

**BAZI 2-SÜBSTİTÜYE-N-[4-(1-METİL-4,5-DİFENİL-1H-İMİDAZOL-2-İL)FENİL]
ASETAMİD TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ ve ANTİKANSER
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI
ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Uzm. Ecz. Yusuf ÖZKAY

Doktora Tezi

**BAZI 2-SÜBSTİTÜYE-N-[4-(1-METİL-4,5-DİFENİL-1H-İMİDAZOL-2-İL)FENİL]
ASETAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ
ve ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Uzm. Ecz. Yusuf ÖZKAY

Doktora Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

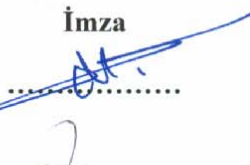
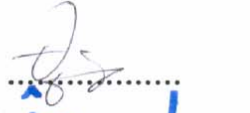


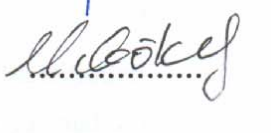
Eskişehir, Ocak 2009

Tez Danışmanı : Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ

Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No.070324).

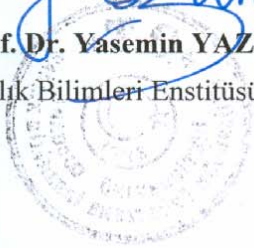
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Yusuf ÖZKAY'ın Bazı 2-Sübstitüye-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil] Asetamid Türevlerinin Sentezleri ve Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması Üzerine Çalışmalar başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki Doktora tezi, 24.02.2009 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Gülhan TURAN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Ümit UÇUCU Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Zerrin İNCESU Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Mehtap GÖKÇE Gazi Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
10.02.2009 tarih ve ...05/5..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof. Dr. Yasemin YAZAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Yusuf ÖZKAY
Doğum tarihi ve yeri : 20.03.1981, Karaman
Uyruğu : T.C
Medeni durumu : Evli
İletişim adresleri
Adres : Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,
ESKİŞEHİR
Tel : (222) 335 05 80 / 3772
Faks : (222) 335 07 50
E-posta : yozkay@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlkokul : Kâzımkarabekir İlkokulu (1992)
Ortaokul : Karaman Anadolu Lisesi (1996)
Lise : Karaman Anadolu Lisesi (1999)
Lisans : Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
(2003)
Yüksek Lisans : Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim
Dalı (2005)
Doktora : Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim
Dalı (2009)
Yabancı dil : İngilizce

Mesleki Deneyim

Kurum : Anadolu Üniversitesi
Birim : Eczacılık Fakültesi
Unvan : Araştırma Görevlisi (2003)

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

Ulusal bilimsel kuruluşlar : Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği
(2007)

Yayınlar

Makaleler :

Özkay, Y., İncesu, Z., Işıkdag, İ., Yeşilkaya, M., Antiproliferative effects of some N-benzilideneanilines. Cell Biochem. Funct., 26, 102-106 (2008)

Poster bildiriler :

1) Özkay, Y., İncesu, Z., Işıkdag, İ., Synthesis and anticancer activity of some dithiocarbamate based bithiazoles, 22nd Federation of Asian Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008), Singapore (2008).

2) Işıkdag, İ., Özkay, Y., İncesu, Z., Studies on the synthesis and antiproliferative activity investigation of 2,2'-(3-methoxyphenyl) and 2,2'-(3-hydroxyphenyl)-1H,1H'-[5,5']-bis-benzimidazoles, International symposium on drug research & development "From chemistry to medicine", Hacattepe University, Lara, Antalya, Turkey(2007).

3) Işıkdag, İ., Demir, Ü., Can, O. D., Özkay, Y., Öztürk, Y., Synthesis and analgesic activity of some benzimidazole derivatives, International symposium on drug research & development "From chemistry to medicine", Hacattepe University, Lara, Antalya, Turkey (2007).

4) Akalın, G., Özkay, Y., İncesu, Z., Işıkdag, İ., Antitumor and calcium mobilisation activities of 1,4-bis(heteroaryl substituted)benzene(BHB), The 15th world congress of pharmacology, Beijing, China (2006).

5) Özkay, Y., Demir, Ü., Can, O. D., Öztürk, Y., Işıkdag, İ., Central nervous system activity of 2-(naphthalen-1-yl)-4,5-dimethyl-(1H)-imidazole(NDI), The 15th world congress of pharmacology, Beijing, China, Acta Pharm. Sinica 27, 89-89 Suppl.(2006).

6) Demir, Ü., Can, O.D., Özkay, Y., Benkli, K., Işıkdag, İ., Öztürk, Y., Analgesic and sedative activity of 2-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-5,6-dichloro-1(H)-benzimidazole (HNDCB), The 15th world congress of pharmacology, Beijing, China, Acta Pharm. Sinica 27, 88-88 Suppl., (2006).

7) Can, O.D., Özkay, Y., Demir, Ü., Işıkdag, İ., Öztürk, Y., Central nervous system activity of 2-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-5,6-dichloro-(1H)-benzimidazole (DPCB), 8th International Symposium on Pharmaceutical Chemistry. Ankara Univ. Pharm. Faculty, Ankara, Turkey (2006).

8) Akalın, G., Özkay, Y., İncesu, Z., Işıkdag, İ., Antitumor and calcium mobilisation activities of 1,4-bis-(4,5-difuran-2-yl-imidazol-2-yl)-benzene (BDFIB) on U20S cells, 8th International Symposium on Pharmaceutical Chemistry. Ankara Univ. Pharm. Faculty, Ankara, Turkey (2006).

9) Özkay, Y., İncesu, Z., Işıkdag, İ., The studies on the synthesis of some disubstituted benzilideneaniline derivatives and their cytotoxic and antiproliferative effects, International symposium on medicinal chemistry

research and development. Hacettepe University MCRD 2005. Kuşadası, Turkey (2005).

10) Özkay, Y., İncesu, Z., Işıkdag, İ., The studies on the synthesis of some mono substituted benzilideneaniline derivatives and their cytotoxic and antiproliferative effects, International symposium on medicinal chemistry research and development. Hacettepe University MCRD 2005. Kuşadası, Turkey (2005).

11) Özkay, Y., Işıkdag, İ., İncesu, Z., Study on the synthesis of some 2-(substitutedphenyl) or 2-(substituted-phenyl)-5-substitue-1H-antra[1,2-d]-imidazole-6,11-dion derivatives and their cytotoxic and antiproliferative effects, International symposium on medicinal chemistry research and development. Hacettepe University MCRD 2005. Kuşadası, Turkey (2005).

12) Kutlu, M., Aydoğan, G., Özkay, Y., Işıkdag, İ., Synthesis and investigation of mutagenic activities of some 9-substituted phenanthrene derivatives. 19th European Workshop on Drug Metabolism. Antalya, Turkey (2004).

13) Kutlu, M., Aydoğan, G., Özkay, Y., Özata, A., Işıkdag, İ., Synthesis and investigation of mutagenic activities of some substituted benzylideneaniline derivatives (I). 19th European Workshop on Drug Metabolism. Antalya, Turkey (2004).

14) Kutlu, M., Aydoğan, G., Özkay, Y., Işıkdag, İ., Özata, A., Synthesis and investigation of mutagenic activities of some substituted benzylideneaniline derivatives (II). 19th European Workshop on Drug Metabolism. Antalya-Turkey (2004).

Bilimsel Etkinlikler

- Ödüller : Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mezuniyet Derecesi, Birincilik Ödülü (2005)
- Projeler : Bazı sübstitüe benzilidenanilin türevlerinin sentezlenmesi ve antiproliferatif etkilerinin araştırılması, AÜBAP No: 040309 (2005)

ÖNSÖZ

Yeni ilaç molekülleri geliştirmeyi amaçlayan Farmasötik Kimya alanında, her geçen gün, ilaç olarak kullanılabilmesi düşünülen birçok bileşiğin tasarımı ve sentezi gerçekleştirilip, çeşitli farmakolojik aktiviteleri araştırılmaktadır. Yeni ve etkili bileşiklere ulaşabilmek amacıyla yürütülen bu doktora tez çalışması, Farmasötik Kimya alanında yüz yılı aşkın süredir güncelliğini koruyan imidazol halka sistemi hakkında bilgiler vermektedir. Ayrıca, imidazol halka sistemini taşıyan ve kanser hücrelerine karşı etkili olabileceği düşünülen, bazı bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi, spektroskopik yöntemler ile yapı tayinleri ve çeşitli biyokimyasal aktivite çalışmaları tez kapsamında yer almaktadır.

Hazırlamış olduğum bu doktora teziyle ilgili bütün çalışmalarım süresince, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sonsuz anlayış ve hoşgörüle destek veren tez danışmanım, Sayın hocam, Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ'a, sentezlediğim bileşiklerin Kütle spektrumlarının alınmasını sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi, Sayın hocam, Prof. Dr. Gülhan TURAN'a ve tez yazımı esnasındaki katkılarından dolayı Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi, Sayın hocam, Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya;

Sentezlediğim bileşiklerin etki testlerini, özveriyle gerçekleştiren Biyokimya Anabilim Dalı başkanı, Sayın hocam, Doç. Dr. Zerrin İNCESU'ya, arkadaşım Araş. Gör. Gülşen AKALIN'a, mutajenite testlerinin gerçekleştirilmesini sağlayan Fen Fakültesi Biyoloji bölümü öğretim elemanlarından Prof. Dr. Ahmet ÖZATA'ya, Yard. Doç. Dr. Filiz Alanyalı'ya, Araş. Gör. Öge ARTAGAN'a ve tez çalışmalarına destek veren, Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma;

Çalışmalarım boyunca sıkıntıya düştüğüm her an yanımda olan, bana sonsuz sabır gösteren ve güven aşılayan sevgili eşim, Araş. Gör. Ümide DEMİR ÖZKAY'a, onun ailesine, yardım ve yakın ilgileriyle her zaman yanımda olan sevgili abim Yard. Doç. Dr. Nafiz Öncü CAN'a, ablam Yard. Doç. Dr. Özgür Devrim CAN'a, bütün eğitim hayatım boyunca, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sonsuz anlayış ile daima yanımda olan sevgili babam, Ayhan ÖZKAY'a, annem Muazzez ÖZKAY'a ve kardeşim Zafer ÖZKAY'a;

Desteklerinden dolayı Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

“Hazırladığım bu doktora tezini, doğumundan sonra gerek kendisi, gerek eşim ve benim için, son derece üzüntü dolu ve can yakıcı bir aylık yaşam mücadelesi sonrasında aramıza katılan, yaşamımıza renk ve heyecan getiren, biricik oğlum Abdullah Yiğit ÖZKAY'a atfediyorum.”

BAZI 2-SÜBSTİTÜYE-N-[4-(1-METİL-4,5-DİFENİL-1H-İMİDAZOL-2-İL)FENİL] ASETAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ ve ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

ÖZET

Kanser, belirli bir etyopatolojiye sahip olmadan vücudun çeşitli organlarında ve sistemlerinde ortaya çıkabilen progresif bir hastalıktır. Cerrahi ve radyoterapi gibi yöntemlerin yanı sıra, kanser tedavisi için tercih edilen bir başka etkili yol da kemoterapötik ajanların kullanımındır. Bu nedenle, çeşitli kanser türleri üzerine etkinlik gösterme olasılığı bulunan, yeni kemoterapötik ajanlar geliştirmek için çalışmalar hala devam etmektedir.

İmidazol, birçok ilacın kimyasal yapısında yer alan önemli bir heterosiklik halkadır. Kanser kemoterapisinde kullanılan bazı ilaçların bu halka sistemini taşıdığı bilinmektedir. Literatürde ana yapı olarak imidazol taşıyan bileşiklerin sentezlenmesine ve antikanser aktivitelerinin incelenmesine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Medisinal kimya alanında, piperazin, benzazol (benzoksazol ve benzotiyazol), ve azol (tetrazol, trizol, tiyadiazol ve tiyazolin) halka sistemleri de, yeni kemoterapötik ajanlar geliştirme amacıyla, sıklıkla çalışmalara konu edilen bazı diğer heterosiklik yapılarıdır.

Bu noktadan hareketle, bu çalışmada, imidazol halka sistemi, temel yapı olarak belirlenmiş ve çeşitli kimyasal reaksiyonlar yoluyla, piperazin, benzazol ve azol halka sistemlerini taşıyacak biçimde türevlendirilmiştir. Böylece antikanser aktiviteden sorumlu olabileceği tahmin edilen iki farklı farmakofor grubu aynı molekülde içeren on sekiz adet yeni kimyasal bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, infrared (IR), nükleer magnetik rezonans (NMR) ve kütle spektroskopisi verileri ile kanıtlanmıştır.

Antikanser aktivite ile kimyasal yapı arasındaki ilişkiyi tespit etmek için, bileşiklerin bazı fizikokimyasal parametreleri değerlendirilmiş ve elde edilen değerler kantitatif yapı etki ilişkileri (KYEİ) analizlerinde kullanılmıştır.

Antikanser etki testleri, kolon (HT-29) ve meme (MCF-7) kanser hücre tipleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Test bileşikleri, HT-29 hücreleri üzerinde MCF-7 hücrelerine göre daha yüksek aktivite göstermiştir. Seri içerisinde B₆ ve B₇ bileşikleri en etkili bileşikler olarak tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin genotoksiteleri hakkında bilgi edinmek amacıyla mutajenite testi gerçekleştirilmiş ve mutajen olmadıkları saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: kanser, imidazol, azol, benzazol, piperazin, KYEİ

**STUDIES ON THE SYNTHESIS and ANTICANCER ACTIVITY
INVESTIGATION OF SOME 2-SUBSTITUED-N-[4-(1-METHYL-4,5-
DIPHENYL-1H-IMIDAZOLE-2-YL)PHENYL] ACETAMIDE
DERIVATIVES**

ABSTRACT

Cancer is a progressive disease which can occur in different organs and systems of body having no certain ethiopathology. Besides the methods such as surgery and radiotherapy, another effective way that preferred for the treatment of cancer is the use of chemotherapeutic agents. Thus, the studies are still being carried on to develop new chemotherapeutic agents which are probable to indicate activity on various cancer types.

Imidazole is an important heterocyclic ring participating in chemical structure of numerous drugs. It's known that some drugs being used in cancer chemotherapy carries this ring system. There are lots of studies in literature aimed to synthesis and investigation of anticancer activities of mainly imidazole containing compounds.

In medicinal chemistry field, piperazine, benzazole (benzoxazole, benzothiazole) and azole (tetrazole, triazole, thiadiazole and thiazoline) ring systems are some of the other moieties that often subjected to studies to develop new chemotherapeutic agents.

From this point, imidazole ring system was determined as the main structure and it was derived to carry azole, benzazole and piperazine ring systems via various chemical reactions, in this study. Thus, seventeen novel compounds were synthesized, containing two different pharmacophore groups on the same molecule which are estimated to be responsible of the anticancer activity. The structures of obtained compounds were confirmed by the spectroscopic data of infrared (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) and mass spectroscopy.

To establish the relationship between anticancer activity and chemical structure, some physicochemical parameters of the compounds were evaluated and the calculated values were used in quantitative structure activity relationships (QSAR) analysis.

Anticancer activity tests were performed on colon (HT-29) and breast (MCF-7) carcinoma cell types. Test compounds, showed greater activity on HT-29 cells than MCF-7 cells. Compounds B₆ and B₇ were determined as the most effective compounds in the series. In order to obtain knowledge about genotoxicity of these compounds, mutagenity test was performed and it was determined that the compounds were nonmutagen.

Key Words: cancer, imidazole, azole, benzazole, piperazine, QSAR

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	6
İmidazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler	6
2,4,5-Tri ve 1,2,4,5-Tetrasüstitüye-1H-İmidazoller ile İlgili Sentez Çalışmaları	7
Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İmidazol Türevleri	12
Fizikokimyasal Parametreler	18
<i>Hidrofobik parametreler</i>	18
<i>Partisyon katsayısı</i>	18
<i>Hidrofobik süstitüyent katsayısı</i>	20
<i>Kromatografik dağılım sabitesi</i>	20
<i>Sterik parametreler</i>	20
<i>Molar refraktivite</i>	20
<i>Moleküler konnektivite indeksi</i>	21
<i>Elektronik parametreler</i>	22
<i>Elektronik süstitüyent katsayısı</i>	22
<i>İyonizasyon sabitesi</i>	23
GEREÇLER	24
Kullanılan Maddeler	24
Kullanılan Cihazlar	26
YÖNTEMLER	27
Sentez Çalışmaları	27
<i>Benzoin kondensasyonu (Yöntem A)</i>	27

<i>Benzil eldesi (Yöntem B)</i>	27
<i>2-(4-Nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol eldesi (Yöntem C)</i>	27
<i>1-Metil-2-(4-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol eldesi (Yöntem D)</i>	27
<i>1-Metil-2-(4-aminofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol eldesi (Yöntem E)</i>	28
<i>2-Kloro-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid eldesi (Yöntem F)</i>	28
<i>5-Metil-2-merkaptobenzoksazol ve 5-Kloro-2-merkaptobenzoksazol eldesi (Yöntem G)</i>	29
<i>2-Süstitüye-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem H)</i>	29
<i>2-(4-Süstitüyepiperazin-1-il)-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem I)</i>	30
İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması	30
Erime Noktalarının Tespiti	30
R_t Değerlerinin Saptanması	31
Kütle Spektrumlarının Alınması	31
¹H NMR Spektrumlarının Alınması	31
IR Spektrumlarının Alınması	31
Hücre Kültürlerinin Hazırlanması	31
Sitotoksite (MTT) deneyi	31
Hücre Çoğalma Deneyi	31
Apoptotik DNA'nın Belirlenmesi	32
Mutajenite Testi	32
BULGULAR ve TARTIŞMA	33
Sentez Çalışmaları	33
<i>Benzoin</i>	33
<i>Benzil</i>	33
<i>2-(4-Nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol</i>	33
<i>1-Metil-2-(4-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol</i>	34
<i>1-Metil-2-(4-aminofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol</i>	35
<i>2-Kloro-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid (Bileşik A)</i>	35
<i>5-Metil-2-merkaptobenzoksazol</i>	39
<i>5-Kloro-2-merkaptobenzoksazol</i>	39

<i>2-(Benzoksazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₁)</i>	39
<i>2-(5-Metil-benzoksazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₂)</i>	43
<i>2-(5-Kloro-benzoksazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₃)</i>	46
<i>2-(Benzotiyazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₄)</i>	49
<i>2-(4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₅)</i>	52
<i>2-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₆)</i>	55
<i>2-(5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₇)</i>	58
<i>2-(Tiyazolin-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₈)</i>	61
<i>2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₉)</i>	64
<i>2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₁)</i>	67
<i>2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₂)</i>	70
<i>2-[4-(2-Dimetilaminoetil)piperazin-1-il]-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₃)</i>	73
<i>2-(4-Fenilpiperazin-1-il)-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₄)</i>	76
<i>2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₅)</i>	79
<i>2-[4-(4-Metoksibenzil)piperazin-1-il]-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₆)</i>	82
<i>2-[4-(4-Metilbenzil)piperazin-1-il]-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₇)</i>	85
<i>2-[4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il]-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₈)</i>	88
Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	91
<i>IR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	91
<i>NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	92
<i>Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	94
Antikanser Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	95

<i>MTT deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi</i>	95
<i>Hücre çoğalma deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi</i>	105
<i>Apoptotik DNA sonuçlarının değerlendirilmesi</i>	110
Mutajenite Sonuçlarının Değerlendirilmesi	111
Fizikokimyasal Parametrelerin Hesaplanması	113
KYEİ Analizleri	117
SONUÇ ve ÖNERİLER	121
KAYNAKLAR	122

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ŞEKİL ADI	SAYFA	
Şekil 1	Antikanser Etkili Bazı İmidazol Türevleri	2
Şekil 2	Antikanser Etkili Bazı Benzazol, Azol ve Piperazin Türevleri	3
Şekil 3	Elde Edilmesi Planlanan Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması	4
Şekil 4	Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri	5
Şekil 5	İmidazol ve Lofin Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları	6
Şekil 6	İmidazol Halkasının Numaralandırılması	6
Şekil 7	İmidazol Halkasının Totomerik Formları	6
Şekil 8	İmidazol Halkasının Aromatikliğini Gösteren Rezonans Halleri	7
Şekil 9	Mikrodalga Işıması Altında ve Katalizör Varlığında 2,4,5-Tri veya 1,2,4,5-Tetrasüstitüye İmidazol Eldesi	8
Şekil 10	2,4-Disüstitüye-5-Kloro İmidazol Türevlerinin Eldesi	8
Şekil 11	1-Benzil-2-İsopropil-4,5-Difenil-1H-İmidazol	9
Şekil 12	1-Etil-2,4-Difenil-5-(4-Metilfenil)-1H-İmidazol Eldesi	10
Şekil 13	1-Benzil-2,4,5-Trifenil-1H-İmidazol Eldesi	10
Şekil 14	1-(2-Naftil)-2,4,5-Trifenil-1H-İmidazol Eldesi	11
Şekil 15	1-Benzil-2-(4-Metilfenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi	11
Şekil 16	4-Aminoimidazol-5-Sülfon ve 4-Nitroimidazol-5-Sülfon Türevleri	12
Şekil 17	4-Metiltriazeno-İmidazol-5-Karboksamid	12
Şekil 18	4-(3,3-Dimetil-1-Triazeno)İmidazol-5-Karboksamid ve 4-[3,3-Bis(2-Kloroetil)-1-Triazeno]İmidazol-5-Karboksamid	13
Şekil 19	1-(2,3,4,5-Tetrahidro-3,4-Diasetiloksi-5-Asetiloksimetil-Furan-2-il)-4-(3,3-Dimetil-1-Triazeno)İmidazol-5-Karboksamid	13
Şekil 20	α -(1-Aziridinimetil)-2-Nitro-1H-İmidazo-1-Etanol (RSU 1069)	13
Şekil 21	1-Metil-2-Metiltiyo-4,5-Bis(Karbamoiloksimetil)-İmidazol	14

Şekil 22	4-Süstitüye-[N-(2-Dimetilamino)Etil]-1-Metil-İmidazol-2-Karboksamid Türevleri	14
Şekil 23	4-(5-[[1-(3-Klorobenzil)-2-Oksopirolidin-3-il-Amino]Metil]İmidazol-1-il-Metil) Benzonitril	14
Şekil 24	3-Fenetinil-4-[(4-Siyanofenil)-(3-Metil-3H-İmidazol-4-il)Metoksimetil]Benzonitril	15
Şekil 25	A315493 ve A313326 Kodlu İmidazol Bileşikleri	15
Şekil 26	2-[[5-(3,4-Diklorofenilkarbamoil)-1H-İmidazol-4-Karbonil]Amino]Propionik Asit Tert-Butil Esteri	15
Şekil 27	Antikanser Etkili 1,2,4-Trisüstitüye İmidazol Bileşikleri	16
Şekil 28	Tipifarnib Benzeri İmidazol Bileşikleri	17
Şekil 29	(I) BMS-536924, (II) 1-[(6-Metoksibenzofuran-2-il)(4-Metoksifenilmetil)-1H-İmidazol	17
Şekil 30	1-[(6-Metoksibenzofuran-2-il)(4-Metoksifenilmetil)-1H-İmidazol	18
Şekil 31	N-[4-(2,4-Dimetil-1H-İmidazol-1-il)Tiyazol-2-il]-4-Bromofenilamin	18
Şekil 32	3-Alliltiyo-6-(1H-İmidazol-1-il)-Pridazin	18
Şekil 33	Benzoin Kondensasyonu için Reaksiyon Denklemi	27
Şekil 34	Benzil Eldesi için Reaksiyon Denklemi	27
Şekil 35	2-(4-Nitrofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Reaksiyon Denklemi	27
Şekil 36	1-Metil-2-(4-Nitrofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Reaksiyon Denklemi	28
Şekil 37	1-Metil-2-(4-Aminofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Reaksiyon Denklemi	28
Şekil 38	2-Kloro-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil]Asetamid Eldesi için Reaksiyon Denklemi	28
Şekil 39	5-Metil-2-Merkaptobenzoksazol ve 5-Kloro-2-Merkaptobenzoksazol Eldesi için Reaksiyon Denklemi	29
Şekil 40	2-Süstitüye-Sülfonil-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil]Asetamid Türevleri için Reaksiyon Denklemi	29
Şekil 41	2-(4-Süstitüyepiperazin-1-il)-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil] Asetamid Türevleri için Reaksiyon Denklemi	30
Şekil 42	Benzoin Kondensasyonu için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	33

Şekil 43	Benzil Sentezi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	33
Şekil 44	2-(4-Nitrofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	34
Şekil 45	1-Metil-2-(4-Nitrofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	35
Şekil 46	1-Metil-2-(4-Aminofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	35
Şekil 47	2-Kloro-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil]Asetamid Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	36
Şekil 48	Bileşik A'ya ait IR Spektrumu	36
Şekil 49	Bileşik A'ya ait ¹ H-NMR Spektrumu	37
Şekil 50	Bileşik A'ya ait Kütle Spektrumu	38
Şekil 51	5-Metil-2-Merkaptobenzoksazol ve 5-Kloro-2-Merkaptobenzoksazol Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	39
Şekil 52	Bileşik B ₁ 'e ait IR Spektrumu	40
Şekil 53	Bileşik B ₁ 'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	41
Şekil 54	Bileşik B ₁ 'e ait Kütle Spektrumu	42
Şekil 55	Bileşik B ₂ 'ye ait IR Spektrumu	43
Şekil 56	Bileşik B ₂ 'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	44
Şekil 57	Bileşik B ₂ 'ye ait Kütle Spektrumu	45
Şekil 58	Bileşik B ₃ 'e ait IR Spektrumu	46
Şekil 59	Bileşik B ₃ 'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	47
Şekil 60	Bileşik B ₃ 'e ait Kütle Spektrumu	48
Şekil 61	Bileşik B ₄ 'e ait IR Spektrumu	49
Şekil 62	Bileşik B ₄ 'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	50
Şekil 63	Bileşik B ₄ 'e ait Kütle Spektrumu	51
Şekil 64	Bileşik B ₅ 'e ait IR Spektrumu	52
Şekil 65	Bileşik B ₅ 'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	53
Şekil 66	Bileşik B ₅ 'e ait Kütle spektrumu	54
Şekil 67	Bileşik B ₆ 'ya ait IR Spektrumu	55
Şekil 68	Bileşik B ₆ 'ya ait ¹ H-NMR Spektrumu	56
Şekil 69	Bileşik B ₆ 'ya ait Kütle spektrumu	57
Şekil 70	Bileşik B ₇ 'ye ait IR Spektrumu	58
Şekil 71	Bileşik B ₇ 'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	59

Şekil 72	Bileşik B ₇ 'ye ait Kütle Spektrumu	60
Şekil 73	Bileşik B ₈ 'e ait IR Spektrumu	61
Şekil 74	Bileşik B ₈ 'e ait ¹ H-NMR spektrumu	62
Şekil 75	Bileşik B ₈ 'e ait kütle spektrumu	63
Şekil 76	Bileşik B ₉ 'a ait IR Spektrumu	64
Şekil 77	Bileşik B ₉ 'a ait ¹ H-NMR Spektrumu	65
Şekil 78	Bileşik B ₉ 'a ait Kütle Spektrumu	66
Şekil 79	Bileşik C ₁ 'e ait IR Spektrumu	67
Şekil 80	Bileşik C ₁ 'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	68
Şekil 81	Bileşik C ₁ 'e ait Kütle Spektrumu	69
Şekil 82	Bileşik C ₂ 'ye ait IR Spektrumu	70
Şekil 83	Bileşik C ₂ 'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	71
Şekil 84	Bileşik C ₂ 'ye ait Kütle spektrumu	72
Şekil 85	Bileşik C ₃ 'e ait IR Spektrumu	73
Şekil 86	Bileşik C ₃ 'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	74
Şekil 87	Bileşik C ₃ 'e ait Kütle Spektrumu	75
Şekil 88	Bileşik C ₄ 'e ait IR Spektrumu	76
Şekil 89	Bileşik C ₄ 'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	77
Şekil 90	Bileşik C ₄ 'e ait Kütle Spektrumu	78
Şekil 91	Bileşik C ₅ 'e ait IR Spektrumu	78
Şekil 92	Bileşik C ₅ 'a ait ¹ H-NMR Spektrumu	80
Şekil 93	Bileşik C ₅ 'e ait Kütle spektrumu	81
Şekil 94	Bileşik C ₆ 'ya ait IR Spektrumu	82
Şekil 95	Bileşik C ₆ 'ya ait ¹ H-NMR Spektrumu	83
Şekil 96	Bileşik C ₆ 'ya ait Kütle spektrumu	84
Şekil 97	Bileşik C ₇ 'ye ait IR Spektrumu	85
Şekil 98	Bileşik C ₇ 'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	86
Şekil 99	Bileşik C ₇ 'ye ait Kütle Spektrumu	87
Şekil 100	Bileşik C ₈ 'e ait IR Spektrumu	88
Şekil 101	Bileşik C ₈ 'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	89
Şekil 102	Bileşik C ₈ 'e ait Kütle spektrumu	90
Şekil 103	2-Süstitüye-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil]Asetamid Türevlerinin Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	91

Şekil 104	Bileşik A'nın HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	95
Şekil 105	Bileşik B ₁ 'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	96
Şekil 106	Bileşik B ₂ 'nin HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	96
Şekil 107	Bileşik B ₃ 'ün HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	97
Şekil 108	Bileşik B ₄ 'ün HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	97
Şekil 109	Bileşik B ₅ 'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	98
Şekil 110	Bileşik B ₆ 'nın HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	99
Şekil 111	Bileşik B ₇ 'nin HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	99
Şekil 112	Bileşik B ₈ 'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	100
Şekil 113	Bileşik B ₉ 'un HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	100
Şekil 114	Bileşik C ₁ 'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	101
Şekil 115	Bileşik C ₂ 'nin HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	101
Şekil 116	Bileşik C ₃ 'ün HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	102
Şekil 117	Bileşik C ₄ 'ün HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	102
Şekil 118	Bileşik C ₅ 'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	103
Şekil 119	Bileşik C ₆ 'nın HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	103
Şekil 120	Bileşik C ₇ 'nin HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	104
Şekil 121	Bileşik C ₈ 'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	104
Şekil 122	Bileşik B ₁ 'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi	106

Şekil 123	Bileşik B ₅ 'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi	107
Şekil 124	Bileşik B ₆ 'nın HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi	107
Şekil 125	Bileşik B ₇ 'nin HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi	108
Şekil 126	Bileşik C ₄ 'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi	109
Şekil 127	Bileşik C ₈ 'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi	109
Şekil 128	Bileşiklerin HT-29 Hücre Genomik DNA'sı Üzerindeki Etkileri	111
Şekil 129	Bileşik B ₆ 'nın TA 98 ve TA 100 Bakteri Suşları için Mutajenitesinin Ames/Salmonella Testi ile Belirlenmesi	112
Şekil 130	Bileşik B ₇ 'nin TA 98 ve TA 100 Bakteri Suşları için Mutajenitesinin Ames/Salmonella Testi ile Belirlenmesi	112

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ÇİZELGE ADI	SAYFA
Çizelge 1 Bazı Sübstitüentlerin Log P Değerleri	19
Çizelge 2 Bazı Bağların “Molar Refraksiyon” Değerleri	21
Çizelge 3 Atomik ve Yapısal Parakor Sabiteleri	21
Çizelge 4 Bazı Atomlar için Valans Delta Değerleri	22
Çizelge 5 Sentez Ürünlerine ait Hesaplanmış Hidrofobik Parametre Değerleri	115
Çizelge 6 Sentez Ürünlerine ait Hesaplanmış Sterik Parametre Değerleri	116
Çizelge 7 KYEİ Analizlerinde Kullanılan IC ₅₀ ve Bilgisayar Programlarında Hesaplanmış Bazı Sanal Fizikokimyasal Parametre Değerleri	117
Çizelge 8 KYEİ Eşitliğinin DF Değerine Bağlı Olarak p > % 95 Olasılık Limitleri İçerisinde Belirlenen F Değerleri	120

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

BrdU	: Bromodeoksiüridin
DF	: Serbestlik derecesi
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	: Dötoryodimetilsülfoksit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
E.n	: Erime noktası
<i>f</i>	: Fragment sabitesi
F	: Fisher testi değeri
IC ₅₀	: % 50 İnhibisyon konsantrasyonu
IR	: Kırmızı ötesi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
¹ H NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans
HT-29	: İnsan kolon karsinoma hücreleri
KBr	: Potasyum bromür
KYEİ	: Kantitatif yapı-etki ilişkileri
log 1/C	: Biyolojik etki
log P	: Partisyon katsayısının logaritması
m/e	: Kütle/yük
M _c	: Sihirli sabite
MCF-7	: İnsan meme karsinoma hücreleri
MCI	: Moleküler konnektivite indeksi
MR	: Molar refraktivite
MTT boyası	: (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenilltetrazolyum bromür)
n	: Kırılma indisi
P	: Partisyon katsayısı
π	: Hidrofobik süstitüent katsayısı
PBS	: Fosfat tuz tamponu
pKa	: İyonizasyon sabitesi
Pr	: Parakor
r	: Korelasyon katsayısı
R _f	: Tutunma faktörü

R_M : Kromatografik dağılım sabitesi
 R_t : Tutunma zamanı
 σ : Elektronik süstitüent katsayısı

GİRİŞ ve AMAC

Kanser, evreleriyle aşılması oldukça güç olan bir hastalıktır ve her yıl birçok insan bu hastalık nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Kanser tek bir hastalık olmayıp vücudun değişik organ ve sistemlerini etkileyen bir grup rahatsızlık olarak tanımlanabilir. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm oranı açısından ikinci sırada gelmesine karşın, kanser kaynaklı ölüm oranları her geçen gün artmaktadır (Gupta, 1994).

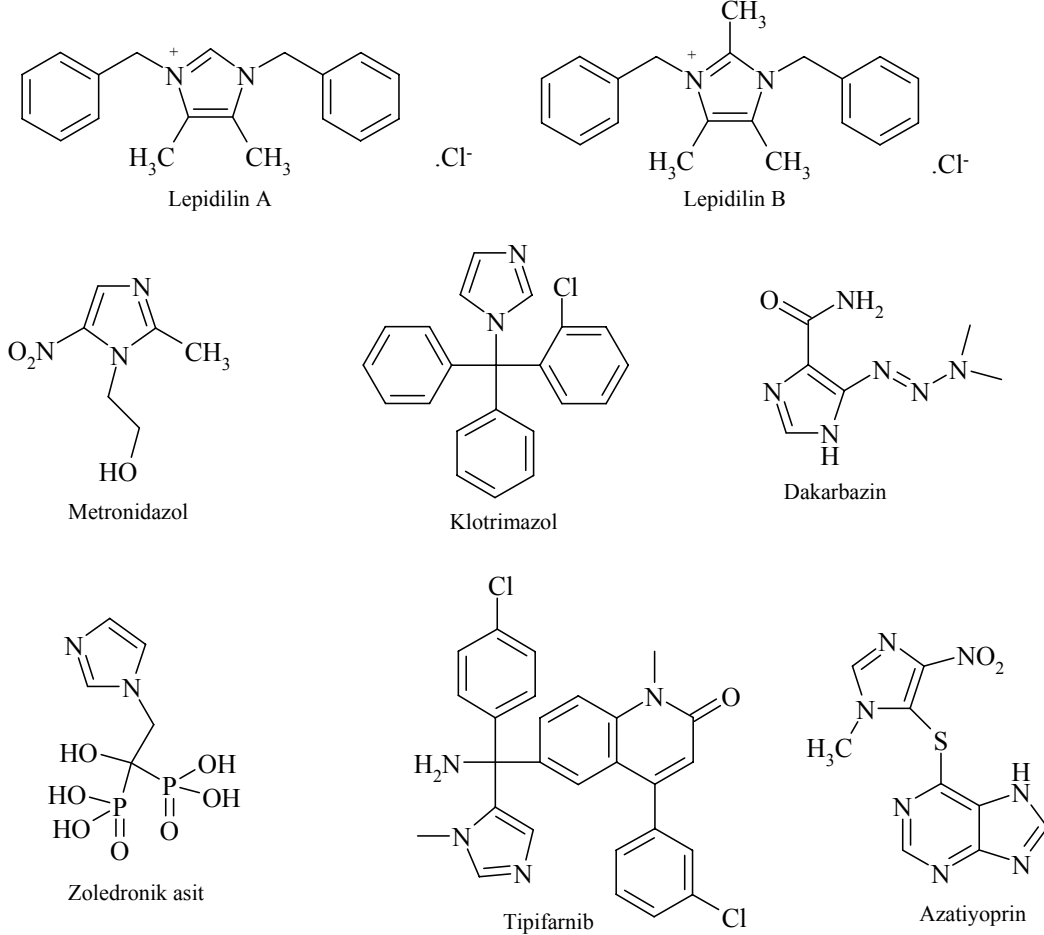
Hüresel davranışların değişimi sonucu meydana gelen bu hastalığın temelini oluşturan asıl neden, hücrelerin genetik bilgilerinin değişmesidir. Bu değişim sonucu hücreler kontrol edilemeyen bir biçimde malign tümörleri oluşturmak üzere çoğalırlar. Malign tümörler çok çabuk üremeye yatkın hücreler olup anormal büyümeleri ile normal doku ve organlara zarar verirler. Normal hücreler kromozomlarının eşleşmesi sonucu büyümelerini hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamda duyarlı bir biçimde sürdürürken, kanserli hücreler genellikle kromozomlarda meydana gelen bir bozukluk sonucu anormal olarak hızlı bir şekilde büyürler (Karp, 1996).

Medisinal Kimyacılar için günümüzde kanser kemoterapisi önemli bir araştırma alanıdır (Johnson ve ark., 1997), bu yüzden de yeni kematerapötik bileşiklere duyulan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır (Pors ve ark., 2005).

Heterosiklik bileşikler, değişik fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikte olan zengin kaynaklardır (Balaban ve ark., 2004). Medisinal Kimyada, biyolojik olarak aktif ajanların tasarlanmasında, ana yapı olarak sıklıkla kullanılırlar (Neochoritis ve ark., 2008). Bir heterosiklik bileşik olan imidazol, biyolojik olarak aktif olan bir çok kimyasal yapıda bulunur (Blakeney ve ark., 2007). İmidazol halkası, ilaç tasarlamada aktiviteden sorumlu temel yapı olarak düşünülür ve türevlendirilir (Xu ve ark., 2006).

Yüzyılı aşkın süredir imidazol bileşikleri; kimyasal reaksiyonları ve biyokimyasal özellikleri açısından oldukça geniş ilgi kaynağı olmuştur. Bu nedenle günümüzde hala imidazollerle ilgili araştırmalar devam etmektedir. İmidazol yapısı taşıyan bileşiklerin biyolojik ve farmasötik önemleri vardır (Claiborne ve ark., 1998). Lepidilin A ve B gibi büyük gruplar taşıyan imidazoller birçok insan kanser hücre tipine karşı mikromolar düzeyde sitotoksiste gösterir (Cui ve ark., 2003). Metronidazol (Trujillo ve ark., 1989), Klotrimazol (Zancan ve ark., 2007), Dakarbazin (Fazeny-Dörner ve ark., 2003), Zoledronik asit (Kotteas ve ark., 2008), Tipifarnib (Haluska ve ark., 2002; Perez-Ruixo ve ark., 2006) ve Azatiyoprin (Krezel, 1998) diğer antikanser etkili imidazol bileşikleridir. Bunlara ilave olarak, amino asit Histidin (Mohammed ve ark., 2007), hipnotik ajan Etomidat (Frenkel ve ark., 1998), antiülseratif ajan Simetidin (Uchida ve Kawakishi, 1990), sedatif, anestezik ve analjezik etkili Detomidin (Zager, 1984) ve Medetomidin (Sinclair, 2003), fungusid etkili Ketokonazol, İtrakonazol, Tiyokonazol, Sertakonazol, Ekonazol, Klotrimazol, Flukonazol, İsokonazol, Mikonazol, Sulkanazol, Krokonazol, Butokonazol, Omokonazol ve Oksikonazol (Fromtling, 1998; Carrillo-Munoz ve ark., 2004), antihipertansif Losartan, Eprosartan ve Olmesartan (Greathouse, 2002), antispazmodik İmidafenasin (Miyachi ve ark., 1999), antiprotozoal Metronidazol, Tinidazol, Seknidazol ve Omidazol (Mata-Cárdenas ve ark., 2008), nootropik Nizofenon, Glokom

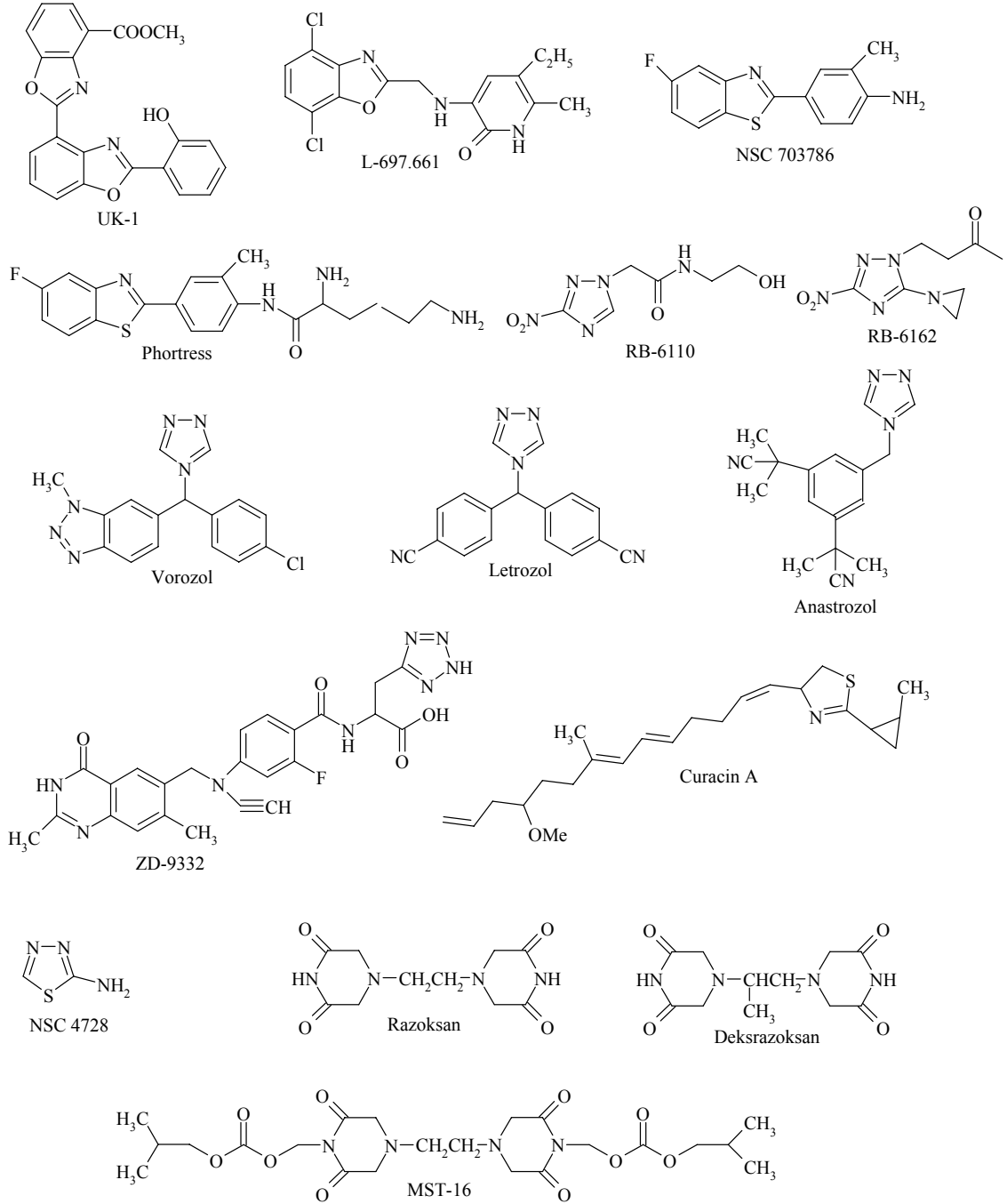
tedavisinde kullanılan Pilokarpin (Norell ve Granström, 1980), antiagregatör Trifenagrel ve Ozagrel (Geiger, 2005), Alzheimer tedavisinde kullanılan Siproksifan (Witkin ve Nelson, 2004) ve antiemetik etkili Ondansetron (Ramsook ve ark., 2002) imidazol türevi bileşiklerdir.



Şekil 1. Antikanser Etkili Bazı İmidazol Türevleri

İmidazol türevlerinin yanı sıra benzazol (benzotiyazol ve benzoksazol), azol (tiyazolin, triazol, tetrazol, tiyadiazol) ve piperazin halka sistemlerini taşıyan bileşiklerden bazıları kanser tedavisinde kullanılmakta, bazıları ise klinik deneme aşamasındadır. UK-1 (Kumar ve ark., 2002; Huang ve ark., 2006) ve L-697.661 (Rida ve ark., 2005), benzoksazol halka sistemi taşıyan ve klinik araştırmaları devam eden bileşiklerdir. Antikanser etkili ilaç olarak kullanılan Phortress (NSC 710305) ve bu ilacın klinik deneme aşamasında olan analogu NSC 703786 (Hose ve ark., 2003; Brantley ve ark., 2004), benzotiyazol türevi bileşiklerdir. Geçmişte antikanser kullanımları olan RB-6110 ve RB-6162 (Mckenna ve ark., 1988) ile halen antineoplastik ajan olarak kullanılan Vorozol, Letrozol ve Anastrozol (Al-Masoidi ve ark., 2006; Sztanke ve ark., 2008), 1,2,4-triazol yapısı taşımaktadır. Antikanser ajan ZD9331 (Jackman ve ark., 1997), yapısında tetrazol halkası bulundurmaktadır. NSC 4728, 1,3,4-tiyadiazol yapısında antitümöral bir ajandır (Nelson ve ark., 1977). *Lyngbya majuscula*, bakterisinden elde edilen sitotoksik ajan Curacin A (Martin ve ark., 1999) tiyazolin halkası taşımaktadır. Son olarak antikanser ajanlar Razoksan (ICRF-154), Dekszazoksan (ICRF-187) ve MST-16,

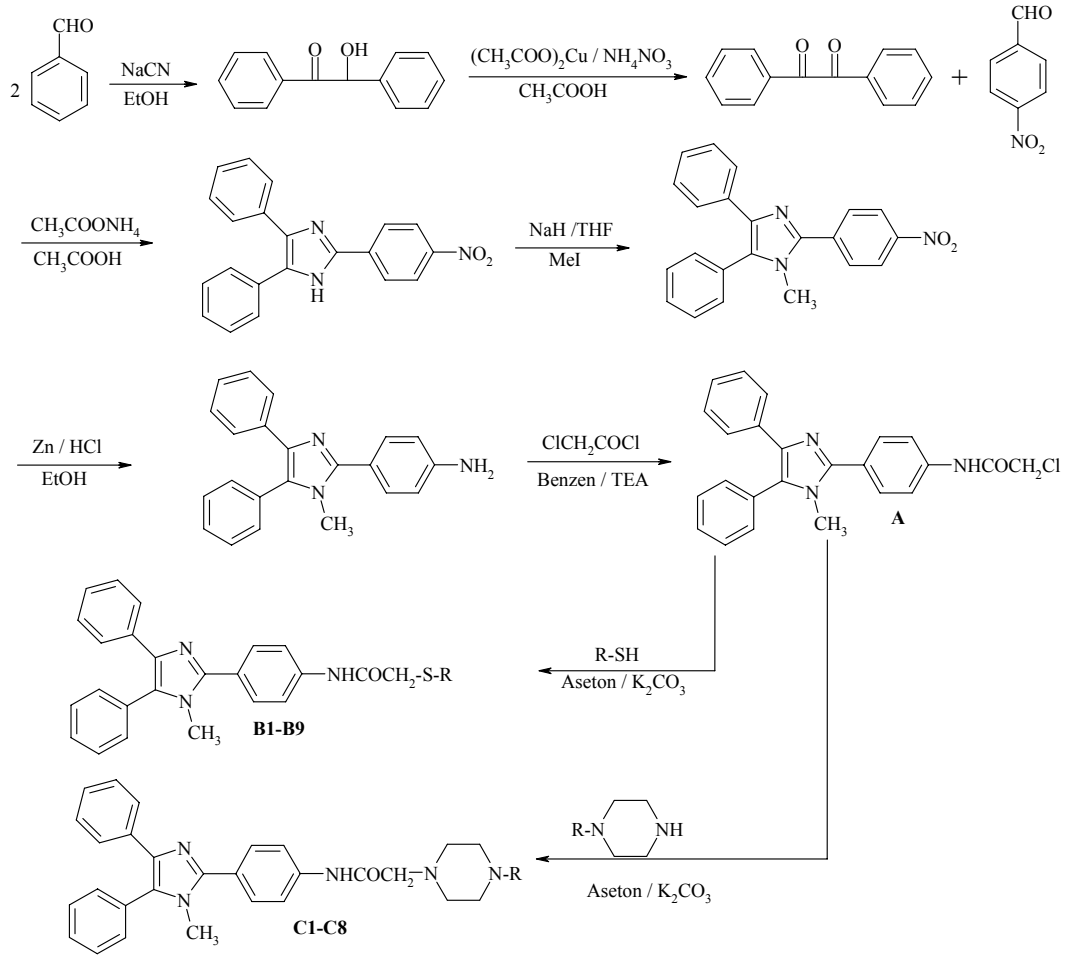
piperezin halka sistemi taşıyan bileşiklerdir (Brian ve ark., 1997; Yoshida ve ark., 1999).



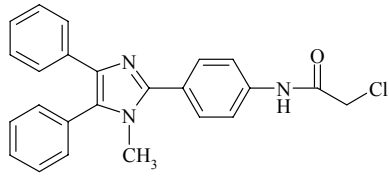
Şekil 2. Antikanser Etkili Bazı Benzazol, Azol ve Piperazin Türevleri

Yukarıda bahsedilen bütün heterosiklik yapılar ve sahip oldukları potansiyel antikanser aktiviteler dikkate alınarak, bu doktora tez çalışmasında imidazol halka sistemi, temel yapı olarak belirlenmiş ve çeşitli kimyasal reaksiyonlar sonucu azol, benzazol ve piperazin halka sistemlerini taşıyacak biçimde türevlendirilmiştir. Böylece antikanser aktiviteden sorumlu olabileceği tahmin edilen iki farklı farmakofor grubu aynı yapıda barındıran, on sekiz adet yeni kimyasal bileşik sentezlenmiştir.

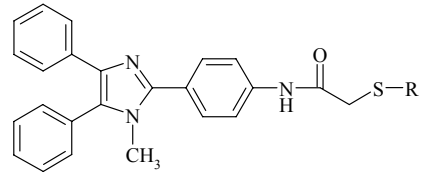
Olası antikanser aktiviteden sorumlu yapıların belirlenmesi adına, bileşikler iki farklı temel grup oluşturacak şekilde tasarlanarak sentezlenmiştir. Bu gruplar azol ve benzazol halkaları taşıyan birinci grup (Bileşik B₁-B₉) ve piperazin türevleri taşıyan ikinci grup (Bileşik C₁-C₈) şeklinde sınıflandırılabilir. Kimyasal yapı-antikanser aktivite ilişkisinin belirlenebilmesi ve antikanser aktivite potansiyelleri açısından karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla bahsedilen her iki grubun sentezinde de kullanılan ve literatüre kayıtlı olmayan 2-Kloro-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid bileşiği de (Bileşik A) aktivite çalışmalarına dahil edilmiştir.



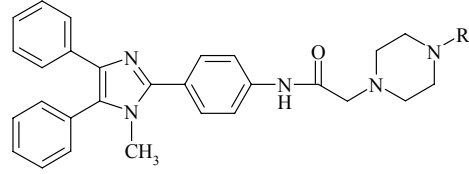
Şekil 3. Elde Edilmesi Planlanan Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması



Bileşik A



Bileşik B₁-B₉



Bileşik C₁-C₈

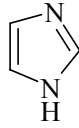
Bileşik	R	Bileşik	R
B ₁		C ₁	-CH ₃
B ₂		C ₂	-CH ₂ CH ₃
B ₃		C ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
B ₄		C ₄	
B ₅		C ₅	
B ₆		C ₆	
B ₇		C ₇	
B ₈		C ₈	
B ₉			

Şekil 4. Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri

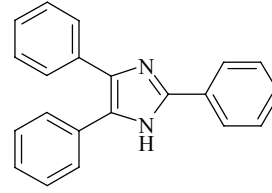
KAYNAK BİLGİSİ

İmidazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

Glioksalin, 1,3-diazol, iminazol, miazol, piro[b]monazol, 1,3-diaza-2,4-siklopentadien gibi isimler ile de anılan imidazol, beş üyeli heterosiklik bir halkadır (Meriç, 1997). İmidazol halka sistemi, ilk kez 1858 yılında Alman bilim adamı Heinrich Debus tarafından, glioksal, formaldehit ve amonyak kullanılarak sentezlenmiştir (Debus, 1858) ancak literatüre kayıtlı ilk imidazol bileşiği 1845 yılında Fransız bilim adamı Auguste Laurent tarafından sentezlenen ve 2,4,5-Trifenil-1H-imidazol olarak da bilinen Lofindir (Brown, 1998).



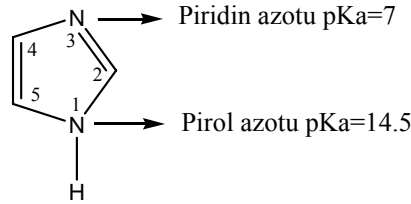
İmidazol



Lofin

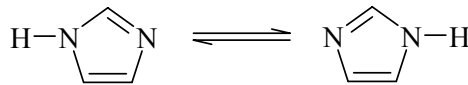
Şekil 5. İmidazol ve Lofin Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

İmidazol suda ve polar çözücülerde çözülebilen, yüksek polariteye sahip bir bileşiktir. Beyaz kristaller şeklinde elde edilen imidazolün erime noktası 89-91°C dir. İmidazol halkası iki farklı yapıda azot atomuna sahiptir. Bunlardan üzerinde hidrojen taşıyan azot, pirol azotu olarak bilinmektedir. Hidrojen taşımayan diğer azot ise piridin azotu olarak adlandırılmaktadır. İmidazol halka sistemi amfoterik yapıdadır ve hem asidik hem de bazik karakter gösterir. Pirol azotu halkanın asidik kısmını oluşturur. pKa değeri 14.5 olan pirol azotunun asitliği, karboksilik asitlere, fenollere ve imidlere göre daha az iken alkollerinkinden daha fazladır. Halkaya baziklik kazandıran kısım piridin azotu olup, oldukça güçlü alkali karakter gösteren bu azotun pKa değeri yaklaşık 7 civarındadır. İmidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanmakta ve diğer azot 3. konuma gelecek şekilde devam edilmektedir (Hoffmann, 1953, Grimmett, 1970).



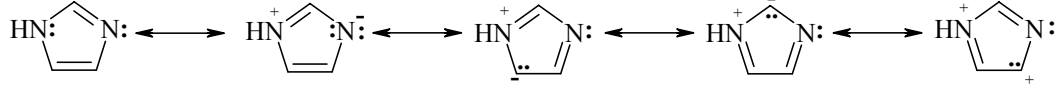
Şekil 6. İmidazol Halkasının Numaralandırılması

İmidazol halkasının iki totomerik formu vardır, çünkü hidrojen atomu halka içindeki her iki azot atomu üzerinde de bulunabilir. Serbest haldeki bu hidrojenin süstitüsüyonu totomerizim olasılığını ortadan kaldırır. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüye azot üzerinden başlayarak yapılır (Katritzky, 1976).



Şekil 7. İmidazol Halkasının Totomerik Formları

İmidazol halkası, 2,3,4 ve 5. konumlarında birer ve proton taşıyan azot atomu üzerinde ise halka içerisinde kalan 2 π elektronu taşımasından dolayı aromatik bir halka olarak nitelendirilebilir. Sonuç olarak imidazol halkasının taşıdığı 6 π elektronu halkaya aromatiklik kazandırır (Grimmett, 1970).



Şekil 8. İmidazol Halkasının Aromatikliğini Gösteren Rezonans Halleri

2,4,5-Tri ve 1,2,4,5-Tetrasübstütüye-1H-imidazoller ile İlgili Sentez Çalışmaları

1882 yılında hem Radzisevski hem de Japp ve Roninson tarafından eşzamanlı olarak yapılan iki farklı çalışmada, benzil ve aromatik aldehytler, amonyak varlığında etanol içerisinde reaksiyona sokulmuş ve 2-Sübstütüye-4,5-difenil-1H-imidazol türevleri elde edilmiştir (Chary ve ark., 2008).

Sircar ve Guha (1936) tarafından yürütülen çalışmada furil ve çeşitli aldehytler, amonyak varlığında reaksiyona sokularak 2-Sübstütüye-4,5-difuril-1H-imidazol bileşikleri elde edilmiştir.

Cottman ve ark., (1938) tarafından yapılan bir çalışmada benzaldehyt yerine monosübstütüye benzaldehyt türevleri kullanılarak bazı yeni Lofin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Cook ve Jones (1941) tarafından yapılan çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak amonyak kaynağı olarak amonyum asetat ve çözücü olarak glasiyel asetik asit kullanılmış, benzil ve sübstütüye aldehytlerin kondensasyonu sonucu 2,4,5-Trisübstütüye-1H-imidazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Yukarıda bahsedilen yöntemler imidazol bileşiklerinin sentezinde kullanılan temel yöntemler olarak nitelendirilebilir. Organik kimya literatürüne ilk kez 1845 yılında Lofin senteziyle giren imidazol bileşikleri, üzerinden 164 yıl geçmesine rağmen halen sentez kimyası alanında yoğun olarak araştırmalara konu olmaktadır (Claiborne ve ark., 1998). Özellikle son on yıl içerisinde temel yöntemlerin geliştirilmesini içeren birçok çalışma yayınlanmıştır.

Mikrodalga ışıması yöntemiyle gerçekleştirilen çeşitli sentez çalışmalarında 1,2-diketonlar, aldehyt türevleri ile amonyum asetat varlığında, asetik asit içerisinde reaksiyona sokularak 2,4,5-Trisübstütüye imidazol türevleri elde edilmiştir (Wolkenberg ve ark., 2004; Zhou ve ark., 2005; Kidwai ve ark., 2005; Shih ve ark., 2007). Bu çalışmalardan ikisinde 2,4,5-Trisübstütüye imidazol eldesi için gerekli olan reaksiyon ortamına bir primer amin ilave edilerek 1,2,4,5-Tetrasübstütüye imidazol türevlerinin elde edilebileceği de ayrıca gösterilmiştir (Kidwai ve ark., 2005; Shih ve ark., 2007).

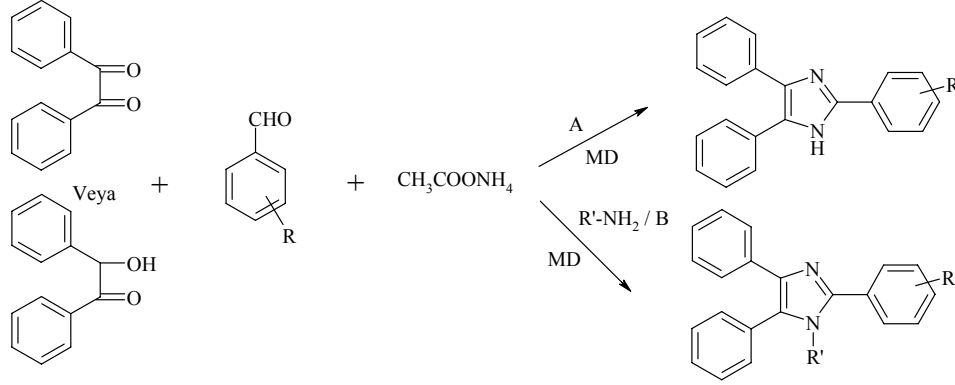
Shaabani ve ark. (2007) tarafından yürütülen bir çalışmada benzoin, benzil veya benzil monoksim ile aromatik aldehytler, amonyum asetat ve silika sülfürik asit varlığında 130 °C de klasik ısıtma yöntemi ile veya mikrodalga ışıması altında reaksiyona sokulmuş ve 2,4,5-Trisübstütüye imidazol bileşikleri elde edilmiştir.

Silisyum dioksit (SiO₂) ve sodyum bisülfat (NaHSO₄) karışımının katalizör olarak kullanıldığı bir çalışmada, benzoin veya benzil ile aromatik aldehytler ve

amonyum asetat hem mikrodalga ışıması altında hem de asetonitril içerisinde ısıtılarak reaksiyona sokulmuş ve elde edilen 2,4,5-Trisübstitüye imidazollerin yüzde verimleri kıyaslanmıştır (Oskooie ve ark., 2006).

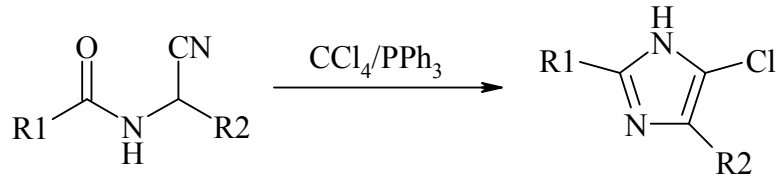
Balalaie ve Arabanian (2000) tarafından yapılan çalışmada benzil, aromatik aldehitler, primer amin ve amonyum asetat, selit yada silikajel katalizörlüğünde mikrodalga ışıması altında reaksiyona sokulmuş ve 1,2,4,5-Tetrasübstitüye imidazoller elde edilmiştir. Balalaie ve ark. (2003) tarafından yapılan diğer bir çalışmada benzil, benzonitril türevleri ve primer aminler silikajel katalizörlüğünde mikrodalga ışıması altında reaksiyona sokulmuş ve yine 1,2,4,5-Tetrasübstitüye imidazoller elde edilmiştir.

Nagarapu ve ark. (2006) benzoin veya benzil, bazı aromatik aldehitler, bazı primer aminler ve amonyum asetat karışımını, diklorometan içerisinde çözdükten sonra potasyum dodekatugstokobaltat trihidrat ($K_5CoW_{12}O_{40} \cdot 3H_2O$) katalizörlüğünde, yağ banyosunda 140 °C de reaksiyona sokularak 1,2,4,5-Tetrasübstitüye imidazoller elde etmişlerdir. Reaksiyon çözücü kullanmadan mikro dalga ışıması altında gerçekleştirildiğinde de aynı ürünler elde edilmiştir.



