

**BAZI 1-BENZİL-2-(SÜBSTİTÜE)-4,5-DİFENİL-1H-
İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ
VE ANALJEZİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

79958

Uzm. Ecz. Nalan GÜNDOĞDU

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda

DOKTORA TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

79958

Danışman: Prof. Dr. Ümit UÇUCU

YÜKSEK ÖĞRETİM KÜLTÜR
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Ocak 1999


Nalan GÜNDOĞDU'nun DOKTORA tezi olarak hazırladığı "**BAZI 1-BENZİL-2-(SÜBSTİTÜE)-4,5-DİFENİL-1H-İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE ANALJEZİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

..15/01/1999

Üye: Prof. Dr. Ningun NOYANALPAN



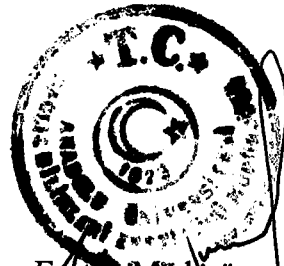
Üye: Prof. Dr. Ümit UĞUÇU



Üye: Prof. Dr. İlhan İBİKDAĞ



Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ...12.01.1999... gün ve ...211.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Muzaffer TUNCEL
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada, yirmisekiz adet 1,2,4,5-tetrasüstitüe-1H-imidazol bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden yirmiiki tanesi orijinaldir. Sentezlerde, önce benzaldehyden hareketle benzoin türevine ve bunun da oksidasyonu ile benzil türevine geçilmiştir. Benzil türevinin süstitüe ve nonsüstitüe aromatik aldehydlerle reaksiyonu sonucu ise 2,4,5-trisüstitüe imidazoller kazanılmıştır. Saflaştırılan imidazol bileşikleri, sodyum hidrür varlığında benzil klorürle etkileştirilerek 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol bileşiklerine geçilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü kristalizasyon yöntemi ile temizlenmiş ve saflıklarına spektral ve elementel analiz sonuçlarına bakılarak karar verilmiştir.

Toksikolojik ve farmakolojik çalışmalar kapsamında, tüm bileşiklere Lorke metodu ile Akut Letal Toksisite (LD₅₀) Testi uygulanmıştır. LD₅₀ değerleri tayin edilen türevler daha sonra analjezik etki testlerinden geçirilmiştir. Bu testlerde, mekanik (kuyruk kıstırma) ve termal (52.5 °C sıcak su) yöntemler kullanılmıştır. Çalışmalar sonunda, 28 maddeden oluşan serinin bir bölümünde analjezik etki gözlenmiş, ancak özellikle 10 nolu bileşikte istatistiksel olarak anlamlı ve morfine yakın değerde bir analjezik etkinin olduğu saptanmıştır.

Bu araştırmanın devamı olarak planlanan yapı-etki çalışmalarına baz oluşturulması amacı ile bileşiklerin bazı fizikokimyasal parametreleri (sterik, hidrofobik ve elektronik) tayin edilmiştir. Çalışmalarda, sterik, elektronik ve bazı hidrofobik parametre değerleri doğrudan tablo değerlerinden yararlanılarak saptanmış, R_M hidrofobik parametre değerleri ise, deneysel bulgulara dayandırılarak hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Benzoin kondensasyonu, imidazol, trisüstitüe imidazol, tetrasüstitüe imidazol, analjezik etki

SUMMARY

In this study, twenty eight 1,2,4,5-tetrasubstituted-1H-imidazole derivatives were synthesized. Twenty two of the synthesized compounds are reported the first time. In the syntheses, benzoin derivative obtained using benzaldehyde was further oxidized to obtain benzil derivative. 2,4,5-Trisubstituted imidazole compounds were obtained as a result of the reaction of benzil derivatives with some substituted or nonsubstituted aldehyde derivatives. 1,2,4,5-Tetrasubstituted imidazole compounds were achieved by the treatment of purified imidazole compounds with benzyl chloride in the presence of sodium hydride. All of the synthesized compounds were purified using crystallization method and their structure elucidations were performed using spectral methods and elementary analysis.

Acute Lethal Toxicity (LD₅₀) Test using Lorke method was applied to all compounds for toxicological and pharmacological studies. Derivatives, whose LD₅₀ values were determined, then examined for their analgesic activities. Mechanical (Tail-Clip) and thermal (52.5 °C hot water) methods were used in these tests. At the end of the studies, analgesic activity was observed for some compounds in a series of 28 compounds; however, analgesic activity almost equivalent to morphine and statistically significant was determined for especially compound number 10.

Some physicochemical parameters (steric, hydrophobic and electronic) of the compounds were determined to form the basis for the SAR studies which are planned as the continuation of this study. Steric, electronic and some hydrophobic parameter values were determined directly using table values, while R_M hydrophobic parameter values were calculated using experimental data.

Key words: Benzoin condensation, imidazole, trisubstituted imidazole, tetrasubstituted imidazole, analgesic activity

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçiminde ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde en büyük payı olan danışmanım Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya,

Yapıcı eleştirileri ve önerileri ile çalışmalarımı yönlendiren Prof.Dr.İlhan IŞIKDAĞ ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Tez kapsamında sentezlenen orijinal bileşiklerin IR ve NMR spektral analizlerinde Tıbbi ve Aromatik Bitki ve İlaç Araştırma Merkezi olanaklarından yararlanmamı sağlayan Eczacılık Fakültesi Dekanı ve T.B.A.M. Müdürü Prof. Dr. K.Hüsnü Can BAŞER'e ve çalışanlarına,

Bileşiklerin UV spektral analizlerini büyük bir özveri ile gerçekleştiren Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erden GÜLER'e ve Yard. Doç. Dr. Lütfi GENÇ'e,

Farmakolojik çalışmalarımı gerçekleştiren Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK'e ve Yard. Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a,

Toksikolojik çalışmalarımı yönlendiren ve her türlü laboratuvar imkanlarından yararlanmamı sağlayan Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Yard. Doç. Dr. Bülent ERGUN'a,

Maddi ve manevi destekleri ile yanımda olan aileme,

Tezimin hazırlanmasında diğer emeği geçen ve katkısı bulunanlara,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
SUMMARY.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler.....	20
3.1.1. Kimyasal Maddeler.....	20
3.1.2. Aletler.....	21
3.2. Yöntemler.....	22
3.2.1. Trisüstitüe imidazol türevlerinin genel sentez yöntemi.....	22
3.2.2. Benzilasyon çalışmalarına yönelik genel sentez yöntemi.....	22
3.2.2.1. Reaksiyon Mekanizması.....	23
3.2.3. Fizikokimyasal Parametreler.....	26
3.2.3.1. Hidrofobik Parametreler.....	26
3.2.3.1.1. Partisyon Katsayısı.....	26
3.2.3.1.2. Parakor (Par).....	29
3.2.3.1.3. Hidrofobik Süstitüent Katsayısı (π).....	31
3.2.3.2. Sterik Parametreler.....	33
3.2.3.2.1. Molekül Ağırlığı (MW).....	33
3.2.3.2.2. Moleküler Refraksiyon (Molar Kırılma, MR).....	33
3.2.3.2.3. Moleküler Hacim (Mv).....	36
3.2.3.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI).....	36
3.2.3.3. Elektronik Parametre.....	39
3.2.3.3.1. Elektronik Süstitüent Katsayısı (σ).....	39
3.2.4. Toksikolojik ve Farmakolojik Çalışmalar.....	42
3.2.4.1. Akut Letal Toksisite (LD ₅₀) Testi.....	42
3.2.4.2. Analjezik Etki Testi.....	42
3.2.4.2.1. Deneyde Kullanılan Materyel ve Yöntem.....	42
3.2.4.2.1.1. Deney Hayvanları.....	42

3.2.4.2.1.2.	Kimyasal Maddeler.....	42
3.2.4.2.1.3.	Yöntem.....	42
3.2.4.2.1.4.	İstatistiksel Hesaplamalar	43
3.2.4.2.2.	Bulgular.....	43
4.	DENEYSEL KISIM.....	48
4.1.	Açiloin Türevinin Sentezi	48
4.1.1.	Benzoin Sentezi.....	48
4.2.	Açil Türevinin Sentezi	49
4.2.1.	Benzil Sentezi.....	49
4.3.	2,4,5-Trisüstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Sentezi.....	50
4.4.	1,2,4,5-Tetrasüstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Sentezi.....	50
4.4.1.	1-Benzil-4,5-difenil-1H-imidazol.....	50
4.4.2.	1-Benzil-2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol.....	54
4.4.3.	1-Benzil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol.....	58
4.4.4.	1-Benzil-2-(o-hidroksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	62
4.4.5.	1-Benzil-2-(m-hidroksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	66
4.4.6.	1-Benzil-2-(p-hidroksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	69
4.4.7.	1-Benzil-2-(o-metoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	72
4.4.8.	1-Benzil-2-(m-metoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	75
4.4.9.	1-Benzil-2-(p-metoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	78
4.4.10.	1-Benzil-2-(o-nitro fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	82
4.4.11.	1-Benzil-2-(m-nitro fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	84
4.4.12.	1-Benzil-2-(p-nitro fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	85
4.4.13.	1-Benzil-2-(p-dimetilaminofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	88
4.4.14.	1-Benzil-2-(3,4-metilendioksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	90
4.4.15.	1-Benzil-2-(o-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	93
4.4.16.	1-Benzil-2-(m-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	97
4.4.17.	1-Benzil-2-(p-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	101
4.4.18.	1-Benzil-2-(o-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	104
4.4.19.	1-Benzil-2-(m-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	108
4.4.20.	1-Benzil-2-(p-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	112
4.4.21.	1-Benzil-2-(o-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	115

4.4.22. 1-Benzil-2-(m-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	119
4.4.23. 1-Benzil-2-(p-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	122
4.4.24. 1-Benzil-2-(2-furil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	125
4.4.25. 1-Benzil-2-(p-hidroksi-m-metoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	126
4.4.26. 1-Benzil-2-(m,p-dimetoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	128
4.4.27. 1-Benzil-2-(o,p-dimetilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	131
4.4.28. 1-Benzil-2-(o,m,p-trimetoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	133
4.5. Sentezlenen 2,4,5-tri- ve 1,2,4,5-tetrasübstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Analizlerine Ait Genel Değerlendirmeler.....	137
4.5.1. UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	137
4.5.2. IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	137
4.5.3. NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	137
4.5.4. MASS Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	138
4.6. İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi İle Çalışmalar.....	143
4.6.1. R _f Değerinin Saptanması.....	143
4.6.2. R _M Değerinin Saptanması.....	143
4.6.2.1. Deneyin Yapılışı.....	143
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	145
6. KAYNAKLAR.....	149
ÖZGEÇMİŞ.....	168

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Benzoin sentez şeması.....	2
Şekil 2. Benzil sentez şeması.....	2
Şekil 3. 2,4,5-Trisüstitüe-1H-imidazol türevlerine ait sentez şeması.....	2
Şekil 4. 1,2,4,5-Tetrasüstitüe-1H-imidazol türevlerine ait sentez şeması.....	3
Şekil 5. Lophine tipi trisüstitüe türevlerin sentez şeması.....	5
Şekil 6. 2-(R ile süstitüe)Lophine türevlerinin sentez şeması.....	5
Şekil 7. Lophine'in 1 N atomu eliminasyonu ile sentezi.....	6
Şekil 8. 2,4,5-Triarilimidazollerin 2,4,6-triaril-4H-1,3,5-tiadiazinlerden sentezi.....	11
Şekil 9. Oksazolinonlardan imidazolinon sentezi.....	12
Şekil 10. 2,4,5-Trisüstitüe imidazollerin nitrillerden sentezi.....	12
Şekil 11. 2-İmidazolil dioksan yapısı.....	16
Şekil 12. 1-Benzoksi-2-metil-4-izopropil-5-(3,5-diflorofenilmetil)imidazol.....	17
Şekil 13. 5-Asetik asid imidazol.....	17
Şekil 14. N-Süstitüe imidazol türevlerinin genel formülü.....	18
Şekil 15. 1-[(2,3-Metilendioksifenil)oksi]propil imidazol.....	18
Şekil 16. 2,4,5-Trisüstitüe imidazol türevlerinin N-benzilasyon mekanizması.....	23
Şekil 17. 1,2,4,5-Tetrasüstitüe-1H-imidazol türevlerinin termal aljezik uyarı (52.5 °C sıcak su) varlığında analjezik aktivite testi sonuçları.....	46
Şekil 18. 1,2,4,5-Tetrasüstitüe-1H-imidazol türevlerinin mekanik aljezik uyarı (kuyruk kıstırma) varlığında analjezik aktivite testi sonuçları.....	47
Şekil 19. Bileşik 1'in UV spektrumu.....	51
Şekil 20. Bileşik 1'in NMR spektrumu.....	52
Şekil 21. Bileşik 1'in MASS spektrumu.....	53
Şekil 22. Bileşik 2'nin UV spektrumu.....	55
Şekil 23. Bileşik 2'nin IR spektrumu.....	56
Şekil 24. Bileşik 2'nin NMR spektrumu.....	57
Şekil 25. Bileşik 3'ün UV spektrumu.....	59
Şekil 26. Bileşik 3'ün NMR spektrumu.....	60
Şekil 27. Bileşik 3'ün MASS spektrumu.....	61
Şekil 28. Bileşik 4'ün UV spektrumu.....	63

Şekil 29. Bileşik 4'ün IR spektrumu.....	64
Şekil 30. Bileşik 4'ün NMR spektrumu.....	65
Şekil 31. 2-(m-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol' ün IR spektrumu.....	68
Şekil 32. Bileşik 6'nın UV spektrumu.....	70
Şekil 33. Bileşik 6'nın NMR spektrumu.....	71
Şekil 34. Bileşik 7'nin UV spektrumu.....	73
Şekil 35. Bileşik 7'nin IR spektrumu.....	74
Şekil 36. Bileşik 8'in UV spektrumu.....	76
Şekil 37. Bileşik 8'in IR spektrumu.....	77
Şekil 38. Bileşik 9'un NMR spektrumu.....	80
Şekil 39. Bileşik 9'un MASS spektrumu.....	81
Şekil 40. Bileşik 10'un NMR spektrumu.....	83
Şekil 41. Bileşik 12'nin UV spektrumu.....	86
Şekil 42. Bileşik 12'nin NMR spektrumu.....	87
Şekil 43. Bileşik 13'ün UV spektrumu.....	89
Şekil 44. Bileşik 14'ün UV spektrumu.....	91
Şekil 45. Bileşik 14'ün NMR spektrumu.....	92
Şekil 46. Bileşik 15'in UV spektrumu.....	94
Şekil 47. Bileşik 15'in IR spektrumu.....	95
Şekil 48. Bileşik 15'in NMR spektrumu.....	96
Şekil 49. Bileşik 16'nın UV spektrumu.....	98
Şekil 50. Bileşik 16'nın IR spektrumu.....	99
Şekil 51. Bileşik 16'nın NMR spektrumu.....	100
Şekil 52. Bileşik 17'nin UV spektrumu.....	102
Şekil 53. Bileşik 17'nin NMR spektrumu.....	103
Şekil 54. Bileşik 18'in UV spektrumu.....	105
Şekil 55. Bileşik 18'in IR spektrumu.....	106
Şekil 56. Bileşik 18'in NMR spektrumu.....	107
Şekil 57. Bileşik 19'un UV spektrumu.....	109
Şekil 58. Bileşik 19'un IR spektrumu.....	110
Şekil 59. Bileşik 19'un NMR spektrumu.....	111
Şekil 60. Bileşik 20'nin UV spektrumu.....	113

