şekil 2.3.7.) sentezlemiştir ve seçici NOS (nitrik oksit sentaz) inhibitörü üzerindeki aktivitesi incelenmiştir. Çeşitli nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin (NOS), hayvan modellerinde antidepresan ve anksiyolitik benzeri özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.



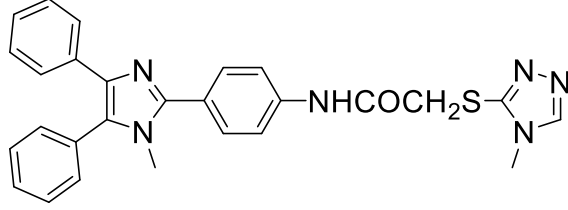
Şeki 2.3.7 1-(2-Triflorometil fenil) imidazol

Antikanser aktivite

Antikanser ilaçlar kanser gelişiminden sonra kanser hücrelerini tahrip eder veya inhibe ederek kanserojen etkilerini ortadan kaldırır veya kanserin gelişimini engeller.

Yusuf Özkay ve ark. (2010), birçok yeni 2-süstitüe edilmiş-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il) fenil] asetamid sentezlemiştir. Bileşiklerin kolon (HT-29) ve meme (MCF-7) karsinoma hücre hatlarına karşı antikanser aktivitesini belirlemek için

sitotoksosite ve antikanser aktivitesi değerlendirmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 2-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]asetamit (şekil 2.3.6.1.) standart ilaç *cis*-platin ile karşılaştırıldığında iyi bir aktivite sergilediği tespit edilmiştir.



şekil 2.3.8 2-(4-Metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il) fenil] asetamit

3. MATERYAL

Çalışmada kullanılan cihazlar

Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Eskişehir Osmangazi Üniversitesi merkezi araştırma laboratuvarı JEOL ECZ500R cihazında kaydedilmiştir.

İnfrared spektrometresi

Çalışmada sentezlenen bazı bileşiklerin infra-red spektrumları GFER A.ř'de (FTIR) Jasko, FT-IR 6800 spektrofotometre cihazında kaydedilmiştir.

Erime noktası cihazı

Katı bileşiklerin erime noktaları Elektrotermal Digital erime noktası cihazı ile ölçülmüştür.

Çalışmada kullanılan kimyasallar

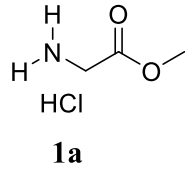
2-Bromoasetofenon	(Sigma-Aldrich, 349887)
Hidroksilamin Sülfat	(Acros, 10039-54-0)
(S)-(-)- α -Metilbenzilamin	(Sigma-Aldrich, 115568)
L-Alanin metil ester hidroklorür	(Sigma-Aldrich, 330639)
L-Valin metil ester hidroklorür	(Sigma-Aldrich, 860271)
L-Aspartik asit dimetil ester hidroklorür	(Sigma-Aldrich, 456233)
Glisin	(Sigma-Aldrich, 635782)
Formaldehit %37	(Sigma-Aldrich, 252549)
Sodyum karbonat	(Sigma-Aldrich, 223530)
Sodyum sülfat	(Sigma-Aldrich, 238597)
Metanol	(Meck, 82283.2500)
Etanol	(818670.2500)
Kloroform	(Merck, 822265.2500)
Etil asetat	(Merck, 100864-2500)
Hekzan	(Tekkim)
Benzen	(Merck, 101782.2500)
Petrol eteri	(Merck, 101775.5000)
Diklorometan	(Merck, 822271,2500)
Asetonitril	(Merck, 15500-2500)
Dimetil asetilen dikarboksilat	(Sigma-Aldrich, S55918-029)
Piperidin	(Merck, 22299-050)
Hidroklorik asit %37	(ISOLAB, 106.2501)
Amonyak	
Silikajel	(Merck, 1.07739.1000)
<i>Candida albicans</i>	(ATCC 10231)
DMSO	(Merck, 8.02912.2500)
Sabouraud	(B.D, 9144647)
RPMI-1640 Medium	(Sigma, SLBS6936)
Microplate (U)	(BRAND, 1090302)

3.3. YÖNTEM

Amino asit metil ester hidroklorür 1 sentezi

Genel prosedür; Amino asitin (0.07 mol) metanol (10 mL) içerisinde buz banyosundaki çözeltisine tiyonil klorür (0.1 mol) damla damla ilave edilerek (1 saat) karıştırıldı. Tiyonil klorür ilavesinden sonra reaksiyon oda koşullarında 24 saat karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü fazlası vakum altında uzaklaştırıldı ve ürün vakum altında kurutuldu (Moshikur, R. M. ve ark., 2018).

Glisin metil ester hidroklorür (1a)

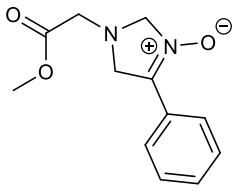


Verim %90 (7.20 g). Beyaz kristal, En. 175 °C (Moshikur, R. M. ve ark., 2018, 175 °C). IR (ATR) ν_{N^+-H} 2691-2637; $\nu_{C=O}$ 1743; ν_{C-O-C} 1243 cm^{-1} .

4-Fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksitlerin 2 sentezi

Genel prosedür; Amino asit metil ester hidroklorür veya amin (5 mmol) metanol (8 mL) içerisindeki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0,265 g) ve formaldehit %37 (5 mmol, 0,4 mL) çözeltisi ilave edildi ve reaksiyon geri soğutucu altında ısıtılarak 1 saat karıştırıldı. Reaksiyona fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) ve sodyum karbonat (2,5 mmol, 0,265 g) ilave edilerek 1 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon takibi İTK ile yapıldı. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzülüp soğuk metanol (3x5 mL) ile yıkandı. Sıvı kısım ürün olarak ayrıldı ve düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücüsü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (%75/25, EtAc/Hekzan) ve vakum etüvünde kurutuldu (KARGAR, A. 2018).

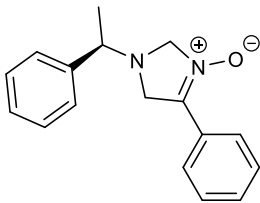
1-(2-Metoksi-2-oksoetil) -4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol 3-oksit (2a)



2a

Verim %60 (0,703 g). Beyaz kristal, En. 76 °C. IR (ATR) $V_{C=O}$ 1738; $V_{C=N-O}$ 1581; $V_{C=N-O}$ 1275 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 – 8.19 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 3H), 4.94 (t, $J = 3.1$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 3.1$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.25, 130.90, 128.78, 128.77, 127.28, 126.80, 83.34, 58.30, 55.30, 52.27. Hesaplanan: $C_{12}H_{14}N_2O_3$ (234,26) C, 61.53; H, 6.02; N, 11.96; O, 20.49

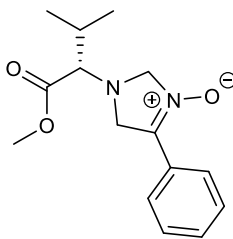
S)-4-Fenil-1-(1-feniletıl) -2,5-dihidro-1H-imidazol 3-oksit (2b)



2b

Verim %73 (0,972 g). Beyaz kristal, En. 151-152 °C (lit.149-152 °C). IR (ATR) $V_{C=N-O}$ 1572; $V_{C=N-O}$ 1233 cm^{-1} (Arya KARGAR, 2018). 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.28 – 8.19 (m, 2H), 7.57 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.34 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.31-4.12 (m, 1H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.81 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.35 (t, $J = 19.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, $DMSO-d_6$) δ 136.5, 131.3, 126.6, 128.6, 127.9, 127.2, 126.3, 83.5, 82.4, 62.5, 55.9, 23.1, 22.2. Hesaplanan: $C_{17}H_{18}N_2O$ (266,34) C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52; O, 6.01.

(R)-1-(1-Metoksi-3-metil-1-oksobutan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol 3-oksit (2c)

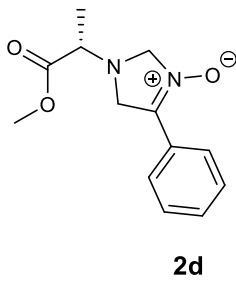


2c

Verim %30 (0,414 g). Sarımsı sıvı. IR (ATR) $V_{C=O}$ 1726; $V_{C=N-O}$ 1585; $V_{C=N-O}$ 1227 cm^{-1} . 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (dd, $J = 3.4, 2.2$ Hz, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 3H), 3.55 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 9.7, 2.5$

Hz, 1H) 1.02-0,97 (m, 3H), 0,90-0,83 (m, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 172, 130, 128, 127.7, 127.2, 126.8, 80, 69.9, 54.6, 51.6, 29.2, 19.6, 19.4. Hesaplanan: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (276,34) C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14; O, 17.37.

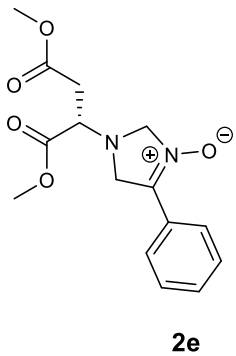
(R)-1-(1-Metoksi-3-metil-1-oksopropan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (2d)



Verim %24 (0,298 g). Sarımsı sıvı. IR (ATR) $\nu_{\text{C=O}}$ 1730; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1580; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1204 cm^{-1} (Arya KARGAR, 2018). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.29 – 8.19 (m, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 5.06-4.94 (m, 2H), 4.46-4.37 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 1.45 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 137.2, 130.7, 128.6, 127.2, 126.7, 80.6, 58.6, 55, 52.1, 16.12. Hesaplanan:

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (248,28) C, 62.89; H, 6.50; N, 11.28; O, 19.33

(R)-1-(1,4-dimetoksi-1,4-dioksobütan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol 3-oksit (2e)



Verim %45 (0,689 g). Sarımsı sıvı. IR (ATR) $\nu_{\text{C=O}}$ 1727; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1578; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1233 cm^{-1} (Arya KARGAR, 2018). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 2H), 7.49 – 7.31 (m, 3H), 4.95 (d, $J = 18.7$, Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.89-2.59 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 170.7, 130.8, 128.6, 126.7, 80.4, 68.7, 59.4, 54.8, 52.4, 35.5, 34.6. Hesaplanan: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (306,32) C, 58.82; H, 5.92; N, 9.15; O, 26.12.

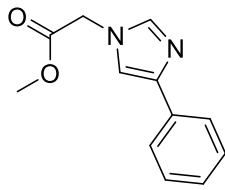
Tetrahidroimidazo [1,5-*b*]izoksazollerin 3 sentezi

Genel prosedür; İmidazolin 3-oksit **2** (3 mmol) benzen (20 mL) içerisindeki çözeltisine DMAD (12 mmol, 1.704 g) eklendi. Reaksiyon geri soğutucu altında 1 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon kontrolü İTK ile yapıldı. Çözücü ve DMAD fazlalığı düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürün sıcak petrol eteri (3x5 mL) ile ekstrakte edildi. Eter fazları birleştirildi ve Na₂SO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen süzütünün çözücüsü evaporatör ile uzaklaştırıldı ve vakum altında kurutuldu (Coşkun ve ark. 2001). Elde edilen diastereomer karışımlarının varlığı ¹H NMR ile tespit edildi ve karışım olarak bir sonraki imidazol sentez basamağında kullanıldılar.