Şekil 9. Mikrodalga Işıması Altında ve Katalizör Varlığında 2,4,5-Tri veya 1,2,4,5-Tetrasübstitüye İmidazol Eldesi. A: Slika-H₂SO₄ veya SiO₂-NaHSO₄, B: Selit, Silikajel veya K₅CoW₁₂O₄₀. 3H₂O

Zhong ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada, N-açıl- α -aminonitril türevleri, karbontetraklorür ve trifenilfosfin'den oluşan reaksiyon karışımı 45°C de 4-16 saat ısıtılarak karıştırılmış ve 2,4-disübstitüye-5-kloro imidazol türevleri elde edilmiştir.



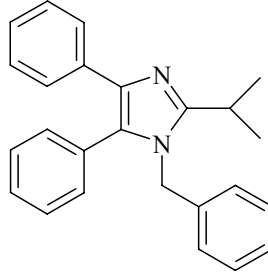
Şekil 10. 2,4-Disübstitüye-5-Kloro İmidazol Türevlerinin Eldesi. R₁: 2-Naftil, R₂: Feniletıl; R₁: (3-Asetil-2,2-Dimetilsiklobutil)Metil, R₂: Fenil

Optimum reaksiyon şartlarının belirlenmesi adına katalizör olarak sıvı N-Butil imidazolyum tuzlarının katalizör olarak kullanıldığı bir çalışmada, 2-Sübstitüye-4,5-difuril-imidazol ve 2-Sübstitüye-4,5-difenil-imidazol bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. N-Butil imidazolyum perklorat ([Hbm]ClO₄), N-Butil

imidazolyum klorür ([Hbim]Cl), N-Butil imidazolyum bromür ([Hbim]Br) ve N-Butil imidazolyum borotetraflorür ([Hbim]BF₄) katalizörlüğünde, 100°C de gerçekleştirilen sentezler sonucu, en etkili katalizörün ([Hbim]BF₄) olduğu tespit edilmiştir (Siddiqui ve ark., 2005).

Çinkotetraklorür (ZnCl₄)'ün katalizör olarak kullanıldığı sentez çalışmasında, çeşitli aldehit türevleri, benzil ve amonyum asetat, asetonitril içerisinde çözülmüş ve oda sıcaklığında reaksiyona sokularak 2,4,5-Trisüstitüye imidazol türevleri elde edilmiştir. Aynı çalışmada aldehit türevleri, benzil, amonyum asetat ve asetonitrilden ibaret reaksiyon ortamına, bir primer amin ilavesi ile oda sıcaklığında reaksiyonun yürütülmesi sonucu, 1,2,4,5-Tetrasüstitüye imidazol bileşikleri elde edilmiştir (Sharma ve ark., 2006).

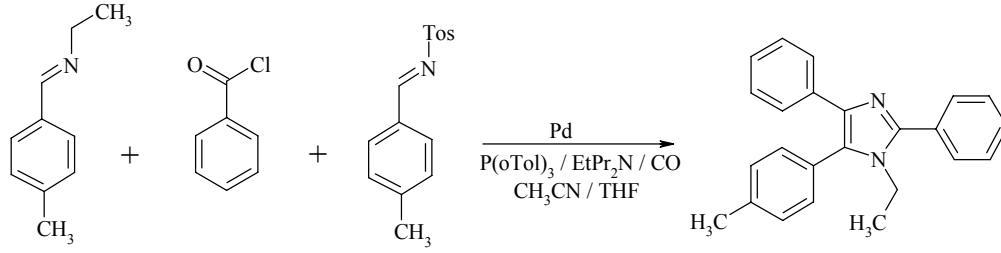
Mikroreaktör kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada, benzil, izobutilaldehit ve asetik asit, N-metilpirolidin içerisinde, benzilamin, amonyum asetat ve asetik asit ise n-pentanol içerisinde çözümlenerek mikroreaktör içerisine yerleştirilmiştir. Reaksiyon sonucunda 1-Benzil-2-isoproil-4,5-difenil-1H-imidazol bileşiği elde edilmiştir (Acke ve ark., 2006).



Şekil 11. 1-Benzil-2-İsoproil-4,5-Difenil-1H-İmidazol

2006 yılında yapılan bir çalışmada iterbiyum triflat (YbOTf)₃'ün 2,4,5-Trisüstitüye imidazol eldesi için etkili bir katalizör olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada Lofin sentezi alüminyum triklorür (AlCl₃), ferri klorür (FeCl₃), neodimyum triklorür (NdCl₃), lantan triklorür (LaCl₃) ve (YbOTf)₃ gibi katalizörler varlığında ve toluen, asetonitril, etanol, etil asetat, tetrahidrofuran ve asetik asit gibi çözücüler içerisinde gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak hem reaksiyon süresi hem de reaksiyon verimi açısından optimum şartların (YbOTf)₃ ve asetik asit ile sağlandığı gözlenmiştir (Wang ve ark., 2006).

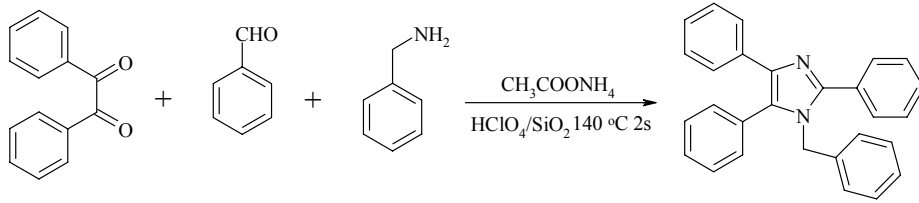
Siamaki ve Arndtsen (2006) tarafından yürütülen bir çalışmada N-(4-Metilbenziliden)etilamin, benzoil klorür, N-Tosil-N-benzilidenamin, triortotolilfosfin ve N,N-dipropiletilamin, asetonitril-tetrahidrofuran karışımında çözülmüş, paladyum katalizörlüğünde, 4 atmosfer karbon monoksit basıncı altında ve 45 °C'de reaksiyona sokularak, 1-Etil-2,4-difenil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol bileşiği elde edilmiştir. Aynı yöntem ile çeşitli imin, asit klorürü ve tosil imin türevleri kullanılarak farklı 1,2,4-5-Tetrasüstitüye imidazol türevleri sentezlenmiştir.



Şekil 12. 1-Etil-2,4-Difenil-5-(4-Metilfenil)-1H-İmidazol Eldesi

Kidwai ve ark., (2006) tarafından yapılan bir çalışmada, moleküler iyodun 2,4,5-Triaril imidazol eldesinde etkili bir katalizör olduğu bildirilmiştir. 1 mol Benzoin, 1 mol aromatik aldehit ve 2 mol amonyum asetat, etanol içerisinde çözülmüş ve en uygun reaksiyon şartlarının belirlenmesi için, farklı mol oranlarında iyot kullanılarak, değişen sıcaklıklarda (oda sıcaklığı, 45°C, 60°C ve 75°C) reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Optimum şartlar altında (0.1 mol iyot ve 75°C) reaksiyon 15 dakika sürmüştür ve % 98 verimle ürün elde edilmiştir.

Perklorikasit (HClO₄) ve silisyumdioksit (SiO₂) karışımı katalizörlüğünde yürütülen bir sentez çalışmasında, çözücü kullanmaksızın benzil, benzilamin ve benzaldehit amonyum asetatlı ortamda reaksiyona sokulmuş, 140°C de 6 dakika yürütülen sentez sonucu % 96 verimle 1-Benzil-2,4,5-trifenil imidazol elde edilmiştir. Aynı çalışmada farklı primer amin ve benzaldehit türevleri kullanılarak 1,2,4,5-Tetrasüstitüye imidazol türevleri % 56-96 verimlerle elde edilmiştir (Kantevari ve ark., 2007).



Şekil 13. 1-Benzil-2,4,5-Trifenil-1H-İmidazol Eldesi

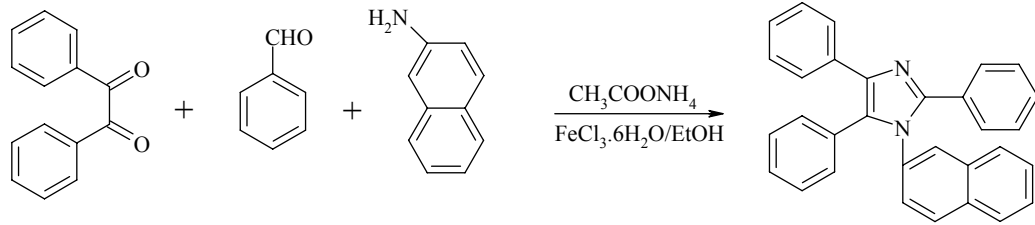
Keggin tipi heteropoliasitlerin katalizör olarak kullanıldığı bir çalışmada, benzil, aromatik aldehitler, primer amin ve amonyum asetat etanol içerisinde çözülmüş, ve geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak 1,2,4,5-Tetrasüstitüye imidazoller elde edilmiştir. Heteropoliasit olarak molibdovanadofosforik asit (H₄[PMo₁₁VO₄₀])'in kullanıldığı reaksiyonların 5 dakika gibi kısa bir sürede, % 85 verimle yürüdüğü bildirilmiştir (Heravi ve ark., 2007a).

Nikel klorür heksahidrat (NiCl₂ · 6H₂O) ve alüminyum oksit (Al₂O₃) karışımının katalizör olarak kullanıldığı bir çalışmada, aromatik aldehitler ve benzil, amonyum asetatlı ortamda etanol içerisinde ısıtılarak karıştırılmış ve 2,4,5-Triaril imidazol türevleri % 86-94 verimle elde edilmiştir (Heravi ve ark., 2007b).

Mohammed ve ark. (2007) 2,4,5-Triaril imidazol sentezini sülfanilik asit katalizörlüğünde gerçekleştirmişlerdir. Yapılan çalışmada benzil ya da benzoin ile aromatik aldehit türevleri, amonyum asetat varlığında etanol-su karışımı içerisinde çözülmüş ve 80°C de 45 dakika ısıtılarak karıştırılmıştır. Sonuç olarak, benzil kullanılarak yürütülen sentezlerin % 87-97, benzoin kullanılarak yürütülen sentezlerin % 77-94 verimlerle gerçekleştiği bildirilmiştir.

Kokare ve ark. (2007) tarafından yürütülen bir çalışmada, 2,4,5-Triaril imidazol türevleri oksalik asit katalizörlüğünde sentezlenmiştir. Benzil veya benzoin, aromatik aldehit ve amonyum asetat, su-etanol karışımında çözülmüş ve 80°C de ısıtılarak karıştırılmıştır. 30-95 dakika süren reaksiyonlar sonucu % 65-98 verimlerle ürünler elde edilmiştir.

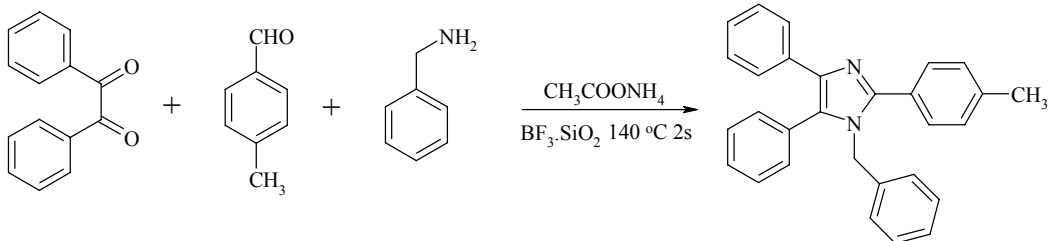
Ferriklorür heksahidrat ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)'ın katalizör olarak kullanıldığı bir çalışmada 1-(2-naftil)-2,4,5-trifenil imidazol bileşiğinin eldesi üzerine çözücü ve katalizör etkisi incelenmiştir. Benzil, benzaldehit, 2-naftilamin ve amonyum asetat katalizör kullanmaksızın asetik asit ve etanol içerisinde, katalizör kullanılarak etanol içerisinde reaksiyona sokulmuştur. Katalizör kullanmaksızın yürütülen sentezlerden çözücünün asetik asit olduğu durumda, reaksiyon süresi 2 saat ve verim % 45 iken, çözücünün etanol olduğu durumda, reaksiyon süresi 5 saat ve verim % 60 olarak tespit edilmiştir. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde ve etanol içerisinde gerçekleştirilen sentezde ise reaksiyon süresi 1.5 saate düşerken verim % 80'ne çıkmıştır (Heravi ve ark., 2008).



Şekil 14. 1-(2-Naftil)-2,4,5-Trifenil-1H-İmidazol Eldesi

o-Fenilendiamin ve aromatik aldehitlerin kondensasyonu sonucu elde edilen 2-Aril benzimidazollerin sentezinde, katalizör olarak kullanılan sodyum bisülfid (NaHSO_3)'in (Göker ve ark., 2001), 2,4,5-Triaril imidazol türevlerinin sentezinde de katalizör olarak etkili bir şekilde kullanılabilirliği, Sanhgshetti ve ark., (2008a) tarafından bildirilmiştir. Yapılan çalışmada, benzil veya benzoin ile aromatik aldehitler, amonyum asetatlı ortamda, etanol veya etanol-su karışımı içerisinde reaksiyona sokularak % 85-98 verimlerle sonuç ürünlerine ulaşılmıştır.

Boron triflorür silisyum dioksit ($\text{BF}_3 \cdot \text{SiO}_2$)'in katalizör olarak kullanıldığı bir çalışmada benzil, p-metilbenzaldehit ve benzilamin, amonyum asetat varlığında çözücü kullanmaksızın reaksiyona sokulmuş, 140°C de 2 saat yürütülen reaksiyon sonucunda, 1-Benzil-2-(4-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol bileşiği % 92 verimle elde edilmiştir (Sadeghi ve ark., 2008).



Şekil 15. 1-Benzil-2-(4-Metilfenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi

Sharma ve ark. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, indiyum triklorür trihidrat ($\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) katalizörlüğünde, 2,4,5-trisübstitüye ve 1,2,4,5-tetrasübstitüye imidazollerin yüksek verimlerle elde edilebileceği bildirilmiştir. Oda sıcaklığında,

metanol içerisinde yürütülen sentez çalışmalarında dion türevi olarak benzil ya da toluil, aromatik ya da alifatik aldehit türevleri, aromatik ya da alifatik primer amin türevleri ve amonyum asetat kullanılmıştır.

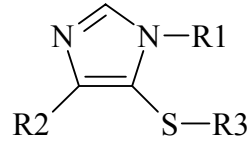
Zirkonil klorür oktahidrat ($ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$) katalizörlüğünde gerçekleştirilen bir sentez çalışmasında, benzil veya benzoin, benzaldehit türevleri ve amonyum asetat, etanol içerisinde reaksiyona sokulmuş ve 30-75 dakikalık reaksiyonlar sonucunda, 2,4,5-Trisüstitüye imidazoller % 86-97 verimlerle elde edilmiştir (Sangshetti ve ark., 2008b).

Chary ve ark., (2008) tarafından yapılan bir çalışmada 2,4,5-Trisüstitüye imidazol türevlerinin eldesi için Tetrabutilamonyum bromür katalizör olarak kullanılmıştır. Benzil, aromatik aldehit türevi ve amonyum asetat, isopropil alkol içerisinde çözülmüş, 15-30 dakikalık reaksiyonlar sonucu % 81-98 verimlerle ürünler elde edilmiştir.

Tetraasetilasenatozirkonyum katalizörlüğünde yürütülen bir sentez çalışmasında, aldehit türevi, dion türevi ve amonyum asetat etanol içerisinde çözülmüş ve ultrasonik banyoya alınarak oda sıcaklığında 25-50 dakikalık sürelerde reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyonlar sonucunda 2,4,5-Trisüstitüye imidazol türevleri % 79-95 verimlerle elde edilmiştir (Khosropour, 2008).

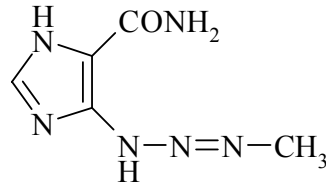
Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İmidazol Türevleri

1957 yılında yapılan bir çalışmada, sentezlenen 4-Aminoimidazol-5-sülfon ve 4-Nitroimidazol-5-sülfon türevlerinin potansiyel antikanser etkili bileşikler olduğu bildirilmiştir (Bennett ve Baker, 1957).



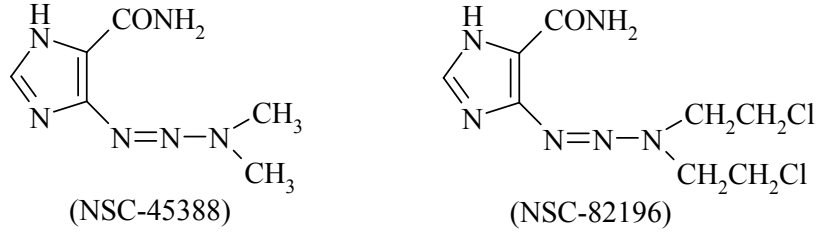
Şekil 16. 4-Aminoimidazol-5-Sülfon ve 4-Nitroimidazol-5-Sülfon Türevleri. R₁:H, CH₃, R₂: NH₂, NO₂, R₃: CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₆H₅, C₆H₅CH₂

Shealy ve ark. (1962a) tarafından yapılan bir çalışmada, 4-Disüstitüyetriazenoimidazol-5-karboksamid türevleri sentezlenmiş ve elde edilen bileşiklerin potansiyel antikanser etkili oldukları bildirilmiştir. Shealy ve Krauth (1966a) tarafından yapılan başka bir çalışmada, 4-Monosüstitüyetriazenoimidazol-5-karboksamid türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklerin kanserli fareler üzerindeki etkinlikleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden 4-Metiltriazenoimidazol-5-karboksamid, lösemili fareler üzerinde antikanser aktivite göstermiştir.



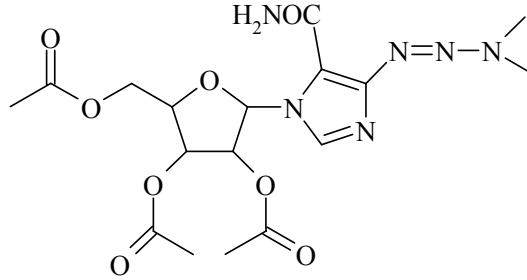
Şekil 17. 4-Metiltriazeno-İmidazol-5-Karboksamid

Günümüzde klinik etkinliği kanıtlanmış 4-(3,3-Dimetil-1-triazeno)imidazol-5-karboksamid (NSC-45388) kimyasal ismi ile de bilinen Dakarbazin ve 4-[3,3-Bis(2-Kloroetil)-1-triazeno]imidazol-5-karboksamid (NSC-82196) bileşikleri farklı çalışma grupları tarafından, antikanser etkili ajanlar olarak tanımlanmıştır (Shealy ve ark., 1962b; Shealy ve Krauth 1966b; Abraham ve ark., 1969; Luce ve ark., 1970; Frei ve ark., 1972; Edwards ve ark., 1974).



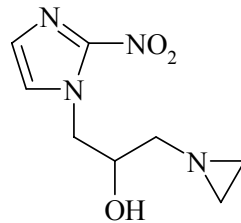
Şekil 18. 4-(3,3-Dimetil-1-Triazeno)İmidazol-5-Karboksamid ve 4-[3,3-Bis(2-Kloroetil)-1-Triazeno]İmidazol-5-Karboksamid

Earl ve Townsend (1979) tarafından 1-Sübstitüye-4-(3,3-dimetil-1-triazeno)imidazol-5-karboksamid türevleri sentezlenmiş ve antilösemik aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan çalışmada imidazol halkası birinci konumundan tetrahidrofuran-2-il ve tetrahidropiran-2-il türevleri ile süstitüye edilmiş, aktivite çalışmaları sonucunda antilösemik etki gösteren tek bileşiğin 1-(2,3,4,5-Tetrahidro-3,4-diasetiloksi-5-asetiloksimetil-furan-2-il)-4-(3,3-dimetil-1-triazeno)imidazol-5-karboksamid olduğu bildirilmiştir.



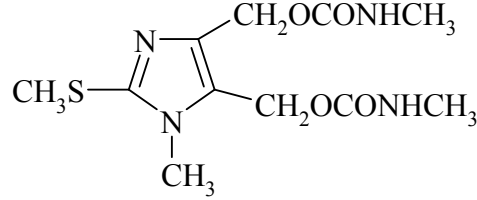
Şekil 19. 1-(2,3,4,5-Tetrahidro-3,4-Diasetiloksi-5-Asetiloksimetil-Furan-2-il)-4-(3,3-Dimetil-1-Triazeno)İmidazol-5-Karboksamid

Adams ve ark., (1984) α -(1-Aziridinilmetil)-2-nitro-1H-imidazo-1-etanol (RSU 1069) bileşiğinin radyoterapik etkisinin Misonidazolden daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Suto ve ark., (1991) tarafından RSU 1069 bileşiği referans alınmış ve 1-aziridinil grubu yerine dört, beş, altı ve yedi üyeli halka sistemleri getirilerek yeni bileşikler sentezlenmiştir. Aktivite çalışmaları sonucunda, sentezlenen bileşiklerin radyoterapik etkilerinin RSU 1069'dan daha düşük olduğu ortaya çıkarılmıştır.



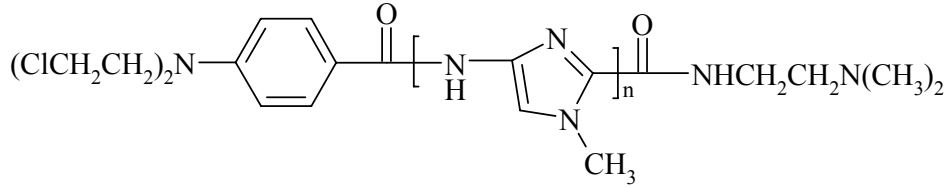
Şekil 20. α -(1-Aziridinilmetil)-2-Nitro-1H-İmidazo-1-Etanol (RSU 1069)

Anderson ve ark., (1989) bazı 1,2-Disübstitüye-4,5-bis(metilkarbamoiloksümetil) ve 1,2-Disübstitüye-4,5-bis(metilkarbamoiloksiisopropil) türevlerinin sentezlerini gerçekleştirmiştir. Elde edilen bileşikler antikanser aktivite çalışmalarına konu edilmiş ve 1-Metil-2-metiltiyo-4,5-bis(metilkarbamoiloksümetil)imidazol'un seri içerisindeki en aktif madde olduğu bildirilmiştir.



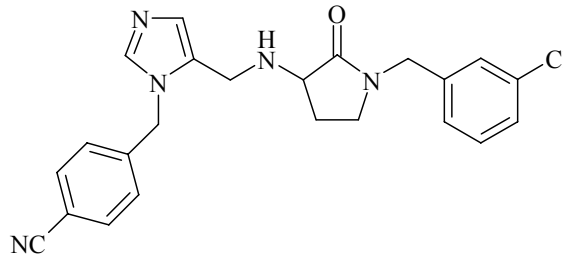
Şekil 21. 1-Metil-2-Metiltiyo-4,5-Bis(Metilkarbamoiloksümetil)-İmidazol

1993 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, kimyasal yapıda imidazol halka sistemini bir ve daha fazla sayıda içerecek şekilde bileşikler sentezlenmiştir. İmidazol halka sayısı ile gözlenen antikanser aktivite arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılan çalışma sonucunda, halka sayısı arttıkça gözlenen aktivitenin de arttığı vurgulanmıştır. Yürütülen sentezlerde, amid grupları üzerinden süstitüsyon sonucu imidazol halka sayısı artırılmış ve 4-Sübstitüye-[N-(2-dimetilamino)etil]-1-metil-imidazol-2-karboksamid türevleri elde edilmiştir (Lee ve ark., 1993). Ayrıca, N-Metilimidazol yapısını aynı kimyasal iskelette taşıyan poliamid bileşiklerinin antikanser aktivite gösterdikleri de farklı araştırma grupları tarafından bildirilmiştir (Mrksich ve ark., 1992; Mrksich ve ark., 1994; Gottesfeld ve ark., 1997; Tao ve ark., 1999; Yuan ve ark., 2002).



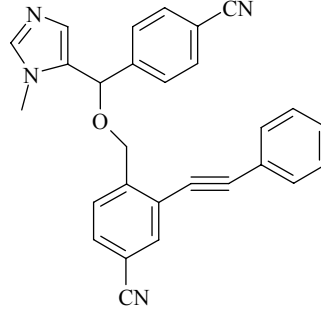
Şekil 22. 4-Sübstitüye-[N-(2-Dimetilamino)etil]-1-Metil-İmidazol-2-Karboksamid Türevleri. n:1,2,3

Bell ve ark., (2001) tarafından yapılan bir çalışmada, 4-[5-[[1-(3-Klorobenzil)-2-okspiroolidin-3-il-amino]metil]imidazol-1-il-metil]benzonitril bileşiğinin, köpek denekler üzerinde oldukça yüksek antitümör aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



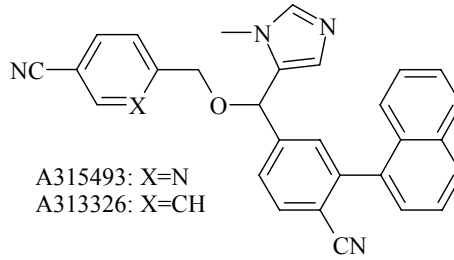
Şekil 23. 4-(5-[[1-(3-Klorobenzil)-2-Oksopiroolidin-3-il-Amino]Metil]İmidazol-1-il-Metil) Benzonitril

Lin ve ark., (2003) tarafından yapılan bir çalışmada 3-Süstitüye-4-[(4-Siyanofenil)-(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoksimetil]-benzonitril türevleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Etki testleri sonucunda en aktif bileşiğin benzonitril yapısının 3. konumundan fenetinin grubu ile süstitüsyon sonucu elde edildiği bildirilmiştir.



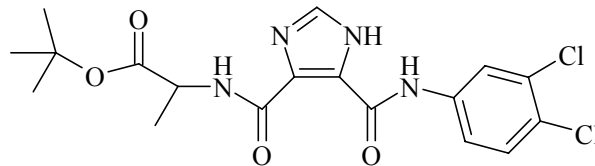
Şekil 24. 3-Fenetinil-4-[(4-Siyanofenil)-(3-Metil-3H-İmidazol-4-il)Metoksimetil]Benzonitril

Wang ve ark., (2004) tarafından 4-[(4-Siyano-2-aryl-benziloksi)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)metil]benzonitril türevleri sentezlenerek köpek ve maymun denekleri üzerinde antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucu A315493 ve A313326 kodlu bileşiklerin seri içerisindeki en aktif bileşikler olduğu bildirilmiştir.



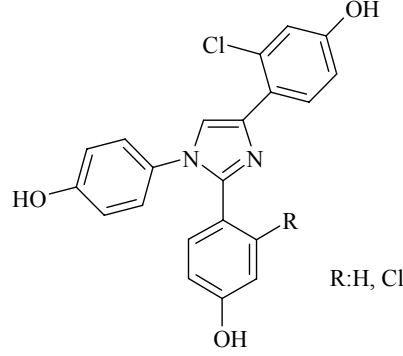
Şekil 25. A315493 ve A313326 Kodlu İmidazol Bileşikleri

2005 yılında yapılan bir çalışmada, imidazol-4,5-dikarboksamid türevi bileşikler sentezlenmiş ve HL-60 kanser hücre tipi üzerindeki antiproliferatif etkileri incelenmiştir. Referans ilaçlar olarak Purvalanol B ve Flavopiridol kullanılmıştır. Seri içerisinde aktivitesi en yüksek bileşiğin 2-[[5-(3,4-Diklorofenilkarbamoil)-1H-imidazol-4-karbonil]amino]propionik asit tert-butil esteri olduğu bildirilmiştir. Bu bileşiğin antiproliferatif aktivitesi Purvalanol B'den daha yüksek fakat Flavopiridol'den daha düşük olarak tespit edilmiştir (Perchellet ve ark., 2005).



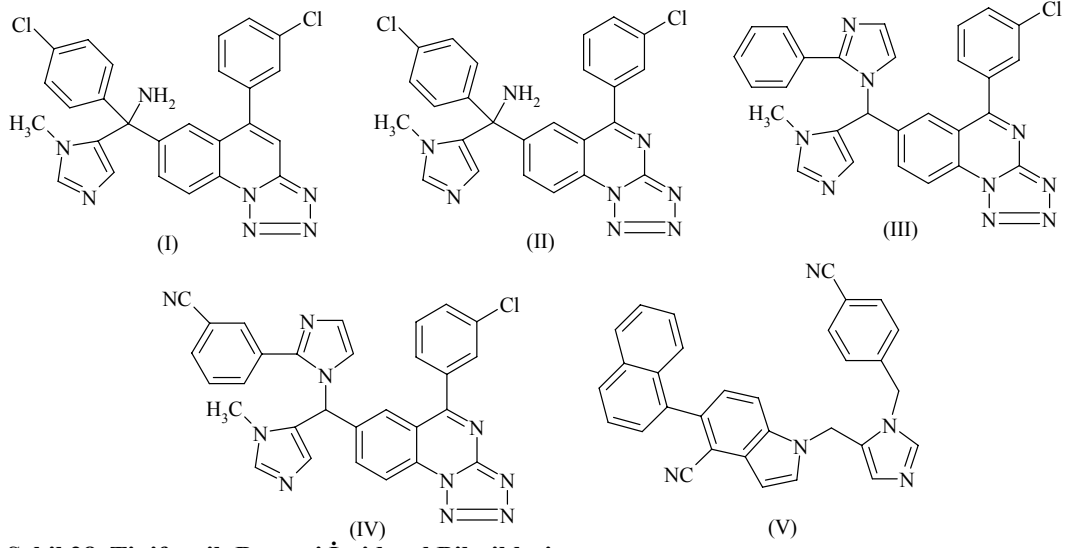
Şekil 26. 2-[[5-(3,4-Diklorofenilkarbamoil)-1H-İmidazol-4-Karbonil]Amino]Propionik Asit Tert-Butil Esteri

Wiglenda ve ark. (2005) tarafından yapılan bir çalışmada, sentezlenen 1,2,4-Trisübstitüye ve 1,2,4,5-Tetrasübstitüye imidazol bileşiklerinin insan meme kanserine karşı antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen 1,2,4-Trisübstitüye imidazol türevi bileşiklerden ikisi (**Şekil 27**) kanserli hücrelerin çoğalmasını inhibe etmiştir.



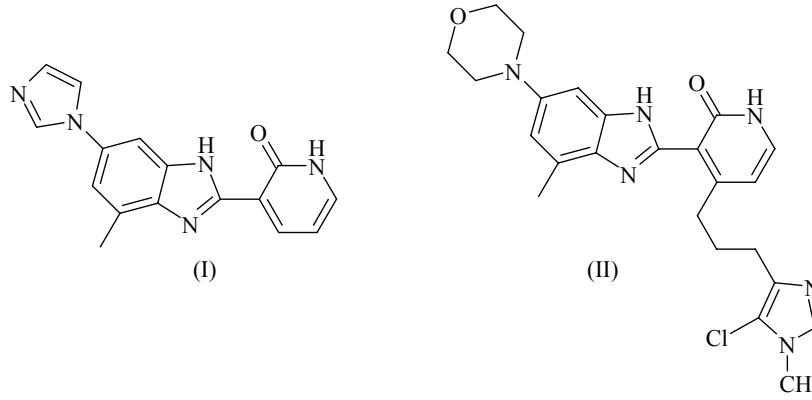
Şekil 27. Antikanser Etkili 1,2,4-Trisübstitüye İmidazol Bileşikleri

Angibaud ve ark., (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, antikanser aktivitesi bilinen imidazol türevi Tipifarnib referans ilaç olarak alınmış ve yapısal modifikasyonlar sonucu bir seri yeni bileşik sentezlenmiştir. Seri içerisindeki bileşiklerden 5-(3-Klorofenil)-7-[4-klorofenil](1-metil-1H-imidazol-5-il)(amino)metil]tetrazolokinolin (**Şekil 28-I**) ve 5-(3-Klorofenil)-7-[4-klorofenil](1-metil-1H-imidazol-5-il)(amino)metil]-tetrazolo[1,5-a]kinazolin (**Şekil 28-II**) Tipifarnib'e yakın aktivite göstermiştir. Aynı çalışma grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada daha önce elde edilen iki bileşikten yola çıkılarak (**Şekil 26-I ve II**) benzer yapıda yeni bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden 5-(3-Klorofenil)-7-[[2-fenil-1H-imidazol-1-il] (1-metil-1H-imidazol-5-il) metil] tetrazolo [1,5-a] kinozalin (**Şekil 28-III**) ve 3-[1-[[5-(3-Klorofenil) tetrazolo [1,5-a] kinozalin-7-il](1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-imidazol-2-il]-benzonitril (**Şekil 28-IV**) önceki iki bileşikten daha yüksek ve Trifarnib ile eşit aktivite göstermiştir (Angibaud ve ark., 2007). Tipifarnib'in referans olarak alındığı başka bir çalışmada, elde edilen 1-[3-(4-Siyanobenzil)-3H-imidazol-4-il-metil]-5-naftalen-1-il-1H-indol-4-karbonitril bileşiğinin (**Şekil 28-V**), Tipifarnib'den dört kez daha etkili olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2005).



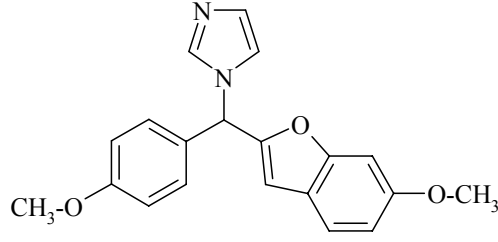
Şekil 28. Tipifarnib Benzeri İmidazol Bileşikleri

2005 yılında yürütülen bir çalışmada, sentezlenen 3-(6-İmidazol-1-il-4-metill-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-on (BMS-536924) (**Şekil 29-I**) bileşiğinin antitümör aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Wittman ve ark., 2005). Aynı çalışma ekibi tarafından BMS-536924 kodlu bileşik modifiye edilerek bir seri yeni bileşik sentezlenmiş ve antitümör etkileri incelenmiştir. 4-[3-(5-Kloro-1-metil-1H-imidazol-4-il)propil]-3-(4-metill-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-on (**Şekil 29-II**) bileşiği, biyolojik açıdan aktif olarak bulunmuş fakat aktivitesinin BMS-536924 kodlu bileşikten daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Saulnier ve ark., 2008).



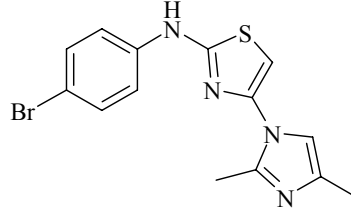
Şekil 29. (I) BMS-536924, (II) 4-[3-(5-Kloro-1-metil-1H-imidazol-4-il)propil]-3-(4-metill-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-on

Saberi ve ark., (2006) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 1-[(6-Metoksibenzofuran-2-il)(4-Metoksifenil)metil]-1H-İmidazol bileşiği sentezlenmiş ve meme kanseri üzerindeki aktivitesi incelenmiştir. Sentezlenen bileşiğin aktivitesinin, referans ilaç olarak seçilen Arimideks'ten daha düşük olduğu bildirilmiştir.



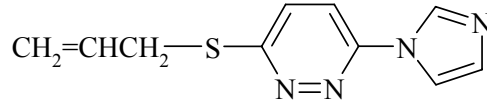
Şekil 30. 1-[(6-Metoksibenzofuran-2-il)(4-Metoksifenil)metil]-1H-İmidazol

Mahboobi ve ark., (2006) tarafından bir seri N-[4-(İmidazol-1-il)tiyazol-2-il]fenilamin genel yapısını taşıyan bileşik sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Sentez çalışmalarında ana yapı, fenilamin grubunun 3. ve 4. konumlarından ve imidazol halkasının 2. ve 4. konumlarından sübtitüye edilmiştir. Aktivite testleri sonucunda seri içerisindeki en etkili bileşiğin, N-[4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)tiyazol-2-il]-4-bromofenilamin olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 31. N-[4-(2,4-Dimetil-1H-İmidazol-1-il)Tiyazol-2-il]-4-Bromofenilamin

Konu ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada sentezlenen 3-Alliltiyo-6-(1H-imidazol-1-il)-piridazin bileşiğinin potansiyel antitümör aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Park ve Park., 2007).



Şekil 32. 3-Alliltiyo-6-(1H-İmidazol-1-il)-Pridazin

Fizikokimyasal Parametreler

Kimyasal bileşiklerin yapısal özellikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerinin nicel analizinde çeşitli fizikokimyasal parametrelerden faydalanılır. Kantitatif yapı-etki ilişkileri (KYEİ)'nin çözümlenmesi için yürütülen matematiksel denklemlerde bağımsız değişkenler olarak kullanılan bu parametreler, moleküler ve/veya sübtitüent sabiteleri şeklinde yer alırlar ve üç başlık altında incelenebilirler (Akı-Şener ve Yalçın, 2003). Bu parametrelerden bazıları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

Hidrofobik parametreler

Partisyon katsayısı

Partisyon katsayısı (P) aktiviteye etki eden faktörlerden birisidir ve ilacın yağda çözülme eğiliminin bir ölçüsüdür. P additif karakterli olan ve biyokimyasal sistemlerin yapı-etki çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir parametre türüdür. Belirli bir ısıda birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü

sistemi arasında, bir bileşiğin çözülmüş konsantrasyonlarının oranı olarak genel tanımı yapılır. Çözücü sistemi olarak bir yağ, bir de su fazı kullanılır ve bileşiğin yağ fazı içindeki niceliğinin, su fazındaki niceliğine oranı, biyolojik etki ile grafiğe geçirildiğinde bir parabol elde edilir. P'nin logaritması (log P) alındığında bu ilişki doğrusal hale gelir. log P değeri katılımlı özellik gösterir ve molekülün parçalarına ait log P değerlerinin toplamı molekülün log P'sini vermektedir. Bu özellikten hareketle, bir seri bileşiğin tümü için, deney yapmaksızın, geçmiş çalışmalarda belirtilen değerlerinden faydalanarak gerekli hesaplamalar yapılabilir (Murray ve ark., 1975; Noyanalpan, 1978).

Bu çalışmada, log P hesaplamalarında Rekker ve Dekort'un (1979) fragment sabitesi (f) değerleri kullanılmıştır (**Çizelge 1**). f değerleri kullanılarak organik bir bileşiğin teorik log P hesabı **Eşitlik 1** aracılığı ile yapılır.

$$\log P_{XYZ} = f_X + f_Y + f_Z + \sum kn \times M_c \quad (\text{Eşitlik 1})$$

log P_{XYZ} : X, Y, Z yapısal parçalarından oluşan organik bileşiğin log P'si, f_X : X yapısal parçasına ait fragment sabitesi, f_Y : Y yapısal parçasına ait fragment sabitesi, f_Z : Z yapısal parçasına ait fragment sabitesi, M_c : Yapısal parçalar arasında söz konusu olabilecek intramoleküler anormalileri düzeltmeyi sağlayan sabite, kn : M_c sabitesinin formülde kaç kez tekrarlanacağını belirten değer.

Fiziksel açıklaması mümkün olmayan ancak 1000'in üzerindeki pratik log P ölçümü sonucu Rekker ve Dekort (1979) tarafından bulunan ve sihirli sabite (magic constant; M_c) adı verilen 0.28 sayısı, teorik log P hesaplamalarında M_c değeri olarak kullanılır. Bu sabitenin hesaplamalarda kaç kez kullanılacağını gösteren kn , moleküldeki karbon atomlarının negatif yüklü gruplarla etkileşimlerine veya aromatik sistemlerle oluşturdukları konjugasyonlara göre belirlenir. Örneğin yapıda X ve Y gibi iki elektronegatif grup varsa ve birbirlerinden tek karbon atomu ile ayrılıyorsa (X-CH₂-Y) kn değeri 3 olarak alınır, bu iki elektronegatif grup birbirlerinden iki karbon atomu ile ayrılıyorsa (X-CH₂CH₂-Y) kn değeri 2 olarak alınır. Sonuç olarak düzeltme katsayısı M_c , hesaplamalarda birinci durum söz konusu ise 0.84 (3 x 0.28), ikinci durum söz konusu ise 0.56 (2 x 0.28) olarak yer alır (Akı-Şener, Yalçın, 2003).

Çizelge 1. Bazı Sübstitüentlerin Log P Değerleri

Yapısal Parça	f	Yapısal Parça	f
C ₆ H ₅	1.840	S (Al)	-0.51
C ₆ H ₄	1.658	S (Ar)	0.11
C ₆ H ₃	1.476	N (Al)	-2.085
CH ₃	0.701	N (Ar)	-0.929
CH ₂	0.519	Cl (Al)	0.057
CH	0.337	Cl (Ar)	0.924
C	0.155	O (Ar)	-0.439
İmidazolil	-0.081	CO (Ar)	-0.776
H	0.182	NHCO (Ar)	-1.290

Hidrofobik süstitüent katsayısı

Hidrofobik parametrelerden bir diğeri de hidrofobik süstitüent katsayıdır ve π ile simgelenir. π molekülün bir grubuna özgü olan değerdir. π değerleri katılımlı özellik gösterir. Bir molekülün parçalarına özgü olan π değerlerinin toplamı o molekülün log P'sini verir. Bu nedenle bir seri bileşiğin tümü için deney yapmaksızın yalnız π değerlerinden yararlanarak gerekli hesaplamaları yapmak mümkündür (Noyanalpan, 1978).

Kromatografik dağılım sabitesi

Hidrofobik etkileri tanımlamak üzere KYEİ analizlerinde kullanılan diğeri bir hidrofobik parametre de kromatografik dağılım sabitesidir ve R_M ile gösterilir. İlgili serideki bileşiklerin ince tabaka kromatografisi (İTK) uygulaması sonucu elde edilen tutunma faktörü (R_f) değerleri üzerinden saptanan R_M değeri **Eşitlik 2** aracılığıyla hesaplanır (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

$$R_M = \log (1/R_f - 1) \quad \text{(Eşitlik 2)}$$

R_M : Kromatografik dağılım sabitesi, R_f : Tutunma faktörü

Sterik parametreler

Molar refraktivite

Bir ortama gelen ışının, gelme ve kırılma açılarının sinüslerinin oranına kırılma indisi denir ve n ile gösterilir. Bir sıvının belli bir dalga boyundaki ışın için kırılma indisi ise r ile simgelenen spesifik kırılma ve **Eşitlik 3** ile hesaplanır (Vogel, 1948).

$$r = [(n^2-1) / (n^2+2)] \times (1/d) \quad \text{(Eşitlik 3)}$$

r : Spesifik kırılma, d : Cismin kırılma indisinin ölçüldüğü temperatürdeki yoğunluğu, n : Kırılma indisi

Spesifik kırılmanın mol tartısı ile çarpımına molar refraktivite denir. MR ile ifade edilen molar refraktivite, Lorentz-Lorentz denklemi (**Eşitlik 4**) ile açıklanabilir (Vogel, 1948; Hansch ve Leo, 1979).

$$MR = [(n^2-1) / (n^2+2)] \times (MW/d) \quad \text{(Eşitlik 4)}$$

n : Kırılma indisi, d : Yoğunluk, MW: Molekül ağırlığı

MR; kimyasal yapının polarizasyon etkilerini tanımlayan, katılımlı etki gösteren sterik bir fizikokimyasal parametredir. Bu katılımlı özelliğinden dolayı molekülün her bir parçasının refraktivitesinin hesaplanmasına olanak tanımış ve bu değerlerle ilgili olarak geniş tablolar hazırlanmıştır (Vogel 1948; Hansch ve Leo, 1979). Bu sonuçlar kullanılarak herhangi bir grubun o moleküle katkısı hesaplanabilir ve buradan yola çıkarak da o bileşiğin biyolojik etkisi ile korelasyonunu kurmak mümkün olur. Bu çalışmada teorik MR değeri hesaplamaları için Agin ve ark. (1965) tarafından hazırlanan değerler kullanılmıştır (**Çizelge 2**).

Çizelge 2. Bazı Bağların “Molar Refraksiyon” Değerleri

Bağ Şekli	Bağ Değerleri	Bağ Şekli	Bağ Değerleri
C-H	1.676	N-N	1.99
C-C	1.296	N-O	2.43
C-N	1.57	N=N	4.12
C-O	1.54	C=C	4.17
C-Cl	6.51	C=N	3.75
C-S	4.61	N=O	4.00
N-H	1.76	C=O	3.32

Parakor

Parakor (Pr), molekülün molar hacmi ile yüzeysel gerilimini ifade eden bir başka sterik parametredir. Bir molekülün biyolojik sistemde etki yöresine ulaşmaya kadar karşısına çıkan lipofilik ve hidrofilik engelleri aşmasında molekül hacminin, molekül içi çekici ve itici güçlerin bir ölçüsü durumunda olan yüzey geriliminin önemli rolleri üstlenmesi nedeni ile Pr, KYEİ çalışmalarında kullanılan bir parametre niteliğini kazanmıştır (Quayle, 1953).

Bir molekülün Pr değeri, molekül hacmi ve yüzey gerilimi üzerinden yapılan bir takım deneyler sonucu bulunur. Bunun yanı sıra, bazı atomik ve yapısal değerleri içeren tablolar yardımıyla da teorik olarak hesaplanabilmektedir. Bu çalışmadaki bileşiklerin Pr değerleri **Çizelge 3**'de sunulan, Mumford ve Phillips'in (1929) atomik ve yapısal parakor sabitelerinden faydalanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3. Atomik ve Yapısal Parakor Sabiteleri

Molekül	Pr
C	9.2
H	15.4
N	17.5
O	20.0
S	50
Cl	55.0
Tek bağ	-9.5
Çift bağ	19.0
Beş üyeli halka	3.0
Altı üyeli halka	0.8

Moleküler konnektivite indeksi

Biyolojik sistem aktivasyonunda kimyasal yapı-etki etkileşiminde rol oynayan klasik termodinamik faktörlerin yanı sıra moleküllerin topolojik özelliklerinin de önemli olduğu ortaya konulmuştur (Parker 1978; Ray ve ark., 1983). İlaçların etki

mekanizmalarının aydınlatılmasına yeni bir boyut kazandıran ve moleküler yapının rölâtif bir ölçütü olarak açıklanan topolojik parametreler, reseptör yapısı söz konusu olmadığı durumlarda, reseptör tarafından tanınmayı ya da reseptöre bağlanmayı karakterize etmek amacıyla kullanılmaktadır (Basak ve Magnuson, 1983).

Moleküler konnektivite indeksi (MCI), topolojik bir parametre olup Randic (1975) tarafından çeşitli aşamalarla açıklanmış, Hall ve Kier (1978) tarafından da teorisi geliştirilerek Medisinal Kimya araştırmalarında çeşitli moleküler yapılar ve biyolojik aktivitelere uygulanmıştır. Bu parametre moleküler yapının büyüklüğü, biçimi, bağ tipleri, doymamışlığı, siklizasyonu, dallanması ve hetero element içeriği ile açıklanır (Hall ve Kier, 1977; Hall ve Kier, 1978). Buna göre moleküler iskelet, hidrojen atomları ihmal edilmek üzere ele alınabilir. Her bir karbon atomu, komşu karbonlara bağlanma sayısına göre 1, 2, 3, 4 şeklinde numaralandırılır. Heteroatoma bağlı hidrojen sayısının da çıkarılmasından sonra valans elektron sayısına eşit olan değer, heteroatoma ait olarak ele alınır. Daha sonra her bağ için, bağı oluşturan atomların almış oldukları sayıların çarpımı ile bir değer bulunur. Bu değerlerin toplanması ile de molekülün MCI değeri elde edilir. Bu hesaplamalar **Eşitlik 4** yardımı ile gerçekleştirilir.

$$MCI = \sum_k [1 / (\delta_i \times \delta_j) \times k] \quad (\text{Eşitlik 4})$$

MCI: Moleküler konnektivite indeksi, $\delta_i \times \delta_j$ = Molekül iskeletindeki birbirine komşu iki atomun birbirleriyle ve diğer komşu atomlarla yapmış olduğu bağ sayılarının aritmetik çarpımı, k = Bağların toplam sayısı

MCI hesaplamalarında Hall ve Kier (1977;1978) tarafından hazırlanan valans delta değerleri (δ^v) (**Çizelge 4**) kullanılmıştır.

Çizelge 4. Bazı Atomlar için Valans Delta Değerleri

Atom	δ^v	Atom	δ^v
=N-	5	-O-	6
-NH ₂	3	-Cl	0.690
-NH	4	-S-	6
-N<	5	C=O	6

Elektronik parametreler

Elektronik süstitüyant katsayısı

Aromatik bileşiklerin taşıdığı süstitüyantlara ait elektronik etkilerin, kimyasal reaktivite üzerine oynadığı rolü saptamak için Hammett tarafından bir takım çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan yararlanılarak birçok süstitüyant değişmezi bulunmuştur. Bunlar özel, elektronik ve bazen de sterik etkenleri açıklarlar. σ ile gösterilen elektronik süstitüyant katsayısı bu değişmezlerden bir tanesidir. Hammett'in çalışmalarında, reaksiyon merkezleri ile diğer süstitüyantların doğrudan etkileşimleri için σ^- ve σ^+ değişmezleri kullanılmıştır. Bu işaretler reseptör yöresinin nükleofilik ya da elektrofilik olmasına dayanmaktadır. Böylece σ değerinin işareti saptanarak reseptör ile

etkileşme mekanizması ortaya konulabilir. Ayrıca meta ve para'da bulunan süstitüentler için σ_m ve σ_p değışmezleri kullanılır (Noyanalpan, 1978).

İyonizasyon sabitesi

İyonizasyon sabitesi (pKa), organik moleküllerin elektronik özelliklerinin bir fonksiyonu olup bileşiklerin gerek etki yöresine taşınması gerekse hedefle etkileşmesi ile ilgili olayların çözümlenmesinde önemli bir fizikokimyasal parametredir. Kimyasal bileşik etki yöresine taşınırken organizmada hem lipofilik hem de hidrofilik kompartımanları aşması gerekir. Bu durum bileşiklerin pKa değeri ile ilişkili olup birçok ilaç etkin maddesinin zayıf asit veya zayıf bazik karakter gösterme nedenlerini açıklar. Diğer yandan, ilaçlar etki yörelerine ulaştıklarında hedef yöre ile iyonize halde etkileştiklerinden biyolojik yanıtın ortaya çıkışında da pKa değeri önem kazanır. Bu sebelelele pKa sabitesi KYEİ çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

GEREÇLER

Kullanılan Maddeler

Benzaldehit	: Merck, Almanya
Sodyum siyanür	: Merck, Almanya
Etanol	: Riedel de haen, Almanya
Amonyum nitrat	: Merck, Almanya
Bakır II asetat monohidrat	: Merck, Almanya
Glasiyel asetik asit	: Merck, Almanya
4-Nitrobenzaldehit	: Merck, Almanya
Amonyum asetat	: Merck, Almanya
Tetrahidrofuran	: Merck, Almanya
Sodyum hidrür	: Aldrich, Almanya
Metil iyodür	: Merck, Almanya
Çinko tozu	: Riedel de haen, Almanya
Hidroklorik asit	: Merck, Almanya
Trietilamin	: Merck, Almanya
Benzen	: Merck, Almanya
Kloroasetil klorür	: Merck, Almanya
2-Amino-4-metilfenol	: Merck, Almanya
2-Amino-4-klorofenol	: Merck, Almanya
Karbon disülfid	: Merck, Almanya
Potasyum hidroksid	: Merck, Almanya
Sodyum hidroksid	: Merck, Almanya
2-Merkaptobenzoksazol	: Acros, Belçika
2-Merkaptobenzotiyazol	: Acros, Belçika
2-Merkaptotiyazolin	: Acros, Belçika
2-Merkapto-1-metylimidazol	: Acros, Belçika
3-Merkapto-1-metil-1,2,4-triazol	: Aldrich, Almanya
5-Merkapto-1-metiltetrazol	: Aldrich, Almanya
2-Merkapto-5-metil-1,2,4-tiyadiazol	: Aldrich, Almanya
1-Metilpiperazin	: Merck, Almanya
1-Etilpiperazin	: Merck, Almanya
1-(2-dimetilamino)etilpiperazin	: Fluka, Almanya
1-Fenilpiperazin	: Merck, Almanya

1-Benzilpiperazin	: Merck, Almanya
1-(4-Metilbenzil)piperazin	: Aldrich, Almanya
1-(4-Metoksibenzil)piperazin	: Aldrich, Almanya
1-(4-Klorobenzil)piperazin	: Aldrich, Almanya
Kloroform	: Merck, Almanya
Eter	: Merck, Almanya
Petrol Eteri	: Merck, Almanya
Etil Asetat	: Merck, Almanya
Sodyum sülfat	: Merck, Almanya
Silikajel 60 F ₂₅₄ kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Aseton	: Riedel de haen, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Metanol	: Merck, Almanya
KBr	: Merck, Almanya
Tripsin	: Sigma, Almanya
EDTA	: Aplichem, Almanya
MCF-7 hücre hattı	: DSMZ, Almanya
Fetal Bovine serum	: Gibco, İngiltere
DMEM	: Sigma, Almanya
HT-29 hücre hattı	: DSMZ, Almanya
McCoy's 5A	: Sigma, Almanya
DMSO	: Sigma, Almanya
MTT boyası	: Sigma, Almanya
BrdU kiti	: Roche, Almanya
Anti-BrdU	: Roche, Almanya
PBS	: Gibco, İngiltere
İzopropanol	: Sigma, Almanya
Etidyum bromür	: Sigma, Almanya
Agaroz	: Sigma, Almanya
Asetonitril	: Merck, Almanya
Trifloroasetik asit	: Merck, Almanya
Agar	: Sigma, Almanya

Kullanılan Cihazlar

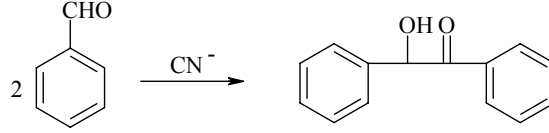
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayini cihazı	: Electrothermal, 9100 Digital, Amerika Birleşik Devletleri
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu, 8400 FTIR, Japonya
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 500 MHz, Amerika Birleşik Devletleri
Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi cihazı	: Waters Alliance, Amerika Birleşik Devletleri
Kütle spektrometresi	: Quatromicro, Amerika Birleşik Devletleri
Rotavapor	: Heidolph, 9003, Almanya
Elisa	: Bio-Tek, ELx808-IU, Amerika Birleşik Devletleri
Karbondiyoksit inkübatörü	: Heraeus, Almanya
Mikro santrifüj aleti	: Eppendorf, Almanya
Jel görüntüleme sistemi	: Kodak, Amerika Birleşik Devletleri

YÖNTEMLER

Sentez Çalışmaları

Benzoin kondensasyonu (Yöntem A)

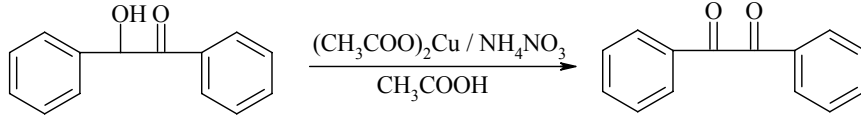
101.1 ml (1 mol) benzaldehit, 24.51 g (0.5 mol) sodyum siyanür, 100 ml su ve 120 ml etanol karışımı geri çeviren soğutucu altında, 1 saat karıştırılarak kaynatılmıştır. Karışım buzlu suya dökülerek krem renkli ürün çöktürülmüş, ham ürün süzülerek alınmış, kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 33. Benzoin Kondensasyonu için Reaksiyon Denklemi

Benzil eldesi (Yöntem B)

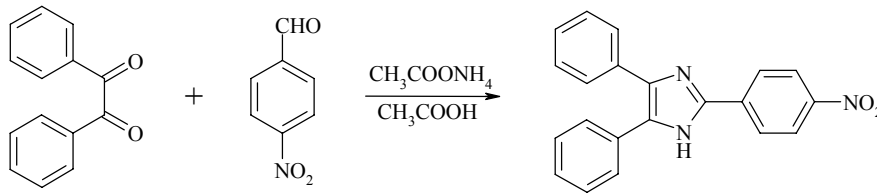
84.8 g (0.4 mol) benzoin, 48 g (0.6 mol) amonyum nitrat, 2 g (0.01 mol) bakır II asetat monohidrat ve 300 ml asetik asit karışımı geri çeviren soğutucu altında 2 saat karıştırılarak kaynatılmıştır. Karışım buzlu suya dökülerek açık sarı renkli ürün çöktürülmüştür. Ürün süzülüp bol miktar su ile yıkanmıştır. Ham ürün kurutulduktan sonra sulu etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 34. Benzil Eldesi için Reaksiyon Denklemi

2-(4-Nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol eldesi (Yöntem C)

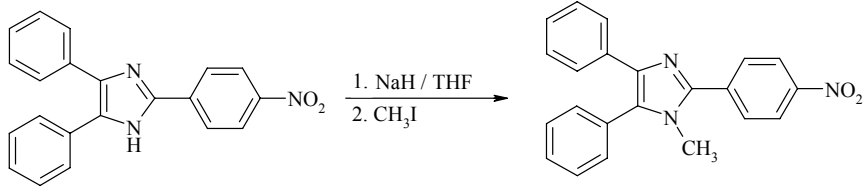
42 g (0.2 mol) benzil, 30.2 g (0.2 mol) 4-nitrobenzaldehit, 144 g (2 mol) amonyum asetat ve 300 ml asetik asit karışımı geri çeviren soğutucu altında 3 saat karıştırılarak kaynatılmıştır. Karışım buzlu suya dökülerek turuncu renkli ürün çöktürülmüştür. Ham ürün bol miktar su ile yıkanmış, kurutulduktan sonra sulu etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 35. 2-(4-Nitrofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Reaksiyon Denklemi

1-Metil-2-(4-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol eldesi (Yöntem D)

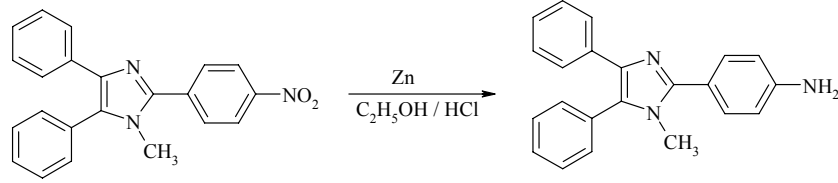
34.1 g (0.1 mol) 2-(4-Nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol ve 3 g (0.125 mol) sodyum hidrür, 300 ml tetrahidrofuran içerisinde, oda sıcaklığında 15 dakika karıştırılmıştır. Karışıma 7.8 ml (0.125 mol) metil iyodür ilave edilip geri çeviren soğutucu altında 3 saat karıştırılarak kaynatılmıştır. Tetrahidrofuran rotavaporda uçurulduktan sonra, kalıntı üzerine su dökülmüş, oluşan sarı renkli ürün süzülerek alınmıştır. Ham ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 36. 1-Metil-2-(4-Nitrofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Reaksiyon Denklemi

1-Metil-2-(4-aminofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol eldesi (Yöntem E)

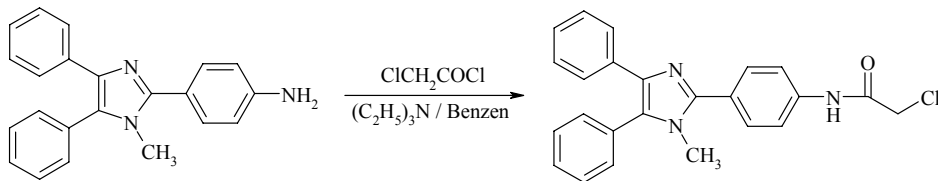
73.125 g (1.125 mol) toz çinko on eşit (7.3125 g x 10) porsiyona bölünmüştür. 26.625 g (0.075 mol) 1-Metil-2-(4-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol, 200 ml etanol ve 200 ml % 25'lik HCl karışımı içinde çözülmüştür. Hazırlanan çözeltiye bir porsiyon toz çinko ilave edilerek oda sıcaklığında, manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı üzerinde çok kuvvetli şekilde karışması sağlanmıştır. Kalan toz çinko porsiyonlar halinde ve 15 dakika aralıklarla karışıma ilave edilmiştir. İlave işlemi tamamlandıktan sonra karışım, geri çeviren soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon içeriği buzlu su üzerine dökülmüş, % 10'luk sodyum hidroksit çözeltisi ile bazikleştirilerek ürün ve yan ürünlerin çökmesi sağlanmıştır. Çökelek, kloroform ile 100'er ml'lik 3 porsiyon halinde ekstrakte edilerek saflaştırılmıştır. Kloroformlu fazlar birleştirilerek anhidr sodyum sülfat üzerinden geçirilmiştir. Kloroform, rotavaporda uçurulmuş ve beyaz renkli ürün kazınarak alınmıştır. Ham ürün, etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 37. 1-Metil-2-(4-Aminofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Reaksiyon Denklemi

2-Kloro-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid (Yöntem F)

16.25 g (0.05 mol) 1-Metil-2-(4-aminofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol, 100 ml benzen içerisinde süspande edilmiştir. Karışım, 8.5 ml (0.06 mol) trietilamin ilavesiyle manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı üzerinde hazırlanan buz banyosuna alınmıştır. Bir damlatma hunisine 4.8 ml (0.06 mol) kloroasetil klorür ve 10 ml benzen konulmuştur. Kloroasetil klorür ve benzen karışımı çok yavaş ve dikkatli şekilde buz banyosundaki süspansiyon üzerine damla damla ilave edilmiştir. Bu esnada süspansiyonun kuvvetli bir biçimde karıştırılmasına özen gösterilmiştir. Damlatma işlemi bitiminde karışım buz banyosundan çıkartılıp oda sıcaklığında bir saat daha karıştırılmıştır. Benzen rotavaporda uçurulduktan sonra kahve renkli ürün kazınarak alınmıştır. Ham ürün etanolden kristallendirilmiştir.

