



**ANTİFUNGAL ETKİLİ YENİ TRİAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI,
SENTEZİ ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Bünyamin GÖKTAŞ

Eskişehir 2023

**ANTİFUNGAL ETKİLİ YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI,
SENTEZİ ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Bünyamin GÖKTAŞ

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

Bünyamin GÖKTAŞ'ın “ANTİFUNGAL ETKİLİ YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” 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.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
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 TRIAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Bünyamin GÖKTAŞ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2023

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

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

Fungal enfeksiyonlar özellikle immün sistemi baskılanmış hastalardaki bunların başında AIDS gelmekte önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yirmi yılda özellikle *Candida* türlerine bağlı olarak bu tür fungal enfeksiyonların görülme sıklığı önemli ölçüde artmıştır. Yaşamı tehdit eden fungal enfeksiyonların görülme sıklığının artışı, bu enfeksiyonları tedavi etmek için yeni ilaçlara olan ihtiyacı artırmıştır.

Bu çalışmada; triazol türevi 10 bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin analizi; $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve HRMS spektroskopik yöntemleri analiz bulguları ile aydınlatılmıştır. Elde edilen bileşiklerin 14α -demetilaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden **4a**, **4c**, **4d**, **4e**, **4g** ve **4c** kodlu bileşikler *C. parapsilosis* türüne karşı; **4c**, **4f** ve **4g** kodlu bileşikler de *C. albicans* türüne karşı kayda değer inhibitör etki göstermişlerdir.

Tez kapsamında 14α -demetilaz enzim aktif yoresi ile bileşiğimizin etkileşimleri moleküler modelleme ve moleküler dinamik çalışmaları ile aydınlatılmıştır. Seçilen bileşikler için *docking* çalışmaları yapılarak enzim aktif bölgesi ile bağlanma noktaları tespit edilmiştir. 14α -demetilaz enzim aktif bölgeleri ile en güçlü etkileşim **4c** ve **4g** kodlu bileşiklerde gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Triazol, 14α -Demetilaz, Antifungal, Doking.

ABSTRACT

DESIGN, SYNTHESIS, AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF NEW TRIAZOLE DERIVATIVES WITH ANTIFUNGAL EFFECT

Bünyamin GÖKTAŞ

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)

Fungal infections are an important cause of morbidity and mortality, especially in immunocompromised patients, the foremost of which is AIDS. In the last two decades, the incidence of such fungal infections has increased significantly, especially due to *Candida* species. The increasing incidence of life-threatening fungal infections has increased the need for new drugs to treat these infections.

In this study, 10 triazole derivative compounds were synthesized. Analysis of the obtained compounds; ¹H-NMR, ¹³C-NMR and HRMS spectroscopic methods are illuminated by the analysis findings. The inhibition effects of the obtained compounds on the 14 α -demethylase enzyme were investigated. Among the synthesized compounds, **4a**, **4c**, **4d**, **4e**, **4g** and **4c** coded compounds were used against *C. parapsilosis* strain; Compounds **4c**, **4f** and **4g** also showed significant inhibitory effect against *C. albicans* strain.

Within the scope of the thesis, the interactions of 14 α -demethylase enzyme active site and our compound were elucidated by molecular modeling and molecular dynamics studies. Enzyme active site and binding points were determined by docking studies for the selected compounds. The strongest interaction with 14 α -demethylase enzyme active sites was observed in **4c** and **4g** coded compounds.

Keywords: Triazole, 14 α -Demethylase, Antifungal, Docking.

TEŞEKKÜR

Hazırlamış olduğum bu yüksek lisans tezinin her aşamasında değerli bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşıp, yardım ve yönlendirmeleriyle desteğini esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a,

Tezimi tamamlamamda büyük emeği olan, laboratuvar çalışmalarımda yardımcı olup bilgisini ve birikimlerini benimle paylaşan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Derya OSMANİYE'ye

Yüksek lisans çalışmalarım süresince her türlü desteklerini hissettiğim sevgili hocalarım Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK'a, Dr. Öğr. Üyesi Harun USLU ve Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e

Yükseköğrenim hayatım süresince her zaman yanımda olan ve tüm desteğini hissettiğim Öğr. Gör. Sare PEÇE'ye

İlkokuldan beri desteklerini benden esirgemeyen, bana destek verip güvenen, her koşulda yanımda olduklarını bildiğim ve hissettiğim aileme özellikle annem Miyeser GÖKTAŞ ve babam Mahmut GÖKTAŞ'a teşekkür ederim.

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 programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” 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.

Bünyamin GÖKTAŞ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
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	xviii
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	8
2.1.4. Polienler ve polipeptidler	10
2.1.5. Pirimidin analogu flusitozin	11
2.1.6. Ekinokandinler	11
2.1.7. İmidazol ve triazoller içeren azoller	12
2.1.7.1. Ketokonazol	13
2.1.7.2. Flukonazol	13
2.1.7.3. İtrakonazol	14
2.1.7.4. Vorikonazol	15

	<u>Sayfa</u>
2.1.7.5. Posakonazol	16
2.1.7.6. Mikonazol	16
2.2. Triazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri	16
2.3. 14 α -demetilaz Enzimi ve Ergosterol Yapısı	18
2.4. Oksadiazol Halka Kapama Yöntemleri	20
2.5. Antifungal Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Yeni Triazol Türevleri	21
3. GEREÇLER	38
3.1. Kullanılan Maddeler	38
3.2. Kullanılan cihazlar	39
4. YÖNTEMLER.....	40
4.1. Sentez Çalışmaları.....	40
4.1.1. Yeni triazol türevlerinin sentezi	40
4.2. İTK Çalışmaları.....	42
4.3. Erime Noktalarının Tespiti	42
4.4. ¹ H-NMR Spektrumlarının Alınması	42
4.5. ¹³ C-NMR Spektrumlarının Alınması	42
4.6. Kütle Spektrumlarının Alınması	42
4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	42
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR.....	44
5.1. Sentez Çalışmaları.....	44
5.1.1. 2-((5-(((4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4- oksadiazol-2-il)tiyo)-1-(p-tolil)etan-1-on (4a)	44
5.1.2. 1-(4-Metoksifenil)-2-((5-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3- il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4b)	48

5.1.3. 4-(2-((5-(((4-Metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)asetil)benzonitril (4c)	52
5.1.4. 2-((5-(((4-Metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on (4d)	56
5.1.5. 1-(4-Florofenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4e).....	60
5.1.6. 1-(4-Klorofenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4f)	64
5.1.7. 1-(4-Bromofenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4g)	68
5.1.8. 1-(2,4-Dimetilfenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4h)	72
5.1.9. 1-(2,4-Diflorofenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4i)	76
5.1.10. 1-(2,4-Diklorofenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)- 1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4j)	80
5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi	84
5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	86
5.3.1. ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	86
5.3.2. ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	87
5.3.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	87
5.4. Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	87
5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi	88
5.6. Moleküler Dinamik Çalışmalarının Değerlendirilmesi	93
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	100
KAYNAKÇA	103
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1. Triazol türevlerinin (4a-4j) sentezi.....	41
Tablo 5.1. Triazol türevlerinin (4a-4j) sentezi.....	85
Tablo 5.2. Elde edilen bileşiklerin (4a-j) MIC ₅₀ (µg/mL) değerleri	88



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Amfoterisin B kimyasal yapısı	10
Şekil 2.2. Nistasin kimyasal yapısı	11
Şekil 2.3. Flusitozin kimyasal yapısı	11
Şekil 2.4. Ketokonazol kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2.5. Flukonazol kimyasal yapısı	13
Şekil 2.6. İtrakonazol kimyasal yapısı.....	14
Şekil 2.7. Vorikonazol kimyasal yapısı	15
Şekil 2.8. Oksitlenme ile 1,2,4-triazol sentezi	16
Şekil 2.9. Hidrazin'den triazol sentezi.....	17
Şekil 2.10. S-triazin ile 1,2,4-triazol sentezi.....	17
Şekil 2.11. Formaldehit ile 1,2,4-triazol sentezi	17
Şekil 2.12. Karbonmonoksit ile hidrazin'den triazol sentezi.....	18
Şekil 2.13. Fosgen ile triazol sentezi	18
Şekil 2.14. Tiyokarbohidrazid türevi bileşiğinin karboksilli asit ile reaksiyonu	18
Şekil 2.15. Ergosterol sentezinin triazoller tarafından inhibe edilmesi	20
Şekil 2.16. Karboksilik asit türevi ile açılhidrazit türevinden oksadiazol sentezi	20
Şekil 2.17. 3 bileşenli oksadiazol sentezi	21
Şekil 2.18. Hidrazidin metil keton reaksiyonu ile oksadiazol eldesi	21
Şekil 2.19. Tosil klorür yardımıyla oksadiazol sentezi.....	21
Şekil 2.20. 1-(4-Florofenil)-3,3-difenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on ve 1-(4-klorofenil)-3,3-difenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on	22
Şekil 2.21. 1-(4-Klorofenil)-3,3-difenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on ve 1-(4-klorofenil)-3,3-difenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on	22
Şekil 2.22. (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-((1-(2,4-Diklorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-(2,4-diflorofenil)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol.....	22

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.23. 4-(4-Metilfenil)-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol.....	23
Şekil 2.24. (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(Siklopropilamino)-2-(2,4-diflorofenil)-1-(3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il) butan-2-ol	23
Şekil 2.25. 2-(5-(Benziltiyo)-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1 <i>H</i> -indol.....	24
Şekil 2.26. 1-((4-Metil-5-(((3-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il) tiyo) metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il) tiyo) propan-2-on	24
Şekil 2.27. 1-((4-Etil-5-(((3-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)tiyo) metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)propan-2-on	24
Şekil 2.28. 1-(2-Florofenil)-2-((4-metil-5-(((3-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)tiyometil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il) tiyo)etanon.....	25
Şekil 2.29. 5-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-4-propil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol	25
Şekil 2.30. 5-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol	25
Şekil 2.31. 4-((1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)difenilmetil)-1-(2-klorofenil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol	26
Şekil 2.32. <i>N</i> -Fenil-2-(4-(((5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il) tiyo)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)asetamid.....	26
Şekil 2.33. 2-Amino- <i>N'</i> -(4-amino-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-3-merkaptopropanhidrazid	27
Şekil 2.34. 5-Metil-7-okso-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidine-2-karbohidrazid	27
Şekil 2.35. 1-(2-Bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil (ter-butoksi-karbonil)-L-lösinat	27
Şekil 2.36. 1-(4-Bromobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil (ter-butoksi-karbonil)-L-lösinat	28
Şekil 2.37. 1-((1-(3-(Bromometil) fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-floroindolin-2,3-dion.....	29
Şekil 2.38. (E)- <i>N</i> -(4-(3-(4-metoksifenil) akrilol)fenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetamid.....	29

Şekil 2.39. (2R,3R)-2-(2,4-Diflorofenil)-3-morfolino-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-ol	30
Şekil 2.40. 1-((2,4-Diflorobenzil)(prop-2-in-1-il)amino)-2-(2,4-diflorofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)2-propanol.....	30
Şekil 2.41. Trans-2,3-dihidro-2-(4-florofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4H-1-benzopiran-4-on	30
Şekil 2.42. 3-Kloro-N-(4-(1-(2-hidroksi-2-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)benzamid	31
Şekil 2.43. 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(4-(4-(triflorometoksi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidin-1-il) propan-2-ol	31
Şekil 2.44. 1-(4-Siklopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol	32
Şekil 2.45. 3-(((4-((Benzil(2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) benzonitril).....	32
Şekil 2.46. 3-{{1-(4-İzopropilbenzil)piperidin-4-il}(metil)amino}-2-(2,4-diflorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol	33
Şekil 2.47. 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(4-(4-((4-florobenzil)oksi)fenil)piperazin-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol	33
Şekil 2.48. 4-((4-(4-(2-(2,4-Diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piperazin-1-il)fenoksi)metil)benzamid.....	34
Şekil 2.49. 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(4-(4-(piridin-4-ilmetoksi)fenil)piperazin-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol	34
Şekil 2.50. 2-(2,4-Diklorofenil)-1-(3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol	35
Şekil 2.51. 4-(6-(4-((2R,3R)-3-(2,4-diflorofenil)-3-hidroksi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-il) piperazin-1-il) piridin-3-il)-2-izobutil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on	35

Şekil 2.52. 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-1-metil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il) propil] tiyo]-1,3-dioksan-2-il]-1,3-butadienil]-3-florobenzonitril	36
Şekil 2.53. 1-(7-(4-Bromofenil)-3,5-dimetil-7 <i>H</i> -imidazo[2,1- <i>c</i>][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on.....	36
Şekil 2.54. 1-(7-(4-Bromofenil)-5-metil-7 <i>H</i> -imidazo[2,1- <i>c</i>][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on	37
Şekil 2.55. 1-(3-Kloro-2-metilfenil)-4-((4-(4-(4-florofenil)-5-fenil-1,1,2-imidazol-2-il)fenoksi)metil)-1 <i>H</i> -1,2, 3-triazol	37
Şekil 4.1. 4-Metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyo ve etil 2-kloroasetat ile reaksiyonu.....	40
Şekil 4.2. Etil 2-((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetat ile hidrazin hidratın reaksiyonu	40
Şekil 4.3. 2-((4-Metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetohidrazitin HCl ile asitlendirilmesi	40
Şekil 4.4. 5-(((4-Metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol ile asetillenmiş heterosiklik grup reaksiyonu	41
Şekil 5.1. 2-((5-(((4-Metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)-1-(<i>p</i> -tolil)etan-1-on (4a).....	44
Şekil 5.2. ¹ H-NMR spektrumu (4a).....	45
Şekil 5.3. ¹³ C-NMR spektrumu (4a).....	46
Şekil 5.4. HRMS spektrumu (4a)	47
Şekil 5.5. 1-(4-Metoksifenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4b)	48
Şekil 5.6. ¹ H-NMR spektrumu (4b).....	49
Şekil 5.7. ¹³ C-NMR spektrumu (4b)	50
Şekil 5.8. HRMS spektrumu (4b)	51

Şekil 5.9. 4-(2-((5-(((4-Metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)asetil)benzonitril (4c)	52
Şekil 5.10. ¹ H-NMR spektrumu (4c)	53
Şekil 5.11. ¹³ C-NMR spektrumu (4c)	54
Şekil 5.12. HRMS spektrumu (4c)	55
Şekil 5.13. 2-((5-(((4-Metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on (4d).....	56
Şekil 5.14. ¹ H-NMR spektrumu (4d).....	57
Şekil 5.15. ¹³ C-NMR spektrumu (4d)	58
Şekil 5.16. HRMS spektrumu (4d)	59
Şekil 5.17. 1-(4-Florofenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4e).....	60
Şekil 5.18. ¹ H-NMR spektrumu (4e)	61
Şekil 5.19. ¹³ C-NMR spektrumu (4e)	62
Şekil 5.20. HRMS spektrumu (4e)	63
Şekil 5.21. 1-(4-Klorofenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4f)	64
Şekil 5.22. ¹ H-NMR spektrumu (4f)	65
Şekil 5.23. ¹³ C-NMR spektrumu (4f)	66
Şekil 5.24. HRMS spektrumu (4f).....	67
Şekil 5.25. 1-(4-Bromofenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4g)	68
Şekil 5.26. ¹ H-NMR spektrumu (4g).....	69
Şekil 5.27. ¹³ C-NMR spektrumu (4g).....	70
Şekil 5.28. HRMS spektrumu (4g)	71

	<u>Sayfa</u>
Şekil 5.29. 1-(2,4-Dimetilfenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4h)	72
Şekil 5.30. ¹ H-NMR spektrumu (4h).....	73
Şekil 5.31. ¹³ C-NMR spektrumu (4h)	74
Şekil 5.32. HRMS spektrumu (4h)	75
Şekil 5.33. 1-(2,4-Diflorofenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4i)	76
Şekil 5.34. ¹ H-NMR spektrumu (4i).....	77
Şekil 5.35. ¹³ C-NMR spektrumu (4i).....	78
Şekil 5.36. HRMS spektrumu (4i)	79
Şekil 5.37. 1-(2,4-Diklorofenil)-2-((5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4j)	80
Şekil 5.38. ¹ H-NMR spektrumu (4j)	81
Şekil 5.39. ¹³ C-NMR spektrumu (4j)	82
Şekil 5.40. HRMS spektrumu (4j).....	83
Şekil 5.41. Triazol türevi antifungal bileşik sentezi	85
Şekil 5.42. HEM460 ligandının A zinciriyle etkileşim alanı	89
Şekil 5.43. TPF470 ligandının A zinciriyle etkileşim alanı	89
Şekil 5.44. Bileşik 4c 'nin iki boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif yöresiyle etkileşimi.....	90
Şekil 5.45. Bileşik 4c 'nin üç boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif bölgesiyle etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler gri renkli, bileşik 4c ise turuncu renkli gösterilmiştir)	91
Şekil 5.46. Bileşik 4g 'nin iki boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif yöresiyle etkileşimi	92

Şekil 5.47. Bileşik 4g 'nin üç boyutlu olarak 14 α -demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif bölgesiyle etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler gri renkli, bileşik 4g ise mor renkli gösterilmiştir).....	92
Şekil 5.48. Bileşik 4c -1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyon stabilite sonuçları	95
Şekil 5.49. Bileşik 4c -1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyonu etkileşim sonuçları	96
Şekil 5.50. Bileşik 4g -1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyon stabilite sonuçları	98
Şekil 5.51. Bileşik 4g -1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyonu etkileşim sonuçları	99

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
¹³ C-NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
DMF	: Dimetilformamit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DTNB	: 5-5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)
E.N.	: Erime Noktası
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
Hz	: Hertz (Frekans Birimi)
IC ₅₀	: %50 İnhibisyon Konsantrasyonu
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
J	: Eşleşme Sabiti
m/z	: Kütle/yük
MIC ₅₀	: Toplam popülasyonunun %50 çoğalmasını inhibe eden en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır.
MIC ₈₀	: Toplam popülasyonunun %80 çoğalmasını inhibe eden en düşük konsantrasyonla olarak tanımlanır.
RNA	: Ribonükleik Asit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda, antifungal ilaçların uygunsuz kullanımı, antifungal direncin küresel artışına katkıda bulunmuş ve invaziv mantar enfeksiyonlarının patogenezi değiştirilmede rol oynamıştır. Ek olarak, antifungallerin aşırı kullanımı, toksisiteyi ve gereksiz ilaca maruz kalmayla ilişkili tıbbi maliyetleri de arttırmıştır [1].

Sistemik mantar enfeksiyonları, bağışıklığı baskılanmış ki bunlar organ nakli yapılmış bireyler, AIDS ve multipl skleroz hastalığına yakalanmış bireylerde hasta olma oranının artması ve ölüm oranının artmasının nedenidir. Bu tür mantar enfeksiyonlarının sıklığı, özellikle *Candida* türleri için son yirmi yılda önemli ölçüde artmıştır. İlaçlara olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır [2].

Yeni antifungal bileşiklerin sentezlenmesine olan ilginin artması, AIDS vakalarının ve bağışıklığı baskılanmış hastalardaki enfeksiyonların sayısındaki hızlı artışla açıklanabilir [3].

İstilacı mantar enfeksiyonları, dünya çapında HIV ile ilişkili ölümlerin önde gelen nedenidir. Kombine antiretroviral tedavinin yaygın kullanımına ve tıptaki gelişmeler sürekli takip edilerek uygulanmasına rağmen istilacı mantar enfeksiyonları her yıl 50 milyona kadar insanı öldürüyor ve AIDS ile ilişkili tüm ölümlerin %1'ini oluşturuyor [4].

Mantar enfeksiyonları, HIV/AIDS gibi hastalıkla mücadele eden hastaları etkileyen fırsatçı enfeksiyon olarak adlandırılan enfeksiyonlardır. Sistemik enfeksiyonlar başlıca *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis*), *Cryptococcus neoformans* (*Cryptococcosis*), *Histoplasma capsulatum* (*Histoplazmozis*) ve *Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffei* (*Talaromycosis*) ile ilişkilidir. Yüksek gelirli ülkelerde HIV ile yaşayan insanlar arasında sistemik mantar enfeksiyonlarının insidansı, erken HIV testleri ve antiretroviral ilaçların yaygın olarak bulunması ve buna bağlı olarak kullanımına bağlı olarak azalma eğilimi göstermiştir [5].

Mantar enfeksiyonları, AIDS gibi immünojenik hastalıklarla birleştiğinde tedavi edilmesi daha zordur. Yüzeysel mantar enfeksiyonları deride, tırnaklarda ve gözlerde görülür ve sistemik enfeksiyonlara göre daha az belirgindir; ancak uygun şekilde tedavi edilmezse tehlikeli olabilirler. Genellikle kremler, tozlar, jeller vb. derin köklü mantar enfeksiyonları da dahil olmak üzere cilt mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılır. Ancak bu formülasyonlar uygulama yerinde yanma, kızarıklık, şişlik gibi

çeşitli yan etkiler sergilemektedir. Bu formülasyonlardan anında ilaç salınımı nedeniyle, vücudun bağışıklık sistemini uyarabilir ve oldukça etkili alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. İnvaziv aspergilloz ve invaziv kandidiyazis gibi derine yerleşmiş mantar enfeksiyonlarının tedavisi daha zor olabilir çünkü geleneksel topikal formülasyonlardan salınan ilaçlar düşük penetrasyonları nedeniyle hedef bölgelere ulaşamazlar. Benzer şekilde, tırnak ve göz mantarı enfeksiyonları için, geleneksel formülasyonların birkaç biyoyararlanım sorunu vardır [6].

Mantar enfeksiyonlarının neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite, mevcut sınırlı antifungal bileşiklerin yüksek toksisitesi ile ilişkilidir. Ek olarak, mantar ve insan hücrelerinin birçok benzerliği vardır ve bu da yeni ilaç hedeflerinin belirlenmesini zorlaştırır. En yaygın antifungal hedefler, mantar RNA sentezini ve hücre duvarı ve zar bileşenlerini içerir, ancak yeni antifungal hedefler araştırılmaktadır. Bununla birlikte, mantarlar, akış pompası proteinlerinin aşırı ekspresyonu ve biyofilm oluşumu gibi direnç mekanizmaları geliştirerek yeni oluşturulan ve sentezlenen bileşik ve tedavi yöntemlerine karşı savunmasını gitgide güçlendirmektedir. Bu sorunları ele almak için, mantar direnç mekanizmalarına daha fazla odaklanıyoruz ve direncin üstesinden gelmek ve önlemek için etkili stratejiler geliştirmek amacıyla mantar hastalıklarını önlemeye çalışıyor ve antifungal tedavide yeni gelişmeleri takip edip tedavi etmek için çeşitli yaklaşımlarda bulunuyoruz [7].

Yaklaşık 1 milyar insan deri, tırnak ve saçta mantar enfeksiyonlarından muzdariptir, on milyonlarca insan mukozal kandidiyazdan muzdariptir ve 150 milyondan fazla insan yaşamı ciddi tehdit eden veya ölümcül mantar enfeksiyonlarından muzdariptir. Bununla birlikte, şiddeti asemptomatik hafif mukozal enfeksiyonlardan potansiyel olarak yaşamı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara kadar değişir. Mantar hastalıklarına bağlı ölüm oranı tüberküloza benzer ve sıtmadan üç kat daha fazladır. Artan sosyoekonomik ve jeoekolojik özellikler ve savunmasız popülasyonlar, dünya çapında mantar hastalıklarının insidans ve prevalansındaki değişikliklerin ana belirleyicileridir. HIV/AIDS pandemisi, tüberküloz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım ve artan kanser vakaları, Yerküre üzerinde zengin veya zenginleşmekte olan devletlerde mantar enfeksiyonlarının önde gelen nedenleridir. Mantar hastalıklarının epidemiyolojisi son on yılda dramatik bir şekilde değişmesine rağmen, *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis girovesii*, *Histoplasma capsulatum* ve *Mucormycetes* gibi endemik dimorfik mantarlar en

ciddi olmaya devam etmektedir ve mantar hastalıklarından sorumlu başlıca mantar patojenleridir. *Candida albicans*, mukozal hastalıkların ana nedenidir, *Aspergillus fumigatus*, alerjik mantar hastalıklarının çoğunun ana nedenidir ve *Trichophyton* türleri, özellikle *T. rubrum* olmak üzere cilt enfeksiyonlarına neden olur [8].

Antifungal ajanlar tedavi edici etkinliklerine göre iki ana gruba ayrılabilir. Biri tüm vücudu etkilemeyen doğrudan dış yüzeyi etkileyen fungi enfeksiyonlarında kullanılan “topikal antifungal”, diğer grup ise yüzeysel olmayan sistemi etkileyen fungus enfeksiyonlarında kullanılan "sistemik antifungal ajanlar"dır. Özellikle bağışıklık düzeneği hastalıklarla zorlanmış hastalarda sistemik antifungal ajanlara olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Hastalık ağırlaştıkça ve nüks etme olasılığı büyüdükçe sistemik tedavi gereksinimi artarak ortaya çıkmaktadır [9].

Mantarların neden olduğu hastalıkları tedavi etmek için kullanılan antifungal bileşikler temel olarak dört ana grupta incelenmektedir. Bu dört grup etki spektrumları, etkinlikleri, güvenlilikleri ve toksisiteleri açısından farklı özelliklere sahiptirler. Bu gruplar polien grupları, ekinokandinler, azol türevleri ve pirimidin analoglarıdır. Azol bileşikleri, plazma zarının ana sterol bileşiği olan ergosterolün biyosentezini inhibe ederek çalışır. Bu inhibisyon, ergosterol sentezindeki ilk ara ürün olan 14- α -metilsterolün birikmesi şeklini alır. 14- α -metilsterolün ergosterole dönüştürülmesi için gerekli olan demetilasyon adımı, sitokrom P-450 aktivasyonuna bağlıdır. Moleküler seviyede, azol bileşiğinin nitrojen atomlarından biri, sitokrom P-450'nin hem molekülünün demirine bağlanır. Bu nedenle, enzimatik fonksiyon ve sitokrom aktivasyonu inhibe edilir, böylece demetilasyon adımı gerçekleştirilemez [10].

Bu çalışma kapsamında azol grubu içerisinde bir alt grup olarak yer alan triazol grubu üzerine odaklanılmış ve 10 yeni triazol türevi bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bileşiklerin tasarımı sırasında azollerin temel ergosterol biyosentezi inhibisyonu göz önünde bulundurularak grupların doğru yerleşimine dikkat edilmiştir.

Sentez çalışmaları sonucunda elde edilen bileşiklerin yapı tayinleri HRMS, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri ile yapılmıştır. Elde edilen **4a-j** bileşikleri, EUCAST protokolüne göre *C. albicans* (ATCC 24433), *C. parapsilosis* (ATCC 22019), *C. krusei* (ATCC 6258) ve *C. glabrata*'ya (ATCC 90030) karşı antifungal aktivite

açısından değerlendirilmiş ve moleküler modelleme çalışmaları Schrödinger programı kullanılarak *in silico* değerlendirilmiştir.



2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Mantar Enfeksiyonları

2.1.1. Mantar enfeksiyonlarının tanımı

Mikoloji kelimesi Yunanca mykes (mantar) ve logos (bilim) kelimelerinden gelmektedir. Mantar enfeksiyonlarına mikoz denir. Mantarlar doğada bol miktarda bulunur ve yaklaşık 250.000 tür içerir, ancak sadece 150-200 gerçek fırsatçı patojenin insanlarda hastalığa neden olduğu bildirilmiştir. Mantarlar, bitkilerden farklı olan ve prokaryotlardan daha yüksek organizasyon derecesine sahip olan ökaryotik mikroorganizmalardır. Hayvanlar gibi, mantar grubundaki tüm organizmalar heterotroftur. Diğer bir deyişle, beslenme dışarıdan sağlanmalıdır. Kendi besinlerini fotosentez yoluyla üreten bitkilerden bu yönüyle ayrışırlar [11].

Mantarlar, mikrobiyolojik özellikleri ve oluşturdıkları klinik enfeksiyon tablosuna göre farklı başlıklar altında incelenebilen, geniş bir bulaşıcı hastalık yelpazesine sahip mikroorganizmalardır. Fungus yani mantarların hastalık yapabilmeleri konağının savunmasına karşı olan direncine bağlıdır. Daha fazla direnç gösterebilen konaklara fungus etkisi daha sınırlı olur. 200'den azı insan hastalığı ile ilişkili olan 250.000'e kadar mantar türü tanımlanmıştır. Nadir durumlar dışında, insan mantar enfeksiyonları eksojen patojenler tarafından çevreden alınır. Mantar enfeksiyonları doğal olarak insanlara inhalasyon, yutma veya travmatik implantasyon yoluyla bulaşabilir [12].

Bu mantarlar dış etkilere karşı dayanıklı ve her türlü olumsuz koşullarda yaşayabilen mikroorganizmalardır. Temizliğe dikkat etmeyen kişilerin vücutlarına yerleşme fırsatı bulduklarında yıkıma neden olurlar [13].

Mantar enfeksiyonlarının önemli olmasının bir diğer nedeni de bu enfeksiyonlara neden olan mantarların cins ve tür düzeyinde değişen dağılımıdır. En yaygın patojenler olan *Aspergillus fumigatus* ve *C. albicans* yerine diğer *Candida* türleri, daha nadir görülen mantar cinsleri ve *Fusarium*, *Trichosporon* ve *Scedosporium* gibi türler ortaya çıkmıştır. Geleneksel ve yeni antifungal ajanların bu ajanlara karşı etkinliği dardır veya tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenlerle, yeni dirençli mantar çeşitlerine karşı aktif olan, zararlı olmayan ve halihazırda kullanılan antifungal ajanlarla çapraz rezistans göstermeyen yeni antifungal ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır [2,14].

Son yıllarda mantar enfeksiyonlarının insidansındaki artış, acil müdahaleyi gerektirmektedir. Mantar enfeksiyonları nadiren erken evrelerde yorumlanarak enfeksiyonun şiddetini artırmakta ve tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. Mantar patojenleri, konakçının bağışıklık sisteminden kaçmak ve enfeksiyonlarının şiddetini artırmak için çeşitli mekanizmalar kullanır. Vulvovajinal kandidiyaz, kandidiyazın bir çeşididir. Kadınların çoğunu etkiler ve tekrarlayan ataklar halinde ortaya çıkar. Bu hastalığa zemin hazırlayan faktörler; antibiyotik kullanımı, cinsel aktivite, yüksek karbonhidratlı diyet, topikal veya sistemik kortikosteroidler, östrojen yüksek karbonhidratlı diyet, topikal veya sistemik kortikosteroidler, östrojendir. Mevcut repertuardan antifungal ajanlar, çeşitli yüzeysel ve sistemik enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılır [15].

Fungal hastalıklar yüzeysel mikozlar, subkutan mikozlar, sistemik mikozlar ve fırsatçı mikozlar gibi çeşitli başlıklar altında incelenebilir. Dünya çapında yaygın olan yüzeysel mikozlar, tüm cilt hastalıklarının %4 ila %8'ini oluşturmaktadır. Yüzeysel mikozlar ülkemizde dermatolojik polikliniklerde ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında en sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir. Yüzeysel mikozlar sosyal olarak yaygın ve bulaşıcı olduğundan, bu enfeksiyonların tanı ve tedavisi hem halk sağlığı hem de ekonomik açıdan önemlidir [16].

2.1.2. Mantar enfeksiyonlarının belirtileri

Mantar enfeksiyonları her yıl bir milyardan fazla insanı etkilemektedir ve bunların 150 milyondan fazla vakası ciddi ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Daha da önemlisi, vaka sayısı sürekli artmaya devam etmektedir [17].

Bu nedenle, mantar enfeksiyonları giderek yüksek morbidite ve mortalite oranlarının yanı sıra yıkıcı sosyoekonomik sonuçlarla ilişkili küresel bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Mikoza, deride kırmızılık, ürtiker, enfeksiyona ve balonlaşmaya neden olan bir mantar olan bir enfeksiyondur. Farklı mantar türleri, vücudun farklı bölgelerinde bu semptomlara neden olabilir. Enfeksiyona ellerin, ayakların, yüzün, vücudun ve kafa derisinin derisinde yetişen bir mantar türü neden olur. Başlangıçta sınırları iyi tanımlanmış gibi görünen cilt anormallikleri, mantar vücudun farklı bölgelerini etkiledikçe zamanla yayılabilir. Mantar çevreye veya başka bir bölgeye tamamen yayılarak orada iltihaba neden olabilir. Mantar hastalıkları deride ağırlıklı olarak ayak, bacak arası ve baş gibi alanlarda görülür. Ancak nadir de olsa dil ve lenf bezlerini de

etkileyebilir. Sıklıkla ciltte görülen fungal enfeksiyonlar ise şunlardır: Saçkıran, saç ya da sakaldaki boşluklar olarak ortaya çıkar. Bu, çocuklarda sık görülür, ancak büyük bireylerde de olabilir. Bu bölgedeki açıklıklar hafif kızarıklık ve soyulma ile fark edilir. İntertrigo, sıklıkla cilt kıvrımlarında oluşan ve cilt yüzeylerinin birbirine sürtünmesine ve ciddi tahrişe neden olmasına sebep olan kızarıklık ve az bir iltihaplanmadır. Genellikle nemli iklimlerde ve obez kişilerde görülen, ısı, nem ve sürtünmenin neden olduğu kaşıntı ve yanma ile karakterize bir cilt hastalığıdır. Tinea capitis, öncelikle çocukları etkileyen bulaşıcı bir epidemik cilt mantarudur. Erkeklerde kızlara göre daha sık görülür. Bu hastalığın etken maddesi *Trichophyton* veya *Microspore* mantar türleridir. Kutanöz kandidiyazis vücuttaki neredeyse tüm cilt çevresini etkisi altına alabilir, fakat en yaygın olarak koltuk altı ve kasık gibi nemli, buruşuk bölgelerde görülür. Kandidiyazis, bebeklerde pişiğin en yaygın nedenidir. Kandidiyazis, aşırı kilolu ve diyabetik kişilerde de insidansı yüksektir. Sporcu ayağı çokça görülen dermatofit enfeksiyonudur. Çoğunlukla perdeli üçüncü ve dördüncü ayak parmaklarında kaşıntılı, pul pul iltihaplı bir döküntü olarak başlar. Ciltte artan ağrı, ağrılı çatlaklar, bazen kötü bir koku ve kırmızı ve/veya beyaz şişmiş alan ile karakterizedir. Tedavi edilmezse sıklıkla sekonder mikrobiyal enfeksiyonlar gelişir. Onikomikoz, ayak parmaklarının mantar enfeksiyonudur. Sıklıkla tırnağın baş kısmından başlar, öncelikle büyük olan tırnak etkilenir ve genellikle asimetriktir. Tırnaklar soluktan beyaza veya sarımsı bir renge dönüşür ve yavaş yavaş kırılğan hale gelir. Gün geçtikçe daha fazla tırnak etkilenecektir. Enfeksiyonlar genellikle ağrısızdır ve görünür enflamasyonu çok azdır veya hiç yoktur. Tırnaktaki mantar ilerledikçe, özellikle tırnaklar ağrılı ve kalın hale gelirse, insanlar hareket etmede veya ayakkabı giymede sorun yaşayabilir. Tinea cruris sıklıkla erkek bireylerde görülür. Kasıkta bir kızarıklık belirir ve cinsel organlara yayılabilir. Bir yanma hissi ve kaşıntı var. Sporcunun ayağı yoluyla geçen enfeksiyon vakaları da vardır.

[18].