Şekil 61. Bileşik 20'nin NMR spektrumu.....	114
Şekil 62. Bileşik 21'in UV spektrumu.....	116
Şekil 63. Bileşik 21'in IR spektrumu.....	117
Şekil 64. Bileşik 21'in NMR spektrumu.....	118
Şekil 65. Bileşik 22'nin UV spektrumu.....	120
Şekil 66. Bileşik 22'nin NMR spektrumu.....	121
Şekil 67. Bileşik 23'ün IR spektrumu.....	124
Şekil 68. Bileşik 25'in UV spektrumu.....	127
Şekil 69. Bileşik 26'nın UV spektrumu.....	129
Şekil 70. Bileşik 26'nın IR spektrumu.....	130
Şekil 71. Bileşik 27'nin UV spektrumu.....	132
Şekil 72. Bileşik 28'in UV spektrumu.....	134
Şekil 73. Bileşik 28'in IR spektrumu.....	135
Şekil 74. Bileşik 28'in NMR spektrumu.....	136
Şekil 75. Bileşik 1 için önerilen MASS parçalanma şeması.....	139
Şekil 76. Bileşik 3 için önerilen MASS parçalanma şeması.....	140
Şekil 77. Bileşik 9 için önerilen MASS parçalanma şeması.....	141

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. 2,4,5-Trisübstitüe imidazol türevlerinin verim ve erime dereceleri.....	24
Tablo 2. 1-Benzil-2-sübstitüe-4,5-difenil imidazol türevlerinin verim ve erime dereceleri...25	
Tablo 3. Bazı sübstitüentlerin log P değerleri.....	29
Tablo 4. Atomik ve yapısal sabiteler.....	30
Tablo 5. Bazı sübstitüentlerin π değerleri.....	32
Tablo 6. Bazı bağların “Molar Refraksiyon” değerleri.....	35
Tablo 7. Atomik hacim değerleri.....	36
Tablo 8. Heteroatomlar için valans delta değerleri.....	38
Tablo 9. Bazı sübstitüentlerin σ değerleri.....	40
Tablo 10. Sentez edilen bileşiklere ait fizikokimyasal parametre değerleri.....	41
Tablo 11. Termal aljezik uyarı (52.5 °C sıcak su) varlığında analjezi testine tabi tutulan deney hayvanlarının test maddelerine karşı yanıtlarının tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları.....	44
Tablo 12. Mekanik aljezik uyarı (kuyruk kıstırma) varlığında analjezi testine tabi tutulan deney hayvanlarının test maddelerine karşı yanıtlarının tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları.....	45
Tablo 13. 1-Benzil-2-(R ₁)-4,5-difenil imidazol’lerin kapalı formül, molekül ağırlığı, elementel analizleri.....	142

1. GİRİŞ VE AMAÇ

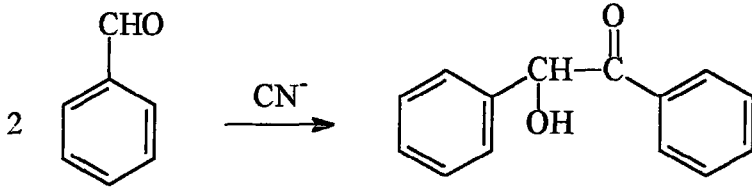
Bu tez kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin tümünde ana yapıyı oluşturan çekirdek, bazı endojen bileşiklerin yapısında da bulunan ve insan organizmasının yabancı olmadığı imidazol yapısıdır. İmidazol türevlerinin literatürdeki kayıtları arasında analjezik ⁽¹⁾ ve antiinflamatuar ^(2, 3) etkilerine ait çalışmaların yer alması bizi bu tür bir araştırmaya yönlendirmiştir. Bu noktadan hareketle benzaldehid ile benzoin oluşturulmuş sonra bunun oksidasyonu ile de benzil elde edilmiştir. Kazanılan benzil, çeşitli aldehid türevleri ile amonyum asetat varlığında asetik asidli ortamda reaksiyona sokularak 2,4,5-trisüstitüe imidazol türevleri kazanılmıştır. Bu bileşikler THF içerisinde NaH katalizörlüğünde benzil halojenürle etkileştirilerek 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda, benzaldehid, tolualdehid, anisalaldehid, piperonal, furfural v.b. aldehid türevlerinden yararlanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları, elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR ve MASS verileri ile aydınlatılmıştır. Literatüre kayıtlı olanlarda referanslarla karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışmada, bileşiklerin bazı fizikokimyasal parametreleri üzerinde de durulmuş, ileride yapılması planlanan yapı-etki ilişkileri (SAR) ile ilgili çalışmalara da bir zemin hazırlanmıştır.

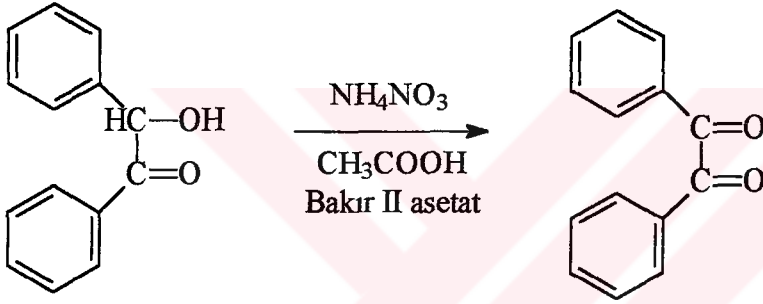
Sentezlere ait reaksiyon şemaları aşağıda gösterilmiştir.

Benzoin Sentezi



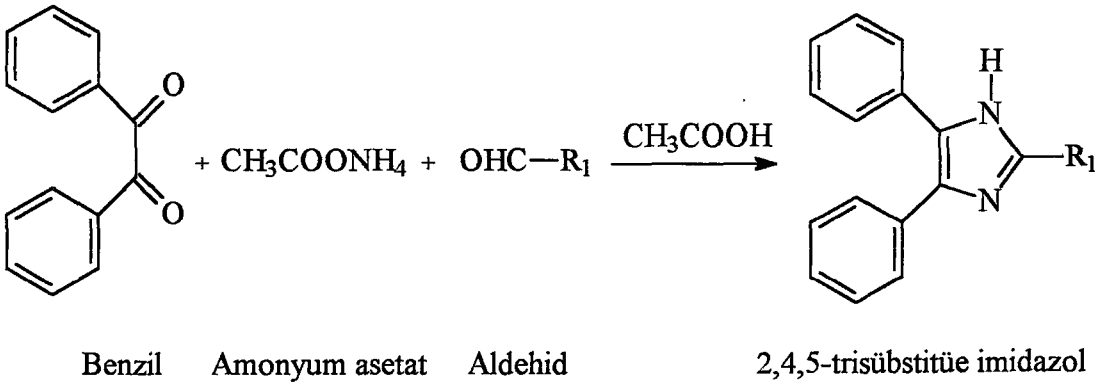
Şekil 1. Benzoin sentez şeması

Benzil Sentezi



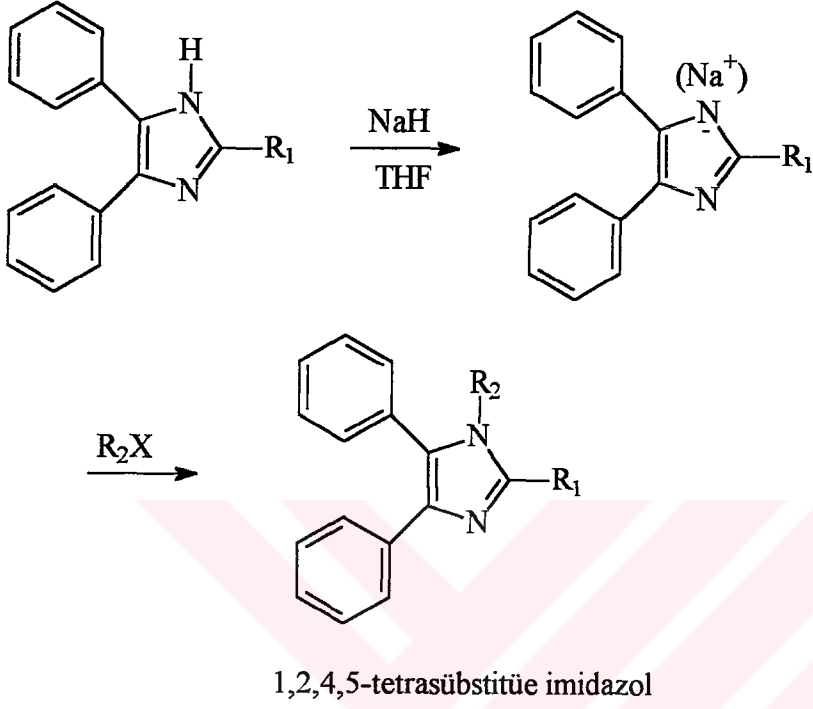
Şekil 2. Benzil sentez şeması

YÖNTEM A



Şekil 3. 2,4,5-Trisüstitüe-1H-imidazol türevlerine ait sentez şeması

YÖNTEM B



Şekil 4. 1,2,4,5-Tetrasüstitüe-1H-imidazol türevlerine ait sentez şeması

2. KAYNAK BİLGİSİ

İmidazol, pek çok doğal bileşimin yapısında bulunan ve bazı önemli fizyolojik olaylarda rol oynayan maddelerin (histamin, histidin, B₁₂ vitamini) yapısında yer alan önemli bir halka yapısıdır.

İmidazol'ler; benzil ve aldehid'in alkoldeki solüsyonunun NH₃ gazı ile doyurulması suretiyle hazırlanırlar. ⁽⁴⁾

H. Staudinger'in çalışmasına göre, iki farklı aldehid, benzoin'in bir karışımını vermiştir. Örneğin; benzaldehid ve p-dimetilaminobenzaldehid ile -N(CH₃)₂'in iki farklı halkada yer aldığı benzoin elde edilmiştir. ⁽⁵⁾ Benzil, m-nitrobenzaldehyd ve NH₄OH karışımı ise 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil imidazol'ü vermiştir. ⁽⁶⁾

J.S. Buck ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, α-diketonlar (benzil, anisil, furil) ve bunların türevleri, platin oksid ile katalitik redüksiyona uğramış ve karşılık gelen açiloin ürünlerini (benzoin, anisoin, furoin v.s.) vermiştir. ⁽⁷⁾

Benzofenon oksim'in oksidasyon ürünleri arasında 2-furil-1-benzil-4,5-difenil imidazol'ün de olduğu 1933 yılındaki bir çalışmada açıklanmıştır. ⁽⁸⁾

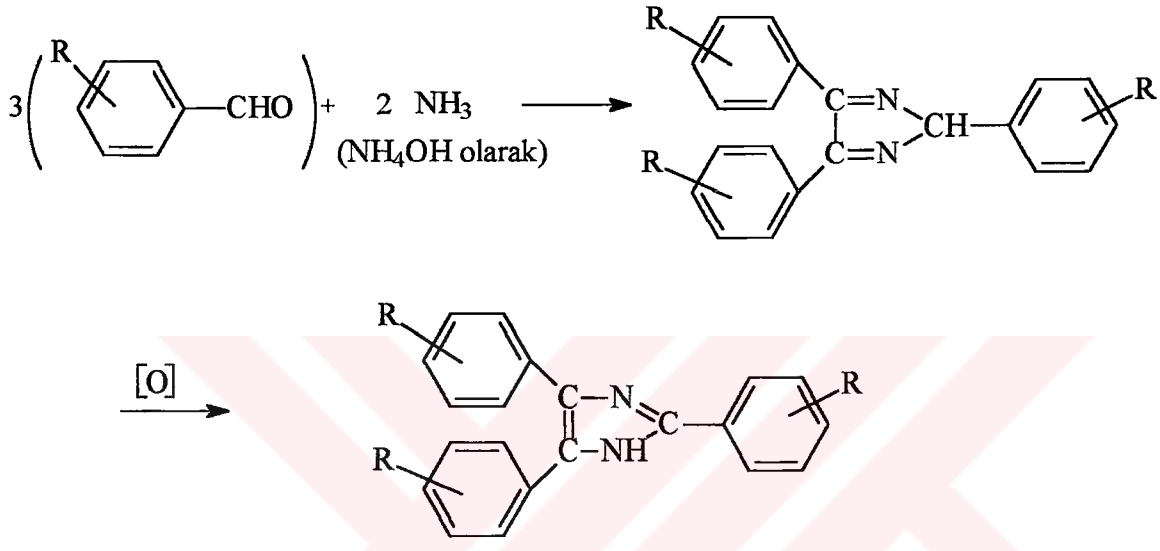
P.P. Shorugin ve arkadaşları, aldehidlere metallerin etkisini araştırmıştır. Bu deneyler sonucunda ekivalan miktarda magnezyum kullanıldığında benzoin oluştuğu görülmüştür. ⁽⁹⁾

A.C. Sircar ve S.C. Guha'nın araştırmasında benzil gibi furil de NH₄OH varlığında aldehidler ile kondanse olmuş ve imidazollerini oluşturmuştur. ⁽¹⁰⁾

C. Wiegand ve grubunun yaptığı kimyasal araştırmalar sırasında, cis-trans konfigürasyonlar tayin edilmiş ve 4,5-difenil imidazol'ün sadece cis konfigürasyona sahip

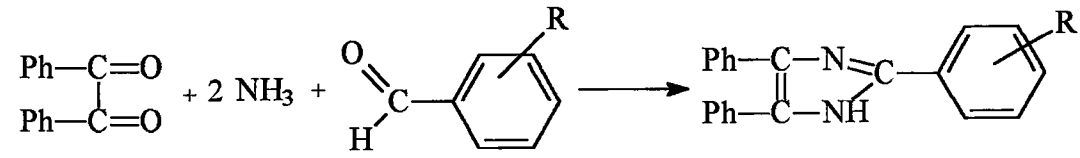
olabileceği, absorpsiyon eğrilerinde gözlenmiştir. Maksimumlar arasında yeterince büyük bir fark olduğu zaman cis ve trans konfigürasyonu belirlemek mümkün olabilmektedir.⁽¹¹⁾

E.W. Cottman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, sübstütie benzaldehid türevleri , bunlara karşılık gelen Lophine tipi trisübstütie türevler elde edilmek istendiğinde hazırlanmıştır.