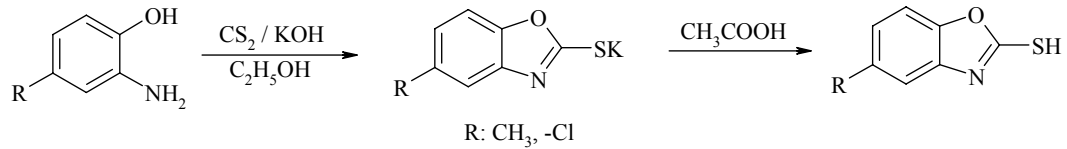


Şekil 38. 2-Kloro-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil]Asetamid Eldesi için Reaksiyon Denklemi

5-Metil-2-merkaptobenzoksazol ve 5-Kloro-2-merkaptobenzoksazol eldesi (Yöntem G)

2.46 g (0.02 mol) 2-Amino-4-metil fenol, 11.2 g (0.2 mol) potasyum hidroksit, 12.06 ml (0.2 mol) karbon disülfid ve 40 ml etanol karışımı geriçeviren soğutucu altında 3 saat karıştırılarak kaynatılmıştır. Rotavaporda karbon disülfid'in fazlası ve etanol uçurulmuş, kalıntı 20 ml eter ile yıkanarak ortamda bulunması muhtemel organik kirlilikler uzaklaştırılmıştır. Elde edilen 5-Metil-2-merkaptobenzoksazol'un potasyum tuzu 20 ml su içerisinde çözülmüş ve bu çözeltiye 10 ml glasiyel asetik asit ilave edilerek beyaz renkli 5-Metil-2-merkaptobenzoksazol çöktürülmüştür. Ham ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir.

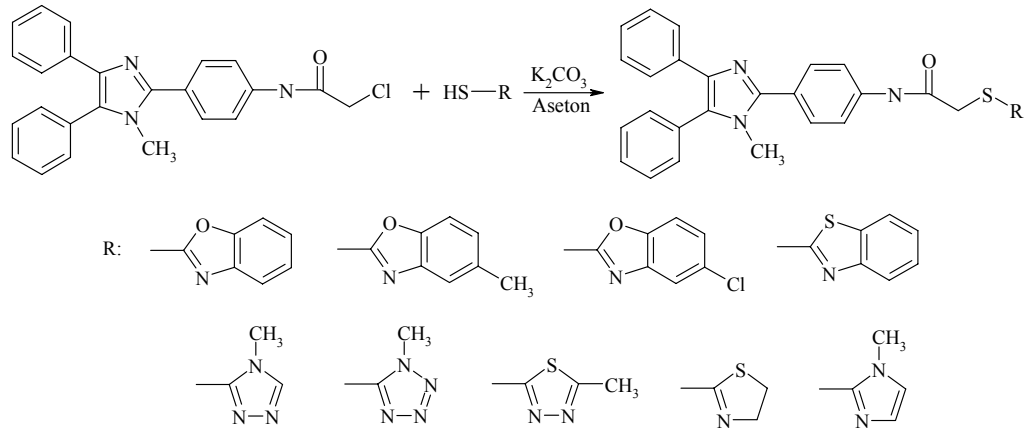
2.87 g (0.02 mol) 2-amino-4-metil fenol, 11.2 g (0.2 mol) potasyum hidroksit, 12.06 ml (0.2 mol) karbon disülfid ve 40 ml etanol kullanılarak yöntem G'de anlatılan işlemler tekrarlanmış, beyaz renkli ürün elde edilmiştir.



Şekil 39. 5-Metil-2-Merkaptobenzoksazol ve 5-Kloro-2-Merkaptobenzoksazol Eldesi için Reaksiyon Denklemi

2-Sübstitüye-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem H)

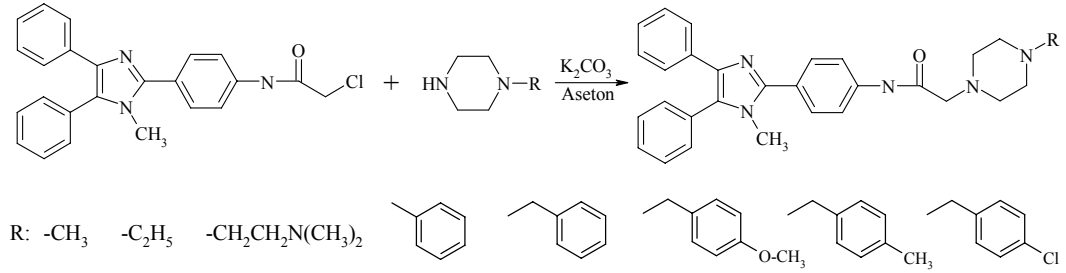
0.803 g (0.002 mol) 2-Kloro-N-[4-(1-Metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid, 0.276 g (0.002 mol) potasyum karbonat ve 0.002 mol merkaptazol veya merkaptobenzazol bileşiği 30 ml aseton içerisinde çözülmüştür. Elde edilen çözelti geriçeviren soğutucu altında ve 40°C'de 12 saat ısıtılarak karıştırılmıştır. Reaksiyon kabı ağzı açık bir şekilde oda sıcaklığında bir gün boyunca kendi haline bırakılarak aseton ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kalıntı üzerine su dökülerek katılaşması sağlanmıştır. Süzülerek alınan ürün, bol miktar su ile yıkanmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 40. 2-Sübstitüye-Sülfonil-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil]Asetamid Türevleri için Reaksiyon Denklemi

2-(4-Sübstitüyepiperazin-1-il)-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem I)

0.803 g (0.002 mol) 2-Kloro-N-[4-(1-Metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid, 0.276 g (0.002 mol) potasyum karbonat ve 0.003 mol 4-Sübstitüyepiperazin bileşiği 30 ml aseton içerisinde çözülmüştür. Elde edilen çözelti geri çeviren soğutucu altında ve 40°C'de 24 saat ısıtılarak karıştırılmıştır. Reaksiyon kabı ağzı açık bir şekilde oda sıcaklığında bir gün boyunca kendi haline bırakılarak aseton ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kalıntı üzerine 5 ml eter ilave edilerek katılaşması sağlanmıştır. Süzülerek alınan ürün, bol miktar su ile yıkanmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 41. 2-(4-Sübstitüyepiperazin-1-il)-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil] Asetamid Türevleri için Reaksiyon Denklemi

İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Anlatılan bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve sentezler de kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen slikajel 60 F₂₅₄ kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara son verilmiş ya da devam edilmiştir. Tez kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Yöntem A, B ve C'de anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (3 : 1), yöntem D'deki sentezin kontrolü için uygun hareketli fazın kloroform : metanol (99 : 1) ve yöntem E, F, G, H ve I'da anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (1 : 1) olduğuna karar verilmiştir. Elde edilen orijinal bileşiklerin R_f değerlerinin saptanmasında, etil asetat : petrol eteri : etanol (45 : 45 : 10) çözücü sistemi hareketli faz olarak kullanılmıştır.

Erime Noktalarının Tespiti

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

Tutunma Zamanı (Rt) Değerlerinin Saptanması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin Rt değerleri, yaklaşık 10^{-5} konsantrasyonunda numune içeren metanollü çözeltinin, trifluoroasetik asit'in asetonitrildeki % 1'lik çözeltisinin mobil faz olarak kullanıldığı, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi cihazına 5 ml/dakika akış hızında uygulanması sonucu saptanmıştır.

Kütle Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin kütle spektrumları, numunelerin asetonitrildeki çözeltilerinin kütle spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

^1H NMR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin ^1H NMR spektrumları, 5 mg sentez ürününün 0.5 ml dötöryo dimetilsülfoksit içindeki çözeltisinin, tetra metil silan'a karşı 500 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

IR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin IR spektrumları, sentez ürününün yaklaşık % 1 oranında potasyum bromür içerisine karıştırılması ile hazırlanan tabletlerin IR spektrofotometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

Hücre Kültürlerinin Hazırlanması

MCF-7 hücreleri (İnsan meme karsinoma hücreleri) % 10 Fetal bovine serum (FBS) + Minimum esantiyel medyum (MEM) + 1 mM sodyum purivat + $10 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$ insan insülini ve % 90 Dulbecco's Modification of Eagles (DMEM) içeren besi yerlerinin bulunduğu 25 cm^2 'lik flasklarda % 95 hava ve % 5 CO_2 'li gaz ortamında 37°C de inkübe edilerek hazırlanmıştır.

HT-29 hücreleri (İnsan kolon karsinoma hücreleri) % 10 FBS ve % 90 McCoy's 5A içeren besi yerlerinin bulunduğu 25 cm^2 'lik flasklarda % 95 hava ve % 5 CO_2 'li gaz ortamında 37°C de inkübe edilerek hazırlanmıştır.

Sitotoksite (MTT) Deneyi

Büyüme fazı % 80'e gelmiş olan hücreler % 0.25 tripsin/EDTA solüsyonu ile toplanarak hemositometri ile sayılmıştır. Hücreler 2×10^4 hücre $\times \text{ml}^{-1}$ konsantrasyonunda süspansiyon haline getirilmiştir. Test maddelerinin dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltileri, hücre süspansiyonu üzerine eklenmiştir. Her bir konsantrasyon aralığından dört kuyucuk olacak şekilde, 200 μl hücre süspansiyonu 96 kuyulu tabakalara ekilmiştir. Hücreler 24 saat'lik zaman aralığında 37°C de inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda, hücrelere 20 μl MTT boyası (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) eklenerek 37°C de 2 saat daha inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda hücreler tarafından alınan MTT boyası DMSO içinde çözülerek Elisa spektrometre ile 540 nm de absorbans ölçümü gerçekleştirilmiştir.

Hücre Çoğalma Deneyi

Hücre çoğalma deneyleri 96-kuyulu tabakalarda Bromodeoksiüridin (BrdU) kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hücreler 37°C de 24 saat inkübe edildikten sonra % 0.25 tripsin/EDTA solüsyonu ile ortamdan toplanmış ve her bir kuyuya 1×10^3 hücre gelecek şekilde ekim yapılmıştır. DMSO içinde çözülen test maddeleri kuyulara farklı konsantrasyon aralıklarında eklenmiştir. Her konsantrasyon aralığı için üç kuyuya ekim yapılarak ölçüm sonrası bunların ortalamaları dikkatte alınmıştır. Ekim işlemi tamamlandıktan sonra, hücreler 37°C de, 24 ve 48 saatlik zaman aralıklarında inkübatörde tutulmuştur. Her bir zaman aralığının sonunda hücreler üzerine 10 µl BrdU solüsyonu ilave edilerek 37°C de 2 saat daha inkübasyon gerçekleştirilmiştir. Bu sürenin sonunda fiksdenat solüsyonu ile oda ısısında 30 dakika karıştırılan hücreler, 100 µl anti-BrdU çalışma solüsyonu ile 90 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Hücreler, fosfat tuz tamponu (PBS) ile 3 kez yıkanarak fotometrik ölçüm için renk değişimi gözleninceye kadar substrat solüsyonu içine alınmıştır. Örneklerin absorbanları 492 nm de Elisa spektrometre ile ölçülmüştür.

Apoptotik DNA'nın Belirlenmesi

Hücre kültüründen inkübasyon sonrası tripsin ile alınarak bir defa PBS ile yıkanan hücreler, bağlayıcı tampon ile 400 µl'ye tamamlanmış, karıştırılarak 10 dakika oda sıcaklığında bekletilmiştir. Elde edilen çözeltiliye 100 µl izopropanol ilave edilerek karıştırılmıştır. Bir filtre tüpü bir koleksiyon tüpüne birleştirilerek örnek üst hazneye konmuş ve 8000 rpm devirde 1 dakika santrifüj edilmiştir. 500 µl yıkama solüsyonu ilave edilerek aynı devirde 1 dakika daha santrifüj edilmiştir. Bu işlem iki kez tekrarlandıktan sonra son santrifüj işlemi 10 saniye boyunca 13000 rpm devirde gerçekleştirilmiştir. Filtre tüpü temiz bir mikro test tüpüne aktarılarak üzerine elüsyon çözeltisi ilave edilmiş, etidyum bromür içeren ($500 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$) % 1' lik agaroz jele yüklenmiş ve 50 V'luk gerilim uygulanarak yürütülmüştür.

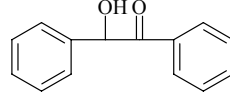
Mutajenite Testi

Mutajenite çalışmalarında standart plak inkorporasyon yöntemi uygulanmıştır. Test kimyasallarının farklı konsantrasyonlardaki stok solüsyonları DMSO içerisinde çözümlenerek hazırlanmıştır. Çalışmalarda kullanılan *Salmonella typhimurium* TA 98 ve TA 100 suşlarının stoklarının hazırlanışı, genetik işaretlerinin kontrolü ve plak inkorporasyon yönteminin uygulanışı literatür verilerine (Maron ve Ames, 1983) göre yapılmıştır. 45 °C' deki su banyosunda tutulan eritilmiş 2 ml'lik üst agara 0.1 ml test bileşiği ve 0.1 ml bakteri kültürü ($1-2 \times 10^9$ bakteri $\times \text{ml}^{-1}$) eklenerek, minimal tuz ve glukoz içeren agar plaklarına dökülmüştür. Plaklar 37 °C'de 48-72 saat inkübe edilmiş ve revertant kolonilerin sayımı yapılmıştır. Her deney kontrol gruplarını da (spektrofotometrik derecedeki dimetilsülfoksit) içerecek şekilde üç defa paralel olarak uygulanmıştır.

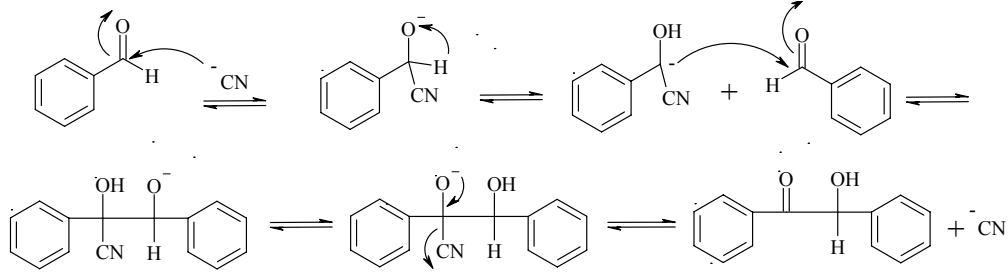
BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentez Çalışmaları

Benzoin

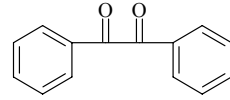


Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 135°C. Literatür E.n: 134°C (Clerici ve Porta, 1993). Verim: % 90.

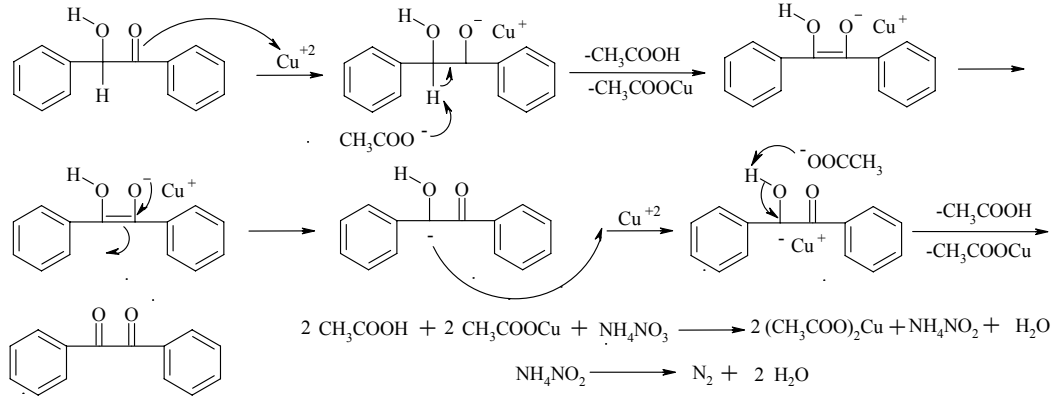


Şekil 42. Benzoin Kondensasyonu için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

Benzil

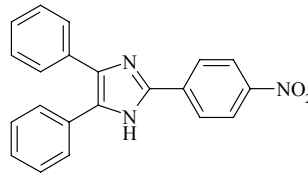


Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 94°C. Literatür E.n: 94-95°C (Weis ve Appel, 1948). Verim: % 97.

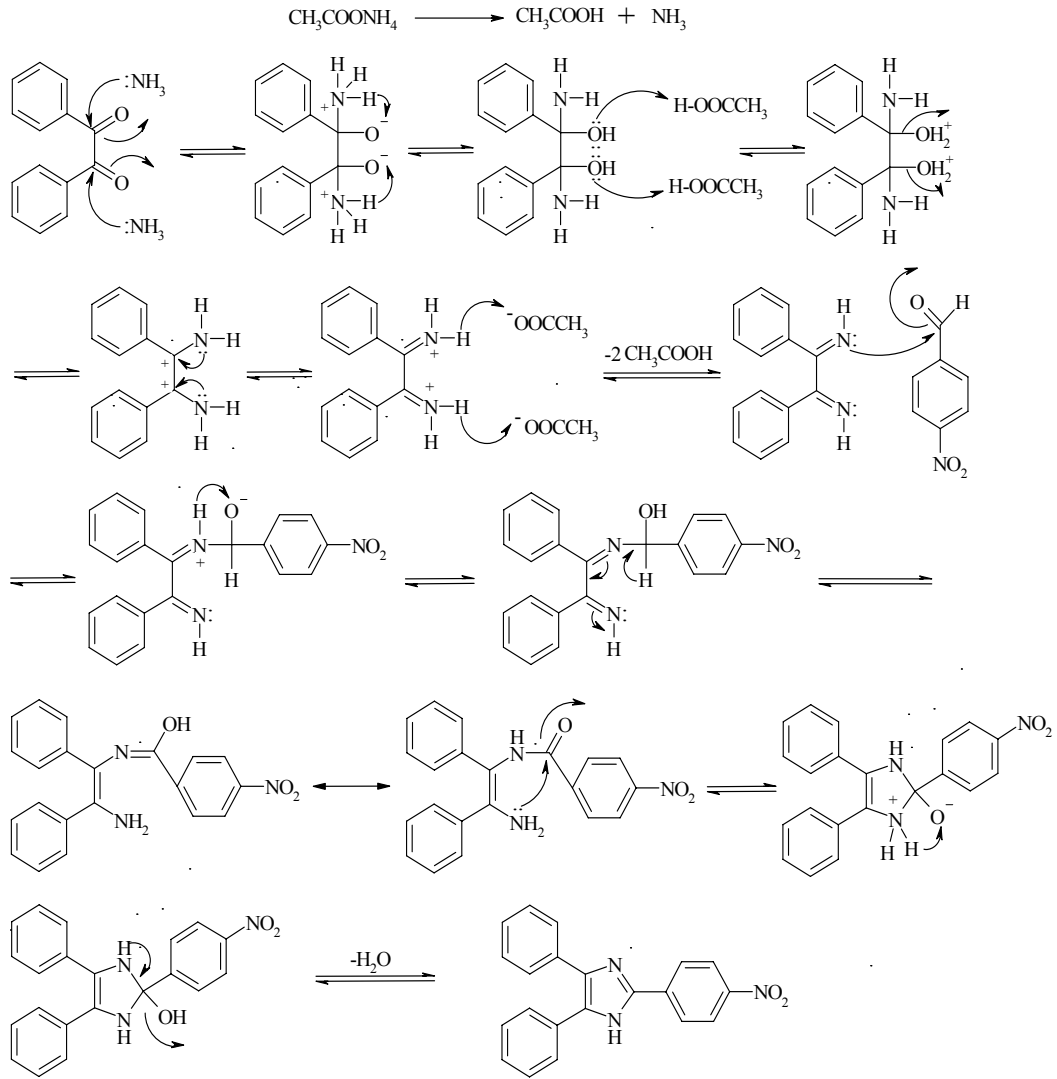


Şekil 43. Benzil Sentezi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

2-(4-Nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol

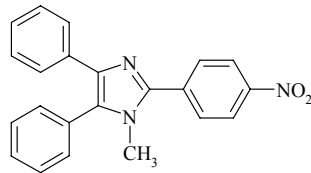


Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 240°C. Literatür E.n: 242°C (Chary ve ark., 2008). Verim: % 84.

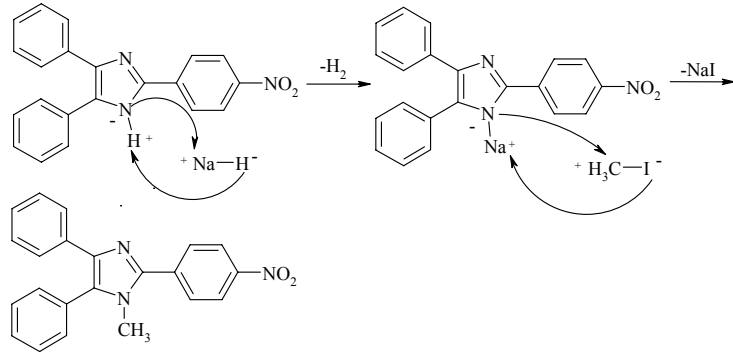


Şekil 44. 2-(4-Nitrofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

1-Metil-2-(4-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol

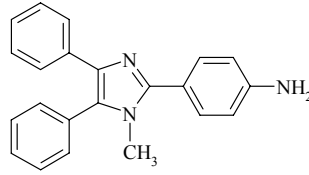


Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 196°C. Literatür E.n: 198°C (Srinivas ve ark., 2006). Verim: % 92.

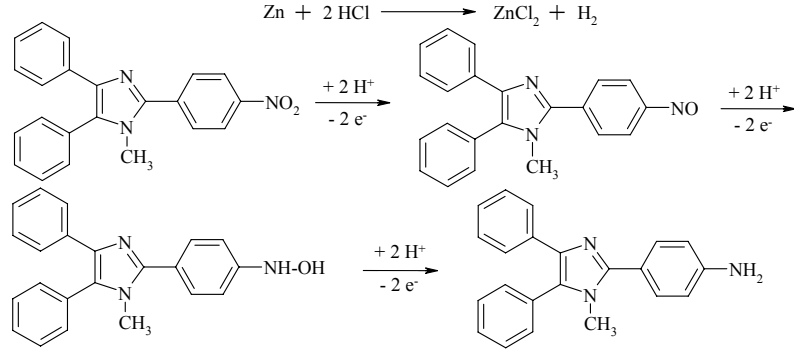


Şekil 45. 1-Metil-2-(4-Nitrofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

1-Metil-2-(4-aminofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol

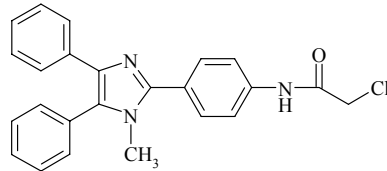


Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 206°C. Literatür E.n: 204°C (Srinivas ve ark., 2006). Verim: % 66.



Şekil 46. 1-Metil-2-(4-Aminofenil)-4,5-Difenil-1H-İmidazol Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

2-Kloro-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid (Bileşik A)

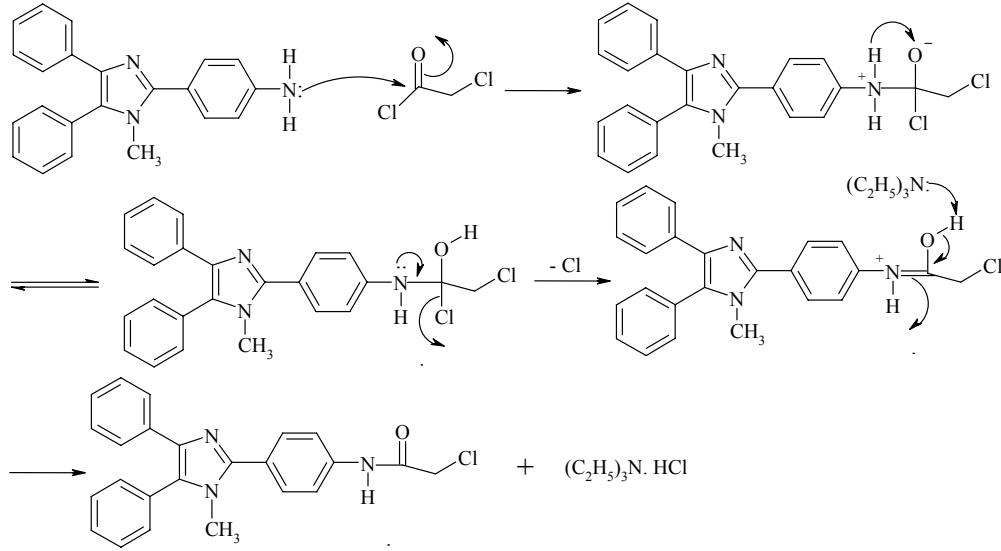


Yöntem F'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 200°C. Verim % 78. R_f: 0.93 Rt: 2.36 dakika.

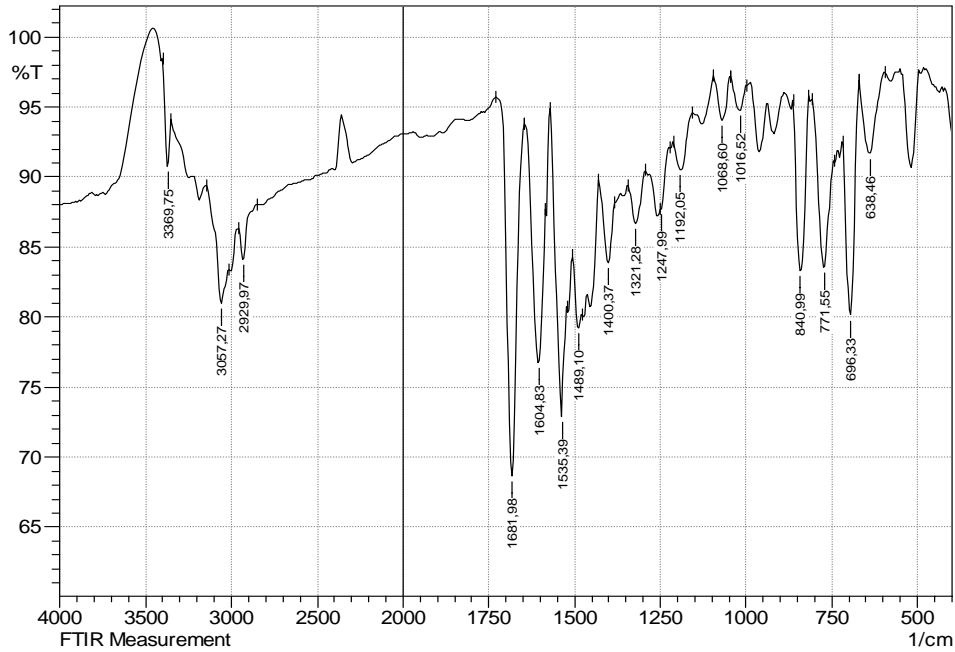
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3370 (N-H gerilim bandı), 3057 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2930 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1682 (Amid C=O gerilim bandı), 1605-1400 (C=C ve C=N gerilim bandları), 841 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 772-696 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.48 (3H, s, imidazol N- CH_3), 4.31 (2H, s, CO- CH_2 -Cl), 7.13-7.25 (3H, m, C_6H_5 -H), 7.43-7.57 (7H, m, C_6H_5 -H), 7.78 (4H, s, C_6H_4 -H), 10.5 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z : 402 [% 100, M+1], 404 [% 40, M+3], 405 [% 10, M+4]

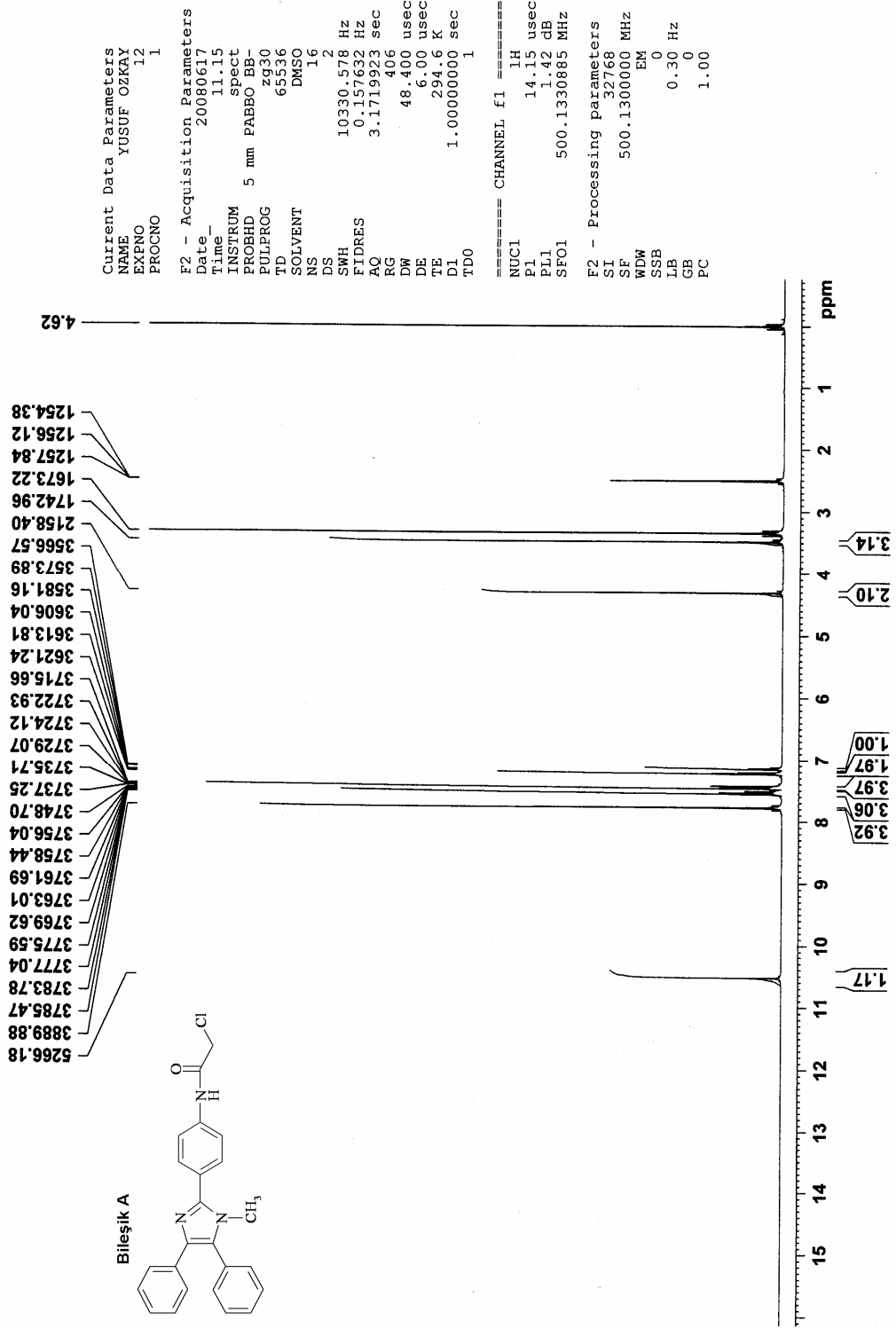


Şekil 47. 2-Kloro-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil]Asetamid Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması



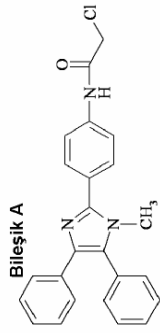
Şekil 48. Bileşik A'ya ait IR Spektrumu

¹H-NMR



Şekil 49. Bileşik A'ya ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
17:15:57
1: Scan ES+
1.3468

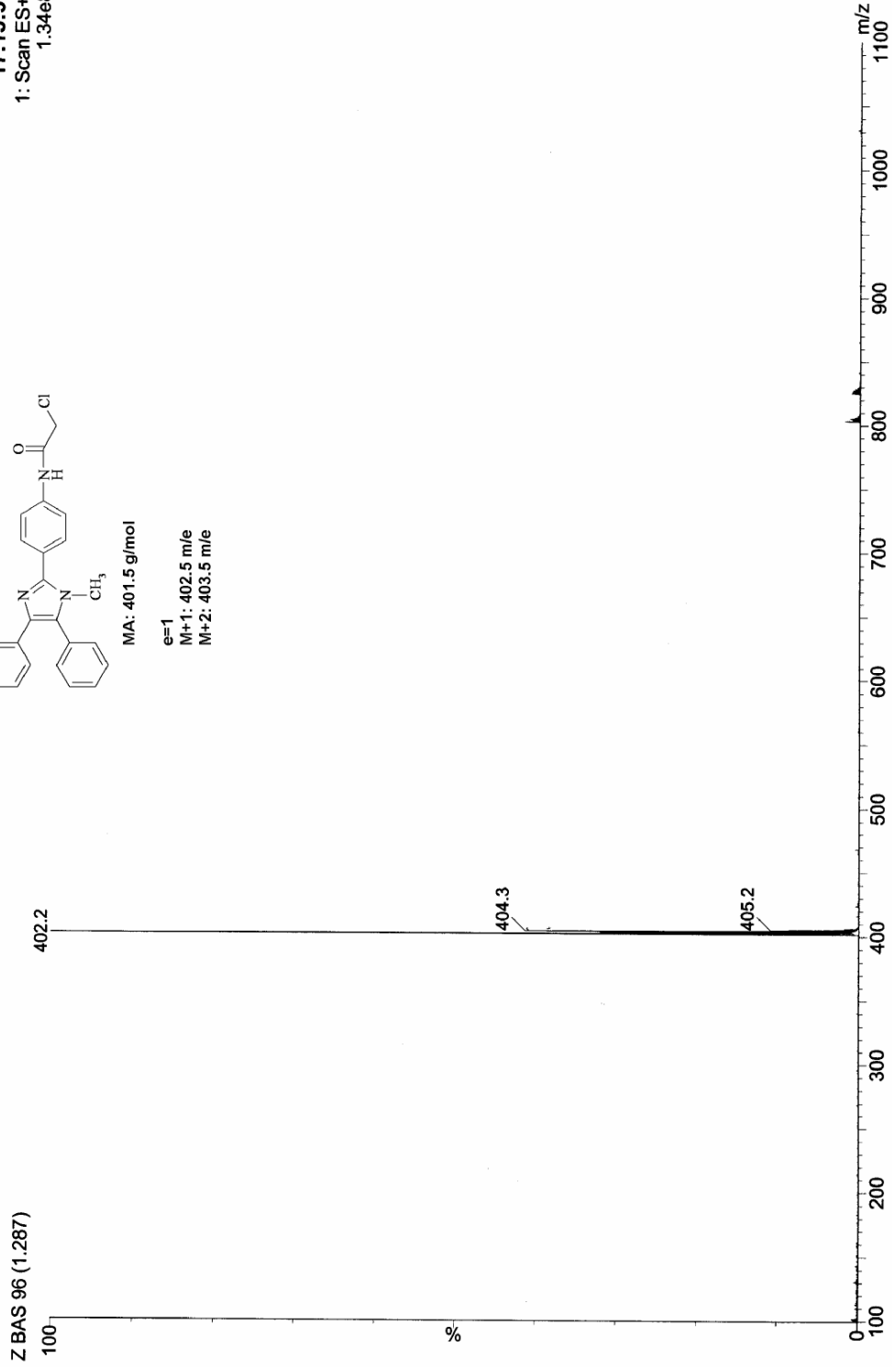


MA: 401.5 g/mol

e=1

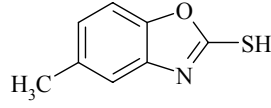
M+1: 402.5 m/e

M+2: 403.5 m/e



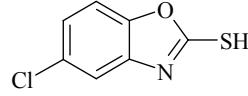
Şekil 50. Bileşik A'ya ait Kütle Spektrumu

5-Metil-2-merkaptobenzoksazol

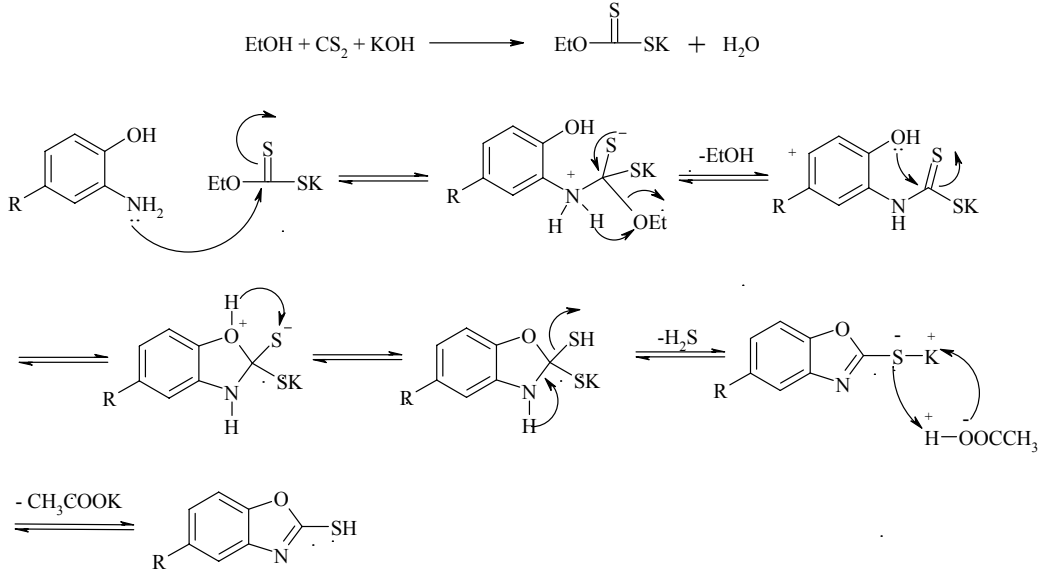


Yöntem G'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 223°C. Literatür E.n: 223-225 °C (http-1). Verim % 81.

5-Kloro-2-merkaptobenzoksazol

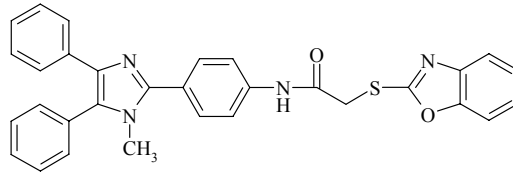


Yöntem G'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 268°C. Literatür E.n: 260-261 °C (Katz, ve Cohen., 1953). Verim % 76.



Şekil 51. 5-Metil-2-Merkaptobenzoksazol ve 5-Kloro-2-Merkaptobenzoksazol Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

2-(Benzoksazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid (Bileşik B₁)

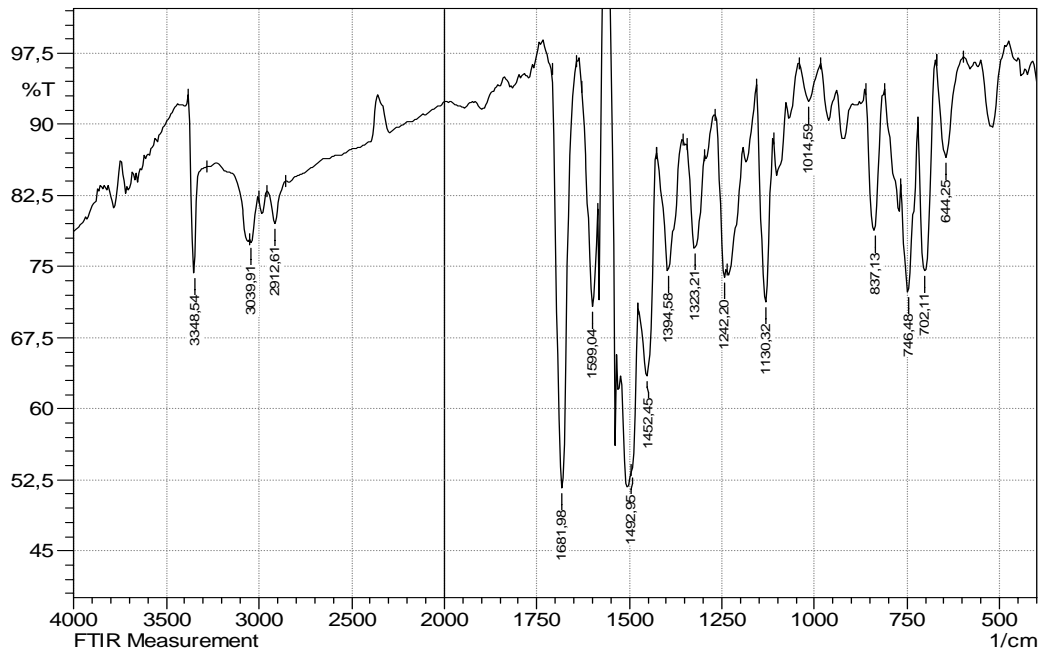


Yöntem H'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 232°C. Verim % 78. R_f: 0.97. Rt: 2.76 dakika.

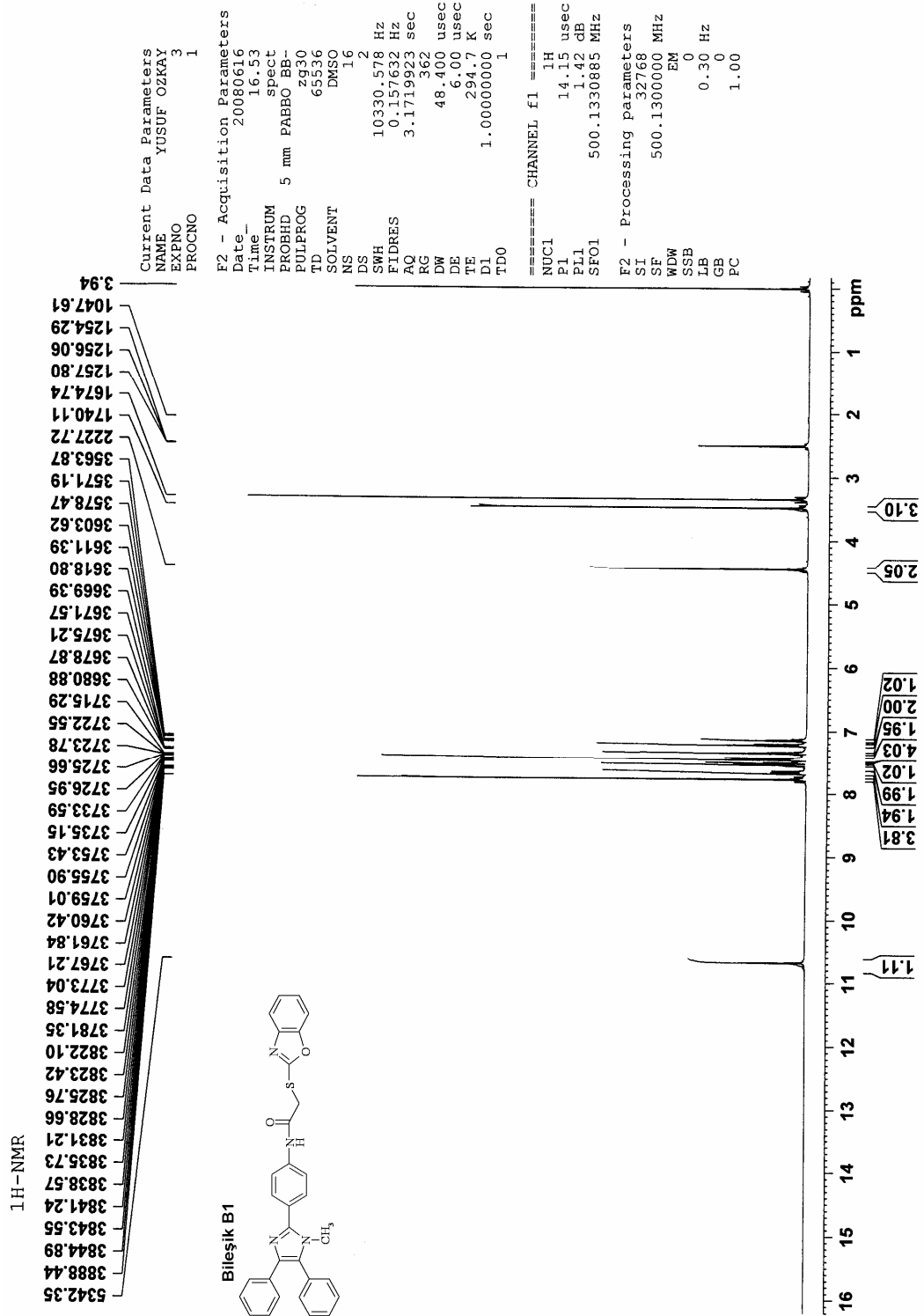
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3349 (N-H gerilim bandı), 3040 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2913 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1682 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1395 (C=C ve C=N gerilim bandları), 837 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 746-702 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.48 (3H, s, imidazol N- CH_3), 4.46 (2H, s, CO- CH_2), 7.13-7.24 (3H, m, C_6H_5 -H), 7.33-7.38 (2H, m, benzoksazol $\text{C}_{3,4}$ -H), 7.42-7.56 (7H, m, C_6H_5 -H), 7.64-7.69 (2H, m, benzoksazol $\text{C}_{2,5}$ -H) 7.78 (4H, s, C_6H_4 -H), 10.75 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z : 259 [% 5, (M+2)/2], 517 [% 100, M+1], 518 [% 65, M+2], 519 [% 20, M+3], 520 [% 5, M+4]

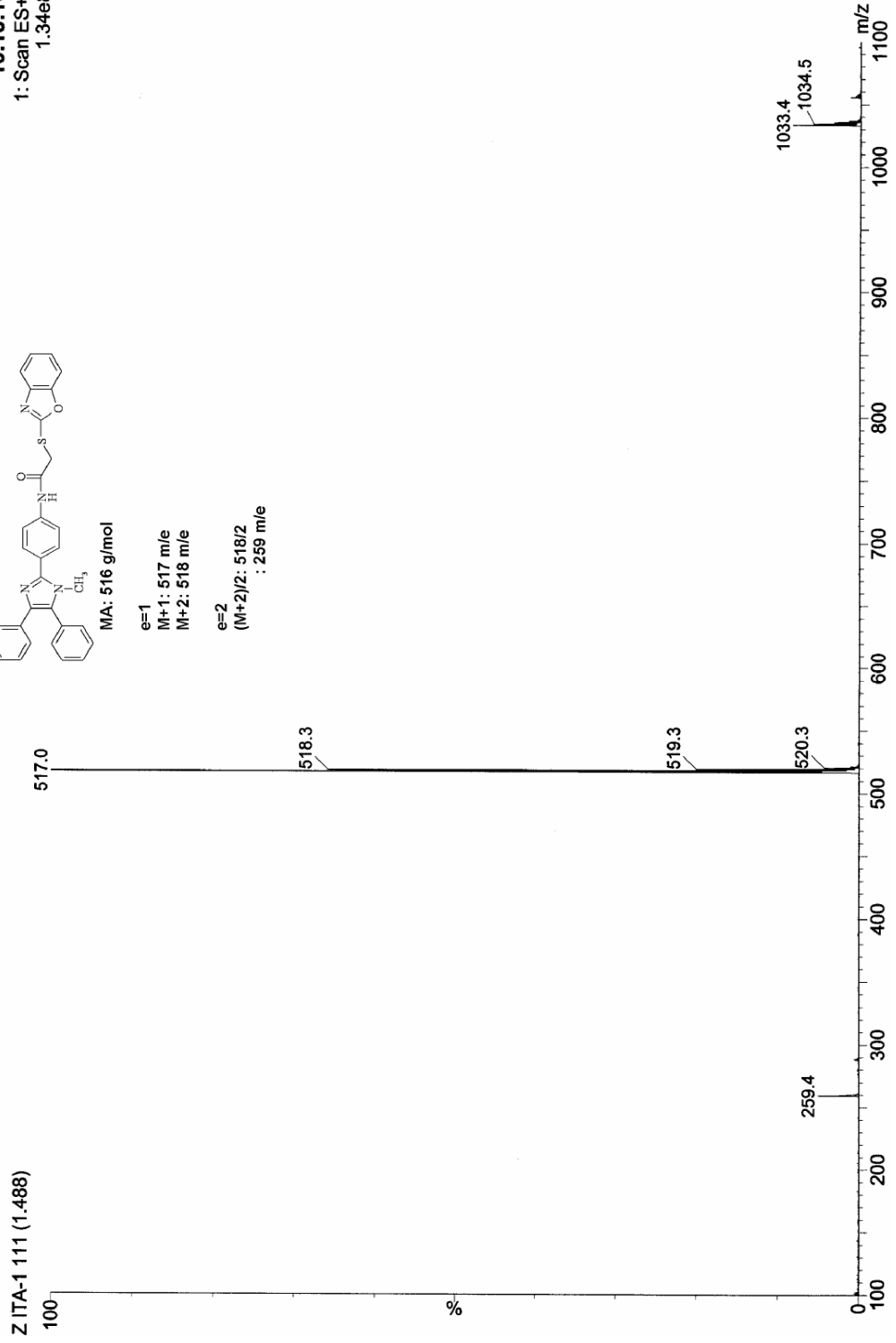
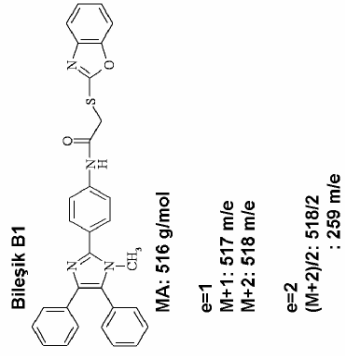


Şekil 52. Bileşik B₁'e ait IR Spektrumu



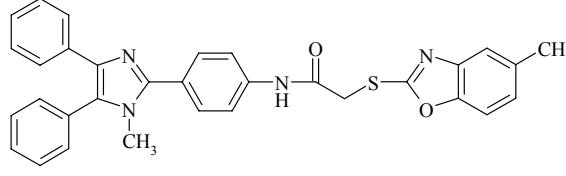
Şekil 53. Bileşik B₁'e ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
16:13:16
1: Scan ES+
1.34e8



Şekil 54. Bileşik B₁'e ait Kütle Spektrumu

2-(5-Metil-benzoksazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₂)

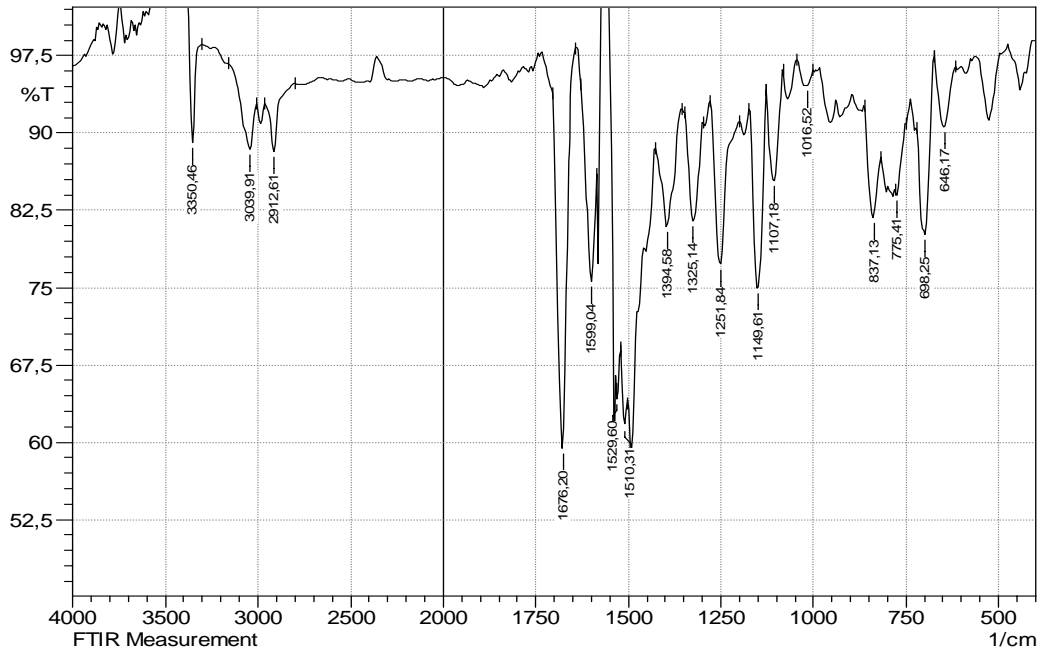


Yöntem H'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 215°C. Verim % 84. R_f: 0.95.
Rt: 2.90 dakika

IR (KBr) v_{maks}(cm⁻¹): 3350 (N-H gerilim bandı), 3040 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2913 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1395 (C=C ve C=N gerilim bandları), 837 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 775-698 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

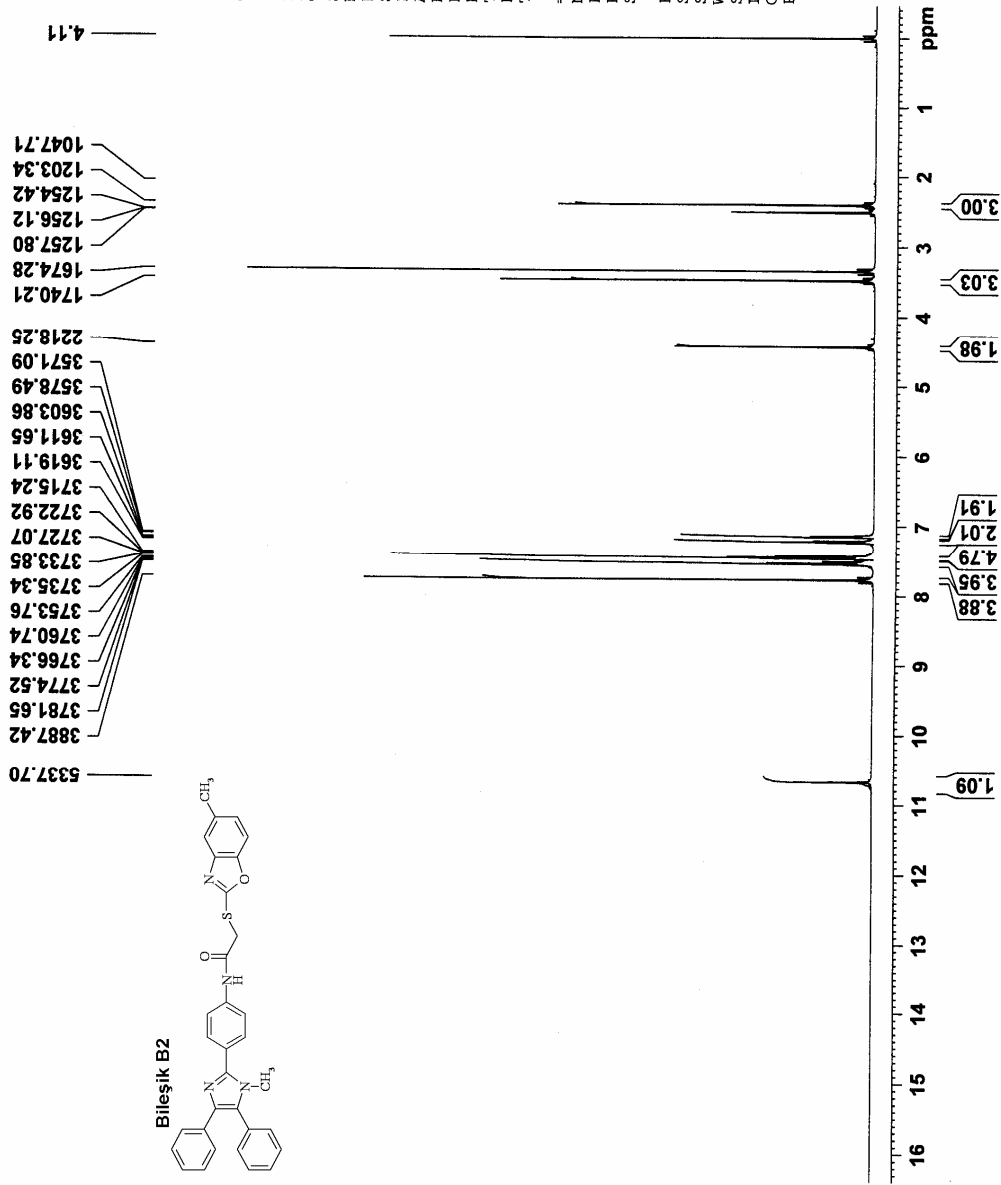
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) δ(ppm): 2.4 (3H, s, benzoksazol -CH₃), 3.48 (3H, s, imidazol N-CH₃), 4.43 (2H, s, CO-CH₂), 7.12-7.25 (4H, m, C₆H₅-H ve benzoksazol C₄-H), 7.42-7.56 (9H, m, C₆H₅-H ve benzoksazol C_{2,5}-H), 7.77 (4H, s, C₆H₄-H), 10.75 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 266 [% 15, (M+2)/2], 531 [% 100, M+1], 532 [% 40, M+2], 533 [% 10, M+3], 534 [% 5, M+4].



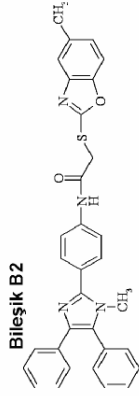
Şekil 55. Bileşik B₂'ye ait IR Spektrumu

¹H-NMR



Şekil 56. Bileşik B₂'ye ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
17:38:37
1: Scan ES+
1.10e8



MA: 530 g/mol

e=1

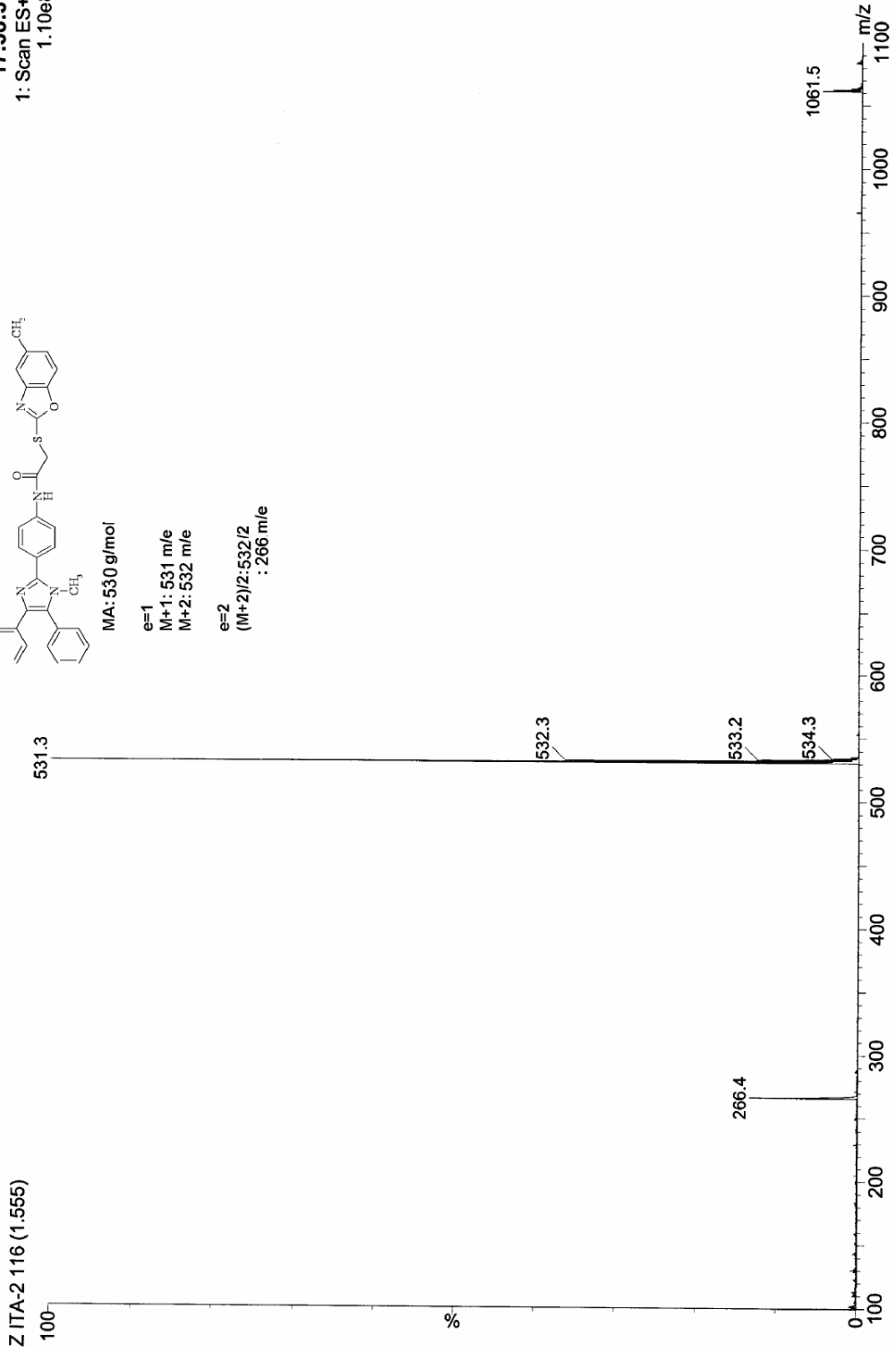
M+1: 531 m/e

M+2: 532 m/e

e=2

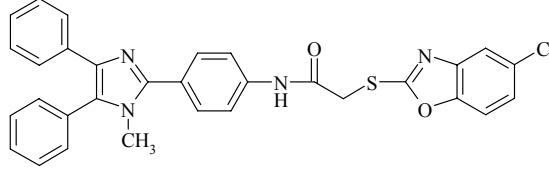
(M+2)/2: 532/2

: 266 m/e



Şekil 57. Bileşik B₂'ye ait Kütle Spektrumu

2-(5-Kloro-benzoksazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₃)

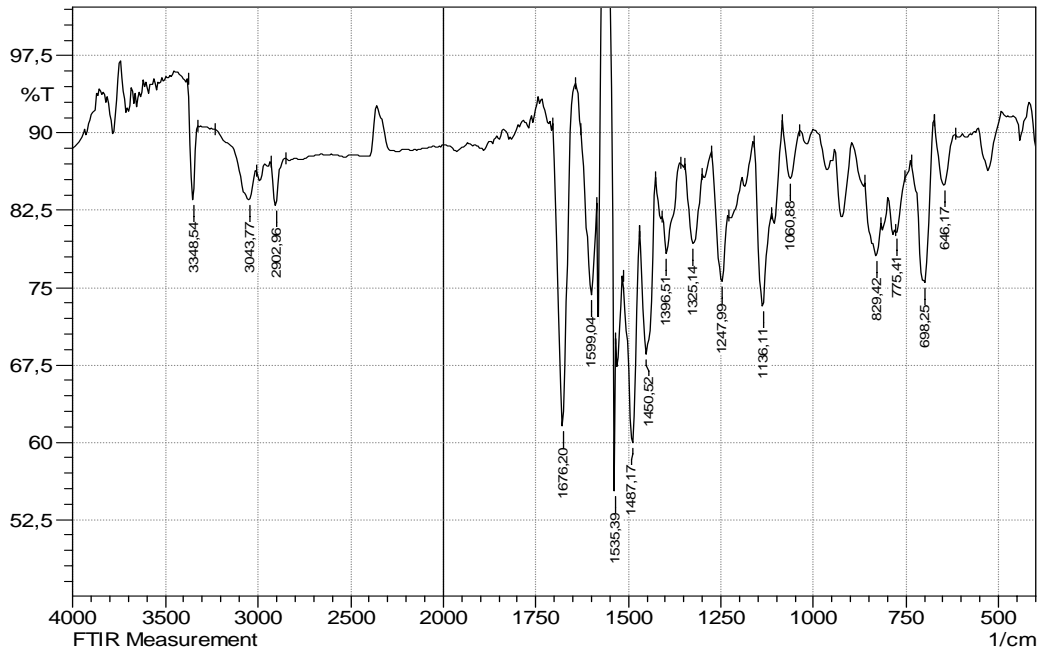


Yöntem H'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 217°C. Verim % 73. R_f: 0.93. Rt: 2.95 dakika.