1,4-Disübstitüe imidazollerin 4 sentezi

Genel prosedür; bileşik 3 (0,33 mmol) asetonitril (5 mL) içerisindeki çözeltisine, piperidin (1 mL) eklenmiş ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 30 dk boyunca ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon kontrolü İTK ile yapıldı. Çözücü döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Reaksiyon karışımının asidik ve bazik koşullarda ekstraksiyonu yapıldı. İlk olarak ekstraksiyon balonuna alınan reaksiyon karışımına HCl %37 (1 mL) ilave edildikten sonra petrol eteri (3x5 mL) ile ekstraksiyon yapıldı ve sulu faz ürün olarak ayrıldı. Temiz bir ekstraksiyon balonuna alınan sulu faza NH₃ %25 (3 mL) ilave edildi ve dietil eter ile (3x5 mL) ekstraksiyon yapıldı. Eter fazı ürün olarak ayrıldı ve Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra süzüldü. Elde edilen süzüntünün çözücüsü evaporatör ile uzaklaştırıldı ve vakum altında kurutuldu (Coşkun ve ark. 2001).

Metil 2-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il) asetat (4a)

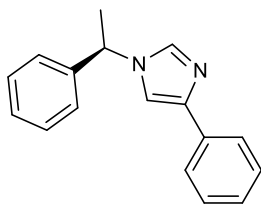


4a

Verim %50 (0,216 g). Sarımsı sıvı. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 – 7.67 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.66 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 169.54, 140.92, 139.21, 135.11, 129.22, 126.80, 124.71, 117.50, 52.82, 47.92. Hesaplanan:

C₁₂H₁₂N₂O₂ (216,24) C, 66.65; H, 5.59; N, 12.96; O, 14.80.

(*S*)-4-fenil-1-(1-feniletıl) -1*H*-imidazol (4b)

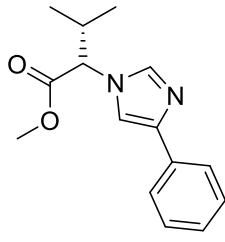


2b

Verim %62 (0,051 g). Sarımsı sıvı. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.69 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 7H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 5.50 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 142.96, 141.14, 137.26, 135.09, 129.21, 128.96, 128.21, 126.69, 126.62, 124.64, 114.80, 56.22, 21.80.

Hesaplanan: C₁₇H₁₆N₂ (248,33) C, 82.22; H, 6.49; N, 11.28.

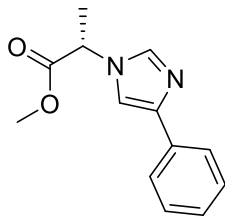
Metil (S)-3-metil-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il) bütanoat (4c)



4c

Verim %60 (0,155 g). Sarımsı sıvı. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (dd, $J = 2.8, 1.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.15 (ddd, $J = 5.2, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.41 – 2.35 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 170.60, 140.98, 138.59, 134.80, 129.01, 126.89, 124.76, 124.74, 115.60, 65.33, 53.02, 31.50, 19.48, 18.80. Hesaplana: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (258,32) C, 69.74; H, 7.02; N, 10.84; O, 12.39.

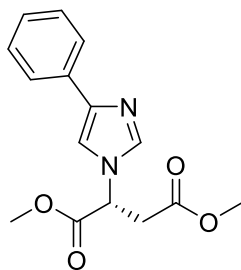
Metil (S)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il) propanoat (4d)



4d

Verim %40 (0,104 g). Sarımsı sıvı. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 5.22 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.66 – 1.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.55, 140.85, 138.07, 134.96, 129.01, 126.79, 124.67, 115.41, 54.64, 53.15, 18.34. Hesaplanan: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (230,27) C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17; O, 13.90.

Dimetil (S)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il) süksinat (4e)



4e

Verim %42 (0,040 g). Sarımsı sıvı. ^1H NMR (500 MHz,) δ 7.76 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.15 (dddd, $J = 8.8, 4.6, 2.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.51 – 5.47 (m, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.49 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 170.60, 167.45, 140.98, 138.59, 134.80, 129.01, 126.89, 124.76, 115.60, 65.33, 61.86, 53.02, 31.40. Hesaplanan: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (288,30) C, 62.49; H, 5.59; N, 9.72; O, 22.20.

Biyolojik Aktivite

in vitro antifungal aktivite

Sentezlenen bileşiklerden, **4a-e**'nin çözeltileri dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılarak hazırlandı (Çizelge 3.3.1.). *in vitro* antifungal aktiviteleri *Candida albicans* (ATCC 10231) suşuna karşı incelenmiştir. Sabouraud Dextrose Agar, (L-glutamin içeriyor, Sodyum bikarbonat içermiyor) *C.albicans* suşunun üretilmesi için kullanıldı. Üretilen suş inokulum 0.4×10^3 CFU/mL McFarland standardına göre hazırlandı. Hedef bileşiklerin minimum inhibe edici konsantrasyonlarını (MİK) belirlemek için sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. 96 kuyucuklu 'U' mikro plakalar kullanıldı. Her bir kuyucuğa 50'şer μ L RPMI-1640, 50'şer μ L *C.albicans* suşu, 50'şer μ L **4a-e** bileşiklerinin hazırlanan konsantrasyonlardan ilave edildi. 37 °C etüvde (24-48-72 saat) inkübasyona bırakıldı.

Çizelge 3.3.1. **4a-e** Birinci seyreltme tablosu

Kaynak konsantrasyonu (μ g/mL)	Stok çözeltiden alınacak miktar (mL)	DMSO (mL)	Son Konsantrasyon (μ g/mL)
4000 Ana stok	1	5,25	640
640 Ana stok	1	1	320
640 Ana stok	1	3	160
640 Ana stok	1	7	80
80	1	1	40
80	1	3	20
80	1	7	10
10	1	1	5
10	1	3	2,5
10	1	7	1,25

4a-e'den hazırlanan birinci seriden ikinci bir konsantrasyon serisi DMSO içerisinde hazırlandı (Çizelge 3.3.2.).

Çizelge 3.3.2 4a-e İkinci seyreltme tablosu

Kaynak konsantrasyonu (µg/mL)	Stok çözeltilerden alınacak miktar (mL)	DMSO (mL)	Son Konsantrasyon (µg/mL)
5 Ana stok	1	1	2,5
2,5	1	1	1,25
1,25	1	1	0,625
0,625	1	1	0,312
0,312	1	1	0,156
0,156	1	1	0,078
0,078	1	1	0,039
0,039	1	1	0,019
0,019	1	1	0,001

96 kuyucuklu ‘U’ tabanlı plakaları çift olarak çalışıldı. MİK değeri, büyümesi olmayan antifungal ajanın en düşük konsantrasyonu olarak tanımlandı. Çalışma Amerika klinik ve laboratuvar standartları enstitüsü (CLSI) standartlarına uygun olarak yapıldı (Şekil 3.3.2.).

Özellikler	CLSI M27-A3
Uygulanacak tür	<i>Candida</i>
İnokulum	0.4x10 ³ CFU/mL
İnokulum standardizasyonu	Spektrofotometrik
Besiyeri	RPMI-1640 (%0.2 glukoz içerir)
Tampon	MOPS, PH 7.0
Mikrodilüsyon plağı	U tabanlı
Sıcaklık	37 °C
İnkübasyon süresi	24-48 saat
Okuma	Gözle / spektrofotometrik (492 nm)
Son nokta (sınır değeri)	Azol için ≥ %50 inhibisyon

Şekil 3.4.1 *Candida* için CLSI standartları

Elde edilen sonuçlar standart ilaçların duyarlılık aralığı ile karşılaştırıldı (Şekil 3.4.2).

Antifungal Agent	Species	MIC Breakpoints and Interpretive Categories, µg/mL			
		S	I [†]	SDD [†]	R
Voriconazole ^{2,4,5}	<i>C. albicans</i>	≤0.12	0.25–0.5	–	≥1
	<i>C. glabrata</i> ⁶	–	–	–	–
	<i>C. krusei</i>	≤0.5	1	–	≥2
	<i>C. parapsilosis</i>	≤0.12	0.25–0.5	–	≥1
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.12	0.25–0.5	–	≥1
Fluconazole ^{3,7}	<i>C. albicans</i>	≤2	–	4	≥8
	<i>C. glabrata</i> ^{**}	–	–	≤32	≥64
	<i>C. krusei</i> ^{††}	–	–	–	–
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	–	4	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤2	–	4	≥8

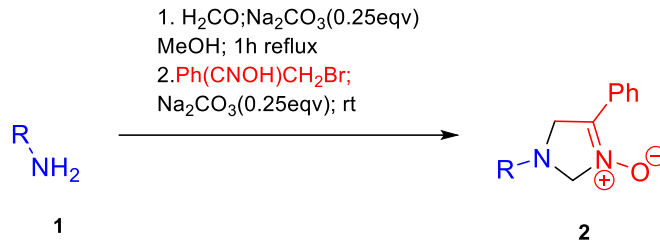
Şekil 3.3.2 24-saatlik inkübasyondan sonra *Candida spp.* ve bazı antifungal ajanların *in vitro* mikro dilüsyon duyarlılık testi için minimum inhibitör konsantrasyon sınır değerleri (CLSI-M60). ‘S’ duyarlı, ‘R’ direçli, ‘SDD’ doza bağlı duyarlı değer. I’ kategorisi, orta bölgeyi ifade eder.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4-Fenil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol-3-oksitlerin 2 sentezi

İmidazolin 3-oksitlerin sentezi, daha önce laboratuvarımızda geliştirilen bir prosedür kullanılarak gerçekleştirildi (Coşkun ve Çetin, 2010). İmidazolin 3-oksitler, hazırlanan iminlerin halo oksimlerle bazik koşullardaki reaksiyonlarından elde edilir.

Amino asit ester klorürlerin metanol içinde önce ısıtılarak formaldehit, devamında oda koşullarında fenasil brömür oksim ile reaksiyonu sonucu laboratuvarımızda (Arya KARGAR 2018) bir seri 4-fenil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol-3-oksitler **2** sentezlenmiştir (Şekik 4.1.). Sentezlenen ürünlerin karakterizasyonları (Çizelge 4.1.) spektroskopik yöntemler ile gerçekleştirilmiştir.