Mantar enfeksiyonlarının sayısının artmasına katkıda bulunan çok önemli bir faktör, yaşlılar, kritik derecede hasta veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar da dahil olmak üzere mantar enfeksiyonlarına karşı özellikle savunmasız olan risk altındaki nüfusun ciddi şekilde artmasıdır. Modern tıbbın başarıları ve sosyal ilerlemeler nedeniyle genel yaşam süresinin uzaması, kanser, AIDS ve transplantasyon hastalarının sayısının artması ve buna eşlik eden immün modüle edici ilaçların kullanımı ve aşırı antibiyotik

kullanımı, mantar enfeksiyonlarının gelişimi için risk faktörlerini oluşturmaktadır [19,20].

Mantar enfeksiyonlarının önemli kısmını invaziv fungal enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Bu tür invaziv enfeksiyonlar bağışıklığı düşük olan immünsüprese hastalarda görülme ve ölüm sıklığı daha yüksektir. Hastalığın tanısı konurken CRP düzeyinin invaziv fungal enfeksiyonlarda yüksek çıktığı gözlemlenmiştir. Yine hastalığın belirtileri arasında ateş sayılabilmektedir [21].

Diğer bir mantar enfeksiyonu da pulmoner fungal enfeksiyondur. Son yıllarda bu enfeksiyon hastalığı için çeşitli ilerlemeler kaydedilmiştir. İlerlemeler yeni geliştirilen antifungal ajanlar sayesinde olmaktadır. Bu ilaçlardan geniş spektrumlu olan vorikonazol ve posakonazol sayılabilmektedir. Bu enfeksiyonun tedavisinde kullanılan en yeni ajanlardan olan ekinokandinler ise mantar hücre duvarı metabolizmasına etki ederek güvenli antifungal ilaç grupları arasında sayılmaktadır. Pulmoner fungal enfeksiyonun belirtilerine bakacak olursak da ateş, öksürük, plöretik göğüs ağrısı ve dispne gözlemlenmektedir [22].

Pulmoner fungal enfeksiyonun çeşidi olan İnvaziv pulmoner aspergillozda ise hastalar sıklıkla ilk olarak ateş ve öksürük ile hastaneye başvururlar. Enfeksiyon ilerledikçe bunu göğüs ağrısı ve hemoptizi takip etmektedir. Cilde, beyine veya diğer organlara yayıldığında diğer belirtiler gelişmektedir. Klinik belirtiler konak risk faktörlerine bağlıdır. Örneğin, akciğer nakli hastalarında *Aspergillus* enfeksiyonlarının yaklaşık %75'i akciğerde lokalize olurken, yayılmış enfeksiyonlar hematolojik maligniteleri olan hastalarda daha yaygındır [22].

2.1.3. Mantar enfeksiyonlarının nedenleri ve tedavileri

Mantarlar her yerde bulunur ve toprakta, bitkilerde, ağaçlarda ve diğer bitki örtüsünde, ayrıca cildimizde, mukoza zarlarında ve bağırsak yollarımızda bulunmaktadır. Mantar, cilt teması veya nesnelerin paylaşılması yoluyla yayılabilen bir hastalıktır. Bu mantarlar arasından bir kısmı yüksek bulaşıcılıkları nedeniyle kalabalıklarda birden fazla kişiye bulaşarak salgınlara yol açabilmektedir. Küçüklerde rastlanan mantar enfeksiyonları okul ortamlarında hızlı yayılabilir. Ayakkabı, terlik, havlu, peçete, çarşaf ve nevresim, giysi, çorap gibi eşyalarla beraber ortak kullanım alanlarında da mantar diğer insanlara bulaşabilir. Mantarlar toprak yoluyla da bulaşabilir. Ayrıca bahçeler, plajlar ve tarlalar gibi kontamine alanlarda kişiden kişiye temas yoluyla bulaşabilir.

Mantarlar bireyden bireye ve hayvandan bireye bulaşabilir. Bu özelliğe sahip mantar türleri, hayvan derisinin epilasyonu ile kendini gösterir. Tedavi edilmezse insanlara bulaşabilir. Bu durumda, insan semptomları şiddetli olabilir [23].

Mantarın üreme formu, bir bitkinin tohumlarına benzeyen sporlardır. Sporlar sıcak, soğuk veya ilaçlar gibi dış uyaranlara karşı son derece dirençlidir ve olumsuz koşullarda daha uzun süre hayatta kalabilir. Mantar sporlarının yanında ikincil metaboliti şeklinde kanserojen mikotoksin adı verilen zararlı maddeleri havaya salar ve insanı enfekte ederler. Havaya salındıkları için ortamın sterilizasyonu özellikle hastane ortamında çok önemlidir. Ayrıca, sporlar bir kişiden diğerine bulaşabilir ve mantar enfeksiyonunu bu şekilde yaymaktadır [24].

Sıcak ve nemli ortama maruz kalma, kötü hijyen veya zayıf bir konakçı bağışıklık sistemi gibi mantar enfeksiyonlarının çeşitli nedenleri vardır. Antifungallerin yanlış ve gelişigüzel kullanımı, ilaca dirençli mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığında artışa neden olmaktadır [25].

İnsanlarda mikroskopik mantarlar klinik olarak vücut bölgelerine göre sınıflandırılır. Yüzeyel deri enfeksiyonlarına neden olan mikozlar (mantarlar), kutanöz enfeksiyonlara (cilt) neden olan mikozlar, subkütan (deri altı) enfeksiyonlara neden olan mikozlar, sistemik enfeksiyonlara neden olan mikozlar ve fırsatçı mikozlar. Bazıları zaten olağan bedensel floralarımızda bulunur, fakat yerleştikleri dokulara göre evrimleşmişlerdir. Fiziksel travma sonucunda bir yapı üzerindeki yerleri bozulabilir ve farklı bir yapıya göç ettiklerinde hastalık yapıcı etkiler ortaya çıkabilir. Alternatif olarak, herhangi bir nedenle (AIDS, genetik, kronik steroid tedavisi) bağışıklık sistemi baskılansa bile patojenik etkiler devam edebilir. Bu nedenle fırsatçı bulaşıcı mikozlar olarak adlandırılırlar. Mantar sporları tabiatda çok sık bulunur ve inhalasyon yoluyla vücuda alınabilirler. Kapalı ortamlar genellikle daha popüler sporlardır. Yerleştirildikleri dokuya göre enfeksiyon, alerji gibi klinik belirtilere neden olabilirler [26].

1939 senesinde ilk antifungal ilaç olan griseofulvin *Penicillium griseofulvum*'dan üretime geçmiştir. 1944'te ilk azol sınıfı antifungal ajan şeklinde adlandırılan klormidazol, 1949'da ise ilk polien antifungal ajan olarak adlandırılan nistatin elde edilmiştir [27].

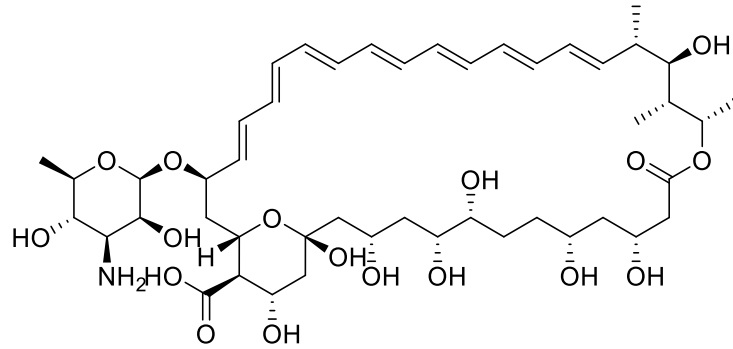
Tek başına bir antifungal ilaç kullanımı yetersiz kaldığında kombine halinde ilaç reçetelendirilmelidir. Antifungal ilaçlar çeşitli bileşik gruplarına aittirler ve hem yüzeysel

hem de derin oturmuş enfeksiyonları tedavi edebilirler. Tedavi için kullanılan gruplar ise şunlardır: Polienler (Amfoterisin B ve nistasin dahil), imidazol ve triazoller içerir azoller, pirimidin analogu flusitozin ve ekinokandinler'dir [28].

2.1.4. Polienler ve polipeptidler

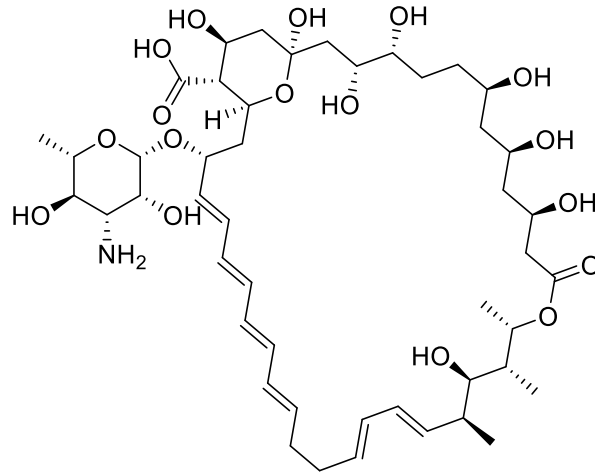
Polienler sistemik olarak kullanılan antifungal ilaçlardır. Bu grup şu anda üç aktif maddeden oluşmaktadır: Bunlar amfoterisin B, nistasin ve pimarisin. Polienler, *Streptomyces* cinsinin mantarları tarafından üretilen ikincil metabolitlerden üretilir. Membran işlevine müdahale ederek hücre zarlarını etkilerler. Etkilerini, mantar hücrelerinin zarındaki sterollere bağlanarak gösterdikleri bilinmektedir. Amfoterisin B sadece bilinen en eski antifungal ilaç değil, aynı zamanda birçok mantar patojeninin neden olduğu enfeksiyonlar için tercih edilen ilaçtır. [29].

Amfoterisin B, duyarlı mantar türlerinin hücre zarlarındaki sterollere geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve antibiyotiğin lipofilik kısmı ile steroller arasındaki hidrofobik bağlar sayesinde zarlarda delikler veya kanallar oluşturur. Bu etkinin sonucunda membranın geçirgenliğini bozup içerden dışarıya doğru hücrenin ihtiyacı olan elektrolitlerin çıkmasına sebep olarak hücreyi öldürür. Amfoterisin B mantar enfeksiyonlarının vazgeçilmez ilaçlarından biridir. Bazı önemli yan etkilerinden ötürü tedaviyi sonlandırmak da gerekebilir [30] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Amfoterisin B kimyasal yapısı

Nistasin, çeşitli mantar kültürlerinin büyümesini engelleyen bir ilaç olduğu bilinmektedir. Bu ilaca karşı en yüksek hassasiyeti Mayalar göstermektedir. *C. albicans* enfeksiyonlarını tedavi etmek ve önlemek için kullanılır, ancak dermatofitlere etkisi yoktur. Amfoterisinden daha dar bir etki spektrumuna sahiptir. Nistasin kutanöz ve vulvar, oral, vajinal ve bağırsak mantar enfeksiyonlarında etkisini göstermektedir [31] (Şekil 2.2).



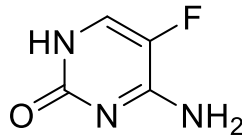
Şekil 2.2. Nistatin kimyasal yapısı

2.1.5. Pirimidin analoğu flusitozin

Flusitozin; yalnızca *Candida*, *Cryptococcus* ve *Aspergillus*'un neden olduğu sistemik enfeksiyonlara etki gösterdiği için sadece bu tür mantar hastalıklarının tedavisi için önerilir. Ayrıca flusitozinin etkisini arttırmak için de Amfoterisin B ile kombine kullanımı tavsiye edilir [32] (Şekil 2.3).

Flusitozin, hücreler tarafından alınır ve mantar enzimi olan permeaz enzimi ile deamine edilir. Üretilen 5-florositozin, RNA sentezinin yapılmasına engel olur. Ayrıca DNA sentezini de durdurmak için pürinler ve pirimidinlerle rekabet eder [33].

Tek başına kullanımda direnç gelişmesi nedeniyle özellikle Amfoterisin B ile kombine olarak kullanılır. Bu kombinasyonda Amfoterisin miktarı sınırlı tutularak yan etkiler azaltılmaya çalışılır. Böylece esas amacın güvenli ilaç kullanımı olduğu anlaşılır.



Şekil 2.3. Flusitozin kimyasal yapısı

2.1.6. Ekinokandinler

Ekinokandinler, memeli hücrelerinde yer almayan önemli bir fungi hücre duvarı bileşeni olan β -(1,3)-D-glukan yapımını rekabetçi olmayan bir şekilde inhibisyona uğratarak mantar hücre duvarının yapımını önlerler. İnsan hücreleri için zararlı değildirler. Azol ve polien antimikotiklere çapraz direnç göstermezler. Azole dirençli

suşlar dahil çoğu *Candida* türüne karşı öldürücü ve *Aspergillus* türlerine karşı ise üremeyi engelleyicidirler [34,35].

Ekinokandinler, mantar hücre duvarlarının önemli bir parçası olan 1,3- β -glukan sentaz enziminin sentezini inhibe ederek glukan üretimini inhibe eder. Memeli hücreleri, mantar hücrelerinin ozmotik bütünlüğünü bozup mantarlar üzerinde zararlı etki gösteren 1,3- β -glukan içermezler [29].

Azole dirençli suşlar dahil çoğu *Candida* türüne karşı öldürücü ve *Aspergillus* türlerine karşı ise üremeyi engelleyicidirler ancak tam olarak araştırmalar bitmediği için kesin sonuçlar yoktur [36].

Günümüzde tedavide kullanılan 3 ekinokandin türevi ilaç vardır. Bunlar anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin şeklindeki ilaçlardır. Bu 3 antifungal bileşikte *Candida* ve *Aspergillus* türlerine benzer etki göstermektedir.

2.1.7. İmidazol ve triazoller içeren azoller

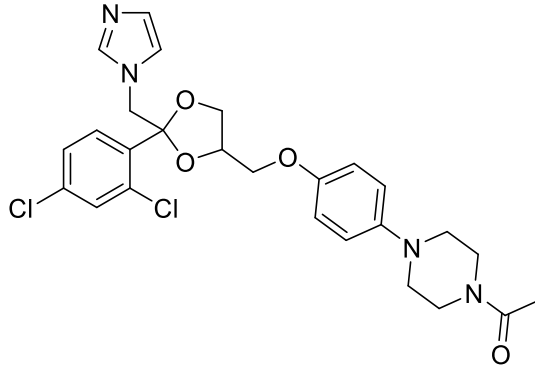
Çok sayıdaki antifungal ajan azol halkası içermektedir. Bu grubun üyeleri yapılarında bulunan azot atomu sayısına göre imidazol veya triazol adı verilen sentetik moleküllerdir. Etki mekanizması, mantar hücre duvarında ergosterol oluşumunun inhibisyonuna dayanır. Bu inhibisyon, lanosterolün ergosterole çevriminde görev alan CYP450 bağımlı enzim 14 α -demetilazın inhibisyonu yoluyla gerçekleşmektedir [37].

Azol grubu antifungal ilaçlar yaygın olarak kullanılan antifungal ajanlardır ve iki gruba ayrılırlar: imidazoller ve triazoller. İmidazoller yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisinde daha fazla etkinlik gösterirken triazoller hem yüzeysel hem de istilacı mantar enfeksiyonlarında etkilidir. [29].

Mantar hücrelerinde ergosterol biyosentezini ve oksidaz reaksiyonuna neden olarak zarar sentezini olumsuz yönde etkilerler. Etkisi üremeyi engelleyicidir [32].

Ketokonazol (bir imidazol türevi) ve itrakonazol (bir triazol türevi), plazma proteinlerine sıkıca bağlanır ve karaciğerde değişime uğrarlar. Flukonazol (bir triazol türevi), plazma proteinlerine zayıf şekilde bağlanır [32].

2.1.7.1. Ketokonazol

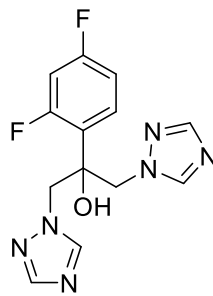


Şekil 2.4. Ketokonazol kimyasal yapısı

Ketokonazol, 1981'de tanıtıldı. Oral olarak bulunan ilk imidazol antifungal ilaçtır. Geniş bir antifungal etkiye sahiptir. Plazma proteinleri ile yüksek bağlanma gösterir. Sadece az miktarda tükürük ve idrarla atılmaktadır [37,38] (Şekil 2.4).

Ketokonazol, duyarlı mantarların zar geçirgenliğini bozarak etkisini gösterir. Ketokonazol yüzeysel tırnak ve saç enfeksiyonlarında etkilidir. Kadınlarda estradiol sentezine müdahale eder. Erkek hastalarda jinekomasti, libido azalması, iktidarsızlık ve oligospermi görülebilen, kadınlarda adet düzensizlikleri gibi hormonal bozukluklar görülebilir. Endokrin sistemde meydana gelen bu anomaliler, steroid hormonlarının sentezinde yer alan P450 enzimlerinin inhibisyonu sonucudur [31].

2.1.7.2. Flukonazol



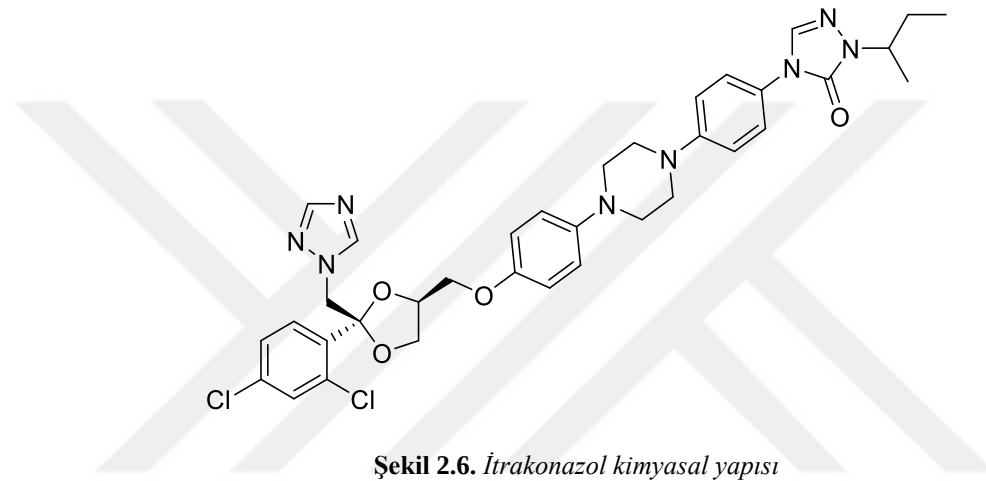
Şekil 2.5. Flukonazol kimyasal yapısı

Triazol yapıya sahip antifungal bir ilaç olan Flukonazol bileşiği oral ve parenteral yoldan insanlara uygulanabilir. Flukonazol kullanıldıktan sonra en çok görülen yan etkiler sindirim sistemi ile ilgili olanlardır [37] (Şekil 2.5).

Flukonazol; amfoterisin B, flusitozin ve ketokonazol ilaçlarından daha az zararlı kabul edilmektedir. Bireyleri enfekte eden çoğu mantar çeşidine karşı kuvvetli bir inhibitör görevi görmektedir. Flukonazol kandidiyazis, kriptokokoz ve koksidioidomikozu tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır çünkü çok az yan etkisi vardır, kullanımı kolaydır ve maya gibi fungusların çoğuna karşı etkilidir [39].

Fungal hücrede endojen solunumunun blokajı ve membran fosfolipitleriyle etkileşmesi ve misel formuna dönüşmesi etkisini gösteren olaylardır [40].

2.1.7.3. İtrakonazol



Şekil 2.6. İtrakonazol kimyasal yapısı

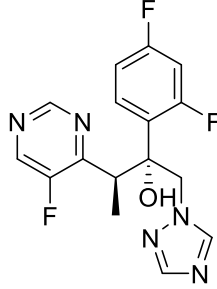
İtrakonazol geniş antifungal etki çeşitliliğine sahiptir. Flukonazole göre aralığı daha fazla etki spektrumuna sahip bir azol grubu antifungal bileşiktir [39].

Antifungal ilaç gruplarından en başarılı olan grup azoller şeklindedir. Azollerin etki mekanizmasına bakılacak olursa ergosterol biyosentezine etki ederek mantarların sitokrom P450 enzimi olan lanosterol 14 α -demetilaza bağlanır ve bu enzimi inhibe ederek çalışırlar. İtrakonazol bileşiği birinci kuşak triazol grubundan sayılmaktadır. Konak toksisitesi açısından düşüktür ve ağız yolundan verilebilen bir antifungal ilaçtır. Diğer azol bileşiklerine kıyasla farmakodinamik açısından mükemmeldir. Diğer özellikleri ise yüksek solunum biyoyararlanımı olmasıdır [41].

İn vitro deneylerde ve hayvan modellerinde *Aspergillozis* tedavisinde etki gösteren tek antifungal ajanın itrakonazol olduğu belirtilmiştir. Bu özellik onu çok önemli kılmaktadır [42] (Şekil 2.6).

İtrakonazol kullanan kişilerde en çok karşılaşılan istenmeyen etkiler sindirim sistemi bozukluğu, baş dönmesi, baş ağrısıdır. Lökopeni, karaciğer enzim yüksekliği görülebilen başka istenmeyen etkilerdir [43].

2.1.7.4. Vorikonazol



Şekil 2.7. Vorikonazol kimyasal yapısı

Vorikonazol, itrakonazol ve flukonazole göre daha geniş etki spektrumlu bir azol grubu antifungal ajandır [29] (Şekil 2.7).

Flukonazolden türetilmiş bir triazol türevidir. CYP P450 sistemine etki ederek ergosterol sentezini inhibe ederler. 14 α -demetilaz ve 24 metilen dihidro lanosterol demetilazı inhibe etmektedir. Üremenin durmasına yol açan ergosterol metabolitlerinin hücrede toplanması sonucu hücre ölümü gerçekleşmektedir [44].

Antifungal bileşiklerinden olan vorikonazol triazol yapısına sahip önemli bir bileşiktir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde aspergilloz tedavisinde son derece yaygın şekilde kullanılmakta ve tedavi niteliği yüksek olan bir ilaçtır. Bu kadar iyi etkileri olmasına rağmen farmakokinetik yapısının ve diğer ilaçlarla etkileşimi yönünden tedavide kullanımı tehlikeye girmiştir. Yan etki yönünden bakmak gerekirse de önemsenecek etkilere sahiptir. İlacı kullanırken hastanın izlenmesi gerekir [45].

Bu ilacın piyasaya çıkış yılı 2002 şeklinde ve son yıllarda kullanımı artmıştır. Yan etkileri tedavisi uzun süren hastalarda artmaktadır. En korkulan yan etkisi ise başta skuamöz hücreli karsinom (SCC) olmak üzere kutanöz malignite riskini arttırmasıdır. Bu riskin artışı ilacı ne kadar süre kullandığına göre değişmektedir. Diğer yan etkilerine bakılacak olursa da fototoksiste, halüsinasyon, alopesi ve tırnaklarda değişiklikler şeklinde sayılabilmektedir. Bu ilacı kullanan hastayı devamlı takip etmek gerekmektedir [46].

2.1.7.5. 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].

Zigomikoz, aspergilloz, fusariosis, 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].

2.1.7.6. Mikonazol

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

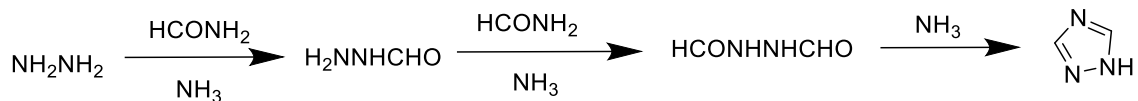
Mikonazol yüzeysel ve derin mantar enfeksiyonlarında uzun sürelerdir kullanılan ilaçtır. İki etki mekanizmaya sahip olduğu için diğer ilaçlardan ayrılır. İlk mekanizması ergosterol sentezini inhibe ederek gösterir. İkincisi ise peroksidaz inhibisyonudur. Bunun sonucunda da hücre içinde peroksit birikir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

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

2.2. Triazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

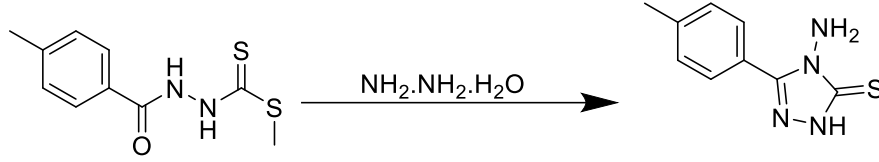
Triazol çekirdeğine sahip hiçbir doğal bileşik bulunamamıştır. Ancak triazol yapısı birçok bileşiğin dokusunda görülen ve birçok önemli işlevsel olayda boy gösteren bir imidazol eşdeğeri olarak düşünülebilir [52].

1892'de Andreocci, 3-metil-1,2,4-triazol ile potasyum permanganatı okside ederek elde ettiği karboksilik asit türevinin dekarboksilasyonu ile 1,2,4-triazol elde etti [53] (Şekil 2.8).



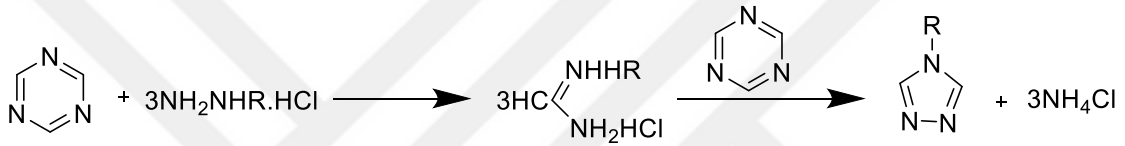
Şekil 2.8. Oksitlenme ile 1,2,4-triazol sentezi

Hidrazinlerin veya ikame edilmiş hidrazinlerin uygun elektrofillerle reaksiyonu, triazollerin elde edilmesinde kullanılan reaksiyonlardan biridir [54] (Şekil 2.9).



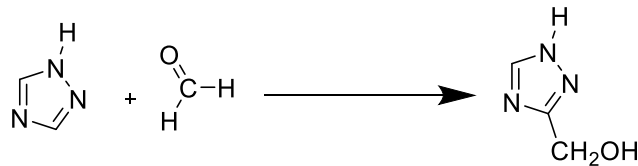
Şekil 2.9. Hidrazin'den triazol sentezi

İkameli hidrazin tuzlarının s-triazinler ile reaksiyonu, 1-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol türevlerini verir [55] (Şekil 2.10).



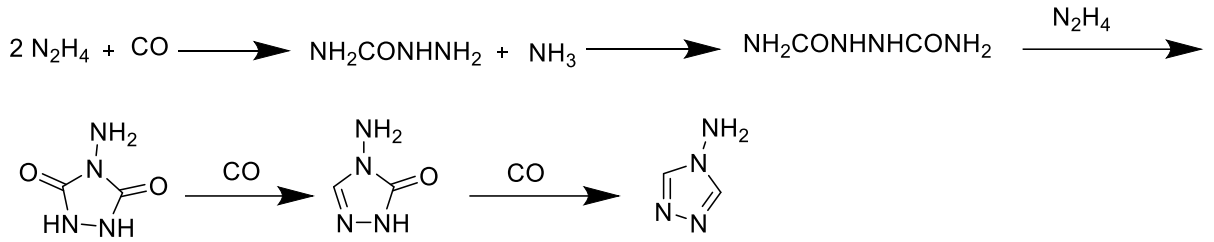
Şekil 2.10. S-triazin ile 1,2,4-triazol sentezi

1,2,4-triazoller, asidik koşullar gerektiren ikame reaksiyonlarına girmezler; Sülfonasyon, nitrasyon ve Friedel-Crafts alkilasyonu gibi. Ancak 130 °C'de formaldehitte olan reaksiyonundan 3-hidroksimetil-1,2,4-triazol ürünü üretirler [56] (Şekil 2.11).



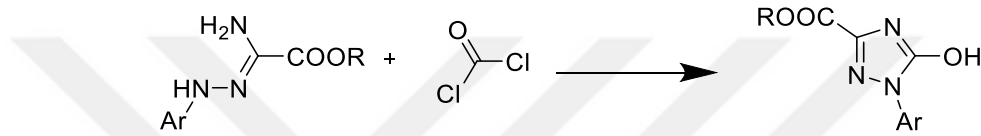
Şekil 2.11. Formaldehitte 1,2,4-triazol sentezi

Karbon monoksit ve hidrazinin yüksek basınç altında reaksiyonu sanayide çok önemlidir. Bu reaksiyonun ilk basamağında hidrazin ve karbon monoksitin katılmasıyla oluşan hidrazit kendi içerisinde halka kapanmasına işlemi gerçekleşir. 20-50°C'de 500-1000 atm. Basınç altında sadece semikarbazit ve NH₃ üretilir, ancak 150 °C'de 1000 atmosferde 4-amino-1,2,4-triazol-3-on ve basınç 3000 atm, sıcaklık 150°C de ise son bileşiğin basınç altında indirgenmesiyle 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol bileşiğini vermektedir [2,57] (Şekil 2.12).



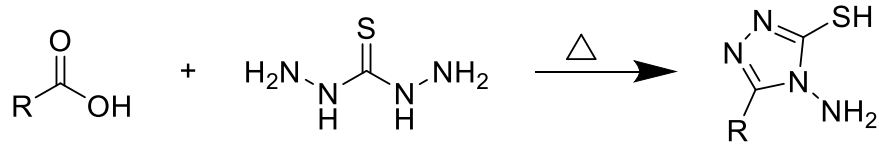
Şekil 2.12 Karbonmonoksit ile hidrazin'den triazol sentezi

Alkil a-aminogliksilatlar aril hidrazonlar, alkil 5-hidroksi-1-aril-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilatları vermek üzere fosgen ile halka kapanmasına maruz kalır [2,57]. Ve sonuç olarak da triazol halka yapısı sentez edilmiş olur (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Fosgen ile triazol sentezi

Tiyokarbohidrazid türevi bileşik 160-165°C olan ortamda karboksilli asitler ile reaksiyon vererek 4-amino-5-merkapt-3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol bileşiklerini oluşturmaktadır [58] (Şekil 2.14).



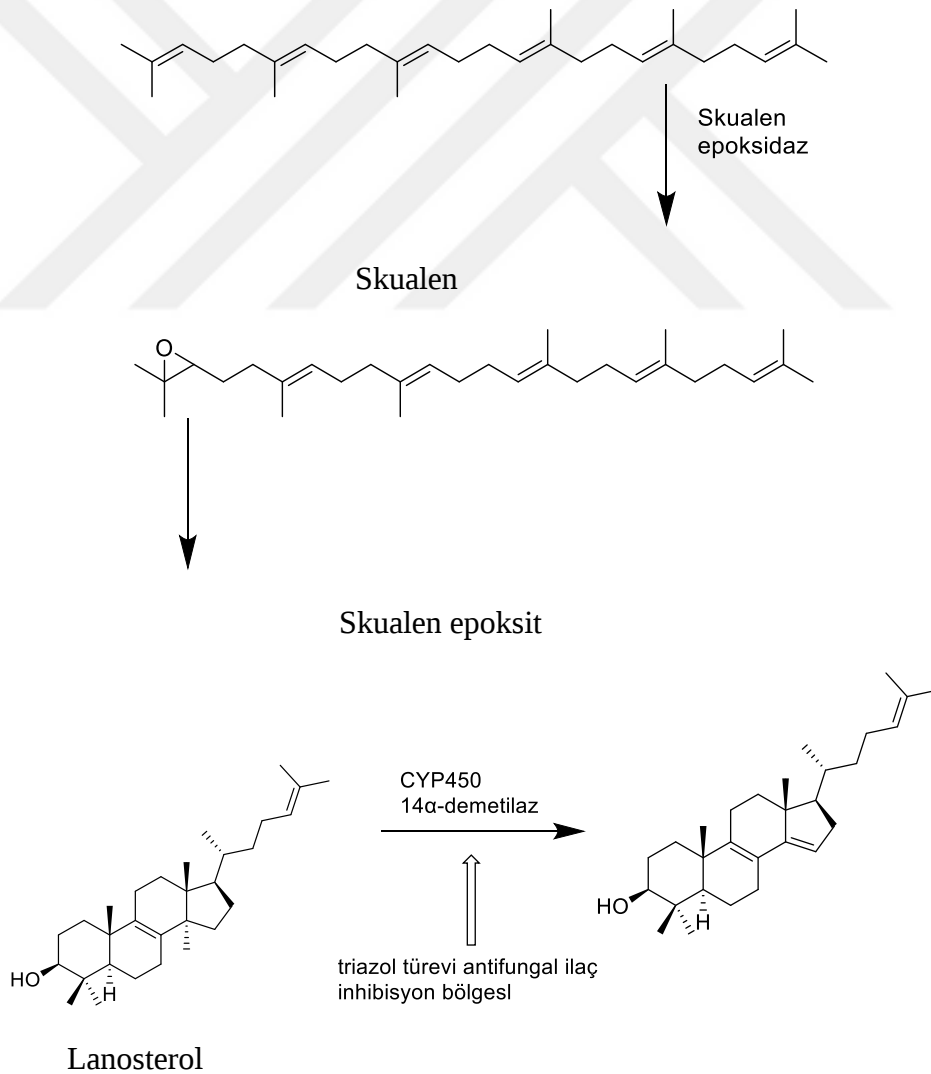
Şekil 2.14. Tiyokarbohidrazid türevi bileşiğinin karboksilli asit ile reaksiyonu

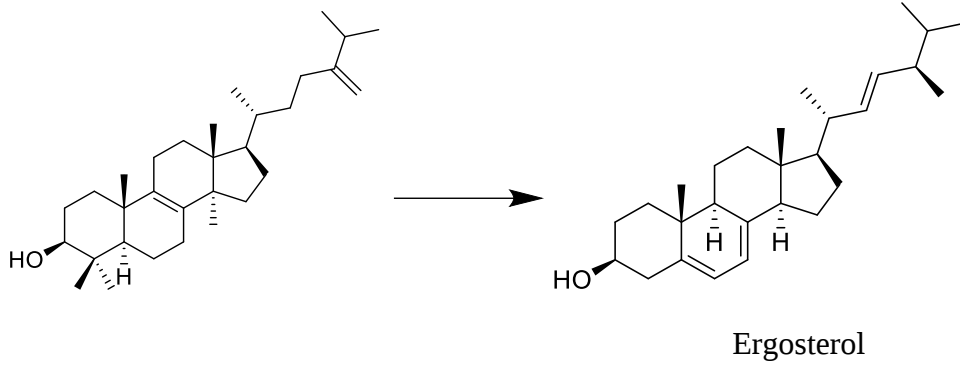
2.3. 14α-demetilaz Enzimi ve Ergosterol Yapısı

Sitokrom P450 enzimi lanosterol 14α-demetilaz (LDM), mantar patojenlerinin neden olduğu enfeksiyonların veya hastalıkların profilaksisi veya tedavisi olarak tıp ve tarımda yaygın olarak kullanılan azol antifungallerinin hedefidir. Bu ilaçlar ve zirai kimyasallar, azol halkasındaki azotlardan biri LDM demirine altıncı eksenel ligand olarak koordine edilen bir imidazol, triazol veya tetrazol ikame edici ilaçlar içerir. Ligand bağlanma cebi azol antifungalleri, hidrofobik yan zincirler, polipeptit omurgası ve su aracılı hidrojen bağları yoluyla etkileşimleri belirleyen ek afiniteye sahiptir [59].

Mantarlarda ergosterol biyosentezinin inhibisyonunun 14α -metilsterol birikimi ile çakıştığı gözlemine dayanarak, birincil azol hedefinin lanosterol demetilasyonunda rol oynayan mikrozomal sitokrom p-450 olduğu öne sürülmüştür [60] (Şekil 2.15).