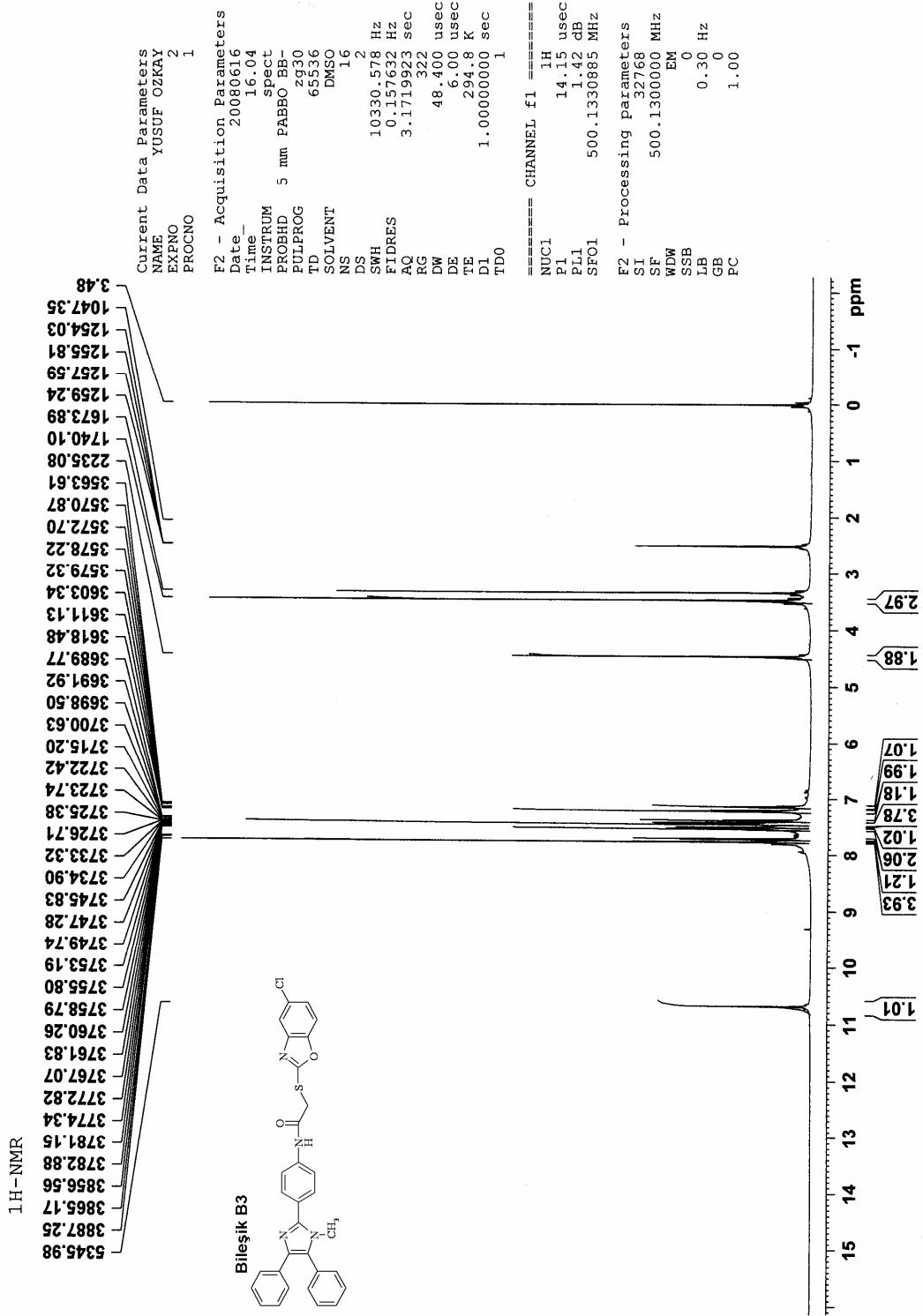
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3349 (N-H gerilim bandı), 3044 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2903 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1397 (C=C ve C=N gerilim bandları), 829 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 775-698 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 3.49 (3H, s, imidazol N-CH₃), 4.47 (2H, s, CO-CH₂), 7.12-7.25 (3H, m, C₆H₅-H), 7.38-7.58 (8H, m, C₆H₅-H ve benzoksazol C₄-H), 7.72 (2H, m, benzoksazol C_{2,5}-H), 7.77 (4H, s, C₆H₄-H), 10.75 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 551 [% 100, M+1], 553 [% 50, M+3], 554 [% 15, M+4], 554 [% 5, M+5].

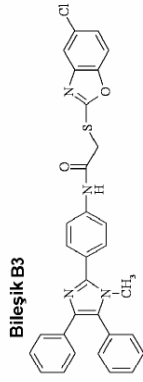


Şekil 58. Bileşik B₃'e ait IR Spektrumu



Şekil 59. Bileşik B₃'e ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
16:30:38
1: Scan ES+
9.34e7

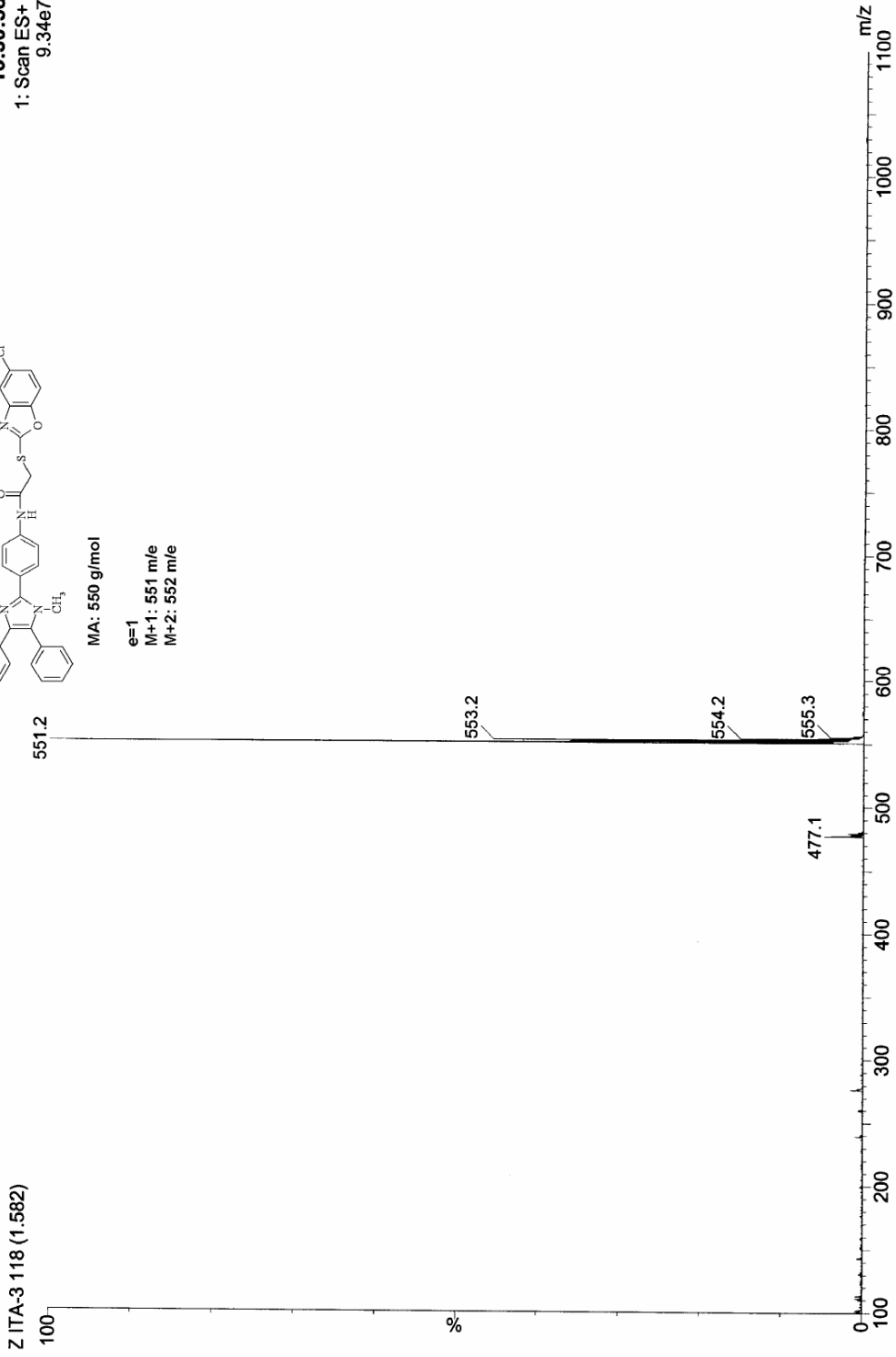


MA: 550 g/mol

e=1

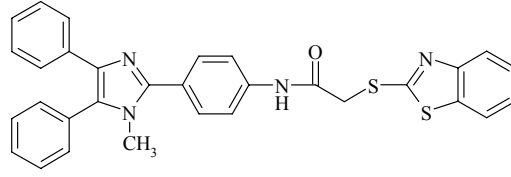
M+1: 551 m/e

M+2: 552 m/e



Şekil 60. Bileşik B₃'e ait Kütle Spektrumu

2-(Benzotiyazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid (Bileşik B₄)

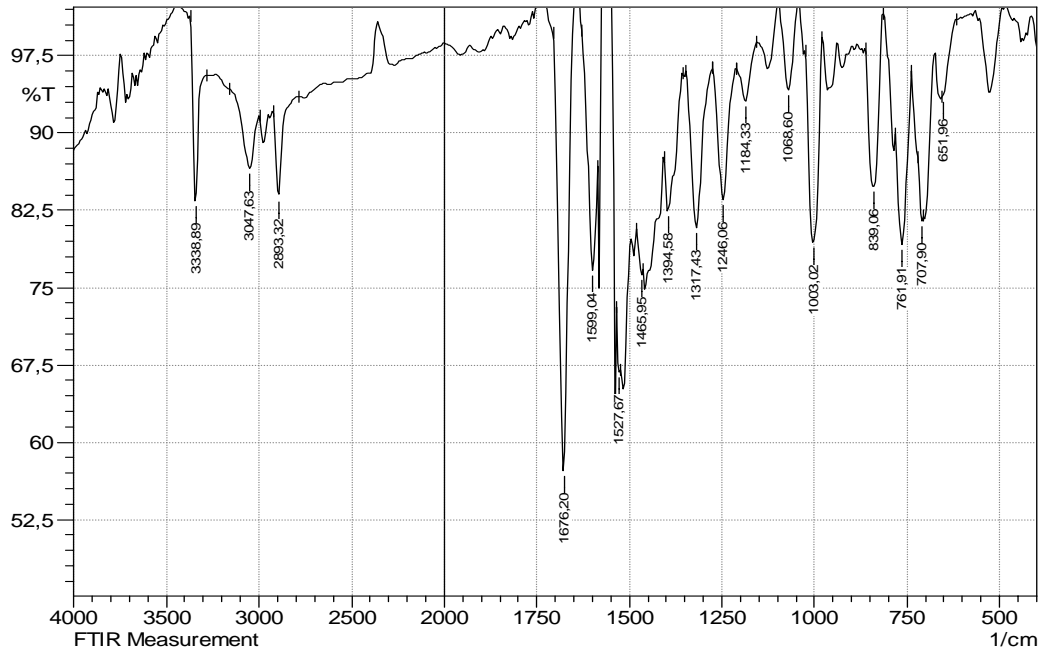


Yöntem H'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 226°C. Verim % 87. R_f: 0.93. Rt: 2.86 dakika.

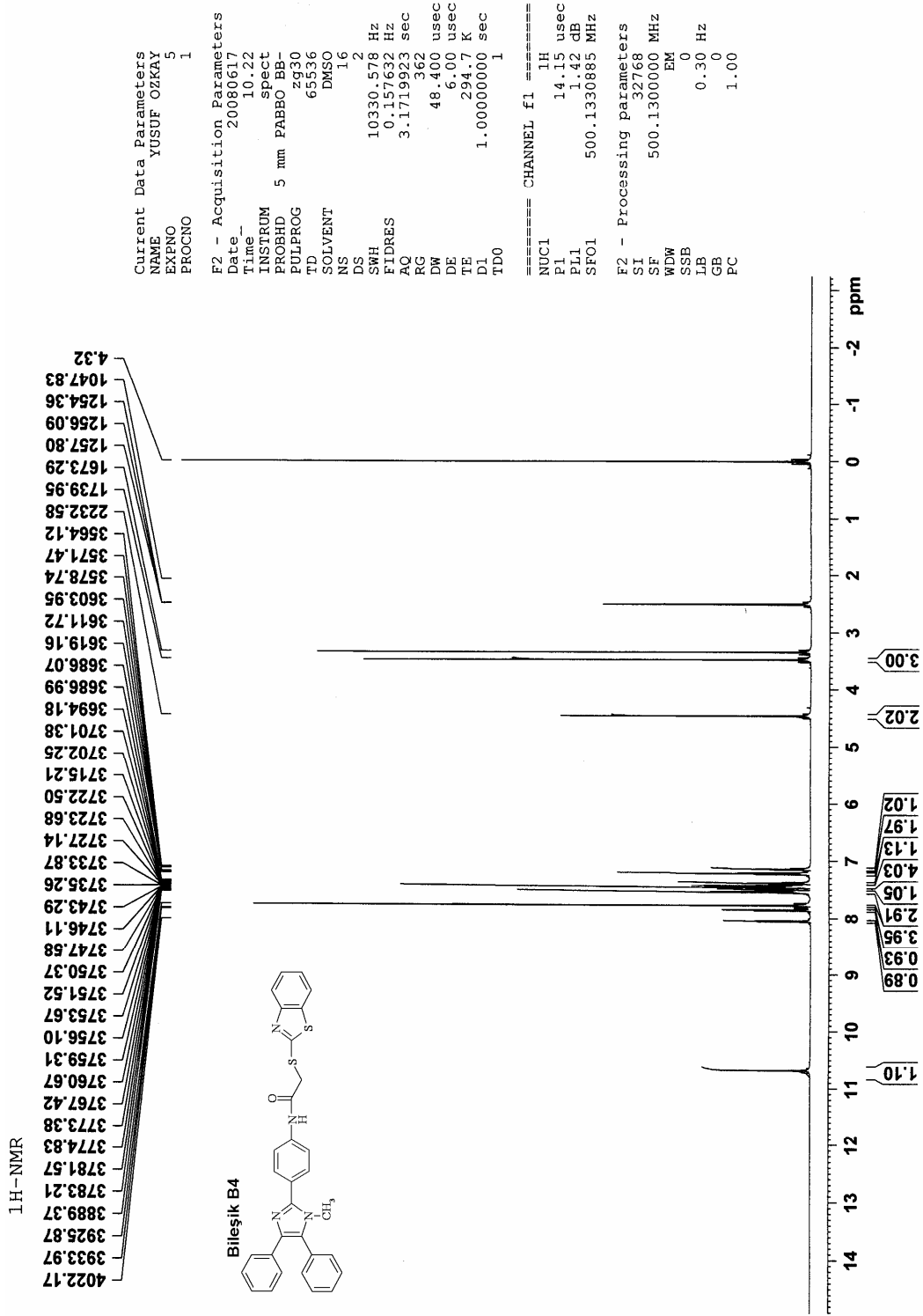
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3339 (N-H gerilim bandı), 3048 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2993 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1395 (C=C ve C=N gerilim bandları), 839 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 762-708 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.48 (3H, s, imidazol N- CH_3), 4.47 (2H, s, CO- CH_2), 7.12-7.24 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.38-7.58 (9H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$ ve benzotiyazol $\text{C}_{3,4}\text{-H}$), 7.77 (4H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.86 (H, d, $J=8.10$, benzotiyazol $\text{C}_5\text{-H}$), 8.05 (H, d, $J=7.97$, benzotiyazol $\text{C}_2\text{-H}$), 10.74 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z : 267 [% 15, (M+2)/2], 533 [% 100, M+1], 534 [% 40, M+2], 535 [% 15, M+3], 536 [% 5, M+4].

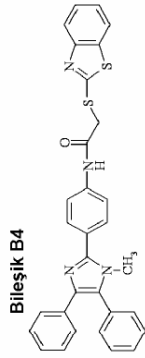


Şekil 61. Bileşik B₄'e ait IR Spektrumu



Şekil 62. Bileşik B₄'e ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
16:36:18
1: Scan ES+
1.27e8



MA: 532 g/mol

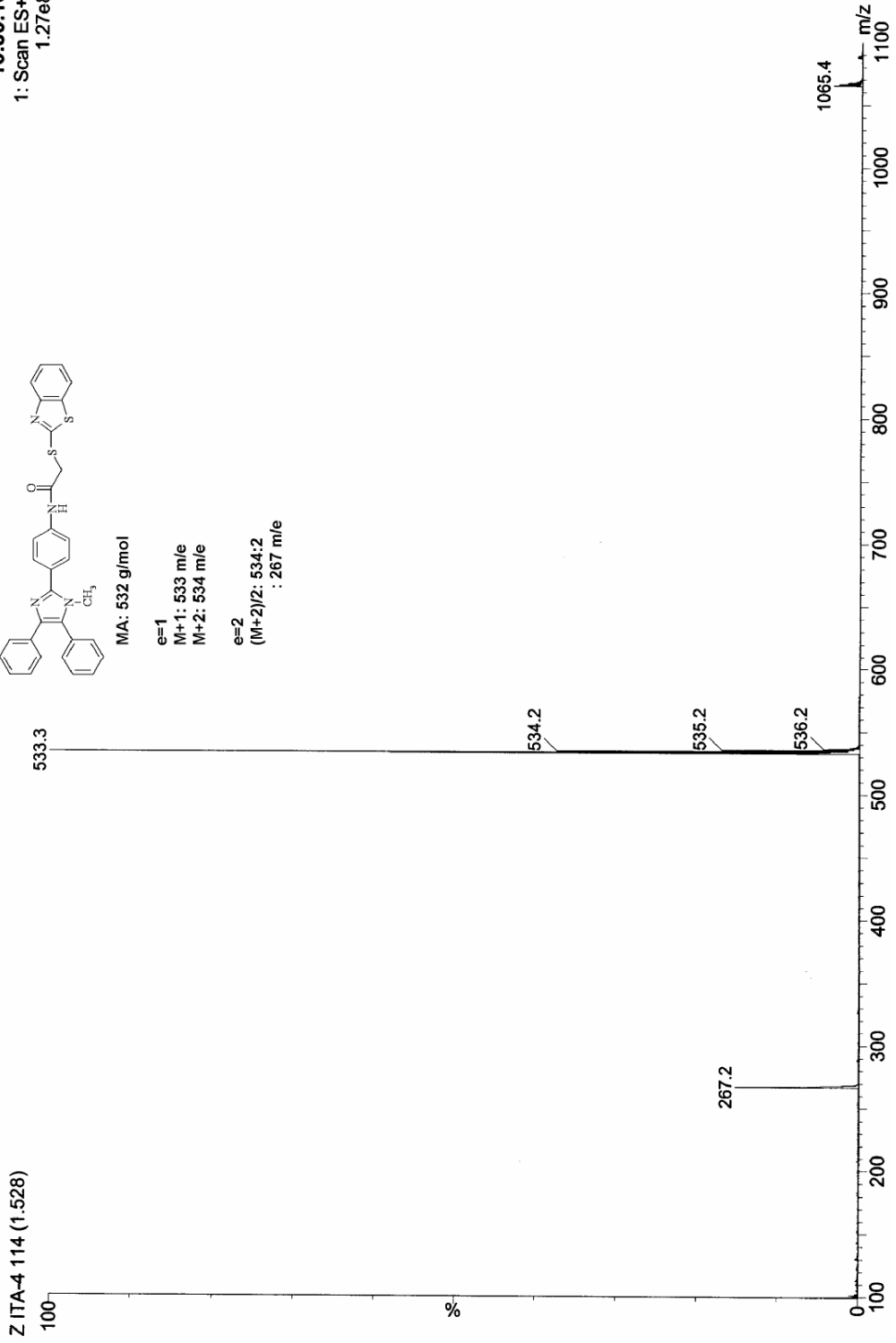
e=1

M+1: 533 m/e

M+2: 534 m/e

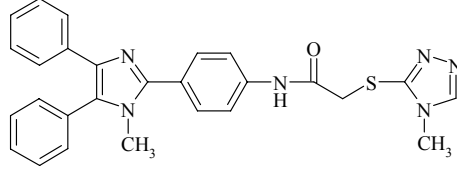
e=2

(M+2)/2: 534:2
: 267 m/e



Şekil 63. Bileşik B₄'e ait Kütle Spektrumu

2-(4-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₅)

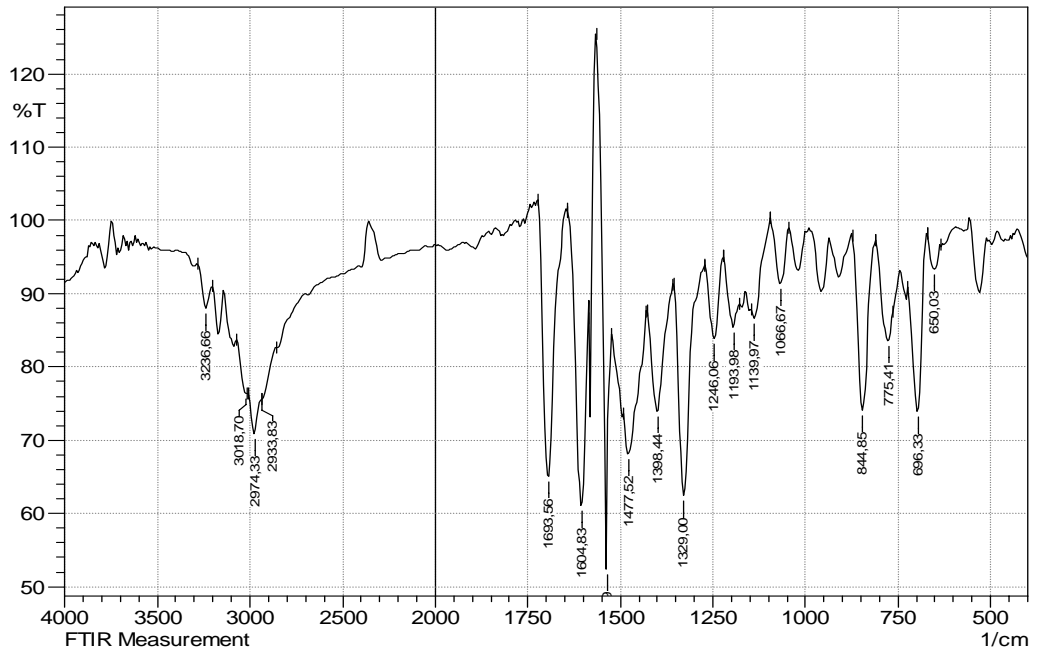


Yöntem H'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 259°C. Verim % 81. R_f: 0.19.
Rt: 2.24 dakika

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3237 (N-H gerilim bandı), 3019 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2974-2934 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1694 (Amid C=O gerilim bandı), 1605-1398 (C=C ve C=N gerilim bandları), 845 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 775-696 (Monosüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

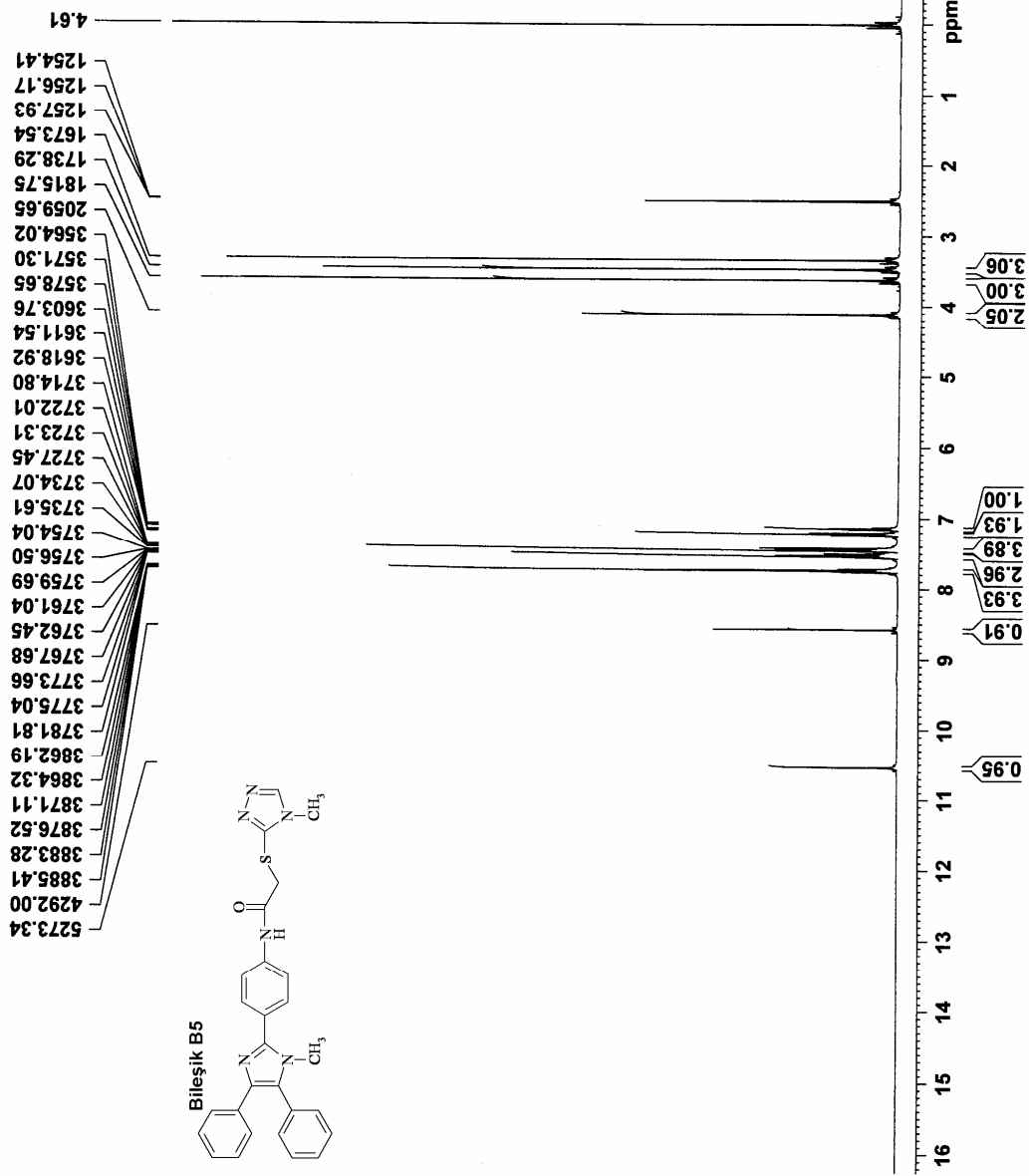
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.48 (3H, s, imidazol N- CH_3), 3.63 (3H, s, triazol N- CH_3), 4.12 (2H, s, CO- CH_2), 7.12-7.24 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.42-7.57 (7H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.75 (4H, q, $J=8.89$ ve $J=8.92$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 8.60 (H, s, triazol $\text{C}_2\text{-H}$), 10.60 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z : 241 [% 100, (M+2)/2], 242 [% 100, ((M+2)/2)+1], 481 [% 20, M+1], 482 [% 5, M+2].

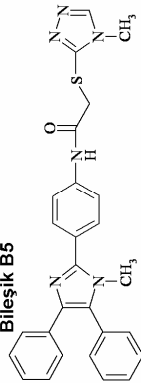


Şekil 64. Bileşik B₅'e ait IR Spektrumu

¹H-NMR



Bileşik B5



Current Data Parameters
NAME YUSUF OZKAY
EXPNO 6
PROCNO 1

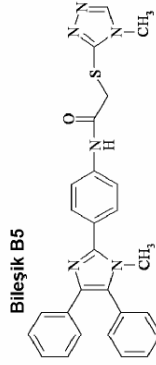
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080617
Time_ 10.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 10330.578 Hz
FIDRES 0.157632 Hz
AQ 3.1719923 sec
RG 362
DW 48.400 usec
DE 6.00 usec
TE 294.7 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
PI 14.15 usec
PL1 1.42 dB
SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 500.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Şekil 65. Bileşik B₅' ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
17:49:57
1: Scan ES+
4.61e7



MA: 480 g/mol

e=1

M+1: 481 m/e

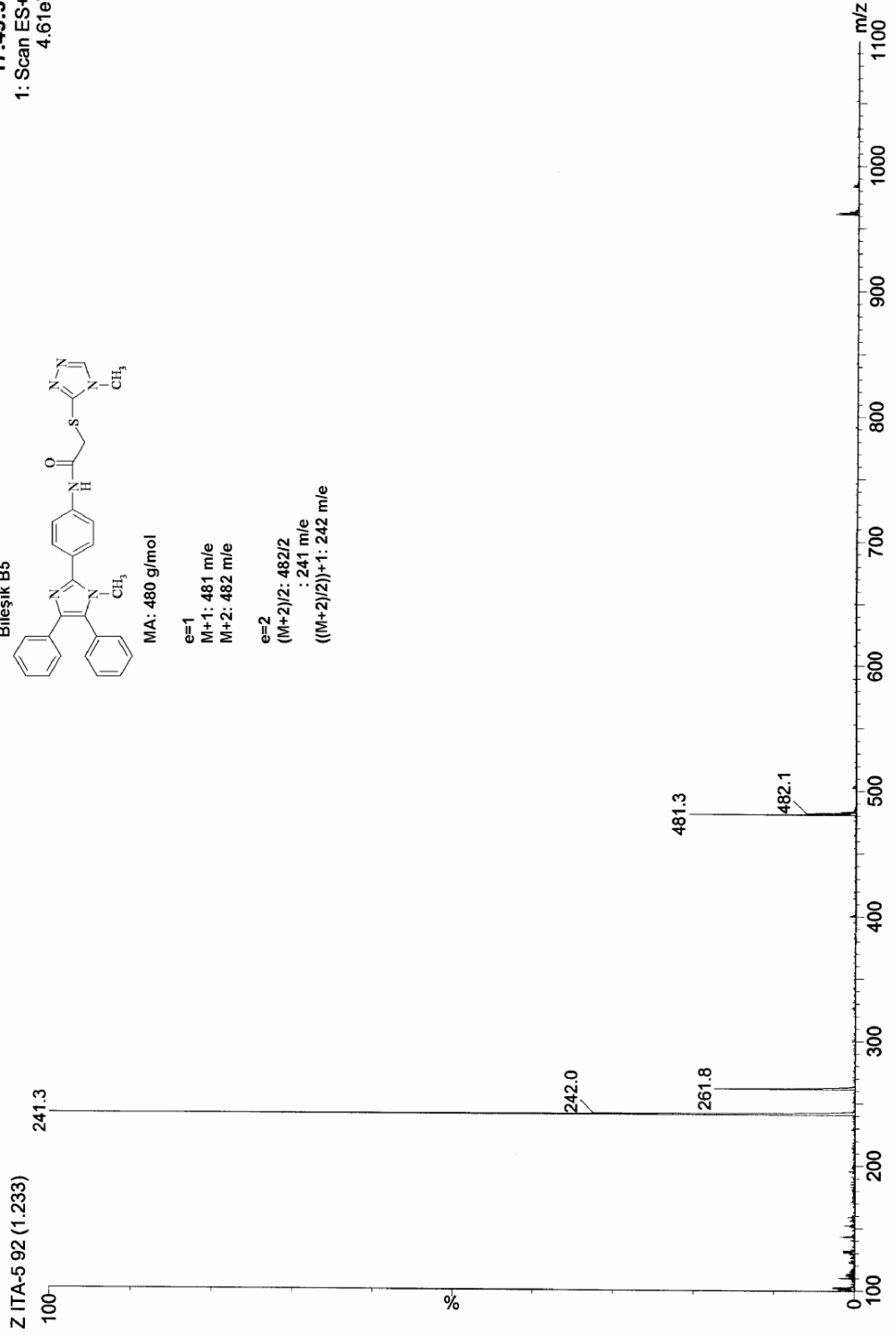
M+2: 482 m/e

e=2

(M+2)/2: 482/2

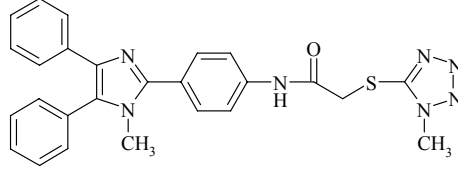
: 241 m/e

((M+2)/2)+1: 242 m/e



Şekil 66. Bileşik B₅'e ait Kütle spektrumu

2-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₆)

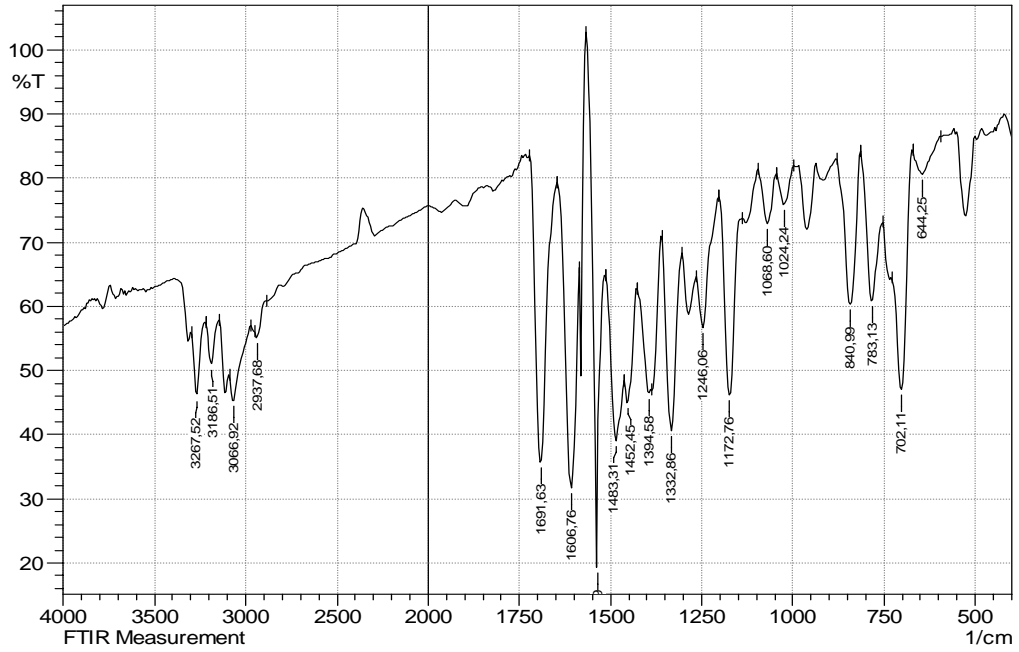


Yöntem H'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 251°C. Verim % 85. R_f: 0.89. Rt: 2.36 dakika .

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3268 (N-H gerilim bandı), 3187-3067 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2938 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1692 (Amid C=O gerilim bandı), 1607-1395 (C=C ve C=N gerilim bandları), 841 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 783-702 (Monosüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

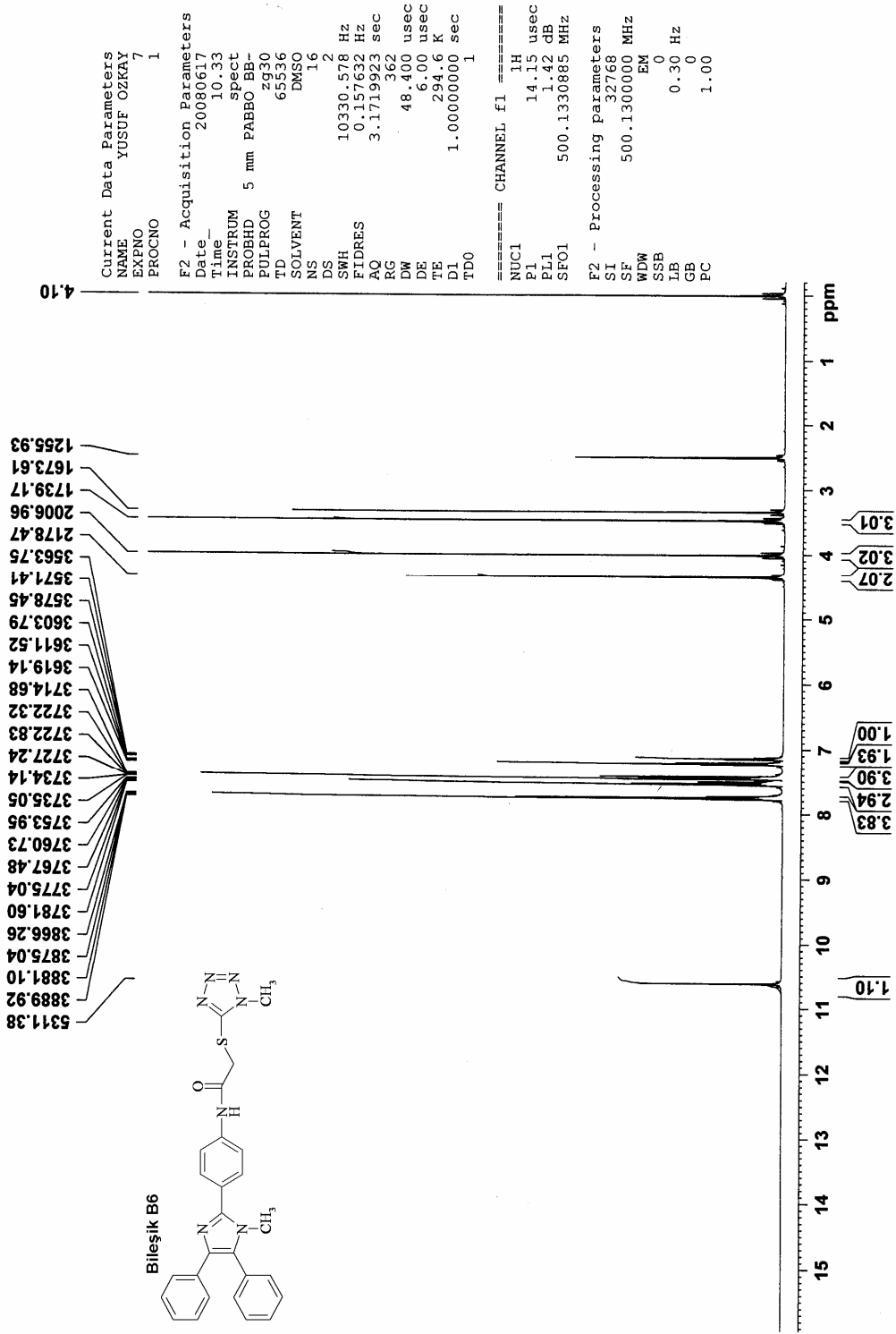
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 3.48 (3H, s, imidazol N-CH₃), 4.02 (3H, s, tetrazol N-CH₃), 4.35 (2H, s, CO-CH₂), 7.12-7.24 (3H, m, C₆H₅-H), 7.42-7.56 (7H, m, C₆H₅-H), 7.76 (4H, q, J=8.82 ve J=8.78, C₆H₄-H), 10.60 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 482 [% 100, M+1], 483 [% 50, M+2], 484 [% 10, M+3]



Şekil 67. Bileşik B₆'ya ait IR Spektrumu

¹H-NMR



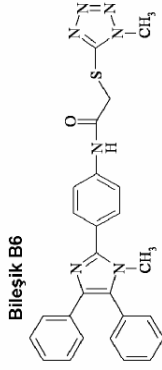
Şekil 68. Bileşik B₆'ya ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008

17:27:19

1: Scan ES+

1.34e8

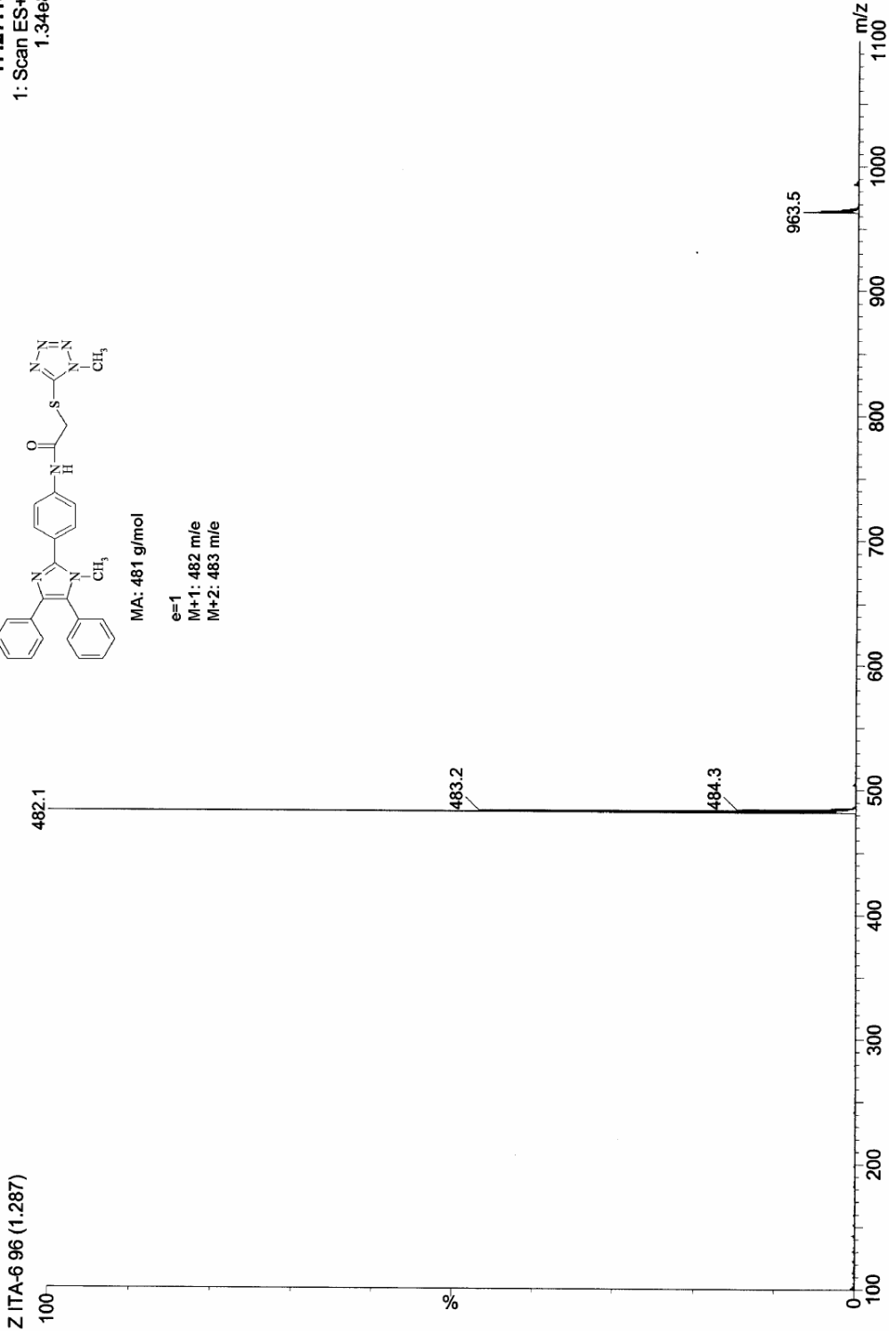


MA: 481 g/mol

e=1

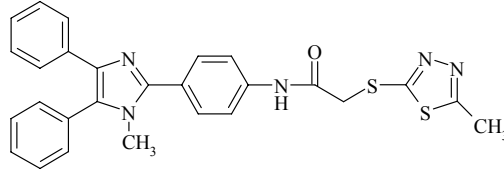
M+1: 482 m/e

M+2: 483 m/e



Şekil 69. Bileşik B₆'ya ait Kütle spektrumu

2-(5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₇)

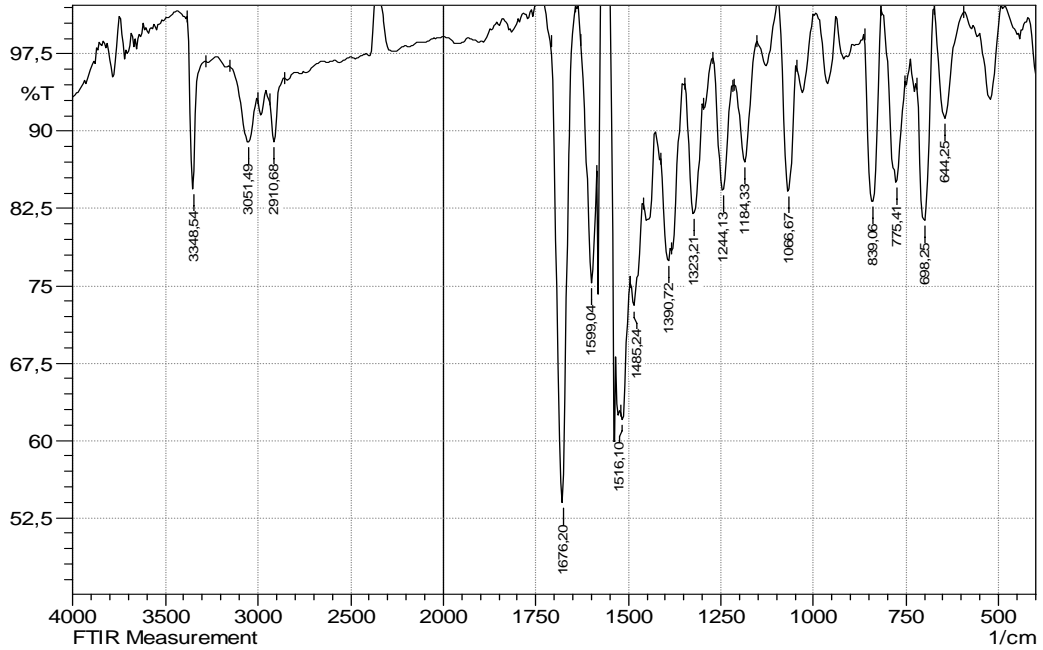


Yöntem H'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 234°C. Verim % 82. R_f: 0.80
Rt: 2.42 dakika.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3349 (N-H gerilim bandı), 3052 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2911 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1391 (C=C ve C=N gerilim bandları), 839 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 775-698 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

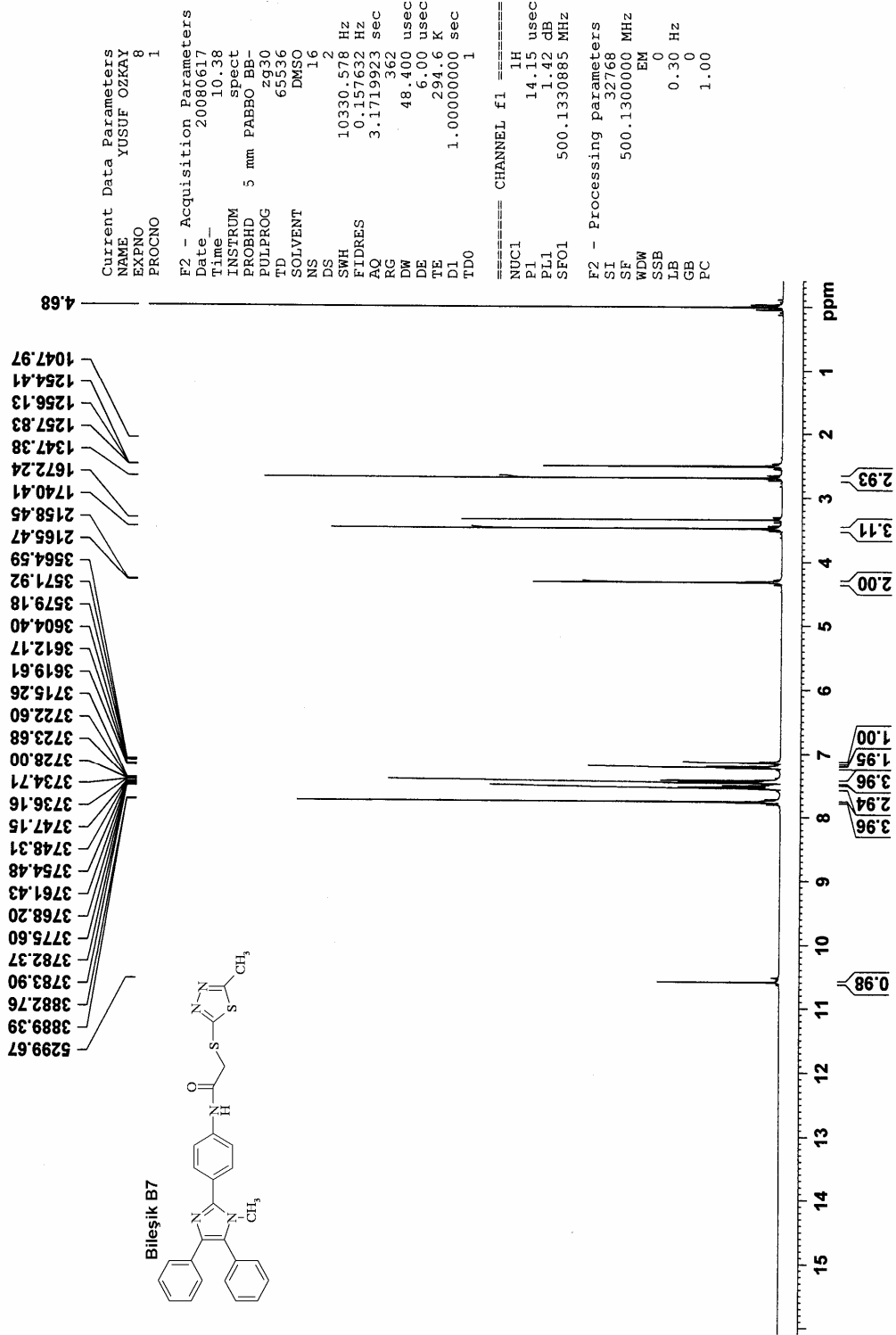
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.69 (3H, s, tiyadiazol C₅-CH₃), 3.48 (3H, s, imidazol N-CH₃), 4.33 (2H, s, CO-CH₂), 7.12-7.24 (3H, m, C₆H₅-H), 7.42-7.56 (7H, m, C₆H₅-H), 7.76 (4H, s, C₆H₄-H), 10.59 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 249.9 [% 5, (M+2)/2], 498 [% 100, M+1], 499 [% 30, M+2], 500 [% 15, M+3], 501 [% 5, M+4]



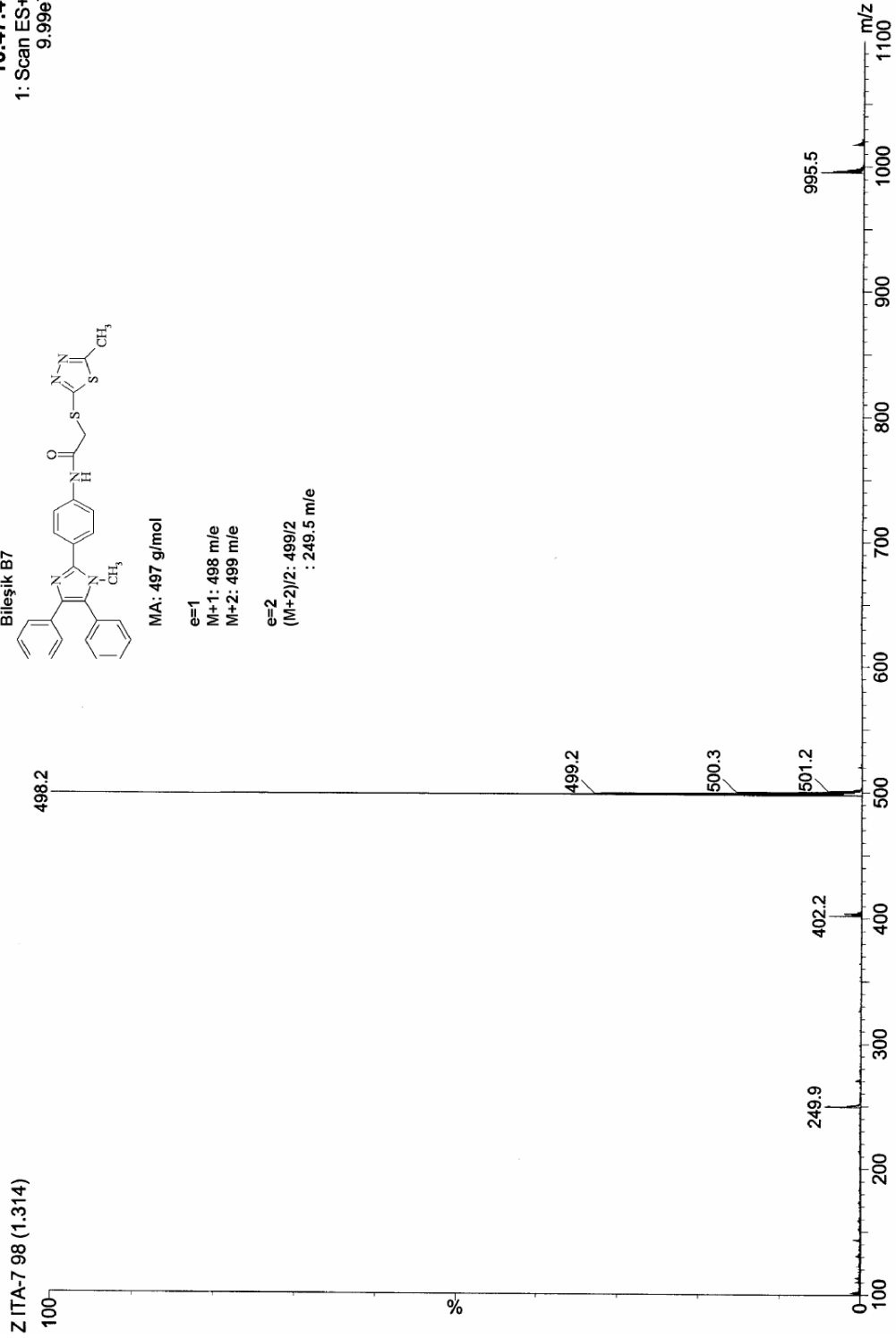
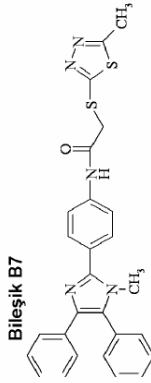
Şekil 70. Bileşik B₇'ye ait IR Spektrumu

1H-NMR



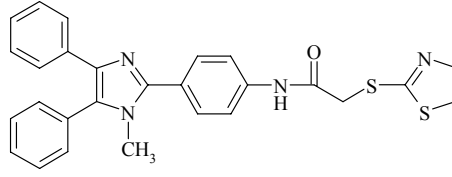
Şekil 71. Bileşik B₇'ye ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
16:47:40
1: Scan ES+
9.99e7



Şekil 72. Bileşik B₇'ye ait Kütle Spektrumu

2-(Tiyazolin-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid (Bileşik B₈)

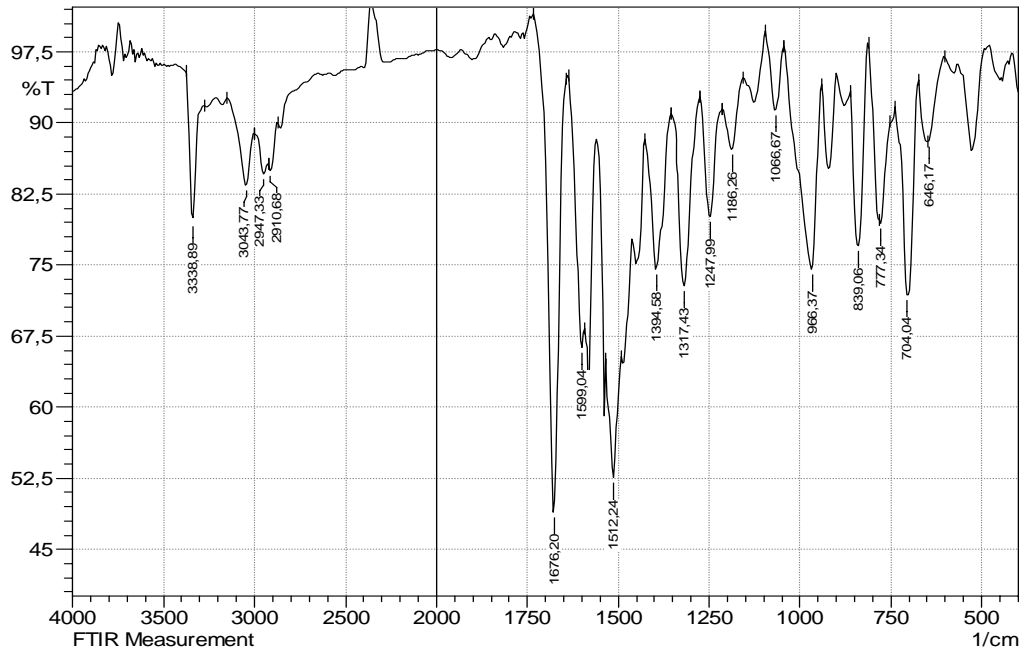


Yöntem H'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 215°C. Verim % 76. R_f: 0.91. Rt: 2.37 dakika.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3339 (N-H gerilim bandı), 3043 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2947-2911 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1395 (C=C ve C=N gerilim bandları), 839 (1,4-Disüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 777-704 (Monosüstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

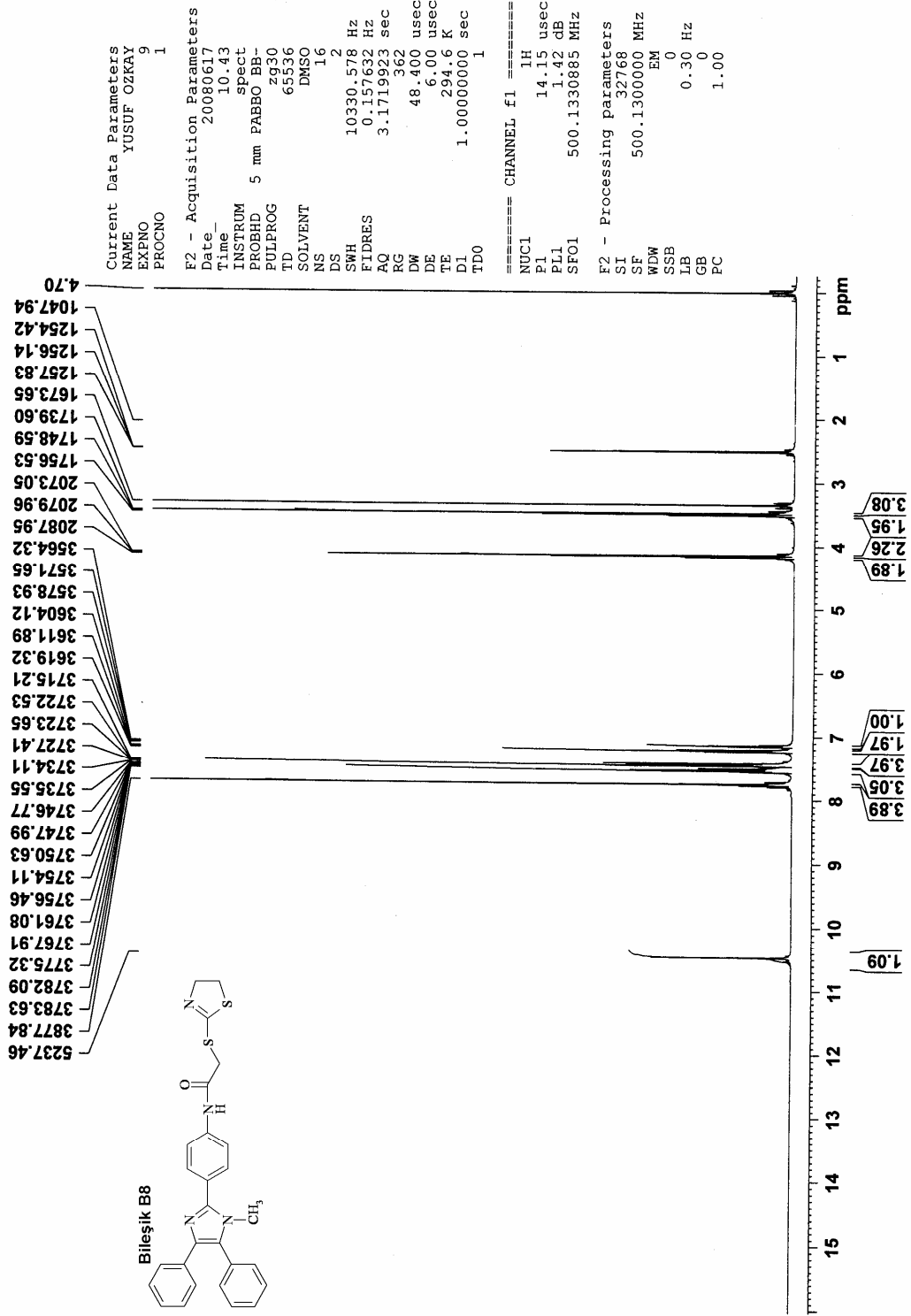
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 3.46-3.52 (5H, m, imidazol N-CH₃ ve tiyazolin C₃-2H), 4.12-4.18 (4H, m, CO-CH₂ ve tiyazolin C₂-2H), 7.12-7.24 (3H, m, C₆H₅-H), 7.42-7.56 (7H, m, C₆H₅-H), 7.76 (4H, s, C₆H₄-H), 10.59 (H, s, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 243 [% 100, (M+2)/2], 485 [% 30, M+1], 486 [% 10, M+2], 487 [% 5, M+3].