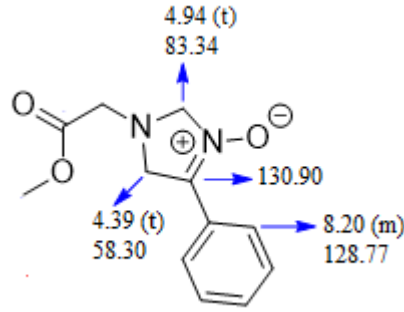
Şekil 4.1. 1-(2-Metoksi-2-oksoetil)-4-fenil-2,5-dihidro-1*H*-imidazol 3-oksit (**2**) sentezi

Çizelge 4.1. İmidazolin 3-oksitlerin **2** E.N. ve izolasyon verimleri

Sıra	R	E.N (°C)	Verim (%)
2a	-CH ₂ CO ₂ Me	76	60
2b	-CH(CH ₃)C ₆ H ₄	151-152 lit 149-152	73
2c	-CH(CH(CH ₃) ₂)CO ₂ Me	Yağimsı	30
2d	-CH(CH ₃)CO ₂ Me	Yağimsı	24
2e	-CH(CO ₂ Me) ₂	Yağimsı	45

Sentezlenen imidazolin-3-oksitlerin **2a-e** CDCl₃'de kaydedilen ¹H NMR spektrumlarında sentezlenen **2a** bileşiğine ait C2 'ye bağlı protonlar 4.94 ppm civarında ve C-5 'e bağlı protonlar 4.39 ppm triplet olarak pik verdiği gözlenirken C-4 'e bağlı

fenil halkasının orto protonları 8.20 ppm civarında multiyet olarak pik verdiği gözlenmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda C-2 karbonu 83.34 ppm, C-4 karbonu 130.90 ppm, C-5 karbonunun 58.30 ppm civarında rezonans olduğu görülmektedir (Şekil 4.2.).

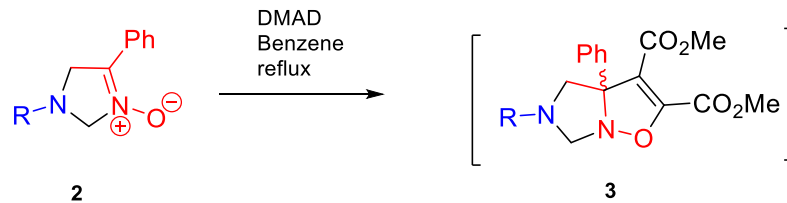


Şekil 4.2 2a'nın CDCl_3 içerisinde alınan karakteristik NMR kimyasal kayma değerleri

Bileşiklerin IR spektrumlarında $\nu_{\text{C=O}}$ gerilme frekansları 1730 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=N-O}}$ gerilme frekansları 1580 cm^{-1} ve $\nu_{\text{C=N-O}}$ gerilme frekansları $1230\text{-}1270\text{ cm}^{-1}$ civarında görülmektedir.

Tetrahydroimidazo [1,5-*b*]izoksazollerin 3 sentezi

Tetrahydroimidazo [1,5-*b*]izoksazoller ara ürün olarak sentezlenmeleri tasarlandı. Reaksiyon, imidazolin-3-oksitlerin (2) DMAD ile 1,3-dipolar siklo-katılması sonucunda tetrahydroimidazo [1,5-*b*]izoksazoller (3) (Şekil 4.3.) sentezlendi (Coşkun ve ark. 2001, 2010).

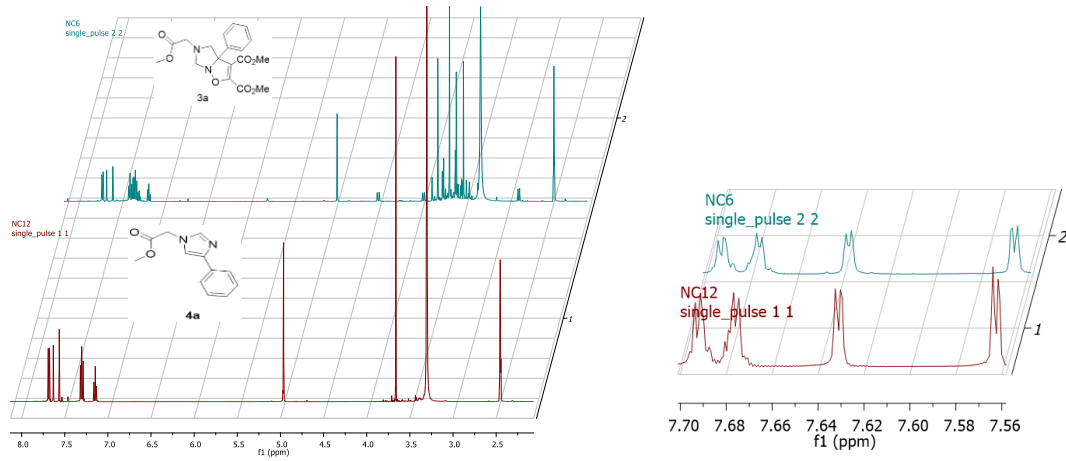


Şekil 4.3. Tetrahydroimidazo [1,5-*b*] izoksazol (3) sentezi

Çizelge 4.2.1 Tetrahidroimidazo [1,5-b]izoksazollerin **3** E.N., diastereoizomer oranları ve izolasyon verimleri

Sıra	R	Mp (°C)	Diastereoizomer oranı	Verim (%)
3a	-CH ₂ CO ₂ Me	Yağimsı	-	80
3b	-CH(CH ₃)C ₆ H ₄	Yağimsı	77-23	82
3c	-CH(CH(CH ₃) ₂)CO ₂ Me	Yağimsı	33/67	95
3d	-CH(CH ₃)CO ₂ Me	Yağimsı	59/41	90
3e	-CH(CO ₂ Me) ₂	Yağimsı	49/51	52

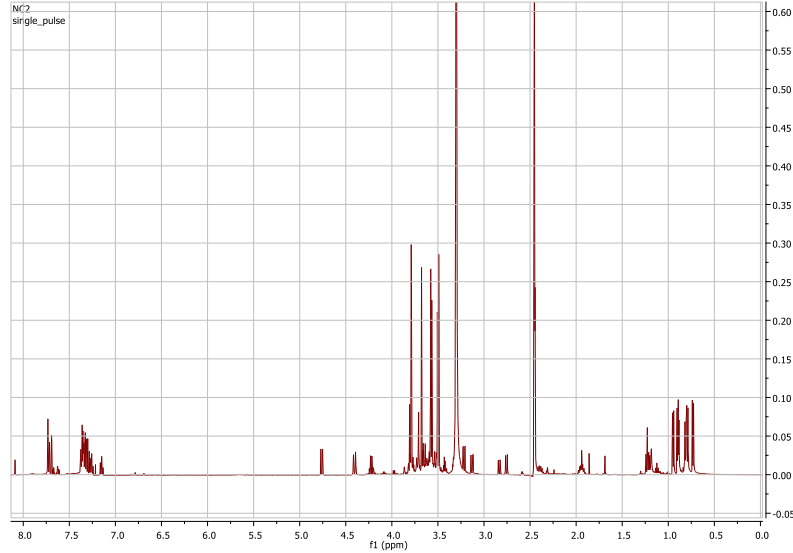
Sentezlenen tetrahidroimidazo [1,5-b]izoksazollerden **3a**'nın DMSO-d₆ içerisindeki ¹H-NMR (500 MHz,) analizi sonucunda 7,63 ppm ve 7,57 ppm civarında imidazol halkasında bulunan C-2 ve C-5 protonlarının piklerine rastlanmıştır. Tetrahidroimidazo [1,5-b]izoksazol (**3a**) ve imidazol (**4a**) ¹H NMR spektrumları karşılaştırılarak da bu durum doğrulanmıştır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 **3a** ve **4a** ¹H NMR spektrumlarının karşılaştırılması

İTK takibi sonucunda **3a**'nın oda koşullarında zamanla ilgili imidazolüne (**4a**) dönüştüğü tespit edilmiştir. Bu sonuç NMR analizini doğrulamaktadır.

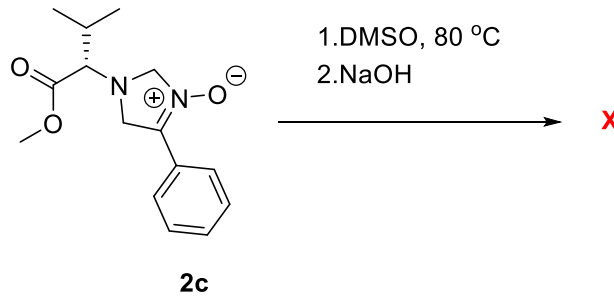
Tetrahydroimidazo[1,5-*b*]izoksazollerden **3b-e** DMSO-*d*₆ içerisindeki ¹H NMR (500 MHz,) analizi sonucunda diastereoizomer karışımı oldukları tespit edilmiştir (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5 **3c** ¹H-NMR spektrumu

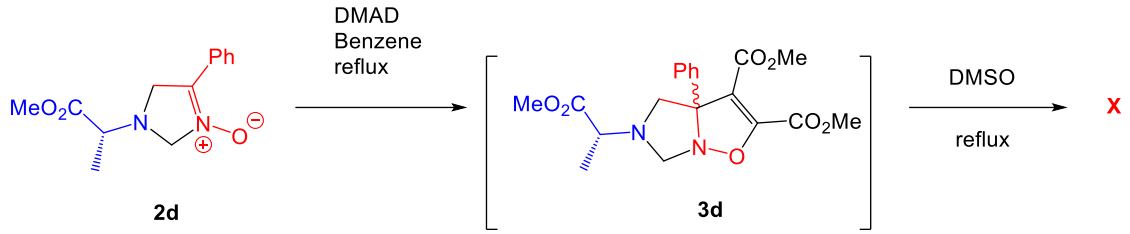
1,4-Disüstitüe İmidazollerin 4 sentezi

Genel Prosedür 1 (KAPLAN, G. 2012); İmidazolin-3-oksit (1 mmol) DMSO (5 mL) içerisinde 80 °C’ de çözülür. NaOH (4 mmol, 160 mg) reaksiyon karışımına ilave edildi ve sıcaklık kapatıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. Reaksiyonda bir değişme gözlenmedi. İmidazolin-3-oksit (**2**) kararlılığını koruduğu DMSO içerisinde NaOH ile dehidrasyonu gerçekleşmedi (Şekil 4.6.).