14α -demetillenmiş ürünler, hayvanlarda kolesterol, mantarlarda ergosterol ve bitkilerde, alglerde ve protozoalarda çeşitli 24-alkillenmiş ve olefinlenmiş sterollerin oluşumuna yol açan yollarda ara ürünlerdir. Kolesterol, ergosterol ve sitosterol (bitkiler) gibi dökme steroller, membran akışkanlığını ve geçirgenliğini düzenlemek ve enzimler, iyon kanalları ve sinyal iletim yollarının bileşenleri de dahil olmak üzere integral membran proteinlerinin aktivitesini ve dağılımını dolaylı olarak modüle etmek için önemli bir yapısal rol oynadıkları plazma zarlarının her yerde bulunan bileşenleridir [61].



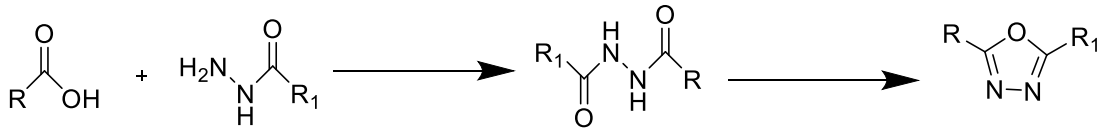


Şekil 2.15. Ergosterol sentezinin triazoller tarafından inhibe edilmesi

2.4. Oksadiazol Halka Kapama Yöntemleri

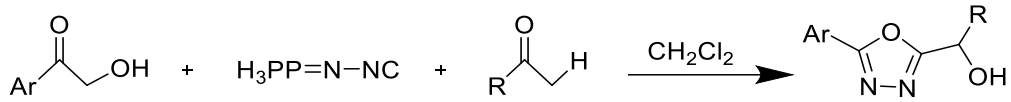
Oksadiazoller, 5 üyeli siklik yapıda bir oksijen ve iki azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerdir ve çeşitli yararlı biyolojik etkilere sahiptir. Oksadiazolün, iki metan (-CH=) grubunun iki piridin tipi azot atomu (-N=) ile değiştirilmesiyle furandan kaynaklandığı görülmektedir. Yayın ve makalelerde 1,3,4-oksadiazollerin yapımı için türlü reaksiyonlar bildirilmiştir. 1,3,4-oksadiazoller için yaygın olarak kullanılan sentetik yol, asit hidrazitlerin (veya hidrazin) asit klorürler / karboksilik asitlerle reaksiyonlarını ve fosforlu oksiklorür, tiyonil klorür, fosfor pentaoksit, triflik anhidrit, polifosforik asit ve asidin (N-izosianimino-) trifenilfosforan gibi çeşitli dehidratasyon ajanları kullanılarak diaçilhidrazinlerin doğrudan siklizasyonunu içerir [62].

1,3,4-oksadiazollerin sentezinde, bir karboksilik asit veya açıl klorür bileşiği, bir açılhidrazid türevi ile reaksiyona girerek bir diaçilhidrazid bileşiği oluşturur. Ortaya çıkan diaçil hidrazidlerin siklizasyonundan sonra 2,5-disübstitüe 1,3,4-oksadiazollerini sentezler. Bu siklize edici reaktifler arasında tiyonil klorür, trifilik anhidrit ve fosforil klorür gibi güçlü reaktifler bulunur [63] (Şekil 2.16).



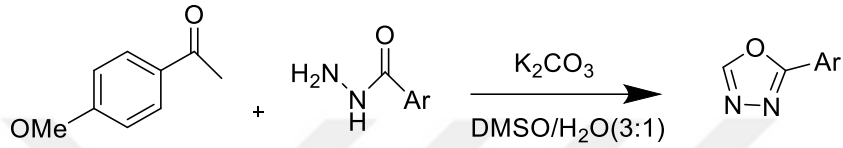
Şekil 2.16. Karboksilik asit türevi ile açılhidrazit türevinden oksadiazol sentezi

N-İzosianiminotriphenilfosforan, aldehitler ve benzoik asitler hafif koşullar altında tek hazneli üç bileşenli bir reaksiyonla iyi verimlerde 2-aril-5-hidroksiyalkil-1,3,4-oksadiazoller'i oluştururlar [64] (Şekil 2.17).



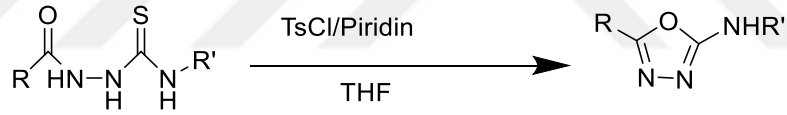
Şekil 2.17. 3 bileşenli oksadiazol sentezi

Hidrazidlerin metil ketonlarla K_2CO_3 'lü ortamda hızlı ve verimli bir şekilde 1,3,4-oksadiazollerini verir [65] (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Hidrazidin metil keton reaksiyonu ile oksadiazol eldesi

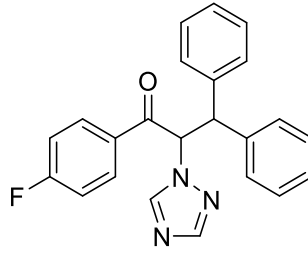
2-amino-1,3,4-oksadiazollerin hazırlanması için kolay ve genel bir protokol tiyosemikarbazitlerin tosil klorür / piridin aracılığıyla siklizasyonuna dayanır [66] (Şekil 2.19).



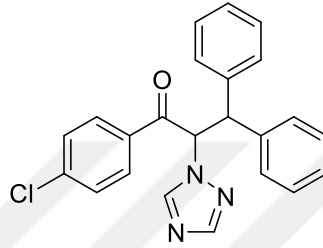
Şekil 2.19. Tosil klorür yardımıyla oksadiazol sentezi

2.5. Antifungal Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Yeni Triazol Türevleri

2022 yılında Sadeghian ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri 1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-(4-Florofenil)-3,3-difenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on ve 1-(4-klorofenil)-3,3-difenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on bileşikleri *C. albicans* türüne karşı $MIC_{50}=0.5 \mu g/ml$ değeri ile aktivite göstermiştir [67] (Şekil 2.20, Şekil 2.21).

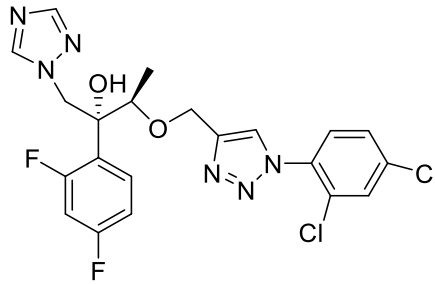


Şekil 2.20. 1-(4-Fluorofenil)-3,3-difenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on ve 1-(4-Klorofenil)-3,3-difenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on



Şekil 2.21. 1-(4-Klorofenil)-3,3-difenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on ve 1-(4-Klorofenil)-3,3-difenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on

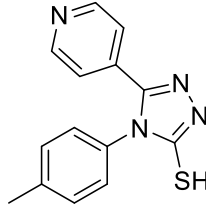
2022 yılında Xie ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda (2R,3R)-3-((1-(2,4-Diklorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-(2,4-diflorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC₅₀=0.125 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir [68] (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. (2R,3R)-3-((1-(2,4-Diklorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-(2,4-diflorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

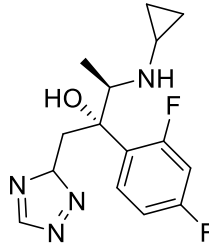
2017 yılında Jam ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiştir. Başta antifungal aktiviteleri olmak üzere antibakteriyel, antikanser, antikonvülsan, antitüberküloz, antiviral, antiparaziter aktiviteleri *in vitro* ortamda incelenme fırsatı bulunmuştur. Bileşiklerin yapı tayinleri ¹H-NMR ve ¹³C-NMR

kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 4-(4-Metilfenil)-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyo bileşiği çeşitli mantar türlerine karşı aktiviteleri araştırılmış fakat en iyi aktivite *C. albicans* türüne karşı olmuştur. Bu türe karşı aaktivite değeri MIC₅₀=10.2 µg/ml şeklinde ölçülmüştür [69] (Şekil 2.23).



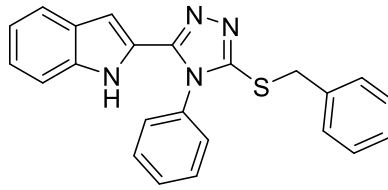
Şekil 2.23. 4-(4-Metilfenil)-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol

2023 yılında Gupta ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* ortamda değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda (2*S*,3*R*)-3-(siklopropilamino)-2-(2,4-diflorofenil)-1-(3*H*-1,2,4-triazol-3-il)-butan-2-ol bileşiği *C. albicans* türüne karşı MIC₈₀=0.0156 µg/ml değeri ile aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir [70] (Şekil 2.24).



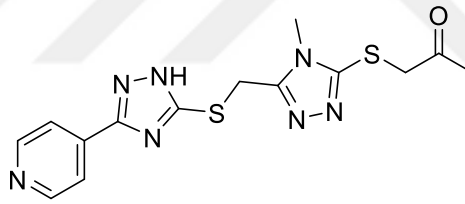
Şekil 2.24. (2*S*,3*R*)-3-(Siklopropilamino)-2-(2,4-diflorofenil)-1-(3*H*-1,2,4-triazol-3-il) butan-2-ol

2021 yılında Al-Wabli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-(5-(Benziltiyo)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol bileşiği çeşitli mantar türlerine karşı aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bunlardan *C. albicans* türüne karşı MIC₅₀=2 µg/ml, *C. tropicalis* türüne karşı MIC₅₀=4 µg/ml ve son olarak *C. glabrata* türüne karşı ise MIC₅₀=250 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir [71] (Şekil 2.25).

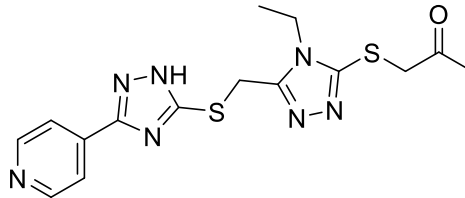


Şekil 2.25. 2-(5-(Benziltiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-indol

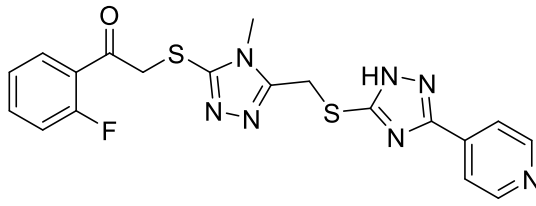
2021 yılında Yevhen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-((4-Metil-5-(((3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)propan-2-on, 1-((4-Etil-5-(((3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiyo)propan-2-on ve 1-(2-Florofenil)-2-((4-metil-5-(((3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)ethanon bileşikleri sentezlenmiştir. Tüm bileşiklerin *C. albicans* mantar türüne karşı $\text{MIC}_{50}=62.5 \mu\text{g/ml}$ değeri ile aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir [72] (Şekil 2.26,Şekil 2.27,Şekil 2.28).



Şekil 2.26. 1-((4-Metil-5-(((3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)propan-2-on

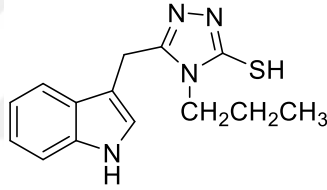


Şekil 2.27. 1-((4-Etil-5-(((3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)propan-2-on

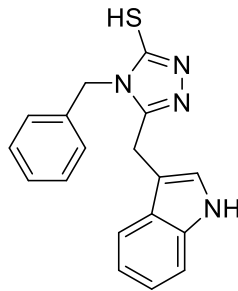


Şekil 2.28. 1-(2-Florofenil)-2-((4-metil-5-(((3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiyometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiyo)etanon

2018 yılında Hanif ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 5-((1H-indol-3-il)metil)-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyo ve 5-((1H-indol-3-il)metil)-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyo şeklinde iki bileşik sentezlenmiş olup *Candida* türüne karşı $\text{MIC}_{50}=3.125 \mu\text{g/ml}$ değeri ile aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir [73] (Şekil 2.29,Şekil 2.30).



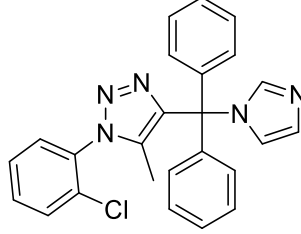
Şekil 2.29. 5-((1H-İndol-3-il)metil)-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyo



Şekil 2.30. 5-((1H-İndol-3-il)metil)-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyo

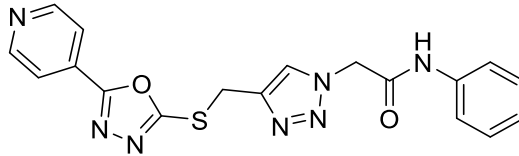
2022 yılında Dong ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiştir. Bu sentezlenen yeni bileşikler antibakteriyel ve antifungal açıdan aktiviteleri *in vitro* ortamda değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan

aktivite çalışmaları sonucunda 4-((1*H*-İmidazol-1-il)difenilmetil)-1-(2-klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol bileşiği *Candida albicans* türüne karşı indinavirden daha zayıf bir etki gösterip MIC₅₀=>50 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir [74] (Şekil 2.31).



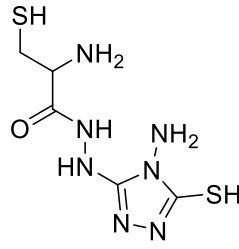
Şekil 2.31. 4-((1*H*-İmidazol-1-il)difenilmetil)-1-(2-klorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol

2022 yılında Jwaide ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda *N*-fenil-2-(4-(((5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il) tiyo)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)asetamid bileşiği 500 µg/ml konsantrasyonda flukonazol ile karşılaştırıldı. Flukonazol *C. albicans* türüne karşı 32 mm'lik bir alanı inhibe ederken aynı konsantrasyonda *N*-fenil-2-(4-(((5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il) tiyo)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)asetamid bileşiği 34 mm'lik bir alanı inhibe etmiştir [75] (Şekil 2.32).



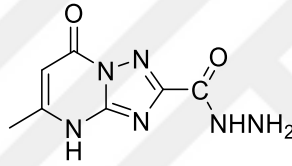
Şekil 2.32. *N*-Fenil-2-(4-(((5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il) tiyo)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)asetamid

2022 yılında Reham M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-amino-*N'*-(4-amino-5-merkaptoprop-1-en-1-il)-3-merkaptoprop-1-en-1-il hidrazid bileşiği *C. lipolytica* türüne karşı MIC₅₀=6.25 µg/ml, *C. tropicalis* 247 türüne karşı MIC₅₀=50 µg/ml, *C. parapsilosis* türüne karşı MIC₅₀=3.125 µg/ml ve *C. tropicalis* 255 türüne karşı da MIC₅₀=25 µg/ml ile aktivite göstermiştir. Flukonazol ile kıyaslandığında MIC₅₀ değerleri bileşiğin antifungal aktivitesinin gayet iyi olduğunu göstermiştir [76] (Şekil 2.33).



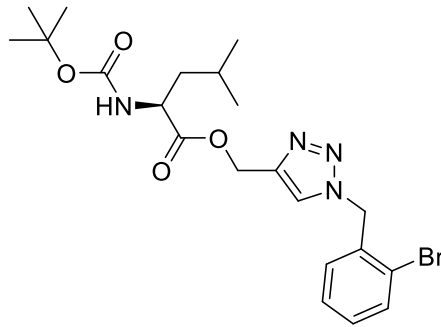
Şekil 2.33. 2-Amino-N'-(4-amino-5-merkapto-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3merkaptopropanhidrazid

2021 yılında Amin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 5-metil-7-okso-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidine-2-karbohidrazid bileşiği *C. albicans* türüne karşı $\text{MIC}_{50}=4 \mu\text{g/ml}$ değeri ile aktivite göstermiştir [77] (Şekil 2.34).

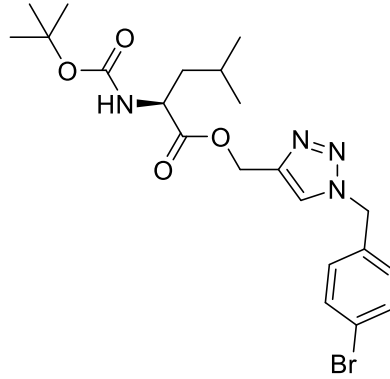


Şekil 2.34. 5-Metil-7-okso-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidine-2-karbohidrazid

2020 yılında Arjantin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-(2-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (ter-butoksi-karbonil)-L-lösinat ve 1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (ter-butoksi-karbonil)-L-lösinat bileşikleri referans ilaç flukonazol ile kıyaslandığında *C. albicans* türüne karşı önemli aktiviteleri gösterip iki bileşikte $\text{MIC}_{50}=0.0130 \mu\text{mol/ml}$ değeri ile aktivite göstermişlerdir [78] (Şekil 2.35,Şekil 2.36).

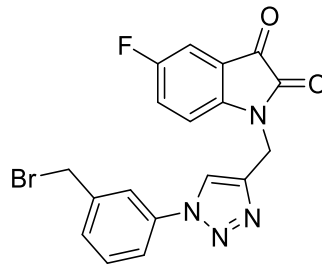


Şekil 2.35. 1-(2-Bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (ter-butoksi-karbonil)-L-lösinat



Şekil 2.36. 1-(4-Bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil (ter-butoksi-karbonil)-L-lösinat

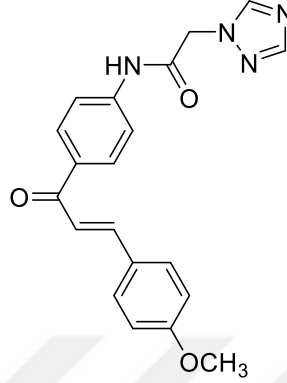
2020 yılında Deswal ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiştir. Bu yeni sentez edilen yeni triazol bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-((1-(3-(bromometil) fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-floroindolin-2,3-dion bileşiği referans ilaç flukonazol ile kıyaslanarak antifungal aktivitesi en yüksek bileşik olmuştur. *C. albicans* türüne karşı iyi aktivite gösterip $\text{MIC}_{50}=0.0075 \mu\text{mol/ml}$ değeri ile aktivite göstermişlerdir. Referans ilaç olarak kullanılan flukonazol $\text{MIC}_{50}=0.0051 \mu\text{mol/ml}$ değeri gösterir [79] (Şekil 2.37).



Şekil 2.37. 1-((1-(3-(Bromometil) fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-floroindolin-2,3-dion

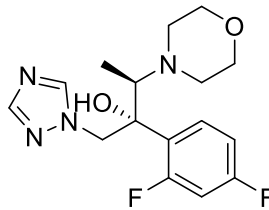
2020 yılında Kalaivani ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Disk difüzyon sistemi kullanılarak antifungal aktivite karşılaştırılmıştır. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite

çalışmaları sonucunda (*E*)-*N*-(4-(3-(4-metoksifenil) akriloyl)fenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetamid bileşiği flukonazol ile karşılaştırıldı. Bileşik *C. albicans* türüne karşı 12 mm, *C. parapsilosis* türüne karşı 10 mm ve *C. tropicalis* türüne karşı 10 mm'lik bir alanı inhibe etmiştir [80] (Şekil 2.38).



Şekil 2.38. (*E*)-*N*-(4-(3-(4-Metoksifenil) akriloyl)fenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetamid

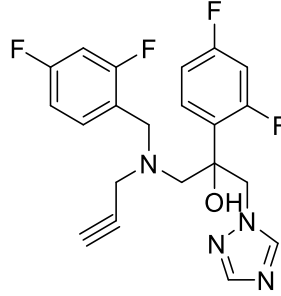
2018 yılında Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda (2*R*,3*R*)-2-(2,4-diflorofenil)-3-morfolino-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-ol bileşiği *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* türlerine karşı en iyi aktiviteleri gösterip sırasıyla MIC₈₀=0.03125µg/ml, MIC₈₀=0.0625µg/ml ve MIC₈₀=0.03125µg/ml değerleri ile en iyi aktiviteleri göstermiştir. Buradaki MIC₈₀ değeri büyümenin %80 inhibisyonu için minimum inhibitör konsantrasyonudur [81] (Şekil 2.39).



Şekil 2.39. (2*R*,3*R*)-2-(2,4-Diflorofenil)-3-morfolino-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-ol

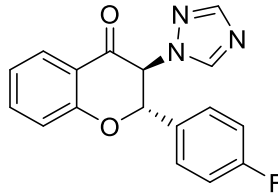
2013 yılında Hui Tang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-((2,4-diflorobenzil)(prop-2-in-1-il)amino)-2-(2,4-diflorofenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)2-propanol bileşiği referans

ilaçlar flukonazol ve itrakonazol ile kıyaslanarak antifungal aktivitesi en yüksek bileşik olmuştur. *C. albicans* türüne karşı MIC₈₀=0.00097 µmol/ml, *C. tropicalis* türüne karşı MIC₈₀=0.25 µmol/ml, *C. parapsilosis* MIC₈₀=0.0156µmol/ml ve *C. krusei* türüne karşı MIC₈₀=0.0039 µmol/ml değeri ile aktivite göstermiştir [82] (Şekil 2.40).



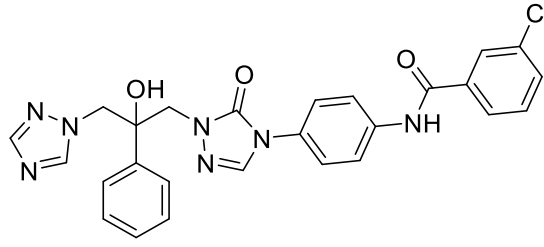
Şekil 2.40. 1-((2,4-Diflorobenzil)(prop-2-in-1-il)amino)-2-(2,4-diflorofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)2-propanol

2013 yılında Emami ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda trans-2,3-Dihidro-2-(4-florofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4H-1-benzopirran-4-on bileşiği *C. albicans* ve *C. glabrata* türlerine karşı en iyi aktiviteleri gösterip sırasıyla MIC₅₀=3.9 µg/ml ve MIC₅₀=31.3 µg/ml değerleri ile aktivite göstermiştir [83] (Şekil 2.41).



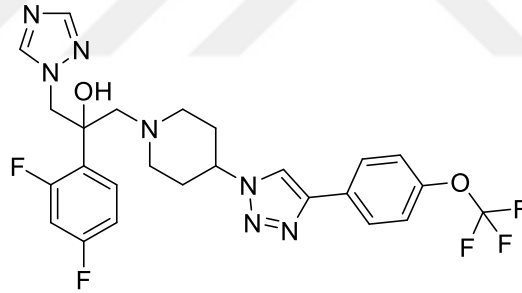
Şekil 2.41. Trans-2,3-dihidro-2-(4-florofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4H-1-benzopirran-4-on

2011 yılında Yongweijiang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 3-Kloro-N-(4-(1-(2-hidroksi-2-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)benzamid bileşiği *C. albicans* ve *C. parapsilosis* türlerine karşı MIC₈₀=0.0024 µg/ml değeri ile aktivite göstermiştir [84] (Şekil 2.42).



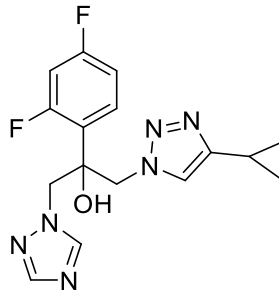
Şekil 2.42. 3-Kloro-N-(4-(1-(2-hidroksi-2-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)benzamid

2014 yılında Zhigan Jiang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(4-(4-(triflorometoksi) fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidin-1-il) propan-2-ol bileşiği *C. albicans* türüne karşı en iyi aktiviteyi gösterip $\text{MIC}_{80}=0.0125\mu\text{g/ml}$ değeri ile en iyi antifungal aktiviteyi göstermiştir. Buradaki MIC_{80} değeri büyümenin %80 inhibisyonu için minimum inhibitör konsantrasyonudur [85] (Şekil 2.43).



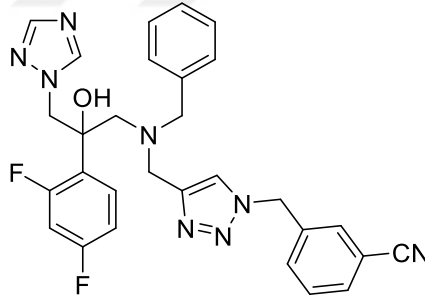
Şekil 2.43. 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(4-(4-(triflorometoksi) fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidin-1-il) propan-2-ol

2017 yılında Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları flukonazol ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda 1-(4-Siklopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol bileşiği *C. albicans* ve *C. glabrata* türlerine karşı en iyi aktiviteleri gösterip sırasıyla $\text{MIC}_{80}=0.125\mu\text{g/ml}$ ve $\text{MIC}_{80}=0.25\mu\text{g/ml}$ değerleri ile aktivite göstermiştir [86] (Şekil 2.44).



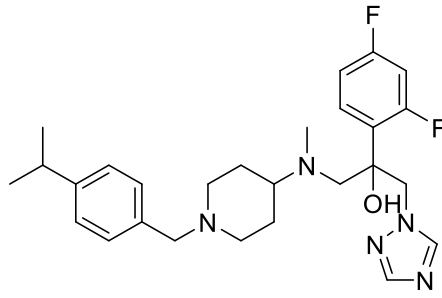
Şekil 2.44. 1-(4-Siklopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol

2015 yılında Kehan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 3-((4-((benzil(2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propil) amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) benzonitril bileşiği *C. albicans* türüne karşı en iyi aktiviteyi gösterip $\text{MIC}_{80}=0.125\mu\text{g/ml}$ değeri ile en iyi antifungal aktiviteyi göstermiştir. Buradaki MIC_{80} değeri büyümenin %80 inhibisyonu için minimum inhibitör konsantrasyonudur [87] (Şekil 2.45).



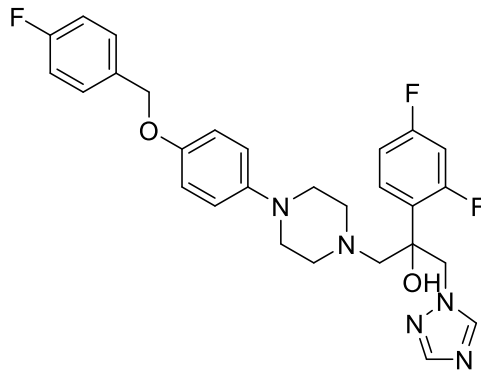
Şekil 2.45. 3-((4-((Benzil(2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propil) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) benzonitril

2010 yılında Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 3-{[1-(4-İzopropilbenzil)piperidin-4-il](metil)amino}-2-(2,4-diflorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol bileşiği *C. albicans* türüne karşı en iyi aktiviteyi gösterip $\text{MIC}_{80}=0.0156\mu\text{g/ml}$ değeri ile en iyi antifungal aktiviteyi göstermiştir [88] (Şekil 2.46).

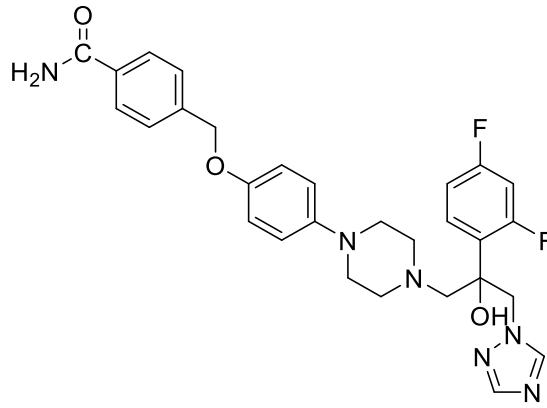


Şekil 2.46. 3-{[1-(4-İzopropilbenzil)piperidin-4-il](metil)amino}-2-(2,4-diflorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol

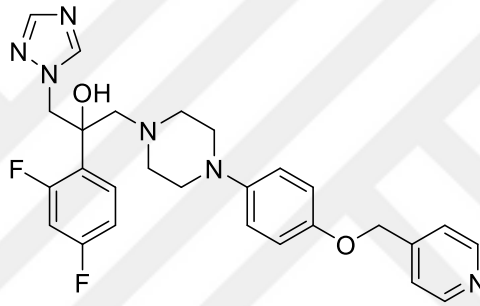
2007 yılında Qin He ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda bileşikleri 2-(2,4-diflorofenil)-1-(4-(4-(4-florobenzil)oksi)fenil)piperazin-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol, 4-((4-(4-(2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piperazin-1-il)fenoksi)metil)benzamid ve 2-(2,4-diflorofenil)-1-(4-(4-(piridin-4-iletoksi)fenil)piperazin-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol *Aspergillus fumigatus* türüne karşı $\text{MIC}_{80}=1 \mu\text{g/ml}$ değeri ile aktivite göstermişlerdir [89] (Şekil 2.47) (Şekil 2.48) (Şekil 2.49).



Şekil 2.47. 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(4-(4-(4-florobenzil)oksi)fenil)piperazin-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol

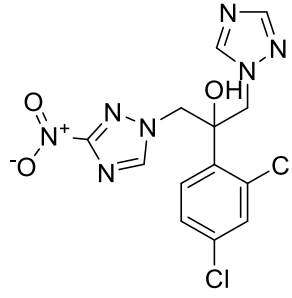


Şekil 2.48. 4-((4-(4-(2-(2,4-Diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piperazin-1-il)fenoksi)metil)benzamid



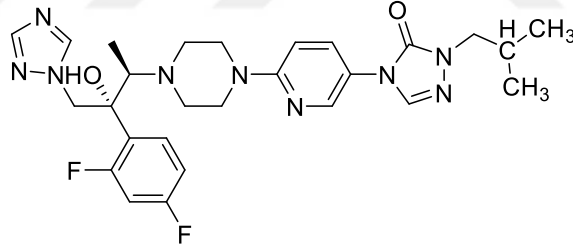
Şekil 2.49. 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(4-(4-(piridin-4-ilmetoksi)fenil)piperazin-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol

2017 yılında Sadeghpour ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-(2,4-Diklorofenil)-1-(3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol bileşiği *Aspergillus* türlerine hariç diğer tüm türlere en iyi MIC değerlerini göstermiştir. *C. albicans*, *C. dubliniensis* türlerine karşı en iyi aktiviteyi gösterip $\text{MIC}_{50}=0.5\mu\text{g/ml}$ değeri ile en iyi antifungal aktiviteyi göstermiştir [90] (Şekil 2.50).



Şekil 2.50. 2-(2,4-Diklorofenil)-1-(3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol

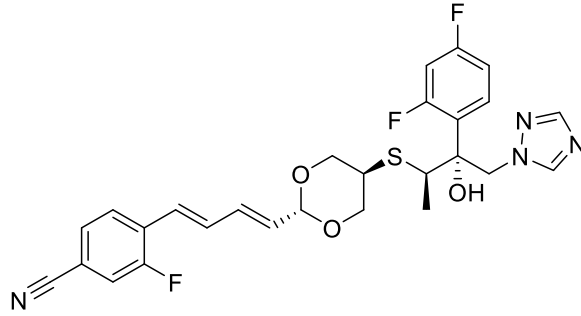
2013 yılında Cao ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 4-(6-(4-((2R,3R)-3-(2,4-diflorofenil)-3-hidroksi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-il) piperazin-1-il) piridin-3-il)-2-izobutil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiği *C. albicans*, *C. parapsiloz*, *C. glabrata*, *Aspergillus fumigatus* ve *Cryptococcus neoformans* türlerine karşı sırasıyla $\text{MIC}_{80}=0.03 \mu\text{g/ml}$, $\text{MIC}_{80}=0.25 \mu\text{g/ml}$, $\text{MIC}_{80}=4 \mu\text{g/ml}$, $\text{MIC}_{80}=4 \mu\text{g/ml}$ ve $\text{MIC}_{80}=0.25 \mu\text{g/ml}$ değerleri ile en iyi aktiviteyi göstermiştir [91] (Şekil 2.51).



Şekil 2.51. 4-(6-(4-((2R,3R)-3-(2,4-Diflorofenil)-3-hidroksi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-il) piperazin-1-il) piridin-3-il)-2-izobutil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on

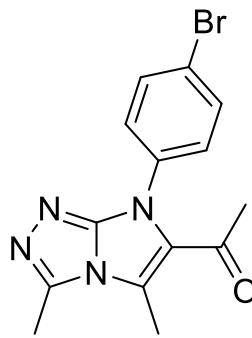
2001 yılında Toshiyuki ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propil] tiyo]-1,3-dioksan-2-il]-1,3-butadienil]-3-florobenzonitril bileşiği *C. albicans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* ve *Cryptococcus neoformans* türlerine karşı sırasıyla $\text{MIC}_{50}=0.008 \mu\text{g/ml}$,

MIC₅₀=0.25 µg/ml, MIC₅₀=0.063 µg/ml ve MIC₅₀=0.016 µg/ml değerleri ile en iyi aktiviteyi göstermiştir [92] (Şekil 2.52).

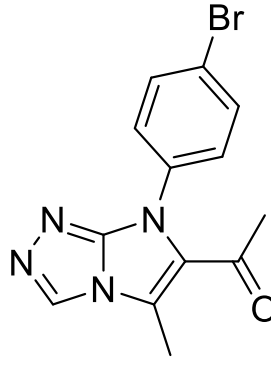


Şekil 2.52. 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propil] tiyo]-1,3-dioksan-2-il]-1,3-butadienil]-3-florobenzonitril

2021 yılında El-Shahat ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 1-(3-(4-Bromofenil)-5-metil-2-tiyokso-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)etan-1-on türevleri *in vitro* ortamda antimikrobiyal açıdan aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 1-(7-(4-Bromofenil)-3,5-dimetil-7H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on ve 1-(7-(4-Bromofenil)-5-metil-7H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on bileşikleri *C. albicans* türüne karşı 32 mm inhibisyon zonu değerinde aktivite göstermiştir [93] (Şekil 2.53, Şekil 2.54).

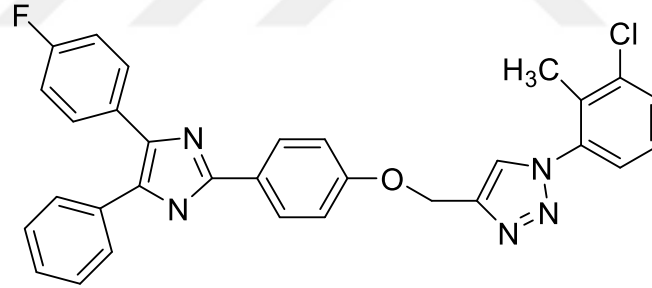


Şekil 2.53. 1-(7-(4-Bromofenil)-3,5-dimetil-7H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on



Şekil 2.54. 1-(7-(4-Bromofenil)-5-metil-7H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-6-il)etan-1-on

2019 yılında Chauhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni triaril-1H-imidazol sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapı tayinleri ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 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 bileşiği *Candida albicans* türüne karşı $\text{MIC}_{50} = 0.0056 \mu\text{mol/ml}$ ve *A. Niger* türüne karşı ise $\text{MIC}_{50} = 0.0113 \mu\text{mol/ml}$ değerlerini göstermiştir [94] (Şekil 2.55).