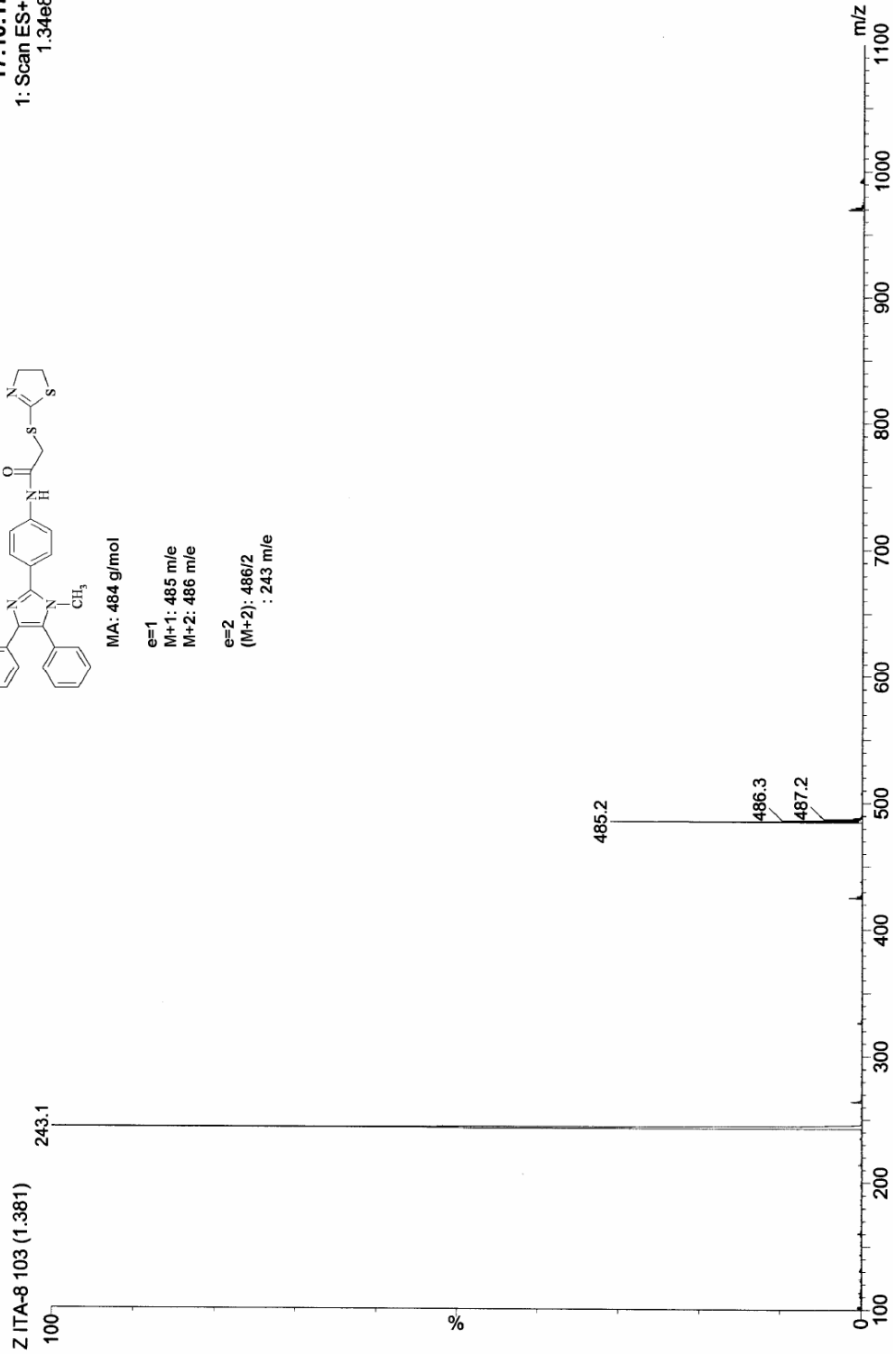
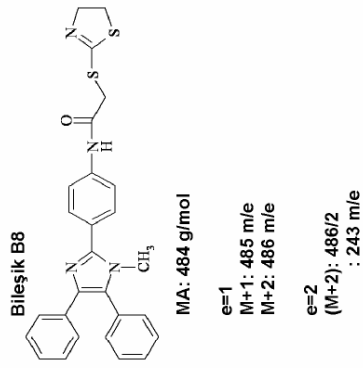
Şekil 73. Bileşik B₈'e ait IR Spektrumu

¹H-NMR



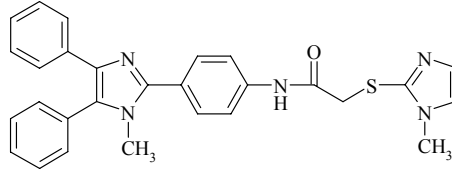
Şekil 74. Bileşik B₈'e ait ¹H-NMR spektrumu.

24-Jun-2008
17:10:17
1: Scan ES+
1.34e8



Şekil 75. Bileşik B₈'e ait kütle spektrumu.

2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-sülfonil-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik B₉)

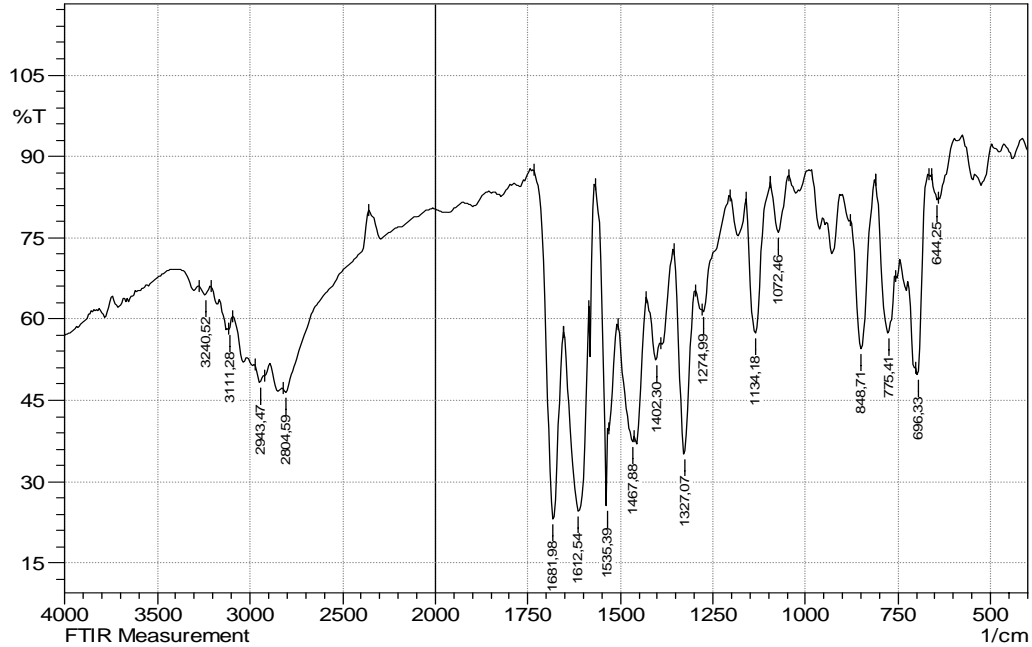


Yöntem H'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 220°C. Verim % 79. R_f: 0.62. Rt: 2.10 dakika.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3241 (N-H gerilim bandı), 3111 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2943-2805 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1682 (Amid C=O gerilim bandı), 1613-1402 (C=C ve C=N gerilim bandları), 849 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 775-696 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

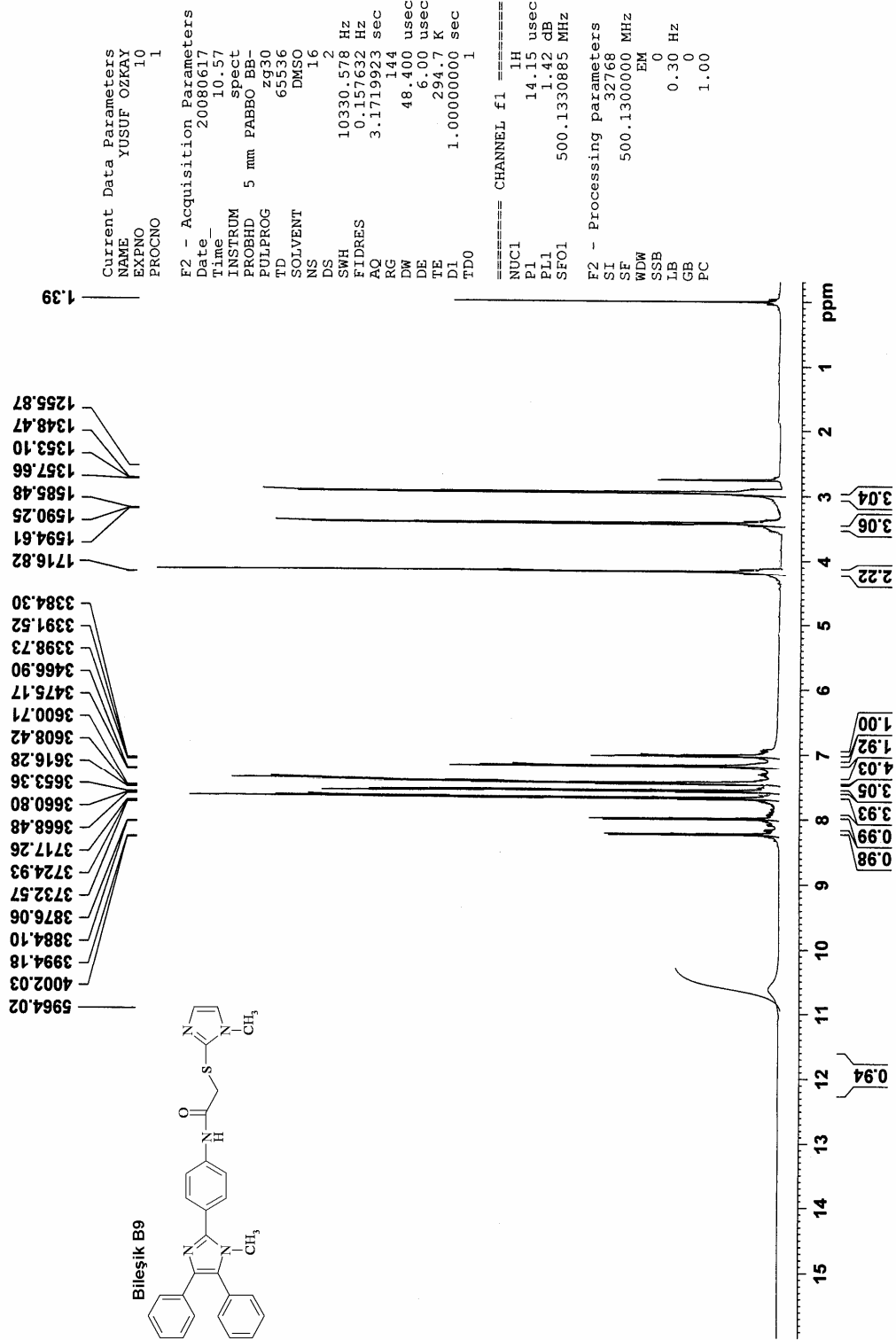
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.95 (3H, s, imidazol N-CH₃), 3.48 (3H, s, 4,5-difenilimidazol N-CH₃), 4.23 (2H, s, CO-CH₂), 6.96-7.14 (3H, m, C₆H₅-H), 7.38-7.54 (7H, m, C₆H₅-H), 7.75 (4H, q, J=7.64 ve J=7.67, C₆H₄-H), 7.97 (H, d, J=8.04, imidazol C₃-H), 8.22 (H, d, J=7.85 imidazol C₂-H), 11.90 (H, yayvan, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 240.5 [% 100, (M+2)/2], 480 [% 40, M+1], 481 [% 10, M+2], 482 [% 5, M+3].



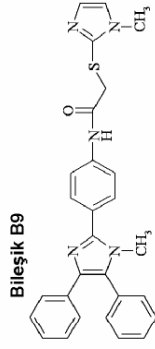
Şekil 76. Bileşik B₉'a ait IR Spektrumu

1H-NMR



Şekil 77. Bileşik B₉'a ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
16:24:59
1: Scan ES+
1.34e8



MA: 479 g/mol

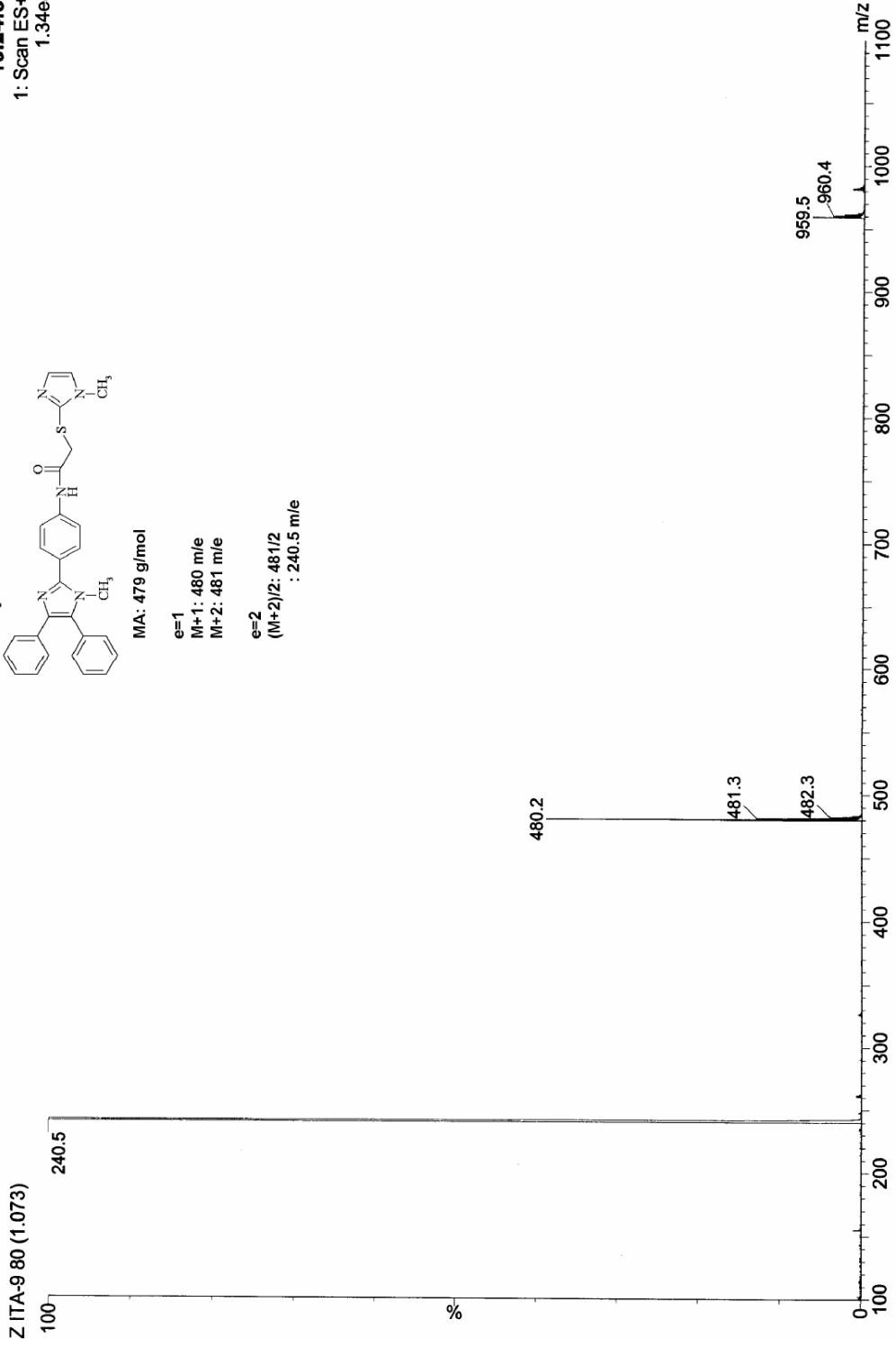
e=1

M+1: 480 m/e

M+2: 481 m/e

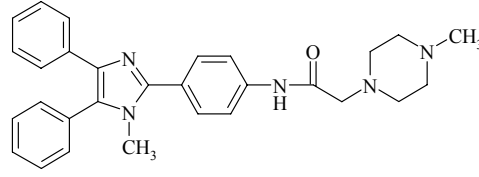
e=2

(M+2)/2: 481/2
: 240.5 m/e



Şekil 78. Bileşik B₉'a ait Kütle Spektrumu

2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₁)

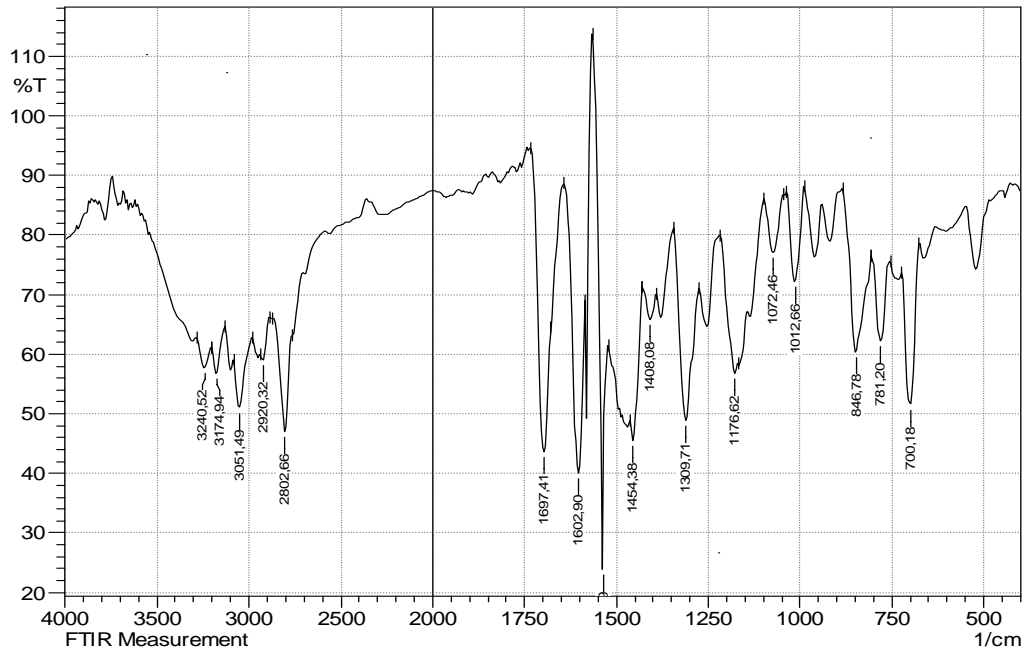


Yöntem I'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 122°C. Verim % 69. R_f: 0.03.
Rt: 1.99 dakika.

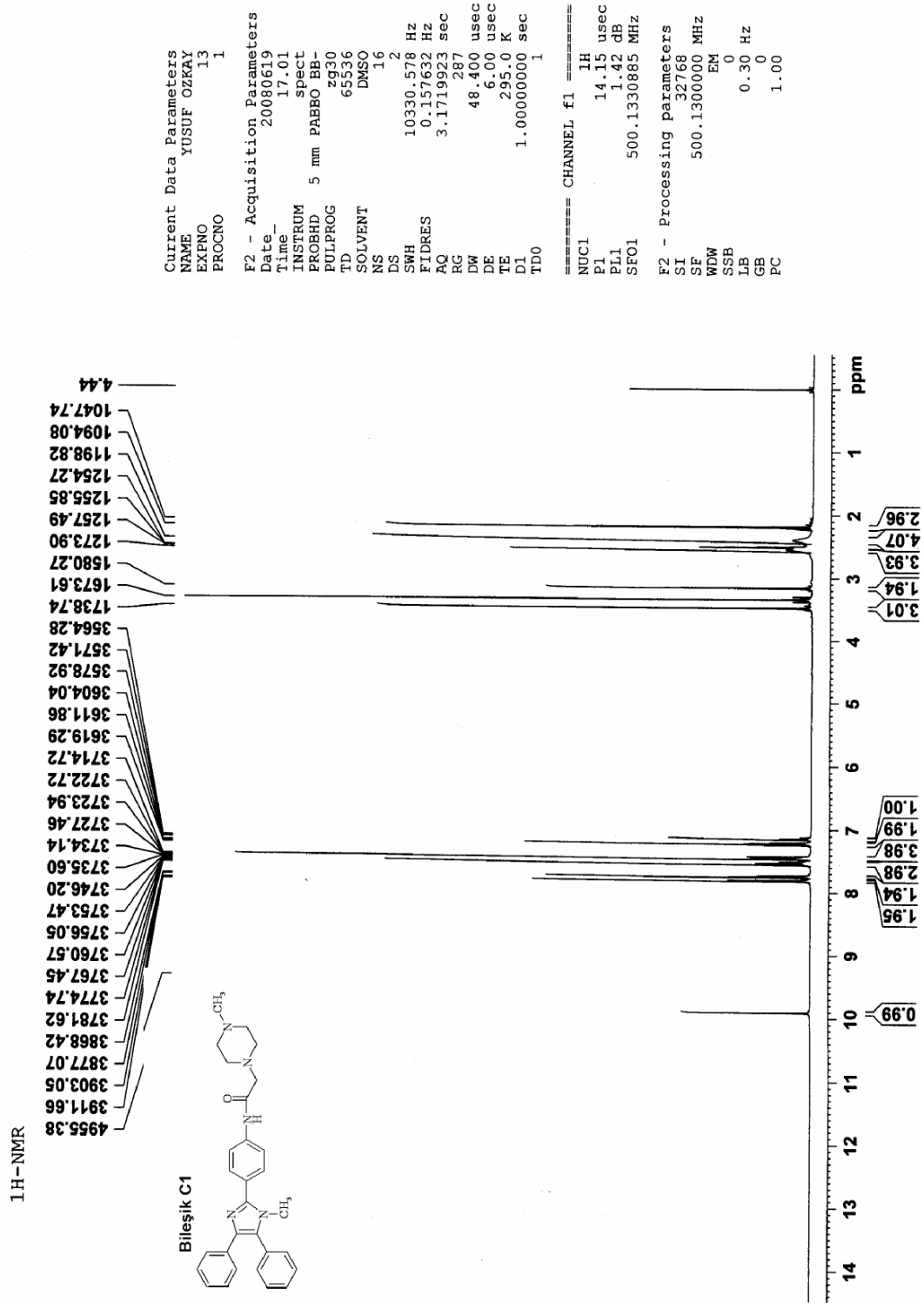
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3241 (N-H gerilim bandı), 3175-3052 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2920-2803 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1697 (Amid C=O gerilim bandı), 1603-1408 (C=C ve C=N gerilim bandları), 847 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 781-700 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.18 (3H, s, piperazin N-CH₃), 2.4 (4H, yayvan, piperazin C_{3,5}-H), 2.54 (4H, yayvan, piperazin C_{2,6}-H), 3.16 (2H, s, CO-CH₂), 3.48 (3H, s, imidazol N-CH₃), 7.12-7.24 (3H, m, C₆H₅-H), 7.42-7.57 (7H, m, C₆H₅-H), 7.74 (2H, d, J=8.65, C₆H₄, C_{2,6}-H), 7.82 (2H, d, J=8.61, C₆H₄, C_{3,5}-H), 9.91 (H, yayvan, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 233.6 [% 100, (M+2)/2], 466 [% 30, M+1], 467 [% 10, M+2].

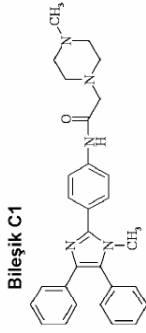


Şekil 79. Bileşik C₁'e ait IR Spektrumu



Şekil 80. Bileşik C₁'e ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
16:58:59
1: Scan ES+
1.3468



MA: 465 g/mol

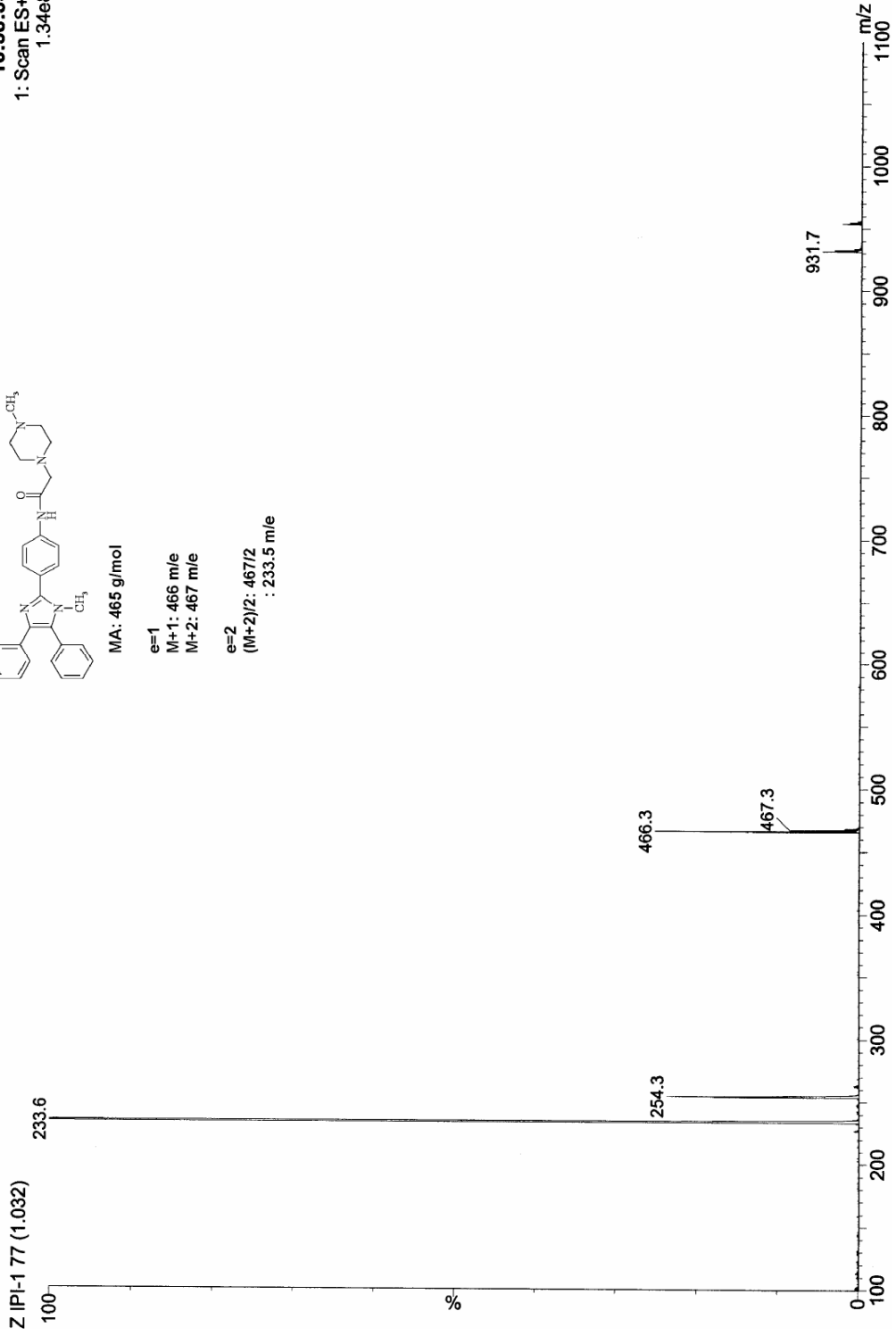
e=1

M+1: 466 m/e

M+2: 467 m/e

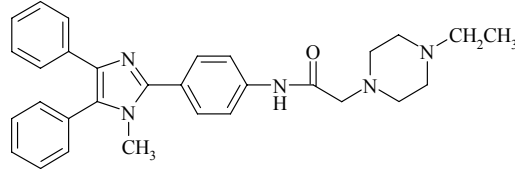
e=2

(M+2)/2: 467/2
: 233.5 m/e



Şekil 81. Bileşik C₁'e ait Kütle Spektrumu

2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₂)

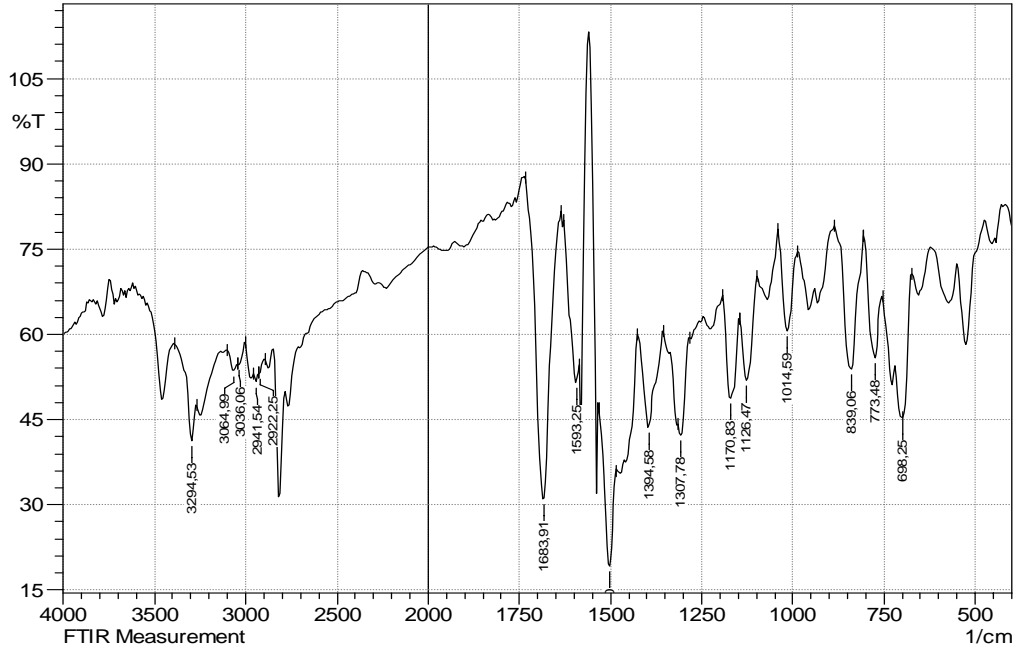


Yöntem I'ya göre sentezlendi. Deneysel E.n: 171°C. Verim % 74. R_f: 0.03.
Rt: 2.02 dakika

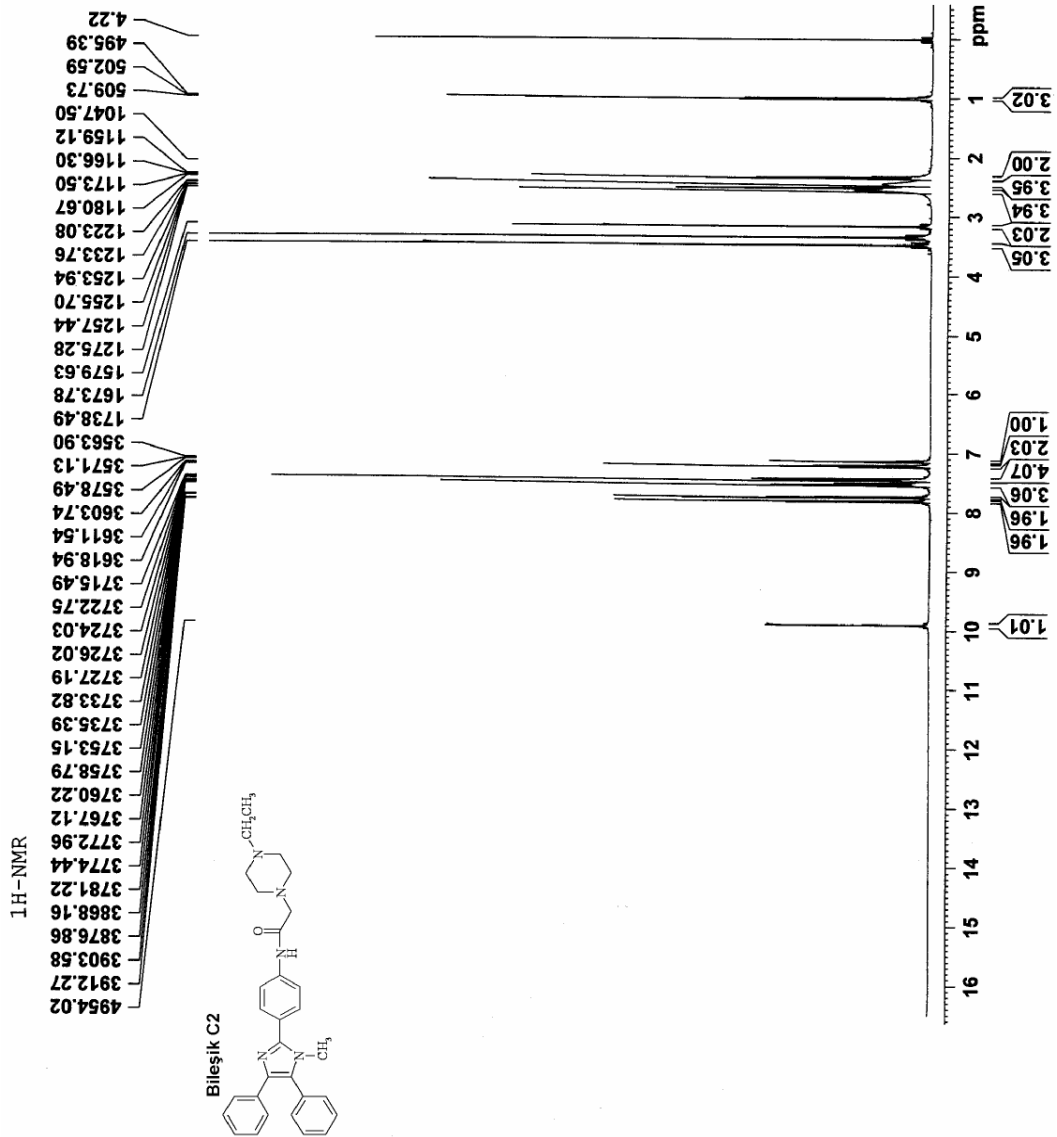
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3295 (N-H gerilim bandı), 3065-3036 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2942-2922 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1684 (Amid C=O gerilim bandı), 1593-1395 (C=C ve C=N gerilim bandları), 839 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 774-698 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 1.01 (3H, t, J=7.14 ve J=7.20, -CH₂CH₃), 2.34 (2H, q, J=7.17 ve J=7.18, -CH₂CH₃), 2.44 (4H, yayvan, piperazin C_{3,5}-H), 2.56 (4H, yayvan, piperazin C_{2,6}-H), 3.15 (2H, s, CO-CH₂), 3.48 (3H, s, imidazol N-CH₃), 7.12-7.24 (3H, m, C₆H₅-H), 7.42-7.57 (7H, m, C₆H₅-H), 7.74 (2H, d, J=8.70, C₆H₄, C_{2,6}-H), 7.82 (2H, d, J=8.69, C₆H₄, C_{3,5}-H), 9.91 (H, yayvan, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 240.5 [% 100, (M+2)/2], 480 [% 40, M+1], 481 [% 20, M+2].

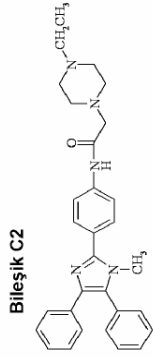


Şekil 82. Bileşik C₂'ye ait IR Spektrumu



Şekil 83. Bileşik C₂'ye ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
17:32:58
1: Scan ES+
1.34e8



MA: 479 g/mol

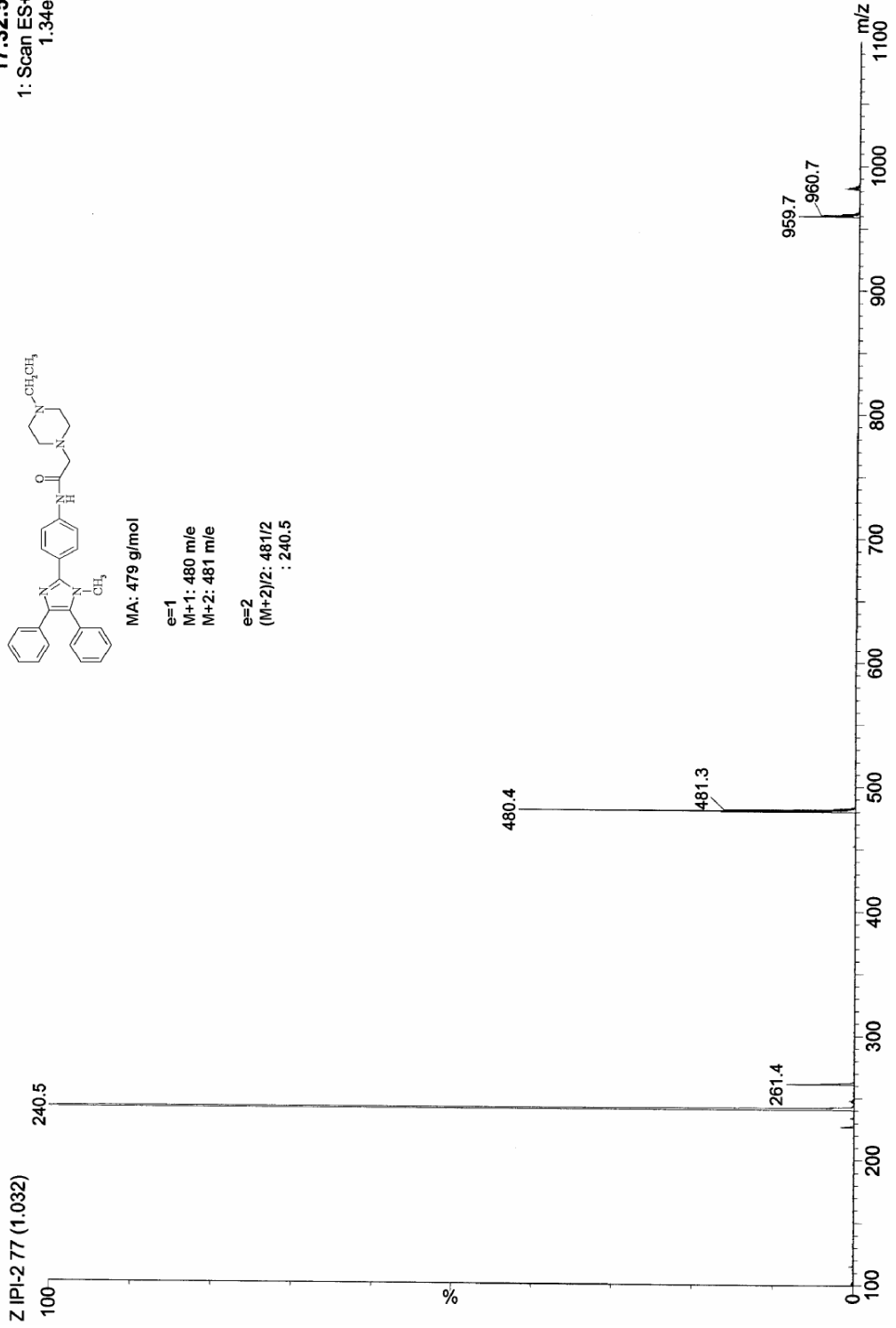
e=1

M+1: 480 m/e

M+2: 481 m/e

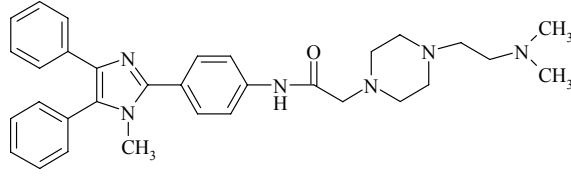
e=2

(M+2)/2: 481/2
: 240.5



Şekil 84. Bileşik C₂'ye ait Kütle spektrumu

2-[4-(2-Dimetilaminoetil)piperazin-1-il]-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il) fenil] asetamid (Bileşik C₃)

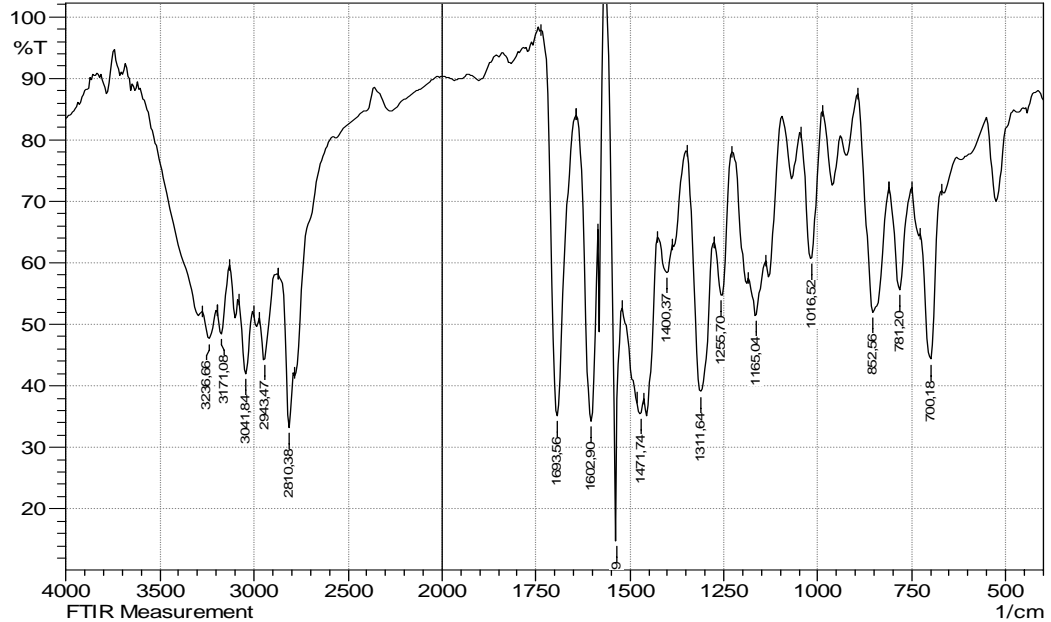


Yöntem I'ya göre sentezlendi. Deneysel E.n: 130°C. Verim % 61. R_f: 0.03.
Rt: 1.93 dakika.

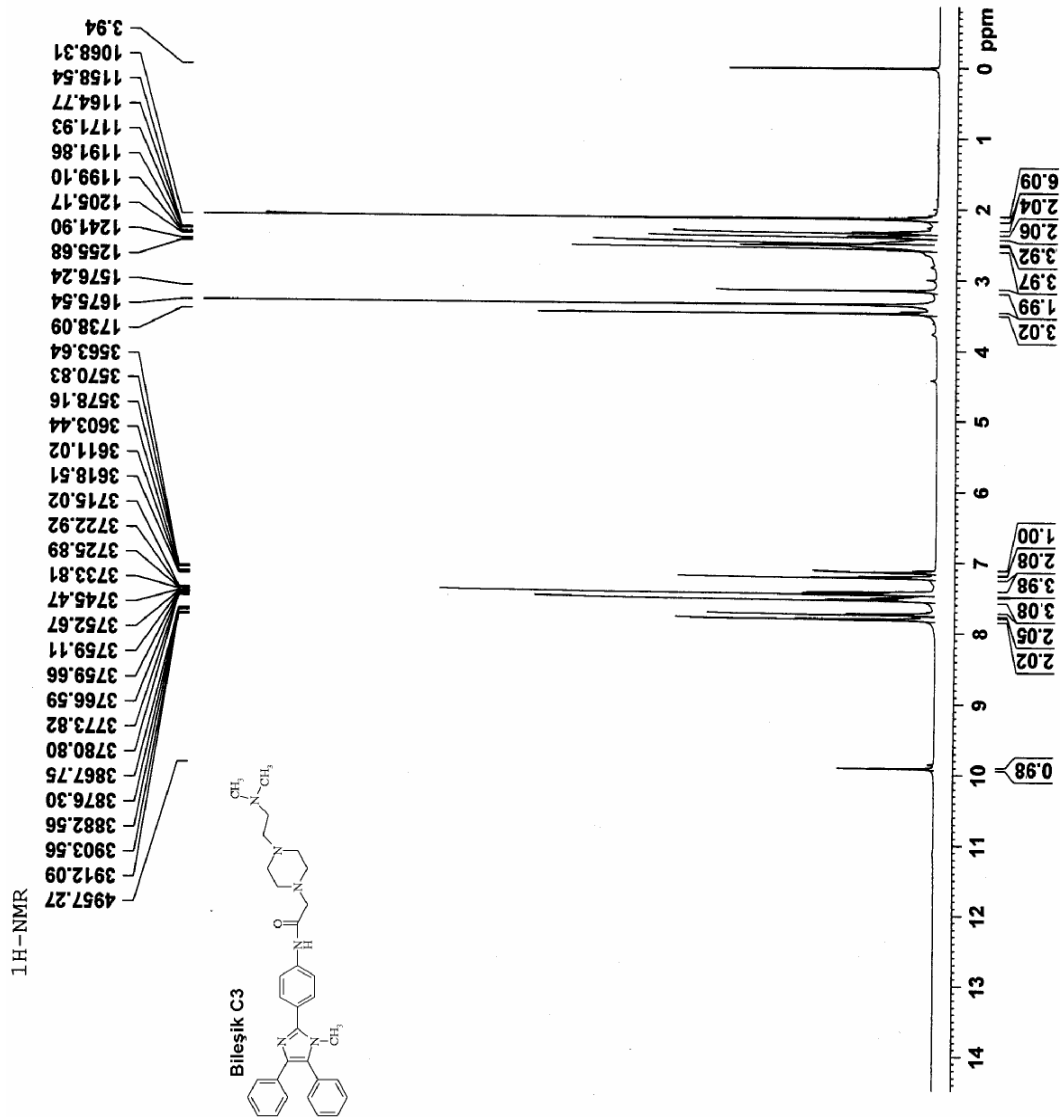
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3236 (N-H gerilim bandı), 3171-30542 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2943-2810 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1694 (Amid C=O gerilim bandı), 1603-1400 (C=C ve C=N gerilim bandları), 853 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 781-700 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.14 (6H, s, -N(CH₃)₂), 2.33 (4H, m, -CH₂CH₂), 2.48 (4H, yayvan, piperazin C_{3,5}-H), 2.54 (4H, yayvan, piperazin C_{2,6}-H), 3.15 (2H, s, CO-CH₂), 3.48 (3H, s, imidazol N-CH₃), 7.12-7.24 (3H, m, C₆H₅-H), 7.42-7.57 (7H, m, C₆H₅-H), 7.74 (2H, d, J=8.55, C₆H₄, C_{2,6}-H), 7.82 (2H, d, J=8.53, C₆H₄, C_{3,5}-H), 9.91 (H, yayvan, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 175.4 [% 75, (M+3)/3], 262.4 [% 100, (M+2)/2], 523 [% 15, M+1], 524 [% 5, M+2].

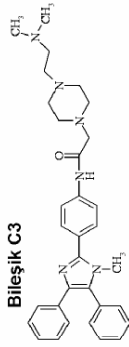


Şekil 85. Bileşik C₃'e ait IR Spektrumu



Şekil 86. Bileşik C₃'e ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
16:53:19
1: Scan ES+
1.37e8



MA: 522 g/mol

e=1

M+1: 523 m/e

M+2: 524 m/e

M+3: 525 m/e

e=2

(M+2)/2: 524/2

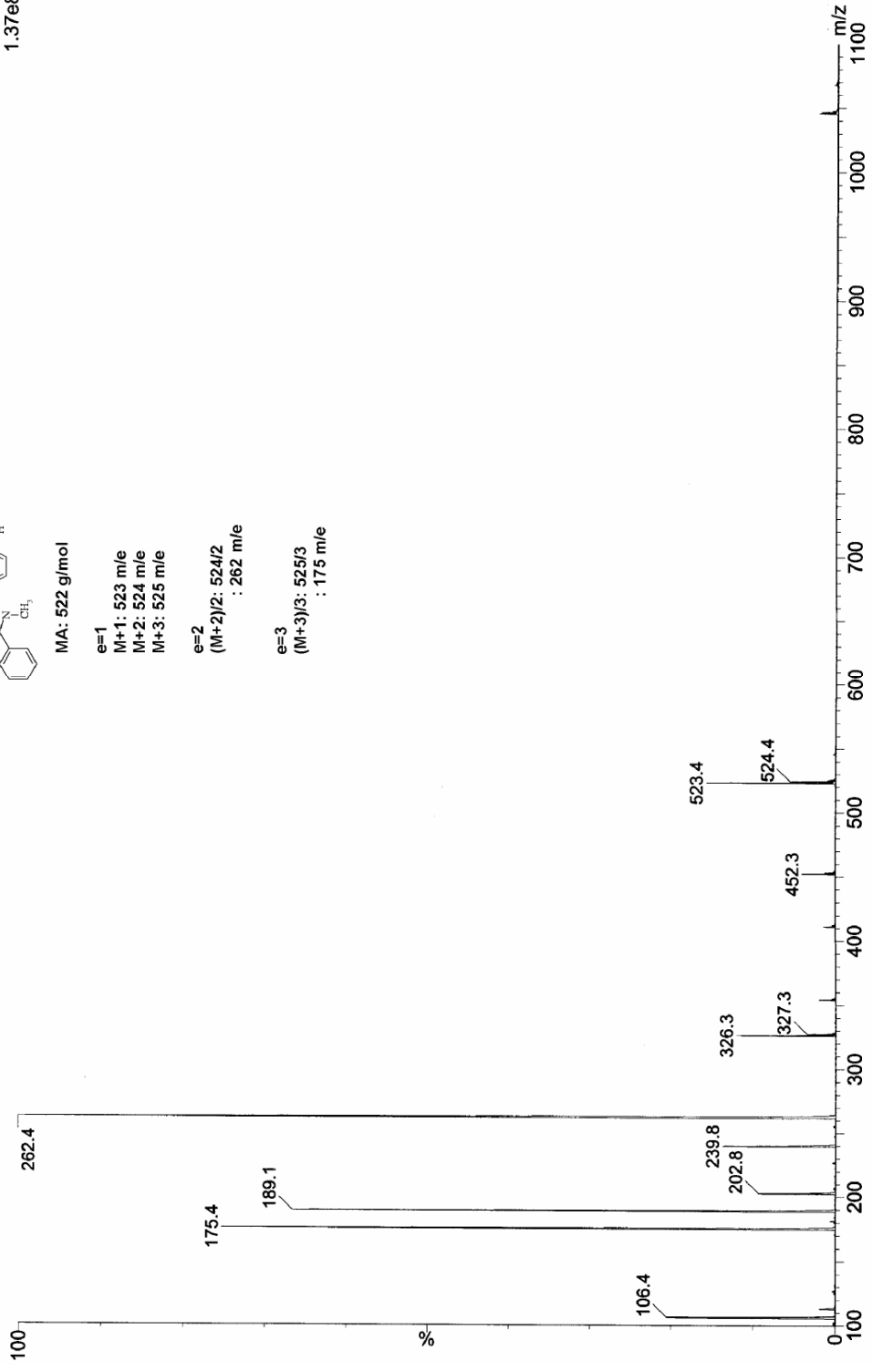
: 262 m/e

e=3

(M+3)/3: 525/3

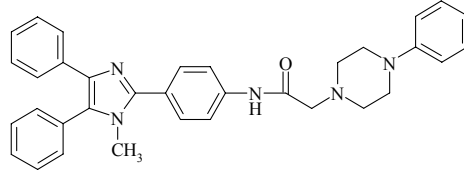
: 175 m/e

Z IPI-3 68 (0.912) Sm (SG, 1x0.50)



Şekil 87. Bileşik C₃'e ait Kütle Spektromu

2-(4-Fenilpiperazin-1-il)-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid (Bileşik C₄)

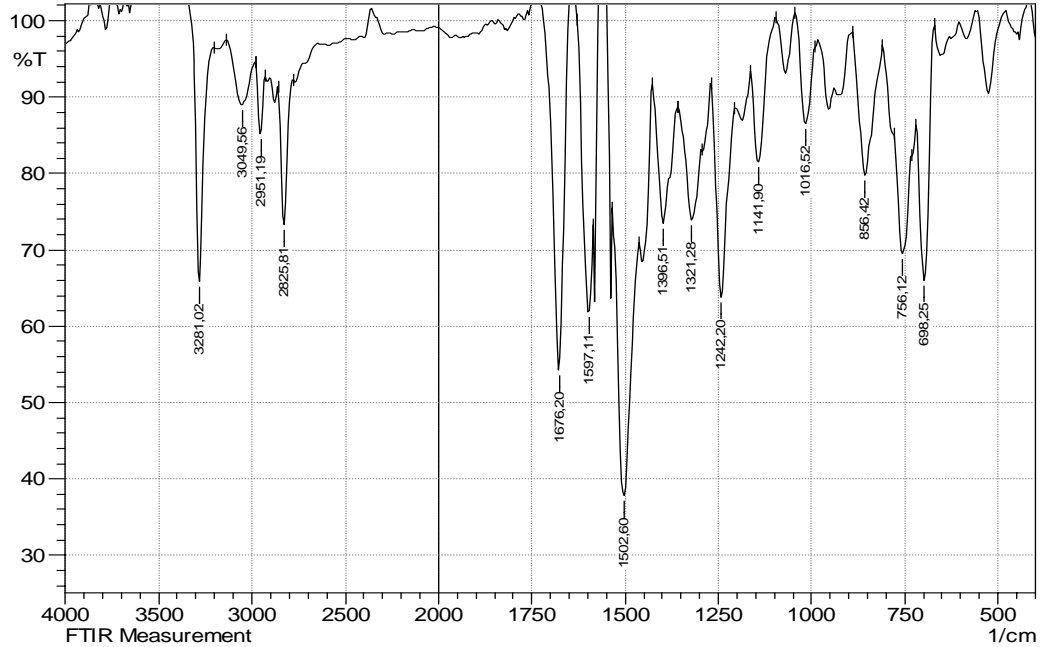


Yöntem I'ya göre sentezlendi. Deneysel E.n: 227°C. Verim % 79. R_f: 0.91.
Rt: 2.31 dakika.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3281 (N-H gerilim bandı), 3050 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2951-2826 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1597-1397 (C=C ve C=N gerilim bandları), 856 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 796-698 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

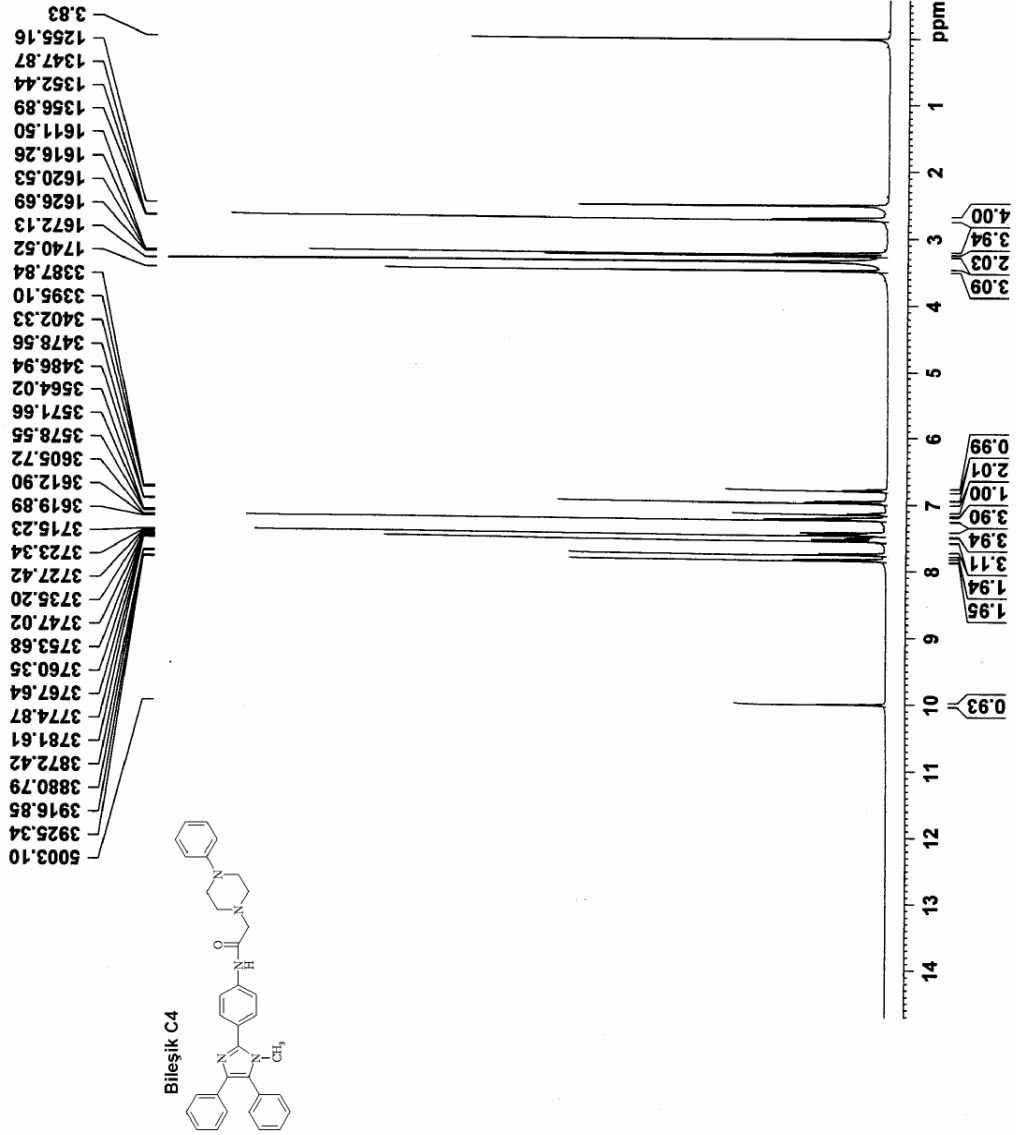
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.71 (4H, t, J=4.45 ve J=4.57, piperazin C_{2,6}-H), 3.23 (4H, t, J=4.27 ve J=4.76, 4.27 piperazin C_{3,5}-H), 3.25 (2H, s, CO-CH₂), 3.48 (3H, s, imidazol N-CH₃), 6.79 (H, t, J=7.23 ve J=7.34, >N-C₆H₅ C₄-H), 6.97 (2H, d, J=8.38, >N-C₆H₅ C_{2,6}-H), 7.12-7.25 (5H, m, C₆H₅-H), 7.42-7.57 (7H, m, C₆H₅-H), 7.75 (2H, d, J=8.37, C₆H₄, C_{2,6}-H), 7.84 (2H, d, J=8.49, C₆H₄, C_{3,5}-H), 10.00 (H, yayvan, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 264.9 [% 100, (M+2)/2], 528 [% 5, M+1], 529 [% 2.5, M+2].



Şekil 88. Bileşik C₄'e ait IR Spektrumu

¹H-NMR



Current Data Parameters
NAME YUSUF OZKAY
EXPNO 16
PROCNO 1

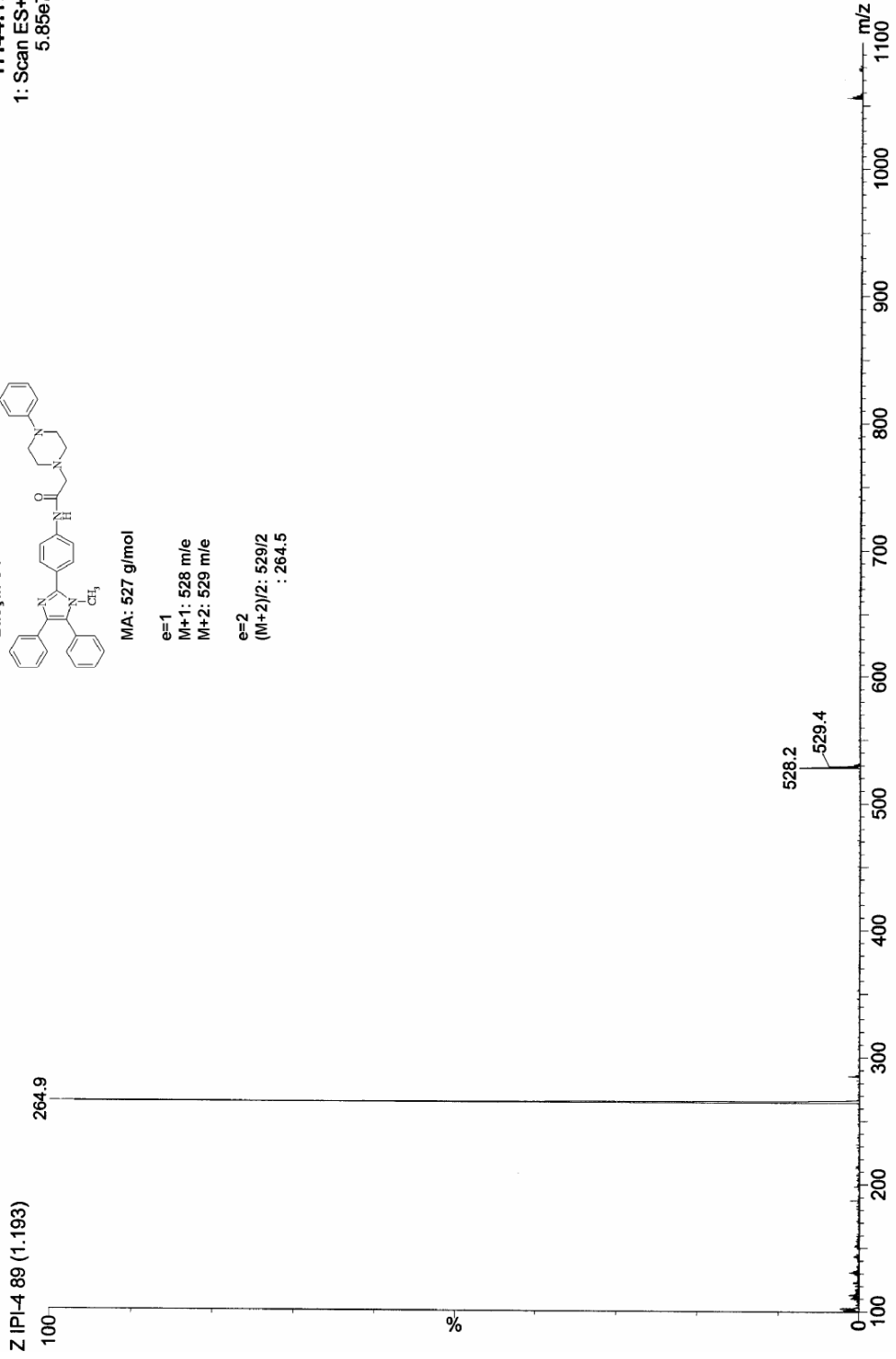
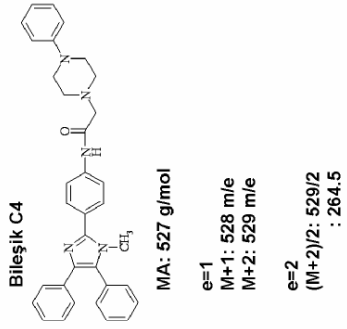
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080619
Time 17.26
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 10330.578 Hz
FIDRES 0.157632 Hz
AQ 3.1719923 sec
RG 362
DW 48.400 usec
DE 6.00 usec
TE 295.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 ¹H
P1 14.15 usec
PL1 1.42 dB
SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 500.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

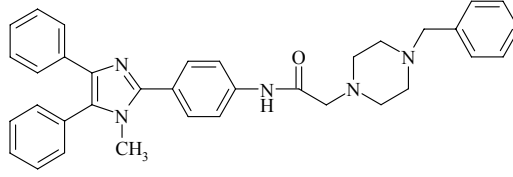
Şekil 89. Bileşik C₄'e ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
17:44:17
1: Scan ES+
5.85e7



Şekil 90. Bileşik C₄'e ait Kütle Spektrumu

2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid (Bileşik C₅)

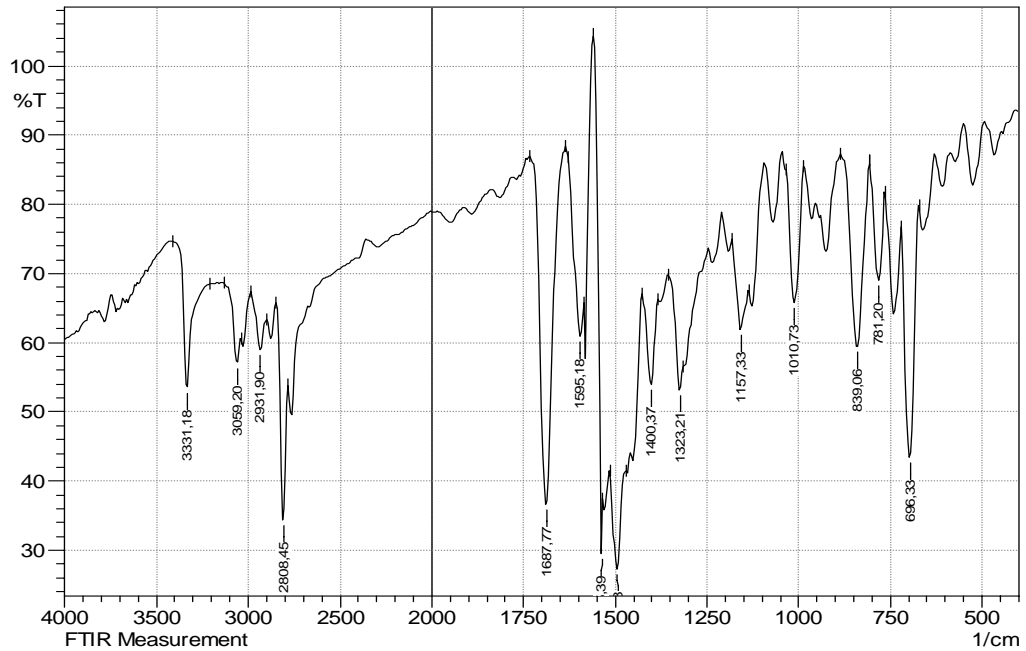


Yöntem I'ya göre sentezlendi. Deneysel E.n: 206°C. Verim % 73. R_f: 0.39.
Rt: 2.25 dakika.