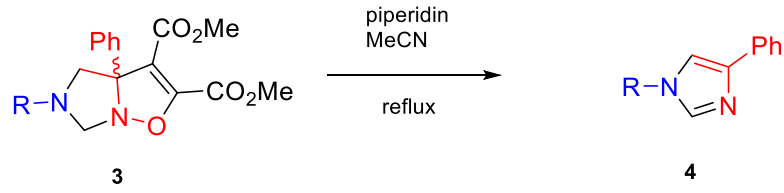
Şekil 4.6 **2c** Bileşiğinin NaOH ile dehidrasyon reaksiyonu

Genel prosedür 2 (Coşkun ve ark, 2010); İmidazolin 3-oksit (**2**) (1 mmol) benzen (7 mL) içerisindeki çözeltisine DMAD (1,5 mmol) ilave edildi ve 1 saat ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyonun çözücüsü uçurulduktan sonra tekrar DMSO'da çözüldü ve 77 °C 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. İTK kontrolünde sürüklenme gözlemlendi. ¹H NMR kontrolünde imidazol tespit edilemedi. İmidazolin 3-oksitlerin (**2**) benzen içerisinde DMAD ile 1,3-dipolar siklo-katılma reaksiyonu sonucunda elde edilen tetrahidroimidazo[1,5-*b*]izoksazollerin (**3**) DMSO içerisinde ısıtılması halka açılma reaksiyonu ile sonuçlanmamıştır. Tetrahidroimidazo[1,5-*b*]izoksazollerin (**3**) bu koşullarda yapısını koruduğu gözlenmiştir (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7 2d Bileşiğinin 1,3-dipolar siklo-katılma ve devamında halka açılma reaksiyonu

Genel prosedür 3 (Coşkun ve ark, 2001); Sentezlenen tetrahidroimidazo[1,5-*b*]izoksazollerin (**3**) asetonitril içerisinde piperidin ile ısıtılarak karıştırılması sonucunda imidazoller (**4**) sentezlendi. **3** bileşiklerinin piperidin varlığında halka açılma reaksiyonu gerçekleşti. Reaksiyon kontrolü ve takibi İTK ile yapıldı. Elde edilen imidazol (**4**) bileşiklerini saflaştırmak için öncelikle asidik (HCl %37) koşullarda imidazolyum tuzuna dönüştürüldü ve dietil eter (3x5 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Elde edilen sulu faz bazikleştirilerek (NH₃ %25) dietil eter (3x5 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Bazik koşullarda imidazolyum tuzu tekrar imidazole dönüşerek eter fazına alındı. Birleştirilen eter fazlarının çözücüsü uçuruldu ve vakum etüvünde kurutuldu (Şekil 4.8.). İmidazollerin **4a-e** E.N. ve izolasyon verimleri Çizelge 4.3. görülmektedir.

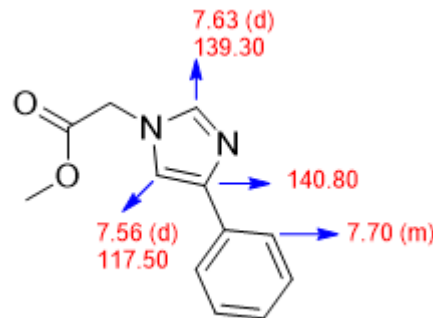


Şekil 4.8 İmidazol (4) sentezi

Çizelge 4.3 İmidazollerin 4 E.N. ve izolasyon verimleri

Sıra	R	E.N (°C)	Verim (%)
4a	-CH ₂ CO ₂ Me	Yağimsı	50
4b	-CH(CH ₃)C ₆ H ₄	Yağimsı	62
4c	-CH(CH ₂ (CH ₃) ₂)CO ₂ Me	Yağimsı	60
4d	-CH(CH ₃)CO ₂ Me	Yağimsı	40
4e	-CH(CO ₂ Me) ₂	Yağimsı	42

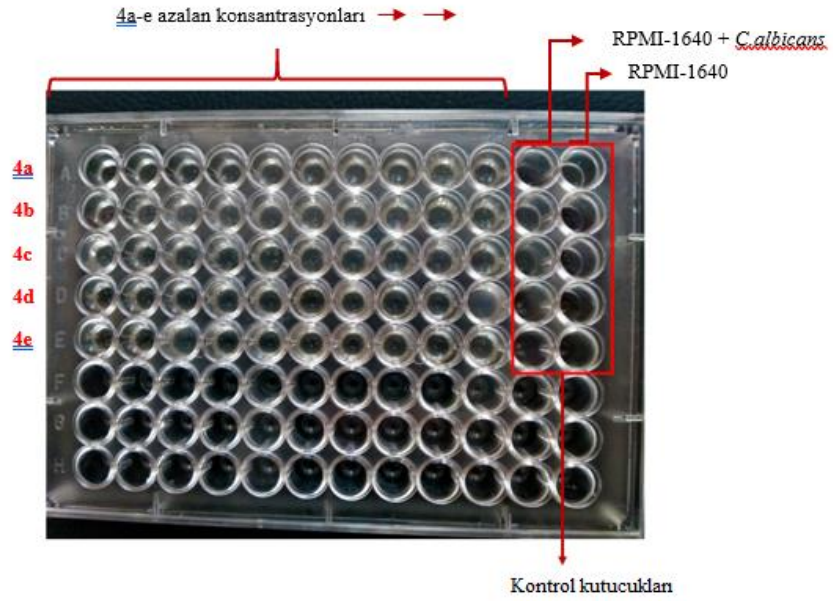
Sentezlenen imidazollerin 4 DMSO-d₆'da kaydedilen ¹H NMR (500 MHz,) spektrumlarında 4a'nın spektrumunu incelediğimizde imidazol halkasında bulunan C-2'ye bağlı protonun 7.63 ppm civarında, C-5'e bağlı protonun 7.56 ppm civarında dublet halinde, C-4'e bağlı fenilin orto protonlarında 7.70 ppm civarında multiplet olarak pik verdiği gözlenmiştir. ¹³C NMR spektrumunda imidazol halkasının C-2 karbonu 139.30 ppm, C-4 karbonu 140.80 ppm ve C-5 karbonunun 117.50 ppm civarında rezonans olduğu görülmektedir (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9 4a bileşiğinin DMSO-d₆ karakteristik NMR kimyasal kayma değerleri

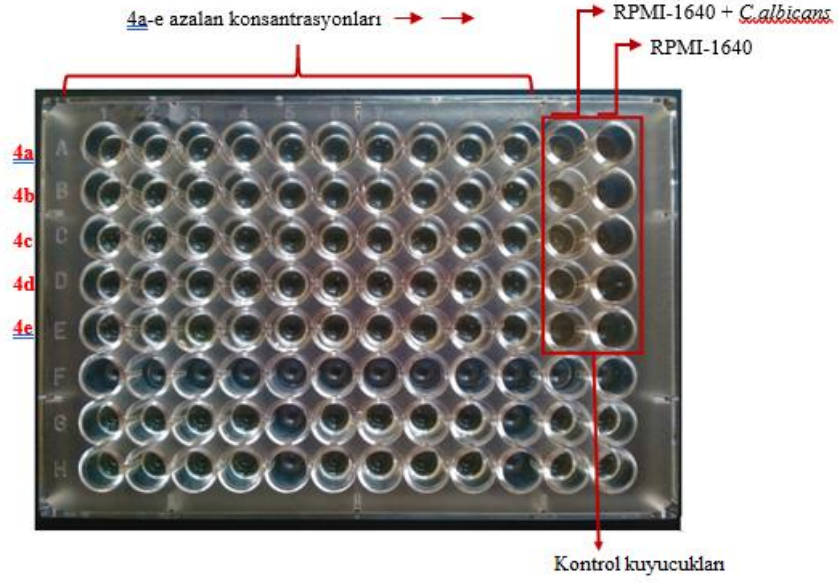
Antifungal aktivite

Sentezlenen bileşiklerden **4a-e** *in vitro* antifungal aktivitesi *Candida albicans* (ATCC 10231) standart suşu üzerinde test edildi. Testler ve değerlendirmeler CLSI standartlarına uygun olarak yapıldı. İlk kontrol 24 saat sonra değerlendirildi (Şekil 4.10.).



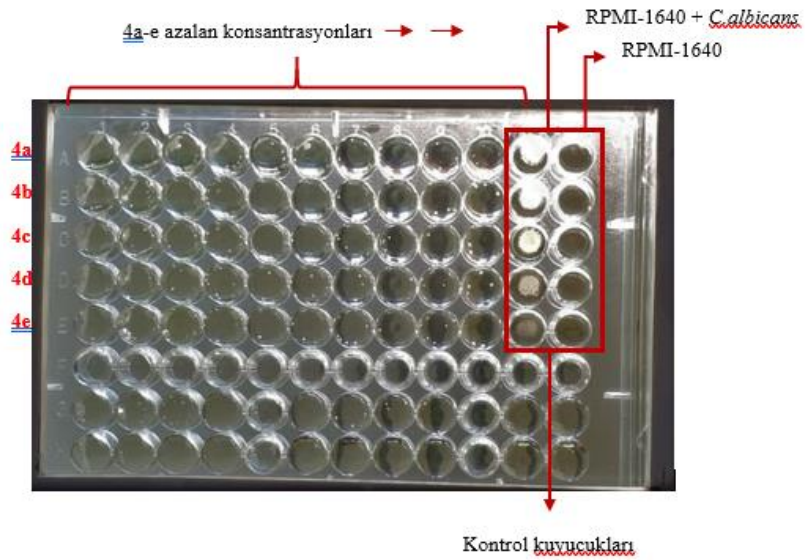
Şekil 4.10 **4a-e** Mikro seyreltme serisinin antifungal duyarlılık kontrolü (24 saat)

İlk 24 saat sonucunda kontrol kuyucuklarında üreme gözlenirken (**4a-e**) bileşiklerinin dilüsyonlarını içeren kuyucuklarda herhangi bir üremeye rastlanmadı. İkinci kontrol 48 saat sonra değerlendirildi (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11 4a-e Mikro seyreltme serisinin antifungal duyarlılık kontrolü (48 saat)

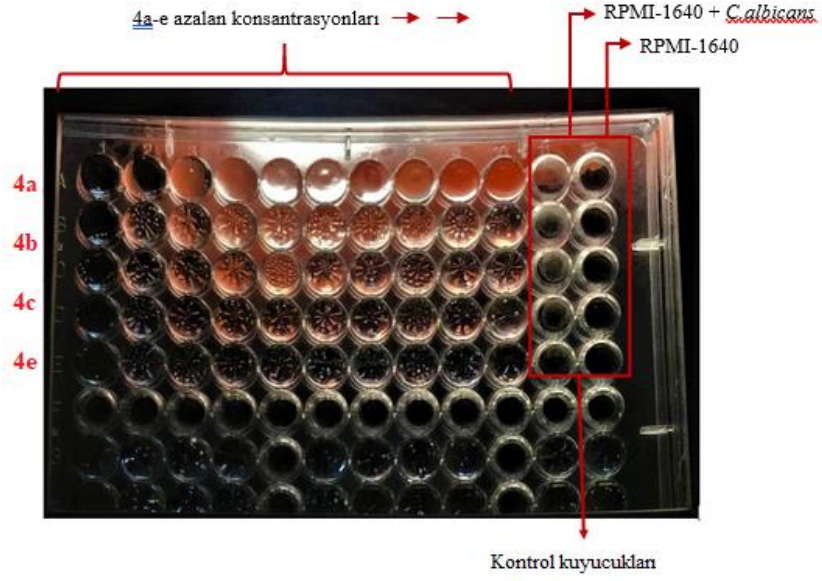
48 saatlik inkübasyonunu sonucunda kontrol kuyucuklarında üreme artışı gözlenirken (4a-e)'nin dilüsyonlarını içeren kuyucuklarda her hangi bir üreme gözlenmedi. İnkübasyona devam edildi. 72 saat sonraki değerlendirilmede de kontrol kuyucuklarında üreme artışı gözlenirken 4a-e'nin dilüsyonlarını içeren kuyucuklarda her hangi bir üreme gözlenmedi (Şekil 4.12). Test iki defa tekrarlandı. İkinci çalışma sonucunda da aynı sonuçlar elde edildi.