Şekil 2.55. 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

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

2-Bromo-2,4-difloroasetofenon	: Merck-Almanya
2-Bromo-2,4-dimetilasetofenon	: Merck-Almanya
2-Bromo-3,4-dikloroasetofenon	: Merck-Almanya
2-Bromo-4-asetofenon	: Merck-Almanya
2-Bromo-4-bromoasetofenon	: Merck-Almanya
2-Bromo-4-floroasetofenon	: Merck-Almanya
2-Bromo-4-kloroasetofenon	: Merck-Almanya
2-Bromo-4-metoksiasetofenon	: Merck-Almanya
2-Bromo-4-nitroasetofenon	: Merck-Almanya
2-Bromo-4-siyanoasetofenon	: Merck-Almanya
4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol	: Merck-Almanya
Aseton	: Merck-Almanya
Dimetilsülfoksit- <i>d</i> ₆	: Euroistop-Almanya
Etanol	: VWR Chemicals-Fransa
Etanol	: Merck-Almanya
Etil Asetat	: Carlo Erba Reagents-Fransa
Etil 2-kloroasetat	: Merck-Almanya
Hidrazin Hidrat	: Merck-Almanya
Jelatin	: Merck-Almanya
Karbon Disülfür	: Merck-Almanya
Petrol Eteri	: VWR Chemicals-Fransa
Potasyum Karbonat	: Merck-Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck-Almanya
Sodyum Hidroksit	: Merck-Almanya

3.2. Kullanılan cihazlar

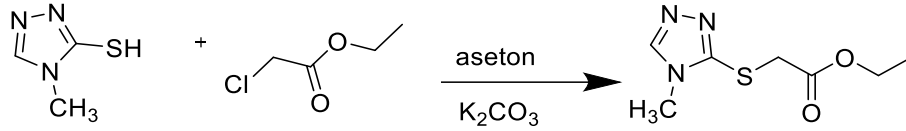
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Nükleer manyetik rezonans	: Bruker, UltraShield 300 MHz,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



4. YÖNTEMLER

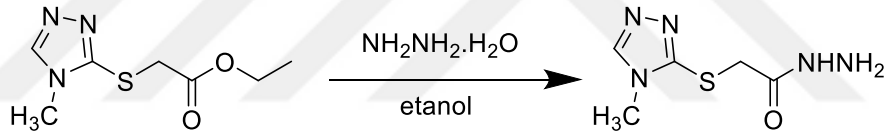
4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. Yeni triazol türevlerinin sentezi



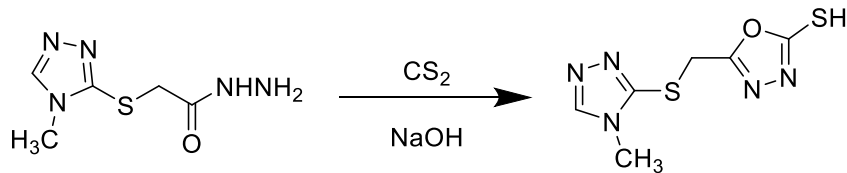
Şekil 4.1. 4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyo ve etil 2-kloroasetat ile reaksiyonu

4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyo (0.4 mol, 46.6 gr.) ve Etil 2-kloroasetat (0.4 mol, 48.8 gr.) aseton içerisinde çözündürülmüştür. Reaksiyon ortamına katalizör olarak potasyum karbonat (0.4 mol, 55.2 gr.) ilave edilmiştir. 36 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).



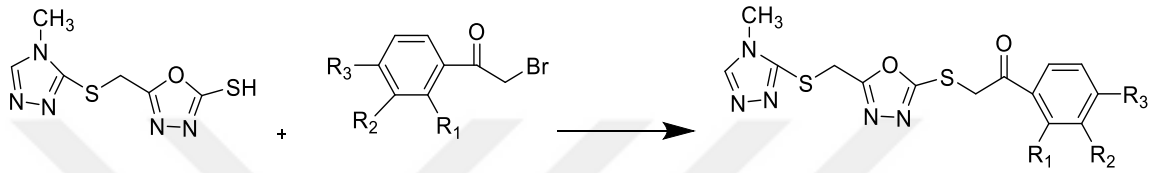
Şekil 4.2. Etil 2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetat ile hidrazin hidratın reaksiyonu

Elde edilen madde Etil 2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetat (0.32 mol, 64.32 gr.) etanolde çözündürülmüştür. Aynı bir beherde hidrazin hidratın fazlası etanolde çözündürülerek bir çözelti hazırlanmıştır. Bu çözelti reaksiyon ortamına porsiyonlar halinde eklenmiş ve ekleme işlemi tamamlandıktan sonra 12 saat oda ısısında karıştırılmıştır. 12 saat sonunda İTK kontrolü yapılmış ve çöken madde süzülerek alınmış, etanol ile yıkanıp kurumaya bırakılmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.3. 2-((4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetohidrazitin HCl ile asitlendirilmesi

Elde edilen madde 2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiyo) asetohidrazit (0.256 mol, 47.872 gr.) etanolde çözündürülecektir. Reaksiyon ortamına karbon disülfür (0.256 mol, 19.456 gr.) ve sodyum hidroksit (0.256 mol, 10.24 gr.) ilave edildikten sonra oksadiazol kapama işlemi için 8 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında karıştırılacaktır. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon içeriği soğutulacak ve buzlu suya dökülüp pH=4 değerine kadar HCl (20%) ile asitlendirme işlemi yapılacaktır. Çöken madde süzme işlemiyle alınacak, kurutulacak ve etanolden kristallendirilecektir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. 5-(((4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol ile asetillenmiş heterosiklik grup reaksiyonu

5-(((4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0.020 mol, 4.6 gr.) ve elde edilen asetillenmiş heterosiklik gruplar (0.020 mol) aseton içerisinde çözündürülmüştür. Katalizör olarak potasyum karbonat kullanılmıştır. Reaksiyon içeriği 24 saat boyunca oda ısısında karıştırılmıştır. 24 saat sonunda İTK kontrolü yapılmış ve aseton düşük basınç altında ayrıştırılmıştır. Kalan bakiye suyla temizlenerek alınmış, kurutulmuş ve etanol ile kristalleştirilmiştir. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Triazol türevlerinin (4a-4j) sentezi

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
4a	-H	-H	-CH ₃
4b	-H	-H	-OCH ₃
4c	-H	-H	-CN
4d	-H	-H	-NO ₂
4e	-H	-H	-F
4f	-H	-H	-Cl
4g	-H	-H	-Br
4h	-CH ₃	-H	-CH ₃
4i	-F	-H	-F
4j	-H	-Cl	-Cl

4.2. İTK Çalışmaları

Bütün sentez aşamalarında 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. Ultraviole (254 nm ve 366 nm) ışığı altında absorpsiyon 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. ¹H-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, Bruker 300 MHz NMR spektrometresi cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Çözücü olarak dimetilsülfoksit-d₆ (Dimetilsülfoksit-d₆) kullanılmıştır.

4.5. ¹³C-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, Bruker 75 MHz NMR spektrometresi cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Çözücü olarak dimetilsülfoksit-d₆ (Dimetilsülfoksit-d₆) 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 çalışma, toplam 10 sentetik bileşiğin in vitro antifungal aktivitesini ölçmek için Mikrodilüsyon Broth Yöntemi kullandı. Bu yöntemde, antifungal çalışmalar için standart madde flukonazol seçilmiştir. Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşikten 6 µg alınarak stok çözelti %98 dimetilsülfoksit (DMSO (Merck 1.02952)) içinde çözülerek kısmen 6 ml su ve kısmen DMSO (1 ml/1 ml) ile hazırlandı. Antifungal aktivite açısından test edilecek

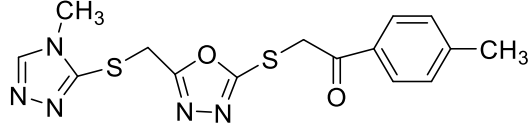
bileşikler, DMSO içerisinde çözündürüldü ve maya ile hazırlanan serinin ilk tüpüne 500 µg/ml seviyesinde ilave edildi. Seyreltme yöntemi (500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90 ug/ml) kullanılarak on dilüsyon hazırlandı. Maya 18-24 saat kültürünün yoğunluğu Mc Farland'a göre 0,5'e ayarlandıktan sonra bu tüplere 10 µl inoküle edildi. Ayrıca sadece mikroorganizma içermeyen bileşikleri içeren kontrol tüpleri hazırlandı. Tüm tüpler 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Bu nedenle mikrobiyal üremenin neden olduğu bulanıklık göz önünde bulundurularak tüpte bulanıklaşmayan (yani büyümeyen) en düşük dilüsyon, µg/ml cinsinden minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak belirlendi.



5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 2-(((5-(((4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)-1-(p-tolil)etan-1-on (4a)



Şekil 5.1. 2-(((5-(((4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)-1-(p-tolil)etan-1-on (4a)

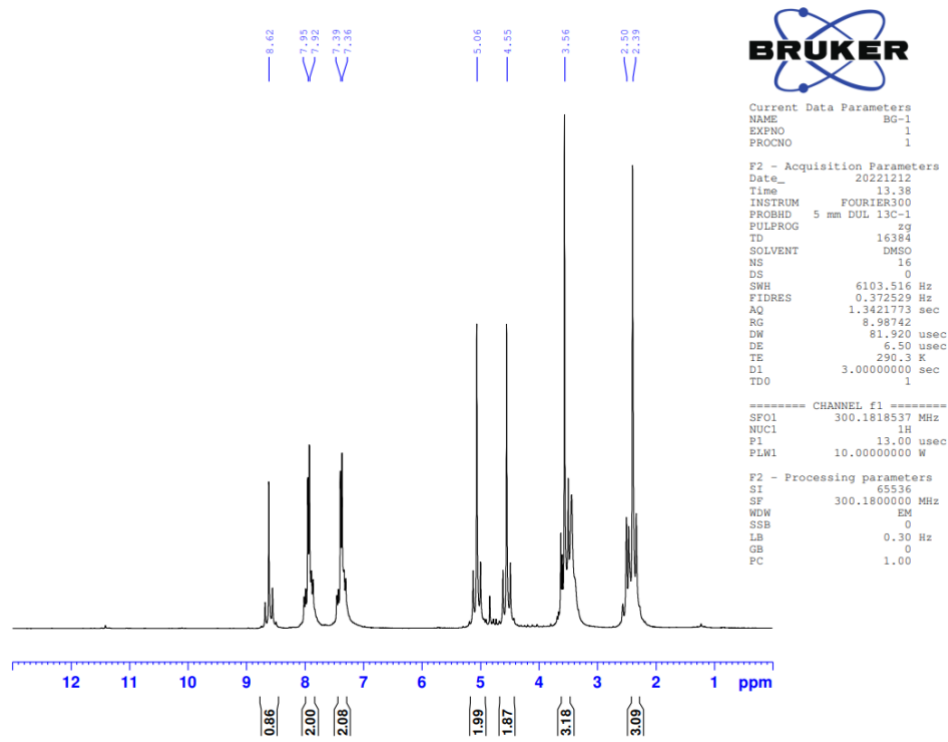
Verim: % 80

E.N.: yarı-katı

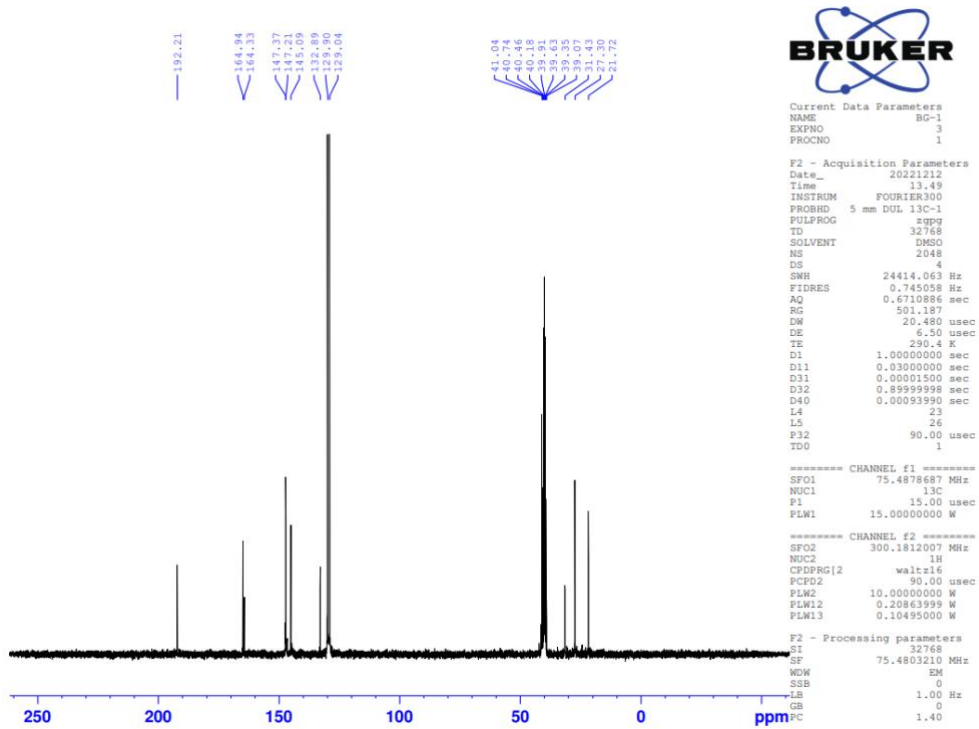
HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₅H₁₅N₅S₂O₂: 362.0737; bulunan: 362.0740.

¹H-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 300 MHz): δ = 2.39 (3H, s, -CH₃), 3.56 (3H, s, -CH₃), 4.55 (2H, s, -CH₂-), 5.06 (2H, s, -CH₂-), 7.38 (2H, d, J=8.01 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 7.94 (2H, d, J=8.21 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8.61 (1H, s, Triazol)

¹³C-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 75 MHz): δ = 21.72, 27.30, 31.43, 41.04, 129.04, 129.90, 132.89, 145.09, 147.21, 147.37, 164.33, 164.94, 192.21.



Şekil 5.2. ^1H -NMR spektrumu (4a)



Şekil 5.3. ^{13}C -NMR spektrumu (4a)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BG-1_284.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	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 20

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

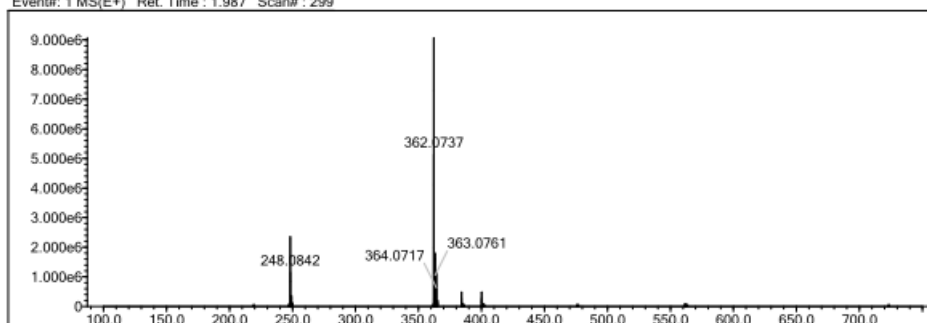
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

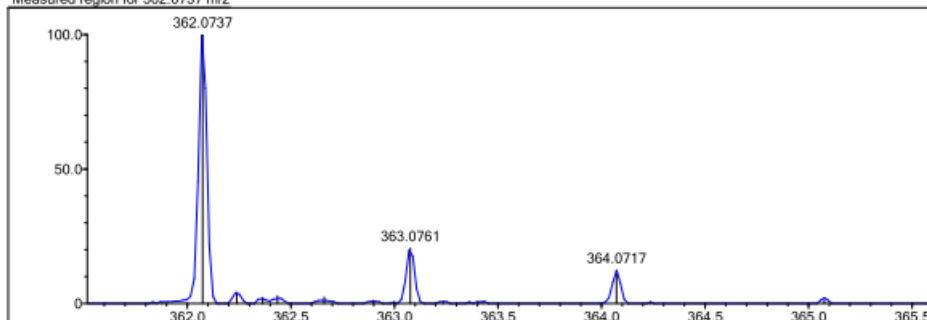
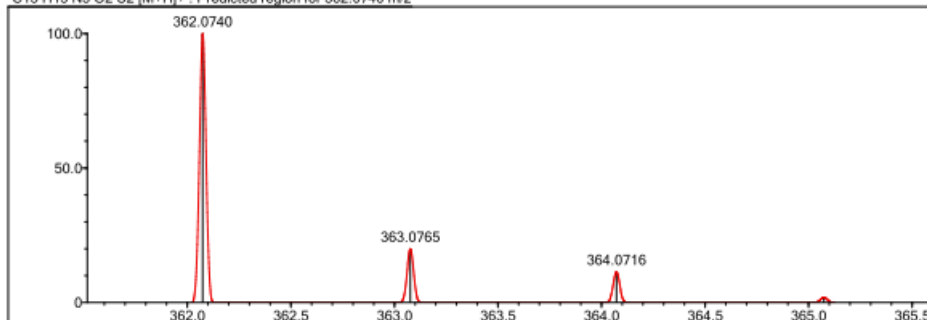
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.987 Scan#: 299



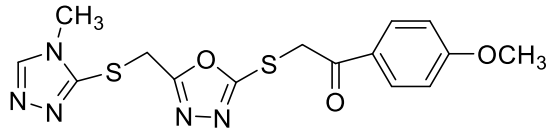
Measured region for 362.0737 m/z

C15 H15 N5 O2 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 362.0740 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	94.59	C15 H15 N5 O2 S2	[M+H] ⁺	362.0737	362.0740	-0.3	-0.83	94.59	11.0

Şekil 5.4. HRMS spektrumu (4a)

5.1.2. 1-(4-Metoksifenil)-2-((5-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4b)



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

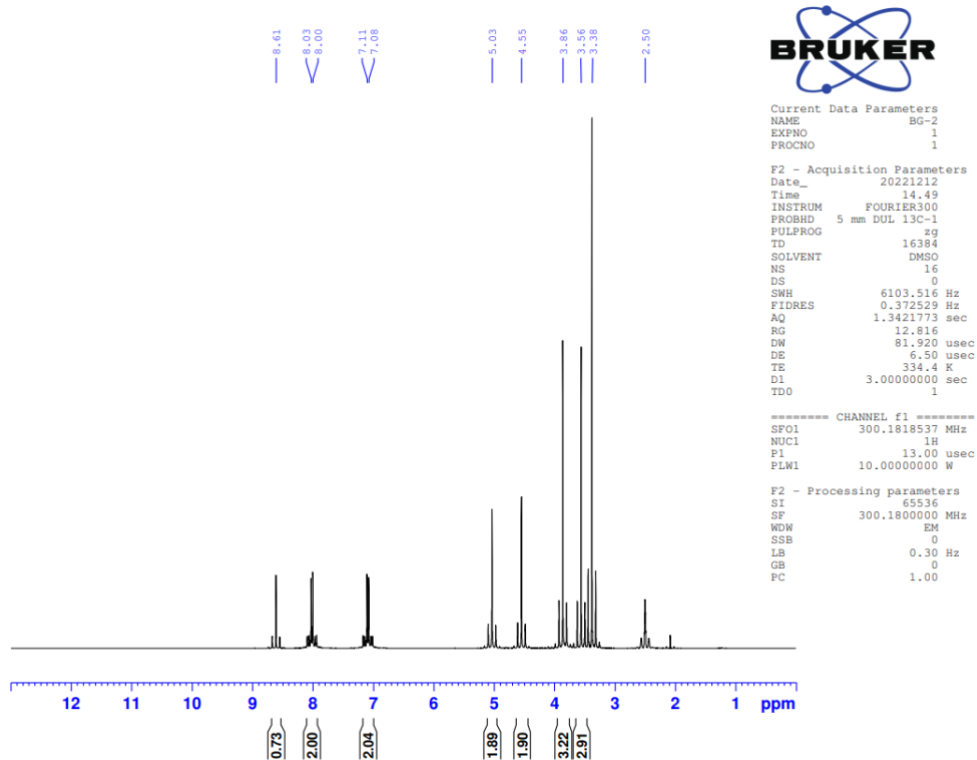
Verim: % 81

E.N.:122.1-122.3⁰C.

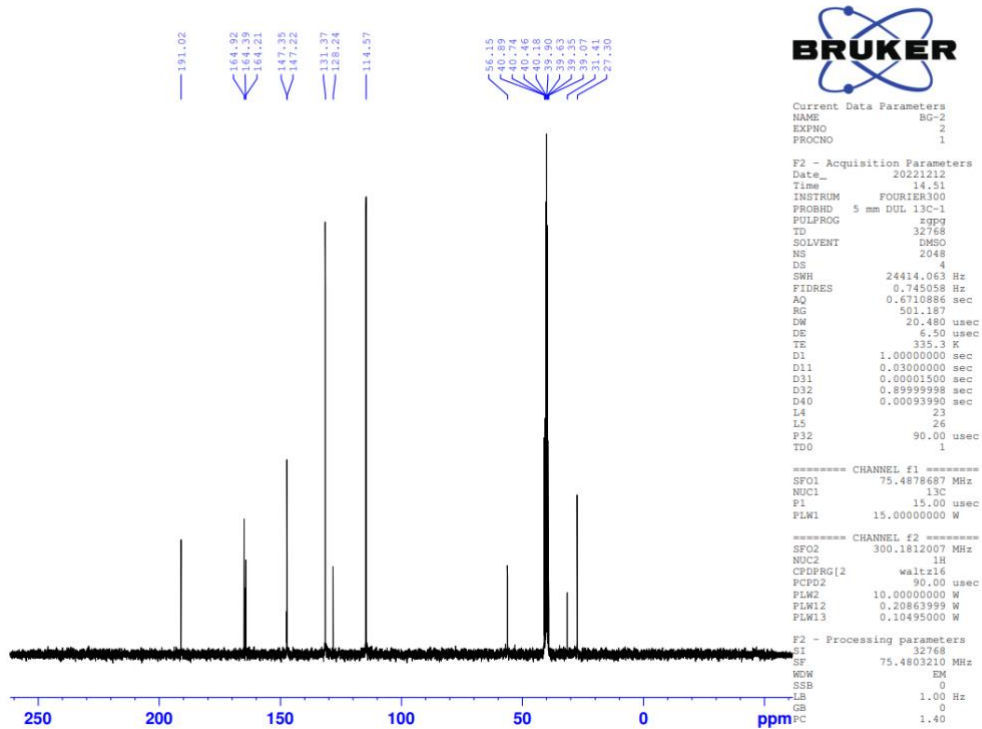
HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₅H₁₅N₅S₂O₃: 378.0698; bulunan: 378.0699.

¹H-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 300 MHz): δ = 3.56 (3H, s, -CH₃-), 3.86 (3H, s, -CH₃), 4.55 (2H, s, -CH₂-), 5.03 (2H, s, -CH₂-), 7.09 (2H, d, J=8.97 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8.02 (2H, d, J=8.94 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8.61 (1H, s, Triazol)

¹³C-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 75 MHz): δ = 27.30, 31.41, 40.89, 56.15, 114.57, 128.24, 131.37, 147.22, 147.35, 164.21, 164.39, 164.92, 191.02.



Şekil 5.6. ^1H -NMR spektrumu (4b)



Şekil 5.7. ^{13}C -NMR spektrumu (4b)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BG-2_285.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	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 20

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

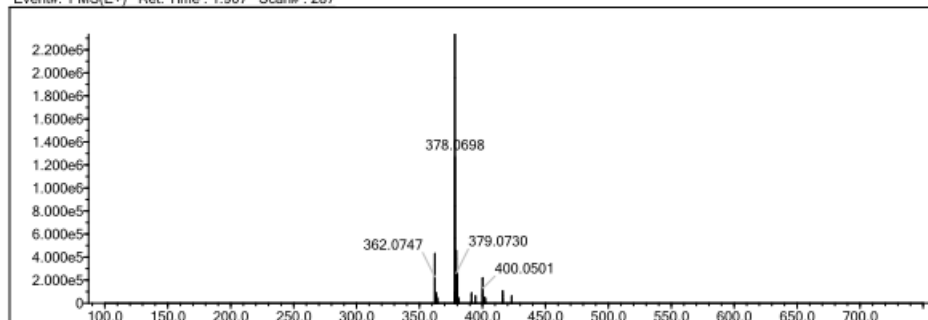
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

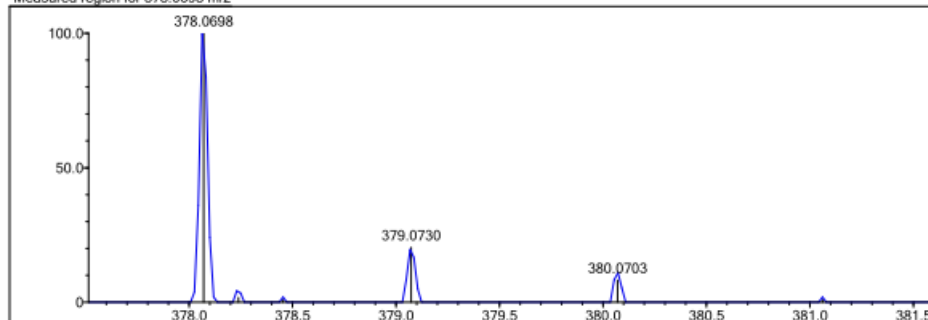
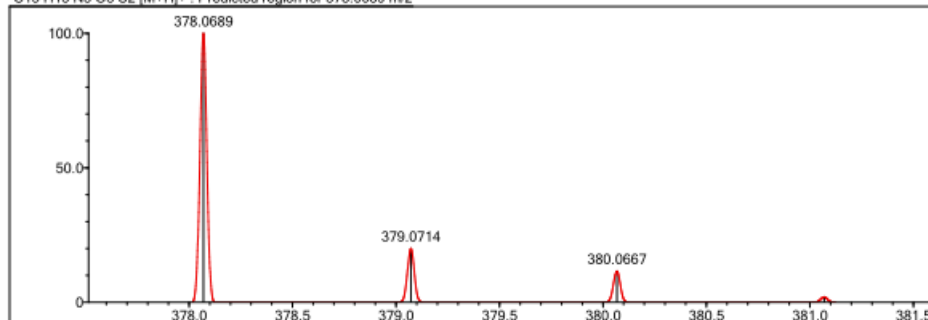
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.907 Scan#: 287



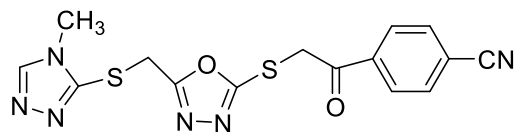
Measured region for 378.0698 m/z

C15 H15 N5 O3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 378.0689 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	72.65	C15 H15 N5 O3 S2	[M+H] ⁺	378.0698	378.0689	0.9	2.38	75.25	11.0

Şekil 5.8. HRMS spektrumu (4b)

5.1.3. 4-(2-((5-(((4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)asetil)benzonitril (4c)



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

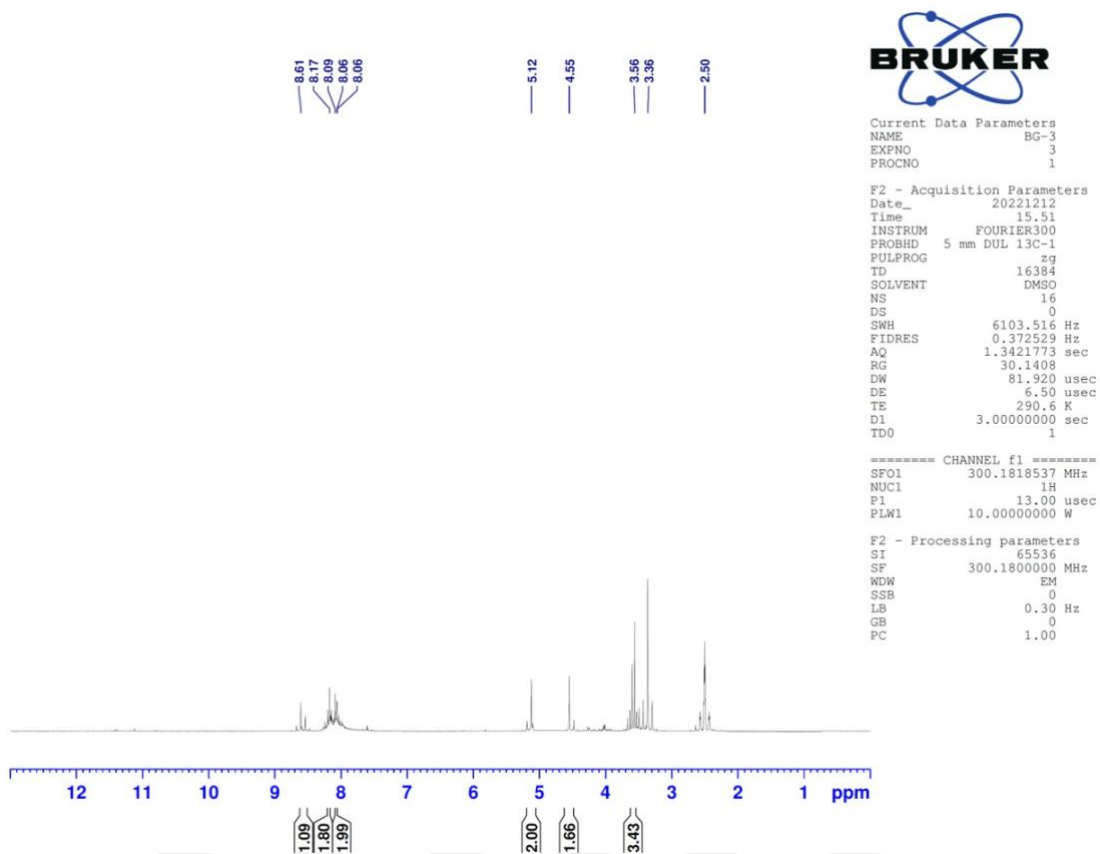
Verim: % 79

E.N.:64.5-66.8⁰C.

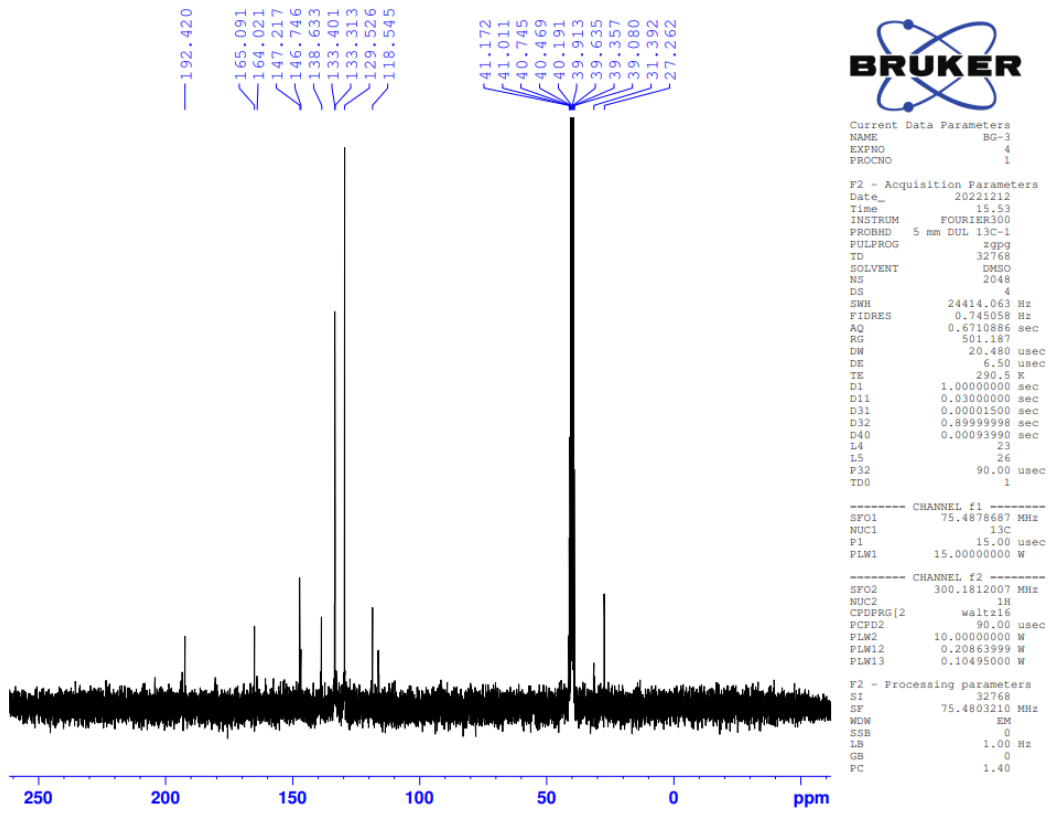
HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₅H₁₂N₆S₂O₂: 373.0545; bulunan: 373.0536.

¹H-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 300 MHz): δ = 3.56 (3H, s, -CH₃), 4.55 (2H, s, -CH₂-), 5.12 (2H, s, -CH₂-), 8.07 (2H, d, J=7.77 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8.18 (2H, d, J= 8.58 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8.61 (1H, s, Triazol)

¹³C-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 75 MHz): δ = 27.26, 31.39, 41.17, 118.54, 129.53, 133.31, 133.40, 138.63, 146.75, 147.22, 164.02, 165.09, 192.42.