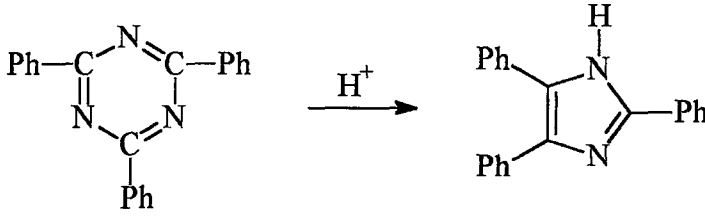
Şekil 5. Lophine tipi trisübstütie türevlerin sentez şeması

Benzil ve bir sübstütie benzaldehid türevinden monosübstütie Lophine türevi elde etmek istendiğinde; sübstütisyon imidazol halkasının 2. pozisyonunda meydana gelmektedir.⁽¹²⁾



Şekil 6. 2-(R ile sübstütie)Lophine türevlerinin sentez şeması

A.H. Cook ve arkadaşlarına göre Lophine'in başka bir sentez yöntemi de şöyledir: Cyaphenine (Siyafenin) asid reajanlarla redüksiyona girerek 1 N atomunun eliminasyonuna neden olmakta ve Lophine'i vermektedir. ⁽¹³⁾



Şekil 7. Lophine'in 1 N atomu eliminasyonuyla sentezi

R.C. Waugh ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada fenilglioksal hidrat ve benzamidin hidroklorür su içinde, % 50 'lik KOH ile 15 dakika ısıtıldığında 2,4-difenil-4-hidroksi glioksalin veya 2,4-difenil-5-ketodihidro glioksalin oluşmuştur. ⁽¹⁴⁾

M.V. Bhatt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bazı 2-merkpto-4,5-difenil imidazol türevleri, olası sempatomimetik etkileri göz önüne alınarak sentezlenmiştir. ^(15, 16, 17)

B.N. Craver ve arkadaşları tarafından 4-metil, 5-etil veya 2-süstitüe imidazollerin 35 türevinin farmakolojik etkileri araştırılmış, antihistaminlere ve atropin'e cevap için test edilmiştir. Buna göre histaminik etki, imidazol halkasının 4. pozisyonunda bir β -aminoetil grubu gerektirmektedir. Bu grubun bir veya tüm H atomları organik gruplar ile yer değiştirebilmekte, bu durumda aktivite, süstitüentlerin molekül ağırlığının artmasıyla azalmaktadır. Sekonder aminlerin, tersiyer olanlardan daha aktif olduğu gözlenmiştir. Birkaç bileşik zayıf antihistaminik bulunmuştur. ⁽¹⁸⁾

R.A. Jeffreys tarafından fenaçil bromür ve amonyum asetat'tan, 2-metil-4,5-disüstitüe oksazollerin direkt bir sentezi başarılı olmuştur. Davidson'un bir çalışmasında ⁽¹⁹⁾ 20) 4,5-diariloksazoller sentezlenmiş, sentez sırasında reaksiyon süresi uzatılarak oksazoller karşılık gelen glioksalinlere yavaşça çevrilmiştir. ⁽²¹⁾

M. Weiss, BzCHPhNHCOCH₂Ph ve asetik asid içindeki PhCH₂NH₂ (Benzilamin)'den 1-benzil-2,4,5-trifenil imidazol'ü elde etmiştir. ⁽²²⁾

R.W. Cowgill'in yaptığı çalışmada bazı imidazol bileşikleri kağıt kromatografisi ile belirlenmiştir. Ayrıştırılan lekelerin belirlenmesi UV ışığında yapılmıştır. ⁽²³⁾

R. Gompper, N-metil benzoil desilamin, amonyum asetat ve asetik asid karışımını ısıtarak %98 verimle 1-metil-2,4,5-trifenil imidazol sentezlemiştir. ⁽²⁴⁾

A.G. Kalle'nin bir araştırmasında, bazı 4,5-di, 2,4,5-tri veya 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazoller, doğal veya sentetik reçineler ve stabilizerler ile birleştirilerek koruyucu özellikli materyaller elde edilmiştir. ⁽²⁵⁾

İmidazoller üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, bunların solüsyonlarının dielektrik sabiti, V.I. Minkin ve arkadaşları tarafından rezonans ve süstitüsyon metodları yardımı ile belirlenmiştir. ⁽²⁶⁾

H. Schubert ve arkadaşları, 1-benzil ve 1-sikloheksilmetilimidazollerini bunlara karşılık gelen imidazollerin benzilklorür veya sikloheksilmetilbromür ile 200° de ısıtılmasıyla sentezlemiştir. Bu ürünlerden ikisi de 1-benzil-4,5-difenil ve 1-benzil-2-metil-4,5-difenil imidazol'dür. ⁽²⁷⁾

Yine H. Schubert 1963 'de primer aminlerden 1-süstitüe imidazollerini hazırlamıştır. Bu şekilde hazırlanan bileşiklerden birisi de 1-benzil-2,4,5-trifenil imidazol olmuştur. ⁽²⁸⁾

G.E. Philbrook ve grubu tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 14 Lophine türevinin reaksiyon koşulları incelenmiş, kimyasal enerjinin ışığa çevrilmesinde rol oynayan faktörler araştırılmıştır. ⁽²⁹⁾

D.M. White ve arkadaşları, içlerinde 1-benzil-2,4,5-trifenil imidazol'ün de olduğu bazı imidazol türevlerinin IR spektrumlarındaki karakteristik absorpsiyonlarını belirlemiştir. ⁽³⁰⁾

J. Kinugawa ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, 1-butil-2-merkapto-4,5-difenil imidazol, 2-merkapto-4,5-difenil imidazol ve 1-allyl-2-merkapto-4,5-difenil imidazol gibi bazı imidazol türevlerinin antifungal aktiviteleri saptanmıştır. ⁽³¹⁾

G.E. Philbrook'un sonraki araştırmalarında kimyasal enerjinin ışığa çevrilmesinde kimyasal ve enzimatik çalışmalar yapılmıştır. Burada amaç, reaksiyon koşulları ve ışık yayma gücü arasındaki ilişkinin kurulmasıdır. Araştırmanın bir bölümünde Lophine ve türevleri de incelenmiştir. ⁽³²⁾

T. Hayashi grubu tarafından yapılan bir çalışmada, bazı 4 ve 5'te farklı süstitüent içeren aril-alkil imidazollerin KBr pelletler içindeki IR spektrumları belirlenmiştir. ⁽³³⁾

J.H. Krause'un çalışmasında, bazı di ve triaril imidazollerin nematosid olduğuna dair kayıtlar bulunmuştur. Bu tür bileşiklerin bitki, böcek ve memelilere karşı düşük toksisite taşıyan güçlü nematosidler olduğu belirtilmiştir. ⁽³⁴⁾

G. Weitzel ve arkadaşlarının araştırmasında bazı imidazol türevleri, tümör inhibitörleri olarak incelenmiştir. Otuz tane imidazol-2-tiyon türevi hazırlanmış ve bunların sitostatik etkileri farelerde ve sıçanlarda test edilerek değişen toksisitelerde yüksek aktivite tespit edilmiştir. ⁽³⁵⁾

G.P. Ellis ve arkadaşları tarafından, bir seri 5(4)-nitro-4(5)-nitroaril imidazol türevleri sentezlenmiş ve bunların in vitro antifungal ve antiprotozoal aktiviteleri çalışılarak yüksek değerler bulunmuştur. ⁽³⁶⁾

A. Lespagnol ve arkadaşları, hazırladıkları 2-merkapto imidazol türevlerinden H₂O₂ ile imidazollere geçmişlerdir. Bu yöntemle 1-benzil-4,5-difenil imidazol sentezlenmiştir. ⁽³⁷⁾

G. Weitzel ve arkadaşlarının çalışmasında 2-merkapto imidazol'lerin tiyoeterleri tümör gelişimini inhibe edici olarak yüksek aktivite göstermiştir. ⁽³⁸⁾

B. Krieg ve G. Manecke, uygun dikarbonil ve tetrakarbonillerin aldehid ve aminlerle asetik asid içinde kaynatılmasıyla tri ve tetrasübstitüe imidazolleri sentezlemişlerdir. ⁽³⁹⁾

Teikoku Hormone Manuf. Co Ltd'in gerçekleştirdiği değişik bir sentez yönteminde, 2,3-dihidropirazinler fotoliz ile imidazollere çevrilmiştir. ⁽⁴⁰⁾

A. Lespagnol tarafından 2-merkpto imidazoller ile ilgili olarak yapılan bir diğer çalışmada, bunların 2-SH grupları, H₂O₂ ile etkileşim sonucu uzaklaştırılarak 2.konumda sübstitüentsiz türevler elde edilmiştir. Bu türevlerden birisi de 1-benzil-4,5-difenil imidazol olmuştur. ⁽⁴¹⁾

Etablissements Clin-Byla'da yapılan bir araştırmada, imidazollerin farklı bir sentez yöntemi de, R¹COCHR²NR³H'ın HCl tuzlarının alkalitiyosiyanatlar ile reaksiyonu ve oluşan tiyoüenin siklizasyonu şeklinde olmaktadır. Elde edilen 2-merkpto imidazol türevi, H₂O₂ ile okside edilerek SH'dan kurtarılmıştır. Bu şekilde sedatif ve analjezik imidazol türevlerinin eldesi mümkün olmuştur. ⁽⁴²⁾

H. Lettau, herhangi bir karbon üzerinden sübstitüe edilmiş veya aynı zamanda 1.pozisyondan sübstitüe imidazolleri, sübstitüe α -hidroksiiminoketonların, aldehidler ve NH₃ ile veya asetik asid içindeki bir amin ile muamelesi sonucu hazırlamıştır. ⁽⁴³⁾

Y. Mori ve arkadaşlarının bildirdiğine göre, triarilimidazol türevleri metal kompleksler yardımıyla da hazırlanabilmektedir. Benzilamin ve türevleri, CCl₄ ile metal karbonil ve türevleri varlığında reaksiyona girerek triarilimidazolleri ve triarilimidazolinleri vermektedir. Bu yöntemle 1-benzil-2,4,5-trifenil imidazol de elde edilmiştir. ⁽⁴⁴⁾

Y. Iwashita ve arkadaşlarının bir araştırmasına göre, bilinen imidazol halkası oluşumu için bir diğer yol; α -olefinler, karbonmonoksit ve amonyakın reaksiyonudur. α -Olefinlerin CO ve derişik NH₃ ile rhodium katalizörlüğünde reaksiyonu, bir basamakta %50-60 verimle 2,4,5-trialkilimidazolleri vermiştir. Seyreltik NH₃ kullanılması, bir ara basamak olan N-açil- α -aminoketon'u vermiştir. ⁽⁴⁵⁾

L. Giammanco grubunun yaptığı araştırmaya göre, pirimidin çekirdeğinin imidazol çekirdeğine transformasyonu yoluyla da imidazoller elde edilebilmiştir. ⁽⁴⁶⁾

T. Kauffmann ve arkadaşları, 2,4,5-trisüstitüe imidazolleri 2-azaallililyum bileşiklerinin 1,3-anyonik halka katımı reaksiyonu ile elde etmişlerdir. ⁽⁴⁷⁾

Y. Mori ve J. Tsuji'nin devam eden çalışmalarında benzilamin, karbontetraklorür ve CO₂(CO)₈ ile yaptıkları sentezlerde 1-benzil-2,4,5-trifenil imidazol elde edilmiştir. ⁽⁴⁸⁾

T. Matsuura ve arkadaşları tarafından yapılan fotoindükleme reaksiyonları ile imidazolinlerin, fotokimyasal dehidrojenasyon ile imidazolleri verdiği saptanmıştır. ⁽⁴⁹⁾

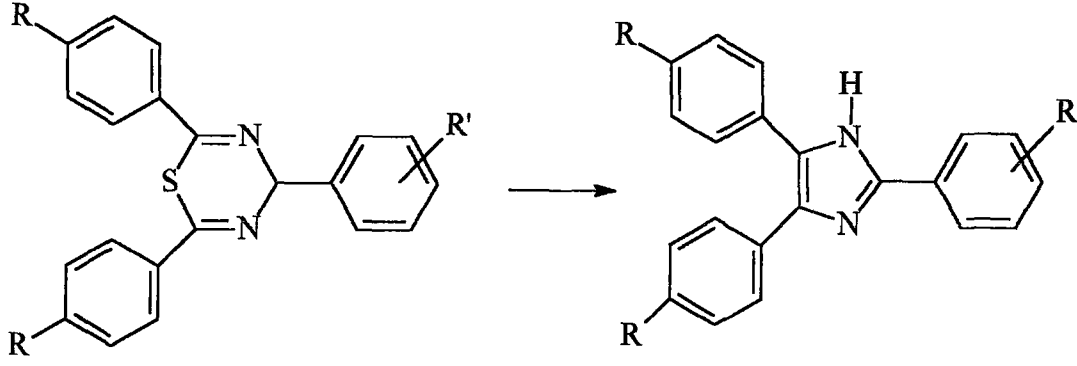
V. Stoeck ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği N-süstitüe imidazoller ile ilgili bir sentez yönteminde, çeşitli aldehidler, 1,2-diketonlar, primer aminler ve sıvı NH₃ kullanıldığı ifade edilmektedir. ⁽⁵⁰⁾

D. Jorgensen'in çalışmasında, imidazol-1-alkanoik asidlerin (imidazol halkasının 2., 4. ve 5. konumları süstitüe halde) analjezik aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır. ⁽⁵¹⁾

V. Stoeck ve arkadaşlarının devam eden bir başka çalışmalarında, N-süstitüe imidazollerin, imino esterler ve α -süstitüe karbonil bileşiklerinin sıvı NH₃ içinde reaksiyonu ile hazırlanamayacağı belirtilmiştir. ⁽⁵²⁾

H. Bader ve grubu imidazolleri, 2H-azirinler ve vinil azidlerin nitrillerle, boran triflorid varlığında 0-40° de muamelesiyle hazırlamıştır. ⁽⁵³⁾