Şekil 4.12 4a-e Mikro seyreltme antifungal duyarlılık kontrolü (72 saat)

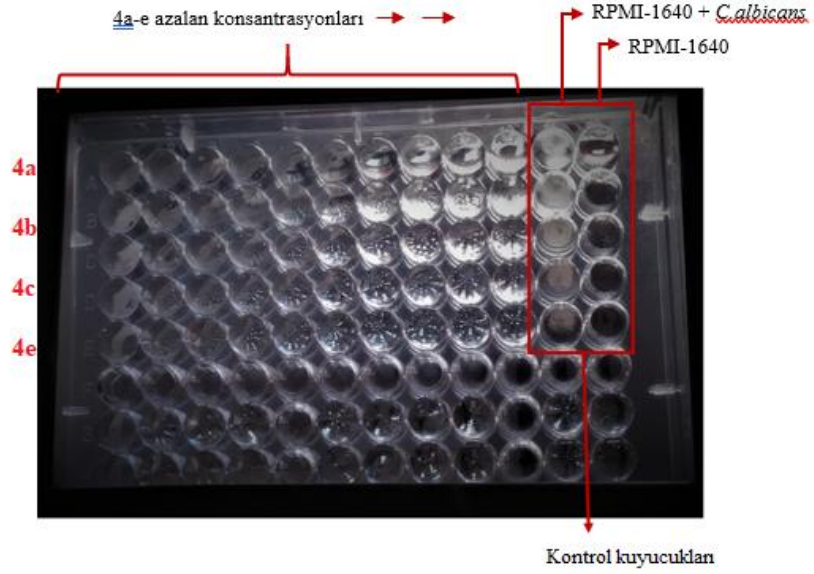
Bu sonuçlar doğrultusunda birinci **4a-e** konsantrasyon serisinden ikinci bir dilüsyon serisi daha hazırlanarak konsantrasyon aralığı uzatıldı.

Aynı koşullarda **4a-e**'nin ilk Mikro seyreltme serisinden hazırlanan yeni bir seri ile test tekrarlandı. 24 saat sonra ilk üreme kontrolü değerlendirildi (Şekil 4.13.).



Şekil 4.13 4a-e Mikro seyreltme serisinin antifungal duyarlılık kontrolü (24 saat)

Yapılan ilk kontrolde kontrol kuyucukları dışında herhangi bir üreme gözlenmedi. İnkübasyona devam edildi ve ikinci kontrol 48 saat sonra değerlendirildi (Şekil 4.14.).

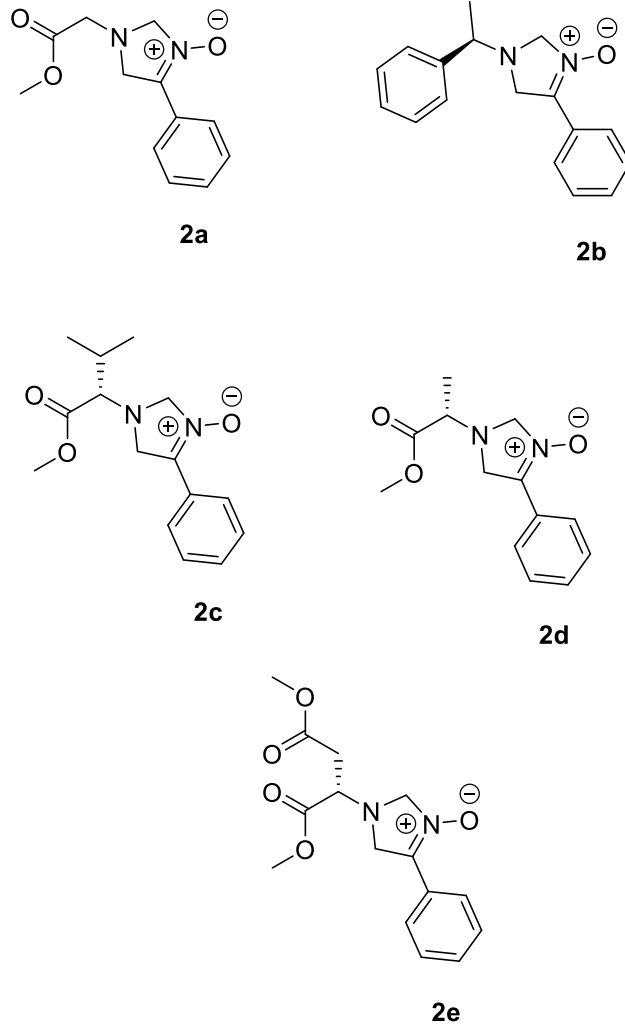


Şekil 4.14 4a-e Mikro seyreltme serisinin antifungal duyarlılık kontrolü (48 saat)

İnkübasyon sonucunda kontrol kuyucukları dışında üreme saptanmadı. Test sonuçları ilk yapılan test ile benzerlik gösterdi. İkinci seyreltme aralığında da üreme saptanmadı. Her iki seyreltme aralığında da sentezlenen bileşiklerden (**4a-e**) herhangi birinin MİK değeri tespit edilemedi. Seyreltme limiti 0.001 µg/mL kadar inilmiş olmasına rağmen sentezlenen bileşiklerin (**4a-e**) *Candida albicans* (ATCC 10231) standart suşuna karşı oldukça etkili oldukları gözlemlendi.

5. SONUÇ

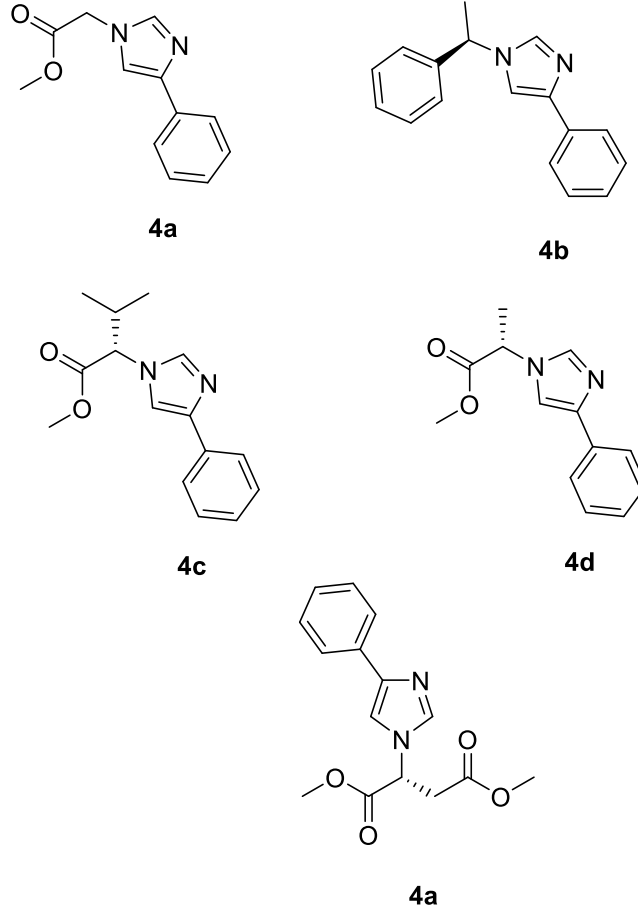
Tez kapsamında uygulamalar sonucunda amino asit alkil ester tuzları kullanılarak yeni 1*H*-imidazollerin sentezi 3 kademeli bir reaksiyon serisi sonucunda sentezlenmiştir.



Şekil 5.1 Tez kapsamında sentezlenen imidazolin-3-oksitler (2)

Reaksiyon koşullarının belirlenmesi amacı ile (S)-(-)- α -metilbenzilamin kullanıldı. İlk aşamada 3 bileşenli bir tek kap reaksiyonu ile imidazolin-3-oksitler (2) sentezlendi (Şekil 5.1.). Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu infrared (IR) ve nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi ile yapıldı.

2a-e Bileşiklerinin DMAD ile verdikleri siklo-katılma ürünlerini oluşturup piperidin beraberinde reaksiyonları karşılık gelen imidazollerini iyi verimlerle eldelerini sağlamıştır. Bileşiklerin yapı formülleri aşağıdaki şekilde verilmiştir (Şekil 5.3.).



Şekil 5.3 Tez kapsamında sentezlenen 1,4-disüstitüe imidazoller (4)

Sentezlenen bileşiklerin (**4a-e**) *in vitro* antifungal aktiviteleri standart *C.albicans* (ATCC 10231) suşu ile mikro dilüsyon test yöntemi kullanılarak çalışıldı. *C.albicans* suşu kullanılarak yapılan *in vitro* incelemeler sonucunda **4a-e** bileşiklerinin, CLSI (M60) antifungal standart duyarlılık sonuçları ile karşılaştırıldığında **4a-e**'nin yüksek antifungal etkinliğe sahip olduğu saptandı.

Sonuçların değerlendirilmesi;

- **2a-e** bileşiklerinin DMAD ile 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonu sonucunda yüksek verimle tetrahidroimidazo [1,5-*b*]izoksazol (**3a-e**) bileşikleri sentezlenmiştir.
- Çalışmada sentezlenen tetrahidroimidazo [1,5-*b*]izoksazollerin (**3a-e**) ¹H-NMR analizi sonucunda diastereoizomer olduğu tespit edilmiştir.
- Yapılan çalışma ile amino asit metil ester kullanılarak yeni 1,4-disübstitüe imidazol bileşikleri (**4b-e**) literatüre kazandırılmıştır.
- **4a-e** bileşiklerinin *in vitro* antifungal aktivitesi *Candida albicans* (ATCC 10231) standart suşu üzerinde incelenmiştir. Yapılan testler sonucunda **4a-e** bileşiklerinin *Candida albicans* (ATCC 10231) suşu üzerinde yüksek etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir.
- *in vitro* antifungal MİK değerlerinin belirlenebilmesi için daha düşük konsantrasyonlarda testlerin tekrarlanması gerekmektedir.
- Bileşiklerin diğer mantar suşları üzerinde de aktivitesi belirlenerek çalışmada sentezlenen imidazollerin (**4a-e**) farmakolojik olarak etkinliği saptanabilir.
- Elde edilen imidazol bileşiklerinin (**4a-e**); analjezik, antienflamatuar, kardiyovasküler, antikanser, antiviral gibi diğer biyolojik aktivitelerinin de olabileceği düşüncesi ile (**4a-e**) yeni çalışmalar planlanarak, çalışmanın bilimsel ve farmakolojik önemi arttırılabilir.

KAYNAKLAR

Arellano, A. R., Garcia, O. G., Jaramillo, J. T. 2016. Synthesis of Azolines and Imidazoles and their Use in Drug Design. *Medicinal chemistry*; 6(9): 561–566.