Şekil 5.10. ^1H -NMR spektrumu (4c)



Şekil 5.11. ^{13}C -NMR spektrumu (4c)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BG-3_1.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	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
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

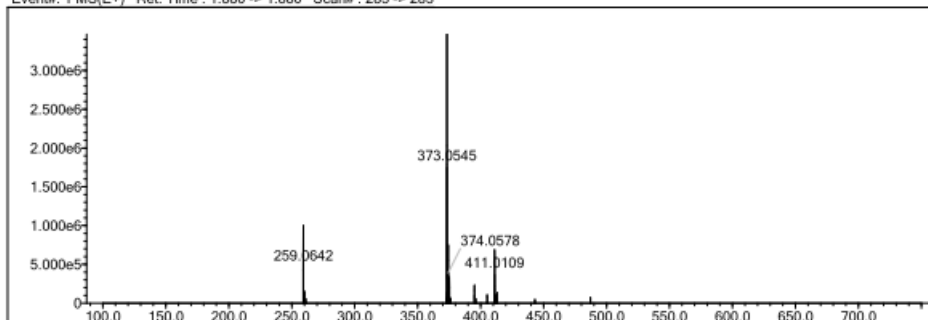
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

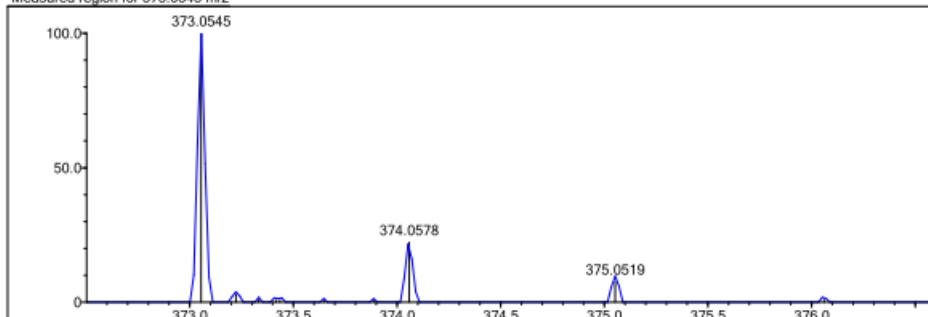
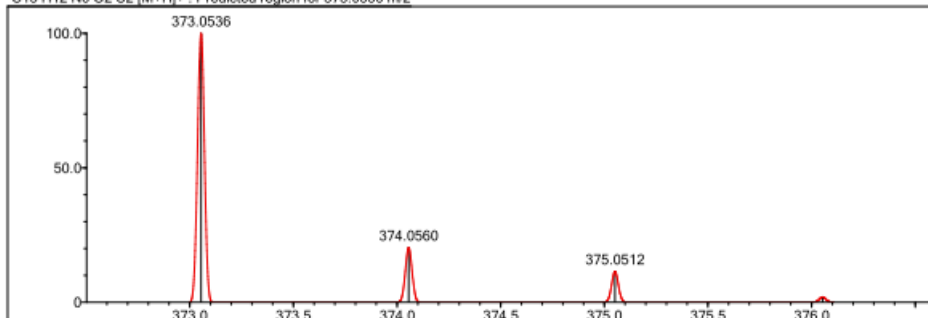
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.880 -> 1.880 Scan#: 283 -> 283



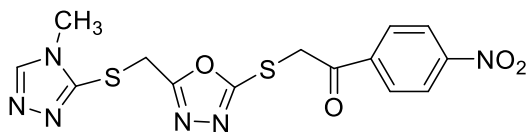
Measured region for 373.0545 m/z

C15 H12 N6 O2 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 373.0536 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	83.42	C15 H12 N6 O2 S2	[M+H] ⁺	373.0545	373.0536	0.9	2.41	86.47	13.0

Şekil 5.12. HRMS spektrumu (4c)

5.1.4. 2-((5-(((4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on (4d)



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

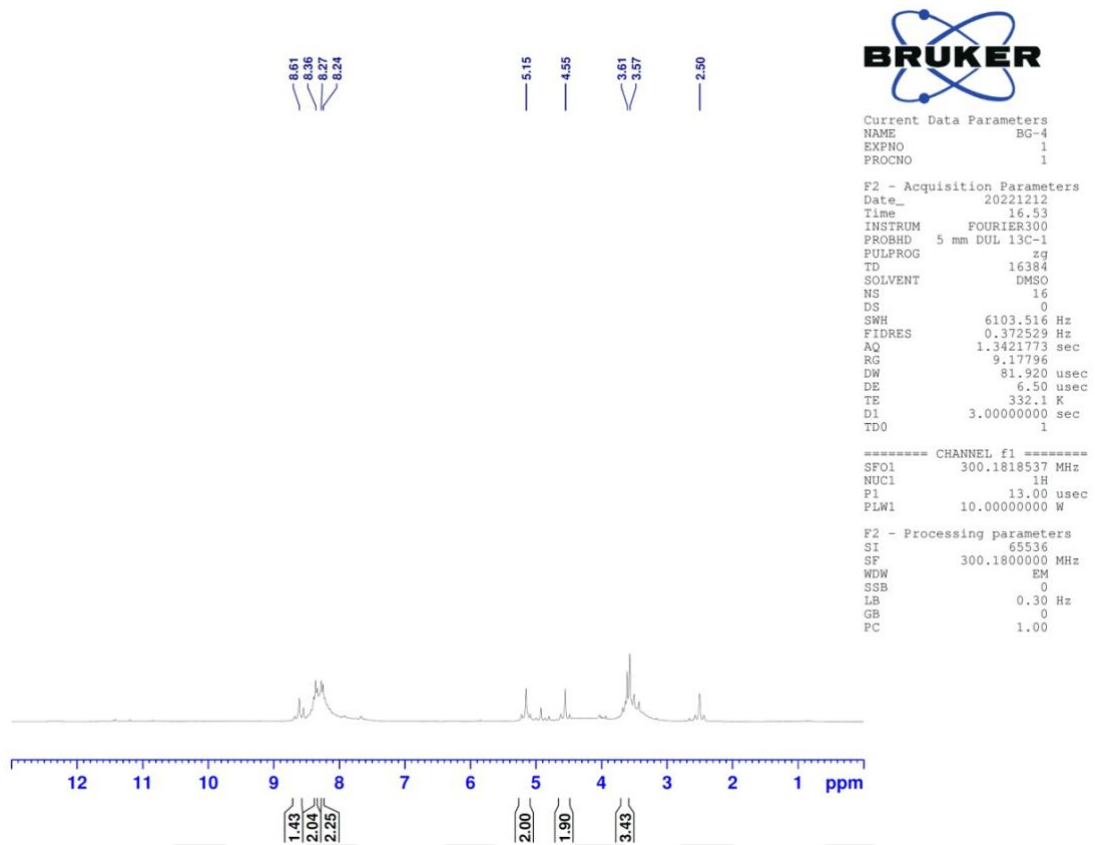
Verim: % 77

E.N.:93.8-95.2⁰C.

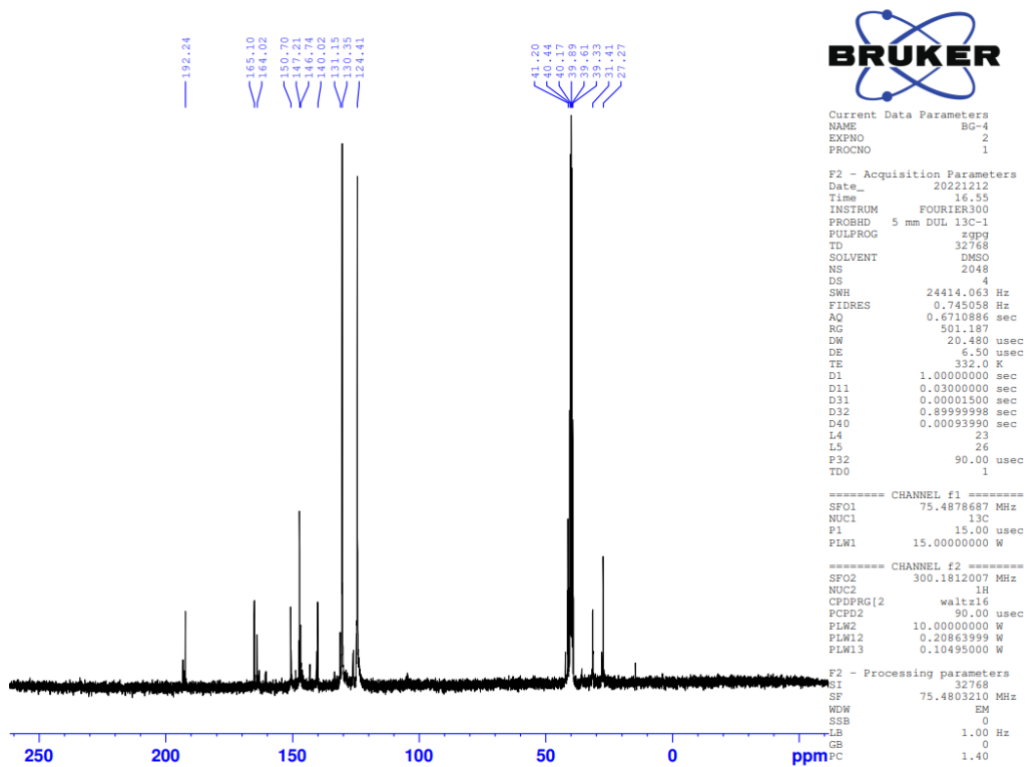
HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₄H₁₂N₆S₂O₂: 393.0444; bulunan: 393.0434.

¹H-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 300 MHz): δ = 3.57 (3H, s, -CH₃), 4.55 (2H, s, -CH₂-), 5.15 (2H, s, -CH₂-), 8.26 (2H, d, J=8.67 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8.35 (2H, d, J=7.44 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8.61 (1H, s, Triazol)

¹³C-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 75 MHz): δ = 27.27, 31.41, 41.20, 124.41, 130.35, 131.15, 140.02, 146.74, 147.21, 150.70, 164.02, 165.10, 192.24



Şekil 5.14. ^1H -NMR spektrumu (4d)



Şekil 5.15. ^{13}C -NMR spektrumu (4d)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BG-4_287.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	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 5.0 - 30.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

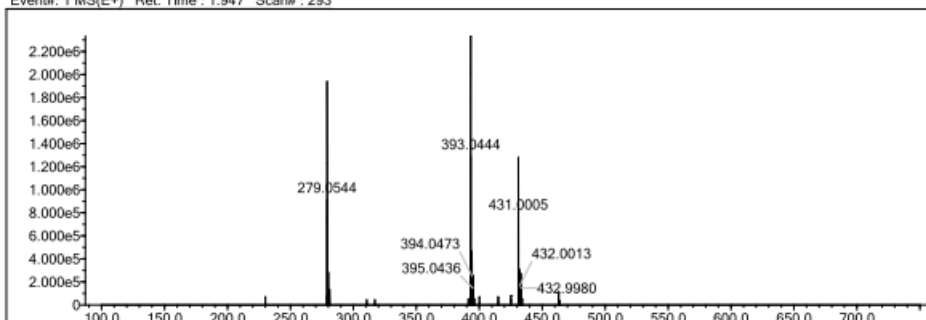
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

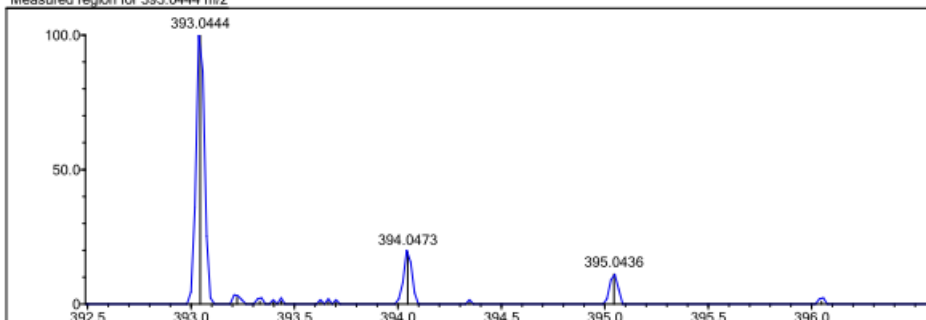
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 50

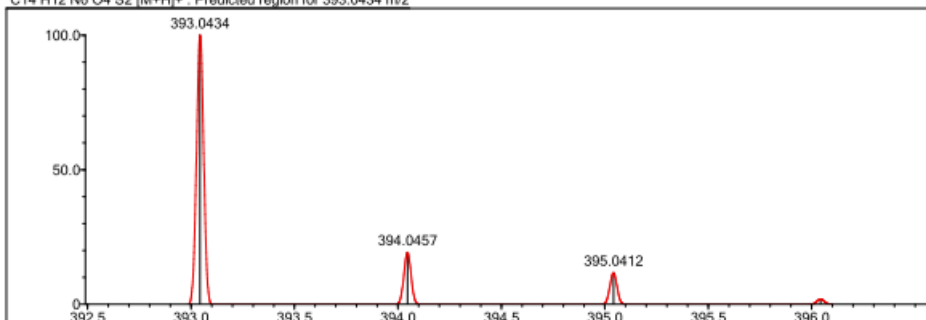
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 1.947 Scan#: 293



Measured region for 393.0444 m/z



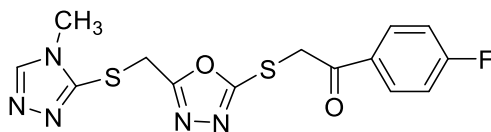
C14 H12 N6 O4 S2 [M+H]+ : Predicted region for 393.0434 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	85.91	C14 H12 N6 O4 S2	[M+H]+	393.0444	393.0434	1.0	2.54	89.35	12.0

Şekil 5.16. HRMS spektrumu (4d)

5.1.5. 1-(4-Florofenil)-2-((5-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4e)



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

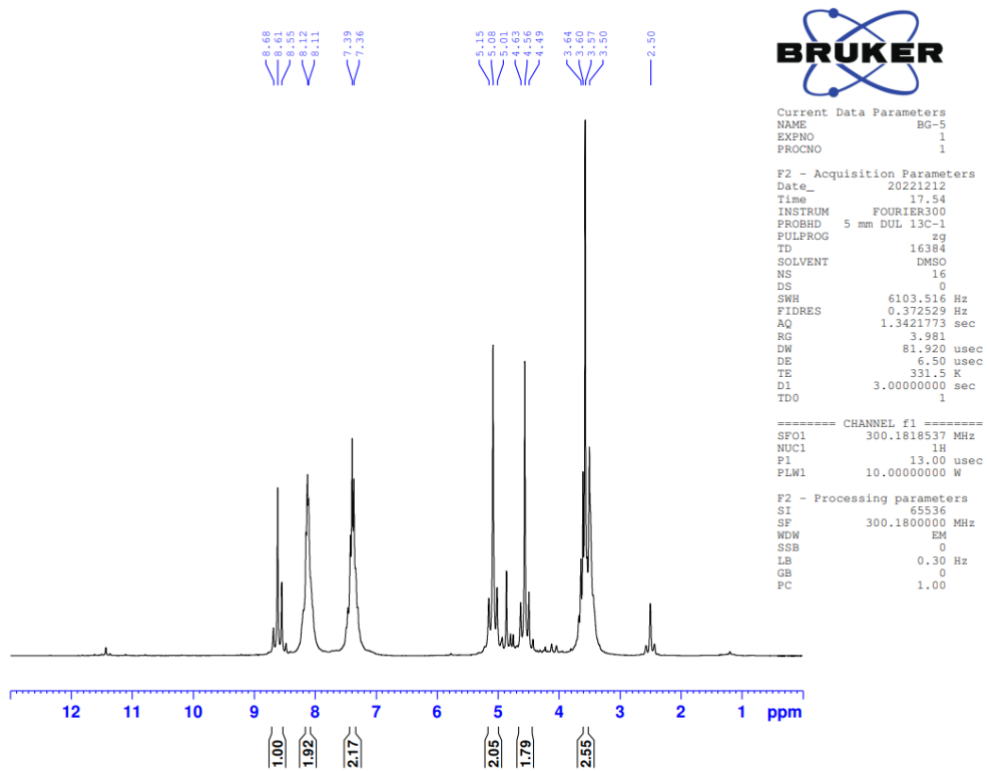
Verim: % 73

E.N.:91.1-93.4⁰C.

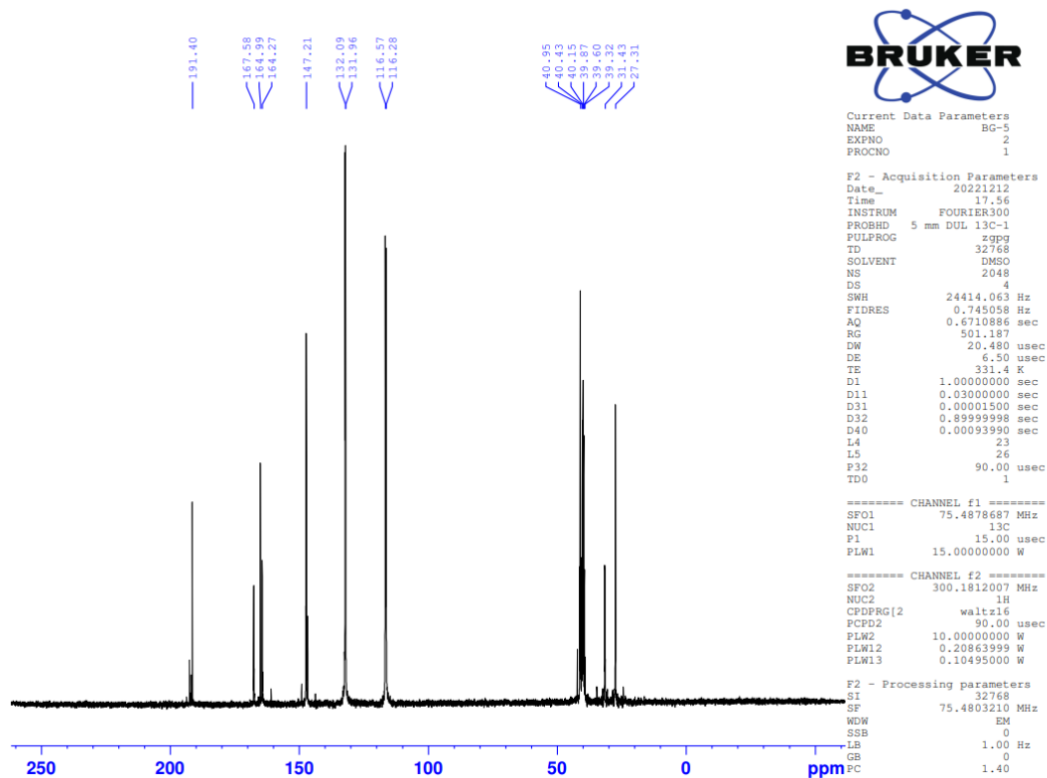
HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₄H₁₂N₅S₂O₂F: 366.0492; bulunan: 366.0489.

¹H-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 300 MHz): δ = 3.57 (3H, s, -CH₃), 4.56 (2H, s, -CH₂-), 5.08 (2H, s, -CH₂-), 7.38 (2H, d, J=8.55 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8.11 (2H, d, J=5.34 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8.61 (1H, s, Triazol)

¹³C-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 75 MHz): δ = 27.31, 31.43, 40.95, 116.28, 116.57, 131.96, 132.09, 147.21, 164.27, 164.99, 167.58, 191.40.



Şekil 5.18. ^1H -NMR spektrumu (4e)



Şekil 5.19. ^{13}C -NMR spektrumu (4e)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BG-5_288.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	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	1	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 5.0 - 30.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

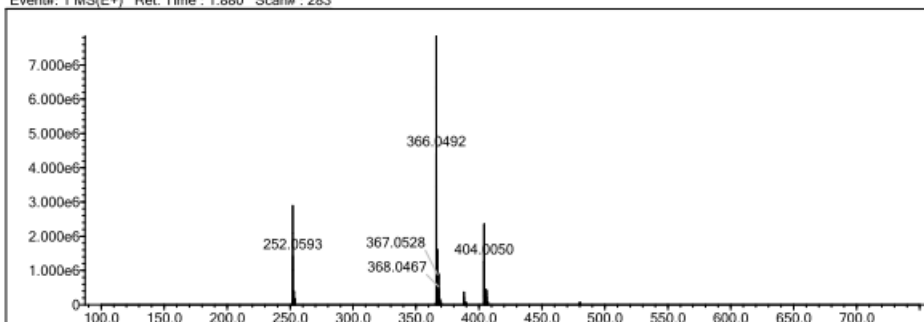
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

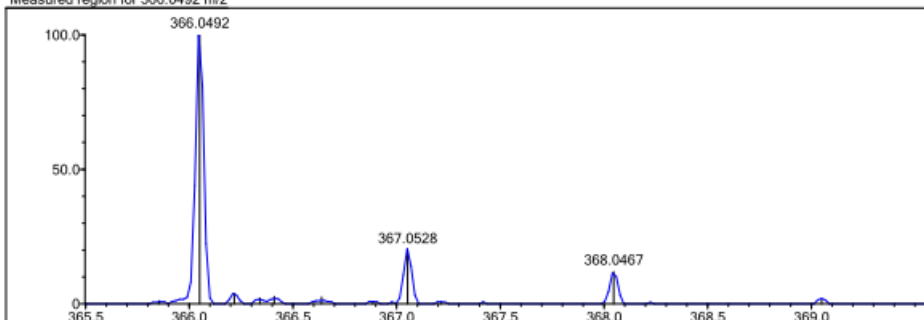
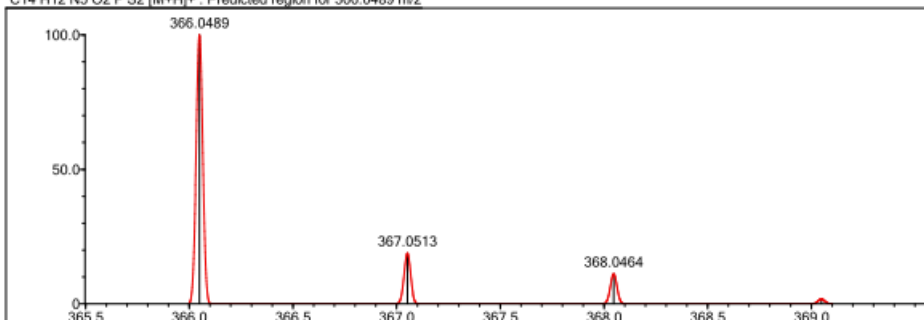
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.880 Scan#: 283



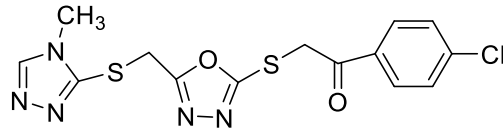
Measured region for 366.0492 m/z

C14 H12 N5 O2 F S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 366.0489 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	96.50	C14 H12 N5 O2 F S2	[M+H] ⁺	366.0492	366.0489	0.3	0.82	96.50	11.0

Şekil 5.20. HRMS spektrumu (4e)

5.1.6. 1-(4-Klorofenil)-2-((5-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4f)



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

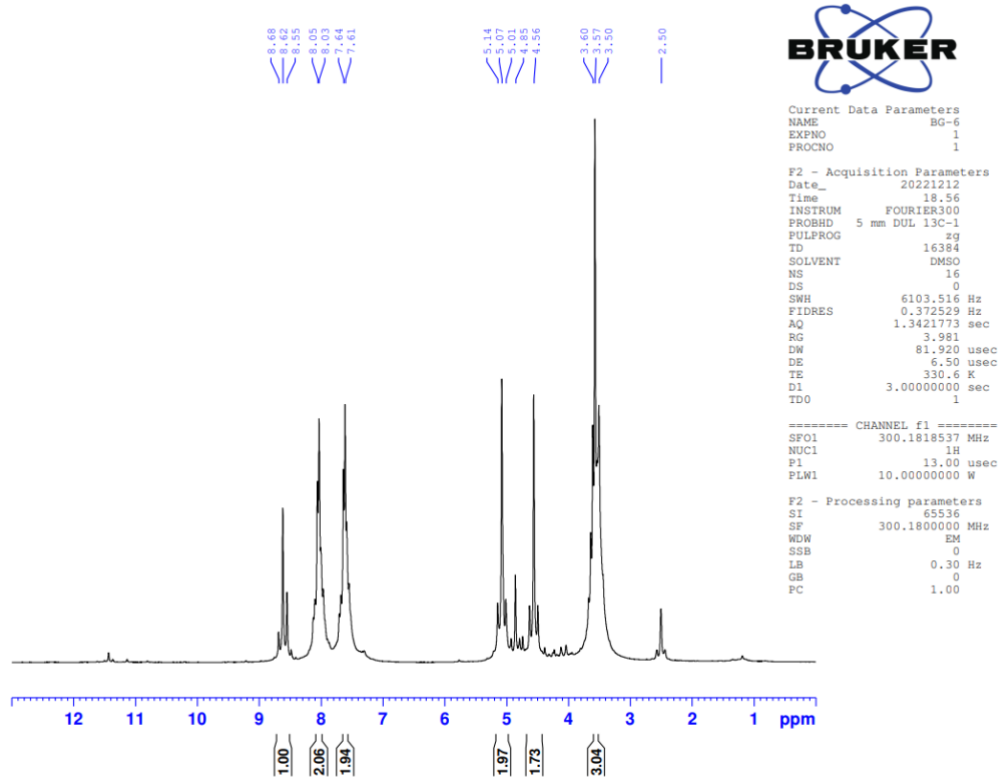
Verim: % 78

E.N.: 49.2-51.2⁰C.

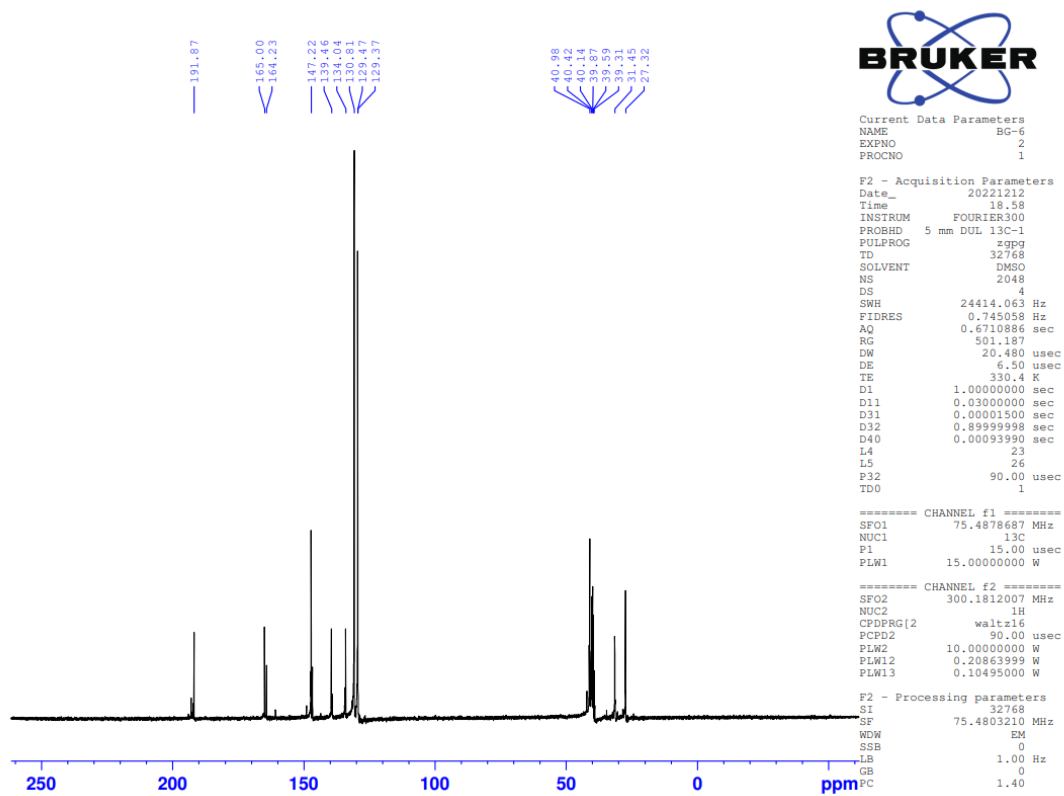
HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₄H₁₂N₅S₂O₂Cl: 382.0195; bulunan: 382.0194.

¹H-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 300 MHz): δ = 3.57 (3H, s, -CH₃), 4.56 (2H, s, -CH₂-), 5.07 (2H, s, -CH₂-), 7.63 (2H, d, J=9.00 Hz, 1,4-Disüstitübenzen), 8.04 (2H, d, J=6.00 Hz, 1,4-Disüstitübenzen), 8.61 (1H, s, Triazol)

¹³C-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 75 MHz): δ = 27.32, 31.45, 40.97, 129.37, 129.47, 130.81, 134.04, 139.46, 147.22, 164.23, 165.00, 191.87.



Şekil 5.22. ^1H -NMR spektrumu (4f)



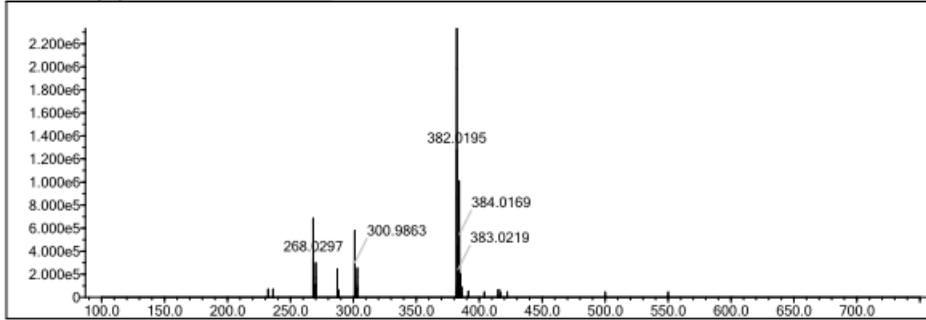
Şekil 5.23. ^{13}C -NMR spektrumu (4f)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BG-6_289.lcd

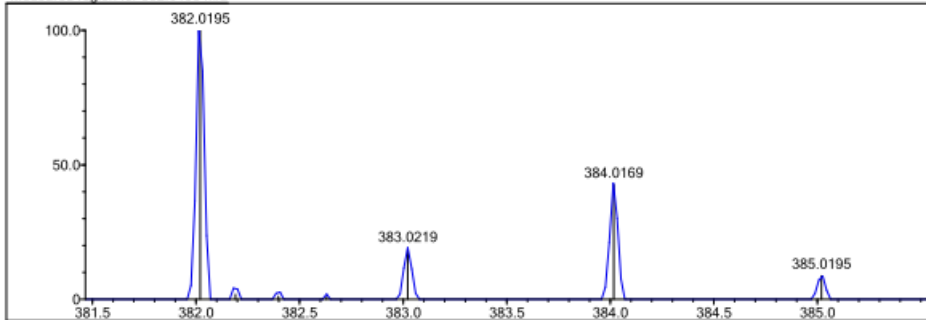
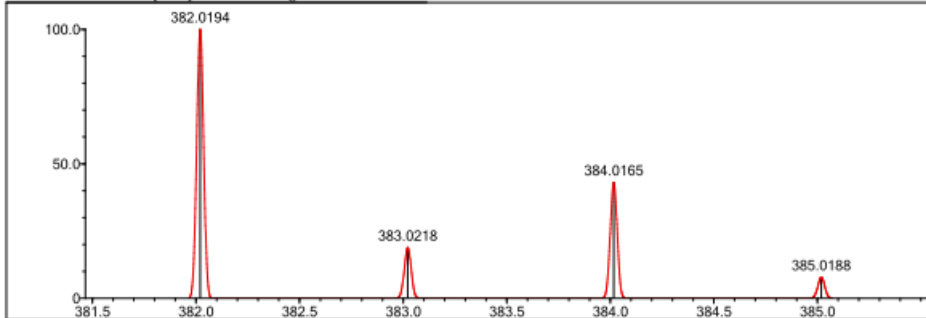
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	6	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 5.0 - 30.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 Isotope Res: 9000
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.533 Scan#: 381



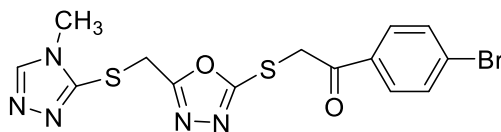
Measured region for 382.0195 m/z

C14 H12 N5 O2 S2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 382.0194 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	93.54	C14 H12 N5 O2 S2 Cl	[M+H] ⁺	382.0195	382.0194	0.1	0.26	93.54	11.0

Şekil 5.24. HRMS spektrumu (4f)

5.1.7. 1-(4-Bromofenil)-2-(((5-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4g)



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

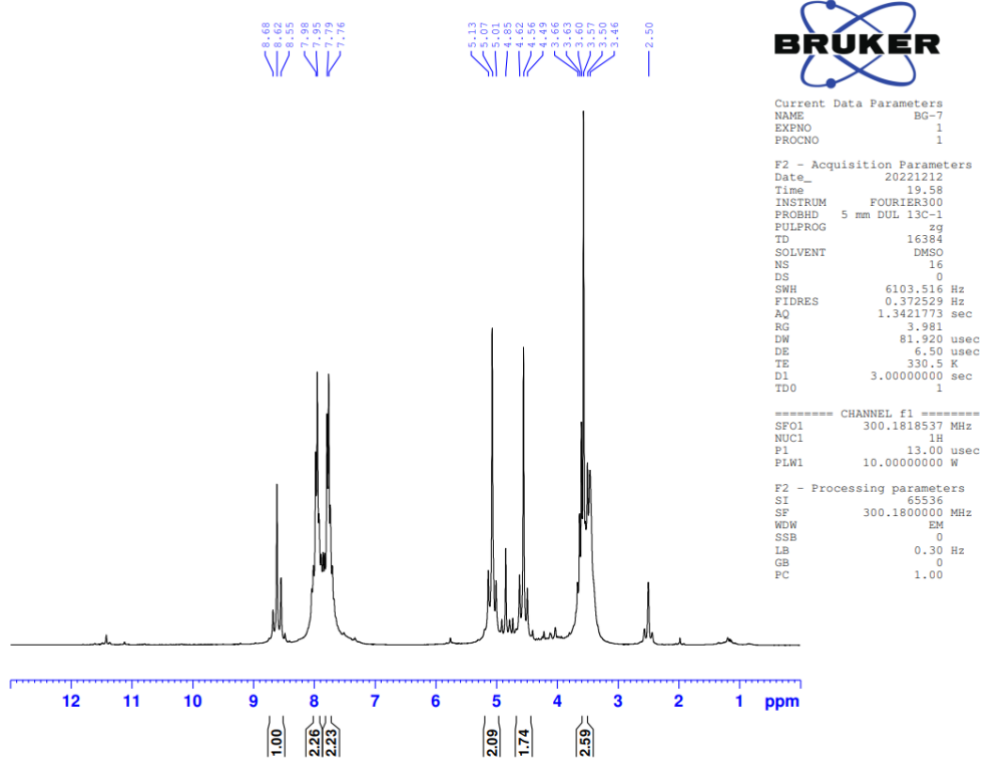
Verim: % 81

E.N.:57.4-60.3⁰C.

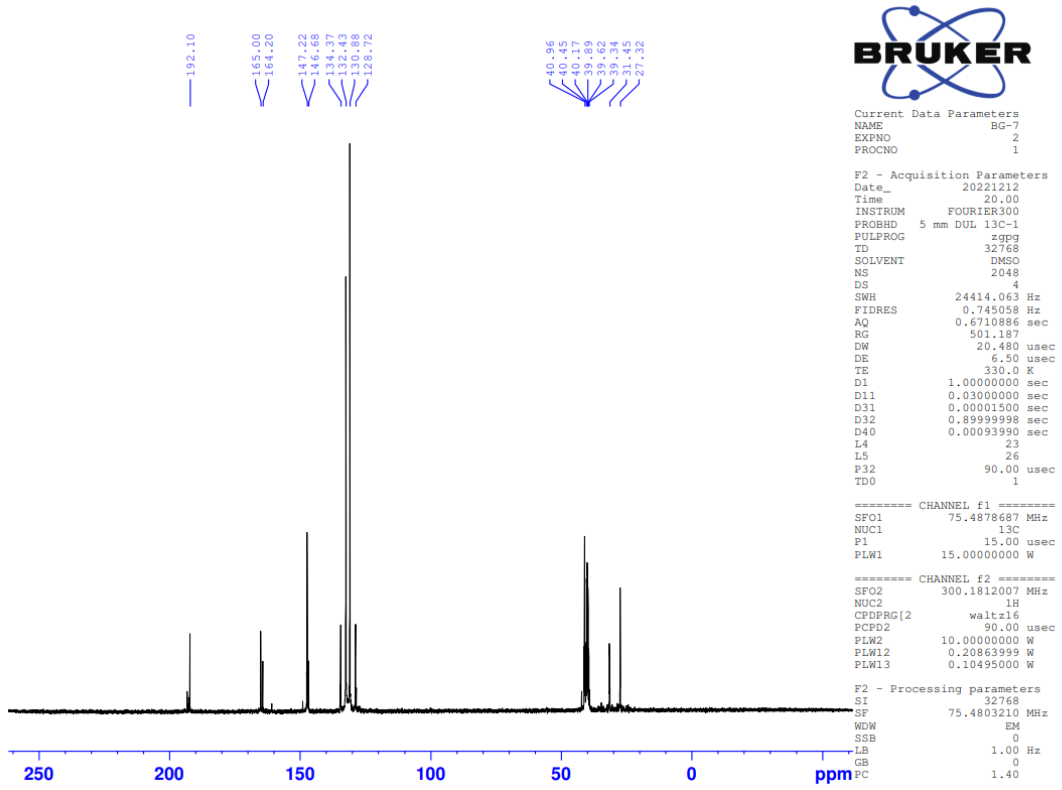
HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₄H₁₂N₅S₂O₂Br: 425.9709; bulunan: 425.9689.

¹H-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 300 MHz): 3.57 (3H, s, -CH₃), 4.56 (2H, s, -CH₂-), 5.07 (2H, s, -CH₂-), 7.78 (2H, d, J=7.71 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 7.96 (2H, d, J=7.50 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8.62 (1H, s, Triazol)

¹³C-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 75 MHz): δ = 27.32, 31.45, 40.96, 128.72, 130.88, 132.43, 134.37, 146.68, 147.22, 164.20, 165.00, 192.10.