C. Giordao ve arkadaşları 2,4,5-triarilimidazolleri, 2,4,6-triaril-4H-1,3,5-tiyadiazinlerden hareketle alifatik aminler ile oda temperaturünde muamele ederek hazırlamıştır. ⁽⁵⁴⁾



Şekil 8. 2,4,5-triarilimidazollerin 2,4,6-triaril-4H-1,3,5-tiyadiazinlerden sentezi

J.H.M. Hill ve arkadaşlarına göre 4,5-difenil-2H-imidazoller, termal dönüşüm sonucu 4,5-difenil-2-sübstitüe imidazolleri vermiştir. ⁽⁵⁵⁾

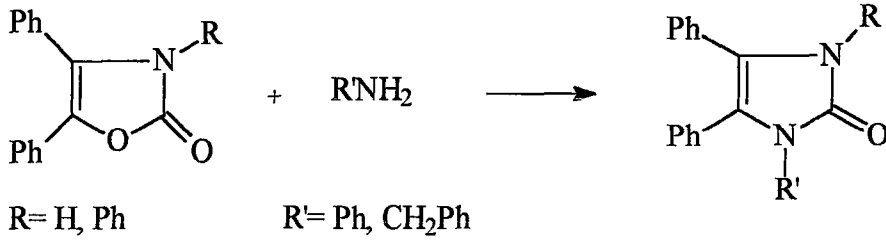
K.H. Baggaley ve arkadaşları, bazı N-benzilimidazol türevlerinin hipolipidemik ve hipokolesterolemik aktiviteye sahip olduklarını vurgulamışlardır. ⁽⁵⁶⁾

F. Abignente ve arkadaşlarının çalışmasında, imidazol halkası taşıyan antiinflamatuvar heteroarilasetik asidlerin bulunduğu dikkat çekilmiştir. ⁽⁵⁷⁾

K. Wegner ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada; 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazoller, iminoesterler (α -amino veya α -açilaminoketonlar) ve sıvı amonyaktan elde edilmiştir. ⁽⁵⁸⁾

V. Stoeck'in çalışma sonuçlarına göre N-sübstitüe imidazoller, Weidenhagen sentezi yoluyla da elde edilebilir. $R-COCHR^1-R^2$ ($R^2 = OH, Cl, OAc$) 'nın R^3CHO , R^4NH_2 ve $Cu(OAc)_2$ varlığında NH_3 ile muamelesi suretiyle 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazoller elde edilmiştir. ⁽⁵⁹⁾

B. Krieg ve grubu, oksazolinonlardan hareketle imidazolinonları elde etmişlerdir. ⁽⁶⁰⁾

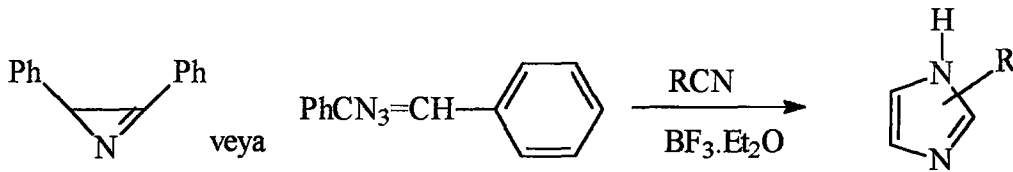


Şekil 9. Oksazolinonlardan imidazolinon sentezi

K.A.M. Walker'e göre bazı N-sübstitüe imidazol türevlerinin bakterisid ve fungusid karakterde olduklarına işaret edilmiştir. ⁽⁶¹⁾

J.J. Kabara ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; daha önce hipolipidemik aktivite için test edilen bazı imidazol türevleri, mikroorganizmaları inhibisyon için de teste tabi tutulmuş ve hipolipidemik ve antimikrobiyal etkiler arasında önemli bir yapı-aktivite ilişkisi bulunmamıştır. Bununla beraber 1-N-dodesil imidazol'un en aktif lipid düşüren ajan olduğu, aynı zamanda en güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olduğu saptanmıştır. ⁽⁶²⁾

H. Bader ve arkadaşları, 2,4,5-trisübstitüe imidazollerin 2H-azirinlerden veya vinilazidler ve nitrillerden asid-katalizli oluşumunu çalışmışlardır. ⁽⁶³⁾



2,3-Difenil-2H-azirin

Fenilvinilazid

Şekil 10. 2,4,5-Trisübstitüe imidazollerin nitrillerden sentezi

İmidazol türevlerinin gastrik sekresyon üzerine etkisi S.S. Sanders ve arkadaşları ⁽⁶⁴⁾ ile Y. Goto ve grubu ⁽⁶⁵⁾ tarafından yapılan iki ayrı çalışmada incelenmiş ve H^+ sekresyonunu inhibe ettikleri bulunmuştur.

R.G.G. Anderson ve arkadaşları , insan lökositlerinden histamin açığa çıkarılmasına aracılık eden (Ig E'ye neden olan) antijeni inhibe eden ve trakeal düz kasların kasılmasını inhibe eden (bronşiyal düz kasları gevşeten) imidazolinlerin astma gibi allerjik hastalıkların tedavisinde terapötik önemi olabileceğini vurgulamıştır. ⁽⁶⁶⁾

Y. Ito ve arkadaşı değişik N-nonsübstitüe ve N-sübstitüe imidazollerin akrilonitril ve 2-siyanopiridin gibi nitrillerle uğradığı fotokimyasal reaksiyonları araştırmışlardır. ⁽⁶⁷⁾

V.G. Kirilicheva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2,4,5-triaril imidazol türevlerinin IR spektral verileri karşılaştırılmıştır. ⁽⁶⁸⁾

K.N. Mehrotra ve B.P. Giri, benzil ve benzilamin (PhCH_2NH_2) kullanarak 1-benzil-2,4,5-trifenil imidazol elde etmişlerdir. ⁽⁶⁹⁾

L. Citerio ve arkadaşları bazı imidazol türevlerinin $^1\text{H-NMR}$ analizlerini ve kütle spektral verilerini rapor etmişlerdir. ⁽⁷⁰⁾

I.V. Komissarov ve arkadaşları 4,5-difenil imidazol ve 1-benzil-4,5-difenil imidazol türevi 6 imidazol bileşiğinin spazmolitik aktiviteleri ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. ⁽⁷¹⁾

A. Koskinen tarafından sübstitüe imidazollerin ^{13}C kimyasal kaymalarını değerlendirmek üzere basit bir denklemin kullanıldığı bir çalışma yapılmıştır. ⁽⁷²⁾

E.P. Sanaeva ve arkadaşı tarafından 1-metil-2,4,5-tri(sübstitüe)aril imidazoller, %26-78.6 verimle, karşılık gelen 1H-imidazol bileşiğinin sulu KOH içeren aseton (Me_2CO) içindeki Me_2SO_4 ile metilasyonu suretiyle hazırlanmıştır. ⁽⁷³⁾

J. Tsuji ve arkadaşları, benzilamin (PhCH_2NH_2)'in karbontetraklorür ile demir ve bakır tuzlarıyla katalize edilen reaksiyonu sonucu yüksek verimle 1-benzil-2,4,5-trifenil imidazol'ü elde etmişlerdir. ⁽⁷⁴⁾

A.A. Al-Badr, biyolojik olarak aktif bazı imidazollerin ¹³C NMR spektroskopisi üzerinde çalışmıştır. ⁽⁷⁵⁾

P. Workman tarafından nitroimidazollerin antikanser ilaçlar olarak kullanımı üzerine çalışmalar yapılmıştır. ^(76, 77)

H. Shibata ve arkadaşlarının sübstitüe imidazoller üzerinde yaptığı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere ve mayalara karşı in vitro antimikrobiyal çalışmalar şunu göstermiştir ki; imidazol halkası üzerindeki 1. ve 2. konumlardaki sübstitüentler (özellikle 1. konum sübstitüentleri) aktiviteyi oldukça etkilemektedir. Halkaya 3. konum sübstitüentinin girişi özellikle mayalara karşı azalan aktiviteyle sonuçlanmaktadır. ⁽⁷⁸⁾

W.L. Collibee ve arkadaşı, benzil monohidrazonların siklodehidrasyona uğrayarak karşılık gelen imidazollerini verdiğini rapor etmişlerdir. ⁽⁷⁹⁾

J. Meng ve T. Matsuura, 1-metil-2,4,5-trifenil imidazol'ün ışığa duyarlı oksijenasyonu üzerinde çalışmışlardır. ⁽⁸⁰⁾

A.H. Thomas tarafından önemli antifungal ilaçlardan N-sübstitüe imidazollerin antimikotik aktivitesi için mekanizmalar önerilmiştir. ⁽⁸¹⁾

R.M. Claramunt ve arkadaşları tarafından N-benzil, N-difenilmetil ve N-trifenilmetil imidazollerin faz-transfer katalizörleri ile sentezleri çalışılmıştır. ⁽⁸²⁾

W.L. Collibee ve J.P. Anselme devam eden başka bir çalışmalarında benzil N-alkilmonohidrazonların siklizasyonu ile 4,5-difenil imidazollerini elde etmişlerdir. ⁽⁸³⁾

A.C. Jambut-Absil ve arkadaşları imidazolden türeyen ilaçların potansiyel anti-tiroid aktiviteli bileşikler olabileceğini öne sürmüşlerdir. ⁽⁸⁴⁾

İ. Işıkdag ve arkadaşları tarafından bazı 2-sübstitüe-4,5-difenil imidazol türevlerinin antihelmentik etkileri Tubifex'ler üzerinde denenmiş ve ortaya çıkan etki değerlerinden nicel yapı-etki çalışmalarında yararlanılmıştır. ⁽⁸⁵⁾

T. Hamazaki ve arkadaşları tarafından analjezik-antiinflamatuvar ajanlar olarak imidazol-karboksamid türevleri hazırlanmıştır. ⁽⁸⁶⁾

C. Yoshida ve arkadaşları 4,5-diaril, 1-alkil ve 2-karbonil imidazol türevlerini analjezik ve antiinflamatuvar bileşikler olarak hazırlamış ve prostaglandin biyosentezinin in vitro inhibisyon derecelerini karşılaştırmışlardır. ⁽⁸⁷⁾

Ü. Uçucu ve arkadaşları, 4,5-di ve 2,4,5-trisüstitüe imidazollerin antihelmentik aktivitesini Tubifex solucanı kullanarak saptamış ve yapı-etki ilişkilerini tartışmışlardır. ⁽⁸⁸⁾

İ. Işıkdag ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada bazı 4,5-di ve 2,4,5-trisüstitüe imidazol türevleri literatürde kayıtlı olan metodlarla sentez edilmiştir. ⁽⁸⁹⁾

D.M. Bailey ve arkadaşı tarafından 4,5-diaril-1H-imidazol-1-asetamidler, antiaritmik ajanlar olarak hazırlanmış ve incelenmişlerdir. ⁽⁹⁰⁾

J. Nagy ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği N-heterosikliklerin fotokimyası çalışmasında, 2(4),5-dihidro-1,2,4-triazinlerin fotokimyasal redüksiyonu ve halka daralması ile karşılık gelen imidazollere dönüşümü incelenmiştir. Bu şekilde 2,4,5-trifenil imidazol sentez edilmiştir. ⁽⁹¹⁾

A.R. Katritzky ve arkadaşları diarilimidazollerini, 1-(benzotriazol-1-il)-N-trifenilfosforilidenmetilamin'in primer aminlerle reaksiyonu ve oluşan ara ürünün α -diaril ketonlarla muamelesi sonucu yüksek verimle hazırlamışlardır. ⁽⁹²⁾

N.V. Harris ve arkadaşı, 2-(4,5-difenil-2-imidazolil)-1,3-dioksan'ları antiaterosikle -rotikler olarak incelemiştir. Bu genel formüle uyan 2-(5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-il)-4,5-difenil imidazol'un ACAT (açıl CoA=kolesterol-O-açıl transferaz)'ı inhibe ederek, in vitro testlerde kolesterol düzeyini düşürdüğü tespit edilmiştir. ⁽⁹³⁾

A.W. Bridge ve arkadaşları bazı 2-sübstitüe-4,5-difenil imidazollerin besinlere karıştırılarak sıçanlara verildiğinde plazma kolesterolünü %26-74 inhibe ettiğini göstermiştir. ⁽⁹⁴⁾

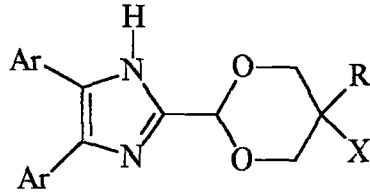
Y. Yoshikawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4-benzofuran-5-benzofuran-2-aril (veya alkil, halojen, SH) gibi trisübstitüe imidazollerin analjezik ve antiinflamatuvar oldukları tespit edilmiştir. ⁽⁹⁵⁾

Yine Y. Yoshikawa ve arkadaşları benzotiyenilimidazol türevlerinin analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik aktiviteleri olduğunu saptamıştır. ⁽⁹⁶⁾

A.A. Bakibaeve ve arkadaşları tarafından benzoin ve benzil'den siklizasyon suretiyle 4,5-difenil ve 2,4,5-trifenil imidazoller elde edilmiştir. ⁽⁹⁷⁾

A.W. Bridge ve arkadaşları benzil, amonyum asetat ve trans-sinmaldehid'in kondensasyonu ile imidazol türevlerinden 4,5-difenil-2-(2-fenetiletıl)imidazol'ü elde etmişlerdir. ⁽⁹⁸⁾

N.V. Harris ve arkadaşlarının araştırmasında, ACAT inhibitörleri olarak kullanılan imidazolil dioksanlar hazırlanmıştır. ⁽⁹⁹⁾

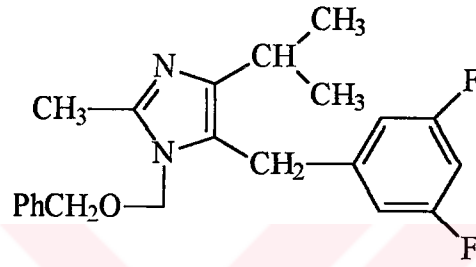


Şekil 11. 2-İmidazolil dioksan yapısı

B.V. Trzhtsinskaya ve arkadaşları imidazol-2-tiyon türevlerinin tüberkülostatik aktivitesini tespit etmişlerdir. ⁽¹⁰⁰⁾

M.J. Ashton ve arkadaşları tarafından, ACAT inhibitörü olarak hazırlanan 1-[(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyopentil]-3,5-dimetilpirazol'un tavşanlarda, etkili bir hipokolesterolemik ajan olduğu saptanmıştır. ⁽¹⁰¹⁾