Bhatnagar, A., Sharma, P. K., Kumar, N. 2011. A review on “imidazoles”: Their chemistry and pharmacological potentials. *International Journal of PharmTech Research*; 3(1): 268–282.

Bhattacharya, S., Esquivel, B. D., White, T. C. 2018. Overexpression or deletion of ergosterol biosynthesis genes alters doubling time, response to stress agents, and drug susceptibility in *Saccharomyces cerevisiae*. *mBio*; 9(4): 1–14.

Buney, A. S., Vasiliev, M. A., Statsyuk, V. E., Ostapenko, G. I., Peregudov, A. S. 2014. Synthesis of 1-aryl-4-tosyl-5-(trifluoromethyl)-1H-imidazoles. *Journal of Fluorine Chemistry*, 163: 34–37.

Chawla, A., Sharma, A., Sharma, A. K. 2012. Review: A convenient approach for the synthesis of imidazole derivatives using microwaves. *Der Pharma Chemica*; 4(1):116–140.

Chen, Y., Gu, Q., Li, B., Chen, Q., Chen, X., Zhang, Y., Liu, J. 2013. Efficient synthesis of 1-R1-2-R-4,5-di(furan-2-yl)-1H-imidazoles and their luminescence properties. *Comptes Rendus Chimie*; 16(12): 1103–1110.

CLSI 2017. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. M60, 1–12. Retrieved from https://clsi.org/media/1895/m60ed1_sample.pdf

Coşkun, N., Çetin, M. 2010. Thermal rearrangements of tetrahydroimidazo[1,5-b]isoxazole-2,3-dicarboxylates. Synthesis of 3H-imidazol-1-ium ylides and their silver derivatives. *Tetrahedron*; 66(11): 2053–2060.

Graham Solomons, T.W. 2016. Organik Kimya, Çeviri Editörü; Uyanık C., Literatür yayıncılık, İstanbul, 1139.

Green, M. D., Long, T. E. 2009. Designing imidazole-based ionic liquids and ionic liquid monomers for emerging technologies. *Polymer Reviews*; 49(4): 291–314.

Cos, N., Tat, T., Güven, Ö. 2001. Synthesis of di- and cis-triaryl-3a,4,5,6-tetrahydroimidazo[1,5-b]isoxazoles and their ring-opening reactions. *Tetrahedron*, 57:3413- 3417.

Gupta, P. 2015. Synthesis of Bioactive Imidazoles: A Review. *Chemical Sciences Journal*; 6(2): 60–80.

Gupta, P., Hameed, S., Jain, R. 2004. Ring-Substituted Imidazoles as a New Class of anti-Tuberculosis Agents. *Eur. J. Med. Chem*; 39 (9) :805-814.

Hu, Z., Dong, J., Xu, X. 2017. Silver-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides with Isocyanides for Imidazole Synthesis. *Advanced Synthesis and Catalysis*; 359(20): 3585–3591.

Husain, A., Drabu, S., Kumar, N., Alam, M. M., Bawa, S. 2013. Synthesis and biological evaluation of di- and tri-substituted imidazoles as safer anti-inflammatory-antifungal agents. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences April-June*; 5:154-61.

Kablov, E. N., Kovalev, I. E., Zhemanyuk, P. D., Tkachenko, V. V., Boguslayev, A. V., Voitenko, S. A., Pirogov, L. A., Banas, P. P., Kovalev, A. E. 2003. Regeneration of fatigue properties by methods of surface cold-work hardening. *Computational and Experimental Methods*; 7(7): 129–138.

Kaplan, G. 2012. Bis-imidazol-pd(II)-asetat Komplekslerinin Sentezi ve Heck Reaksiyonundaki Uygulamaları. *Yüksek Lisans Tezi*, U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.

Kargar, A. 2018. Kiral İmidazolidin Katalizörlerinin Tasarımı ve Sentezi. *Yüksek Lisans Tezi*, U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.

Kathiravan, M. K., Salake, A. B., Chothe, A. S., Dudhe, P. B., Watode, R. P., Mukta, M. S., Gadhwe, S. 2012. The biology and chemistry of antifungal agents: A review. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*; 20(19): 5678–5698.

Korukçu, M. Ç., Coşkun, N. 2017. Synthesis and catalytic activities of 1-alkoxycarbonyl- and 1-carbamoylmethyl-5-phenyl-3-aryl-3H-imidazol-1-yliden-Pd(II) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*; 832: 47–56.

Mohammadi Ziarani, G., Dashtianeh, Z., Shakiba Nahad, M., Badiei, A. 2015. One-pot synthesis of 1,2,4,5-tetra substituted imidazoles using sulfonic acid functionalized silica. *Arabian Journal of Chemistry*; 8(5): 692–697.

Moshikur, R. M., Chowdhury, M. R., Wakabayashi, R., Tahara, Y., Moniruzzaman, M., Goto, M. 2018. Characterization and cytotoxicity evaluation of biocompatible amino acid esters used to convert salicylic acid into ionic liquids. *International Journal of Pharmaceutics*, 546(1–2): 31–38.

Navarro, J. A. R., Lippert, B. 2001. Simple 1:1 and 1:2 complexes of metal ions with heterocycles as building blocks for discrete molecular as well as polymeric assemblies. *Coordination Chemistry Reviews*; 222:219–250.

Özkay, Y., Işıkdag, I., Incesu, Z., Akalin, G. 2010. Synthesis of 2-substituted-N-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl) phenyl] acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 45(8): 3320–3328.

Padala, A. K., Kumar, R. R., Athimoolam, S., Ahmed, Q. N. 2016. Divergent Reactivity of Amino Acid Alkyl Ester Hydrochlorides with 2-Oxoaldehydes: Role of Selenium Dioxide to Promote Regioselective Synthesis of Imidazoles. *Organic Letters*; 18(1): 96–99.

Rajkumar, R., Kamaraj, A., Krishnasamy, K. 2014. Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of novel 1-(2-(4,5-dimethyl-2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)piperazine derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*; 18(5): 735–743.

Rajkumar, R., Kamaraj, A., Krishnasamy, K. 2014. Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of novel 1-(2-(4,5-dimethyl-2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)piperazine derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*; 18(5):735–743.

Volke, V., Wegener, G., Bourin, M., Vasar, E. 2003. Antidepressant- and anxiolytic-like effects of selective neuronal NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole in mice. *Behavioural Brain Research*; 140(1–2): 141–147.

Willey, J., Mills, K. 2010. Heterocyclic Chemistry. John Wiley & Sons, Ltd., Publication, United Kingdom, 689pp.

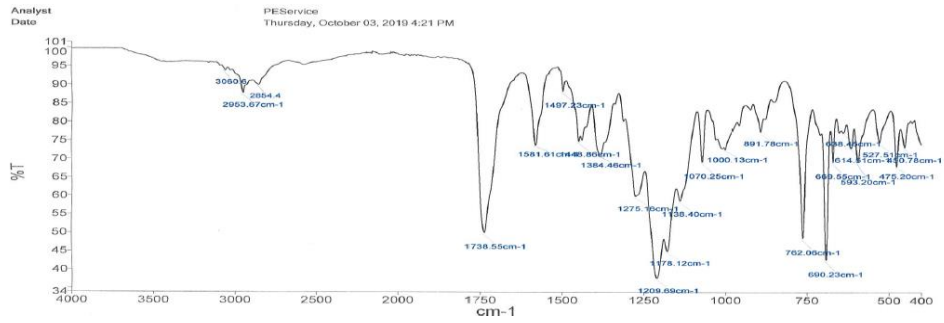
Zhao, D., Zhao, S., Zhao, L., Zhang, X., Wei, P., Liu, C., Hao, C., Sun, B., Su, X., Cheng, M. 2017. Discovery of biphenyl imidazole derivatives as potent antifungal agents: Design, synthesis, and structure-activity relationship studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*; 25(2): 750–758.