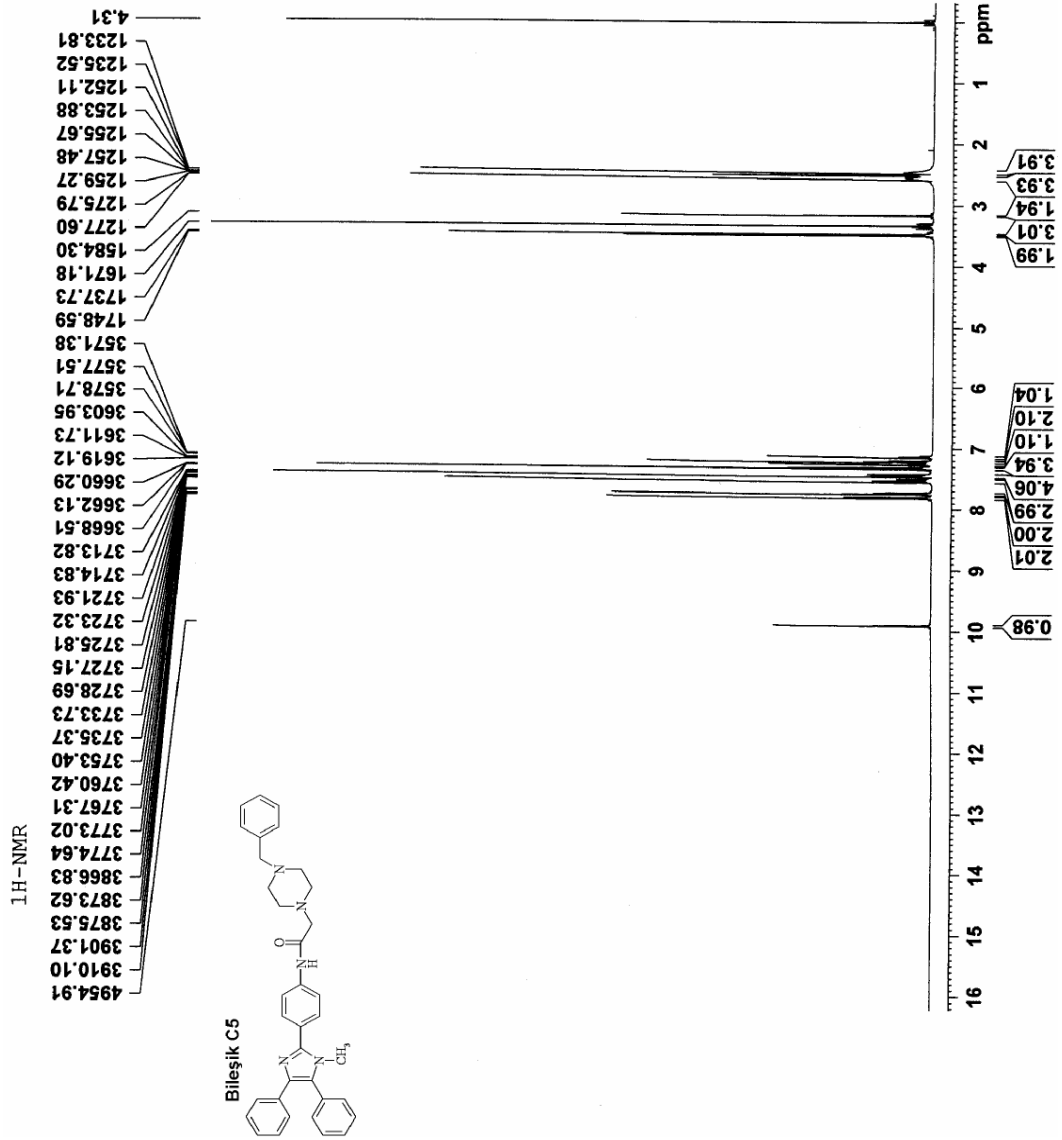
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3331 (N-H gerilim bandı), 3059 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2932-2808 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1688 (Amid C=O gerilim bandı), 1595-1400 (C=C ve C=N gerilim bandları), 839 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 781-696 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.47 (4H, yayvan, piperazin C_{2,6}-H), 2.56 (4H, yayvan, 4.27 piperazin C_{3,5}-H), 3.17 (2H, s, CO-CH₂), 3.48 (3H, s, imidazol N-CH₃), 3.50 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 7.13-7.25 (8H, m, C₆H₅-H ve C₆H₅-CH₂), 7.42-7.57 (7H, m, C₆H₅-H), 7.74 (2H, d, J=8.70, C₆H₄, C_{2,6}-H), 7.81 (2H, d, J=8.73, C₆H₅, C_{3,5}-H), 9.90 (H, yayvan, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 271.6 [% 100, (M+2)/2], 542 [% 15, M+1], 543 [% 5, M+2].

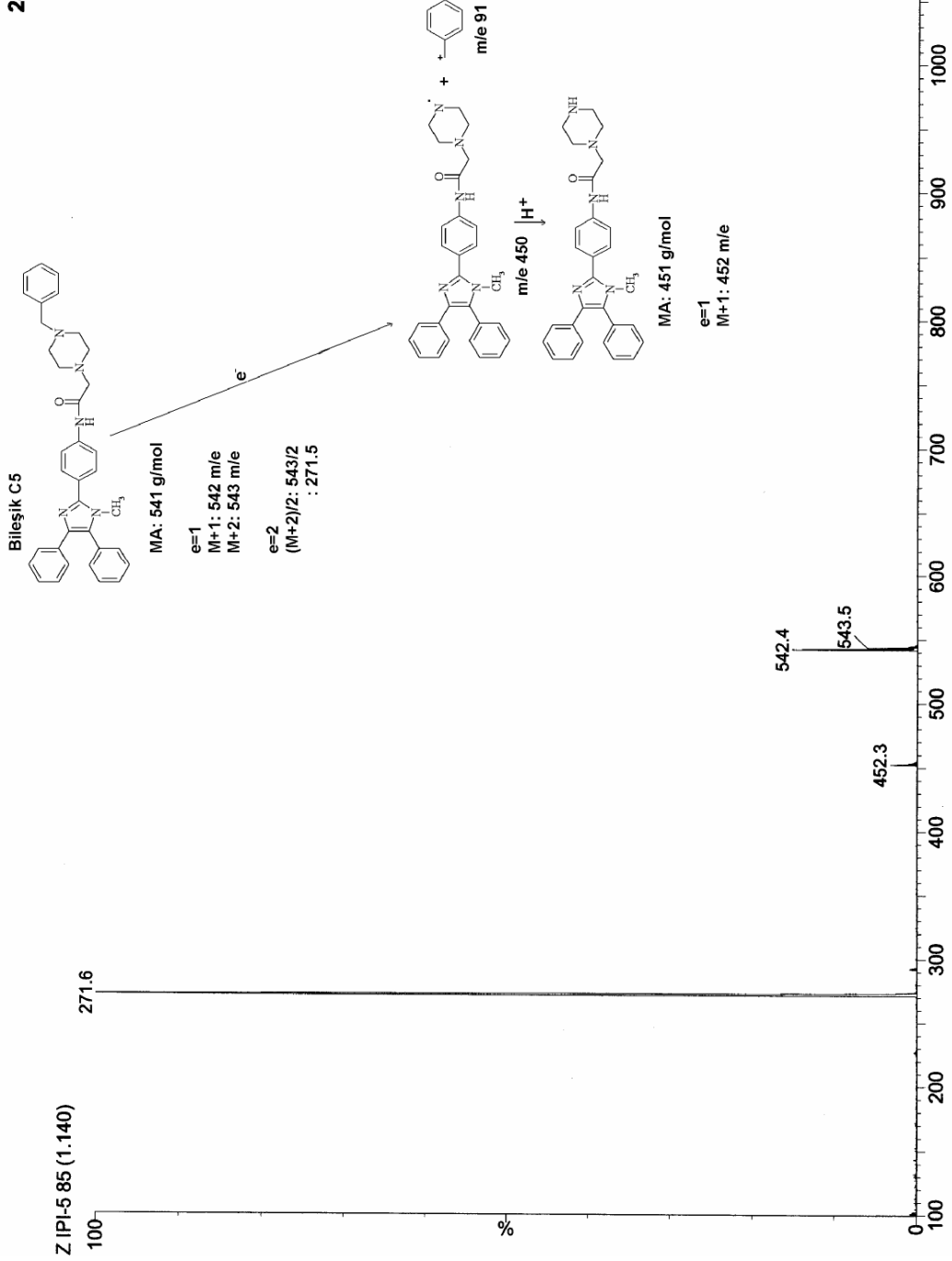


Şekil 91. Bileşik C₅'e ait IR Spektrumu



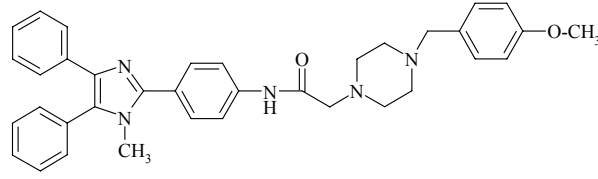
Şekil 92. Bileşik C₅'a ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
17:04:38
1: Scan ES+
1.34e8



Şekil 93. Bileşik C₅'e ait Kütle spektrumu

2-[4-(4-Metoksibenzil)piperazin-1-il]-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₆)

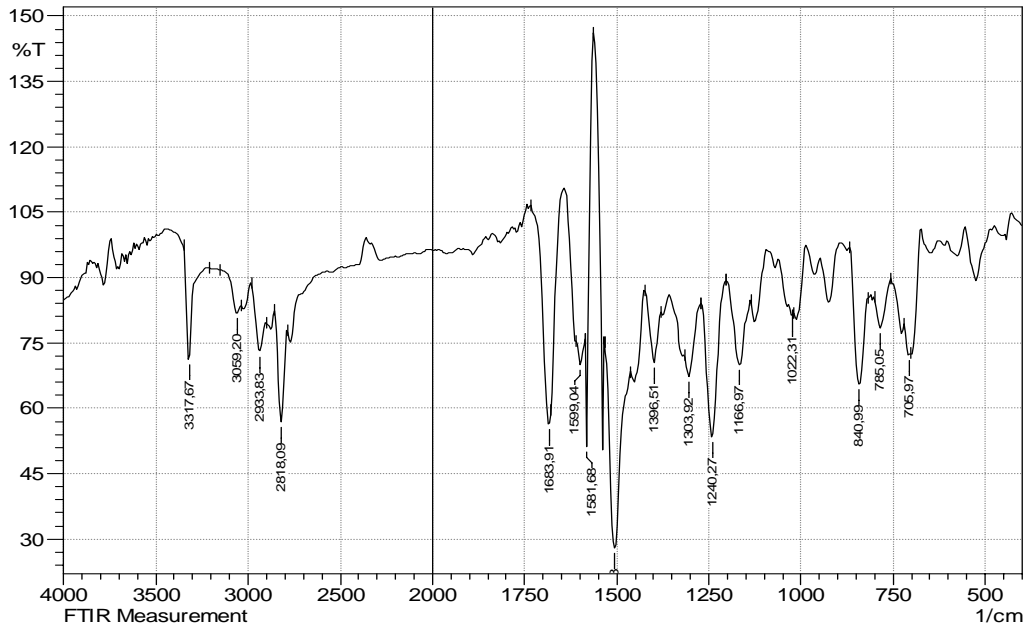


Yöntem I'ya göre sentezlendi. Deneysel E.n: 192°C. Verim % 75. R_f: 0.29.
Rt: 2.28 dakika.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3378 (N-H gerilim bandı), 3059 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2934-2818 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1684 (Amid C=O gerilim bandı), 1599-1397 (C=C ve C=N gerilim bandları), 841 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 785-706 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

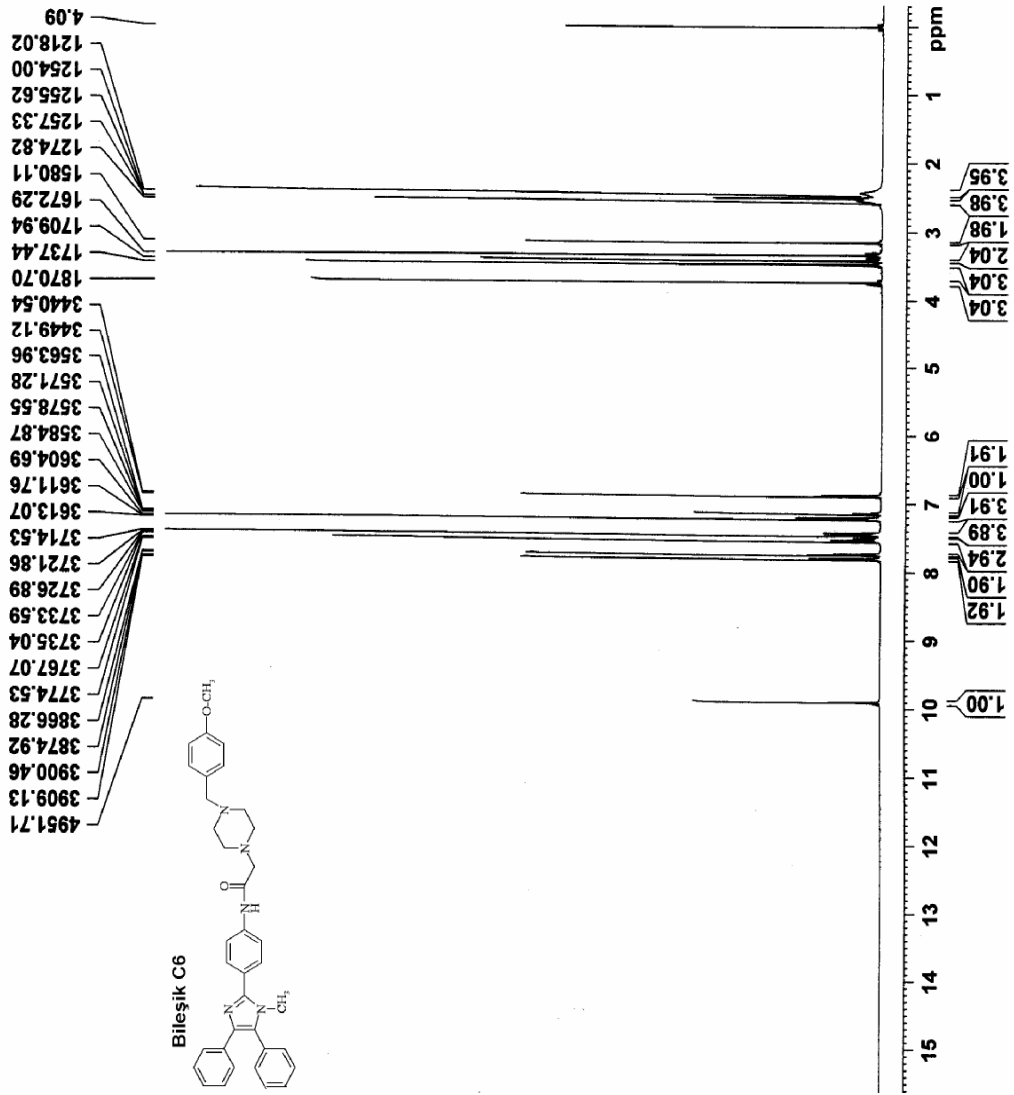
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.43 (4H, yayvan, piperazin C_{2,6}-H), 2.55 (4H, yayvan, 4.27 piperazin C_{3,5}-H), 3.17 (2H, s, CO-CH₂), 3.42 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 3.48 (3H, s, imidazol N-CH₃), 3.74 (3H, s, O-CH₃), 6.89 (2H, d, J=8.58, CH₂-C₆H₄-OCH₃ C_{3,5}-H), 7.12-7.23 (5H, m, C₆H₅-H ve CH₂-C₆H₄-OCH₃ C_{2,6}-H), 7.42-7.57 (7H, m, C₆H₅-H), 7.74 (2H, d, J=8.64, C₆H₄, C_{2,6}-H), 7.81 (2H, d, J=8.67, C₆H₄, C_{3,5}-H), 9.90 (H, yayvan, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 121 [% 100, M-450], 226 [% 10, (M-119)/2], 286 [% 20, (M+2/2)], 452 [% 70 M-119], 572 [% 10 M+1], 573 [% 5 M+2].



Şekil 94. Bileşik C₆'ya ait IR Spektrumu

1H-NMR



Current Data Parameters
NAME YUSUF OZKAY
EXPNO 18
PROCNO 1

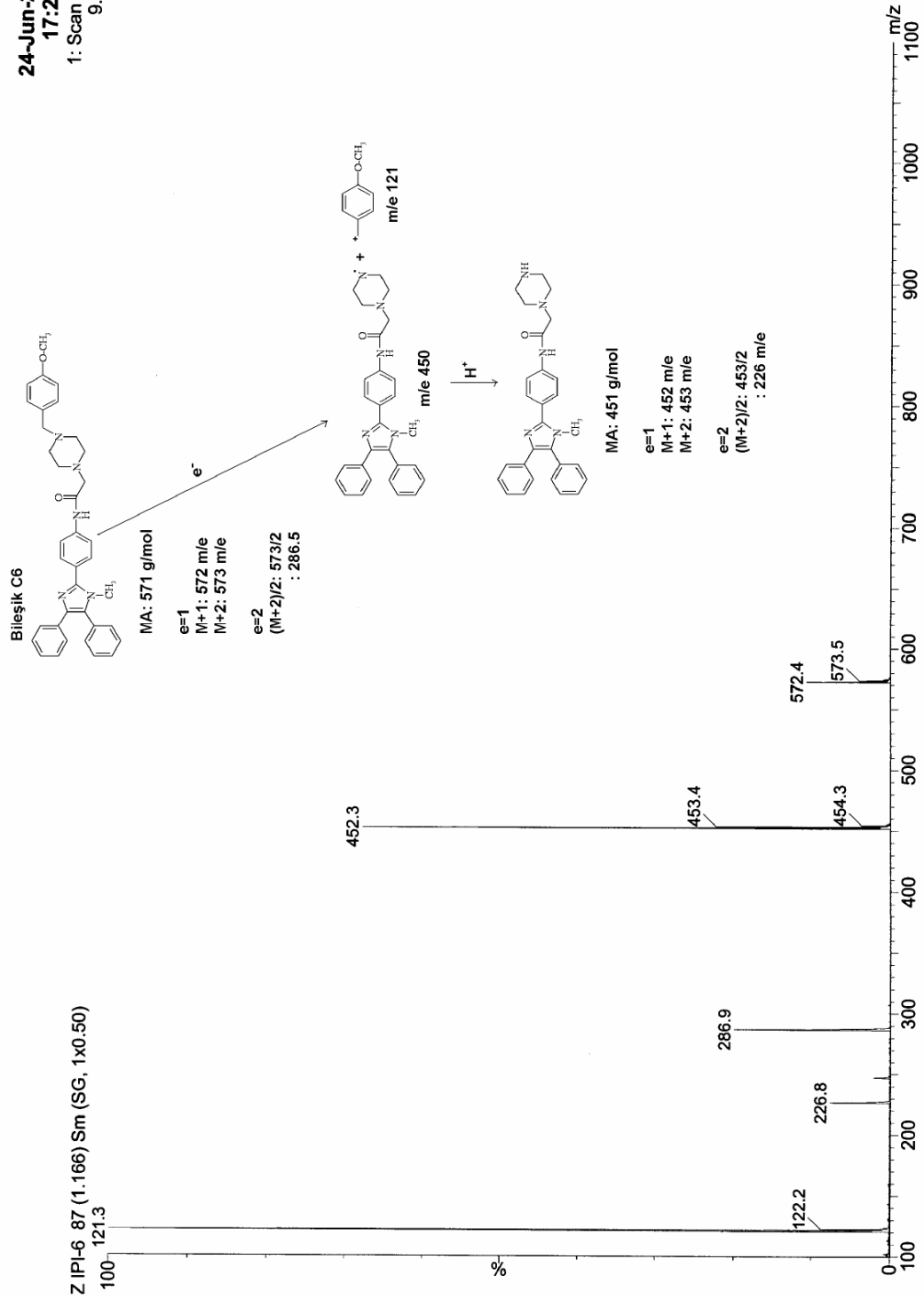
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080620
Time 9.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65336
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 10330.578 Hz
FIDRES 0.157632 Hz
AQ 3.1719923 sec
RG 362
DW 48.400 usec
DE 6.00 usec
TE 294.9 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.15 usec
PL1 1.42 dB
SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 500.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

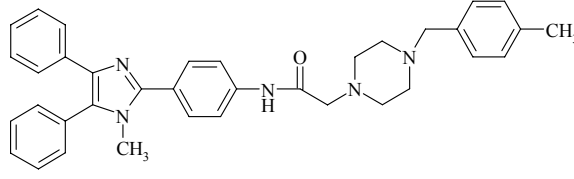
Şekil 95. Bileşik C₆'ya ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
17:21:37
1: Scan ES+
9.27e7



Şekil 96. Bileşik C₆'ya ait Kütle spektrumu

2-[4-(4-Metilbenzil)piperazin-1-il]-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₇)

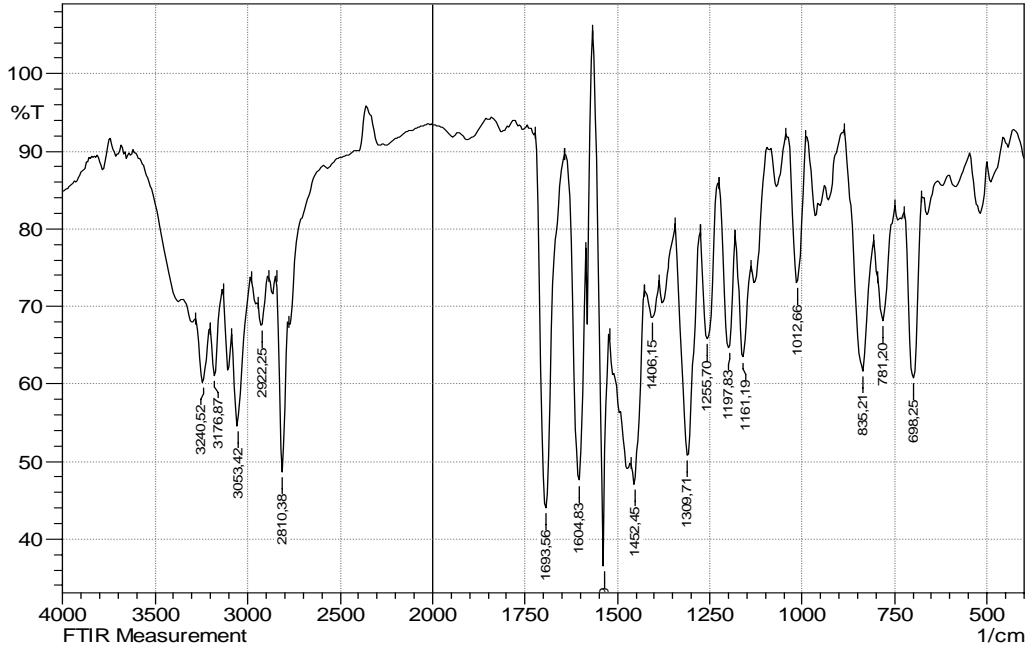


Yöntem I'ya göre sentezlendi. Deneysel E.n: 198°C. Verim % 71. R_f: 0.36.
Rt: 2.30 dakika.

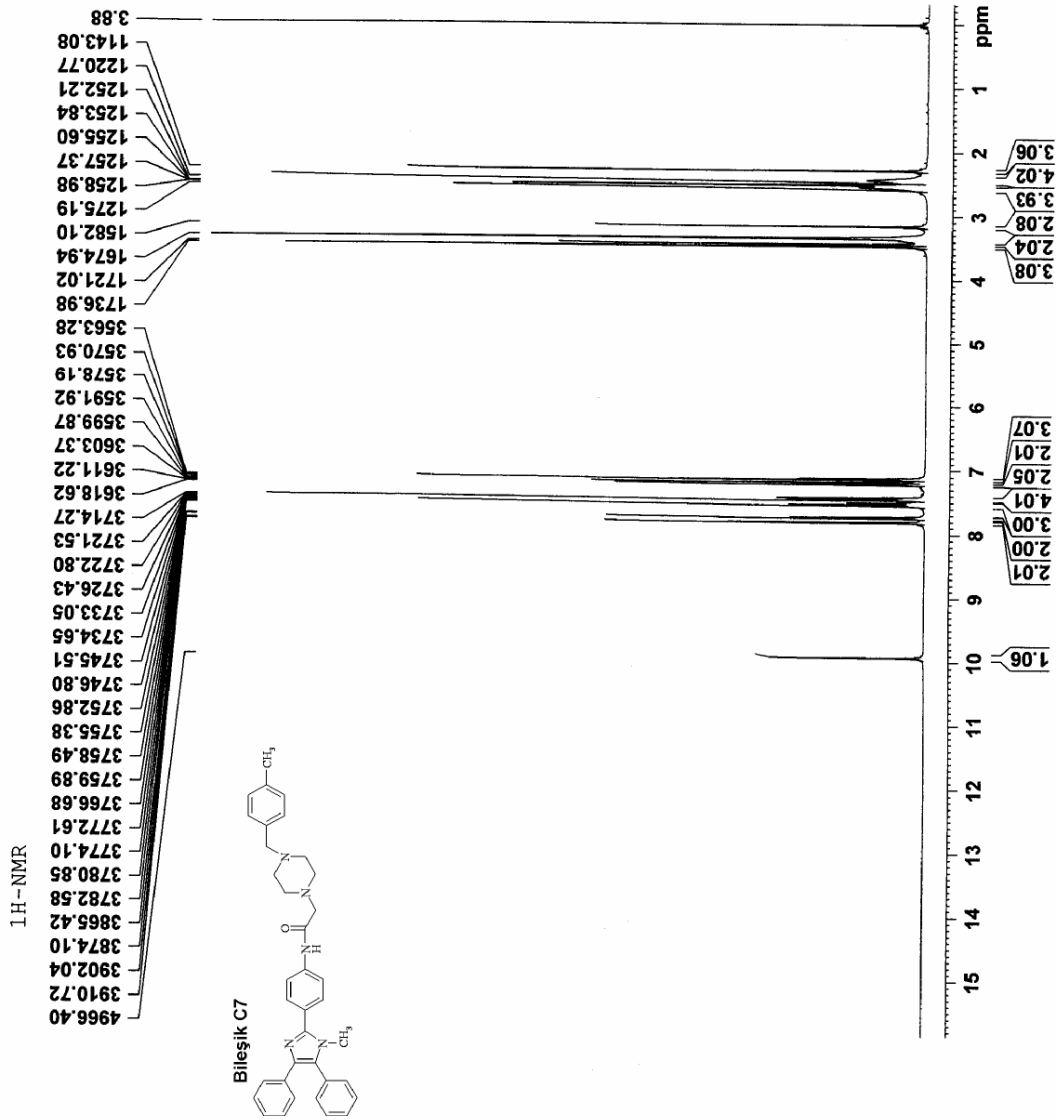
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3241 (N-H gerilim bandı), 3177-3053 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2922-2810 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1694 (Amid C=O gerilim bandı), 1605-1406 (C=C ve C=N gerilim bandları), 835 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 781-698 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.28 (3H, s, -CH₃), 2.44 (4H, yayvan, piperazin C_{2,6}-H), 2.55 (4H, yayvan, 4.27 piperazin C_{3,5}-H), 3.16 (2H, s, CO-CH₂), 3.43 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 3.48 (3H, s, imidazol N-CH₃), 7.12-7.24 (7H, m, C₆H₅-H ve CH₂-C₆H₄-CH₃), 7.42-7.56 (7H, m, C₆H₅-H), 7.74 (2H, d, J=8.68, C₆H₄, C_{2,6}-H), 7.81 (2H, d, J=8.68, C₆H₄, C_{3,5}-H), 9.98 (H, yayvan, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 105 [% 45, M-450], 278 [% 100, (M+2)/2], 452 [% 30, M-103], 556 [% 25, M+1], 557 [% 10 M+2].

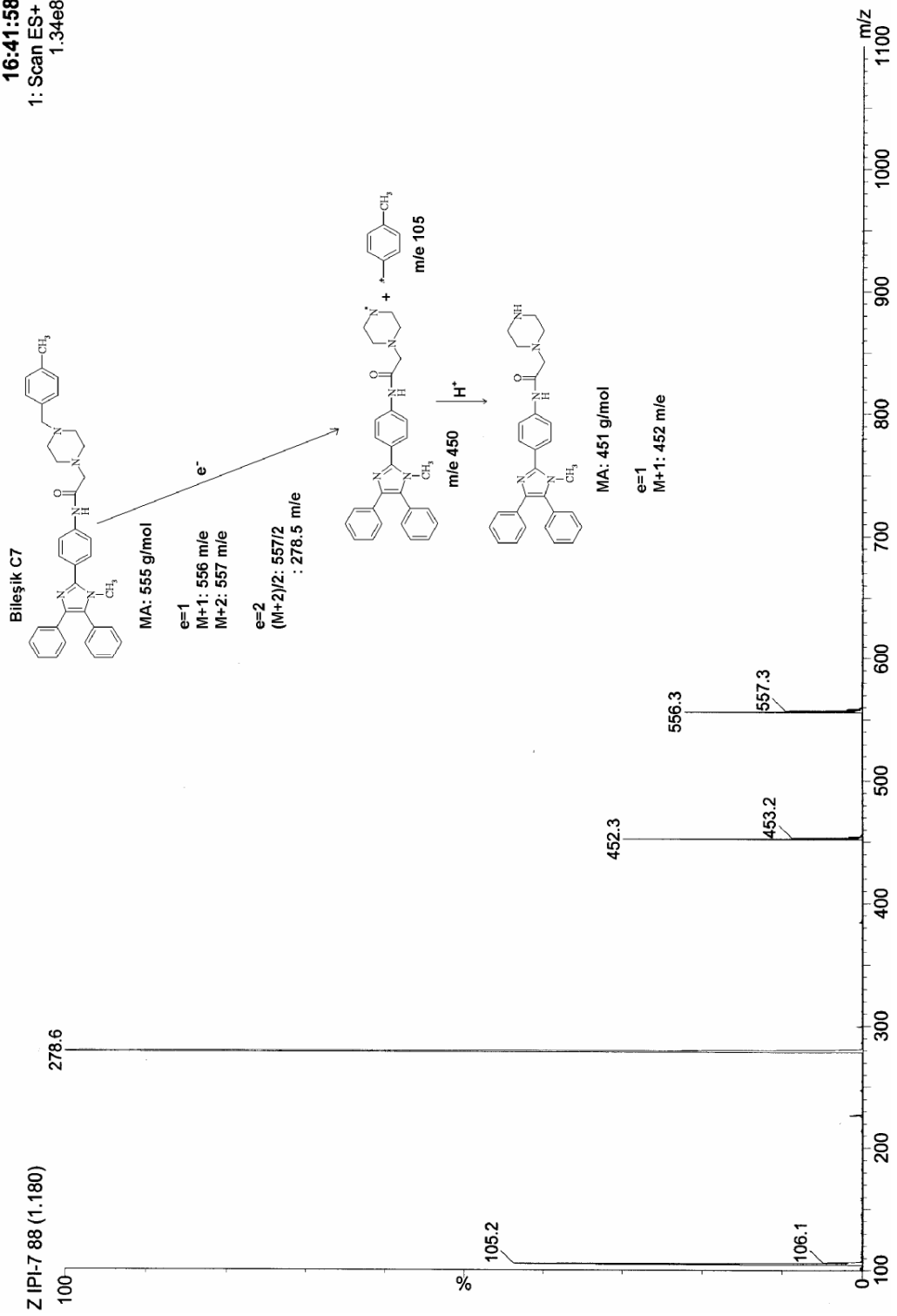


Şekil 97. Bileşik C₇'ye ait IR Spektrumu



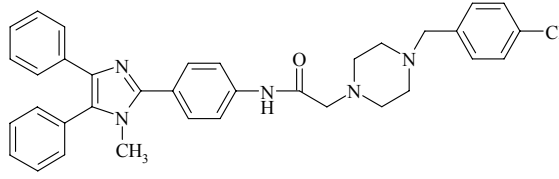
Şekil 98. Bileşik C₇'ye ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
16:41:58
1: Scan ES+
1.34e8



Şekil 99. Bileşik C₇'ye ait Kütle Spektrumu

2-[4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il]-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] asetamid (Bileşik C₈)

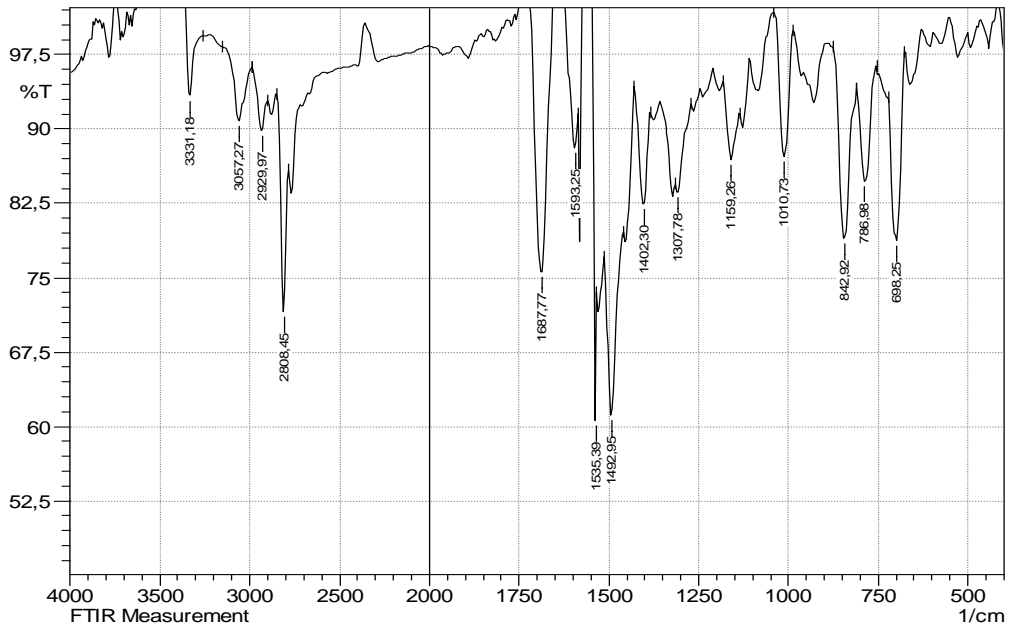


Yöntem I'ya göre sentezlendi. Deneysel E.n: 196°C. Verim % 82. R_f: 0.45.
Rt: 2.33 dakika.

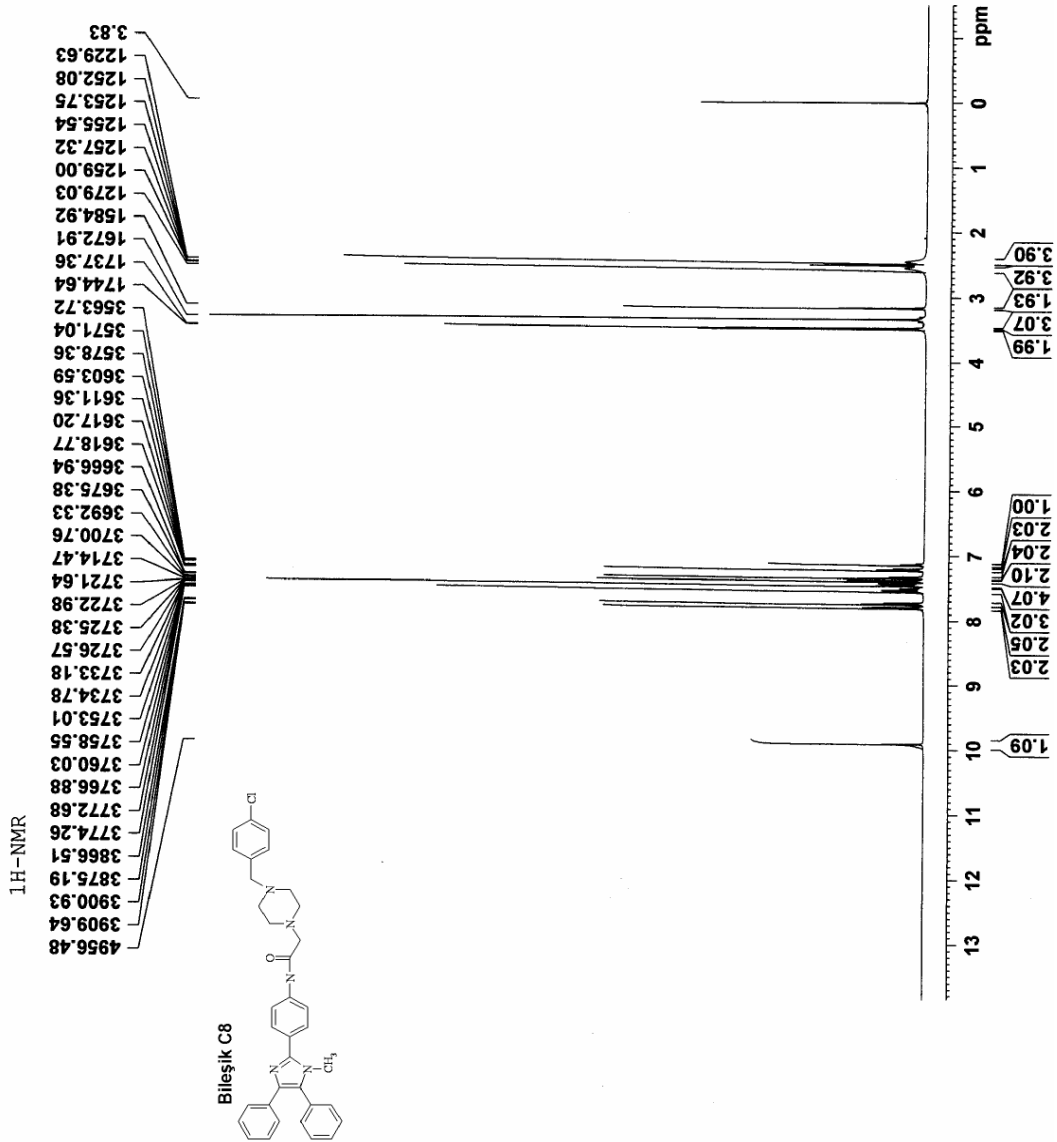
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3331 (N-H gerilim bandı), 3057 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2930-2808 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1688 (Amid C=O gerilim bandı), 1593-1402 (C=C ve C=N gerilim bandları), 843 (1,4-Disübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 787-698 (Monosübstitüye benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.46 (4H, yayvan, piperazin C_{2,6}-H), 2.56 (4H, yayvan, 4.27 piperazin C_{3,5}-H), 3.17 (2H, s, CO-CH₂), 3.47 (3H, s, imidazol N-CH₃), 3.49 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 7.12-7.24 (3H, m, C₆H₅-H), 7.34 (2H, d, J=8.44, 4-Cl-C₆H₄, C_{2,6}-H), 7.39 (2H, d, J=8.43, 4-Cl-C₆H₄, C_{3,5}-H), 7.42-7.56 (7H, m, C₆H₅-H), 7.74 (2H, d, J=8.68, C₆H₄, C_{2,6}-H), 7.81 (2H, d, J=8.71, C₆H₄, C_{3,5}-H), 9.90 (H, yayvan, NH-CO).

MASS (ES) m/z: 125 [% 15, M-450], 288 [% 100, (M+2)/2], 452 [% 10, M-123], 576 [% 25, M+1], 577 [% 10, M+2].

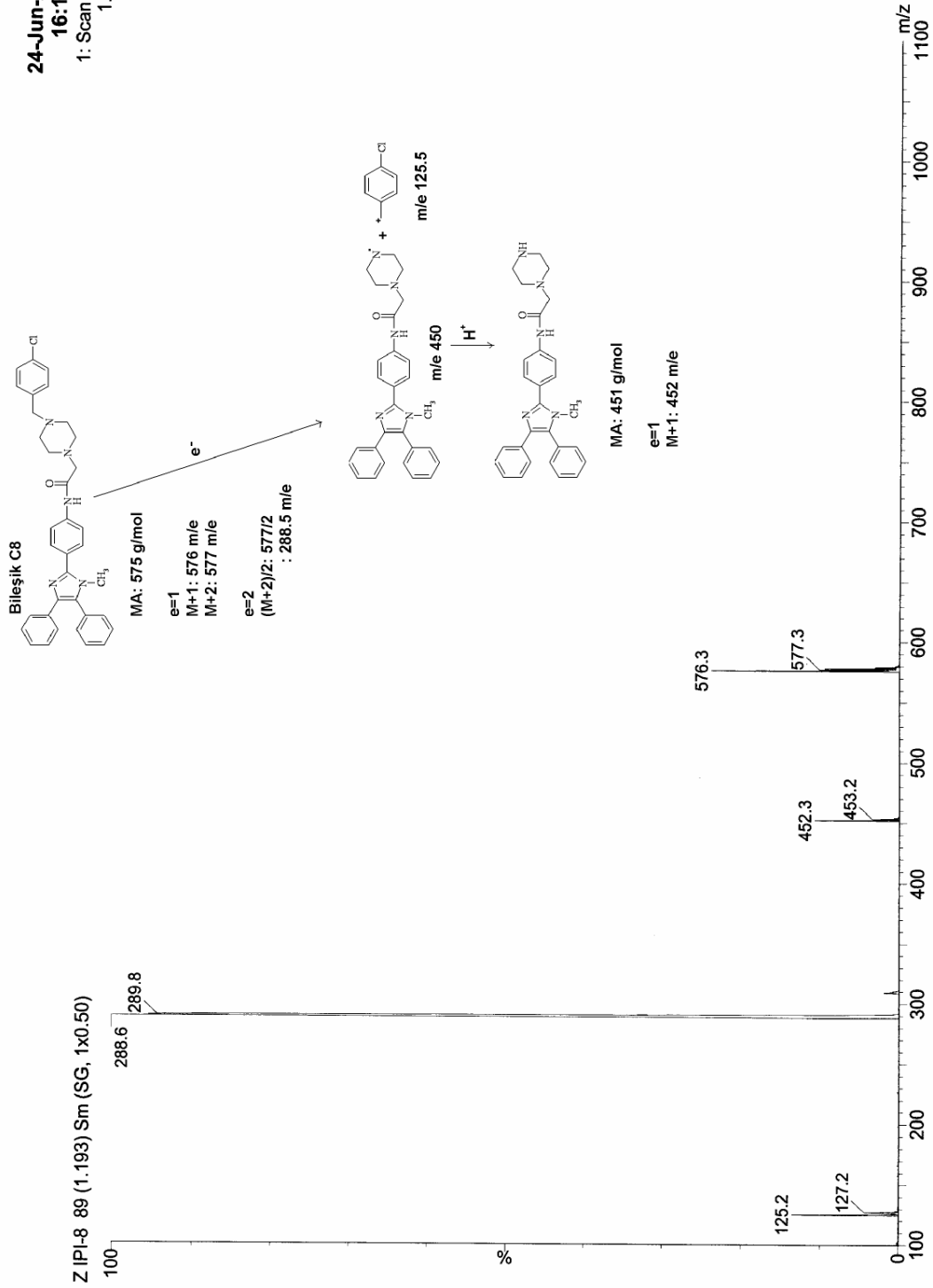


Şekil 100. Bileşik C₈'e ait IR Spektrumu

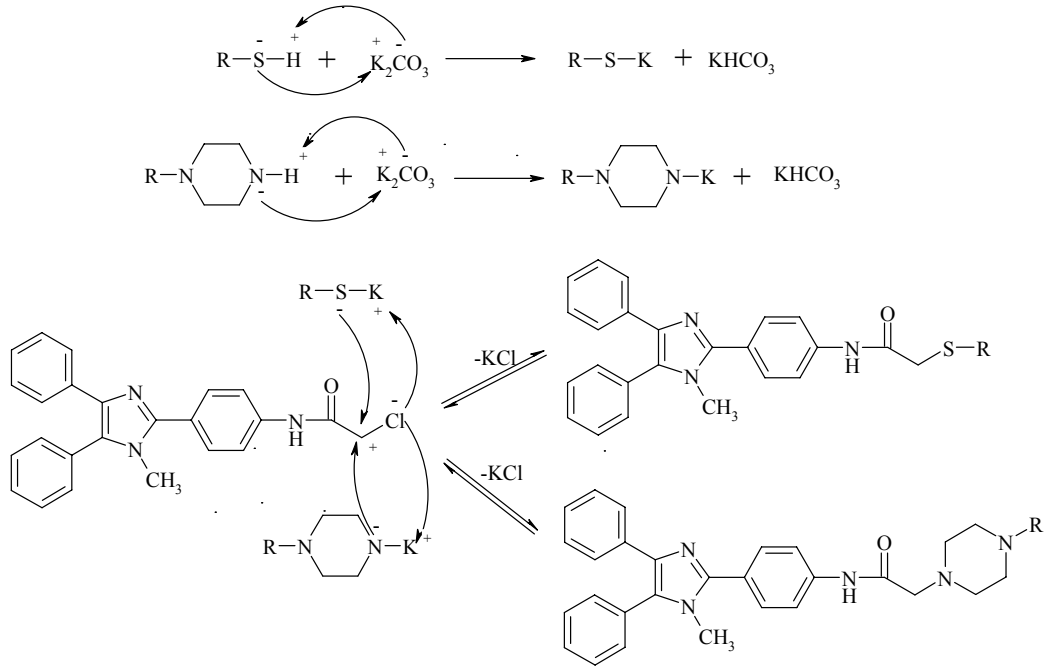


Şekil 101. Bileşik C₈'e ait ¹H-NMR Spektrumu

24-Jun-2008
 16:19:22
 1: Scan ES+
 1.41e8



Şekil 102. Bileşik C₈'e ait Kütle spektrumu



Şekil 103. 2-Sübstitüye-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil]Asetamid Türevlerinin Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezleri gerçekleştirilen A, B₁-B₉, C₁-C₈ kodlu, 18 adet orijinal bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopik yöntem verileri ile aydınlatılmıştır. Spektrum yapı değerlendirmeleri, ilgili spektroskopik yöntem başlığı altında verilmiştir.

IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bütün bileşiklerde ortak olarak amid (-NHCO) fonksiyonel grubunun mevcut olduğu göze çarpmaktadır. Bileşiklerin IR spektrumlarında bu grup üzerinde yer alan karbonile (C=O) ait spesifik gerilim bandı 1676-1697 cm⁻¹ aralığında elde edilmiştir. Yine amid fonksiyonel grubu üzerinde yer alan N-H gerilim bandı spektrumlarda 3236-3378 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Spektrumlardan elde edilen her iki gerilim bandına ait veriler ile literatür verilerinin (Turan-Zitouni ve ark., 2003) uyum içerisinde olduğu görülmektedir.

Bütün sentez bileşiklerinde birden fazla aromatik halka sistemi mevcuttur. Bu halkaların taşıdığı olduğu C=C ve C=N gruplarına ait gerilim bandları 1391-1613 cm⁻¹ aralığında elde edilmiştir. İlgili bantlara ait gözlemlenen veriler geçmiş çalışmalarında (Kidwai ve ark., 2005; Nagarapu ve ark., 2006) bildirilen veriler ile benzerlik göstermektedir.

Sentez ürünlerinin hepsinde ortak olarak bulunan diğer yapılar 1,4-disübstitüye ve mono sübstitüye benzer halkalarıdır. Bu halkalara ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandları sırası ile 829-856 cm⁻¹ ve 696-796 cm⁻¹ aralıklarında gözlenmiştir ve literatür değerleri (Uçucu ve ark., 2001) ile uyumludur.

NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

NMR spektrumları alınan bileşiklerin kimyasal yapılarında, ortak olarak imidazol halka sistemi bulunmaktadır. Bu halka sistemi 1. konumunda metil (-CH₃), 2. konumunda 4-sübstitüye fenil ve 4. ve 5. konumlarında monosübstitüye fenil gruplarını taşımaktadır. Bunlardan -CH₃ grubu protonlarına ait pikler NMR spektrumlarında 3.46-3.49 ppm aralığında singlet şeklinde gözlenmiştir ve literatür verileri ile uyum göstermektedir (Srinivas ve ark., 2006). 4-sübstitüyefenil halkası üzerinde yer alan protonların pikleri A, B₁-B₄, B₇, B₈ kodlu bileşiklerde 7.77-7.78 ppm aralığında singlet, B₅, B₆, B₉ kodlu bileşiklerde 7.75-7.76 ppm aralığında kuartet şeklinde elde edilmiştir. Aynı pikler, C₁-C₈ kodlu bileşiklerde 7.74-7.75 ppm ve 7.81-7.84 ppm aralıklarında olmak üzere iki dublet şeklinde gözlenmiştir. Monosübstitüye fenil halkalarına ait protonların pikleri ise 6.96-7.25 ppm aralığında 3 protonluk, 7.38-7.58 ppm aralığında 7 protonluk multipletler şeklinde elde edilmiştir.

Fenil halkası 1,4-disübstitüye halde iken AA'BB', mono sübstitüye halde iken A₂B₂C spin sistemlerine uyar. Her iki durumda da halkaya bağlı olan sübstitüent veya sübstitüentlerin elektron verici veya çekici özelliklerine göre, benzen halkasına ait aromatik protonların 7,27 ppm de singlet olarak verdikleri pikin değeri ve şeklinde değişiklikler olur. Proton etrafındaki yüksek elektron yoğunluğu protonu perdeleyerek daha yüksek alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri azalır. Proton etrafındaki düşük elektron yoğunluğu ise protonu perdelemeyerek daha düşük alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri artar. Aromatik halkaya elektron çekici bir grup bağlandığı zaman halkada elektron yoğunluğu azalacağından, halka protonlarının perdelenmesi de azalır ve buna bağlı olarak aromatik halka protonlarının kimyasal kayma değerleri aşağı alana doğru kayar. Fenil halkası 1,4-disübstitüye halde iken, halka üzerindeki sübstitüentlerin, elektronik özelliklerine bağlı olarak spektrumda singlet, iki dublet veya kuartet şeklinde pikler gözlenebilir. Genellikle 2 dublet şeklinde gözlenen 1,4-disübstitüye fenil halkası pikleri, sübstitüentlerin elektronik özelliklerinin birbirine çok yakın olması durumunda, kuartet ve hatta singlet şeklinde bile elde edilebilir (Erdik, 1993; Balcı, 2000).

Sentezlenen A, B₁-B₄, B₇, B₈ kodlu bileşiklerde 1,4-disübstitüye fenil halkasına ait protonların pikleri, 7.77-7.78 ppm aralığında singlet, B₅, B₆, B₉ kodlu bileşiklerde 7.75-7.76 ppm aralığında kuartet şeklinde elde edilmesinin nedeni, p-konumlarında birbirine oldukça yakın elektronik özelliklere sahip sübstitüentlerin yer almasıdır. C₁-C₈ kodlu bileşiklerde, aynı halka protonlarına ait pikler, 7.74-7.75 ppm ve 7.81-7.84 ppm aralıklarında, beklendiği gibi iki dublet şeklinde gözlenmiştir. Bu durumun nedeni ise p-konumunda bulunan sübstitüentlerin elektronik özelliklerinin A, B₁-B₉ kodlu bileşiklerdeki kadar birbirine yakın olmamasıdır. Bütün bileşiklerde halkanın her iki ucundaki sübstitüentler rezonans yoluyla elektron çekici karakterde olduklarından benzen halkası protonlarına ait piklerin ppm değeri (7.27), 7.74-7.84 ppm civarına kaymıştır.

Monosübstitüye fenil halkalarına ait proton pikleri 6.96-7.25 ppm aralığında 3 protonluk, 7.38-7.58 ppm aralığında 7 protonluk multipletler şeklinde elde edilmiştir. Belirtilen veri alanları benzen protonlarına göre hem aşağı hem de

yukarı alanları kapsamaktadır. Bu durum imidazol halkasının 4. ve 5. pozisyonlarından süstitüye olmuş iki fenil halkasının, imidazol halka sistemi tarafından oluşturulan magnetik anizotropik etki altında olmalarından kaynaklanmaktadır. Şöyleki imidazol halka siteminin 4. ve 5. konumları arasında yeralan C = C bağının, fenil halkası orto, meta ve para protonlarına ait piklerin kimyasal kaymasına yönelik teorik etki değerleri, sırası ile, 0.16, 0.00 ve -0.15 şeklindedir (Jackman ve Sternhell, 1969). Bu değerlerin benzen halkası protonlarına ait pikin ppm değerine (7.27 ppm) katkısı göz önüne alındığında, 7.38-7.58 ppm aralığında gözlenen multiplerin, mono süstitüye fenil halkalarının orto konumu protonları ile meta konumu protonlarının aşağı alana kayması ile, 6.96-7.25 aralığında gözlenen multiplerin ise para konumu protonlarının yukarı alana (6.96-7.27) kayması ile elde edildiği düşünülebilir. Bu açıklama sonucunda, 4 adet orto, 4 adet meta ve 2 adet para protonu olmak üzere toplam 10 proton taşıyan, iki mono süstitüye fenil halkasına ait multiplerden 7.38-7.58 ppm aralığında gözlenenin orto ve meta konumlarında bulunan 8 protona karşılık gelmesi, 6.96-7.25 aralığında gözlenen multiplerin ise para konumunda bulunan 2 protona karşılık gelmesi gerekmektedir. Ancak spektrumlardan elde edilen bulgularda, 7.38-7.58 ppm aralığında gözlenen multiplerin 7 protonu, 6.96-7.25 aralığında gözlenen multiplerin ise 3 protonu karşıladığı gözlenmiştir. Yani veriler, aşağı alanda gelmesi beklenen 1 protonluk pikin yukarı alana kaydığını işaret etmektedir. Bu durumun nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte moleküllerin uzaysal komformasyonları sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Bileşiklerin tamamında ortak olarak bulunan diğer iki fonksiyonel grup amid (-NHCO) ve komşuluğu konumunda bulunan metilen (-CH₂)'dir. NMR spektrumlarında amid grubu üzerinde yer alan N-H protonlarına ait piklerin 9.90-10.75 aralığında geldiği gözlenmiştir ve literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir (Turan-Zitouni ve ark., 2003). -CH₂ protonlarına ait pikler A, B₁-B₉ kodlu bileşiklerde 4.12-4.47 ppm aralığında, C₁-C₈ kodlu bileşiklerde 3.15-3.25 ppm aralığında gözlenmiştir. İlgili piklerin B₁-B₉ kodlu bileşiklerde daha düşük alanda gözlenmesinin nedeni, bu bileşiklerde -CH₂ grubunun kükürt (S) atomunu ile bağ yapmış olmasıdır. C₁-C₈ kodlu bileşiklerde -CH₂ grubu azot (N) atomu ile bağ yapmıştır. Kükürt, azota kıyasla daha elektronegatif olduğu için komşuluğunda bulunan protonların pikleri daha aşağı alanda gelmiştir.

B₁-B₉ kodlu bileşikler, merkaptto grubu taşıyan bazı azol ve benzazol grublarının A₁ kodlu başlangıç maddesi ile süstitüsyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Bu bileşiklerde bulunan benzoksazol (B₁-B₃), benzotiyazol (B₄), 1,2,4-triazol (B₅), 1,2,3,4-tetrazol (B₆), 1,3,4-tiyadiazol (B₇), tiyazolin (B₈) ve imidazol (B₉) heterosiklik halkalarının taşıdığı aromatik ve alifatik grup protonlarına ait pikler beklendiği gibi gözlenmiştir ve tüm bulgular literatür verileri ile desteklenmiştir. (Staiger ve ark., 1975; Tashiro ve Mori 1999; Srinivas ve ark., 2006; Spatz ve ark., 2007; Zagipa ve ark., 2007; Khanmohammadi ve ark., 2008; Rana ve ark., 2008). B₁-B₄ kodlu bileşiklerde benzoksazol ve benzotiyazol halkaları protonlarına ait pikler, aromatik bölgede 7.12-8.05 ppm aralığında elde edilmiştir. B₅ kodlu bileşikte 1,2,4-triazol halkasının 3. konumu protonuna ait pik 8.60 ppm'de, B₉ kodlu bileşikte, imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarında yer alan protonlara ait pikler 7.98 ppm ve 8.22 ppm'de singlet şeklinde görülmüştür. B₆ kodlu bileşikteki 1,2,3,4-tetrazol ve B₇ kodlu bileşikteki 5-metil-1,2,4-tiyadiazol

yapılarının, aromatik proton taşınamaları nedeni ile ilgili bölgede bu halka sistemlerini karşılayan her hangi bir pik gözlenmemiştir. Tiyazolin yapısı aromatik protonlar yerine 4. ve 5. konumlarında alifatik protonlar taşıdığı için, bu protonlara ait pikler, alifatik alanda, 3.46-4.18 ppm aralığında elde edilmiştir. B₂, B₅-B₇, B₉ kodlu bileşiklerde bulunan metil (-CH₃) grubu protonları 2.40-4.02 ppm aralığında elde edilmiştir.

C₁-C₈ kodlu bileşikler, 4. konumundan süstitüye olmuş piperazin halkası ile, A₁ kodlu başlangıç maddesi'nin süstitüsyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Bu bileşiklerin tamamında piperazin halkası içerisinde yer alan metilen (-CH₂) protonları mevcuttur. Bu protonlara ait pikler C₁-C₃ ve C₅-C₈ kodlu bileşiklerde, 2.40-2.44 ve 2.54-2.56 ppm aralıklarında gözlenmiştir. C₄ kodlu bileşiğin dışarıda tutulduğu bu grupta piperazin halkası azotlarının her ikisinde -CH₂ grupları ile bağ yaptığından halka içerisindeki protonların kimyasal kaymalarında indüktif etki söz konusudur. C₄ kodlu bileşikte ise 4. konumdaki azota fenil halkası bağlı durumdadır ve piperazin protonlarına ait pik değerleri 2.71-3.23 ppm aralığında gelmiştir. Bu bileşikte fenil halkasının rezonans etkisi ile kimyasal kayma, diğer bileşiklere göre aşağı alan doğru yönelmiştir. Piperazin halkasının 4. konumunda bulunan süstitüyentlerin taşıdığı aromatik ve alifatik protonlara ait pikler beklendiği gibi, kendi bölgelerinde gözlemlenmiştir. C₁-C₈ kodlu bileşikler ile ilgili elde edilen bütün NMR verileri literatür verileri ile uyum göstermektedir (Papadopoulou ve ark., 2005, Ozawa ve ark., 2007).

Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

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

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

Bileşiklere ait spektrumlar incelendiğinde bütün bileşiklere ait moleküler iyon piklerinin spektrumlarda mevcut olduğu görülmektedir. A, B₃, B₆ kodlu bileşikler dışında kalan bütün bileşiklerde moleküler iyon piklerinin yanı sıra, yukarıda bahsedilen +2 iyonlaşmadan dolayı moleküler iyon piki değerlerinin 1/2' si değerlere sahip pikler de elde edilmiştir. Hatta C₃ kodlu bileşik hem +2 hem de +3 iyonlaşmaya uğramış ve moleküler iyon piki ile birlikte, moleküler iyon piki değerlerinin 1/2'si ve 1/3'ü değerlere sahip pikler de gözlenmiştir. +2 ve +3 iyonlaşmaya uğramış piklerin değerlerini gösterir hesaplamalar ilgili spektrumların üzerinde verilmiştir.