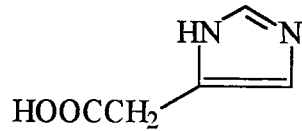
H. Sugimoto ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anti-HIV aktivitesi taşıyan imidazol türevleri saptamışlardır. Bu amaçla hazırlanan imidazolün HIV ile infekte edilmiş insan T hücrelerine karşı %50 inhibisyon sağladığı görülmüştür. Bundan dolayı sözü edilen bileşiğin AIDS gibi retrovirüs infeksiyonların tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmiştir. ⁽¹⁰²⁾



Şekil 12. 1-Benzoksi-2-metil-4-izopropil-5-(3,5-diflorofenilmetil)imidazol

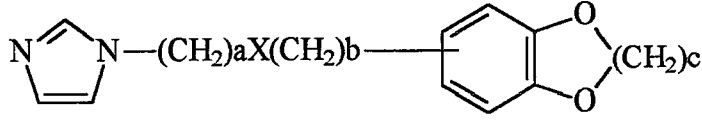
I. Lantos ve arkadaşları imidazol parçası içeren heterosiklikler için yeni bir sentetik yaklaşım açıklamışlardır. Buna göre oksimler, benzenkarboksimidoil klorürler ile reaksiyon verirler. Bu reaksiyon ile hafif yüksek ısıda oluşan amidinlerin asid ile muamelesi sonucu yüksek verimle imidazoller kazanılmıştır. ⁽¹⁰³⁾

H. Oomori'nin çalışmasında, aktif bileşen olarak imidazol veya türevlerini içeren allerji inhibitörleri dizayn edilmiştir. 5-Asetik asid imidazol, farelerde, Ig E oluşumu üzerine %34 inhibisyon göstermiştir. ⁽¹⁰⁴⁾



Şekil 13. 5-Asetik asid imidazol

J. Takashima ve arkadaşı antihipertansif, hipolipidemik ve hipoglisemik olarak test edilmek üzere N-sübstitüe imidazol türevlerini hazırlamışlardır.



a = 2-6

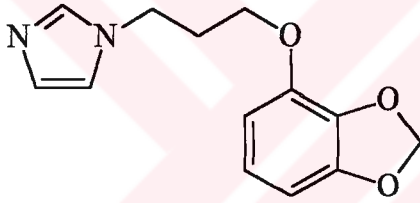
b = 0 veya 1

c = 1 veya 2

X = O veya NH v.s.

Şekil 14. N-Sübstitüe imidazol türevlerinin genel formülü

Bu genel formüle uyan 1-[(2,3-metilendioksifenil)oksi]propil imidazol bileşiğinin antihipertansif, hipolipidemik ve hipoglisemik aktivitesi tespit edilmiştir. ⁽¹⁰⁵⁾



Şekil 15. 1-[(2,3-Metilendioksifenil)oksi]propil imidazol

R.C. Vollinga ve arkadaşları tarafından histamin H₃ reseptör agonistleri ve antagonistleri olarak 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazol türevleri hazırlanmıştır. ⁽¹⁰⁶⁾

İ. Işıkdag ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tubifex solucanları üzerine inhibitör aktiviteye sahip 2,4,5-trisübstitüe imidazol türevlerinin nicel yapı-etki ilişkileri araştırılmıştır. Bu araştırmanın sonuçları, bileşiklerin reseptör ile etkileşiminde C₂ ve C₅ konumlarındaki grupların önemini ortaya koymaktadır. Reseptöre bağlanmada bu gruplara ait özellikle sterik ve hidrofobik faktörlerin önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır. ⁽¹⁰⁷⁾

D.J. Calderwood ve arkadaşları tarafından antiinflamatuvar ve antiallerjik etkili imidazol türevleri hazırlanmış ve bunların aynı zamanda analjezik ve antipiretik etkileri ile yararlı olabileceği kaydedilmiştir. ⁽¹⁰⁸⁾

Y. Yazan ve arkadaşlarının yaptığı bir formülasyon çalışmasında bazı tür nematodlara karşı kullanılmak üzere 2,4,5-trifenil-, 2,4,5-trianisil- ve 2,4,5-tritoluil-imidazol süspansiyonları hazırlanmıştır. ⁽¹⁰⁹⁾

J.D. Winkler ve arkadaşları, allerjik rinit, astım, hipotansiyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere bazı 4,5-difenil imidazol türevleri hazırlamışlardır. Bunlar mikrozomal CoA-IT aktivitesini inhibe etmiştir. ⁽¹¹⁰⁾



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler

3.1.1. Kimyasal Maddeler

Amonyak çözeltisi (%25'lik)	(Merck)
Amonyak çözeltisi (%25'lik analiz için)	(Carlo Erba)
Amonyum asetat	(Merck)
Amonyum nitrat	(Merck)
Asetaldehid	(Merck)
Asetik asid	(Merck)
Bakır II asetat	(Merck)
Benzaldehid	(Merck)
Benzilklorür	(Merck)
2-Bromobenzaldehid	(Merck)
3-Bromobenzaldehid	(Merck)
4-Bromobenzaldehid	(Merck)
4-(Dimetilamino)benzaldehyd	(Merck)
2,4-Dimetilbenzaldehyd	(Merck)
Dimetilsülfat	(Hannover)
Dimetilsülfoksit	(Merck)
Dimetilsülfoksit-d ₆	(Aldrich)
Etil alkol	(Yerli-Tekel)
Furfural	(Merck)
2-Hidroksibenzenaldehyd (Salisilaldehyd)	(Merck)
3-Hidroksibenzenaldehyd	(Merck)
4-Hidroksibenzenaldehyd	(Merck)
2-Klorobenzenaldehyd	(Fluka)
3-Klorobenzenaldehyd	(Fluka)
4-Klorobenzenaldehyd	(Fluka)
Kloroform	(Merck)

Metil alkol	(Carlo Erba, Merck)
2-Metilbenzaldehyd	(Merck)
3-Metilbenzaldehyd	(Merck)
4-Metilbenzaldehyd	(Merck)
3,4-Metildioksibenzaldehyd (Piperonal)	(Aldrich, Merck)
Metil vanilin	(Sentezlendi)
2-Metoksibenzaldehyd	(Merck)
3-Metoksibenzaldehyd	(Merck)
4-Metoksibenzaldehyd	(Merck)
2-Nitrobenzaldehyd	(Merck)
3-Nitrobenzaldehyd	(Merck)
4-Nitrobenzaldehyd	(Merck)
Potasyum bromür	(Merck)
Potasyum hidroksid	(Panreac)
Silikajel 60 GF ₂₅₄	(Merck)
Silikajel 60 G	(Merck)
Sodyum hidrür	(Merck)
Sodyum siyanür	(Merck)
Tetrahidrofuran	(Merck)
2,3,4-Trimetoksibenzaldehyd	(Aldrich)
Ürotropin	(Merck)
Vanilin	(Labor-Teknik, Merck)

3.1.2. Aletler

Erime Derecesi	: Stuart Scientific Melting Point Smpl
Isıtıcı-karıştırıcı	: Heidolph MR 3003, MK 318 Nüve
Rotavapor	: Heidolph VV 2000
Su banyosu	: Heidolph WB 2000
Ultraviyole Lambası	: Model UVGL-58 Mineralight®Lamp Multiband UV-254/366 nm

Ultraviyole ve Görünür Alan Spektrofotometresi : Shimadzu UV.-Vis. 160 A Spektrofotometre
İnfrared Spektrofotometresi : Shimadzu 435 IR Spektrofotometre
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi : Jeol JNM-EX 90A FT NMR Spektrometre
Kütle Spektrometresi : VG Platform Kütle Spektrometre
Elementel Analiz : Carlo Erba 1106 Elementel Analiz Aleti

3.2. Yöntemler

3.2.1. Trisüstitüe imidazol türevlerinin genel sentez yöntemi

YÖNTEM A:

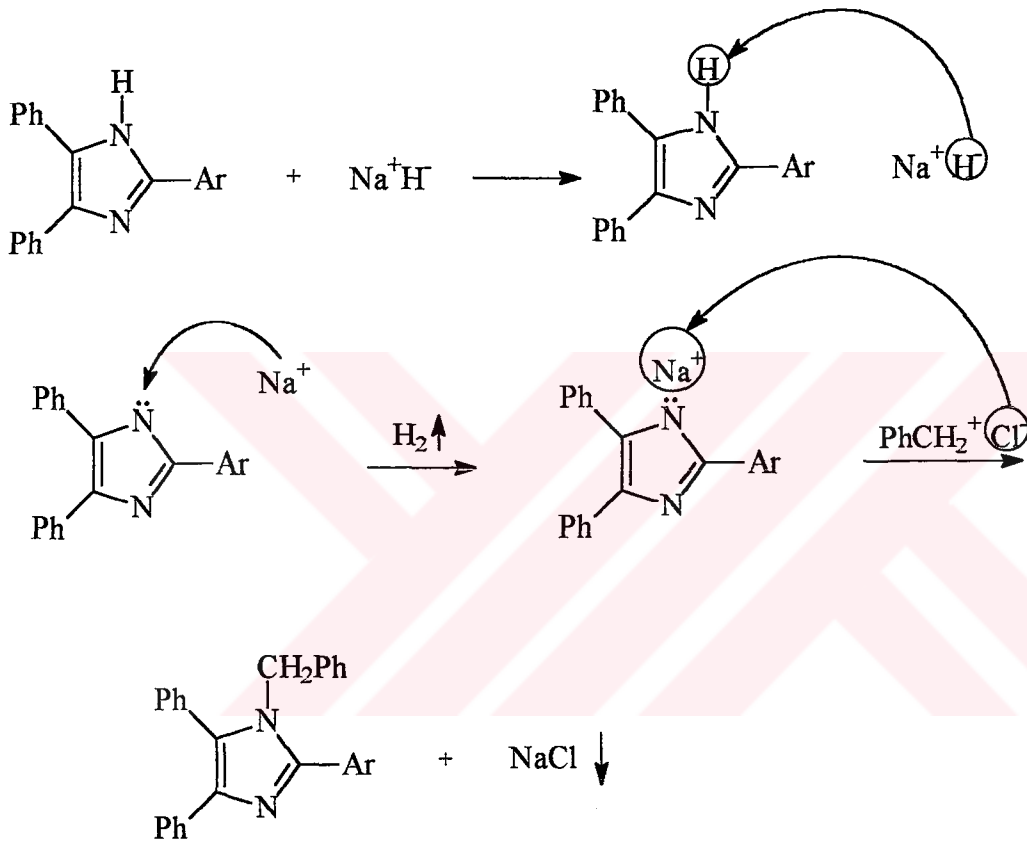
2,4,5-Trisüstitüe imidazol türevlerinin sentezlerine ait bu yöntemde, gerekli miktarda benzil ve süstitüe aldehid, amonyum asetat varlığında glasiyel asetik asid içinde 2-6 saat ısıtılıp karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon içeriği su-buz karışımı içine boşaltıldı ve amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi. ⁽¹⁹⁾

3.2.2. Benzilasyon çalışmalarına yönelik genel sentez yöntemi

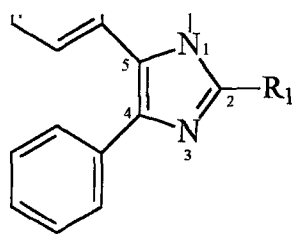
YÖNTEM B:

Hesaplı miktar 2,4,5-triaril imidazol bileşiği, oda sıcaklığında berrak çözelti oluncaya kadar THF ilavesi ile çözüldürüldü. NaH ilave edilerek 5-10 dakika karıştırıldı. H₂ çıkışı sağlandıktan sonra ortama eklenen PhCH₂Cl ile 3-45 saat ısıtılarak karıştırıldı. Balon içeriği rotavaporda THF'den kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. Aktif kömür ile EtOH'den kristallendirildi.

3.2.2.1. Reaksiyon Mekanizması

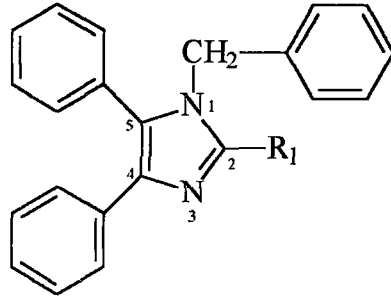


Şekil 16. 2,4,5-Trisubstitüe imidazol türevlerinin N-benzilasyon mekanizması



<i>No</i>	<i>R₁</i>	<i>E.D.(°C)</i> <i>Deneysel</i>	<i>E.D.(°C)</i> <i>Literatür</i>	<i>Verim</i> <i>(%)</i>
1	H	225-7	231 (140)	50
2	CH ₃	235-7	240 (141)	59
3	Ph	272	274 (2)	62
4	Ph-o-OH	209-12	209 (13)	64
5	Ph-m-OH	257-60	-	67
6	Ph-p-OH	257-60	256-8 (142)	71
7	Ph-o-OCH ₃	208-9	207.5-8.5 (143)	69
8	Ph-m-OCH ₃	264-5	- (144)	61
9	Ph-p-OCH ₃	229-30	224-30 (145)	63
10	Ph-o-NO ₂	230-2 dek.	230 (13)	68
11	Ph-m-NO ₂	321-2	309 (13)	60
12	Ph-p-NO ₂	240-43 dek.	240 (13)	62
13	Ph-p-N(CH ₃) ₂	249-51	248-50 (25)	89
14	Ph-3,4-(OCH ₂ O)	249-50 dek.	245 (25)	75
15	Ph-o-Cl	190	196-7 (143)	72
16	Ph-m-Cl	300	- (144)	68
17	Ph-p-Cl	267	258-9 (25)	63
18	Ph-o-CH ₃	250-2	252 (4)	74
19	Ph-m-CH ₃	307-8	300 civarı (4)	70
20	Ph-p-CH ₃	229-32	233 (4)	73
21	Ph-o-Br	205-6	205.5-6.5 (143)	69
22	Ph-m-Br	306	- (146)	65
23	Ph-p-Br	260-2	260-1 dek. (145)	68
24	2-Furil	237-9	239-40 (147)	70
25	Ph-m-OCH ₃ ,p-OH	249	243 (4)	65
26	Ph-m,p-(OCH ₃) ₂	207-12	219-20 (145)	63
27	Ph-o,p-(CH ₃) ₂	212-5	212-5 (89)	71
28	Ph-o,m,p-(OCH ₃) ₃	142-5	142-5 (148)	65

Tablo 1. 2,4,5-Trisüstitüe imidazol türevlerinin verim ve erime dereceleri



No	R_1	<i>E.D.(°C)</i> <i>Deneysel</i>	<i>E.D.(°C)</i> <i>Literatür</i>	<i>Verim</i> <i>(%)</i>
1	H	116	117-8 (27)	42
2	CH ₃	120	137-8 (27)	40
3	Ph	160-2	164 (44)	42
4	Ph-o-OH	147-8	-	41
5	Ph-m-OH	130	-	45
6	Ph-p-OH	134-5	-	43
7	Ph-o-OCH ₃	187-90	-	62
8	Ph-m-OCH ₃	128-9	-	42
9	Ph-p-OCH ₃	153-5	-	87
10	Ph-o-NO ₂	166-7	-	74
11	Ph-m-NO ₂	115-6	-	47
12	Ph-p-NO ₂	168-71	-	63
13	Ph-p-N(CH ₃) ₂	155-7	-	52
14	Ph-3,4-(OCH ₂ O)	148-50	-	82
15	Ph-o-Cl	144-7	-	48
16	Ph-m-Cl	152-4	-	54
17	Ph-p-Cl	162-6	-	49
18	Ph-o-CH ₃	123-5	124-5 (59)	53
19	Ph-m-CH ₃	135-7	-	47
20	Ph-p-CH ₃	163-6	162 (50)	92
21	Ph-o-Br	140-2	-	62
22	Ph-m-Br	155-7	-	87
23	Ph-p-Br	170-4	-	64
24	2-Furil	156-8	156-7 (8)	52
25	Ph-m-OCH ₃ ,p-OH	243-7	-	45
26	Ph-m,p-(OCH ₃) ₂	168	-	42
27	Ph-o,p-(CH ₃) ₂	160-3	-	72
28	Ph-o,m,p-(OCH ₃) ₃	132-4	-	65

Tablo 2. 1-Benzil-2-sübstitüe-4,5-difenil imidazol türevlerinin verim ve erime dereceleri

3.2.3. Fizikokimyasal Parametreler

3.2.3.1. Hidrofobik Parametreler

3.2.3.1.1. Partisyon Katsayısı

Partisyon katsayısı aktiviteye etki eden faktörlerden birisidir ve ilacın yağda çözünme eğiliminin bir ölçüsüdür.