EKLER

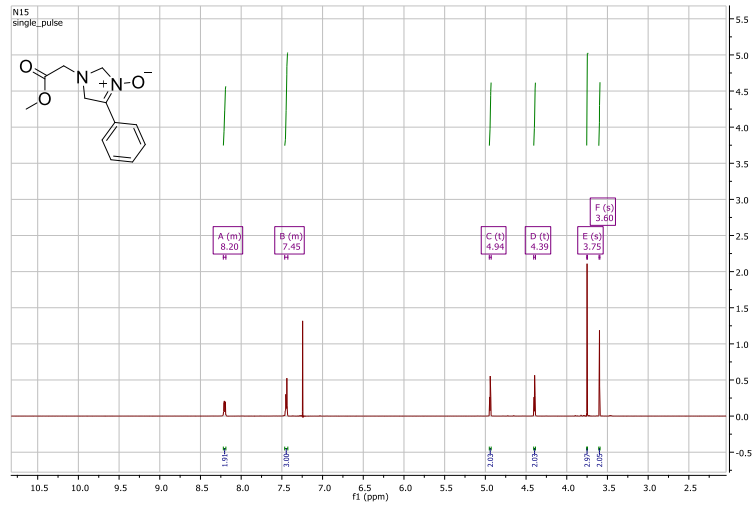
EK 1 **2 Bileşiklerinin Spektrumları**

EK 2 **4 Bileşiklerinin Spektrumları**

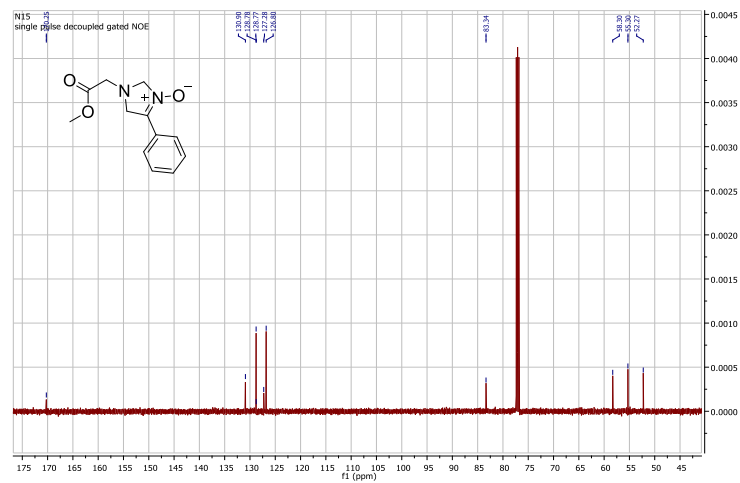
EK 1 2 Bileşiklerinin Spektrumları



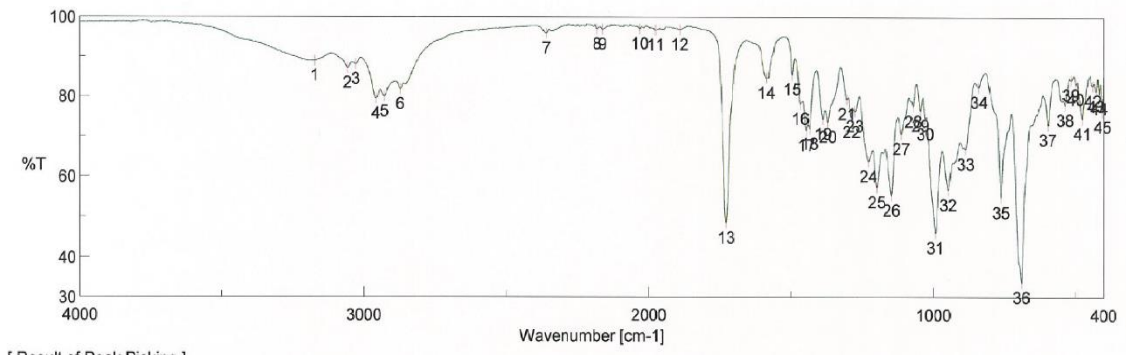
EK 1.1 2a Bileşiğinin IR spektrumu



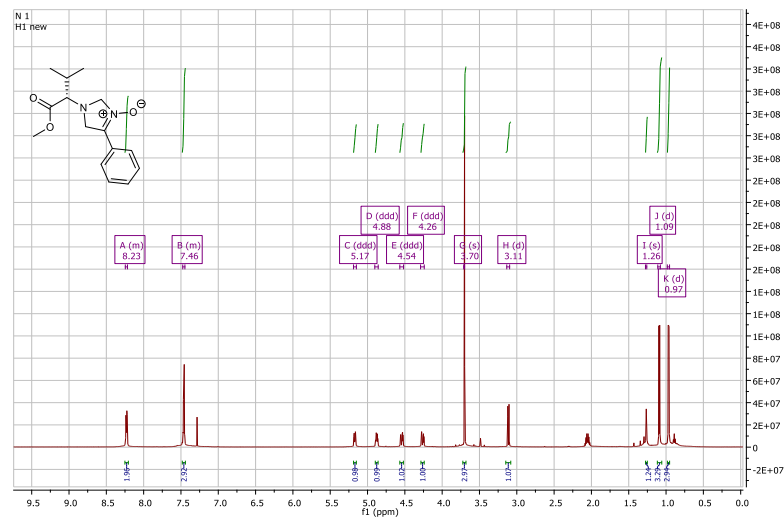
EK 1.2 2a Bileşiğinin ¹H NMR ((500 MHz, CDCl₃) spektrumu



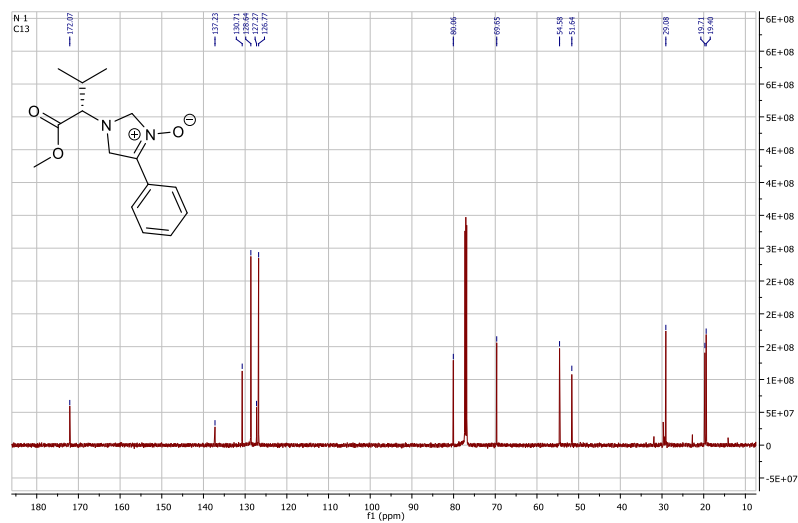
EK 1.3 2a Bileşiğinin ¹³C NMR ((500 MHz, CDCl₃) spektrumu



EK 1.4 2c Bileşiğinin IR spektrumu

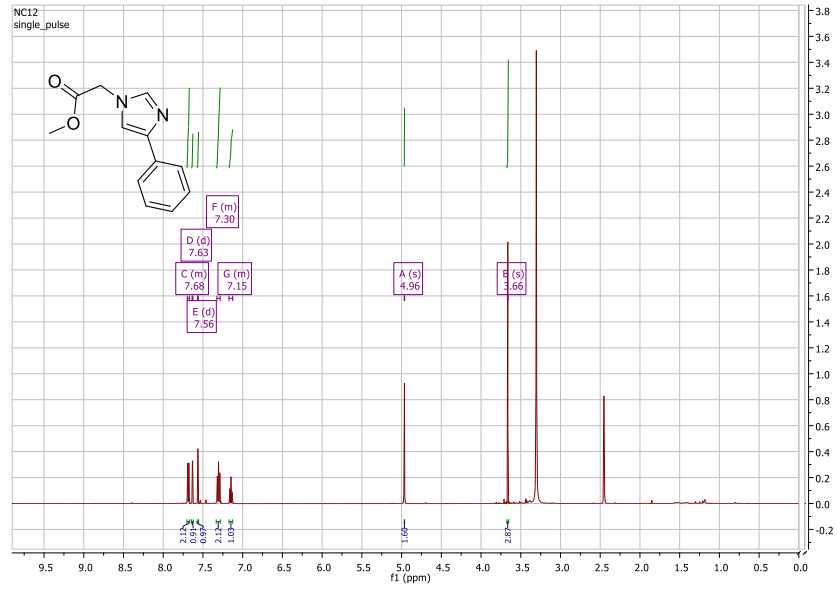


EK 1.5 2c Bileşiğinin ¹H NMR ((500 MHz, CDCl₃) spektrumu

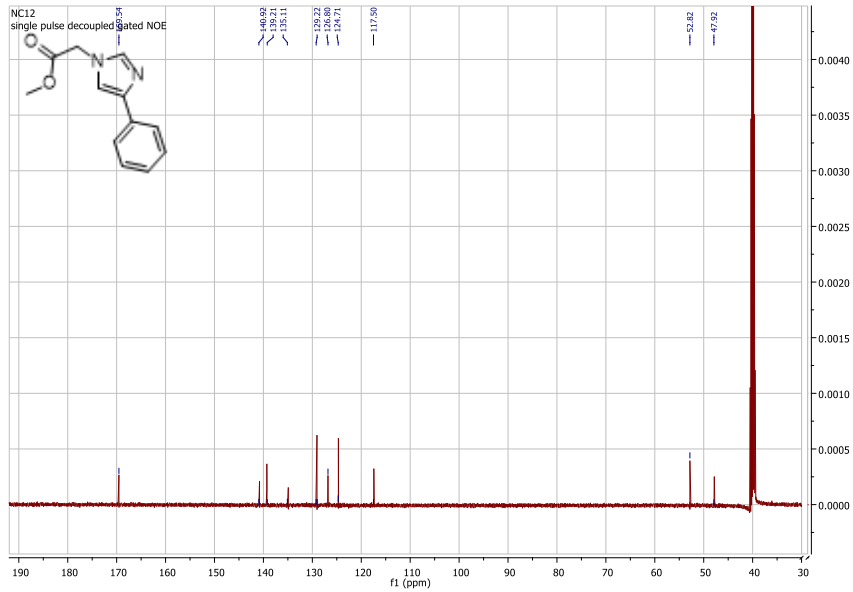


EK 1.6 2c Bileşiğinin ¹³C NMR ((500 MHz, CDCl₃) spektrumu

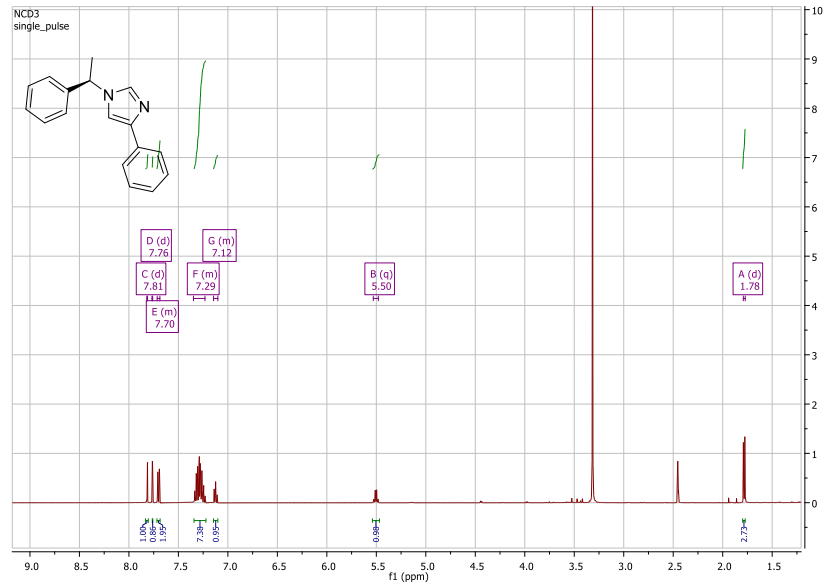
EK 2 4 Bileşiklerinin Spektrumları



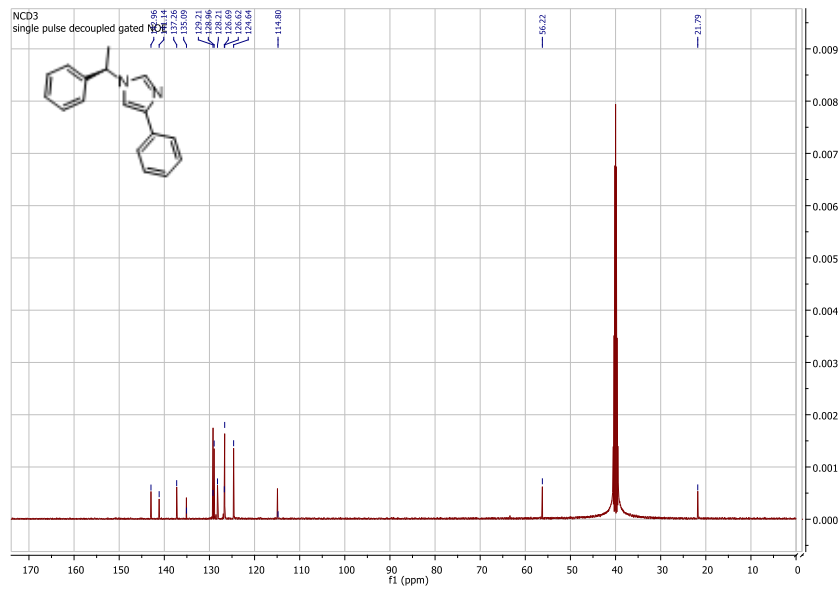
EK 2.1 4a Bileşğinin ^1H NMR ((500 MHz, DMSO- d_6) spektrumu