Şekil 5.26. ^1H -NMR spektrumu (4g)



Şekil 5.27. ^{13}C -NMR spektrumu (4g)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BG-7_290.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	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	1	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 5.0 - 30.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

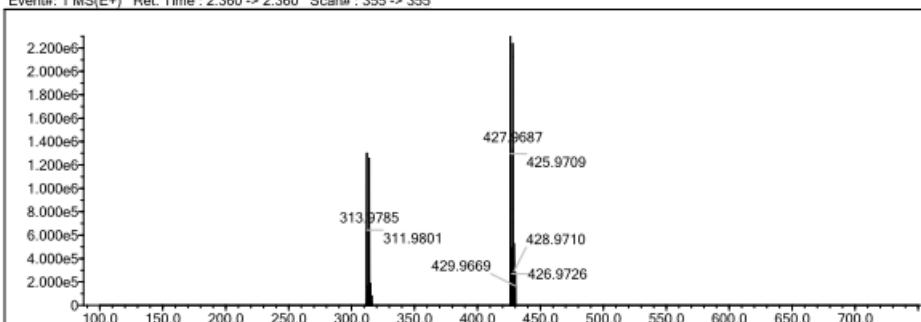
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

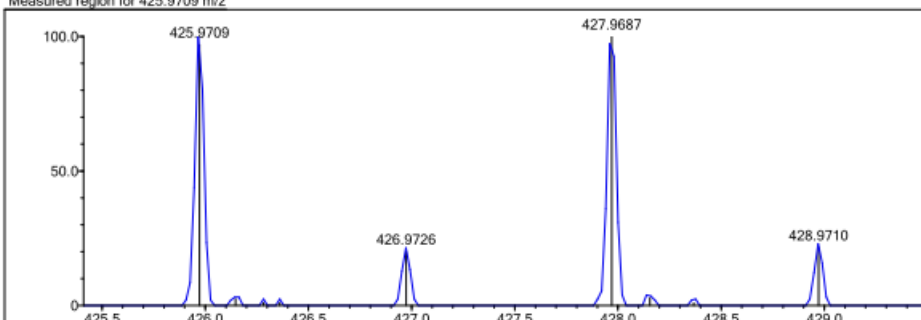
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 50

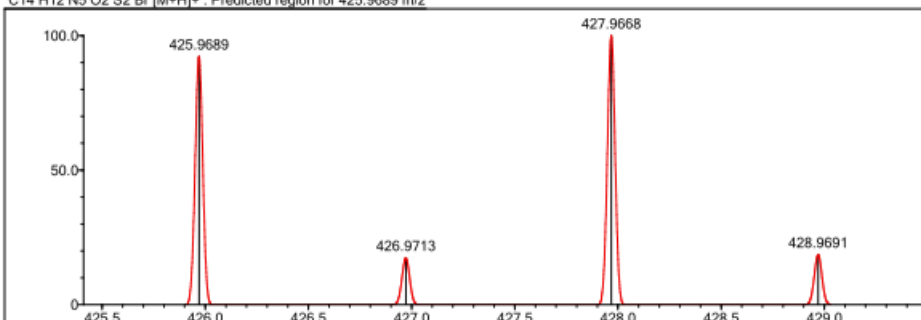
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.360 -> 2.360 Scan#: 355 -> 355



Measured region for 425.9709 m/z



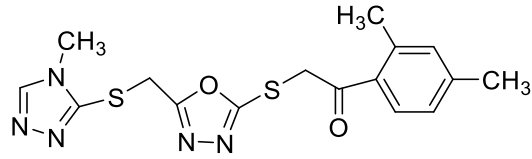
C14 H12 N5 O2 S2 Br [M+H]+ : Predicted region for 425.9689 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	71.09	C14 H12 N5 O2 S2 Br	[M+H] ⁺	425.9709	425.9689	2.0	4.70	78.34	11.0

Şekil 5.28. HRMS spektrumu (4g)

5.1.8. 1-(2,4-Dimetilfenil)-2-((5-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4h)



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

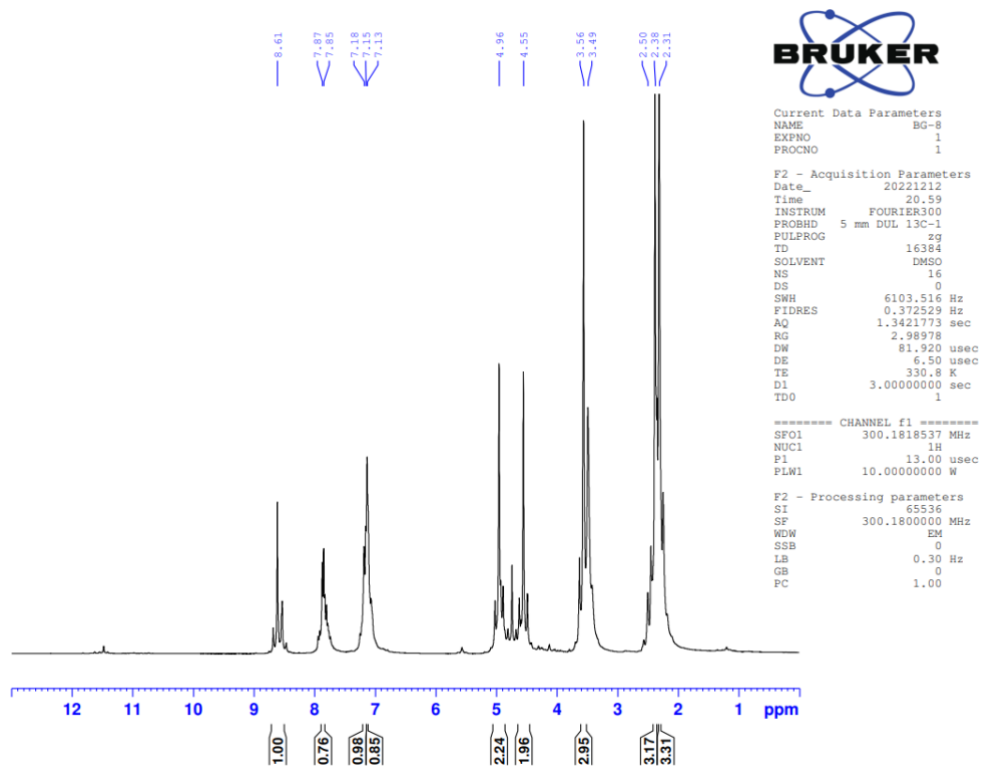
Verim: % 86

E.N.:79.9-82.1⁰C.

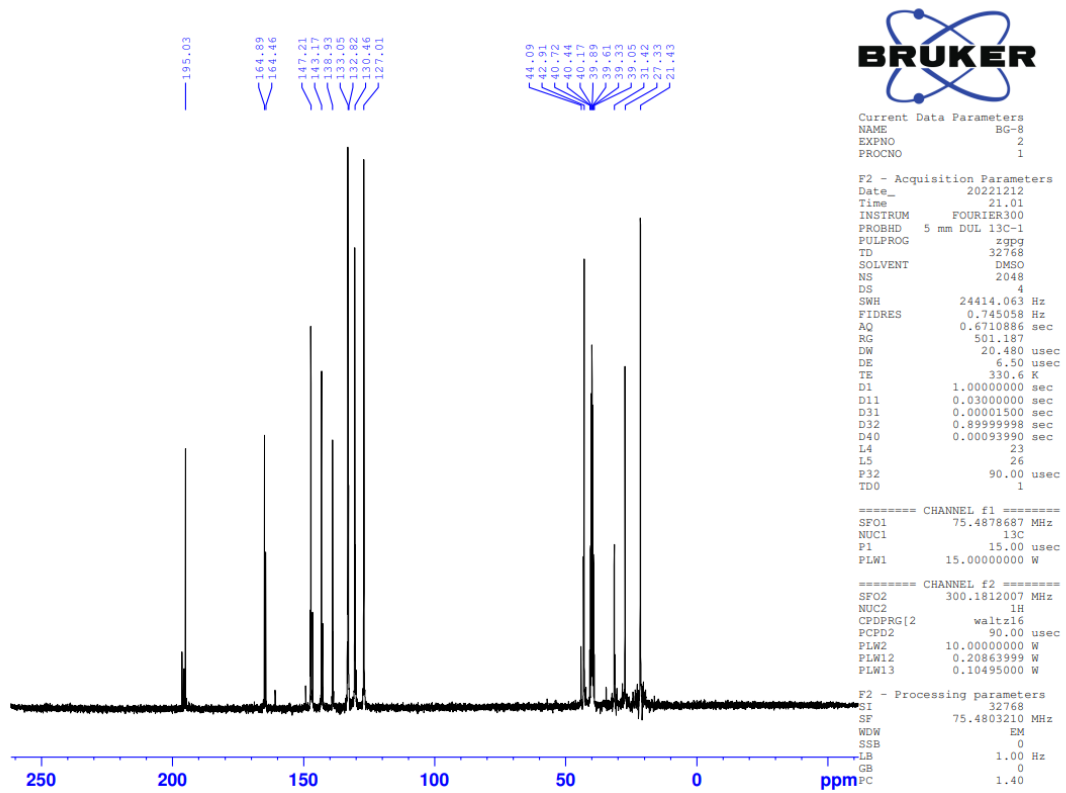
HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₆H₁₇N₅S₂O₂: 376.0908; bulunan: 376.0896.

¹H-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 300 MHz): 2.31 (3H, s, -CH₃), 2.38 (3H, s, -CH₃) 3.56 (3H, s, -CH₃), 4.55 (2H, s, -CH₂-), 4.96 (2H, s, -CH₂-), 7.13 (1H, s, 1,2,4-1,2,4-Trisüstitüebenzen), 7.17 (1H, d, J=8.49 Hz, 1,2,4-Trisüstitüebenzen), 7.86 (2H, d, J=7.74 Hz, 1,2,4-Trisüstitüebenzen), 8.61 (1H, s, Triazol)

¹³C-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 75 MHz): δ = 21.43, 27.33, 31.42, 42.91, 44.09, 127.01, 130.46, 133.05, 138.93, 143.17, 147.21, 164.46, 164.89, 195.03.



Şekil 5.30. ^1H -NMR spektrumu (4h)



Şekil 5.31. ^{13}C -NMR spektrumu (4h)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BG-8_291.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	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 5.0 - 30.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

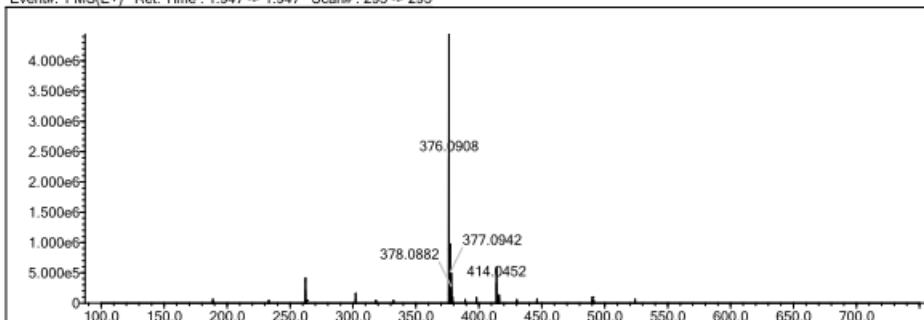
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

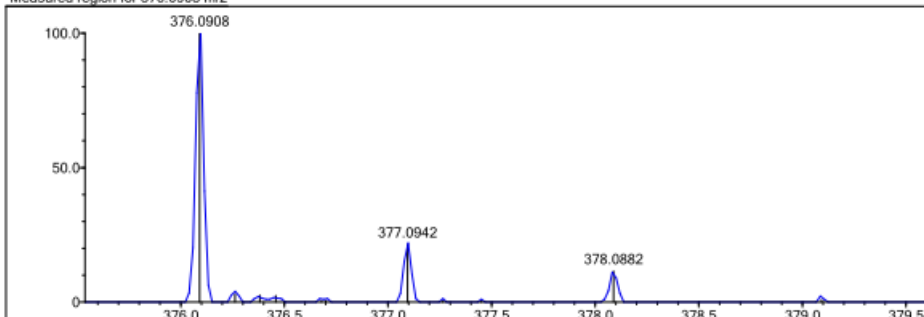
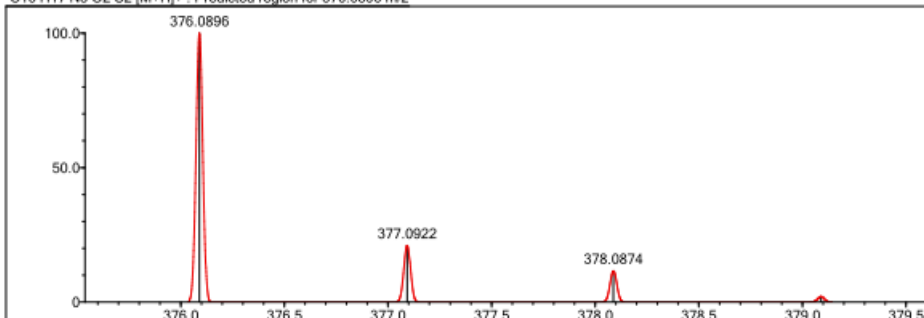
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.947 -> 1.947 Scan#: 293 -> 293



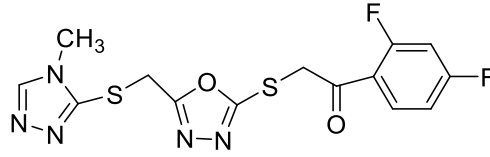
Measured region for 376.0908 m/z

C16 H17 N5 O2 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 376.0896 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	81.46	C16 H17 N5 O2 S2	[M+H] ⁺	376.0908	376.0896	1.2	3.19	86.17	11.0

Şekil 5.32. HRMS spektrumu (4h)

5.1.9. 1-(2,4-Diflorofenil)-2-((5-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4i)



Şekil 5.33. 1-(2,4-Diflorofenil)-2-((5-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4i)

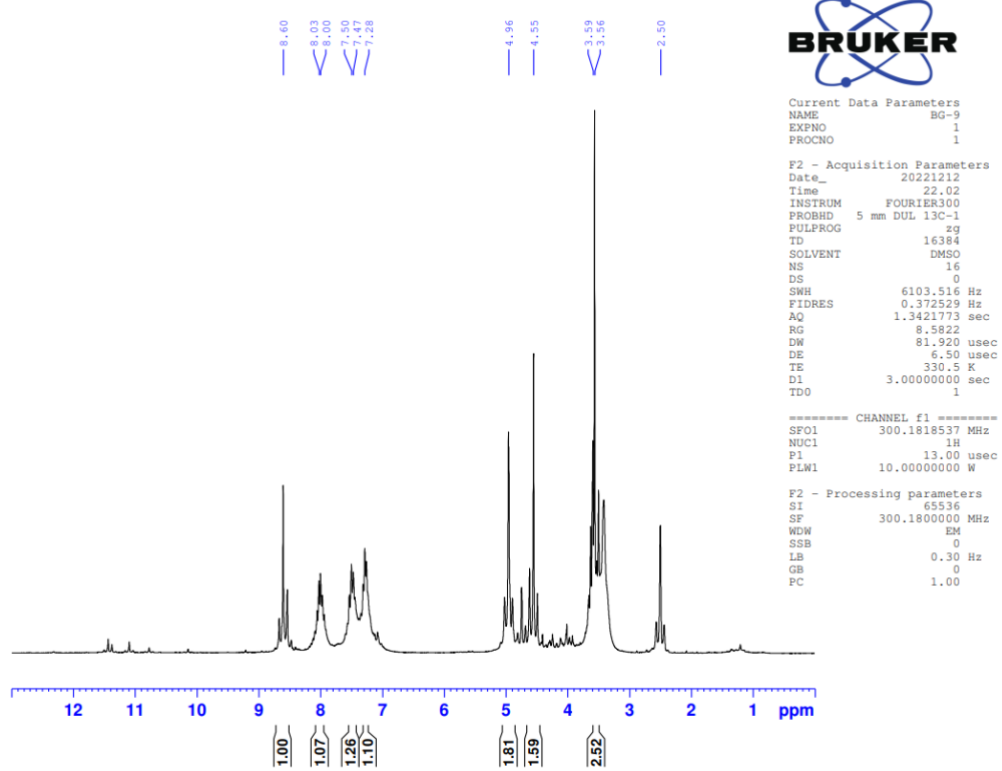
Verim: % 77

E.N.: yarı-katı

HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₄H₁₁N₅S₂O₂F₂: 384.0399; bulunan: 384.0395.

¹H-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 300 MHz): 3.56 (3H, s, -CH₃), 4.55 (2H, s, -CH₂-), 4.96 (2H, s, -CH₂-), 7.28 (1H, s, 1,2,4-Trisüstitüebenzen), 7.49 (1H, d, J=9.09 Hz, 1,2,4-Trisüstitüebenzen), 8.01 (1H, d, J=6.93 Hz, 1,2,4-Trisüstitüebenzen), 8.60 (1H, s, Triazol)

¹³C-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 75 MHz): δ = 27.29, 31.39, 44.17, 105.86, 112.95, 113.24, 133.26, 133.36, 146.64, 147.20, 160.84, 164.16, 165.00, 189.29.



Şekil 5.34. ^1H -NMR spektrumu (4i)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BG-9_292.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	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	2	2	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
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

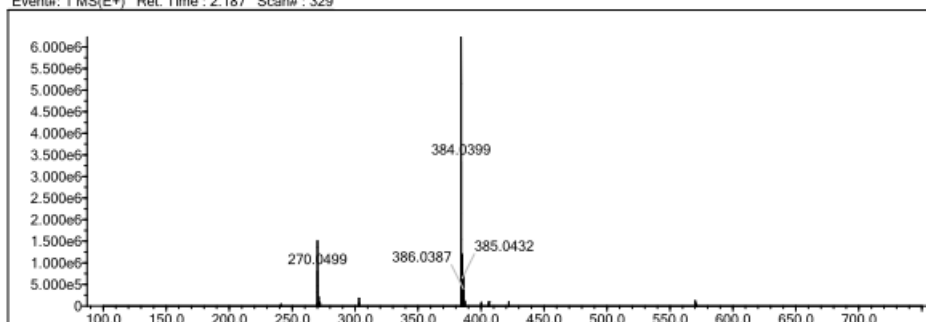
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

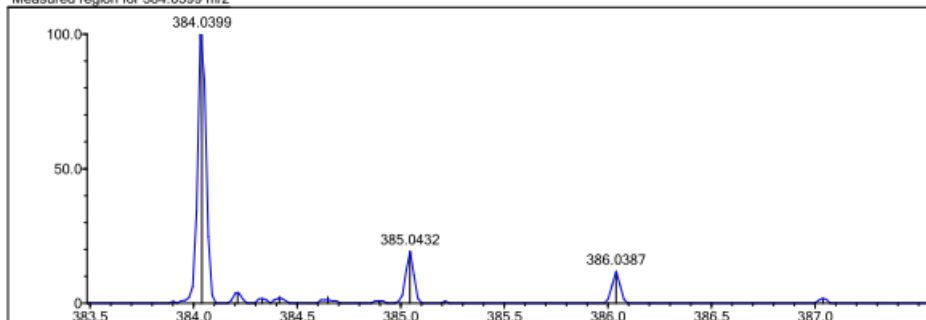
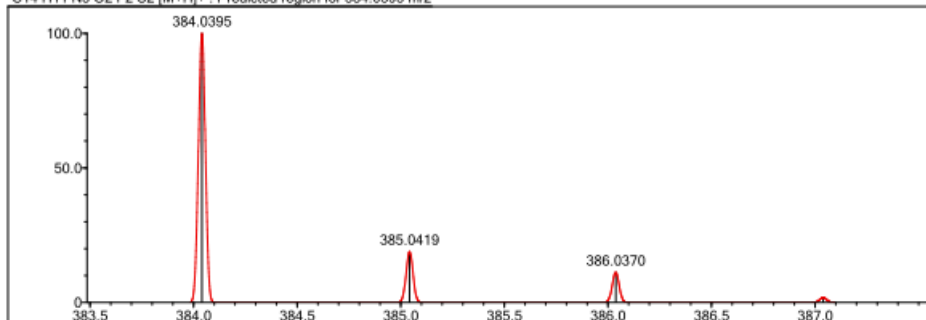
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.187 Scan#: 329



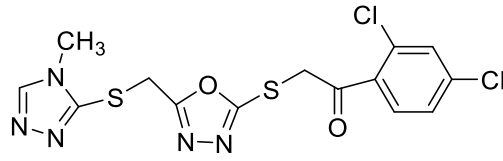
Measured region for 384.0399 m/z

C14 H11 N5 O2 F2 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 384.0395 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	90.84	C14 H11 N5 O2 F2 S2	[M+H] ⁺	384.0399	384.0395	0.4	1.04	90.93	11.0

Şekil 5.36. HRMS spektrumu (4i)

5.1.10. 1-(2,4-Diklorofenil)-2-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4j)



Şekil 5.37. 1-(2,4-Diklorofenil)-2-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (4j)

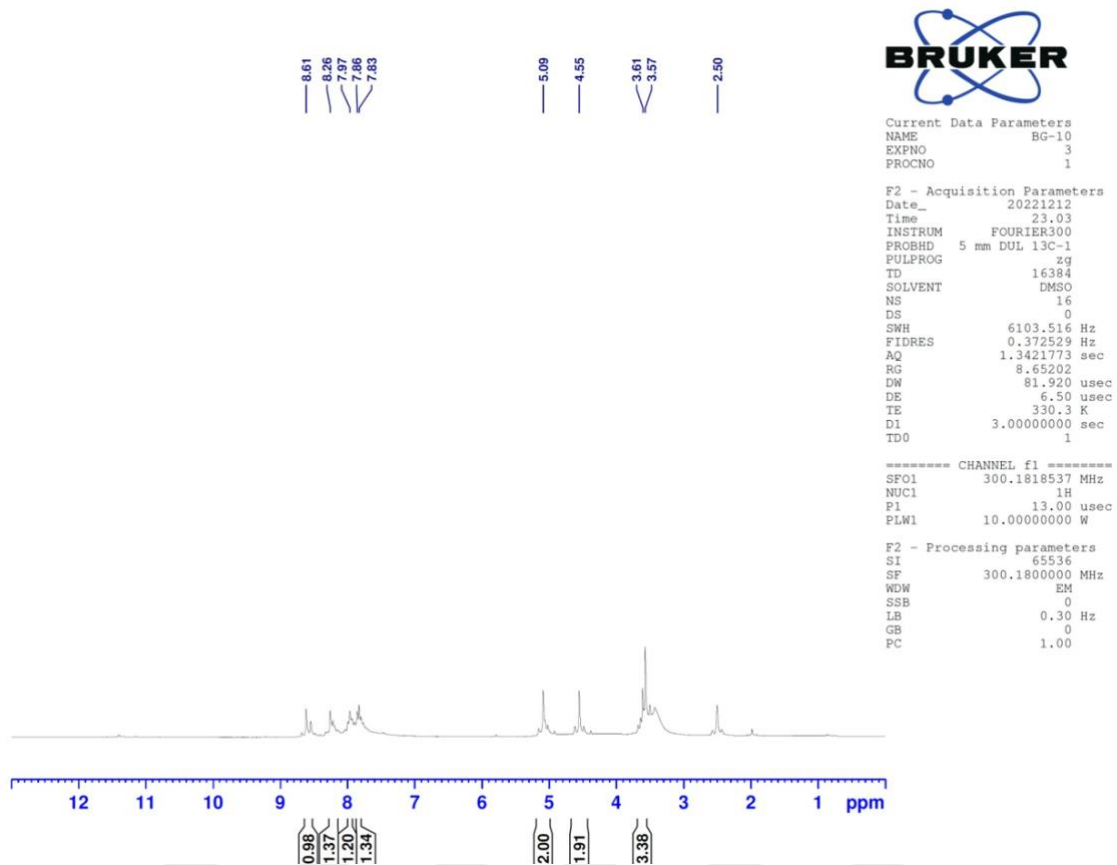
Verim: % 82

E.N.:49.1-51.7°C.

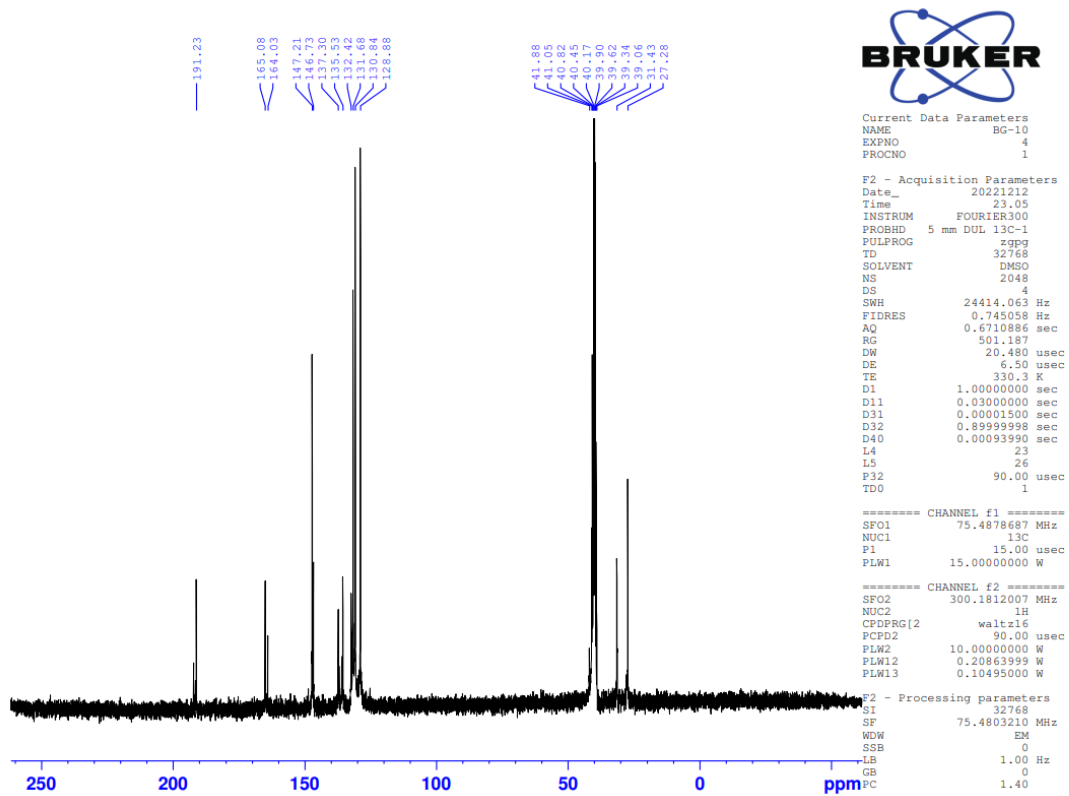
HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan C₁₄H₁₁N₅S₂O₂Cl₂: 415.9818; bulunan: 415.9804.

¹H-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 300 MHz): 3.57 (3H, s, -CH₃), 4.55 (2H, s, -CH₂-), 5.09 (2H, s, -CH₂-), 7.84 (1H, d, J=8.34 Hz 1,2,4-Trisüstitüebenzen), 7.97 (1H, s, J=7.49 Hz 1,2,4-Trisüstitüebenzen), 8.24 (1H, d, J=12.24 Hz, 1,2,4-Trisüstitüebenzen), 8.61 (1H, s, Triazol)

¹³C-NMR (Dimetilsülfoksit-dötoro, 75 MHz): δ = 27.28, 31.43, 41.88, 128.88, 130.84, 131.68, 132.42, 135.53, 137.30, 146.74, 147.21, 164.03, 165.08, 191.23.



Şekil 5.38. ^1H -NMR spektrumu (4j)



Şekil 5.39. ^{13}C -NMR spektrumu (4j)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BG-10_293.lcd

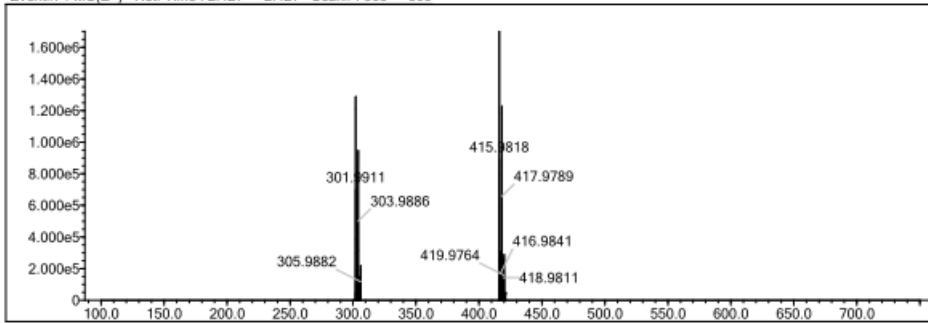
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	46	O	2	0	6	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	5	36	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

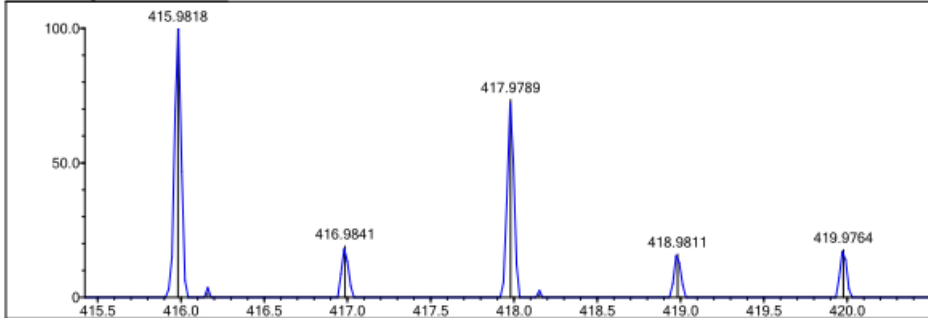
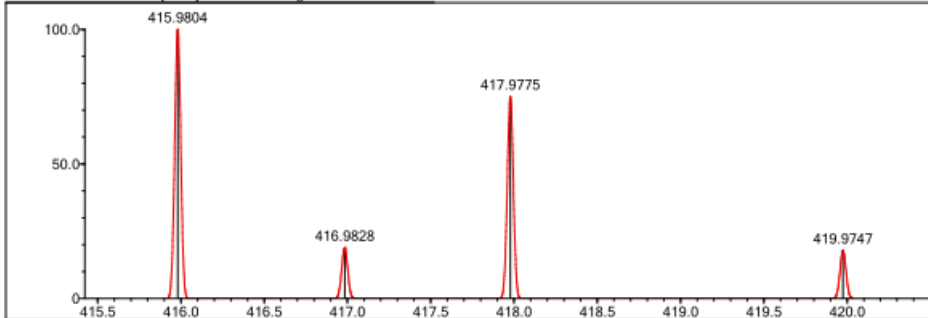
DBE Range: 5.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.427 -> 2.427 Scan#: 365 -> 365



Measured region for 415.9818 m/z

C14 H11 N5 O2 S2 Cl2 [M+H]⁺: Predicted region for 415.9804 m/z

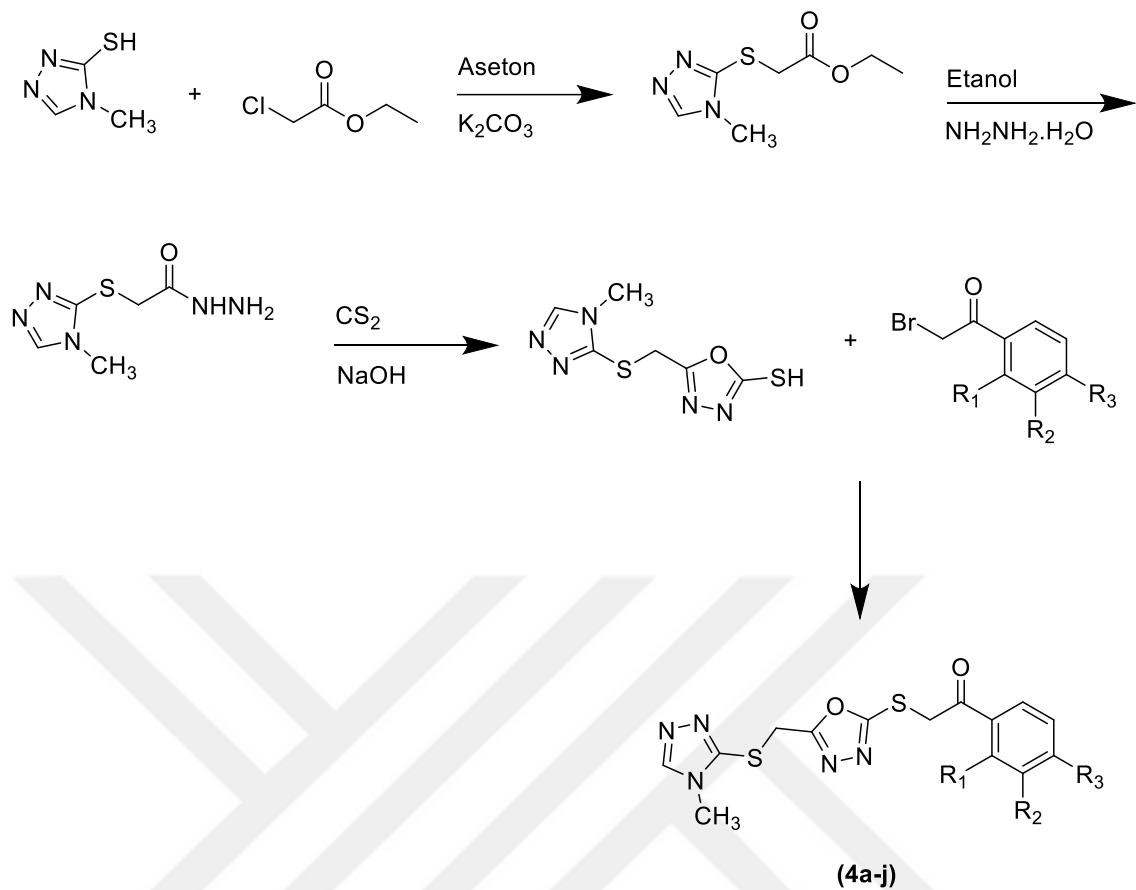
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	77.69	C14 H11 N5 O2 S2 Cl2	[M+H] ⁺	415.9818	415.9804	1.4	3.37	82.58	11.0

Şekil 5.40. HRMS spektrumu (4j)

5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yürütülen tez kapsamında 10 yeni triazol türevi sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi birbirini izleyen 4 basamaklı reaksiyonlarla ilerlemiştir. 4-Metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyo ve Etil 2-kloroasetat aseton içerisinde çözündürülmüştür. Reaksiyon ortamına katalizör olarak potasyum karbonat ilave edilmiştir. 36 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında kaynatılan reaksiyon içeriği İnce tabaka kromatografisi kontrolü ile sonlandırılmıştır. Ardından içerisinde bulunan aseton alçak basınç altında uçurularak su ile yıkanıp kurumaya bırakılmıştır. Elde edilen madde Etil 2-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetat etanolde çözündürülmüştür. Ayrı bir beherde hidrazin hidratın fazlası etanolde çözündürülerek bir çözelti hazırlanmıştır. Bu çözelti reaksiyon ortamına porsiyonlar halinde eklenmiş ve ekleme işlemi tamamlandıktan sonra 12 saat oda ısısında karıştırılmıştır. 12 saat sonunda İnce tabaka kromatografisi kontrolü yapılmış ve çöken madde süzülerek alınmış, etanol ile yıkanıp kurumaya bırakılmıştır. Elde edilen madde 2-((4-Metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetohidrazit etanolde çözündürülecektir. Reaksiyon ortamına karbon disülfür ve sodyum hidroksit ilave edildikten sonra oksadiazol kapama işlemi için 8 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında karıştırılacaktır. Reaksiyon bitimi İnce tabaka kromatografisiyle kontrol edildikten sonra reaksiyon içeriği soğutulacak ve buzlu suya dökülüp pH=4 değerine kadar HCl (20%) ile asitlendirme işlemi yapılacaktır. Çöken ürün süzülerek alınacak, kurutulacak ve etanolden kristallendirilecektir. 5-(((4-Metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol ve elde edilen asetilenmiş heterosiklik aminler aseton içerisinde çözündürülmüştür. Katalizör olarak potasyum karbonat kullanılmıştır. Reaksiyon içeriği 24 saat boyunca oda ısısında karıştırılmıştır. 24 saat sonunda İTK kontrolü yapılmış ve aseton düşük basınç altında ayrıştırılmıştır. Kalan bakiye su ile temizlenerek alınmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. (Şekil 5.41) (Tablo 4.2)

Sentezlenen bileşiklerin yapıları, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır.