Partisyon katsayısı additif karakterli 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 çözünmüş konsantrasyonlarının oranı olarak genel tanımı yapılır ve “P” ile gösterilir. Burada çözücü sistemi olarak bir yağ, bir de su fazı kullanılır. Bileşiğin yağ fazı içindeki niceliğinin, su fazındaki niceliğe oranı, biyolojik etki ile grafiğe geçirildiğinde bir parabol elde edilir. Partisyon katsayısının logaritması alındığında bu ilişki doğrusal hale gelir. ^(111, 112)

Partisyon katsayısı üzerine ilk çalışmaları Meyer ve Overton yapmışlardır. Bu çalışmalarda birçok basit organik bileşiğin narkotik aktivitesinin yağ/su partisyon katsayısı (P) ile paralel olduğu gösterilmiş, bu nedenle organik bileşiklerin biyolojik aktivitesini saptamak için yağdaki çözünürlükleri incelenmiştir. Overton ve Meyer’in yaptıkları çalışmalarda amaç, organik bileşiklerin yağlı sinir hücrelerine etkiyen karakteristikleri geliştirmektir. Bunun için model sistem olarak yağ/su sistemini seçmişlerdir. ⁽¹¹³⁾ Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda biyosistemle etkileşen model, lipofilik maddelere en iyi uyulan solvanın polar, hidrojen bağlı solvanlar olduğu saptanmıştır.

Oktanöl/su partisyon katsayısı kullanılarak birçok istatistiksel ilişki çalışmaları yapılmaktadır. Ancak bu sistemin tüm model organik bileşikler için ideal solvan sistemi olduğu kesin değildir. ⁽¹¹⁴⁾

Pratikte uygulanan partiyon katsayısı tayini çalışmalarında su fazı olarak pH'sı 7.4 civarında olan tampon çözeltiler, yağ fazı olarak da, biyolojik ortama en uygun sistem kabul edilen n-oktanol kullanılmaktadır. ^(115, 116)

Partiyon katsayıları ilaçların (özellikle zar geçirgenliğinin önde geldiği durumlarda) biyolojik etkinlikleri ve etki süreleri ile ilgilidir. Tiyopental'in yağda çözünürlüğü pentobarbital'den fazladır. Bu yüzden kan plazmasından hızla yok olur ve nötral yağ dokularına yerleşir. Onun için etki kısadır, kısa süreli genel anestezi olarak kullanılır. Ancak yağdaki çözünürlüğünün fazla olması nedeni ile vücutta depolandığı yerlerden atılımı uzun süreceğinden, kullanımından uzun süre sonra bile uyku verici özellik gösterir. ⁽¹¹¹⁾

Organik moleküller, partiyon katsayılarının logaritması ile orantılı olarak hücreler arası yollarına devam ederler. Hansch'a göre ^(117, 118), bir organik molekül, yapısal özelliklerine bağlı olarak, hücre dışındaki seyreltik çözeltiden hücre içine yavaşça geçer. Bu durumda biyolojik yanıt için şu denklem yazılabilir:

$$\frac{d(\text{yanıt})}{dt} = ACk_x$$

k_x = Denge değişmezi

A = Molekülün belli bir yöreye belirli bir zaman biriminde ulaşması için olasılık

C = Bileşiğin hücre dışı konsantrasyonu

Yapı-etki ilişkilerine uygulanabilecek herhangi bir model varsa A ve k_x deneysel ölçümlerle bulunabilir olmalıdır. A değeri için serbest enerjiye bağlı bir değişmez olan π seçilmiştir. π değeri ile log P arasında bir bağıntı vardır:

$$\pi = \log P_{\text{süstitüe}} - \log P_{\text{nonsüstitüe}}$$

log P değeri molekülün tümünün partiyon katsayısının logaritmasıdır. π ise molekülün tek bir parçasına ait bir değerdir. ⁽¹¹¹⁾ Negatif π değerinin süstitüentin ana

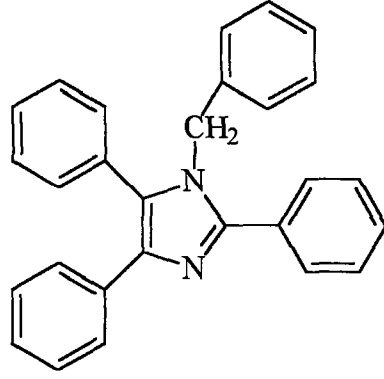
yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini azalttığı, pozitif π değerinin ise süstitüentin ana yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini arttırdığı bilinmektedir. Madde ile su arasında hidrojen bağı meydana geliyorsa, molekülde COOH ve OH gibi grupların birarada olması ile hidrojen bağı meydana geliyorsa log P değeri azalır. π değerleri katılımlı (additif) karakter gösterir. Molekülün parçalarına ait π değerlerinin toplamı molekülün log P'sini vermektedir. Bu özellikten hareketle bir seri bileşiğin tümünü deney yapmaksızın yalnız değerlerinden faydalanarak gerekli hesaplamalar yapılabilir, ancak burada yanyana bulunan iki grubun hesaplanması sırasında molekül içi hidrofobik bağ oluşumundan kaynaklanan etkileşimler, apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmada, teorik hesaplamalarda Rekker'in sayısal tablo değerleri kullanılmıştır.⁽¹¹⁹⁾ Teorik olarak log P değerlerinin hesaplanmasında bazı özel durumlara dikkat etmek gerekir:

- -OH, -O-, -COOH, -NH₂ gibi iki elektronegatif grup bir veya iki C atomu ile ayrıldığında düzeltme faktörü 0.861 ve 0.574 katılmalıdır.
- H atomu, -COOH, -COOR, -COR, -CONH₂ gibi elektronegatif gruplara bağlı olduğunda $f_H = 0.175$ yerine $f_H = 0.462$ kullanılmalıdır (Burada " f_H " Rekker'e göre hidrojen atomunun lipofilité değeridir.).
- Bifenil gibi konjuge veya benzofenon gibi kros konjuge aromatik halka sistemlerinde 0.28 değerindeki düzeltme faktörü katılmalıdır.
- Kondanse aromatik sistemlerde (naftalen gibi) herbir C atom çifti için 0.31 düzeltme faktörü kullanılır.

Düzeltilme faktörleri ve alifatik, aromatik f değerleri "magic constant" denilen ve $C_M = 0.28$ ile ifade edilen bir değerle açıklanabilmektedir.

Teorik log P hesabına örnek olarak 1-benzil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol verilmiştir.



$$\begin{aligned}
 \log P &= f_{\text{imidazolil}} - 3f_{\text{H}} + 2f_{\text{Ph}} + f_{\text{CH}_2} + f_{\text{Ph}} + f_{\text{Ph}} + 1 C_{\text{M}} \\
 &= -0.081 - (3 \times 0.182) + (2 \times 1.84) + 0.519 + 1.84 + 1.84 + 0.289 \\
 &= -0.081 - 0.546 + 3.68 + 0.519 + 1.84 + 1.84 + 0.289 \\
 &= -0.627 + 8.168 \\
 &= 7.541
 \end{aligned}$$

MOLEKÜL	log P
C ₆ H ₅	1.840
H	0.182
CH ₃	0.701
İmidazolil	-0.081
Fürl	1.016
OH (Ar)	-0.314
Br (Ar)	1.116
Cl (Ar)	0.924
N (Ar)	-0.929
NO ₂ (Ar)	-0.053
O (Ar)	-0.439

Tablo 3. Bazı süstitüentlerin log P değerleri ⁽¹¹⁹⁾

3.2.3.1.2. Parakor (Par)

Toksisite çalışmalarında ilk kez Mc Govan tarafından kullanılan ve hidrofobik bir parametre olan parakor, molekülün molar hacmi ile yüzeysel gerilimini ifade etmektedir. 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 parakor,

kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) çalışmalarında kullanılan bir parametre niteliğini kazanmıştır. ⁽¹²⁰⁾

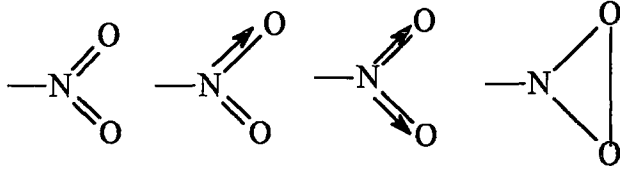
Bir molekülün parakor değeri, molekül hacmi ve yüzey gerilimi üzerinden yapılan bir takım deneyler sonucu bulunur. Bunun yanısıra Sugden, Mumford, Phillips, Vogel ve Quayle'a ait atomik ve yapısal değerleri içeren tablolar yardımıyla da teorik olarak hesaplanabilmektedir. ^(121, 122)

	<i>Sugden</i>	<i>Mumford ve Phillips</i>	<i>Vogel</i>	<i>Quayle</i>
CH ₂	39.0	40.0	40.0	40.0
C	4.8	9.2	8.6	9.0
H	17.1	15.4	15.7	15.5
O	20.0	20.0	19.8	-
O ₂ (ester)	60.0	60.0	54.8	-
N	12.5	17.5	-	14.5
S	48.2	50.0	49.1	-
F	25.7	25.5	-	-
Cl	54.3	55.0	55.2	-
Br	68.0	69.0	68.8	-
I	91.0	90.0	90.3	-
Tek bağ	-11.6	-9.5	-	-
Çift bağ	23.2	19.0	19.9	-
Üçlü bağ	46.6	38.0	40.6	-
Üç üyeli halka	16.7	12.5	-	-
Dört üyeli halka	11.6	6.0	-	-
Beş üyeli halka	8.5	3.0	-	-
Altı üyeli halka	6.1	0.8	-	-
Yedi üyeli halka	-	4.0	-	-

Tablo 4. Atomik ve yapısal sabiteler

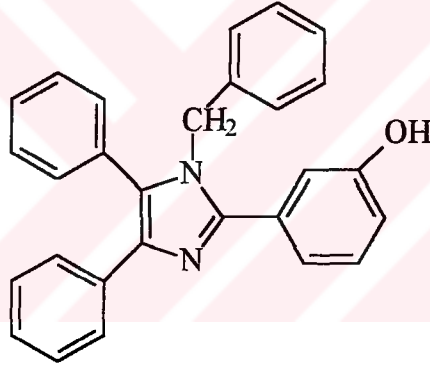
Teorik parakor hesaplamalarında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır:

- Zincir dallanmaları
- Etilenik ve karbonil bağlanmaları
- Tersiyer dallanmalar
- Semipolar bağlar



- Hidrojen köprüsü
- Halka kapanması
- Alkil benzenlerde pozisyon izomerisi
- Kritik sıcaklık, basınç, moleküler refraktivite ve viskozite gibi açıklamaların sabiteleri de bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki bileşiklerin parakor değerleri Mumford ve Phillips'in atomik ve yapısal sabitelerinden faydalanılarak hesaplanmıştır. Parakor değerinin hesaplanmasına ait bir örnek aşağıda gösterilmiştir.



$$\begin{aligned}
 \text{Par} &= (28 \times 9.2) + (22 \times 15.4) + (2 \times 17.5) + 20 + (4 \times 0.8) + 3.0 + [43 \times (-9.5)] + (14 \times 19) \\
 &= 257.6 + 338.8 + 35 + 20 + 3.2 + 3 + (-408.5) + 266 \\
 &= 515.1
 \end{aligned}$$

$$\log \text{Par} = 2.7118$$

3.2.3.1.3. Hidrofobik Sübstitüent Katsayısı (π)

P, partiyon katsayısı olarak tanınan değişmezdir. Belirli bir sıcaklıkta birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü sistemi arasında, bir bileşiğin çözünmüş

konsantrasyonlarının oranıdır. Bu değışmezin logaritması log P olarak verilir. Bu değer bir molekülün tümünün partiyon katsayısının logaritmasıdır. π ise molekülün bir grubuna özgü olan değerdir. ⁽¹¹¹⁾

π değeri katılımlı özellik gösterir. Bir molekülün parçalarına özgü olan π değeri toplamı o molekülün log P'sini verir. Bu nedenle bir seri bileşimin tümünü deneymeden yalnız π değerlerinden yararlanarak gerekli hesaplamaları yapmak mümkündür. Ancak π değerlerinin hesaplanmasında dikkatli olmak gerekir. Yan yana bulunan iki grubun hesaplanması sırasında, molekül içi hidrofobik bağ oluşumu ile etkileşimler, apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağ etkileşimleri dikkate alınmalıdır. ⁽¹¹¹⁾