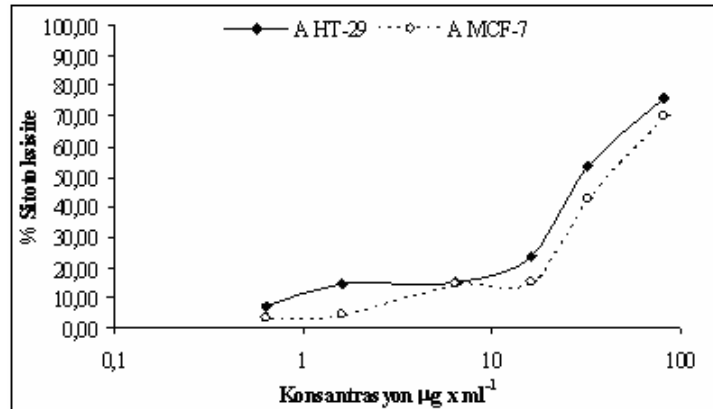
Spektrumları, B₅-B₈ kodlu bileşikler dışında kalan bileşiklerin parçalanma şemasına yönelik net bir fikir vermemiştir. B₅-B₈ kodlu bileşiklerde ortak olarak, piperazin halkasının 4. konumunda benzil (C₆H₅H₂) grubu bulunmaktadır. İlgili bileşiklerde benzilik kopma sonucu parçalanma söz konusudur. Elde edilen parçalar, diğer bileşiklerde olduğu gibi +2 iyonlaşmaya uğramıştır.

Antikanser Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

MTT deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi

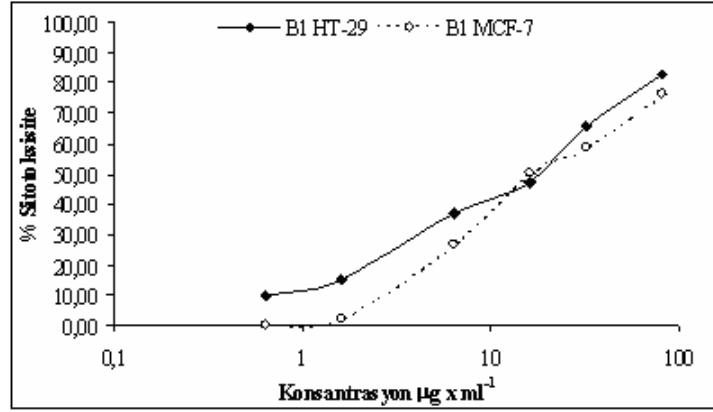
Sentez bileşiklerinin HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde gösterdikleri sitotoksik aktiviteler, MTT ile tespit edilmiştir. Hücreler tabakalara belli sayıda ekildikten sonra değişen konsantrasyonlarında (0.64, 1.6, 6.4, 16, 32 ve 80 µg x ml⁻¹) test bileşikleri ile 24 saat inkübe edilmiştir. MTT sonucunda elde edilen, sitotoksik aktivite ile konsantrasyon arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler Şekil 104-122'de verilmiştir.

Şekil 104, Bileşik A'nın HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 76.12 ve % 70.04 sitoksisite gözlenmiştir. Konsantrasyon 32 µg x ml⁻¹'e düşürüldüğünde gözlenen sitotoksik etki sırası ile % 53.21 ve % 42.81 oranlarına inmiştir. Diğer konsantrasyonlarda azalan doza bağlı olarak gözlenen etki de azalmıştır.



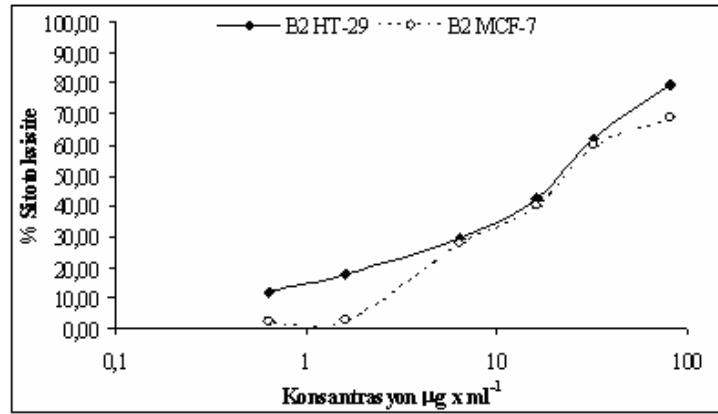
Şekil 104. Bileşik A'nın HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 105, Bileşik B₁'in HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 82.66 ve % 76.59 sitoksisite gözlenirken 32 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda gözlenen sitotoksik etki sırası ile % 65.95 ve % 58.99 oranlarına inmiştir. Konsantrasyon 16 µg x ml⁻¹'e düşürüldüğünde gözlenen sitotoksik etki her iki hücre tipi içinde % 50 civarındadır. Diğer konsantrasyonlarda elde edilen aktivitenin önemli olmadığı gözlenmektedir.



Şekil 105. Bileşik B₁'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

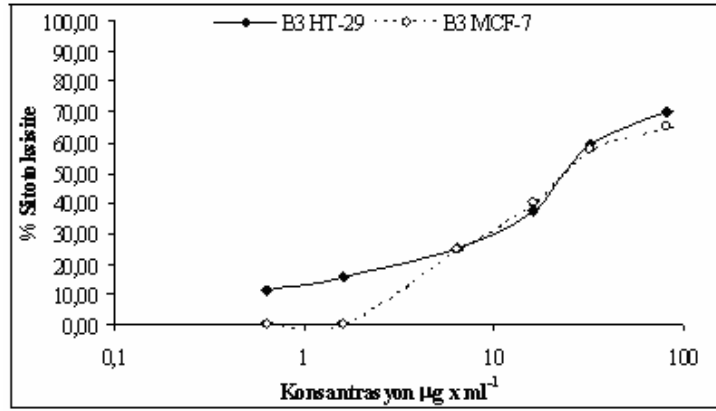
Şekil 106, Bileşik B₂'nin HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 79.57 ve % 69.13 sitoksisite gözlenirken 32 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda gözlenen sitotoksik etki sırası ile % 61.88 ve % 59.66 oranlarına inmiştir. Diğer konsantrasyonlarda elde edilen aktivitenin önemli olmadığı gözlenmektedir. Sentez bileşiklerinin genel yapısı incelendiğinde bileşik B₁ ve bileşik B₂'nin, değişken grup olarak benzoksazol halka sistemini taşıdıkları görülmektedir. Bileşik B₂, bileşik B₁'den farklı olarak benzoksazol halka sisteminin 5. konumunda metil grubu taşımaktadır. Metil grubu varlığının sitotoksik aktiviteyi B₁' bileşiğine kıyasla nispeten azalttığı tespit edilmiştir.



Şekil 106. Bileşik B₂'nin HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

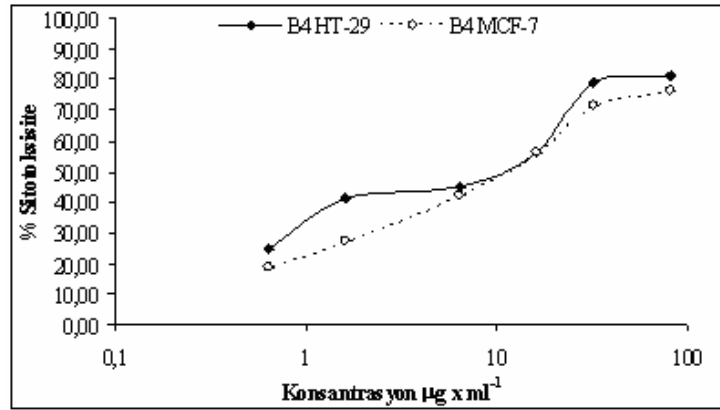
Şekil 107, Bileşik B₃'ün HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 69.81 ve % 65.10 sitoksisite gözlenirken 32 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda gözlenen sitotoksik etki sırası ile % 59.48 ve % 57.67 oranlarına inmiştir. Diğer konsantrasyonlarda elde edilen aktivitenin önemli olmadığı gözlenmektedir. Bileşik B₃, bileşik B₁'den farklı olarak, değişken grup

durumunda bulunan benzoksazol halka sisteminin 5. konumunda klor grubu taşımaktadır. Bileşik B₂ deki metil grubu varlığı gibi, klor grubu varlığının da sitotoksik aktiviteyi B₁ bileşiğine kıyasla azalttığı görülmektedir.



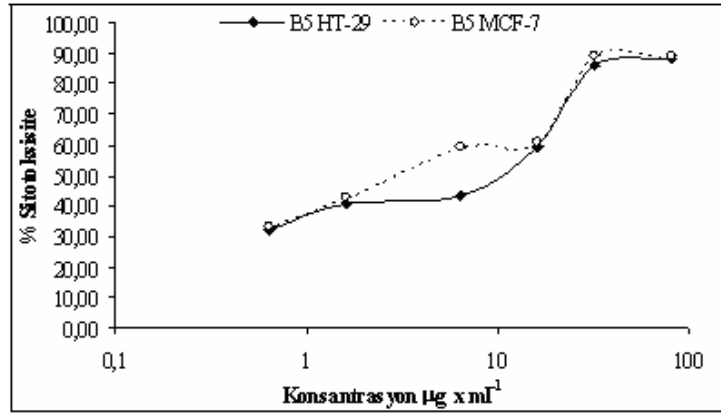
Şekil 107. Bileşik B₃'ün HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 108, Bileşik B₄'ün HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 81.53 ve % 76.31 sitotoksikite gözlenirken, 32 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda gözlenen sitotoksik etki sırası ile % 79.25 ve % 71.53 oranlarına inmiştir. Konsantrasyon 16 µg x ml⁻¹'e düşürüldüğünde gözlenen sitotoksik etki her iki hücre tipi içinde % 56 civarına inmiştir. Diğer konsantrasyonlarda azalan doza bağlı olarak gözlenen etki de azalmıştır. Bileşik B₄, bileşik B₁'den farklı olarak benzoksazol halka sistemi yerine değişken grup konumunda, benzotiyazol halka sistemi taşımaktadır. Her iki bileşikten elde edilen sitotoksik aktivite sonuçlarının birbirine oldukça yakın olduğu gözlenmektedir.



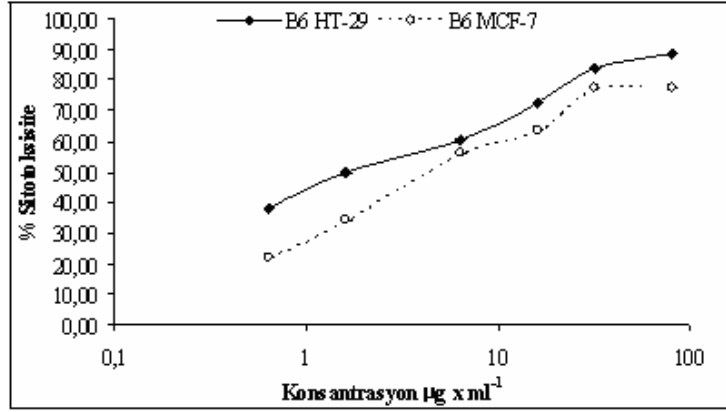
Şekil 108. Bileşik B₄'ün HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 109, Bileşik B₅'in HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 88.00 ve % 89.33 sitoksisite gözlenilmiştir. 32 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda gözlenen sitotoksik etki ise sırası ile % 86.16 ve % 89.19 olarak tespit edilmiştir. Her iki doz ile elde edilen etkilerin birbirine oldukça yakın olduğu dikkat çekicidir. Konsantrasyon 16 µg x ml⁻¹'e düşürüldüğünde gözlenen sitotoksik etki her iki hücre tipi içinde % 60 civarına inmiştir. 6.4 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 hücreleri için sitotoksik etki % 50'nin altında gözlenirken MCF-7 hücreleri için 16 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda olduğu gibi % 60 dolayındadır. Diğer konsantrasyonlarda azalan doza bağlı olarak gözlenen etki de azalmıştır.



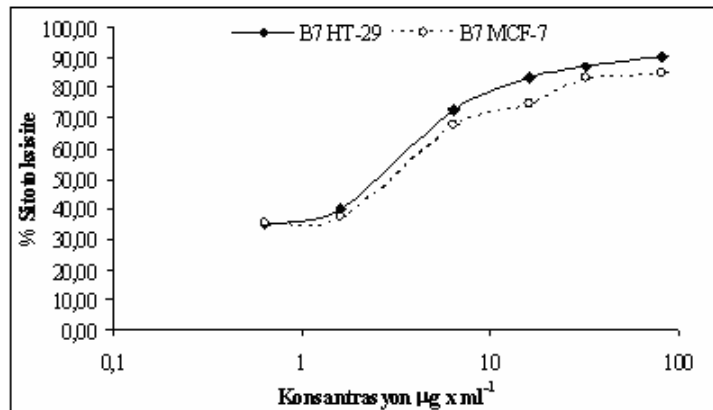
Şekil 109. Bileşik B₅'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 110, Bileşik B₆'nın HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 88.98 ve % 77.72 sitoksisite gözlenilmiştir. 32 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda gözlenen sitotoksik etki ise sırası ile % 84.01 ve % 77.50 olarak tespit edilmiştir. B₆ bileşiğinde olduğu gibi, her iki doz ile elde edilen etkilerin birbirine oldukça yakın olduğu gözlenmekle birlikte B₅ bileşiğinin B₆ bileşiğine kıyasla MCF-7 hücreleri üzerinde daha etkili olduğu saptanmıştır. Konsantrasyon 16 µg x ml⁻¹'e düşürüldüğünde HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde gözlenen sitotoksik aktivite sırası ile % 72.48 ve % 63.72 olarak tespit edilmiştir. Sitotoksik etki, 6.4 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda her iki hücre tipi için % 60 dolayındadır. Diğer konsantrasyonlarda gözlenen etki % 50'nin altına inmiştir. B₅ bileşiği, değişik grup olarak, 1-Metil-1,2,4-triazol, B₆ bileşiği ise 1-Metil-1,2,3,4-tetrazol yapılarını taşımaktadır. Aktivite sonuçları her iki bileşiğin HT-29 hücreleri üzerinde oldukça yüksek sitoksisite gösterdiğini ortaya koymuştur. MCF-7 hücreleri üzerinde ise B₅ bileşiği oldukça yüksek aktivite göstermesine rağmen B₆ bileşiği nispeten daha düşük sitotoksik etki göstermiştir.



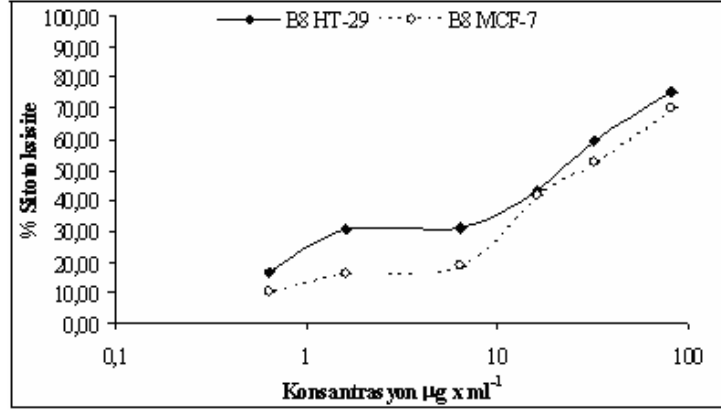
Şekil 110. Bileşik B₆'nın HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 111, Bileşik B₇'nin HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 90.51 ve % 85.12 sitotoksikite gözlenmiştir. 32 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda gözlenen sitotoksik etki ise sırası ile % 87.13 ve % 83.43 olarak tespit edilmiştir. Konsantrasyon 16 µg x ml⁻¹'e düşürüldüğünde HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde gözlenen sitotoksik aktivite sırası ile % 83.25 ve % 74.86 olarak tespit edilmiştir. Bu üç konsantrasyonda gözlenen sitotoksik etkinin birbirine oldukça yakın olması dikkat çekicidir. Konsantrasyon 6.4 µg x ml⁻¹'ye düşürüldüğünde bile HT-29 hücreleri üzerinde % 72.96 MCF-7 hücreleri üzerinde % 67.84 sitotoksikite elde edilmiştir. Diğer konsantrasyonlarda gözlenen etki % 50'nin altına inmiştir. B₇ bileşiği, değişken grup olarak 2-Metil-1,3,4-tiyadiazol yapısını taşımaktadır. Her iki hücre tipi üzerinde, 80 ve 32 µg x ml⁻¹ konsantrasyonlarda 1-Metil-1,2,4-triazol ve 1-Metil-1,2,3,4-tetrazol yapılarını taşıyan B₅ ve B₆ bileşikleriyle aynı oranda aktivite göstermesine karşın, 16 ve 6.4 µg x ml⁻¹ konsantrasyonlarda gösterdiği aktivite B₅ ve B₆ bileşiklerine kıyasla oldukça yüksektir.



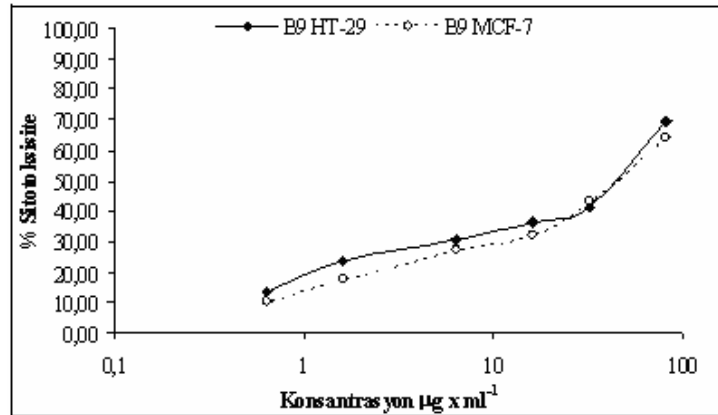
Şekil 111. Bileşik B₇'nin HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 112, Bileşik B₈'in HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 75.19 ve % 70.03 sitoksisite gözlenmiştir. Konsantrasyon 32 µg x ml⁻¹'e düşürüldüğünde gözlenen sitotoksik etki sırası ile % 59.36 ve % 52.49 oranlarına inmiştir. Diğer konsantrasyonlarda azalan doza bağlı olarak gözlenen etki de azalmıştır. Bileşik B₈, değişken grup olarak yapısında tiyazolin halka sistemini taşımaktadır. Bu halka sisteminin aktiviteye katkısının, B₁-B₇ bileşiklerinin taşımış olduğu diğer değişken gruplara (benzoksazol, benzotiyazol, triazol, tetrazol ve tiyadiazol) kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir.



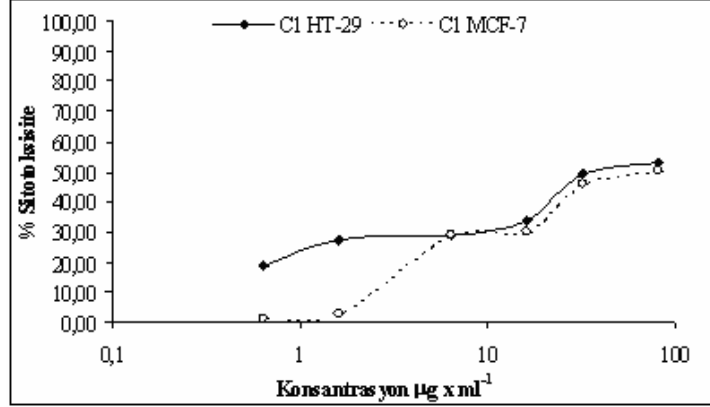
Şekil 112. Bileşik B₈'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 113, Bileşik B₉'un HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 69.44 ve % 64.03 sitoksisite gözlenmiştir. Diğer konsantrasyonlarda elde edilen aktivitenin önemli olmadığı gözlenmektedir. Bileşik B₉, yapısında değişken grup olarak 1-Metil-imidazol halka sistemini taşımaktadır. Bu halka sisteminin aktiviteye katkısının, B serisi içerisinde değişken grup konumunda bulunan diğer halka sistemlerine göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.



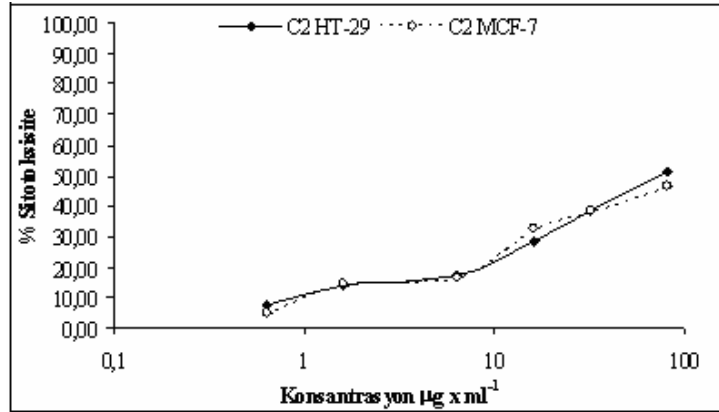
Şekil 113. Bileşik B₉'un HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 114, Bileşik C₁'in HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80µg x ml⁻¹ konsantrasyonda her iki hücre tipi üzerinde % 50 civarında sitoksisite gözlenmiştir. Diğer konsantrasyonlarda elde edilen aktivitenin önemli olmadığı gözlenmektedir.



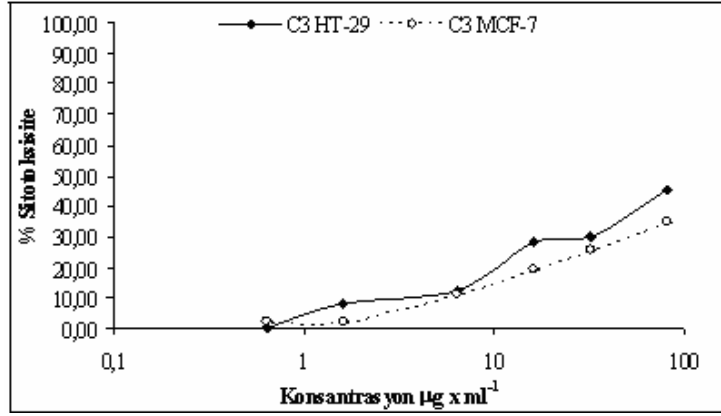
Şekil 114. Bileşik C₁'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 115, Bileşik C₂'nin HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. Bileşik C₁ de olduğu gibi 80µg x ml⁻¹ konsantrasyonda her iki hücre tipi üzerinde % 50 civarında sitoksisite gözlenmiştir. Diğer konsantrasyonlarda elde edilen aktivitenin önemli olmadığı gözlenmektedir.



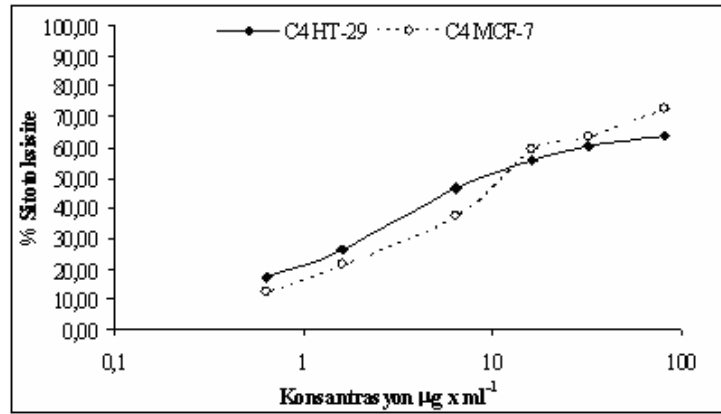
Şekil 115. Bileşik C₂'nin HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 116, Bileşik C₃'ün HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80µg x ml⁻¹ konsantrasyonda bile % 50'nin altında sitoksisite gözlenmiştir. Diğer konsantrasyonlarda elde edilen aktivitenin önemli olmadığı gözlenmektedir.



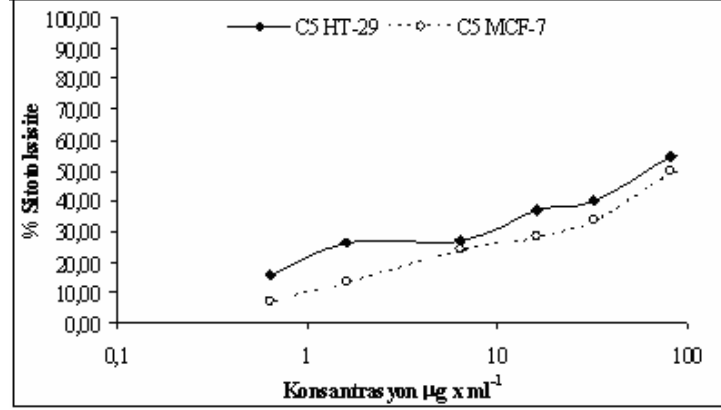
Şekil 116. Bileşik C₃'ün HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 117, Bileşik C₄'ün HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 63.70 ve % 72.50 sitotoksikite gözlenirken, 32 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda gözlenen sitotoksik etki sırası ile % 60.50 ve % 63.60 oranlarına inmiştir. Konsantrasyon 16 µg x ml⁻¹'e düşürüldüğünde gözlenen sitotoksik etki her iki hücre tipi içinde % 55 civarına inmiştir. C₁, C₂, C₃ bileşikleri, yapılarında değişken grup olarak 4. konumundan metil, etil ve 2-dimetilaminoetil gibi alkil gruplarıyla sübtitüye olmuş piperazin halka sistemini taşımaktadır. C₄ bileşiminde ise piperazin 4. konumundan fenil halkası ile sübtitüye edilmiştir. İlk üç bileşimin gösterdiği düşük oranlardaki sitotoksik aktivitelerin, piperazin halkasının taşıdığı alkil grubu sübtitüyenlerle ilgili olduğu düşünülmektedir. C₄ bileşiminin C₁, C₂, C₃ bileşiklerine kıyasla daha yüksek aktivite göstermesi de bu düşünceyi desteklemektedir.



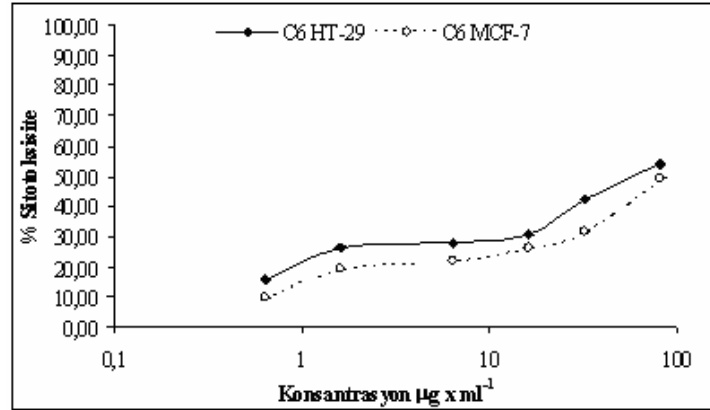
Şekil 117. Bileşik C₄'ün HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 118, Bileşik C₅'in HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda her iki hücre tipi üzerinde % 50 civarında sitoksisite gözlenmiştir. Diğer konsantrasyonlarda elde edilen aktivitenin önemli olmadığı gözlenmektedir.



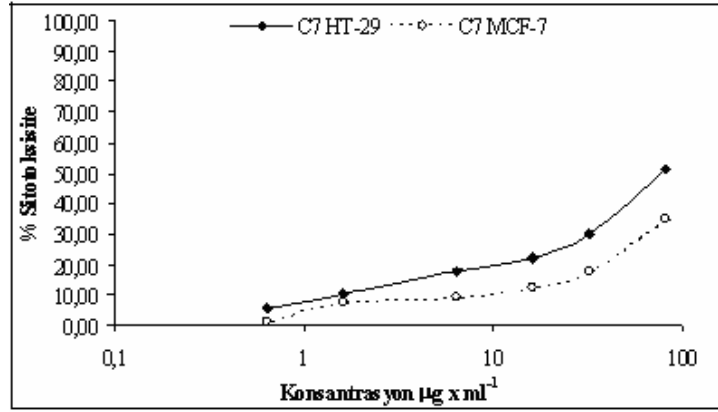
Şekil 118. Bileşik C₅'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 119, Bileşik C₆'nın HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. Bileşik C₅ de olduğu gibi 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda her iki hücre tipi üzerinde % 50 civarında sitoksisite gözlenmiştir. Diğer konsantrasyonlarda elde edilen aktivitenin önemli olmadığı gözlenmektedir.



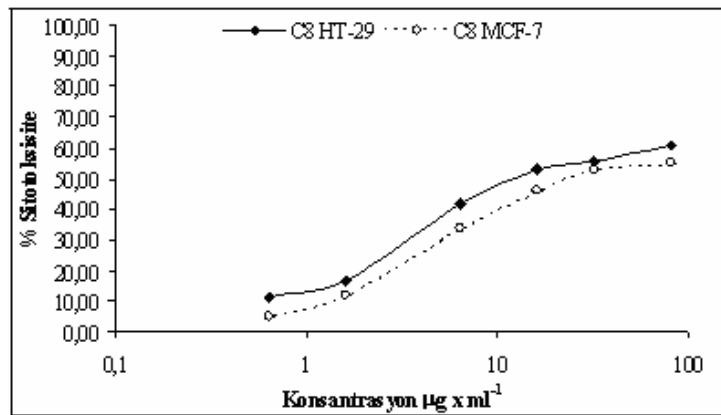
Şekil 119. Bileşik C₆'nın HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 120, Bileşik C₇'nin HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 hücreleri üzerinde % 51.19 oranında sitoksisite gözlenmiştir. Diğer konsantrasyonlarda HT-29 hücreleri üzerinde gözlenen aktivitenin önemli olmadığı tespit edilmiştir. Bütün konsantrasyonlarda MCF-7 hücreleri için gözlenen aktivite % 50'nin altında kalmıştır.



Şekil 120. Bileşik C₇'nin HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Şekil 121, Bileşik C₈'in HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik aktivitesini göstermektedir. 80 µg x ml⁻¹ konsantrasyonda HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerinde sırası ile % 60.70 ve % 55.16 sitotoksikite gözlenirken, 32 µg x ml⁻¹ ve 16 µg x ml⁻¹ konsantrasyonlarda gözlenen sitotoksik etki her iki hücre tipi içinde % 50 civarındadır. C₅, C₆, C₇ ve C₈ bileşikleri, yapılarında değişken grup olarak, piperazin halkasının 4. konumunda benzil sübstitüentini taşımaktadır. C₅ bileşiginde, benzil grubu nonsübstitüye halde iken C₆, C₇ ve C₈ bileşiklerinde 4. konumunda sırası ile metoksi, metil ve klor sübstitüentleri bulunmaktadır. Bu dört bileşigin sitotoksik etkileri kıyaslandığında C₈ bileşiginin her iki hücre tipi üzerinde de diğer bileşiklerden daha etkili olduğu gözlenmektedir. C₅, C₆ ve C₇ bileşikleri, her iki hücre tipi üzerinde de eşit oranlarda aktivite göstermiştir. Dört bileşikte de ortak olarak bulunan benzil grubunun nonsübstitüye hali ile 4-metil ve 4-metoksi sübstitüyonlarının aktivitelerinin yaklaşık olarak eşit düzeyde olması metil ve metoksi sübstitüentlerinin aktiviteye katkısının olmadığını göstermektedir. 4-kloro sübstitüyonu ise aktiviteyi nispeten arttırmaktadır.



Şekil 121. Bileşik C₈'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri Üzerine Sitotoksik Aktivitesinin MTT ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 4 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=4) p<0.01

Sitotoksik aktiviteleri incelenen bileşikler, çeşitli antikanser ajanların yapılarında bulunan ve antikanser aktiviteden sorumlu olabileceği düşünülen iki farklı farmakofor grubu aynı kimyasal iskelet üzerinde bulunduracak şekilde tasarlanarak sentezlenmiştir. Bütün bileşiklerde N-[4-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid yapısı korunmuş, asetamid grubu 2. konumundan farklı heterosiklik halkalar ile süstitüye edilmiştir. Bahsedilen süstitüsyon basamağında kullanılan A bileşiği de aktivite çalışmalarına dahil edilerek değişken grup konumunda bulunan heterosiklik halkaların aktiviteye katkıları incelenmiştir.

A bileşiğinin sitotoksik aktivitesi ile B grubunda yer alan bileşiklerin aktiviteleri kıyaslandığında, B₁, B₄, B₅, B₆ ve B₇ bileşiklerinin her iki hücre tipi üzerinde de A bileşiğinden daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin taşıdığı olduğu, benzoksazol, benzotiyazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3,4-tetrazol ve 1,2,4-tiyadiazol heterosiklik halkalarının sitotoksik aktiviteyi artırıcı yönde katkı sağladıkları görülmektedir. B₂, B₃ ve B₈ bileşiklerinden elde edilen sitotoksik aktivite sonuçları ile A bileşiğinin aktivite sonuçları yaklaşıktır. Bileşik B₉ ise A bileşiğine kıyasla daha düşük aktivite göstermiştir. B grubu bileşikler içerisinde B₁, B₅, B₆ ve B₇ aktiviteleri en yüksek bileşiklerdir. Bu bileşiklerin HT-29 ve MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri sırası ile B₇ > B₆ > B₅ > B₁ ve B₅ > B₇ > B₆ > B₁ şeklindedir.

A bileşiğinin sitotoksik aktivitesi ile C grubunda yer alan bileşiklerin aktiviteleri kıyaslandığında, 80 µg x ml⁻¹ haricindeki konsantrasyonlarda C₄ ve C₈ bileşiklerinin nispeten daha sitotoksik olduğu tespit edilmiştir. C₄ bileşiğinin sitotoksik aktivitesi her iki hücre tipi üzerinde de C₈ bileşiğine kıyasla daha yüksektir. Bu iki bileşik dışındaki C grubu bileşikleri ile her iki hücre tipi üzerinde gözlenen sitotoksik aktivite, A bileşiğine kıyasla daha düşüktür. C grubu bileşikleri, yapılarında 4. konumundan farklı şekillerde süstitüye olmuş piperazin halka sistemini taşımaktadır. Piperazin halka sisteminin sitotoksik aktiviteyi artırıcı yönde katkı sağlamadığı görülmekle birlikte, C₄ ve C₈ bileşiklerinde, bu halka sistemi 4. konumundan fenil ve 4-klorobenzil grupları ile süstitüye edildiğinde sitotoksik aktivite azda olsa artmıştır.

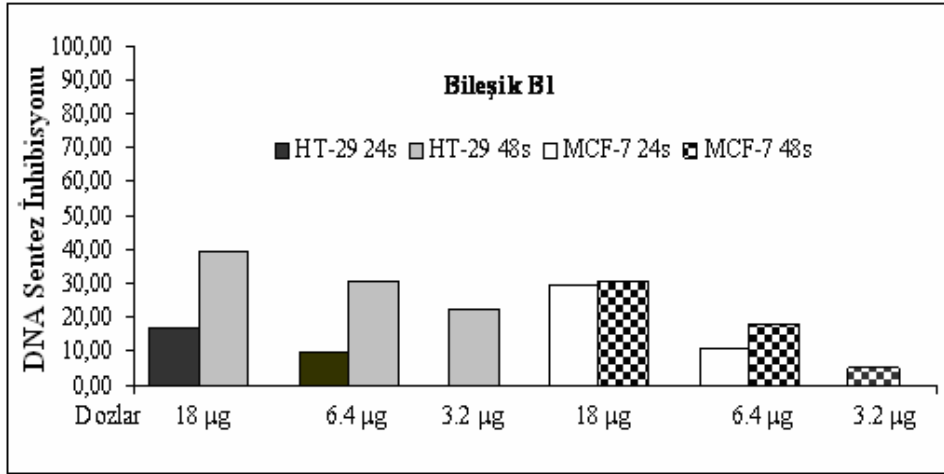
Sitotoksiteleri incelenen bileşikler arasında sadece bileşik B₅ ve Bileşik C₄ MCF-7 hücreleri üzerinde HT-29 hücrelerine kıyasla daha yüksek aktivite göstermiştir.

Hücre çoğalma deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi

Hücre çoğalma deneyi, MTT sonucunda diğer bileşiklere kıyasla önemli ölçüde sitotoksikite göstermiş olan B₁, B₅, B₆, B₇, C₄ ve C₈ bileşikleri için gerçekleştirilmiştir. Deneylerde, MTT ile tespit edilen, IC₅₀ değerleri ve bu değerlere yakın dozlar kullanılmıştır. Hücreler tabakalara belli sayıda ekildikten sonra farklı dozlarda test maddeleri ile 24 ve 48 saat inkübe edilmiştir. Bileşiklerin, DNA sentezi üzerine etkileri ile değişen doz ve inkübasyon süreleri (24 ve 48 saat) arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler **Şekil 122-127**'de verilmiştir.

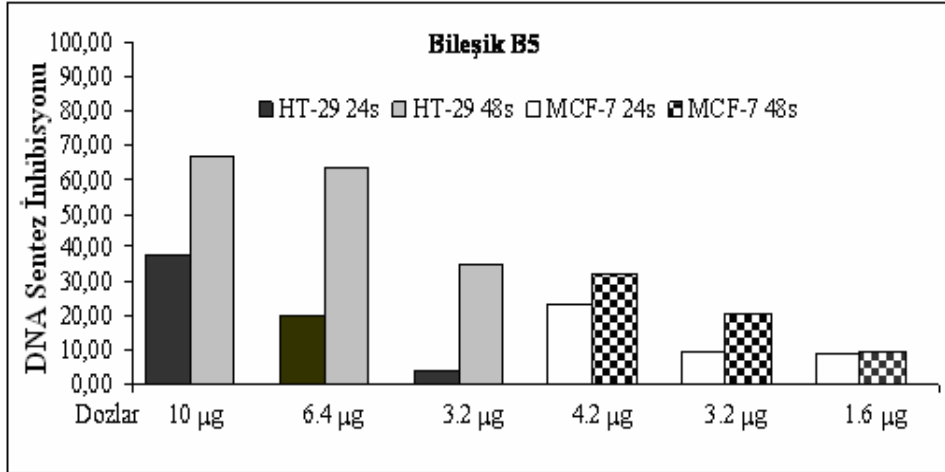
Şekil 122, Bileşik B₁'in HT-29 ve MCF-7 hücreleri DNA sentezi üzerine etkisini göstermektedir. 24 saatlik inkübasyon süresinde, uygulanan üç dozda da, HT-29 hücreleri üzerinde elde edilen etkinin önemsiz olduğu görülmektedir. Inkübasyon

süresi 48 saate çıkarıldığında 18 µg doz ile % 39.53 DNA sentez inhibisyonu gözlenirken, 6.4 µg ve 3.2 µg dozlarda sırası ile % 30.41 ve % 22.47 DNA sentez inhibisyonu gözlenmiştir. MCF-7 hücreleri üzerinde, 24 saatlik inkübasyon süresinde, 18 µg dozda gözlenen DNA sentez inhibisyonunun (% 29.21), HT-29 hücrelerine kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Daha düşük dozlarda, HT-29 hücrelerinde olduğu gibi MCF-7 hücreleri üzerinde de elde edilen etki % 10'un altında kalmaktadır. MCF-7 hücreleri için, inkübasyon süresi 48 saate çıkarıldığında, uygulanan üç dozda da DNA sentez inhibisyonu 24 saatlik inkübasyon süresine kıyasla artmıştır. Ancak bu artış HT-29 hücrelerindeki artış kadar belirgin değildir.



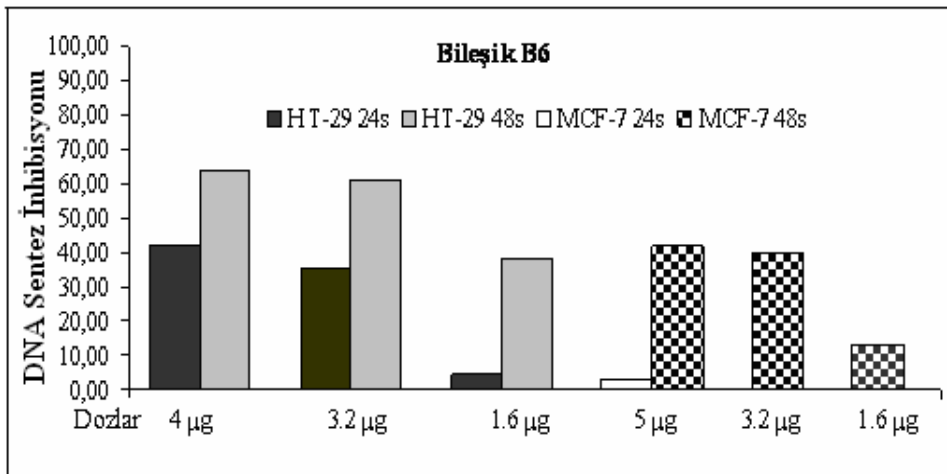
Şekil 122. Bileşik B₁'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. Her bir veri noktası 3 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun DNA sentezi üzerine etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=3) p<0.01

Şekil 123, Bileşik B₅'in HT-29 ve MCF-7 hücreleri DNA sentezi üzerine etkisini göstermektedir. 24 saatlik inkübasyon süresinde, 10 µg dozda, HT-29 hücreleri üzerinde elde edilen etki % 37.96 olarak belirlenmiştir. Diğer dozlarda DNA sentez inhibisyonunun % 20'nin altında kaldığı görülmektedir. İnkübasyon süresi 48 saate çıkarıldığında gözlenen etki belirgin şekilde artmıştır. 10 µg doz ile % 66.69 DNA sentez inhibisyonu gözlenirken, 6.4 µg ve 3.2 µg dozlarda sırası ile % 63.50 ve % 34.96 DNA sentez inhibisyonu gözlenmiştir. Bileşik B₁ de olduğu gibi, MCF-7 hücreleri üzerinde, 24 saatlik inkübasyon süresinde DNA sentez inhibisyonunun, HT-29 hücrelerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak, inkübasyon süresi 48 saate çıkarıldığında, MCF-7 hücreleri üzerinde gözlenen etki, HT-29 hücreleri üzerinde gözlenen etki kadar yüksek değildir ve 4.2 µg, 3.2 µg ve 1.6 µg dozlarda sırası ile % 31.84, % 21.03 ve % 9.21 olarak tespit edilmiştir.



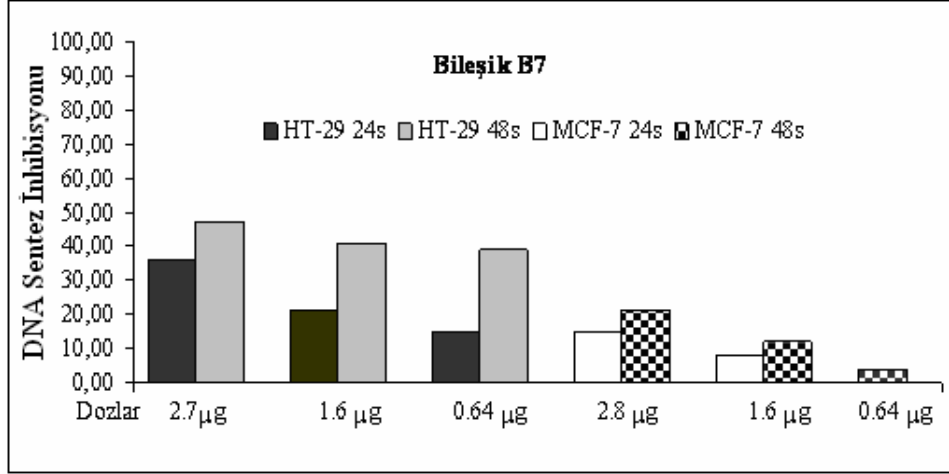
Şekil 123: Bileşik B₅'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. Her bir veri noktası 3 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun DNA sentezi üzerine etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=3) p<0.01

Şekil 124, Bileşik B₆'nın HT-29 ve MCF-7 hücreleri DNA sentezi üzerine etkisini göstermektedir. 24 saatlik inkübasyon süresinde, HT-29 hücreleri üzerinde 4 µg ve 3.2 µg dozlarda edilen etki, sırası ile % 41.87 ve % 35.51 olarak belirlenmiştir. 1.6 µg dozda ise DNA sentez inhibisyonunun % 10'nun altında kaldığı görülmektedir. İnkübasyon süresi 48 saate çıkarıldığında gözlenen etki belirgin şekilde artmıştır. 4 µg doz ile % 63.78 DNA sentez inhibisyonu gözlenirken, 3.2 µg ve 1.6 µg dozlarda sırası ile % 61.42 ve % 38.12 DNA sentez inhibisyonu gözlenmiştir. MCF-7 hücreleri üzerinde, 5 µg, 3.2 µg ve 1.6 µg dozlarda, 24 saatlik inkübasyon süresinde DNA sentez inhibisyonunun, % 10'nun altında kaldığı görülmektedir. İnkübasyon süresi 48 saate çıkarıldığında, MCF-7 hücreleri üzerinde gözlenen etki, HT-29 hücreleri üzerinde gözlenen etki kadar yüksek olmamakla birlikte, 5 µg, 3.2 µg ve 1.6 µg dozlarda sırası ile % 42.01, % 39.69 ve % 13.25 olarak tespit edilmiştir.



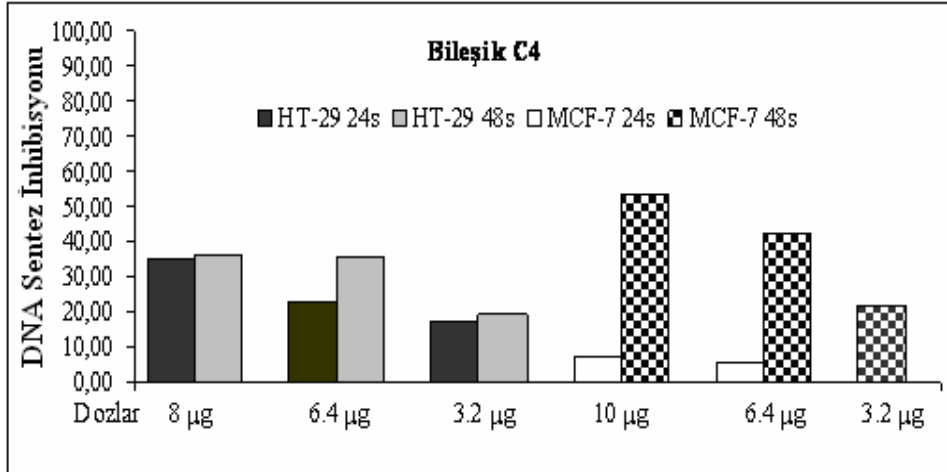
Şekil 124: Bileşik B₆'nın HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. Her bir veri noktası 3 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun DNA sentezi üzerine etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=3) p<0.01

Şekil 125, Bileşik B₇'nin HT-29 ve MCF-7 hücreleri DNA sentezi üzerine etkisini göstermektedir. 24 saatlik inkübasyon süresinde, HT-29 hücreleri üzerinde 2.7 µg ve 1.6 µg dozlarda edilen etki, sırası ile % 35.88 ve % 21.41 olarak belirlenmiştir. 0.64 µg dozda ise DNA sentez inhibisyonu % 14.88 olarak tespit edilmiştir. İnkübasyon süresi 48 saate çıkarıldığında, 2.7 µg, 1.6 µg ve 0.64 µg dozlarda elde edilen etki, sırası ile % 47.05, % 40.78 ve 38.87 olarak gözlenmiştir. MCF-7 hücreleri üzerinde, 2.8 µg, 1.6 µg ve 0.64 µg dozlarda, 24 ve 48 saatlik inkübasyon sürelerinde DNA sentez inhibisyonunun, % 20'nun altında kaldığı görülmektedir.



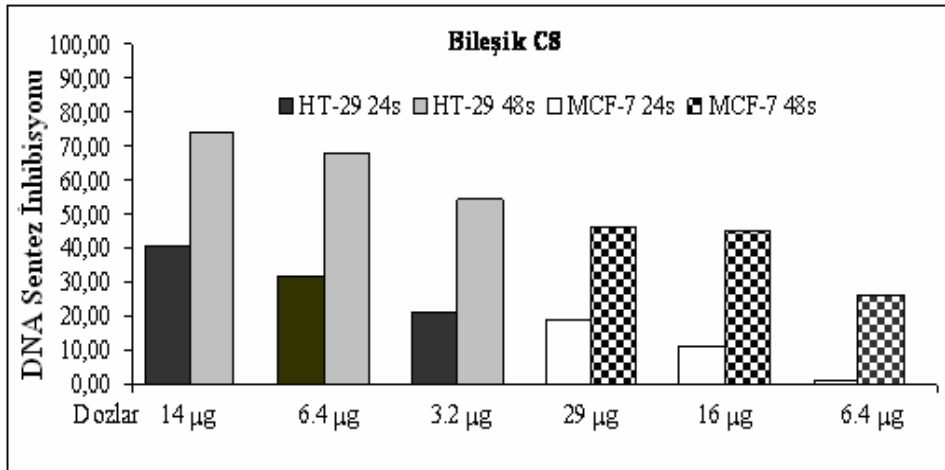
Şekil 125: Bileşik B₇'nin HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. Her bir veri noktası 3 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun DNA sentezi üzerine etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=3) p<0.01

Şekil 126, Bileşik C₄'ün HT-29 ve MCF-7 hücreleri DNA sentezi üzerine etkisini göstermektedir. 24 saatlik inkübasyon süresinde, HT-29 hücreleri üzerinde 8 µg dozda edilen etki, % 34.97 olarak belirlenmiştir. 6.4 µg ve 3.2 µg dozlarda ise DNA sentez inhibisyonu % 20'nin altında gözlenmiştir. İnkübasyon süresi 48 saate çıkarıldığında, 8 µg, 6.4 µg ve 3.2 µg dozlarda elde edilen etki, sırası ile % 36.19, % 35.42 ve % 19.11 olarak gözlenmiştir. MCF-7 hücreleri üzerinde, 10 µg, 6.4 µg ve 3.2 µg dozlarda, 24 saatlik inkübasyon süresinde DNA sentez inhibisyonunun, % 20'nun altında kaldığı görülmektedir. İnkübasyon süresi 48 saat'e çıkarıldığında, gözlenen etki önemli derecede artmış ve 10 µg, 6.4 µg ve 3.2 µg dozlarda sırası ile % 53.71, % 42.60 ve % 21.98 olarak tespit edilmiştir. 48 saatlik inkübasyon süresinde C₄ bileşiğinin, MCF-7 hücreleri üzerinde HT-29 hücrelerine kıyasla daha etkili olduğu görülmektedir.



Şekil 126: Bileşik C₄'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. Her bir veri noktası 3 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun DNA sentezi üzerine etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=3) p<0.01

Şekil 127, Bileşik C₄'ün HT-29 ve MCF-7 hücreleri DNA sentezi üzerine etkisini göstermektedir. 24 saatlik inkübasyon süresinde, HT-29 hücreleri üzerinde 14 µg dozda edilen etki, % 40.60 olarak belirlenmiştir. 6.4 µg ve 3.2 µg dozlarda ise DNA sentez inhibisyonu sırası ile % 31.70 ve % 20.98 olarak gözlenmiştir. İnkübasyon süresi 48 saate çıkarıldığında, gözlenen DNA sentez inhibisyonu belirgin bir biçimde artmıştır. 14 µg, 6.4 µg ve 3.2 µg dozlarda elde edilen etki, sırası ile % 74.11, % 68.35 ve % 54.54 olarak gözlenmiştir. MCF-7 hücreleri üzerinde, 29 µg, 16 µg ve 6.4 µg dozlarda, 24 saatlik inkübasyon süresinde DNA sentez inhibisyonunun, % 20'nun altında kaldığı görülmektedir. İnkübasyon süresi 48 saat'e çıkarıldığında, gözlenen etki de artmış ve 29 µg, 16 µg ve 6.4 µg dozlarda sırası ile % 46.20, % 44.80 ve % 26.32 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 127: Bileşik C₈'in HT-29 ve MCF-7 Hücreleri DNA Sentezi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. Her bir veri noktası 3 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun DNA sentezi üzerine etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=3) p<0.01

Hücre çoğalma deneylerinde, HT-29 ve MCF-7 hücreleri DNA sentezi üzerine etkileri incelenen 6 bileşiğin her biri için üç farklı doz uygulanmıştır. Bileşiklerin DNA sentezi üzerine etkilerinin zaman ve doza bağlı olarak değiştiği bütün grafiklerde gözlenmektedir (**Şekil 122-127**).

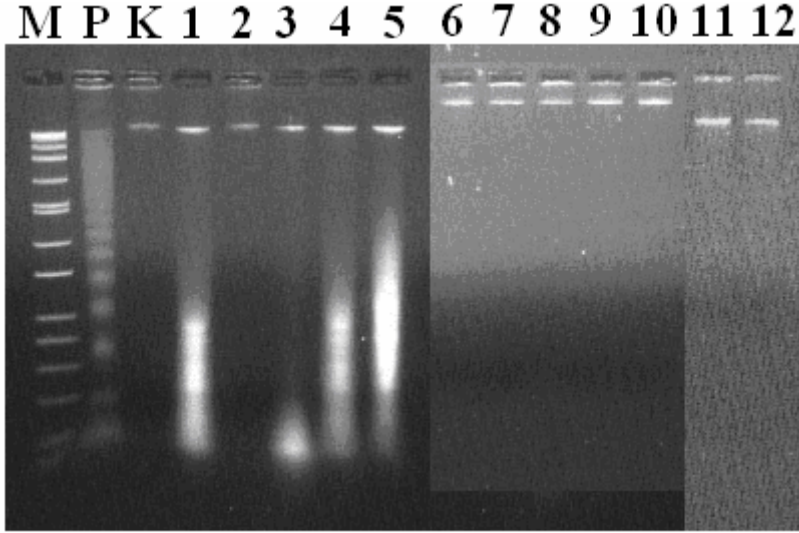
Bileşiklerin IC₅₀ değerleri farklı olduğu için, uygulanan dozlar da birbirinden farklılık göstermektedir. Bu farklılık dikkate alınarak, bileşiklerin her iki hücre tipi üzerinde, farklı inkübasyon sürelerinde göstermiş olduğu DNA sentez inhibisyonları kıyaslanmıştır. 24 saatlik inkübasyon süresi sonucunda, HT-29 hücreleri üzerinde, bileşiklerin göstermiş olduğu DNA sentez inhibisyonları B₇>B₆>C₈>C₄>B₅>B₁ şeklindedir. İnkübasyon süresi 48 saate çıkarıldığında aynı hücre tipi üzerinde bileşiklerin göstermiş olduğu DNA sentez inhibisyonları B₇>B₆>C₈>B₅>B₁>C₄ şeklinde değişmektedir. 24 saatlik inkübasyon süresi sonucunda, MCF-7 hücreleri üzerinde, bileşiklerin göstermiş olduğu DNA sentez inhibisyonları bileşiklerin tamamında son derece düşüktür. İnkübasyon süresi 48 saate çıkarıldığında aynı hücre tipi üzerinde bileşiklerin göstermiş olduğu DNA sentez inhibisyonları ise B₇>B₆>C₄>C₈>B₅>B₁ şeklinde belirlenmiştir.

Gerçekleştirilen bu kıyaslama ile B₆ ve B₇ bileşiklerinin her iki hücre tipi üzerinde de en etkili bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bu iki bileşiğin, değişken grup olarak taşıdıkları 1,2,3,4-tetrazol ve 1,2,4-tiyadiazol heterosiklik halkalarının sitotoksik aktiviteyi artırıcı yönde katkı sağlamalarına ilave olarak, DNA sentez inhibisyonuna da diğer değişken gruplara göre daha fazla katkıda buldukları sonucuna varılmıştır.

Apoptotik DNA sonuçlarının değerlendirilmesi

Hem MTT deneyi hem de hücre çoğalma deneyi sonucunda elde edilen bulgular, sentez bileşiklerinin HT-29 hücreleri üzerinde MCF-7 hücrelerine kıyasla daha yüksek antikanser aktivite gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle apoptotik DNA'nın saptanması, MTT sonucunda diğer bileşiklere kıyasla önemli ölçüde sitotoksikite göstermiş olan B₁, B₅, B₆, B₇, C₄ ve C₈ bileşikleri için HT-29 hücreleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. HT-29 hücreleri, bileşiklerin iki farklı dozu ile 24 saat inkübe edilmiştir. Bu süre sonrasında hücrelerin DNA'ları Apoptotik DNA ladder kiti ile izole edilmiş ve % 1 lik agoroz jel elektroforezinde UV jel görüntüleme sisteminde görüntülenmiştir. Bileşiklerin HT-29 hücre hattı DNA'ları üzerine etkileri **Şekil 128**'de verilmiştir.

Şekil 128 incelendiğinde, Bileşik C₈, bileşik B₅, bileşik B₆ ve bileşik B₇ ye ait düşük dozlarda herhangi bir DNA kırılması gözlenmezken, bu bileşiklere ait IC₅₀ dozları (Sırasıyla 14 µg x ml⁻¹, 10 µg x ml⁻¹, 1.6 µg x ml⁻¹ ve 2.7 µg x ml⁻¹) ile 24 saat inkübe edilen HT-29 hücre hattı DNA'larında kırılmalar gözlenmiştir. Bu kırılmalar apoptotik DNA merdiven görüntüsü tarzındadır. Bileşik B₁ ve bileşik C₄, uygulanan her iki dozda da HT-29 hücre hattı DNA'larında herhangi bir kırılma meydana getirmemiştir.



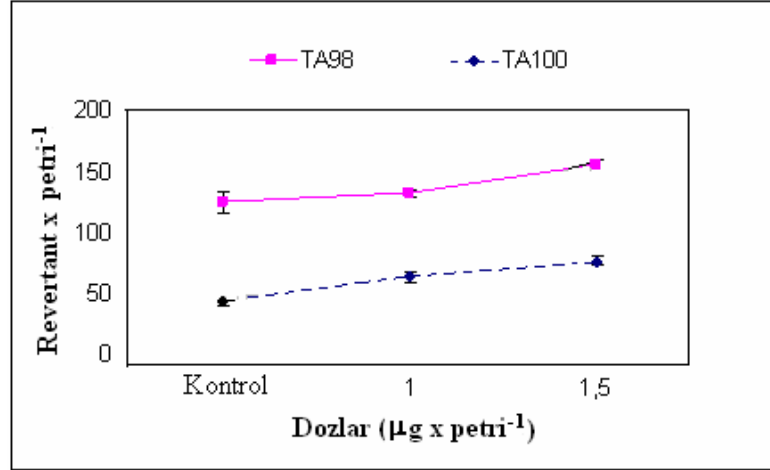
Şekil 128. Bileşiklerin HT-29 Hücre Genomik DNA'sı Üzerindeki Etkileri. M: DNA marker (10000-50 bp), P: Pozitif kontrol (Kamtotesin ile 3 saat muamele edilmiş U937 hücre hattı apoptotik DNA'sı), K: Kontrol (HT-29 hücre hattı DNA'sı), 1: 14 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik C₈ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 2: 18 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik B₁ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 3: 10 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik B₅ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 4: 1.6 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik B₆ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 5: 2,7 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik B₇ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 6: 6,4 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik C₈ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 7: 6,4 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik B₁ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 8: 6,4 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik B₅ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 9: 1 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik B₆ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 10: 1,6 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik B₇ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 11: 8 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik C₄ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı, 12: 6,4 $\mu\text{g x ml}^{-1}$ bileşik C₄ ile muamele edilmiş HT-29 hücre hattı DNA'sı

Mutajenite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Antikanser aktivite çalışmaları sonucunda, HT-29 hücreleri üzerinde son derece yüksek etki gösteren B₆ ve B₇ bileşiklerinin genotoksisiteleri hakkında fikir edinmek amacıyla ilgili bileşiklerin mutajeniteleri incelenmiştir. Mutajenite testi sonucunda elde edilen bulgular **Şekil 129-Şekil 130**'da verilmiştir. Deneyler, MTT ile tespit edilen HT-29 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

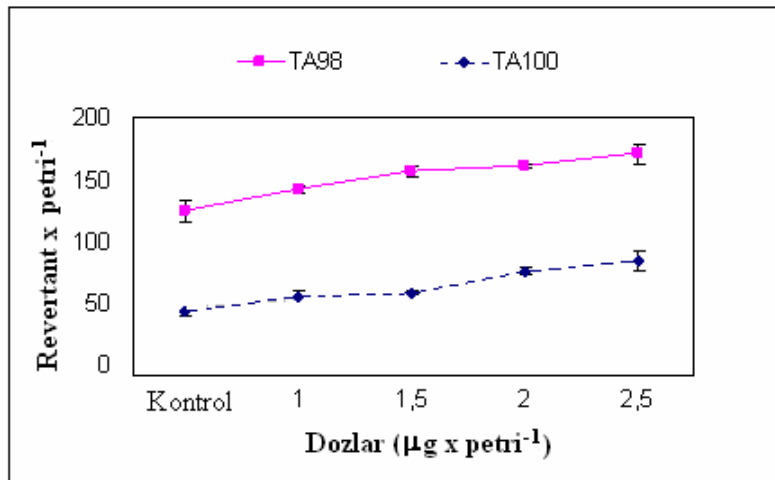
Bileşiklerin mutajenik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla Ames Salmonella/mikrozom testi uygulanmıştır. Bu test kimyasal olarak indüklenebilen mutasyonları belirleyebilmek amacıyla 1975 yılında Dr. Bruce Ames ve arkadaşları tarafından özel olarak tasarlanmıştır. Dünya çapındaki pek çok laboratuarda yeni kimyasalların mutajenik potansiyellerini araştırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ames Salmonella/mikrozom test sistemi kullanılarak, çok sayıda kimyasalın genotoksik etkilerinin ön taraması yüksek duyarlılıkla yapılabilmektedir (Mamber ve ark., 1993; Josepy ve ark., 1997). Literatüre göre büyük bölümü bu testle elde edilmiş veriler, karsinojenlerin aslında mutajenler olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak bu test insanoglunun maruz kaldığı binlerce kimyasal madde arasında, potansiyel olarak tehlikeli olanların taranabilmesini hızlı ve ekonomik bir biçimde gerçekleştirmektedir (Ames ve ark., 1975).

Şekil 129, B₆ bileşiğinin TA 98 ve TA 100 bakteri suşları üzerindeki mutajenitesini göstermektedir. Bir bileşiğin Ames/Salmonella test sisteminde mutajen olarak kabul edilmesi için TA98 ve TA100 suşları ile verdiği revertant koloni sayısının, ilgili suşa özgü spontan revertant sayına göre en az % 100 oranında artması gerekmektedir (Mercangöz ve Ayaz-Tüylü, 2000). B₆ bileşiği uygulanan konsantrasyonlarda (1 µg x petri⁻¹ ve 1.5 µg x petri⁻¹) test suşları üzerinde doza bağlı bir artış meydana getirmiştir. Ancak bu artışın kontrol grubuna göre % 100'ün altında kalması, B₆ bileşiğinin mutajen olmadığını göstermektedir.



Şekil 129. Bileşik B₆'nın TA 98 ve TA 100 Bakteri Suşları için Mutajenitesinin Ames/Salmonella Testi ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 3 bağımsız deneyin ortalamasını temsil etmektedir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=3) p<0.05

Şekil 130, B₇ bileşiğinin TA 98 ve TA 100 bakteri suşları üzerindeki mutajenitesini göstermektedir. B₆ bileşiğinde olduğu gibi B₇ bileşiği de uygulanan konsantrasyonlarda (1 µg x petri⁻¹, 1.5 µg x petri⁻¹, 2 µg x petri⁻¹ ve 2.5 µg x petri⁻¹) test suşları üzerinde doza bağlı bir artış meydana getirmiştir. Ancak bu artış kontrol grubuna göre % 100'ün altındadır ve B₆ bileşiğinin mutajen olmadığını göstermektedir.