Şekil 5.41. Triazol türevi antifungal bileşik sentezi

Tablo 5.1. Triazol türevlerinin (4a-4j) sentezi

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
4a	-H	-H	-CH ₃
4b	-H	-H	-OCH ₃
4c	-H	-H	-CN
4d	-H	-H	-NO ₂
4e	-H	-H	-F
4f	-H	-H	-Cl
4g	-H	-H	-Br
4h	-CH ₃	-H	-CH ₃
4i	-F	-H	-F
4j	-H	-Cl	-Cl

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentez çalışmaları sonucunda 10 adet yeni triazol türevi bileşik elde edilmiştir. Bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için spektroskopik yöntemlere başvurulmuştur. Bu amaçla HRMS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR teknikleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar tahmin edildiği gibidir. Tez kapsamında tüm bileşiklerin analiz sonuçları ve raporları sunulmuştur.

5.3.1. ^1H -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin alifatik ve aromatik protonları beklenildiği şekilde gözlenmiştir. Bileşiklerin genel yapıları incelendiğinde ortak olarak oksadiazol halka sistemi, triazol yapısı, 2 tane metilen grubu ve 1,4-disüstitüe benzen ile 1,2,4-Trisüstitüe benzen halkası bulunmaktadır.

Bileşiklerin hepsinde ortak yapı olarak bulunan triazol grubu incelendiğinde bileşikler **4a-4j** için 6.20-6.22 ppm arasında 1 protonluk singlet pik olarak gözlenmiştir.

Yine bileşiklerin hepsinde ortak yapı olan metilen grupları incelendiğinde bileşikler **4a-4j** için 4.55-4.56 ppm arasında 2 protonluk singlet pik ve 4.96-5.15 ppm arasında 2 protonluk singlet pik olarak gözlenmiştir.

Tüm bileşiklerde aynı olan triazole bağlı metil grubu da 3.56-3.57 ppm arasında 3 protonluk singlet pik olarak gözlenmiştir.

4a-4g bileşiklerinde ortak yapı olan 1,4-disüstitüe benzen yapısı incelendiğinde 7.09-8.26 ppm arasında 2 protonluk dublet pik $J=8.34-9.09$ Hz değeri ile ve 7.94-8.35 ppm arasında 2 protonluk dublet pik $J=8.34-9.09$ Hz değeri ile kaydedilmiştir.

4h-4j bileşiklerinde ortak yapı olan 1,2,4-trisüstitüe benzen yapısı incelendiğinde 7.13-7.97 ppm arasında 1 protonluk singlet pik, 7.17-7.84 ppm arasında 1 protonluk dublet pik $J=8.34-9.09$ Hz değeri ile ve 7.86-8.24 ppm arasında 2 protonluk dublet pik $J=6.93-12.24$ Hz değeri ile gözlenmiştir.

Ortak yapılar dışında bileşiklerde ayrı olarak bulunan gruplar incelendiğinde **4a** bileşiği incelendiğinde 2.39 ppm de 3 protonluk singlet pik gözlenmiştir ($-\text{CH}_3$). **4b** bileşiğinde 3.86 ppm 3 protonluk singlet pik gözlenmiştir ($-\text{OCH}_3$). **4h** bileşiğinde 2.31 ppm 3 protonluk singlet pik ($-\text{CH}_3$) ve 2.38 ppm 3 protonluk singlet pik ($-\text{CH}_3$) gözlenmiştir.

5.3.2. ¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin ¹³C-NMR verileri incelendiğinde yapıdaki alifatik ve aromatik karbonların beklenildiği gibi pikler verdiği görülmüştür. C=O grubuna ait pikler 189.23-196.36 ppm arasında gözlenmiştir. Bunun haricinde kalan alifatik karbonlara ait pikler 21.43-45.18 ppm arasında gözlenirken; aromatik karbonlara ait pikler ise 105.86-167.65 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 10 adet yeni triazol türevi bileşik sentezlenmiş ve yapı tayini ile yapıları aydınlatılmıştır. Elde edilen bu bileşiklerin 14 α -demetilaz enzimine karşı inhibitör etkinlikleri incelenmiştir. Elde edilen **4a-j** bileşikleri, EUCAST protokolüne göre *C. albicans* (ATCC 24433), *C. parapsilosis* (ATCC 22019), *C. krusei* (ATCC 6258) ve *C. glabrata*'ya (ATCC 90030) karşı antifungal aktivite açısından değerlendirilmiştir [95]. Nihai bileşiklerin minimum inhibe edici konsantrasyonları (MIC₅₀) florometrik ölçümlerle [96-99] kaydedilmiştir. Aktivite testlerinde referans ilaç olarak ketokonazol ve flukonazol kullanılmıştır. 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 μ g/mL konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. Antifungal aktivite sonuçları **Tablo 5.1**'de sunulmaktadır.

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite sonuçları incelendiğinde *C. albicans* ve *C. parapsilosis* türlerine karşı önemli bir aktivite profili gözlenmiştir.

C. albicans türüne karşı **4c**, **4f** ve **4g** sırasıyla 0.98 μ g/mL, 1.96 μ g/mL ve 1.96 μ g/mL konsantrasyonlarda MIC₅₀ değerleri gözlenmiştir. Özellikle **4c** bileşiği referans ilaç olarak kullanılan ketokonazol ve flukonazol ile aynı MIC₅₀ değerini göstermiştir.

C. parapsilosis türüne karşı **4a**, **4c**, **4d**, **4e**, **4g** ve **4c** sırasıyla 0.98 μ g/mL, 0.98 μ g/mL, 1.96 μ g/mL, 1.96 μ g/mL, 1.96 μ g/mL ve 1.96 μ g/mL konsantrasyonlarda MIC₅₀ değerlerine sahip oldukları görülmektedir. Özellikle **4a** ve **4c** bileşikleri referans ilaç olarak kullanılan ketokonazol ve flukonazol ile aynı MIC₅₀ değerlerini göstermişlerdir.

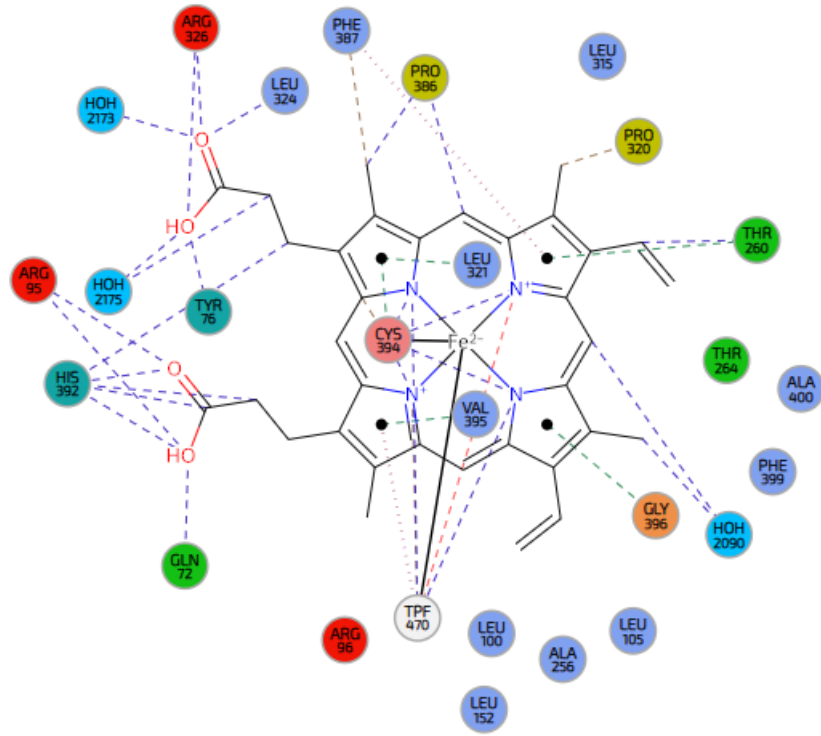
Tablo 5.2. Elde edilen bileşiklerin (**4a-j**) MIC₅₀ (µg/mL) değerleri

Bileşik	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>
4a	3.91	0.98	500	250
4b	3.91	3.91	500	62.50
4c	0.98	0.98	7.82	15.63
4d	250	1.96	250	62.50
4e	3.91	1.96	250	250
4f	1.96	7.82	31.25	31.25
4g	1.96	1.96	15.63	250
4h	250	7.82	62.50	125
4i	15.63	3.91	500	125
4j	125	1.96	250	250
Ketokonazol	0.98	0.98	0.98	1.96
Flukonazol	0.98	0.98	1.96	1.96

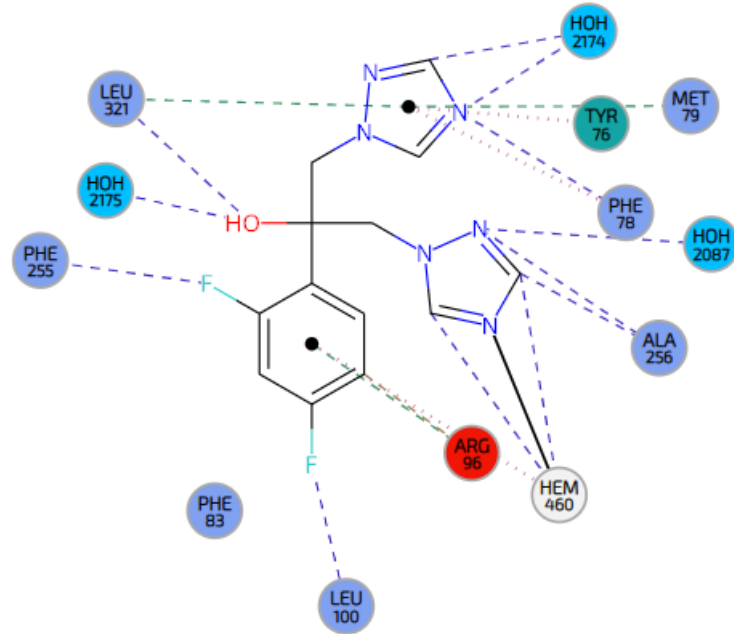
5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen, 14 α -demetilaz enzimi üzerine inhibisyon aktivitesi en yüksek bulunan bileşikler **4c** ve **4g**'nin moleküler modelleme çalışmaları 14 α -demetilaz (PDB: 1EA1) [100] enziminin kristali kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Doking çalışmaları *Schrödinger Suite 2020 Update 2* [101] programı kullanılarak standart prosedürler ile gerçekleştirilmiştir. *LigPrep 3.8* [102], *Glide 7.1* [103] ara yüzleri kullanılarak single precision (SP) ile moleküler modelleme çalışması yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda 14 α -demetilaz enzimi ile HEM460 ligandının (PDB ID: 1EA1) daha önce etkileşim alanı ortaya konmuş, Arg96, Tpf470, Leu100, Leu152, Leu105, Ala256, Gly396, Hoh2090, Phe399, Thr264, Ala400, Thr260, Pro320, Leu315, Pro386, Phe387, Leu324, Arg326, Hoh2173, Hoh2175, Tyr76, Arg95, His392, Gln72, Cys394, Val395, Leu321 kalıntılarının etkileşim açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. [100]



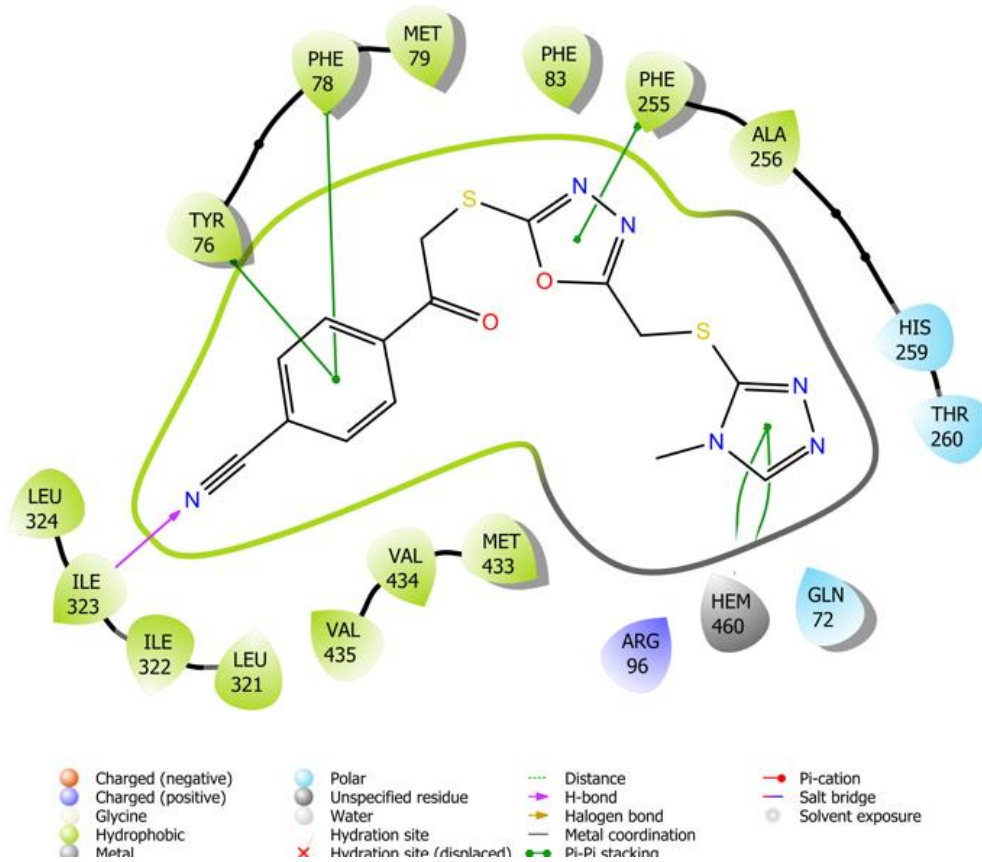
Şekil 5.42. HEM460 ligandının A zinciriyle etkileşim alanı



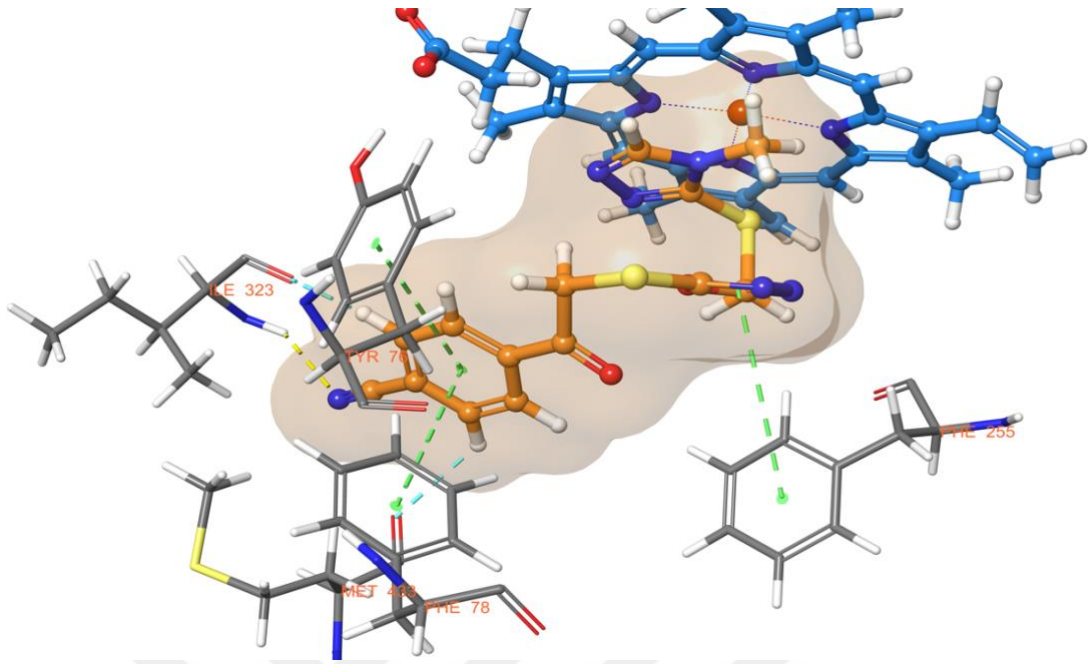
Şekil 5.43. TPF470 ligandının A zinciriyle etkileşim alanı

Bu tez kapsamında elde edilen triazol türevi **4c**'nin 14 α -demetilaz enzim aktif yöresi ile etkileşiminde Leu324, Ile323, Ile322, Leu321, Val435, Val434, Met433, Arg96, HEM460, Gln72, Thr260, His259, Ala256, Phe255, Phe83, Met79, Phe78, Tyr76 ile etkileştiği tespit edilmiştir. Bir diğer triazol türevi bileşik olan **4c**'nin 14 α -demetilaz enzim aktif yöresi ile etkileşiminde Leu324, Ile323, Ile322, Leu321, Val435, Val434, Met433, Arg96, HEM460, Leu100, Thr260, His259, Ala256, Phe255, Phe83, Met79, Phe78, Tyr76 ile etkileştiği tespit edilmiştir.

Şekil 5.44 ve **Şekil 5.45** incelendiğinde **4c**'nin 14 α -demetilaz enzim aktif yöresi ile etkileşimi görülmektedir. Fenil halkasının 4.konumundaki siyano grubu ile Ile323 aminoasidi arasında bir hidrojen bağı gözlenmektedir. Bileşik **4c**'nin oksadiazol halkası ile Phe255 aminoasidi arasında bir adet π - π etkileşimi gözlenmiştir. Bileşik **4c**'nin fenil halkası ile Phe78 ve Tyr76 aminoasitleri arasında birer adet π - π etkileşimi gözlenmiştir. Triazol halkası ile HEM460 arasında iki adet π - π etkileşimi gözlenmiştir. Bileşik **4c**'nin fenil halkası Ile323 ve Met433 arasında aromatik hidrojen bağı gözlenmiştir.

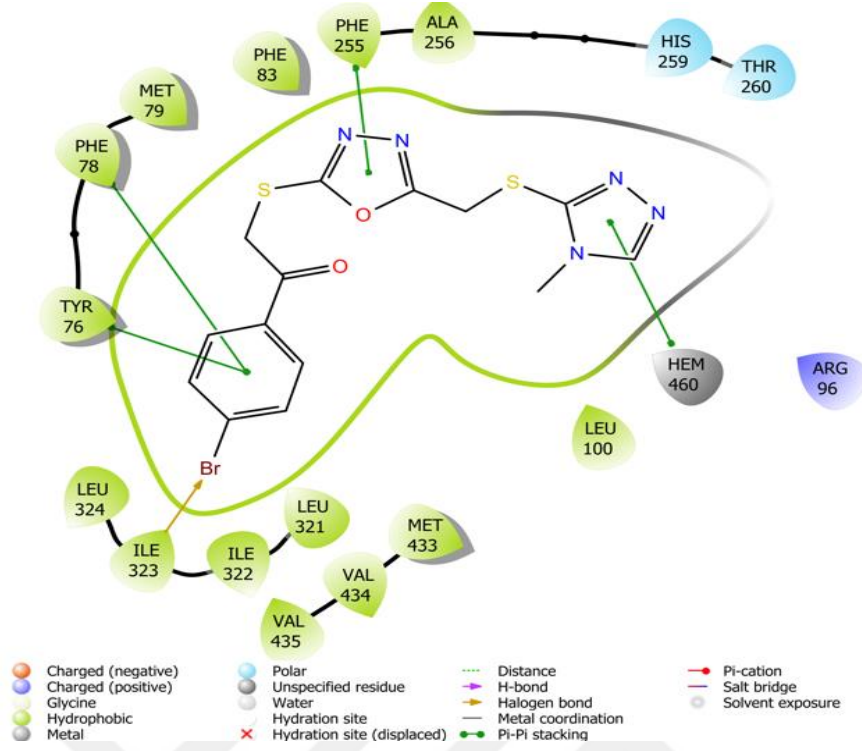


Şekil 5.44. Bileşik **4c**'nin iki boyutlu olarak 14 α -demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif yöresiyle etkileşimi.

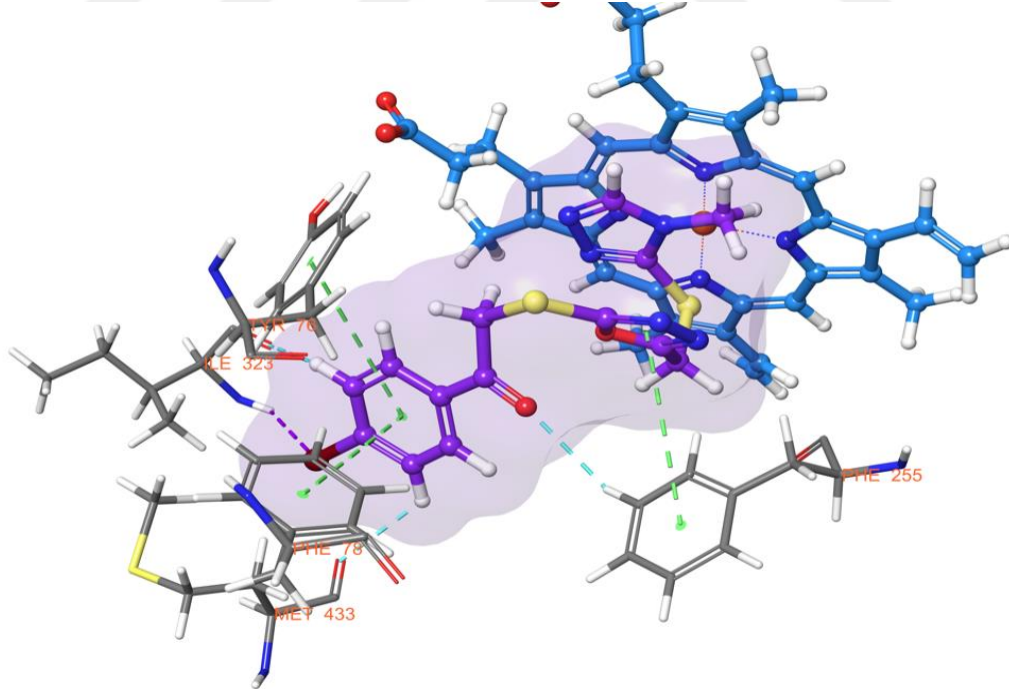


Şekil 5.45. Bileşik **4c**'nin üç boyutlu olarak 14 α -demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif bölgesiyle etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler gri renkli, bileşik **4c** ise turuncu renkli gösterilmiştir).

Şekil 5.46 ve Şekil 5.47 incelendiğinde **4g**'nin 14 α -demetilaz enzim aktif yoresi ile etkileşimi görülmektedir. Fenil halkasının 4.konumundaki brom ile Ile323 aminoasidi arasında bir adet halojen bağı gözlenmektedir. Bileşik **4g**'nin fenili ile Tyr76 ve Phe78 arasında birer adet π - π etkileşimi görülmektedir. Bileşiğin oksadiazol halkası ile Phe255 aminoasidi arasında bir adet π - π etkileşimi görülmektedir. Triazol halkası ile HEM460 ile bir adet π - π etkileşimi görülmektedir. Bileşik **4g**'nin fenili Ile323 arasında aromatik hidrojen bağı gözlenmiştir. Bileşik **4g**'ye ait metilen grubu ile Phe255 arasında hidrojen bağı gözlenmiştir.



Şekil 5.46. Bileşik 4g'nin iki boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktifyöresiyle etkileşimi.



Şekil 5.47. Bileşik 4g'nin üç boyutlu olarak 14α-demetilaz (PDB ID:1EA1) enzim aktif bölgesiyle etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler gri renkli, bileşik 4g ise mor 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 **4c** ve **4g** için yapılmıştır [104]. Yerleştirme sonucundan belirlenen komplekslerin kararlılığını sağlamak için 100 ns boyunca MD simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Dinamik çalışmaları, desmond uygulamasını [105], 3 noktalı (TIP3P) bir su modeli ve ardından kompleksin enerji minimizasyonu [106] 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 [107]. 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 [108] kullanılmıştır. Simülasyon sıcaklığını sabit tutmak için NH termostatları [109] kullanılmış ve basıncı kontrol etmek için MTK yöntemi [110] uygulanmıştır. Uzun menzilli elektrostatik etkileşimler, pmE yöntemi [111] 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 [105] 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 (**4c** ve **4g**) ile 14 α -demetilaz (PDB ID:1EA1) arasında oluşan kenetlenme kompleksinin stabilitesini değerlendirmek için, açık bir hidrasyon ortamında 100 ns MD simülasyon çalışması gerçekleştirilmiştir.

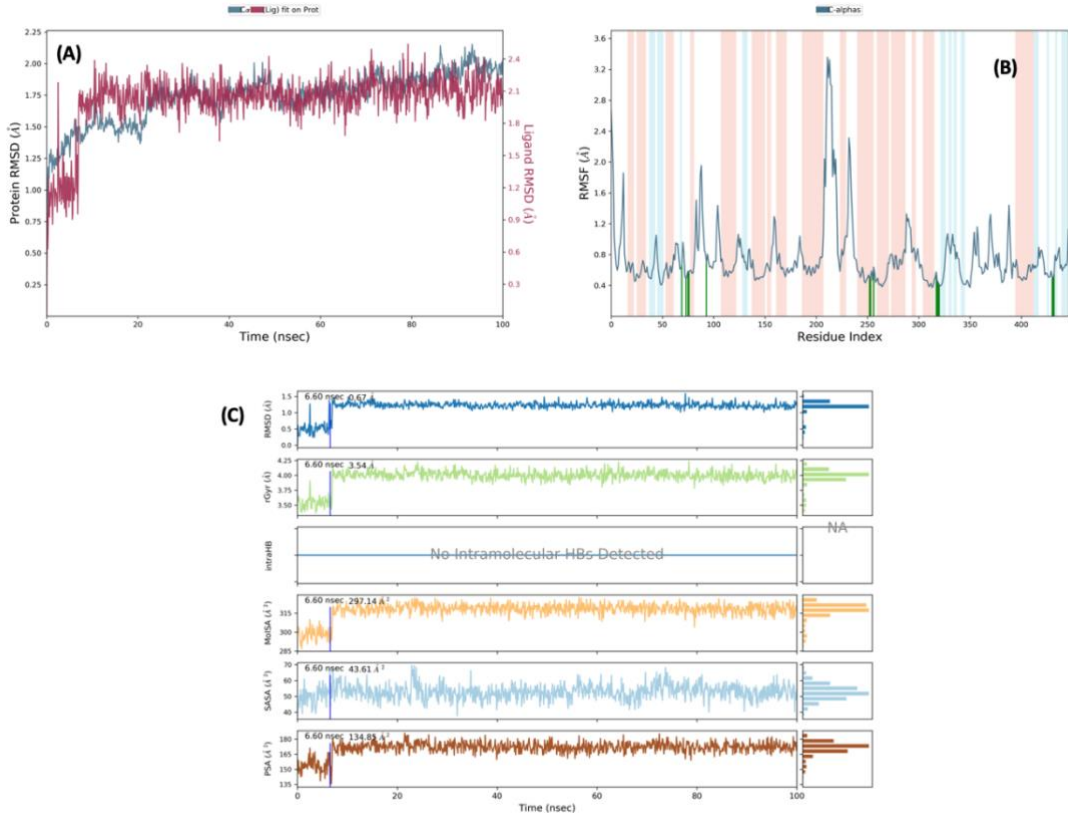
Şekil 5.48.'de, sonuçlar bileşik **4c**-14 α -demetilaz enzim kompleksi içindir. MD simülasyonu sırasında oluşturulan modelin kararlılığını ölçmek için RMSD ve RMSF parametreleri kullanılmıştır. Simülasyonlar sırasında modelin kararlılığını kontrol etmek

için RMSD kullanılmıştır. Simülasyon süresinin bir fonksiyonu olarak RMSD çizimi, **Şekil 48A**'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.

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 5.48B**). 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 ekseninde dikey yeşil çizgilerle gösterilmiştir.

RMSF raporuna göre, bileşik **4c**, 14 α -demetilaz proteininin 15 amino asidiyle etkileşim halindedir. Bu aminoasitler şu şekilde sıralanabilir: Gln72 (0.67 Å), Tyr76 (0.48 Å), Phe78 (0.59 Å), Met79 (0.57 Å), Arg96 (0.70 Å), Phe255 (0.48 Å), Ala256 (0.52 Å), His259 (0.64 Å), Pro319 (0.51 Å), Leu321 (0.46 Å), Ile322 (0.44 Å), Ile323 (0.41 Å), Met433 (0.50 Å), Val434 (0.50 Å), Val435 (0.57 Å). 1EA1-**4c** kompleksinde, elde edilen RMSF grafiği dalgalanmalarında önemli bir değişiklik yoktur. Döngü bölgeleri dışında, çoğu kalıntının RMSF değerleri 0.70 Å'dan azdır ve bu durum kalıntı konformasyonunun simülasyon sırasında kararlı olduğunu gösterir.

Şekil 5.48C incelendiğinde Rg analizinin 3.5 Å'dan 4.0 Å çıktığı ve burada sabitlendiği görülmektedir. Bileşiğin 100 ns boyunca enzim aktif bölgesindeki stabilitesini bu üç analiz sonucu kanıtlamaktadır.



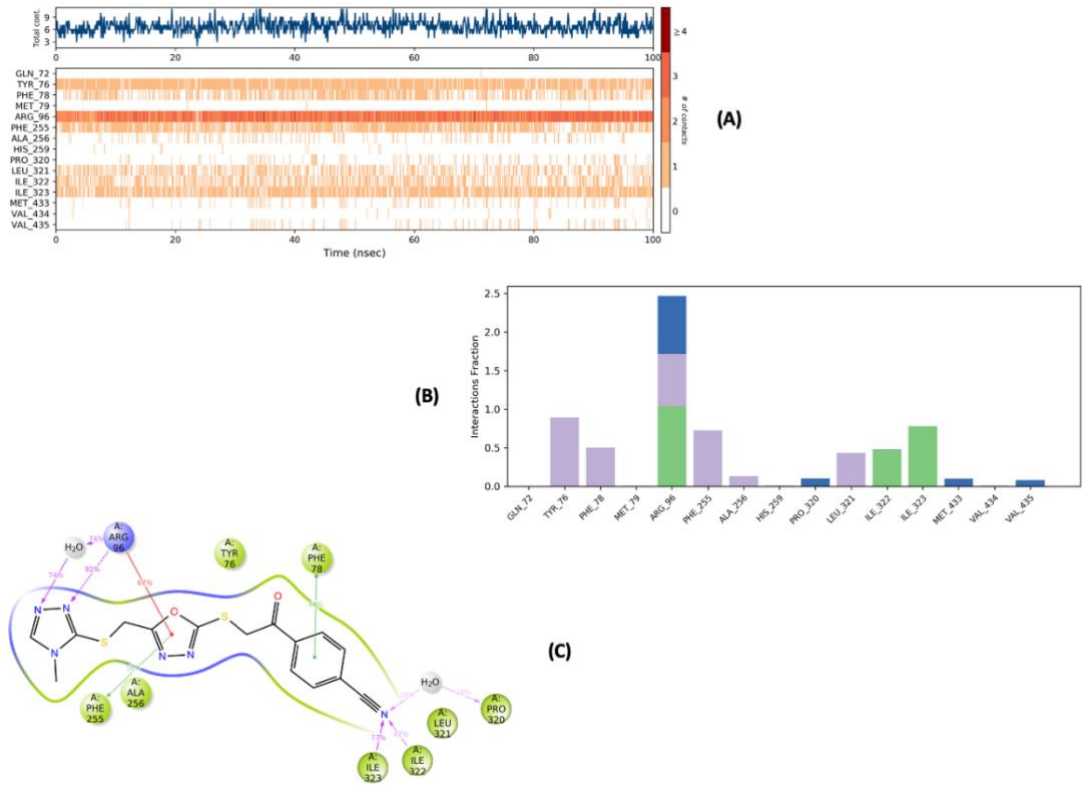
Şekil 5.48. Bileşik **4c**-1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyon stabilite sonuçları

MD Simulation videosu izlenerek 100 ns boyunca oluşturulan aromatik hidrojen bağları belirlendi. **4c** bileşiğinin Phe78, Met99, Phe255, Ile323 ve Met433 amino asitleri ile aromatik hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Bileşik **4c**'nin 1,4-Disüstitübenzen halkası Ile323 aminoasidinin karbonil grubu ile ve son olarak Met433 aminoasidinin karbonil grubu ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik **4c**'nin karbonil grubu Phe78 aminoasidinin fenil halkası ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik **4c**'nin oksadiazol halkası Phe255 aminoasidinin fenil halkası ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Son olarak bileşik **4c**'nin triazol halkası Met99 aminoasidinin karbonil ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır.

Şekil 5.49. bileşik **4c**'nin aktif bölgede aminoasitler ile etkileşimini göstermektedir. **Şekil 5.49A** 100 ns boyunca bileşik **4c**'nin etkileşim içerisinde olduğu aminoasitleri göstermektedir. **Şekil 5.49B** 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 5.49C ise enzim aktif bölgesinde %10 üzerinde etkileşim gösteren aminoasitleri sergilemektedir. **Şekil 5.49A** incelendiğinde Tyr76, Phe78, Arg96, Phe255, Leu321, Ile322 ve Ile323 ile bileşik **4c**'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.

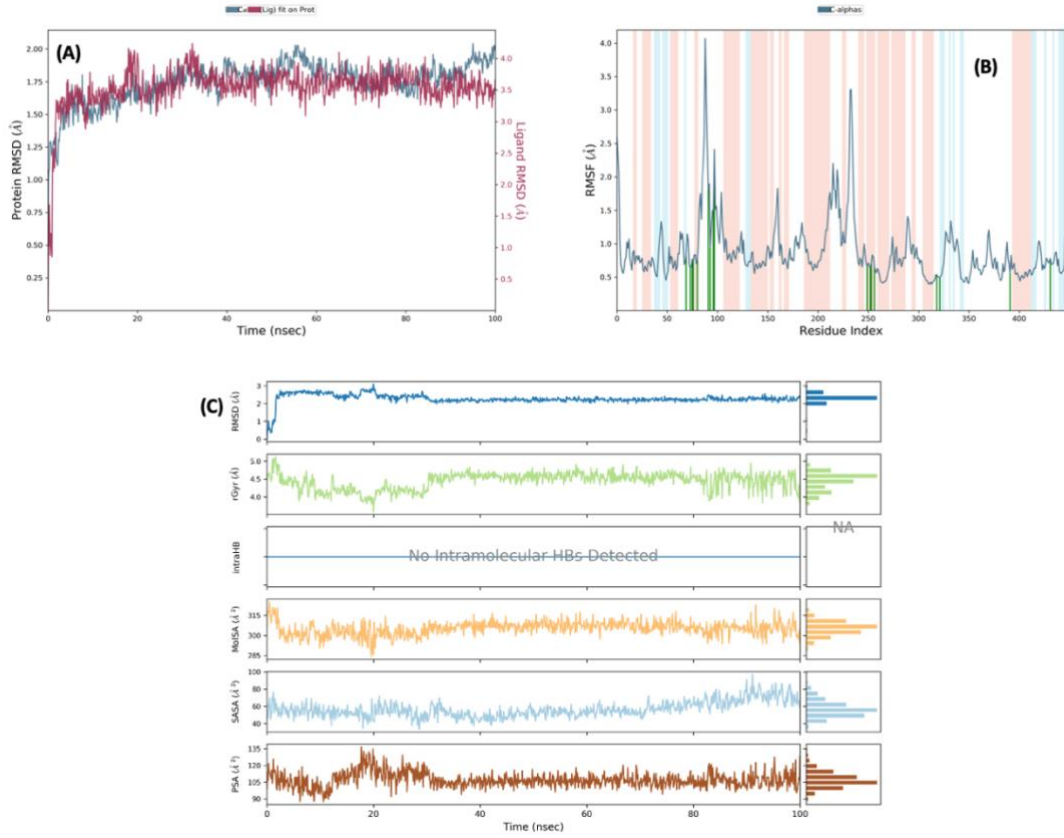


Şekil 5.49. Bileşik **4c**-1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyonu etkileşim sonuçları

Şekil 5.50.'de, sonuçlar bileşik **4g**-14 α -demetilaz enzim kompleksi içindir. MD simülasyonu sırasında oluşturulan modelin kararlılığını ölçmek için RMSD, RMSF ve Rg parametreleri kullanılmıştır. Simülasyon süresinin bir fonksiyonu olarak RMSD çizimi, **Şekil 5.50A**'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.