π değeri hesaplamalarında tablo değerlerinden yararlanılmıştır. ⁽¹¹⁶⁾

GRUPLAR	π	GRUPLAR	π
Ph	1.96	o-N(CH ₃) ₂	0.18
2-Furil	1.22	m-N(CH ₃) ₂	0.18
o-CH ₃	0.56	p-N(CH ₃) ₂	0.18
m-CH ₃	0.56	o-NO ₂	-0.28
p-CH ₃	0.56	m-NO ₂	-0.28
o-OH	-0.67	p-NO ₂	-0.28
m-OH	-0.67	o-OCH ₃	-0.02
p-OH	-0.67	m-OCH ₃	-0.02
o-Cl	0.71	p-OCH ₃	-0.02
m-Cl	0.71	p-Cl	0.71

Tablo 5. Bazı süstituentlerin π değeri

Örnek: 1-benzil-2(4-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol

Bileşimin π değeri; ana yapı değeri 0 olduğu için 4-metilfenil'in π değerine eşittir.

$$\pi = 1.96 + 0.56$$

$$= 2.52$$

3.2.3.2. Sterik Parametreler

3.2.3.2.1. Molekül Ağırlığı (MW)

Örnek: $C_{28}H_{21}N_3O_2$

$$\begin{aligned} MW &= 336.28 + 21.17 + 42.02 + 32 \\ &= 431.47 \\ \log MW &= 2.6349 \end{aligned}$$

3.2.3.2.2. Moleküler Refraksiyon (Molar Kırılma, MR)

Bir ortama gelen ışının, gelme ve kırılma açılarının sinüslerinin oranına “kırılma indisi” denir. Bir sıvının belli bir dalga boyundaki ışın için kırılma indisi “n” ise, spesifik kırılma;

$$r = \frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{1}{d} \quad \text{bağıntısıyla gösterilir.}$$

d = Cismin kırılma indisinin ölçüldüğü temperatürdeki yoğunluğu

n = Kırılma indisi

Spesifik kırılmanın mol tartısı ile çarpımına “Molar Kırılma” denir. MR ile ifade edilen molar kırılma Lorentz-Lorentz denklemi ile açıklanabilir;

$$MR = \frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{MW}{d}$$

n = Kırılma indisi

d = Yoğunluk

MW = Molekül ağırlığı

Herhangi bir ortamın kırılma indisi, ışığın vakumdaki hızının ortamdaki hızına oranıdır. Bu "Refraktometre" denilen optik araçlarla ölçülür. Ancak bu yolla ölçülen kırılma indisi sabit değildir. Işığın dalga boyu azaldıkça kırılma indisi artar. Bu yüzden sonuçları karşılaştırabilmek için sabit frekanslı bir ışık kullanılır. Bu amaçla pratikte sodyum buharı lambasından yararlanır.

Molar kırılma (MR), 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. ⁽¹²³⁾ Bu sonuçlar kullanılarak herhangi bir grubun o moleküle katkısı hesaplanabilir ve buradan yola çıkarak da o bileşiğin biyolojik etkisi ile korelasyonunu kurmak mümkün olur.

MR'ın toplamsal ve yapısal özelliği şu şekilde formüle edilir:

$$MR = \sum nr + \Sigma l$$

r = Atomik kırılma

n = Atom sayısı

Σl = Yapıya ait değer

MR'ın London dispersiyon kuvvetleri ile olan ilişkisi şu denklemlerle ifade edilebilir:

$$E = \frac{-3\alpha_a\alpha_b}{2r^6} \cdot \frac{I_a I_b}{I_a + I_b} \quad MR = \frac{4\pi N\alpha}{3}$$

E = İki atom (a ve b atomları) arasındaki yaklaşımcı (cohesive) enerji

α = a ve b atomlarının polarizabiliteleri

r = a ve b atomları arasındaki uzaklık

I = İyonizasyon potansiyeli

N = Avagadro sayısı

$\pi = 3.14$

London dispersiyon veya apolar kuvvetleri; birbiri ile etkileşen moleküllerde geçici dipollerin değişimi sonucu ortaya çıkan kuvvetlerdir ve hep mevcuttur. İki apolar molekülün birbirini çekmesine dayanır.

Yapı-etki ilişkilerini geliştirmek amacıyla Agin ve arkadaşlarının ortaya çıkardıkları MR parametresi ⁽¹²⁴⁾, molar hacmin tam olarak düzeltilmiş formudur. ⁽¹²⁵⁾

<i>Bağ Şekli</i>	<i>Bağ Değerleri</i>	<i>Bağ Şekli</i>	<i>Bağ Değerleri</i>
C-H	1.676	C≡C	5.87
C-C	1.296	C≡N	4.82
C-N	1.57	N-H	1.76
C-S	4.61	N-N	1.99
C-O	1.54	N-O	2.43
C-Cl	6.51	N=N	4.12
C-Br	9.39	N=O	4.00
C-F	1.45	S-H	4.80
C-I	14.61	S-S	8.11
C=C	4.17	S-O	4.94
C=N	3.75	O-H (alkol)	1.66
C=S	11.91	O-H (asid)	1.80
C=O	3.32		

Tablo 6. Bazı bağların “Molar Refraksiyon” değerleri

Örnek: 1-benzil-2(2-metoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol

$$\begin{aligned}
 MR &= [24x(C-H)] + [16x(C-C)] + [13x(C=C)] + [4x(C-N)] + [1x(C=N)] + [2x(C-O)] \\
 &= (24x1.676) + (16x1.296) + (13x4.17) + (4x1.57) + (1x3.75) + (2x1.54) \\
 &= 40.224 + 20.736 + 54.21 + 6.28 + 3.75 + 3.08 \\
 &= 128.28
 \end{aligned}$$

$$\log MR = 2.1081$$

3.2.3.2.3. Moleküler Hacim (Mv)

Molar hacim, molekül tartısı ile spesifik hacmin (gram başına hacim) çarpımına eşittir.

$$\text{Molar hacim} = Mv = Vm = M / d \quad (d = \text{yoğunluk})$$

Molar hacim de toplamsal ve yapısal bir özelliktir, atomik hacimlerin toplamına eşittir. ⁽¹²⁶⁾

<i>Atom</i>	<i>Hacim (cm³)</i>
H	3.7
C	14.8
Cl	22.2
Br	27
I	37
N	15.6
-O-	7.4
=O	12.0
-S-	15.51

Tablo 7. Atomik hacim değerleri

Örnek: 1-benzil-4,5-difenil-1H-imidazol



$$MV = (22 \times 14.8) + (18 \times 3.7) + (2 \times 15.6)$$

$$= 325.6 + 66.6 + 31.2$$

$$= 423.4$$

$$\log MV = 2.6267$$

3.2.3.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI)

Biyolojik sistem aktivasyonunda kimyasal yapı-etki etkileşiminde rol oynayan klasik termodinamik faktörlerin yanı sıra moleküllerin topolojik özelliklerinin de önemli olduğu ortaya konulmuştur. ^(127, 128) İlaçların etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yeni bir boyut kazandıran ve moleküler yapının rölatif bir ölçütü olarak açıklanan topolojik parametreler,

reseptör yapısı söz konusu olmadığı durumlarda, reseptör tarafından tanınmayı ya da reseptöre bağlanmayı karakterize etmek amacıyla kullanılmaktadır. ⁽¹²⁹⁾

Moleküler konnektivite indeksi, topolojik bir parametre olup Randic ⁽¹³⁰⁾ tarafından çeşitli aşamalarla açıklanmış, Kier ve Hall ⁽¹³¹⁾ tarafından da teorisi geliştirilerek Medisinal Kimya araştırmalarında çeşitli moleküler yapılara ve biyolojik aktivitelere uygulanmıştır. ^(132, 133) Bu parametre moleküler yapının büyüklüğü, biçimi, bağ tipleri, doymamışlığı, siklizasyonu, dallanması ve hetero element içeriği ile açıklanmaktadır. ^(134, 135)

Randic'in ilk geliştirdiği parametre, esas olarak molekülün dallanma özelliklerini ilgilendiren molekül dallanma indeksi idi. Bu indeksin, homolog serilerde belli fiziksel özelliklerle (kaynama derecesi, yüzey alanı gibi) önemli istatistiksel ilişkiler göstermesi üzerine, bu fiziksel özelliklerle yakın ilişkisi olan biyolojik özelliklerin de bu parametre ile ilişkisi olup olmadığını düşündürmüştür. Çok önemli olduğu düşüncesinden hareketle bu konudaki çalışmaların sayısı artmış, ayrıca kolay hesaplanabilir bir parametre olması da konuyu cazip hale getirmiştir. ⁽¹³³⁾

Moleküler konnektivite indeksi (X), Kier ve Hall'ın heteroatom içeriği göz önüne alınarak ortaya koydukları modifiye yöntem ile MCI alogaritması olarak hesaplanmıştır. ^(136, 137)

Buna göre moleküler iskelet, hidrojen atomları ihmal edilmek üzere ele alınabilir. Her bir karbon atomu, komşu karbonlara bağlanma sayısına göre 1, 2, 3, 4 ($\delta_i\delta_j$) 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 valans konnektivite indeksi ($^1X^v$) elde edilir. Bu hesaplar aşağıdaki formül ile gösterilebilir:

$$X = \sum_{k=1}^N C_k = \sum_k \frac{1}{(\sqrt{\delta_i \times \delta_j})^k}$$

X = Konnektivite indeksi

δ_i = Molekül iskeletindeki herbir köşeyi (atomu) ve bunun diğer köşelerle bağlantısının sayısal değeri

N = Bağ (yani iskeletteki kenar) sayısı

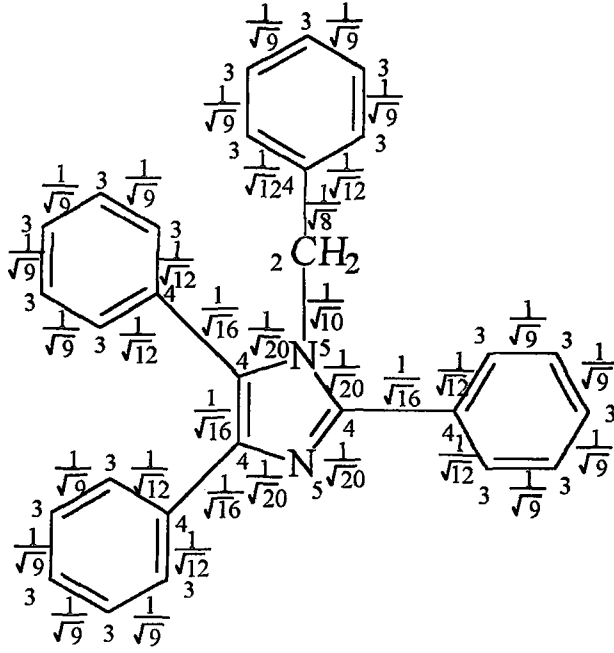
C_k = Bağlantıların toplamı

Heteroatomlar için alınması gereken değerler (δ^v) Kier ve Hall tarafından tablolar halinde verilmiştir. ^(136, 131)

<i>Atom</i>	δ	<i>Atom</i>	δ
-NH ₂	3	-OH	5
-NH	4	-O-	6
>N-	5	-C=O	6
-C \equiv N	5	Furan O	6
-C=NH	4	O=N-O	6
Piridin N	5	H ₂ O	4
Nitro N	6	H ₃ O ⁺	3
NH ₃	2	F	7
NH ₄ ⁺	1	Cl	0.690
>N<	6	Br	0.254
=NH ₂	3	I	0.085

Tablo 8. Heteroatomlar için valans delta değerleri

Örnek: 1-benzil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol



$$\begin{aligned}
 {}^1X_v &= 1 \cdot \frac{1}{\sqrt{8}} + 16 \cdot \frac{1}{\sqrt{9}} + 1 \cdot \frac{1}{\sqrt{10}} + 8 \cdot \frac{1}{\sqrt{12}} + 4 \cdot \frac{1}{\sqrt{16}} + 4 \cdot \frac{1}{\sqrt{20}} \\
 &= 0.3535 + 5.3333 + 0.3162 + 2.3094 + 1 + 0.8944 \\
 &= 10.2068
 \end{aligned}$$

$$\log \text{MCI} = 1.0088$$

3.2.3.3. Elektronik Parametre

3.2.3.3.1. Elektronik Sübstitüent Katsayısı (σ)

σ değişmezi bir elektronik parametredir. Hammett'in çalışmalarından yararlanılarak bir çok sübstitüent değişmezi bulunmuştur. Bunlar özel, elektronik ve bazen de sterik etkenleri açıklarlar. ⁽¹¹¹⁾

Reaksiyon merkezleri ile diğer sübstitüentlerin doğrudan etkileşimleri için σ^- ve σ^+ değişmezi 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 sübstitüentler için σ_m ve σ_p değişmezleri kullanılır. ⁽¹¹¹⁾

Alifatik seride rezonans ve sterik etkileri, Taft'ın σ^* değışmezi ile incelemek mümkündür. Yine Taft tarafından ortaya atılan σ_1 , E_s ve σ_R değışmezleri, polar, sterik ve rezonans etkilerinin ayrılmasını sağlar. E_s basit organik moleküller için çözeltilerde saptandığında, bulunan değerlerin enzimatik reaksiyonlar ile çok iyi korele olduğu bilinmektedir. ⁽¹¹¹⁾

σ değeri konu ile ilgili tablolardan alınmıştır. ⁽¹¹¹⁾

<i>Gruplar</i>	σ	<i>Gruplar</i>	σ
Ph	-0.01	p-N(CH ₃) ₂	-0.83
o-OH	-0.37	Ph-3,4-(OCH ₂ O)	-0.17
m-OH	0.12	o-Cl	0.23
p-OH	-0.37	m-Cl	0.37
o-OCH ₃	-0.27	p-Cl	0.23
m-OCH ₃	0.12	o-CH ₃	-0.17
p-OCH ₃	-0.27	m-CH ₃	-0.07
o-NO ₂	0.78	p-CH ₃	-0.17
m-NO ₂	0.71	o-Br	0.23
p-NO ₂	0.78	m-Br	0.39
o-N(CH ₃) ₂	-0.83	p-Br	0.23
m-N(CH ₃) ₂	-0.15	2-Furil	-0.044

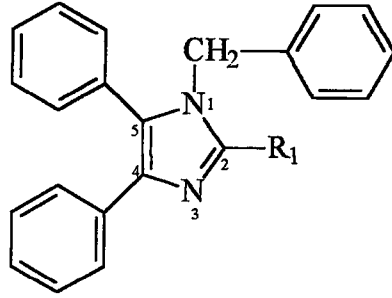
Tablo 9. Bazı süstituentlerin σ değeri

Örnek: 1-benzil-2(3-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol

Bileşğin σ değeri; ana yapı değeri 0 olduğu için 3-metilfenil'in σ değerine eşittir.