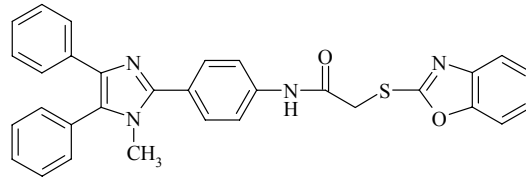
Şekil 130. Bileşik B₇'nin TA 98 ve TA 100 Bakteri Suşları için Mutajenitesinin Ames/Salmonella Testi ile Belirlenmesi. Her bir veri noktası 3 bağımsız deneyin ortalamasını temsil etmektedir. Ortalama değerler ± St. Hata (n=3) p<0.05

Fizikokimyasal Parametrelerin Hesaplanması

KYEİ analizlerinin çözümlenmesi için yürütülen matematiksel denklemlerde bağımsız değişkenler olarak kullanılan fizikokimyasal parametreler, hem geçmiş çalışmalarda (Mumford ve Phillips, 1929; Agin ve ark., 1965; Kier ve Hall, 1977; Kier ve Hall, 1978; Rekker ve De Kort, 1979) belirtilen değerlerinden faydalanarak hem de çeşitli bilgisayar programları (Chem Draw Ultra version 9.0; ACDLAB version 11.0; Marvin, Calculator Plugin and Chemical Terms web version) yardımıyla hesaplanmıştır (**Çizelge 5-6**). Hesaplanan bütün parametre değerleri kendi aralarında kıyaslanarak KYEİ analizlerinde kullanılacak parametrelerden; log P ve MR için Chem Draw Ultra version 9.0 bilgisayar programı değerlerinin, Pr için ACDLAB version 11.0 bilgisayar programı değerlerinin ve MCI için Marvin, Calculator Plugin and Chemical Terms web version programı değerlerinin en uygun olduğu belirlenmiştir.

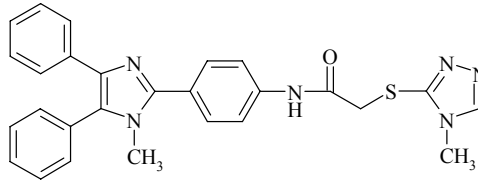
Geçmiş çalışmalarda belirtilen değerlerinin kullanıldığı fizikokimyasal parametre hesaplamalarına seri içerisinde seçilen birer bileşik örnek olarak verilmiştir (**Eşitlik 5-9**).

log P hesabına örnek olarak B₁ kodlu bileşik verilmiştir.



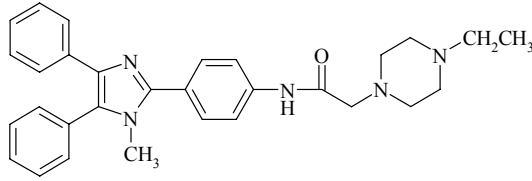
$$\begin{aligned} \log P &= (2 \times f_{C6H5}) + (4 \times f_C) + (3 \times f_{ArN}) + f_{CH3} + (2 \times f_{C6H4}) + f_{ArNHCO} + f_{CH2} + f_{ArS} \\ &\quad + f_{ArO} + (3 \times Mc) \\ &= 3.680 + 0.620 - 2.787 + 0.701 + 3.316 - 1.290 + 0.519 + 0.11 - 0.439 + 0.84 \\ &= 5.27 \end{aligned} \quad \text{(Eşitlik 5)}$$

R_M hesabına B₅ kodlu bileşik örnek olarak gösterilmiştir.



$$\begin{aligned} R_M &= \log (1 / R_f - 1) \\ &= \log (1 / 0.19 - 1) \\ &= -0.09 \end{aligned} \quad \text{(Eşitlik 6)}$$

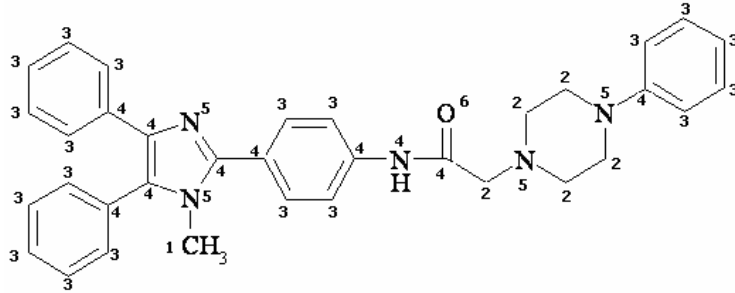
MR hesabına C₂ kodlu bileşik örnek olarak verilmiştir.



$$\begin{aligned}
 \text{MR} &= [32 \times (\text{C-H})] + [16 \times (\text{C-C})] + [12 \times (\text{C-N})] + [(\text{N-H})] + [10 \times (\text{C=C})] + \\
 &= [(\text{C=N})] + [(\text{C=O})] \\
 &= [32 \times 1.676] + [16 \times 1.296] + [12 \times 1.57] + [1.76] + [10 \times 4.17] + [3.75] + \\
 &\quad [3.32] \\
 &= 53.632 + 20.736 + 18.84 + 1.76 + 41.70 + 3.75 + 3.32 \\
 &= 143.74
 \end{aligned}$$

(Eşitlik 7)

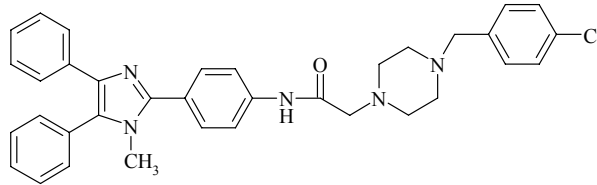
MCI hesabına C₄ kodlu bileşik örnek olarak verilmiştir.



$$\begin{aligned}
 \text{MCI} &= [14 \times 1 / \sqrt{(3 \times 3)}] + [10 \times 1 / \sqrt{(3 \times 4)}] + [6 \times 1 / \sqrt{(4 \times 4)}] \\
 &\quad + [5 \times 1 / \sqrt{(4 \times 5)}] + [1 \times 1 / \sqrt{(1 \times 5)}] + [1 \times 1 / \sqrt{(4 \times 6)}] \\
 &\quad + [5 \times 1 / \sqrt{(2 \times 5)}] + [2 \times 1 / \sqrt{(2 \times 2)}] + [1 \times 1 / \sqrt{(2 \times 4)}] \\
 &= [14 \times 0.333] + [10 \times 0.289] + [6 \times 0.25] + [5 \times 0.224] + [0.447] + [0.204] \\
 &\quad + [5 \times 0.316] + [2 \times 0.5] + [0.353] \\
 &= 4.662 + 2.89 + 1.50 + 1.12 + 0.447 + 0.204 + 1.58 + 1 + 0.353 \\
 &= 13.76
 \end{aligned}$$

(Eşitlik 8)

Pr hesabına C₈ kodlu bileşik örnek olarak gösterilmiştir.



$$\begin{aligned}
 \text{Pr} &= [35 \times 9.2] + [34 \times 15.4] + [5 \times 17.5] + [1 \times 20] + [1 \times 55] + [66 \times -9.5] + [15 \\
 &\quad \times 19] + [1 \times 3] + [5 \times 0.8] \\
 &= 322 + 523.6 + 87.5 + 20 + 55 - 627 + 285 + 3 + 4 \\
 &= 673.10
 \end{aligned}$$

(Eşitlik 9)

Çizelge 5. Sentez Ürünlerine ait Hesaplanmış Hidrofobik Parametre Değerleri

Bileşik	Hidrofobik Parametreler			
	log P ^a	log P ^b	log P ^c	R _M ^d
A	4.88	4.93	5.39	-1.15
B1	5.27	6.28	7.18	-1.52
B2	5.79	6.76	7.65	-1.30
B3	6.01	6.84	7.70	-1.15
B4	6.16	7.64	7.63	-1.52
B5	2.89	4.72	4.43	-0.09
B6	1.97	5.13	5.00	-0.96
B7	3.93	6.59	5.10	-0.70
B8	2.80	5.86	6.00	-1.05
B9	4.50	4.96	5.75	-0.42
C1	3.32	3.97	4.47	-0.01
C2	3.84	4.31	4.81	-0.01
C3	2.98	3.97	4.45	-0.01
C4	4.46	6.05	6.62	-1.05
C5	5.82	5.71	6.25	-0.21
C6	5.20	5.58	5.99	-0.15
C7	6.34	6.19	6.71	-0.19
C8	6.56	6.26	6.76	-0.26

^aRekker ve De Kort (1979) değerleri ile, ^bChem Draw Ultra bilgisayar programı ile, ^cMarvin, Calculator Plugin and Chemical Terms bilgisayar programı ile, ^dPetrol Eteri : Etil Asetat : Etanol 40 : 40 : 10 çözücü sistemi ile belirlenmiştir.

Çizelge 6. Sentez Ürünlerine ait Hesaplanmış Sterik Parametre Değerleri

Bileşik No	Sterik Parametreler						
	MR ^a	MR ^b	MR ^c	MCI ^d	MCI ^e	Pr ^f	Pr ^c
A	115.15	116.70	118.29	9.89	14.70	509.70	862.40
B1	148.07	150.31	153.10	12.22	18.65	653.00	1082.70
B2	152.72	156.21	157.53	12.38	19.05	664.50	1113.80
B3	152.90	154.91	157.71	12.73	19.05	692.60	1111.50
B4	154.21	155.78	159.53	12.22	18.65	683.00	1113.00
B5	138.77	142.47	142.5	11.15	17.10	601.90	1010.20
B6	137.88	143.12	141.10	11.03	17.10	604.30	991.40
B7	142.90	145.47	142.09	11.29	17.08	628.50	994.50
B8	140.40	141.26	143.64	10.86	16.69	597.90	1013.40
B9	139.75	141.63	144.21	11.28	17.10	599.50	1029.10
C1	139.09	141.66	141.91	11.57	17.08	534.90	1032.5
C2	143.74	146.46	146.52	12.14	17.62	546.40	1071.20
C3	156.83	159.73	159.51	12.90	18.97	583.30	1175.00
C4	158.84	162.18	162.59	13.26	19.65	622.00	1178.30
C5	163.49	166.16	118.29	13.70	14.70	633.50	1216.90
C6	169.92	173.41	153.10	14.24	18.65	655.50	1267.20
C7	168.14	172.06	157.53	13.86	19.05	645.00	1248.00
C8	168.32	170.77	157.71	14.22	19.05	673.10	1245.80

^a Agin ve ark., (1965) değerleri ile , ^bChem Draw Ultra bilgisayar programı ile, ^cACDLABS bilgisayar programı ile, ^dKier ve Hall (1978) değerleri ile, ^eMarvin, Calculator Plugin and Chemical Terms bilgisayar programı ile ^fMumford ve Phillips (1929) değerleri ile belirlenmiştir.

KYEİ Analizleri

Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen 18 adet bileşiğin, meme ve kolon kanser hücre hatları üzerine göstermiş olduğu antikanser aktiviteleri ile yapısal özellikleri arasında herhangi bir ilişkisinin olup olmadığını tespit etmek için bileşikler, KYEİ çalışmalarına konu edilmiştir. KYEİ analizlerinde Hansch analiz metodu kullanılarak doğrusal ve parabolik eşitlikler tespit edilmiştir. Bu eşitlikler (**Eşitlik 10-25**), Huga Kubinyi ve Basf Ag tarafından hazırlanan, Bilin.exe version 1998 bilgisayar programı aracılığıyla hesaplanmıştır. Hansch analiz metodunda biyolojik aktivite sonuçlarının parametrik sabiteler olarak kullanılabilmesi için pozitif değerler taşıyacak şekilde tanımlanması tercih edilmektedir (Akı-Şener ve Yalçın, 2003). Bu nedenle HT-29 ve MCF-7 hücreleri için tespit edilen IC₅₀ (µg x ml⁻¹) değerleri, öncelikle ilgili bileşiğin mol ağırlığına bölünerek µM cinsinden hesaplanmış, elde edilen değerlerin tersinin logaritması alınmış ve biyolojik etki (log 1/C) olarak eşitliklerde kullanılmıştır. IC₅₀, log 1/C ve fizikokimyasal parametre değerleri **Çizelge 7**'de verilmiştir.

Çizelge 7. KYEİ Analizlerinde Kullanılan IC₅₀ ve Bilgisayar Programlarında Hesaplanmış Bazı Sanal Fizikokimyasal Parametre Değerleri

Bileşik	IC ₅₀ (µg x ml ⁻¹) (HT-29)	IC ₅₀ (µg x ml ⁻¹) (MCF-7)	log 1/C (HT-29)	log 1/C (MCF-7)	log P	MCI	MR	Pr
A	28.7	42.6	1.15	0.97	4.93	14.70	116.70	862.40
B1	18	15.8	1.46	1.51	6.28	18.65	150.31	1082.70
B2	20.6	21.7	1.41	1.39	6.76	19.05	156.21	1113.80
B3	22.4	22.4	1.39	1.39	6.84	19.05	154.91	1111.50
B4	11	11.2	1.68	1.68	7.64	18.65	155.78	1113.00
B5	10.7	3.2	1.65	2.18	4.72	17.10	142.47	1010.20
B6	1.62	4.5	2.47	2.03	5.13	17.10	143.12	991.40
B7	2.75	3.2	2.26	2.19	6.59	17.08	145.47	994.50
B8	21	26.7	1.36	1.26	5.86	16.69	141.26	1013.40
B9	47.5	46.5	1.00	1.01	4.96	17.10	141.63	1029.10
C1	35.5	76.5	1.12	0.78	3.97	17.08	141.66	1032.50
C2	75	>80	0.81	-	4.31	17.62	146.46	1071.20
C3	>80	>80	-	-	3.97	18.97	159.73	1175.00
C4	8.6	10.7	1.79	1.69	6.05	19.65	162.18	1178.30
C5	65.5	>80	0.92	-	5.71	14.70	166.16	1216.90
C6	62	>80	0.96	-	5.58	18.65	173.41	1267.20
C7	77.3	>80	0.86	-	6.19	19.05	172.06	1248.00
C8	12	21	1.68	1.44	6.26	19.05	170.77	1245.80

log P'ye karşı HT-29 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen lineer KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = 0.153 (\pm 0.25) \log P - 0.532 (\pm 1.48)$$

(n= 17, r= 0.314, s= 0.467, F=1.643) **(Eşitlik 10)**

log P'ye karşı HT-29 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen parabolik KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = 0.0133 (\pm 0.24) [\log P]^2 + 0.305 (\pm 2.77) \log P + 0.109 (\pm 7.82)$$

(n= 17, r= 0.316, s= 0.483, F=0.774) **(Eşitlik 11)**

MCI'ya karşı HT-29 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen lineer KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = 0.0484 (\pm 0.18) MCI + 0.552 (\pm 3.12)$$

(n= 17, r= 0.150, s= 0.486, F=0.345) **(Eşitlik 12)**

MCI'ya karşı HT-29 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen parabolik KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = -0.0439 (\pm 0.11) [MCI]^2 + 1.555 (\pm 3.93) MCI - 12.29 (\pm 33.6)$$

(n= 17, r= 0.260, s= 0.491, F=0.507) **(Eşitlik 13)**

MR'a karşı HT-29 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen lineer KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = -0.00437 (\pm 0.018) MR + 2.073 (\pm 2.72)$$

(n= 17, r= 0.133, s= 0.487, F=0.271) **(Eşitlik 14)**

MR'a karşı HT-29 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen parabolik KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = 0.000557 (\pm 0.00087) [MR]^2 + 0.162 (\pm 0.26) MR - 10.17 (\pm 19.3)$$

(n= 17, r= 0.366, s= 0.473, F=1.084) **(Eşitlik 15)**

Pr'ye karşı HT-29 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen lineer KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = -0.00121 (\pm 0.0023) Pr + 2.728 (\pm 2.49)$$

(n= 17, r= 0.281, s= 0.472, F=1.283) **(Eşitlik 16)**

Pr'ye karşı HT-29 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen parabolik KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = 0.00000698 (\pm 0.000018) [Pr]^2 + 0.0140 (\pm 0.039) Pr - 5.504 (\pm 21.4)$$

(n= 17, r= 0.349, s= 0.477, F=0.972) **(Eşitlik 17)**

log P'ye karşı MCF-7 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen lineer KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = 0.137 (\pm 0.27) \log P + 0.702 (\pm 1.61)$$

(n= 13, r= 0.316, s= 0.444, F=1.224) **(Eşitlik 18)**

log P'ye karşı MCF-7 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen parabolik KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = -0.0838 (\pm 0.26) [\log P]^2 + 1.105 (\pm 3.05) \log P - 2.011 (\pm 8.66)$$

(n= 13, r= 0.379, s= 0.455, F=0.837) **(Eşitlik 19)**

MCI'ya karşı MCF-7 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen lineer KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = 0.0695 (\pm 0.21) MCI + 0.267 (\pm 3.75)$$

(n= 13, r= 0.214, s= 0.457, F=0.528) **(Eşitlik 20)**

MCI'ya karşı MCF-7 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen parabolik KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = -0.0577 (\pm 0.13) [MCI]^2 + 2.077 (\pm 4.61) MCI - 17.08 (\pm 40.0)$$

(n= 13, r= 0.358, s= 0.459, F=0.734) **(Eşitlik 21)**

MR'a karşı MCF-7 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen lineer KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = 0.00914 (\pm 0.022) MR + 0.150 (\pm 3.24)$$

(n= 13, r= 0.267, s= 0.451, F=0.848) **(Eşitlik 22)**

MR'a karşı MCF-7 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen parabolik KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = -0.000472 (\pm 0.0011) [MR]^2 + 0.145 (\pm 0.32) MR - 9.591 (\pm 22.9)$$

(n= 13, r= 0.386, s= 0.453, F=0.877) **(Eşitlik 23)**

Pr'ye karşı MCF-7 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen lineer KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = 0.000402 (\pm 0.0031) Pr + 1.075 (\pm 3.27)$$

(n= 13, r= 0.087, s= 0.467, F=0.083) **(Eşitlik 24)**

Pr'ye karşı MCF-7 için biyolojik aktivite sonuçları olarak IC₅₀ değerleri alındığında elde edilen parabolik KYEİ eşitliği;

$$\log 1/C = 0.00000727 (\pm 0.000024) [Pr]^2 + 0.0158 (\pm 0.050) Pr - 7.031 (\pm 26.6)$$

(n= 17, r= 0.228, s= 0.478, F=0.274) **(Eşitlik 25)**

KYEİ eşitliklerinde belirtilen n; analizlenen bileşik sayısını, r; korelasyon katsayısını, s; standart hatayı ve F ise Fisher testi değerlerini temsil etmektedir. İstatiksel açıdan anlamlı ve güvenilir bir eşitlik elde edebilmek için, hesaplanan s değerinin 0'a r değerinin ise 1'e mümkün olduğunca yakın olması istenir. Fakat eşitliklerde saptanan r ve s değerleri ise sırası ile 0.087-0.386 ve 0.444-0.491 aralıklarındadır ve istenen değerlerden oldukça uzaktır. Elde edilen KYEİ eşitliğinin anlamlılığını niteleyen diğer bir gösterge serbestlik derecesidir (DF). Regresyon işlemi sonucu elde edilen KYEİ eşitliğinde yer alan bileşik sayısı ve fizikokimyasal parametre sayısı arasındaki fark olarak bilinen DF **(Eşitlik 26)** ile hesaplanır. KYEİ eşitliğinden elde edilen F değeri, bu eşitliğin DF değerine bağlı olarak **Çizelge 8** de verilen $p > \% 95$ olasılık limitleri üzerinde bir değeri içerir

durumda bulunursa, hesaplanan eşitlik istatistiksel açıdan güvenilir kabul edilir (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

$$DF = n - k - 1$$

(Eşitlik 26)

n: bileşik sayısı k: fizikokimyasal parametre sayısı

Çizelge 8. KYEİ Eşitliğinin DF Değerine Bağlı Olarak p > % 95 Olasılık Limitleri İçerisinde Belirlenen F Değerleri

DF	k			
	1	2	3	4
	F	F	F	F
1	161.40	199.50	215.70	224.60
2	18.51	19.00	19.16	19.25
3	10.13	9.55	9.28	9.12
4	7.71	6.94	6.59	6.39
5	6.61	5.79	5.41	5.19
10	<u>4.96</u>	4.10	3.71	3.48
20	<u>4.35</u>	3.49	3.10	2.87
30	4.17	3.32	2.92	2.69

Tez kapsamında hesaplanan KYEİ eşitliklerinde, HT-29 hücreleri için 17, MCF-7 hücreleri için 13 bileşik, 1'er fizikokimyasal parametreye karşı ayrı ayrı regresyon işlemine tabi tutulmuştur. **Eşitlik 26** aracılığı ile her iki regresyon işlemi için DF değerleri hesaplandığında sırası ile 15 ve 11 olarak bulunur. **Çizelge 8**'e göre, anlamlı ve güvenilir bir KYEİ analizinin gerçekleştirilebilmesi için, eşitliklerde elde edilen F değerlerinin, hesaplanan DF değerlerine bağlı olarak 4.35-4.96 aralığında bulunması gerekmektedir. Ancak KYEİ eşitliklerinde elde edilen F değerleri 0.083-1.643 aralığında değişmektedir. Yani gerçekleştirilen KYEİ analizleri istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu anlamsızlık, gözlenen biyolojik aktivite sonuçları ile bileşiklerin kimyasal yapıları arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu doktora tez çalışması sonucu, imidazol halka sistemi taşıyan 18 adet orijinal bileşiğin sentezi gerçekleştirilerek literatüre kazandırılmıştır. Elde edilen bileşiklerin yapıları, ¹H-NMR, IR ve Kütle spektroskopik yöntemleri ile tayin edilmiştir.

Kolon ve meme kanser hücreleri üzerinde antikanser aktivitesi incelenen bileşiklerin, kolon kanser hücreleri üzerinde, meme kanser hücrelerine kıyasla daha yüksek aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Özellikle, yapısında değişken grup olarak 1,2,3,4-tetrazol ve 1,2,4-tiyadiazol heterosiklik halkalarını taşıyan B₆ ve B₇ bileşikleri, antikanser aktivite açısından ön plana çıkmıştır. Bu bileşiklerin 24 saatlik inkübasyon sonucu HT-29 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değerleri, sırası ile 1.62 µg x ml⁻¹ ve 2.75 µg x ml⁻¹ olarak bulunmuştur. Yapılan literatür taramaları sonucunda, kolon kanserine karşı etkinlikleri bilinen Cisplatin, Etoposid ve 5-Flourourasil gibi bazı ilaçların IC₅₀ değerleri sırası ile 2.5-4.9 µg x ml⁻¹, 2.0 µg x ml⁻¹ ve 8.2 µg x ml⁻¹ olarak tespit edilmiştir (Mans ve ark., 1999; Grivicich ve ark., 2007; Dai ve ark., 2008). Deneysel bulguların, literatür değerlerine yakın, hatta daha etkili olduğu gözükmetedir. Ayrıca apoptotik DNA'nın saptanması sonucu bileşiklerin HT-29 hücrelerinde DNA kırılmalarına yol açtığı tespit edilmiştir. Bu durum ilgili bileşiklerin ilaç olarak kullanılabilmesi yolunda umut vericidir. Ancak, bir bileşiğin ilaç olarak kullanılabilmesi için göstermiş olduğu yüksek etki yanında, mümkün olduğunca az toksik etkiye sahip olması gerekliliği, kaçınılmaz bir gerçektir.

B₆ ve B₇ bileşiklerinin genotoksisiteleri hakkında fikir edinmek amacıyla mutajenite testleri gerçekleştirilmiş ve bileşiklerin mutajen olmadıkları saptanmıştır. Bu bulgu, bileşiklerin kolon kanserine karşı ilaç olarak kullanılabilme şansını arttırmış ve daha kapsamlı çalışmalarla DNA kırılma mekanizmasının açıklanması gerekliliğini doğurmuştur. Ayrıca, bütün sentez bileşikleri, farklı kanser tipleri üzerinde de aktiviteleri açısından değerlendirilmelidir. Bu nedenle, gerçekleştirilen araştırma, uzun ve zorlu bir süreç olan yeni ilaç geliştirme çalışmalarının ilk basamağını oluşturmaktadır.

Tez kapsamındaki sentez şeması incelendiğinde (Bknz. sayfa 5), birinci reaksiyon basamağında benzaldehit'ten hareketle gerçekleştirilen benzoin kondensasyonu yer almaktadır. İkinci basamakta ise, benzoinin oksidasyon ürünü olan benzil bulunmaktadır. Aynı reaksiyon prensiblerine bağlı kalarak farklı aldehit türevlerinden hareketle, çeşitli benzil türevlerinin sentezi gerçekleştirilebilir. Benzil türevlerinin çeşitlendirilmesi ve tez kapsamında verilen diğer yöntemlerin kullanılması sonucu farklı türevler hazırlanabilir. Ayrıca, üçüncü reaksiyon basamağında kullanılan 4-nitrobenzaldehit yerine nitro grubu taşıyan farklı bir aldehitin kullanılması, dördüncü basamakta kullanılan metil iyodür yerine farklı bir alkil halojenür'ün getirilmesi ve son basamakta, farklı tiyol ve sekonder amin yapısındaki bileşiklerin kullanılması da elde edilecek sonuç ürünlerinin çeşitlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

İleriki çalışmalarımızda, yukarıda da anlatıldığı gibi, farklı başlangıç maddelerinin kullanılması ile, yeni ürün gruplarının sentezlenmesi ve aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abraham, D.J., Rutherford, J.S., Rosenstein, R.D., Single crystal studies of chemotherapeutic agents. I. Structure of 1-(2-chloroethyl)-3-(5-carbamoylimidazol-4-yl)- Δ^2 -1,2,3-triazolinium chloride, *J. Med. Chem.*, 12, 189-190 (1969).
- Acke, D.R.J., Orru, R.V.A., Stevens, C.V., Continuous synthesis of tri- and tetrasubstituted imidazoles via a multicomponent reaction under microreactor conditions, *QSAR Comb. Sci.* 25, 474-483 (2006).
- Adams, G.E., Ahmed, I., Sheldon, P.W., Stratford, I.J., Radiation sensitization and chemopotential: RSU 1069, A compound more efficient than misonidazole in vitro and in vivo, *Br. J. Cancer*, 49, 571-577 (1984).
- Agin, D., Hersch, L., Holtzman, D., The action of anesthetics on excitable membranes: a quantum-chemical analysis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 53, 952-958 (1965).
- Akı-Şener, E., Yalçın, İ., Kantitatif Yapı etki ilişkileri analizleri (QSAR), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 56-150 (2003).
- Al-Masoudi, A., Al-Soud, Y.A., Al-Salihi, N.J., Al-Masoudi, N.A., 1,2,4-Triazoles: Synthetic Approaches and Pharmacological importance, *Chem. Het. Comp.*, 42, 1377-1403 (2006).
- Ames, B., McCann, J., Yamasaki, E., Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/Mammalian-microsome mutagenicity test, *Mutation Res.*, 31, 347 (1975).
- Anderson, W.K., Bhattacharjee, D., Houston, D.M., Design, synthesis, antineoplastic activity and chemical properties of bis(carbamate) derivatives of 4,5-bis(hydroxymethyl)imidazole, *J. Med. Chem.*, 32, 119-127 (1989).
- Angibaud, P., Bourdrez, X., End, D.W., Freyne, E., Janicot, M., Lezouret, P., Ligny, Y., Mannens, G., Damsch, S., Mevellec, L., Meyer, C., Muller, P., Pilatte, I., Poncelet, V., Roux, B., Smets, G., Dun, J.V., Remoortere, P.V., Venet, M., Wouters, W., Substituted azoloquinolines and quinazolines as new potent farnesyl protein transferase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 4365-4369 (2003).
- Angibaud, P., Mevellec, L., Meyer, C., Bourdrez, X., Lezouret, P., Pilatte, I., Poncelet, V., Roux, B., Merillon, S., End, D.W., b, Dun, J.V., Wouters, W., Venet, M., Impact on farnesyltransferase inhibition of 4-chlorophenyl moiety replacement in the Zarnestra series, *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 702-714 (2007).
- Balaban, A. T., Oniciu, D. C., Katritzky, A. R., Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry, *Chem. Rev.*, 104, 2777-2812 (2004).
- Balcı, M., Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Gökçe Ofset Matbaacılık Ambalaj, Tur. Org. San. Ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 25-206 (2000).
- Balalaie, S., Arabanian, A., One-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles catalyzed by zeolite HY and silica gel under microwave irradiation, *Green Chem.*, 2, 274-276 (2000).

Balalaie, S., Hashemib, M.M., Akhbarib, M., A novel one-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles under solvent-free conditions and microwave irradiation, *Tetrahedron Lett.*, 44, 1709-1711 (2003).

Basak, S.C., Magnuson, V.R., Molecular Topology and Narcosis: A Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Study of Alcohols Using Complementary Information Content (CIC), *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 33, 501-503 (1983).

Bell, I.M., Gallicchio, S.N., Douglas, M.A., Beshore, C., Buser, C.A., Culberson, J.C., Davide, J., Ellis-Hutchings, M., Fernandes, C., Gibbs, J.B., Graham, S.L., Hartman, G.D., Heimbrook, D.C., Homnick, C.F., Huff, J.R., Kassahun, K., Koblan, K.S., Kohl, N.E., Lobell, R.B., Lynch, J.J., Miller, J.P.A., Omer, C.A., Rodrigues, A.D., Walsh, E.S., Williams, T.M., Design and biological activity of (S)-4-(5-[[1-(3-chlorobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl-amino]methyl]imidazol-1-yl methyl)benzotrile, a 3-aminopyrrolidinone farnesyltransferase inhibitor with excellent cell potency, *J. Med. Chem.*, 44, 2933-2949 (2001).

Bennett, L.L., Baker, J.H.T., Synthesis of potential anticancer agents. IV. 4-Nitro- and 4-Amino-5-imidazole sulfones, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 2188-2191 (1957).

Blakeney, J.S., Reid, R.C., Le, G.T., Fairlie, D.P., Nonpeptidic ligands for peptide-activated G protein-coupled receptors, *Chem. Rev.*, 107, 2960-3041 (2007).

Brantley, E., Trapani, V., Alley, M.C., Hose, C.D., Bradshaw, T.D., Stevens, M.F.G., Sausville, E.A., Stinson, S.F., Fluorinated 2-(4-Amino-3-methylphenyl)benzothiazoles induce CYP1A1 expression, become metabolized and bind to macromolecules in sensitive human cancer cells, *Drug Met. Dispos.*, 32, 1392-1401 (2004).

Brian, B.H., Andrew, M.C., Hana, K., Padmakumari, T., William, P.A., Jack, C. Y., Mitindomide is a catalytic inhibitor of DNA topoisomerase II that acts at the bisdioxopiperazine binding site, *Mol., Pharmacol.*, 52, 839-845 (1997).

Brown, E.G., Ring nitrogen and key biomolecules: The biochemistry of N-heterocycles, Kluwer Academic Press, Dordrecht, 40-58 (1998).

Carrillo-Munoz, A.J., Gugliena, A., Palacin, C., Casals, J., Del Vale, O., Guardia, C., Rodriguez, V., Quindos, G., In vitro antifungal activity of sertaconazole compared with nine other drugs against 250 clinical isolates of dermatophytes and *Scopulariopsis brevicaulis*, *Chemotherapy*, 50, 308-313 (2004).

Chary, M.V., Keerthysri, N.C., Vupallapati, S.V.N., Lingaiah, N., Kantevari, S., Tetrabutylammonium bromide (TBAB) in isopropanol: An efficient, novel, neutral and recyclable catalytic system for the synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles, *Cat. Comm.*, 9, 2013-2017 (2008).

Claiborne, C.F., Liverton, N.J., Nguyen, K.T., An efficient synthesis of tetrasubstituted imidazoles from N-(2-Oxo)-amides, *Tetrahedron Lett.*, 39, 8939-8942 (1998).

- Clerici, A., Porta, O., Reductive coupling of benzoyl cyanide and carbonyl compounds by aqueous Ti(III) ions. A new convenient and selective access to the less stable mixed benzoin, *J. Org. Chem.* 58, 2889-2893 (1993).
- Cook, A.H., Jones, D.G., Experiments in the triazine and the glyoxaline series, *J. Chem. Soc.*, 278-282 (1941).
- Cottman, E.W., Moffett, R.B., Moffett, S.M., Preparation and chemiluminescent compounds of the lophine type, *Proc. Indiana Acad. Sci.*, 47, 124-129 (1938).
- Cui, B., Zheng, B.L., He, K., Zheng, Q.Y., Imidazole alkaloids from *lepidium meyenii*, *J. Nat. Prod.*, 66, 1101-1103 (2003).
- Dai, S.J., Shen, L., Ren, Y., Two new neo-clerodane diterpenoids from *scutellaria barbata*, *J. Integr., Plant Biol.*, 50, 699-702 (2008).
- Debus, H., Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal, *Ann. Chem. und Pharm.*, 107, 199-208 (1858).
- Earl, R.A., Townsend, L.B., Synthesis and antileukemic activities of furanyl, pyranyl, and ribosyl derivatives of 4-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-5-carboxamide and 3-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)pyrazole-4-carboxamide, *J. Med. Chem.*, 22, 1422-1425 (1979).
- Edwards, S.L., Sherfinski, J.S., Marsh, R.E., The crystal structure of the antitumor agent 5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide monohydrate hydrochloride (NSC-45388), *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 2593-2597 (1974).
- Erdik, E., *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Fersa Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti., Ankara, 183-402 (1993).
- Fazeny-Dörner, B., Veitl, M., Wenzel, C., Piribauer, M., Rössler, K., Dieckmann, K., Ungersböck, K., Marosi, C., Second-line chemotherapy with dacarbazine and fotemustine in nitrosourea-pretreated patients with recurrent glioblastoma multiforme, *Anticancer Drugs.*, 14, 437-442 (2003).
- Frei, E., Luce, J.K., Talley, R.W., 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (NSC-45388) in the treatment of lymphoma, *Cancer Chemother. Rep.*, 56, 667-670 (1972).
- Frenkel, C., Weckbecker, K., Wartenberg, H.C., Duch, D.S., Urban, B.W., Blocking effects of the anaesthetic etomidate on human brain sodium channels, *Neurosci. Lett.*, 249, 131-134 (1998).
- Fromtling, R.A., Overview of medically important antifungal azole derivatives, *Clin. Microbiol. Rev.*, 1, 187-217 (1998).
- Geiger, J., Inhibitors of platelet signal transduction as anti-aggregatory drugs, *Expert Opin. Inv. Drug.*, 10, 865-890 (2005).
- Gottesfeld, J.M., Neely, L., Trauger, J.W., Baird, E.E., Dervan, P.B., Regulation of gene expression by small molecules, *Nature*, 387, 202-205 (1997).
- Greathouse, M., A review of olmesartan medoxomil monotherapy: Antihypertensive efficacy similar to that of other angiotensin II receptor blocker hydrochlorothiazide combinations?, *Congest. Heart Fail.*, 8, 313-320 (2002).

Grimmett, M.R., Advances in imidazole chemistry, *Advan. Heterocyclic Chem.* 12, 103-183 (1970).

Grivicich, I., Regner, A., Zanoni, C., Correa, L.P., Jotz, G.P., Henriques, J.A.P., Schwartzmann, G., Rocha, A.B., Hsp70 response to 5-fluorouracil treatment in human colon cancer cell lines, *Int. J. Colorectal Dis.*, 22, 1201-1208 (2007).

Göker, H., Tunçbilek, M., Süzen, S., Kuş, C., Altanlar, N., Synthesis and antimicrobial activity of some new 2-Phenyl-N-substituted carboxamido-1H-benzimidazole derivatives, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 334, 148-152 (2001).

Gupta, S.P., Quantitative structure-activity relationship studies on anticancer drugs, *Chem. Rev.*, 94, 1507-1551 (1994).

Hall, L.H., Kier, L.B., Structure-Activity Studies Using Valence Molecular connectivity, *J. Pharm. Sci.*, 66, 642-644 (1977).

Hall, L.H., Kier, L.B., Molecular connectivity and substructure analysis, *J. Pharm. Sci.* 67, 1743-1747 (1978).

Haluska, P., Dy, G.K., Adjei, A.A., Farnesyl transferase inhibitors as anticancer agents, *Eur. J. Cancer*, 38,1685-1700 (2002).

Hansch, C., Leo, A., Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, Wiley: New York, 44-47 (1979).

Heravi, M.M., Derikvand F., Bamoharramb, F.F., Highly efficient, four-component one-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles using Keggin-type heteropolyacids as green and reusable catalysts, *J. Mol. Cat. A*, 263, 112-114 (2007-a).

Heravi, M.M., Bakhtiari, K., Oskooie, H.A., Taheri, S., Synthesis of 2,4,5-triaryl-imidazoles catalyzed by NiCl₂.6H₂O under heterogeneous system, *J. Mol. Cat. A*, 263, 279-281 (2007-b).

Heravi, M.M., Derikvand F., Haghighi, M., Highly efficient, four component, one-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles using a catalytic amount of FeCl₃.6H₂O, *Mon. Chem.*, 139, 31-33 (2008).

Hoffmann, K., Imidazole and Its Derivatives, Interscience Publishers, New York, 1-22 (1953).

Hose, C.D., Hollingshead, M., Sausville, E.A., Monks, A., Induction of CYP1A1 in tumor cells by the antitumor agent 2-[4-amino-3-methylphenyl]-5-fluorobenzothiazole: A potential surrogate marker for patient sensitivity, *Mol Cancer Ther.* 2, 1265-1272 (2003).

http-1 Product search from alfa aesar, catalog item: #B20515, http://www.alfa.com/Alf/laboratory_chemical_suppliers.htm (01.12.2008).

Huang, S., Hsei, I., Chena, C., Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 6106-6119 (2006).

Jackman, L.M., Sternhell, S., Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Pres, Oxford, 456-457 (1969).

Jackman, A.L., Kimbell, R., Aherne, G.W., Brunton, L., Jansen, G., Stephens, T.C., Smith, M.N., Wardleworth, J.M., Boyle, F.T., Cellular pharmacology and in vivo activity of a new anticancer agent, ZD9331: A water-soluble, nonpolyglutamatable, quinazoline-based inhibitor of thymidylate synthase, *Clin. Cancer Res.*, 3, 911-921 (1997).

Johnson, M.G., Kiyokawa, H., Tani, S., Koyama, J., Antitumor agents-CLXVII. Synthesis and structure-activity correlations of the cytotoxic anthraquinone 1,4-bis-(2,3-epoxypropylamino)-9,10-anthracenedione, and of related compounds, *Biorg. Med. Chem.*, 5, 1469-1479 (1997).

Josepy, P.D., Gruz, P., Nohmi, T., Recent advances in the construction of bacterial genotoxicity assays, *Mutation Research*. 386, 1-23 (1997).

Kantevari, S., Vuppalapatia, S.V.N., Biradara, D.O., Nagarapu, L., Highly efficient, one-pot, solvent-free synthesis of tetrasubstituted imidazoles using $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ as novel heterogeneous catalyst, *J. Mol. Cat. A*, 266, 109-113 (2007).

Karp, G., Cell and molecular biology concepts and experiments, John Wiley & Sons, New York, 86-92 (1996).

Katritzky, A.R., Elguero, J., The tautomerism of heterocycles, Academic Press, London-61-79 (1976).

Katz, L., Cohen, M.S., Benzoxazole derivatives I. 2-Mercaptobenzoxazoles, *J. Org. Chem.*, 19, 758-766 (1954).

Khosropour, A.R., Ultrasound-promoted greener synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles catalyzed by $\text{Zr}(\text{acac})_4$ under ambient conditions, *Ultrason. Sonochem.*, 15, 659-664 (2008).

Kidwai, M., Mothsra P., Bansal, V., Goyal, R., Efficient elemental iodine catalyzed one-pot synthesis of 2,4,5-triarylimidazoles, *Mon. Chem.*, 137, 1189-1194 (2006).

Kidwai, M., Ruby, S.S., Rastogi, S., An efficient synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted-1H-imidazoles, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 26, 2051-2053 (2005).

Khanmohammadi, H., Abnosi, M.H., Hosseinzadeh, A., Erfantalab, M., Synthesis, biological and computational study of new schiff base hydrazones bearing 3-(4-pyridine)-5-mercapto-1,2,4-triazole moiety, *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spect.*, 71, 1474-1480 (2008).

Kokare, N.D., Sangshetti, J.N., Shindea, D.B., One-pot efficient synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazoles and 2,4,5-triaryl-1H-imidazoles using axalic acid catalyst, *Synthesis*, 18, 2829-2834 (2007).

Kotteas, E., Alamara, C., Kiagia, M., Pantazopoulos, K., Boufas, A., Provata, A., Charpidou, A., Syrigos, K.N., Safety and efficacy of zoledronic acid rapid infusion in lung cancer patients with bone metastases: a single institution experience, *Anticancer Res.*, 28, 529-533 (2008).

- Krezel, I., New derivatives of imidazole as potential anticancer agents, *Farmaco*, 53, 342-345 (1998).
- Kumar, D., Jacob, M.R., Reynolds M.B., Kerwin, S.M., Synthesis and evaluation of anticancer benzoxazoles and benzimidazoles related to UK-1, *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 3997-4004 (2002).
- Lee, M., Rhodes, A.L., Wyatt, M.D., D'Incalci, M., Forrow, S., Hartley, J., In vitro cytotoxicity of GC sequence directed alkylating agents related to distamycin, *J. Med. Chem.* 36, 863-810 (1993).
- Li, Q., Woods, K.W., Wang, W., Lin, N.H., Claiborne, A., Gu, W.Z., Cohen, J., Stoll, V.S., Hutchins, C., Frost, D., Rosenberg, S.H., Sham, H.L., Design, synthesis, and activity of achiral analogs of 2-quinolones and indoles as non-thiol farnesyltransferase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 2033-2039 (2005).
- Lin, N.H., Wang, L., Cohen, J., Gu, W.Z., Frost, D., Zhang, H., Rosenberg, S., Sham, H., Synthesis and biological Evaluation of 4-[(3-Methyl-3H-imidazol-4-yl)-(2-phenylethynyl-benzyloxy)methyl]-benzotrile as novel farnesyltransferase inhibitor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 3821-3825 (2003).
- Luce, J.K., Thurman, W.G., Isaacs, B.L., Clinical trials with the antitumor agent 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (NSC-45388). *Cancer Chemother. Rep.*, 54, 119-124 (1970).
- Mahboobi, S., Sellmer, A., Höcher, H., Eichhorn, E., Bar, T., Schmidt, M., Maier, T., Stadlwieser, J.F., Beckers, T.L., [4-(imidazol-1-yl)thiazol-2-yl]phenylamines. A novel class of highly potent colchicine site binding tubulin inhibitors: Synthesis and cytotoxic activity on selected human cancer cell lines, *J. Med. Chem.*, 49, 5769-5776 (2006).
- Mamber, S.W., Kolek, B., Brookshire, K.W., Bonner, D.P., Fung-Tomc, J., Activity of quinolones in the ames salmonella TA102 mutagenicity test and other bacterial genotoxicity assays, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 213-217 (1993).
- Mans, D.R.A., Grivicich, I., Peters G.J., Schwartzmann, G., Sequence-dependent growth inhibition and DNA damage formation by the Irinotecan-5-Fluorouracil combination in human colon carcinoma cell lines, *Eur. J. Cancer*, 35, 1851-1861 (1999).
- Maron, D., Ames, B.N., Revised methods for Salmonella mutagenicity test. *Mutation Research*. 113, 173-215 (1983).
- Martin, B.K.D., Mann, J., Sageot, O.A., Synthesis of analogues of the marine anti-tumour agent curacin A, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, 2455-2460 (1999).
- Mata-Cardenas, B.D., Vargas-Villarreal, J., González-Salazar, F., Palacios-Corona, R., Said-Fernández, S., A new vial microassay to screen antiprotozoal drugs, *Pharmacologyonline*, 1, 529-537 (2008).
- Mckenna, R., Jenkins, T.C., Neidle, S., Structures of the anticancer compounds N-(2-hydroxyethyl)-2-(3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-acetamide (RB-6110) and 5-(1-aziridinyl)-3-nitro-1-(3-oxo-1-butyl)-1,2,4-triazole (RB-6162), *Acta Cryst.*, B44, 672-676 (1988).

Mercangöz, A., Ayaz-Tüylü, B., 2,4,5-Trisubstitüe fenil imidazol ve türevlerinin mutajenik etkilerinin Ames/Salmonella test sisteminde saptanması, Turk J. Biol., 24, 57-64 (2000).

Meriç, A., Bazı imidazol türevlerinin sentezleri, yapı aydınlatmaları, fizikokimyasal parametrelerinin tayinleri ve analjezik aktivitelerinin araştırılması üzerine çalışmalar, Doktora tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (1997).

Miyachi, H., Kiyota, H., Uchiki, H., Segawa, M., Synthesis and antimuscarinic activity of a series of 4-(1-Imidazolyl)-2,2-diphenylbutyramides: discovery of potent and subtype-selective antimuscarinic agents, Bioorg. Med. Chem., 7, 1151-1161 (1999).

Mohammed, A.F., Kokare, N.D., Sangshetti, J.N., Shinde, D.B., Sulphanilic acid catalyzed facile one-pot synthesis of 2,4,5 triarylimidazoles from benzil/benzoin and aromatic aldehydes, J. Kor. Chem. Soc., 51, 418-422 (2007).

Mrksich, M., Wade, W.S., Dwyer, T.J., Geierstanger, B.H., Wemmer, D.E., Dervan, P.B., Antiparallel side-by-side dimeric motif for sequence-specific recognition in the minor groove of DNA by the designed peptide 1-methylimidazole-2-carboxamide netropsin, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89, 7586-7590 (1992).

Mrksich, M., Parks, M.M., Dervan, P.B., Hairpin peptide motif. A new class of oligopeptides for sequence-specific recognition in the minor groove of double helical DNA, J. Am. Chem. Soc., 116, 7983-7988 (1994).

Mumford, S.A., Phillipps J.W.C., The evaluation and interpretation of parachors, J.Chem. Soc., 2112-2133 (1929).

Murray, W.J., Hall, L.H., Kier, L.B. Molecular Connectivity III: Relationship to Partition Coefficients, J. Pharm. Sci., 64, 1978-1981 (1975).

Nagarapu, L., Apuri, S., Kantevari, S., Potassium dodecatungstocobaltate trihydrate (K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O): A mild and efficient reusable catalyst for the one-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles under conventional heating and microwave irradiation, J. Mol. Cat. A, 266, 104-108 (2006).

Nelson, J.A., Rose, L.M., Benneft, L.L., Mechanism of action of 2-amino-1,3,4-thiadiazole (NSC 4728), Cancer Res., 37, 182-187 (1977).

Neochoritis, C., Tsoleridis, C.A., Stephanidou-Stephanatou, J., 1 Arylaminoimidazole-2-thiones as intermediates in the synthesis of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazines, Tetrahedron, 64, 3527-3533 (2008).

Norell, S.E., Granström, P.A, Self-medication with pilocarpine among outpatients in a glaucoma clinic, Br. J. Ophthalmol., 64, 137-141 (1980).

Noyanalpan, N., Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 91-100, (1978).

Oskooie, H., Alimohammadi, Z., Heravi, M.M., Microwave-assisted solid-phase synthesis of 2,4,5-triaryl imidazoles in solventless system: An improved protocol, Heteroatom Chem., 17, 699-702 (2006).

- Ozawa, T., Kitagawa, H., Yamamoto, Y., Takahata, S., Iida, M., Osaki Y., Yamada K., Phenylimidazole derivatives as specific inhibitors of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase FabK, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 7325-7336 (2007).
- Papadopoulou, C., Geronikaki, A., Hadjipavlou-Litina, D., Synthesis and biological evaluation of new thiazolyl/benzothiazolyl-amides, derivatives of 4-phenyl-piperazine, *Farmaco*, 60, 969-973 (2005).
- Park, E.H., Park, M.S., Synthesis of Potential Anticancer 6-Allylthio-3-aminopyridazine Derivatives, *J. Korean Chem. Soc.*, 51 (3), 244-250 (2007).
- Parker, G.R., Correlation of log P with Molecular Connectivity in Hydroxyureas: Influence of conformational system on log P. *J. Pharm. Sci.* 67, 513-516 (1978).
- Perchellet, E.M., Perchellet, J.P., Baures, P.W., Imidazole-4,5-dicarboxamide derivatives with antiproliferative activity against HL-60 Cells, *J. Med. Chem.* 48, 5955-5965 (2005).
- Perez-Ruixo, J.J., Piotrovskij, V., Zhang, S., Hayes, S., DePorre, P., Zannikos, P., Population pharmacokinetics of tipifarnib in healthy subjects and adult cancer patients, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 62, 81-96 (2006).
- Pors, K., Plumb, J. A., Brown, R., Teesdale-Spittle, P., Searcey, M., Smith, P. J., Patterson, L. H., Development of nonsymmetrical 1,4-disubstituted anthraquinones that are potently active against cisplatin-resistant ovarian cancer cells, *J. Med. Chem.*, 48, 6690-6695 (2005).
- Quayle, O.R., The Parachors of Organic Compounds, *Chem. Rev.*, 53, 439-489 (1953).
- Ramsook, C., Sahagun-Carreón, I., Kozinetz, C.A., Moro-Sutherland, D., A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis, *Ann. Emerg. Med.*, 39, 397-403 (2002).
- Rana, A., Siddiqui, N., Khan, S.A., Haque, S.E., Bhat, M.A., N-[(6-Substituted-1,3-benzothiazole-2-yl)amino]carbonothioyl-2/4-substitutedbenzamides: Synthesis and pharmacological evaluation, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 1114-1122 (2008).
- Randic, M., On characterization of molecular branching, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 6609-6615 (1975).
- Ray, S.K., Basak, S.C., Raychaudhory, C.A.B., Ghosh, J.J., The utility of information content, hydrophobicity and Van der Waals volume in desing of barbiturates and tumor inhibitory triazines, *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 33, 352 (1983).
- Rekker, R.F., Dekort, H.M., The hydrophobic fragmental constant, an extension to a 1000 data point set, *Eur. J. Med.-Chim. Ther.*, 14 (6), 479-488 (1979).
- Rida, S.M., Ashour, F.A., El-Hawash, S.A.M., Elsemary, M.M., Badr, M.H., Shalaby, M.A., Synthesis of some novel benzoxazole derivatives as anticancer, anti-HIV-1 and antimicrobial agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 949-959 (2005).
- Saberi, M.Z., Vinh, T.K., Yee, S.W., Griffiths, B.J.N., Evans, P.J., Simons, C., Potent CYP19 (aromatase) 1-[(benzofuran-2-yl)(phenylmethyl)pyridine,

imidazole and triazole inhibitors: Synthesis and biological evaluation, *J. Med. Chem.*, 49, 1016-1022 (2006).

Sadeghi, B., Mirjalili, B.B.F., Hashemi, M.M., $\text{BF}_3 \cdot \text{SiO}_2$: an efficient reagent system for the one-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles, *Tetrahedron Lett.*, 49, 2575-2577 (2008).

Sangshetti, J.N., Kokare, N.D., Kotharkar, S.A., Shinde, D. B., Sodium bisulfite as an efficient and inexpensive catalyst for the one-pot synthesis of 2,4,5-triaryl-1*H*-imidazoles from benzil or benzoin and aromatic aldehydes, *Mon. Chem.*, 139, 125-127 (2008-a).

Sangshetti, J.N., Kokare, N.D., Kotharkar, S.A., Shinde, D. B., $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ catalyzed one-pot synthesis of 2,4,5-triaryl-1*H*-imidazoles and substituted 1,4-di(4,5-diphenylimidazol-yl)benzene, *Chinese Chem. Lett.*, 19, 762-766 (2008-b).

Saulnier, M.G., Frennesson, D.B., Wittman, M.D., Zimmermann, K., Velaparthy, U., Langley, D., Struzynski, C., Sang, X., Carboni, X., Li, A., Greer, A., Yang, Z., Balimane, P., Gottardis, M., Attarc, R., Vyasa, D., 2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethanamine and 2-(1*H*-pyrazol-1-yl)ethanamine side chain variants of the IGF-1R inhibitor BMS-536924, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 1702-1707 (2008).

Shaabani, A., Rahmati, A., Farhangi, E., Badri, Z., Silica sulfuric acid promoted the one-pot synthesis of trisubstituted imidazoles under conventional heating conditions or using microwave irradiation, *Cat. Commun.*, 8, 1149-1152 (2007).

Sharma, G.V.M., Jyothi, Y., Lakshmi, P.S., Efficient room-temperature synthesis of tri- and tetrasubstituted imidazoles catalyzed by ZrCl_4 , *Synthetic Commun.*, 36, 2991-3000 (2006).

Sharma, S.D., Hazarika, P., Konwar, D., An efficient and one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles catalyzed by $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, *Tetrahedron Lett.*, 49, 2216-2220 (2008).

Shealy, Y.F., Krauth, C.A., Montgomery, J.A., Imidazoles. I. Coupling reactions of 5-diazoimidazole-4-carboxamide, *J. Org. Chem.*, 27, 2150-2154 (1962-a).

Shealy, Y.F., Krauth, C.A., Lafter, W.R., Complete inhibition of mouse leukaemia L1210 by 5(or 4)-[3,3-bis(2-chloroethyl)-1-triazeno]imidazole-4(or 5)-carboxamide (NSC-82196), *Nature*, 210, 208 (1962-b).

Shealy, Y.F., Krauth, C.A., Imidazoles. II. 5(or 4)-(monosubstituted triazeno)imidazole-4(or 5)-carboxamides, *J. Med. Chem.*, 9, 34-38 (1966-a).

Shealy, Y.F., Krauth, C.A., Lafter, W.R., Antitumor activity of triazenoimidazoles, *Biochem., Pharmacol.*, 11, 674-676 (1966-b).

Shih, M.H., Tsai, C.H., Wang, Y.C., Shieh, M.Y., Lin, G.L., Wei, C.Y., Microwave-assisted synthesis of sydnonyl-substituted imidazoles, *Tetrahedron*, 63, 2990-2999 (2007).

Siamaki, A.R., Arndtsen, B.A., A direct, one step synthesis of imidazoles from imines and acid chlorides: A palladium catalyzed multicomponent coupling approach, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 6050-6051 (2006).

Siddiqui, S.A., Narkhede, U.C., Palimkar, S.S., Daniel, T., Lahoti, R.J., Srinivasan, K.V., Room temperature ionic liquid promoted improved and rapid synthesis of 2,4,5-triaryl imidazoles from aryl aldehydes and 1,2-diketones or a hydroxyketone, *Tetrahedron*, 61, 3539-3546 (2005).

Sinclair, M.D., A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice, *Can. Vet. J.*, 44, 885-897 (2003).

Sircar, A.C., Guha, S.C., Condensation of furil and furoin, *J. Indian Chem. Soc.*, 13, 704-708 (1936).

Spatz, J.H., Bach, T., Umkehrer, M., Bardin, J., Ross, G., Burdack, C., Kolb, J., Diversity oriented synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles, *Tetrahedron Lett.*, 48, 9030-9034 (2007).

Srinivas, K., Srinivas, U., Bhanuprakash, K., Harakishore, K., Murthy, U.S.N., Rao, V.J., Synthesis and antibacterial activity of various substituted s-triazines, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 1240-1246 (2006).

Staiger, D.B., Warren, R.J., Zarembo, J.E., Post, A., NMR spectroscopic analysis of 2-mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazole in cefazolin, *J. Pharm. Sci.*, 64, 1396-1397 (1975).

Suto, M.J., Stier, M.A., Werbel, L.M., Arundel-Suto, C.M., Leopold, W.R., Elliott, W.E., Sebolt-Leopold, J.S., A new class of analogues of the bifunctional radiosensitizer α -(1-Aziridinylmethyl)-2-nitro-1H-imidazole-1-ethanol(RSU 1069): The cycloalkylaziridines, *J. Med. Chem.*, 34, 2484-2488 (1991).

Sztanke, K., Tuzimski, T., Rzymowska, J., Pasternak, K., Kandefers-Szerszen M., Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 404-419 (2008).

Tao, Z-F., Fujiwara, T., Saito, I., Sugiyama, H., Rational design of sequence specific DNA alkylating agents based on duocarmycin A and pyrrole-imidazole hairpin polyamides, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 4961-1967 (1999).

Tashiro, T., Mori, K., Synthesis of the enantiomers of 2-sec-butyl-4,5-dihydrothiazole and (1R,5S,7R)-3,4-dehydro-exo-brevicomine, pheromone components of the male mouse, *mus musculus*, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 2167-2173 (1999).

Trujillo, J.M., Yang, L.Y., Gercovich, G., Su, Y.Z., Lee, J., Metronidazole enhances the cytotoxic synergism produced by the combination of 1-beta-arabinofuranosylcytosine and cis-diamminedichloroplatinum, *Anticancer Res.*, 9, 1751-1756 (1989).

Turan-Zitouni, G., Demirayak, Ş, Özdemir, A, Kaplancıklı, Z.A., Yıldız, M.T., Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetylamino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity, *Eur. J. Med. Chem.* 39, 267-272 (2003).

Uchida, K., Kawakishi, S., Cimetidine anti-ulcer drug as a powerful hydroxyl radical scavenger, *Agricult. Biologic. Chem.*, 54, 2485-2487 (1990).

Uçucu, Ü., Gündođdu-Karaburun, N., Işıkdağ, İ., Synthesis and analgesic activity of some 1-benzyl-2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazole derivatives, *Farmaco*, 56, 285-290 (2001).

Vogel, A. I., Physical properties and chemical constitution. XXIII. Miscellaneous compounds. Investigation of the so-called co-ordinate or dative link in esters of oxy-acids and in nitro paraffins by molecular refractivity determinations. Atomic, structural, and group parachors and refractivities, *J. Chem. Soc.*, 1, 1833-1855 (1948).

Wang, L., Wang, G.T., Wang, X., Tong, Y., Sullivan, G., Park, D., Leonard, N.M., Li, Q., Cohen, J., Gu, W.Z., Zhang, H., Bauch, J.L., Jakob, C.G., Hutchins, C.W., Stoll, V.S., Marsh, K., Rosenberg, S.H., Sham, H.L., Lin, N.H., Design, synthesis, and biological activity of 4-[(4-cyano-2-arylbenzyloxy)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)methyl]benzonitriles as potent and selective farnesyltransferase inhibitors, *J. Med. Chem.*, 47, 612-626 (2004).

Wang, L.M., Wang, Y.H., Tian, H., Yao, Y.F., Shao, J.H., Liu, B., Ytterbium triflate as an efficient catalyst for one-pot synthesis of substituted imidazoles through three-component condensation of benzil, aldehydes and ammonium acetate, *J. Fluorine Chem.*, 127, 1570-1573 (2006).

Weis, M., Apel, M., The catalytic oxidation of benzoin to benzil, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3666-3667 (1948).

Wiglenda, T., Ott, I., Kircher, B., Schumacher, P., Schuster, D., Langer, T., Gust, R., Synthesis and pharmacological evaluation of 1H-imidazoles as ligands for the estrogen receptor and cytotoxic inhibitors of the cyclooxygenase, *J. Med. Chem.* 48, 6516-6521 (2005).

Witkin, J.M., Nelson, D.L., Selective histamine H3 receptor antagonists for treatment of cognitive deficiencies and other disorders of the central nervous system, *Pharmacol. Ther.*, 103, 1-20 (2004).

Wittman, M., Carboni, J., Attar, R., Balasubramanian, B., Balimane, P., Brassil, P., Beaulieu, F., Chang, C., Clarke, W., Dell, J., Eummer, J., Frennesson, D., Gottardis, M., Greer, A., Hansel, S., Hurlburt, W., Jacobson, B., Krishnananthan, S., Lee, F. Y., Li, A., Lin, T.-A., Liu, P., Ouellet, C., Sang, X., Saulnier, M., Stoffan, K., Sun, Y., Velaparthi, U., Wong, H., Yang, Z., Zimmermann, K., Zoekler, M., Vyas, D. J., Discovery of a (1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyridin-2-one (BMS-536924) inhibitor of insulin-like growth factor I receptor kinase with in vivo antitumor activity, *Med. Chem.*, 48, 5639-5643 (2005).

Wolkenberg, S.E., Wisnoski, D.D., Leister, W.H., Wang, Y., Zhao, Z., Lindsley, C.W., Efficient synthesis of imidazoles from aldehydes and 1,2-diketones using microwave irradiation, *Org. Lett.*, 6, 1453-1456 (2004).

Xu, J., Yang, Z., Dammermann, W., Zhang, L., Guse, A. H., Zhang, L.H., Synthesis and agonist activity of cyclic ADP-ribose analogues with substitution of the northern ribose by ether or alkane chains, *J. Med. Chem.*, 49, 5501-5512 (2006).

Yoshida, M., Maehara, Y., Sugimachi, K., MST-16, a novel bis-dioxopiperazine anticancer agent, ameliorates doxorubicin-induced acute toxicity while maintaining antitumor efficacy, *Clin. Cancer Res.*, 5, 4295-4300 (1999).

Yuan, G., Xiao, J., Huang, W., Tang, F., Zhou, Y., Synthesis of polyamides containing N-methylpyrrole and N-methylimidazole and their anticancer activity, *Arch. Pharm. Res.* 25, 585-589 (2002).

Zagipa, B., Nagura, H., Fuchigami, T., Electrolytic partial fluorination of organic compounds: 89: Regioselective anodic fluorination of tetrazolyl sulfides, *J. Fluorine Chem.* 128, 1168-1173 (2007).

Zager, J., Use of the new sedative and analgesic agent, detomidine (domosedan) in horses, *Vet. Anaesth. Analg.*, 12, 122-126 (1984).

Zancan, P., Rosas, A.O., Marcondes, M.C., Marinho-Carvalho, M.M., Sola-Penna, M., Clotrimazole inhibits and modulates heterologous association of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-1-kinase, *Biochem. Pharmacol.*, 73, 1520-1527 (2007).

Zhong, Y.L., Lee, J., Reamer, R.A., Aksin, D., New method for the synthesis of diversely functionalized imidazoles from N-Acylated α -Aminonitriles, *Org. Lett.*, 6, 929-931 (2004).

Zhou, J.F., Song, Y.Z., Yang, Y.L., Zhu Y.L., Tu, S.J., One-step synthesis of 2-aryl-4,5-diphenylimidazoles under microwave irradiation, *Synthetic Commun.*, 35, 1369-1373 (2005).