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 5.50B**). 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 ekseninde dikey yeşil çizgilerle gösterilmiştir.

RMSF raporuna göre, bileşik **4g**, 14 α -demetilaz proteininin 16 amino asidiyle etkileşim halindedir. Bu aminoasitler şu şekilde sıralanabilir: Gln72 (0.84 Å), Tyr76 (0.63 Å), Phe78 (0.77 Å), Met79 (0.73 Å), Phe83 (0.76 Å), Pro93 (2.44 Å), Arg94 (0.94 Å), Met99 (1.49 Å), Ile251 (0.69 Å), Phe255 (0.65 Å), Ala256 (0.71 Å), His259 (0.66 Å), Leu321 (0.54 Å), Leu324 (0.49 Å), Cys394 (0.56 Å), Val434 (0.78 Å). 1EA1-**4c** kompleksinde, elde edilen RMSF grafiği dalgalanmalarında önemli bir değişiklik yoktur. **Şekil 5.50C** incelendiğinde Rg analizinin 5.0 Å ile 4.0 Å arası bir grafik elde edilmiştir. Bileşiğin 100 ns boyunca enzim aktif bölgesindeki stabilitesini bu üç analiz sonucu kanıtlamaktadır.



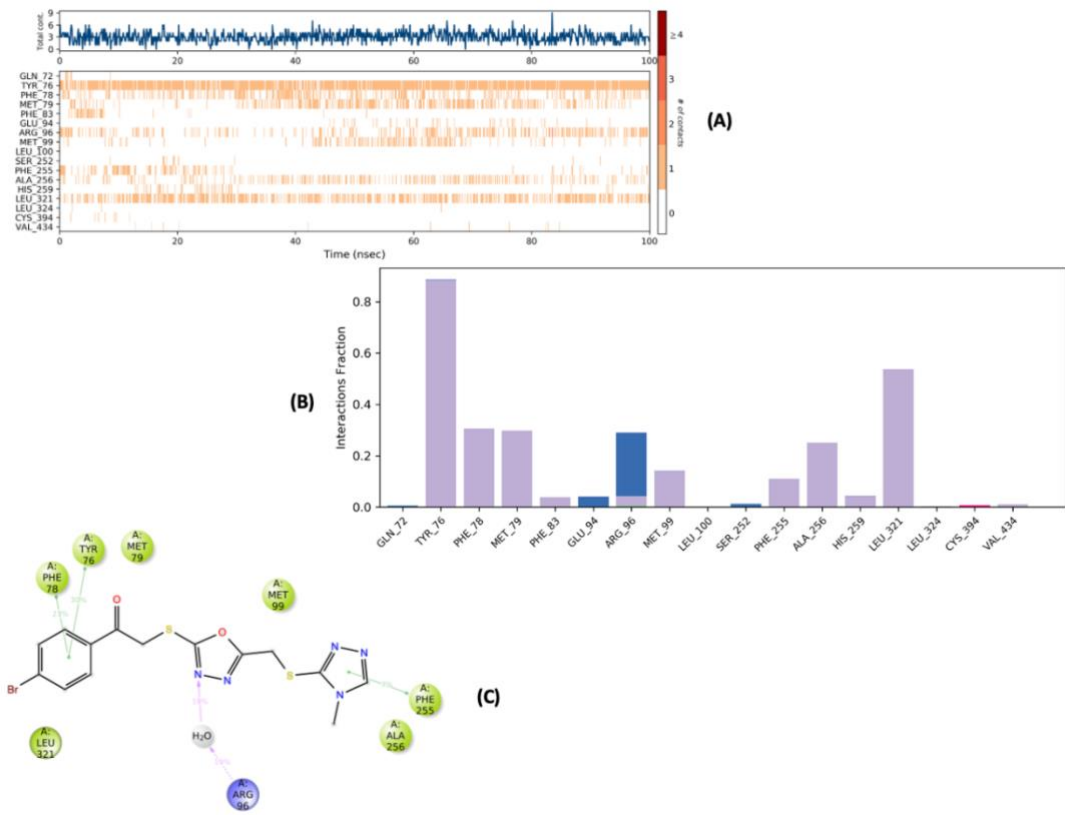
Şekil 5.50. Bileşik 4g-1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyon stabilite sonuçları

MD Simülasyon videosu izlenerek 100 ns boyunca oluşturulan aromatik hidrojen bağları belirlendi. 4g bileşiğinin Phe83, Phe255, His259, Pro320, Ile323, Met433 ve HEM460 amino asitleri ile aromatik hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Bileşik 4g'nin 1,4-Disüstitübenzen halkası Pro320 aminoasidinin karbonil grubu ile, Ile323 aminoasidinin karbonil grubu ile ve son olarak Met433 aminoasidinin karbonil grubu ile ve son olarak HEM460'ın karboksilik asit karbonili ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik 4g'nin karbonil grubu Phe255 aminoasidinin fenil halkası ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır. Bileşik 4g'nin triazol halkası His259 aminoasidinin imidazol halkası ile ve Phe83 aminoasidinin fenil halkası ile aromatik hidrojen bağı oluşturmaktadır.

Şekil 5.51. bileşik 4g'nin aktif bölgede aminoasitler ile etkileşimini göstermektedir. Şekil 5.51A 100 ns boyunca bileşik 4g'nin etkileşim içerisinde olduğu aminoasitleri göstermektedir. Şekil 5.51B 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 5.51C ise enzim aktif bölgesinde %7 üzerinde etkileşim gösteren aminoasitleri sergilemektedir. Şekil 5.51A incelendiğinde Tyr76, Phe78, Leu321 ile bileşik 4g'nin kesintisiz etkileşim içerisinde olduğu görülmektedir. Met79 ile 30 ns. civarında etkileşim başlamış ve kesintisiz devam Genel olarak etkileşimlerin bileşik 4c kadar kuvvetli olmaması dikkat çekicidir.



Şekil 5.51. Bileşik 4g-1EA1 kompleksi ile gerçekleştirilen MD simülasyonu etkileşim sonuçları

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Son yıllarda, antifungal ilaçların uygunsuz kullanımı, antifungal direncin küresel artışına katkıda bulunmuş ve invaziv mantar enfeksiyonlarının patogenezi değiştirilmede rol oynamıştır. Sıcak ve nemli ortama maruz kalma, kötü hijyen veya zayıf bir konakçı bağışıklık sistemi gibi mantar enfeksiyonlarının çeşitli nedenleri vardır. Mantarlar, mikrobiyolojik özellikleri ve oluşturdıkları klinik enfeksiyon tablosuna göre farklı başlıklar altında incelenebilen, geniş bir bulaşıcı hastalık yelpazesine sahip mikroorganizmalardır.

Mantarın üreme formu, bir bitkinin tohumlarına benzeyen sporlardır. Sporlar sıcak, soğuk veya ilaçlar gibi dış uyaranlara karşı son derece dirençlidir ve olumsuz koşullarda daha uzun süre hayatta kalabilir. Ayrıca, sporlar bir kişiden diğerine bulaşabilir ve mantar enfeksiyonunu bu şekilde yaymaktadır

Mantar enfeksiyonları, AIDS gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalıklarla birleştiğinde tedavi edilmesi daha zor duruma gelmektedir. Mantar enfeksiyonlarının neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite, mevcut sınırlı antifungal bileşiklerin yüksek toksisitesi ile ilişkilidir. Sistemik mantar enfeksiyonları, immün sistemi diğer hastalıklarla zorlanmış bireylerde kayda değer seviyede morbidite ve mortalite sebebidir. Yeni antifungal bileşiklerin sentezlenmesine olan ilginin artması, AIDS vakalarının ve bağışıklığı baskılanmış hastalardaki enfeksiyonların sayısındaki hızlı artışla açıklanabilir. İstilacı mantar enfeksiyonları, dünya çapında AIDS ile ilişkili ölümlerin önde gelen nedenidir. Kombine antiretroviral tedavinin yaygın kullanımına rağmen, istilacı mantar enfeksiyonları her yıl 50 milyona kadar insanı öldürüyor ve AIDS ile ilişkili tüm ölümlerin %1'ini oluşturuyor.

Yüzeysel mantar enfeksiyonları deride, tırnaklarda ve gözlerde görülür ve sistemik enfeksiyonlara göre daha az belirgindir; ancak uygun şekilde tedavi edilmezse tehlikeli olabilirler. Genellikle kremler, tozlar, jeller vb. derin köklü mantar enfeksiyonları da dahil olmak üzere cilt mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılır. Ancak bu formülasyonlar uygulama yerinde yanma, kızarıklık, şişlik gibi çeşitli yan etkiler sergilemektedir. Bu formülasyonlardan anında ilaç salınımı nedeniyle, vücudun bağışıklık sistemini uyarabilir ve oldukça etkili alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. İnvaziv aspergilloz ve invaziv kandidiyazis gibi derine yerleşmiş mantar enfeksiyonlarının tedavisi daha zor olabilir çünkü geleneksel topikal formülasyonlardan

salınan ilaçlar düşük penetrasyonları nedeniyle hedef bölgelere ulaşamazlar. Benzer şekilde, tırnak ve göz mantarı enfeksiyonları için, geleneksel formülasyonların birkaç biyoyararlanım sorunu vardır.

Son yıllarda mantar enfeksiyonlarının insidansındaki artış, acil müdahaleyi gerektirmektedir. Mantar enfeksiyonları nadiren erken evrelerde yorumlanarak enfeksiyonun şiddetini artırmakta ve tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. Mantar patojenleri, konakçının bağışıklık sisteminden kaçmak ve enfeksiyonlarının şiddetini artırmak için çeşitli mekanizmalar kullanır. Mevcut repertuardan antifungal ajanlar, çeşitli yüzeysel ve sistemik enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılır

Antifungal ilaçlar çeşitli bileşik gruplarına aittirler. Tedavi için kullanılan gruplar şunlardır: Polienler (Amfoterisin B ve nistatin dahil), imidazol ve triazoller içeren azoller, pirimidin analogu flusitozin ve ekinokandinler'dir. Bu çalışmada azol bileşiklerinden olan triazol türevi araştırılmıştır. Mantarlarda ergosterol biyosentezinin inhibisyonunun 14 α -metilsterol birikimi ile çakıştığı gözlemine dayanarak, birincil azol hedefinin lanosterol demetilasyonunda rol oynayan mikrozomal sitokrom p-450 olduğu öne sürülmüştür. Azol bileşikleri, plazma zarının ana sterol bileşiği olan ergosterolün biyosentezini inhibe ederek çalışır. Bu inhibisyon, ergosterol sentezindeki ilk ara ürün olan 14- α -metilsterolün birikmesi şeklini alır. 14- α -metilsterolün ergosterole dönüştürülmesi için gerekli olan demetilasyon adımı, sitokrom P-450 aktivasyonuna bağlıdır. Moleküler seviyede, azol bileşiğinin nitrojen atomlarından biri, sitokrom P-450'nin hem molekülünün demirine bağlanır. Bu nedenle, enzimatik fonksiyon ve sitokrom aktivasyonu inhibe edilir, böylece demetilasyon adımı gerçekleştirilemez. Mantarlarda ergosterol biyosentezinin inhibisyonunun 14 α -metilsterol birikimi ile çakıştığı gözlemine dayanarak, birincil azol hedefinin lanosterol demetilasyonunda rol oynayan mikrozomal sitokrom p-450 olduğu öne sürülmüştür

Bu çalışma kapsamında azol grubu içerisinde bir alt grup olarak yer alan triazol grubu üzerine odaklanılmış ve 10 yeni triazol türevi bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bileşiklerin tasarımı sırasında azollerin temel ergosterol biyosentezi inhibisyonu göz önünde bulundurularak grupların doğru yerleşimine dikkat edilmiştir.

Aktivite çalışmaları gerçekleştirilirken bileşiklerin etki profillerinin incelenmesi amacıyla 14 α -demetilaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. Sentezlenen

bileşiklerin antifungal aktivite sonuçları incelendiğinde *C. albicans* ve *C. parapsilosis* türlerine karşı önemli bir aktivite profili gözlenmiştir.

C. albicans türüne karşı **4c**, **4f** ve **4g** sırasıyla 0.98 µg/mL, 1.96 µg/mL ve 1.96 µg/mL konsantrasyonlarda MIC₅₀ değerleri gözlenmiştir. Özellikle **4c** bileşiği referans ilaç olarak kullanılan ketokonazol ve flukonazol ile aynı MIC₅₀ değerini göstermiştir.

C. parapsilosis türüne karşı **4a**, **4c**, **4d**, **4e**, **4g** ve **4c** sırasıyla 0.98 µg/mL, 0.98 µg/mL, 1.96 µg/mL, 1.96 µg/mL, 1.96 µg/mL ve 1.96 µg/mL konsantrasyonlarda MIC₅₀ değerlerine sahip oldukları görülmektedir. Özellikle **4a** ve **4c** bileşikleri referans ilaç olarak kullanılan ketokonazol ve flukonazol ile aynı MIC₅₀ değerlerini göstermişlerdir.

Yapılan çalışmalarda 14α-demetilaz enzimi ile HEM460 ligandının (PDB ID: 1EA1) daha önce etkileşim alanı ortaya konmuş, Arg96, Tpf470, Leu100, Leu152, Leu105, Ala256, Gly396, Hoh2090, Phe399, Thr264, Ala400, Thr260, Pro320, Leu315, Pro386, Phe387, Leu324, Arg326, Hoh2173, Hoh2175, Tyr76, Arg95, His392, Gln72, Cys394, Val395, Leu321 kalıntılarının etkileşim açısından önemli olduğu vurgulanmıştır.

Bu tez kapsamında elde edilen triazol türevi **4c**'nin 14α-demetilaz enzimi ile HEM460 ligandının Leu324, Ile323, Ile322, Leu321, Val435, Val434, Met433, Arg96, HEM460, Gln72, Thr260, His259, Ala256, Phe255, Phe83, Met79, Phe78, Tyr76 ile etkileştiği tespit edilmiştir. Bir diğer triazol türevi bileşik olan **4g** ise 14α-demetilaz enzimi ile HEM460 ligandının Leu324, Ile323, Ile322, Leu321, Val435, Val434, Met433, Arg96, HEM460, Leu100, Thr260, His259, Ala256, Phe255, Phe83, Met79, Phe78, Tyr76 ile etkileştiği tespit edilmiştir.

In silico çalışmalar sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde bileşikler arasında **4c** ve **4g**'nin daha önceden ortaya konmuş olan 14α-demetilaz enzimi ile HEM460 ligandının arasındaki etkileşim alanına benzer etkileşim alanları gözlenmiştir. **4c** bileşiği Leu321 Leu324 Arg96 Gln72 Ala256 ve Tyr76 kalıntılarıyla etkileşmiş, **4g** bileşiği ise Leu100 Leu321 Leu324 Arg96 Ala256 ve Tyr76 kalıntılarıyla etkileşerek oldukça önemli sonuçlar vermiştir.

Bileşik **4c** incelendiğinde Tyr76, Phe78, Arg96, Phe255, Leu321, Ile322 ve Ile323 ile kesintisiz etkileşim içerisinde olduğu görülmektedir. Bileşik **4g** incelendiğinde Tyr76, Phe78, Leu321 ile bileşik **4g**'nin kesintisiz etkileşim içerisinde olduğu görülmektedir.

Tez kapsamında elde edilen **4c** ve **4g** bileşikleri baz alınarak daha etkili antifungal etkili bileşiklere ulaşılması hedeflenmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] Muñoz, P., Valerio, M., Vena, A. and Bouza, E. (2015). Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*, 58, 14-25.
- [2] Altıntop, M.D. (2009). *Bazı yeni triazol türevlerinin sentezleri ve antifungal etkilerinin araştırılması*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [3] Jarvis, W.R. and Martone, W.J. (1992). Predominant pathogens in hospital infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 29, 19-24.
- [4] Armstrong-James, D., Meintjes, G. and Brown, G.D. (2014). A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS. *Trends Microbiol.*, 22, 120-127.
- [5] Limper, A.H., Adenis, A., Le, T. and Harrison, T.S. (2017). Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infectious Diseases*, 17, 334-343.
- [6] Kumar, L., Verma, S., Bhardwaj, A., Vaidya, Ş. and Vaidya, B. (2013). Eradication of superficial fungal infections by conventional and novel approaches: a comprehensive review. *An International Journal*, 42, 32-46.
- [7] Scorzoni, L., Silva, A.C., Marcos, C.M., Assato, P.A., Melo, W.C., Oliveria, H.C., Costa-Orlandi, C.B., Mendes-Giannini, M.J.S. and Fusco-Almeida, A.M. (2017). Antifungal therapy: new advances in the understanding and treatment of mycosis. *Front. Microbiol.*, 8.
- [8] Bongomin, F., Gago, S., Oladere, R.O. and Denning, D.W. (2017). Global and multi-national prevalence of fungal diseases estimate precision. *Journal of Fungi*, 3.
- [9] Koletar, S.L., Russel, J.A., Fass, R.J. and Plouffe, J.F. (1990). Comparison of oral fluconazole and clotrimazole troches as treatment for oral candidiasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 34, 2267-2268.
- [10] Bossche, H.V. (1985). Biochemical targets for antifungal azole derivatives: hypothesis on the mode of action. *Current Medical Mycology*, 1, 313-351.
- [11] İnci, R. *Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflandırılması*. In: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Tıp Kitapevi, Öncü Basımevi, Ankara, 1999: 1015-21.
- [12] Kurtaran, B. *Mantar enfeksiyonları*. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı. Cilt 20.

- [13] Greenwood, N. and Heinemann, A.E.B. (1997). Book review: Chemistry of the elements. *Oxford*, 12, 880.
- [14] Sancak, B. (2007). Araştırılmakta olan antifungal etkili diğer bileşikler. *İnfeksiyon Dergisi*, 21, 189-194.
- [15] Reddy, G.K.K., Padmavathi, A.R. and Nancharainah, Y.V. (2022). Fungal infections: Pathogenesis, antifungals and alternate treatment approaches. *Current Research in Microbial Sciences*, 3.
- [16] Üstünsoy, M. (2011). *Derinin yüzeysel mantar hastalıkları*. ODTÜ Sağlık ve Rehberlik Merkezi.
- [17] Houšť, J., Spizek, J. and Havlicek, V. (2020). Antifungal drugs. *Metabolites*, 10, 106.
- [18] Verissimo, C. *Halk sağlığında çevre mikolojisi*. Mantar Enfeksiyonları, Akademik Basımevi, Amsterdam, 2016: 27-34.
- [19] Enoch, D.A., Yang, H., Aliyu, S.H. and Micallef, C. (2017). The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods in Molecular Biology*, 1508, 17-65.
- [20] Lockhart, S.R. and Guarner, J. (2019). Emerging and reemerging fungal infections. *Semin Diagn Pathol*, 36, 177-181.
- [21] Hafizoğlu, 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.
- [22] Smith, J.A. and Kauffman, C.A. (2012). Pulmonary fungal infections. *Respirology* 17, 913-926.
- [23] Dittrich, O. and Rieth, H. (1992). İnsanlarda mantar enfeksiyonları. Mantar sınıflandırması ve mantar enfeksiyonu kaynakları. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 66-69.
- [24] Li, X., Zhang, X., Liu, Q., Zhao, W., Liu, A and Sui, G. (2018). Microfluidic system for rapid detection of airborne pathogenic fungal spores. 3, 2095-2103.
- [25] Tap, R.M., Ramli, N.Y., Sabaratnam, P., Haşim, R., Bakri, A.R.A., Arı, L.A., Ginsapu, S.J., Ahmed, R., Razak, M.F.A. and Ahmad, N. (2016). First two cases of fungal infections associated with multi-drug resistant yeast, *fereydounia khargensis*. *Mycopathologia*, 5, 531-537.
- [26] Eren, G. ve Türkoğlu, P. (2019). *Mantarlar (Fungi)*. Evrim Ağacı.

- [27] Sheehan, D.J., Hitchcock, C.A. and Sibley, C.M. (1999). Current and emerging azole antifungal agent. *Clinical Microbiology Reviews.*, 12, 40-79.
- [28] Armstrong-James, D., Brown G.D., Netea, M.G., Zelante, T., Gresnight, M.S., Veerdonk, F.L. and Levitz, S.M. (2017). Immunotherapeutic approaches to treatment of fungal diseases. *Fungal Infections*, 17, 393-402.
- [29] Çetin, Ç.B. (2011). *Azoller*. Mantar Sempozyumu. 70-75.
- [30] 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*, 6, 154-164.
- [31] Kayaalp, O. (2009). *TIBBİ FARMAKOLOJİ*, 12. Baskı, 1. Cilt, Pelikan Yayıncılık, 242-250.
- [32] Yalçın, T. ve Kuştimur, S. (1992) İmmun sistemin baskılanması ile patojenite kazanan saprofit küf mantarları, *OMÜ Tıp Dergisi*, 9, 3-4.
- [33] Dalgıç, N. ve İnce, E. (2005). Sistemik etkili antifungal ajanlar. *Klinik Pediatri*, 4, 90-98.
- [34] Maschmeyer, G. and Glasmacher, A. (2005). Pharmacological properties and clinical efficacy of a recently licensed systemic antifungal, caspofungin. *Mycoses*, 48, 227-234.
- [35] Denning, D.W. (2003). Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*, 362, 1142-1151.
- [36] Turunç, T. (2011). Ekinokandinler. *Mantar Sempozyumu*, 2, 80-85.
- [37] Wood, A.J.J. (1994). Drug therapy. *New England Journal of Medicine*, 330, 263- 72.
- [38] Lyman, C.A. and Walsh, T.J. (1992). Systemically administered antifungal agents. *Drugs*, 44, 9-35.
- [39] Murray, R.P., Rosenthal, S.K. and Pfaller, A.M. *Tıbbi Mikrobiyoloji*, 6. Baskı, M., Atlas Kitabevi, 710-713.
- [40] Rex, J.H., Bennett, J.E., Şeker, A.M., Pappas, P.G., Horst, C.M., Edwards, J.E., Washburn, R.G., Scheld, W.M., Karçmer, A.W. and Dine, A.P. (1994). A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin b for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. candidemia study group and the national institute. *N Engl J Med*, 17, 1325-1330.
- [41] Odds, F.C. (1993). Itraconazole a new oral antifungal agent with a very broad spectrum of activity in superficial and systemic mycoses. *Journal of Dermatologic Science*, 5, 65-72.

- [42] Dalgıç, N. ve İnce, E. (2005). Sistemik etkili antifungal ajanlar. *Klinik Pediatri*, 4, 90-98.
- [43] 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, 310-44.
- [44] Güzel, Ö. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD*, Gazi Üniversitesi (Ankara).
- [45] Zonios, D. and Bennett, J.E. (2008). Update on azole antifungals. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 29, 198-210.
- [46] Levine, M.T. and Chandrasekar, P.H. (2016). Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin Transplant*, 30, 1377-1386.
- [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 intravenous formulations of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections via analysis of 343 courses. *Antimicrob Agents Chemother* 61, 188-117.
- [48] Kenan, A.O., Silva, M.A., Donovan, J.L., Roy, T. And Al-Homsi, S. (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 Microbiol*, 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.Y., Yan, Z.M. and Hua, H. (2015). Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 22, 185-195.
- [52] Kocaaliler, A. (2008). *4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkapt-1,2,4-triazolün bazı aldehit türevleri ve schiff bazlarının sentezi ve enzim üzerine inhibasyon etkilerinin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Kütahya: Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [53] Andreocci, A. (1892). Synthese der (1)-Phenyl-(3)-pyrrodiazolcarbonsäure, des (3)-Methyl-pyrrodiazols, der (3)-Pyrrodiazolcarbonsäure und des freien Pyrrodiazols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 25, 225- 230.

- [54] 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.
- [55] Grundmann, C.J. and Rätz, R. (1956). A new synthesis for 1,2,4-triazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 21, 1037-1038.
- [56] Alamgir, M. (2007). *Synthesis and reactivity of some activated heterocyclic compounds*. Doktora Tezi, The University of New South Wales, Faculty of Science, Sydney, Australia.
- [57] Potts, K.T. (1960). The chemistry of 1,2,4-triazoles. *Chemical Reviews*, 60, 87-127.
- [58] 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.
- [59] Monk, B.C., Sagatova, A.A., Hosseini, P., Ruma, Y.N., Wilson, R.K. and Kenya, M.V. (2020). Fungal Lanosterol 14 α -demethylase: A target for next-generation antifungal design. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteinler ve Proteomik*, 1868.
- [60] Vanden, B.H., Lauwers, W., Willemsens, G., Marichal, P., Cornelissen, F. and Cools, W. (1984). N-İkame edilmiş imidazollerin ve triazollerin antimikotik ve antibakteriyel aktivitesi için moleküler temel izoprenoid biyosentezin inhibisyonu. *Pestik Bilim*, 15, 188–198.
- [61] Lepesheva, G.I. and Waterman, M.R. (2007). Sterol 14 α -demethylase cytochrome P450 (CYP51), a P450 in all biological kingdoms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteinler ve Proteomik*, 1770, 467-477.
- [62] Bala, S., Kamboj, S., Kajal, A., Saini, V. And Prasad, D.N. (2014). 1,3,4-Oxadiazole derivatives: synthesis, characterization, antimicrobial potential, and computational studies. *BioMedical Research International*, 2014.
- [63] Liras, S., Allen, M.P. and Segelstein, B.E. (2000). A mild method for the preparation of 1,3,4-oxadiazoles: triflic anhydride promoted cyclization of diacylhydrazines. *Synthetic Communications*, 30, 437-443.
- [64] Adib, M., Kesheh, M.R., Ansari, S. and Bijanzadeh, H.R. (2009). *Synlett*. 1575-1578.
- [65] Tokumaru, K. and Johnston, J.N. (2017). A convergent synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from acyl hydrazides under semiaqueous conditions. *Chemical Science*, 4.

- [66] Dolman, S.J., Gösselin, F., D'Shea, P. and Davies, I.W. (2006). Superior reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. *J Org Chem*, 71, 9548-9551.
- [67] Sadeghian, S., Emami, L., Mujaddami, E., Khabnadideh, S., Faghih, Z., Zomorodian, K., Rashidi, M. and Rezaei, Z. (2023). 1,2,4-Triazole derivatives as novel and potent antifungal agents: Design, synthesis and biological evaluation. *Journal of Molecular Structure*, 1271.
- [68] Marinescu, M. (2022). Design, synthesis and evaluation of pyrazole substituted benzimidazole as an anti-tubercular, anti-fungal and anti-microbial agent. *Thematic Special Issue*, 188-194.
- [69] Aggarwal, R. and Sumran, G. (2020). An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 205.
- [70] Gupta, O., Pradhan, T. and Chawla, G. (2023). An updated review on diverse range of biological activities of 1,2,4-triazole derivatives: Insight into structure activity relationship. *Journal of Molecular Structure*, 1274.
- [71] Al-Wabli, R.I., Alsulami, M.A., Buhari, S.I., Moubayed, N.M.S., Al-Mutairi, M.S. and Attia, M.I. (2021). Design, synthesis, and antimicrobial activity of certain new indole-1,2,4 triazole conjugates. *Molecules*, 26, 2292.
- [72] Shcherbyna, R., Pruhlo, Y., Duchenko, M., Kulagina, M., Kudria, V. and Valentyna, V. (2022). Evaluation of antioxidant activity of 1, 2, 4-triazole derivatives with morpholine moiety. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 42, 73-82.
- [73] Sameliuk, Y., Al-Zedan, F. and Kaplaushenko, T.M. (2021). 1,2,4-Triazole derivatives in medicine and pharmacy and application prospects. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 45, 598-614.
- [74] Dong, H.R., Wu, J.G. and Huo, G.Y. (2022). Design, synthesis and biological studies of some new imidazole-1,2,3-triazole hybrid derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1256.
- [75] Javaid, M., Haq, I.U., Nadeem, H., Fatima, H., Khan, A.U. and Irshad, N. (2023). Design, synthesis and screening of indole acetic acid-based tri-azo moieties as antioxidants, anti-microbial and cytotoxic agents. *Front. Pharmacol.*, 14, 1084181.

- [76] El-Hazek, R.M., Elkenawy, N.M., Zaher, N.H. and El-Gazzar, M.G. (2021). Green synthesis of novel antifungal 1,2,4-triazoles effective against γ -irradiated *Candida parapsilosis*. *ArchPharm*, 355.
- [77] Amin, N.H., El-Saadi, M.T., İbrahim, A.A. and Abdel-Rahman, H.M. (2021). Design, synthesis and mechanistic study of new 1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents. *Bioorganic Chemistry*, 111.
- [78] Naveen, Tittal, R.K., Gule, V.D., Yadav, P., Lal, K. and Kumar, A.(2020). Synthesis, antimicrobial potency with in silico study of Boc-leucine-1,2,3-triazoles. *Steroids*, 161.
- [79] Deswal, S., Naveen, Tittal, R.K., Vikas, D.G., Lal, K. and Kumar, A. (2020). 5-Fluoro-1H-indole-2,3-dione-triazoles- synthesis, biological activity, molecular docking, and DFT study. *Journal of Molecular Structure*, 1209.
- [80] Kalaivani, P., Arikrishnan, J. and Gopalakrishnan, M. (2019). Synthesis, characterization and molecular docking of 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Aj c sian ournal of hemistry*, 32, 1437-1442.
- [81] Wu, J., Ni, T., Çay, X., Wang, T., Wang, H., Chen, J., Jin, Y., Zhang, D., Yu, S. and Jiang, Y. (2018). Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1840-1846.
- [82] Tang, H., Zheng, C.H., Ren, X.H., Liu, J., Liu, N., Lv, J.G., Zhu, J. and Zhou, Y.J. (2013). Synthesis and biological evaluation of novel triazole derivatives as antifungal agents. *Chinese Chemical Letters*, 24, 219-222.
- [83] Emami, S., Shojapour, S., Faramarzi, M.A., Samadi, N., Irannejad, H. (2013). Synthesis, in vitro antifungal activity and in silico study of 3-(1,2,4-triazol-1-yl)flavanones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66, 480-488.
- [84] Jiang, Y., Zhang, H., Cao, Y., Çay, X., Zou, Y., Wu, Q., Zhang, D., Jiang, Y. and Güneşi, Q. (2011). Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, 4471-4475.

- [85] Jiang, Z., Gu, J., Wang, C., Wang, S., Liu, N., Jiang, Y., Dong, G., Wang, Y., Liu, Y., Yao, J., Miao, Z., Wannian Zhang, W. and Sheng, C. (2014). Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole-piperidine side chains. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 82, 490-497.
- [86] Chen, H.J., Jiang, Y.J., Zhang, Y.Q., Jing, Q.W., Liu, N., Wang, Y., Zhang, W.N. and Sheng, C.Q. (2017). New triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole side chains: Design, synthesis and antifungal activity. *Chinese Chemical Letters*, 28, 913-918.
- [87] Xu, K., Huang, L., Xu, Z., Wang, Y., Bai, G., Wu, Q., Wang, X., Yu, S. and Jiang, Y. (2015). Design, synthesis, and antifungal activities of novel triazole derivatives containing the benzyl group. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 1459-1467.
- [88] Wang, W., Wang, S., Liu, Y., Dong, G., Cao, Y., Miao, Z., Yao, J. Zhang, W. and Sheng, C. (2010). Novel conformationally restricted triazole derivatives with potent antifungal activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 6020-6026.
- [89] He, Q.Q., Liu, C.M., Li, K. and Cao, Y.B. (2007). Design, synthesis of novel antifungal triazole derivatives with high activities against *Aspergillus fumigatus*. *Chinese Chemical Letters*, 18, 421-423.
- [90] Sadeghpour, H., Khabnadideh, S., Zomorodyan, K., Pakşir, K., Hoseinpour, K., Cavid, N., Faghih-Mirzaei, E. and Rızai, Z. (2017). Design, Synthesis, and Biological Activity of New Triazole and Nitro-Triazole Derivatives as Antifungal Agents. *Molecules*, 22, 1150.
- [91] Sheng, C., Che, X., Wang, W., Wang, S., Cao, Y., Miao, Z., Yao, J.Z. and Zhang, W. (2013). Design and synthesis of novel antifungal triazole derivatives with good activity and water solubility. *Chinese Chemical Letters*, 24, 303-306.
- [92] Konosu, T., Oida, S., Nakamura, Y., Seki, S., Uchida, T., Somada, A., Mori, M., Kamai, Y., Harasaki, T., Fukuoka, T., Ohya, S., Yasuda, H., Shibayama, T. Noue, S., Nakagawa, A. and Seta, Y. (2001). Synthesis and in vitro antifungal activities of novel triazole antifungal agent cs-758. *Chem. Pharm. Bull*, 49, 1647-1650.

- [93] El-Shahat, M., El-Sofany, W., Süleyman, A.A. and Hasanin, M. (2021). Newly synthesized imidazolotriazole, imidazolotriazine, and imidazole-pyrazole hybrid derivatives as promising antimicrobial agents. *Molecular Structure*, 22, 2855-2860.
- [94] Chauhan, S., Verma, V., Kumar, D. and Kumar, A. (2019). Synthesis, antimicrobial evaluation and docking study of triazole containing triaryl-1H-imidazole. *taylor & Francis Online*, 49, 1427-1435.
- [95] 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)*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 14, 398–405.
- [96] 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. *Antimicrob. Agents Chemother*, 46, 2720–2722.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] Podust, L.M., Poulos, T.L. and Waterman, M.R. (2001). Crystal structure of cytochrome P450 14 α -sterol demethylase (CYP51) from Mycobacterium tuberculosis in complex with azole inhibitors. *Biochemistry*, 98, 3068-3073.
- [101] Schrödinger, L. (2020). New York, NY, USA, 2012. LigPrep. version, 3.

- [102] Release, S. (2020). 2: LigPrep, version 3.8 (2020) Schrödinger. LLC, New York, NY.
- [103] Schrödinger, L. (2020). Glide, version 7.1. Schrödinger, LLC: New York, NY, USA.
- [104] Liu, X., Shi, D., Zhou, S., Liu, H., Liu, H. and Yao, X. (2018). Molecular dynamics simulations and novel drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 13, 23-37.
- [105] Tools, M., Tools, D.I.(2018). Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020, Schrödinger Release 2018-3: Prime.
- [106] Sureshkumar, B., Mary, Y.S., Resmi, K., Suma, S., Armarković, S., Armarković, S.J., Van Alsenoy, C., 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.
- [107] Release, S. (2014). 1: Desmond molecular dynamics system, version 3.7, DE Shaw Research, New York, NY, Maestro-Desmond Interoperability Tools, version, 3.
- [108] 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.
- [109] Hoover, W.G. (1985). Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Physical review A*, 31,695.
- [110] Martyna, G.J., Tobias, D.J. and Klein, M.L. (1994). Constant pressure molecular dynamics algorithms. *The Journal of chemical physics*, 101, 4177-4189.
- [111] 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, 8577-8593.