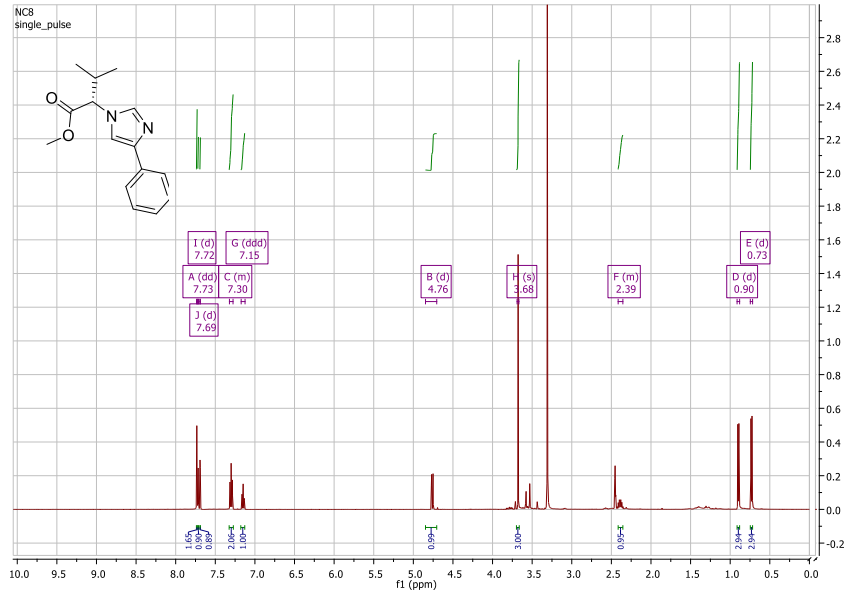
EK 2.2 4a Bileşğinin ^{13}C NMR ((500 MHz, DMSO- d_6) spektrumu



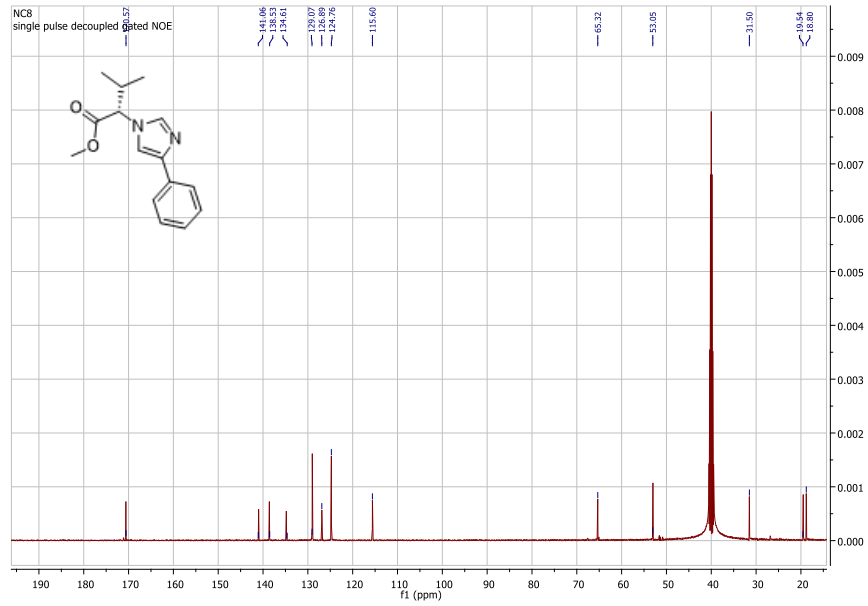
EK 2.3 4b Bileşğinin ¹H NMR ((500 MHz, DMSO-d₆) spektrumu



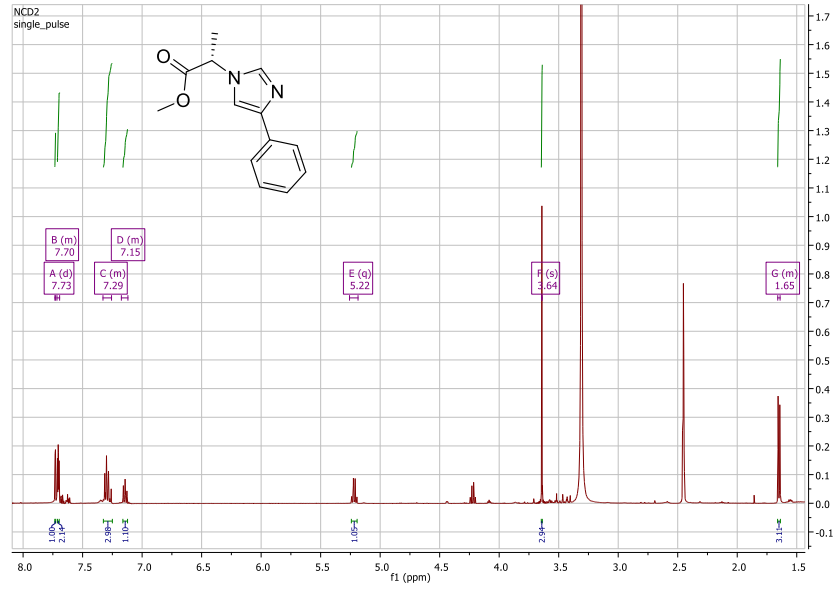
EK 2.4 4b Bileşğinin ¹³C NMR ((500 MHz, DMSO-d₆) spektrumu



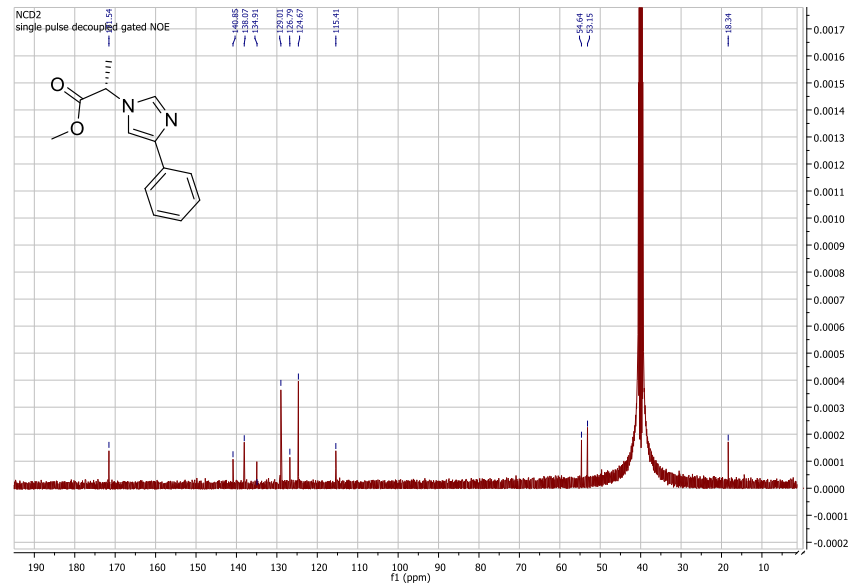
EK 2.5 4c Bileşiğinin ^1H NMR ((500 MHz, DMSO-d_6) spektrumu



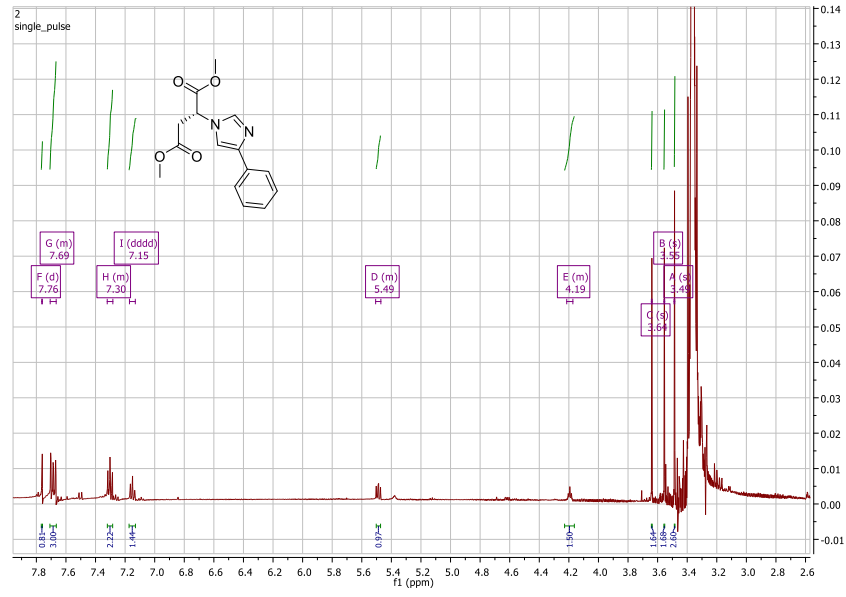
EK 2.6 4c Bileşiğinin ^{13}C NMR ((500 MHz, DMSO-d_6) spektrumu



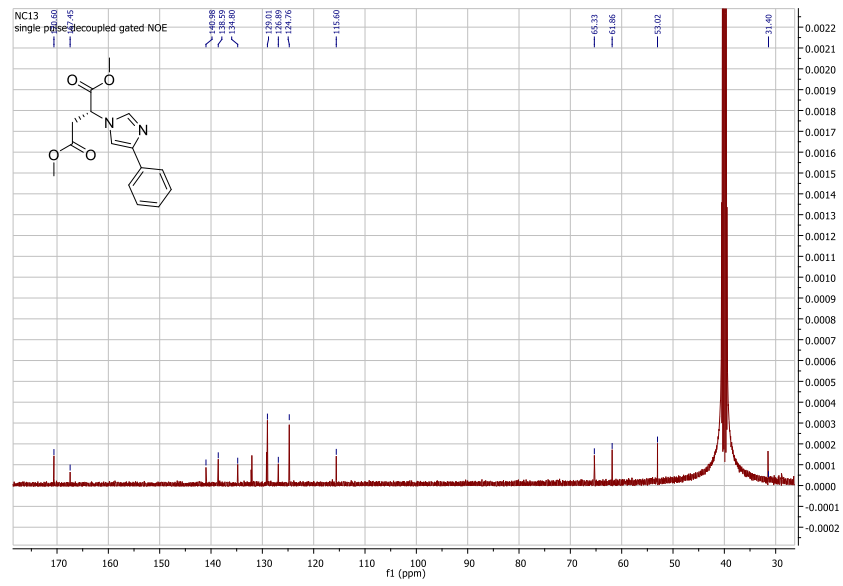
EK 2.7 4d Bileşğinin ^1H NMR ((500 MHz, DMSO- d_6) spektrumu



EK 2.8 4d Bileşğinin ^{13}C NMR ((500 MHz, DMSO- d_6) spektrumu



EK 2.9 4e Bileşğinin ^1H NMR ((500 MHz, DMSO- d_6) spektrumu



EK 2.10 4e Bileşğinin ^{13}C NMR ((500 MHz, DMSO- d_6) spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nurşen GÜMEÇOĞLU
Doğum Yeri ve Tarihi : Durağan / Sinop 15.04.1992
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu
Lise : Açık Öğretim Lisesi
Lisans : Uludağ Üniversitesi / Kimya Bölümü 13.07.2016
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi / Kimya Bölümü / Organik kimya

İletişim (e-posta) : nursengumecoglu@gmail.com