$$\sigma = -0.01 + (-0.07)$$

$$= -0.08$$



No	R_1	Hidrofobik Parametreler				Sterik Parametreler				Elektr. Para.
		$\log P$	$\log Par$	π	$R_M(ort)$	$\log MW$	$\log MR$	$\log MV$	$\log MCI$	σ
1	H	5.883	2.6310	0	0.3657	2.4918	1.9887	2.6267	0.9055	0
2	CH ₃	6.402	2.6206	0	0.4153	2.5110	2.0090	2.6489	0.9317	0
3	Ph	7.541	2.7029	1.96	-0.1066	2.5871	2.0858	2.7218	1.0088	-0.01
4	Ph-o-OH	7.045	2.7118	1.29	-0.1674	2.6047	2.0912	2.7278	1.0148	-0.38
5	Ph-m-OH	7.045	2.7118	1.29	-0.2037	2.6047	2.0912	2.7278	1.0145	0.11
6	Ph-p-OH	7.045	2.7118	1.29	0.0286	2.6047	2.0912	2.7278	1.0145	-0.38
7	Ph-o-OCH ₃	7.564	2.7214	1.94	0.1236	2.6196	2.1081	2.7455	1.0308	-0.28
8	Ph-m-OCH ₃	7.564	2.7214	1.94	-0.0121	2.6196	2.1081	2.7455	1.0305	0.11
9	Ph-p-OCH ₃	7.564	2.7214	1.94	0.0554	2.6196	2.1081	2.7455	1.0305	-0.28
10	Ph-o-NO ₂	7.306	2.7452	1.68	0.0719	2.6349	2.1077	2.7468	1.0277	0.77
11	Ph-m-NO ₂	7.306	2.7452	1.68	-0.1442	2.6349	2.1077	2.7468	1.0275	0.70
12	Ph-p-NO ₂	7.306	2.7452	1.68	-0.2211	2.6349	2.1077	2.7468	1.0275	0.77
13	Ph-p-N(CH ₃) ₂	7.555	2.7335	2.14	0.2257	2.6330	2.1301	2.7713	1.0505	-0.84
14	Ph-3,4-(OCH ₂ O)	6.818	2.7149	1.91	-0.0448	2.6339	2.1072	2.7455	1.0379	-0.17
15	Ph-o-Cl	8.283	2.7357	2.67	-0.1337	2.6242	2.1027	2.7367	1.0304	0.22
16	Ph-m-Cl	8.283	2.7357	2.67	-0.2969	2.6242	2.1027	2.7367	1.0301	0.36
17	Ph-p-Cl	8.283	2.7357	2.67	-0.2832	2.6242	2.1027	2.7367	1.0301	0.22
18	Ph-o-CH ₃	8.060	2.7127	2.52	-0.0818	2.6026	2.1020	2.7397	1.0262	-0.18
19	Ph-m-CH ₃	8.060	2.7127	2.52	-0.1717	2.6026	2.1020	2.7397	1.0260	-0.08
20	Ph-p-CH ₃	8.060	2.7127	2.52	-0.1378	2.6026	2.1020	2.7397	1.0260	-0.18
21	Ph-o-Br	8.475	2.7467	2.82	-0.1149	2.6678	2.1124	2.7405	1.0459	0.22
22	Ph-m-Br	8.475	2.7467	2.82	-0.3132	2.6678	2.1124	2.7405	1.0456	0.38
23	Ph-p-Br	8.475	2.7467	2.82	-0.3154	2.6678	2.1124	2.7405	1.0456	0.22
24	2-Furil	6.717	2.6790	1.22	0.6518	2.5756	2.0599	2.6967	0.9863	-0.044
25	Ph-m-OCH ₃ ,p-OH	7.068	2.7300	1.27	0.9214	2.6359	2.1132	2.7512	1.0362	-0.26
26	Ph-m,p-(OCH ₃) ₂	7.587	2.7392	1.92	0.2127	2.6498	2.1294	2.7680	1.0514	-0.16
27	Ph-o,p-(CH ₃) ₂	8.579	2.7223	3.08	-0.0530	2.6175	2.1177	2.7569	1.0427	-0.35
28	Ph-o,m,p-(OCH ₃) ₃	7.610	2.7563	1.90	0.2950	2.6781	2.1496	2.7894	1.0716	-0.43

Tablo 10. Sentez edilen bileşiklere ait fizikokimyasal parametre değerleri

3.2.4. Toksikolojik ve Farmakolojik Çalışmalar

3.2.4.1. Akut Letal Toksikite (LD₅₀) Testi

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklere fareler üzerinde akut letal toksisite testi uygulanmıştır. Kullanılan metod Lorke ⁽¹³⁸⁾ tarafından yapılan testin aynısıdır. ⁽¹³⁹⁾ Seçilen bileşikler 100 mg/kg (i.p.) dozlarda farelere verilmiş ve deney sonucu elde edilen LD₅₀ değerlerinden, bileşiklerin düşük toksisiteye sahip oldukları gözlenmiştir.

3.2.4.2. Analjezik Etki Testi

3.2.4.2.1. Deneyde Kullanılan Materyel ve Yöntem

3.2.4.2.1.1. Deney Hayvanları

Her iki cinsten albino fareler (23-36 g) deneylerde kullanılmıştır.

3.2.4.2.1.2. Kimyasal Maddeler

Sentezlenen 28 türev test maddesi olarak ve bu maddeleri çözmek için de DMSO (Merck) solvan olarak kullanılmıştır. Standart madde olarak opioid agonist morfin (10 mg/kg, i.p.) ve spesifik opioid reseptör antagonisti olan nalokson.HCl (5 mg/kg, i.p.) kullanılmıştır. Test maddelerinin tümü 100 mg/kg i.p. dozunda deney hayvanlarına uygulanmıştır.

3.2.4.2.1.3. Yöntem

Daha önce bildirilen yöntemlere uygun olarak deney hayvanlarına mekanik (kuyruk kıstırma) ve termal (52.5 °C sıcak su) aljezik uyarı varlığında test maddelerinin etkisi araştırılmıştır. ^(149, 150, 151) Deneysel uygulamalarda tüm deney hayvanlarına 0.1 ml hacminde enjeksiyonlar uygulanmıştır. Deneklere önce, test maddesi çözücüsü olarak kullanılan DMSO (0.1 ml i.p.) verilmiş, 5 saniyeden daha geç yanıt veren deney hayvanları deneylere

dahil edilmemiştir. Tüm ölçümler, test maddesi enjeksiyonundan 30 dakika sonra yapılmıştır. Nalokson ve morfin uygulaması arasında ise 15 dakika süre bırakılmıştır. Mekanik aljezik uyarıcı olarak damar klempinin kuyruk ortasına uygulanmış, termal aljezik amaçla da sıcak su kaynağı olarak termostatlı su banyosu (Heto, Allerod, Danimarka) kullanılmıştır ve kuyruğun distal 3 cm'lik kısmı suya daldırılarak yanıtlar bir kronometre ile ölçülmüştür. Yanıt olarak ölçümlere esas alınmak üzere kuyruk kaçırma hareketi gözlenmiş ve maksimum ölçüm süresi (cutoff time) 15 saniye ile sınırlı tutulmuştur. Başlangıçta tüm gruplarda deney sayısı 3 olarak tutulmuş, etkili bulunan türevler ile deneyler tekrar edilerek denek sayısı toplam 6 olacak şekilde veriler alınmış ve istatistiksel hesaplamalara dahil edilmiştir. Bilindiği gibi artık günümüzde in vivo deneylerde, olabilecek en az sayıda deney hayvanı kullanılması önerilmekte ve gerekli olmadıkça deney hayvanı sayısının artırılmaması istenilmektedir. ⁽¹⁵²⁾

3.2.4.2.1.4. İstatistiksel Hesaplamalar

Deneysel ölçümler aşağıdaki formüle göre yüzdeye (maksimal olası etki=%MPE) çevrilmiş ve tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır.

$$\% \text{ Analjezi} = \% \text{ MPE} = \frac{[(\text{postdrug latency}) - (\text{predrug latency})]}{(\text{cutoff time} - \text{predrug latency})} \times 100$$

Gruplararası anlamlılık ölçümü için Tukey's HSD çoklu karşılaştırma testi yapılmış ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel hesaplamalar Minitab istatistik paket programı (version 11.12) kullanılarak yapılmıştır.

3.2.4.2.2. Bulgular

28 İmidazol türeviyle yapılan analjezi çalışmalarında, termal aljezik uyarılara karşı 3, 6 ve 20, 22 nolu bileşiklerde yapı-etki ilişkisini çağrıştıran etki profili gözlenmesine rağmen, bu türevlerin hiçbirisinde anlamlı düzeyde bir analjezik etkiye rastlanmamıştır (Tablo 11 ve Şekil 17). Mekanik aljezik uyarı varlığında 7 ve 13 nolu türevlerde yapıya bağlı olarak aşama aşama gidildiğinde değişen bir analjezik etki gözlenmiştir. Bu grupta 10 nolu bileşiğin istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 12 ve Şekil 18).

4 ve 25 Nolu türevlerin de analjezik etkileri yüzde 40 ve 35 olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışlardır.

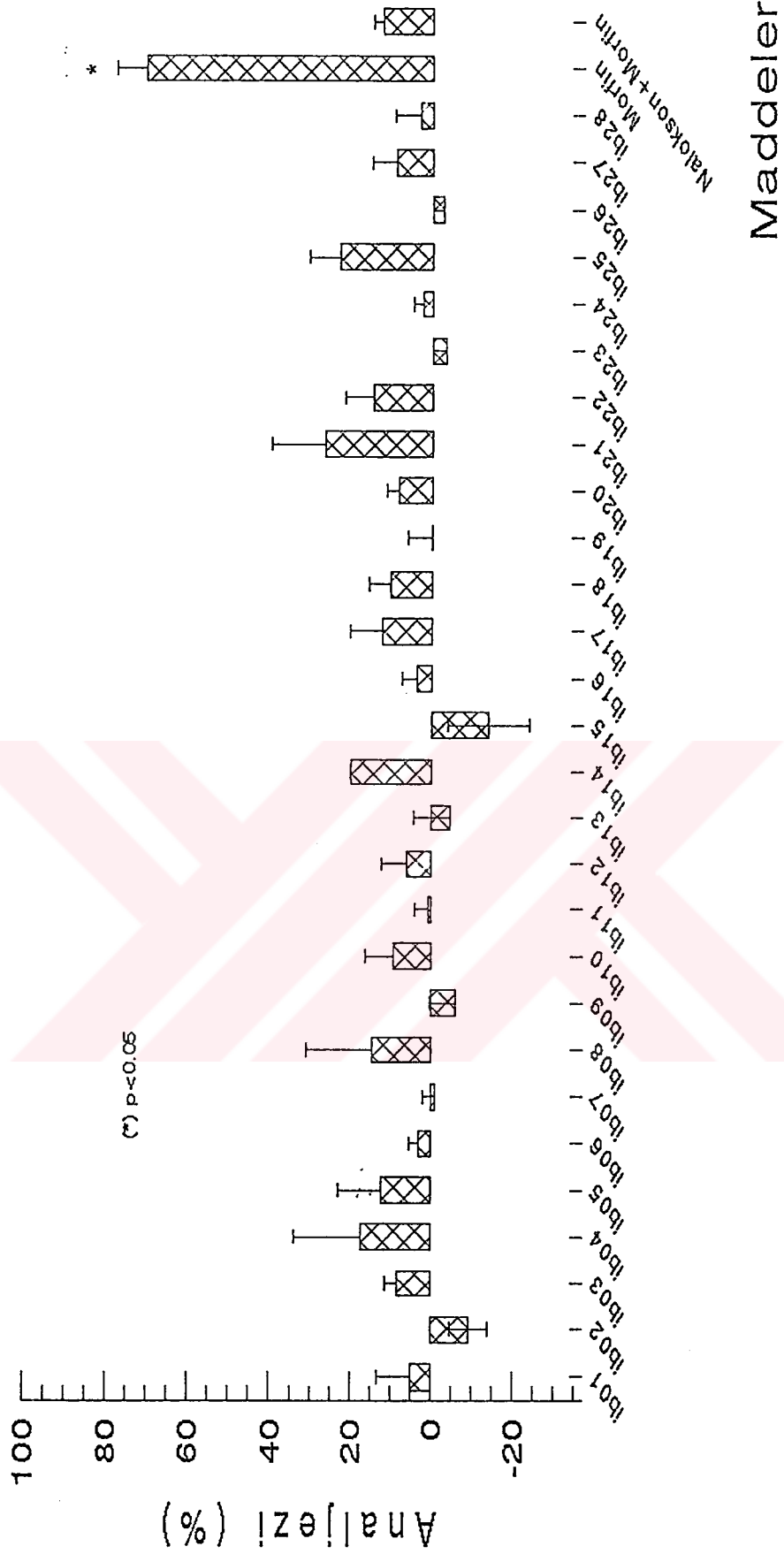
Ayrıca, 2 nolu bileşiğin verildiği grup üzerinde ölçüm yapılacağı sırada, deney hayvanlarının biri hariç tümünün ilk yarım saat sonunda uyumaya başladıkları görülmüştür. Uyku esnasında test edilen pinna (kulak kepçesi) reflekslerinin kaybolduğu, fakat kornea refleksinin kaybolmadığı gözlenmiştir. Ayrıca ekstremitelerde zaman zaman istemsiz hareketler gözlenmiştir. Uyku nedeniyle mekanik aljezik uyarıya karşı herhangi ölçüm yapılamamış, termal aljezik uyarılara karşı yapılan ölçümlerde ise, uykuya rağmen yanıt alındığı görülmüştür. Dolayısıyla mekanik aljezik uyarı varlığında yapılan ölçümlerde 2 nolu bileşiğin yanıtları yer almamış ve değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

<i>Madde Adı</i>	<i>N</i>	<i>Ortalama</i>	<i>Standart Hata (S.E.M.)</i>
1	3	5.02	8.3
2	3	-9.38	4.58
3	3	8.31	2.99
4	6	17.23	16.8
5	3	12.19	10.6
6	3	2.93	2.46
7	3	-0.99	2.98
8	3	14.55	16.2
9	6	-6.06	6.35
10	6	9.21	7.05
11	6	0.79	3.24
12	6	6.09	6.19
13	3	-4.84	8.97
14	3	19.76	0.534
15	3	-13.89	10.0
16	3	3.57	3.57
17	3	12.10	8.30
18	3	10.32	5.20
19	6	-0.03	5.92
20	3	8.26	3.05
21	3	26.41	13.3
22	3	14.70	6.82
23	3	-3.51	3.62
24	3	2.38	2.38
25	6	22.74	7.75
26	3	-2.56	2.56
27	3	8.83	6.16
28	3	3.02	6.15
Morfin	5	70.20	17.4
Nalokson+Morfin	5	12.40	2.255

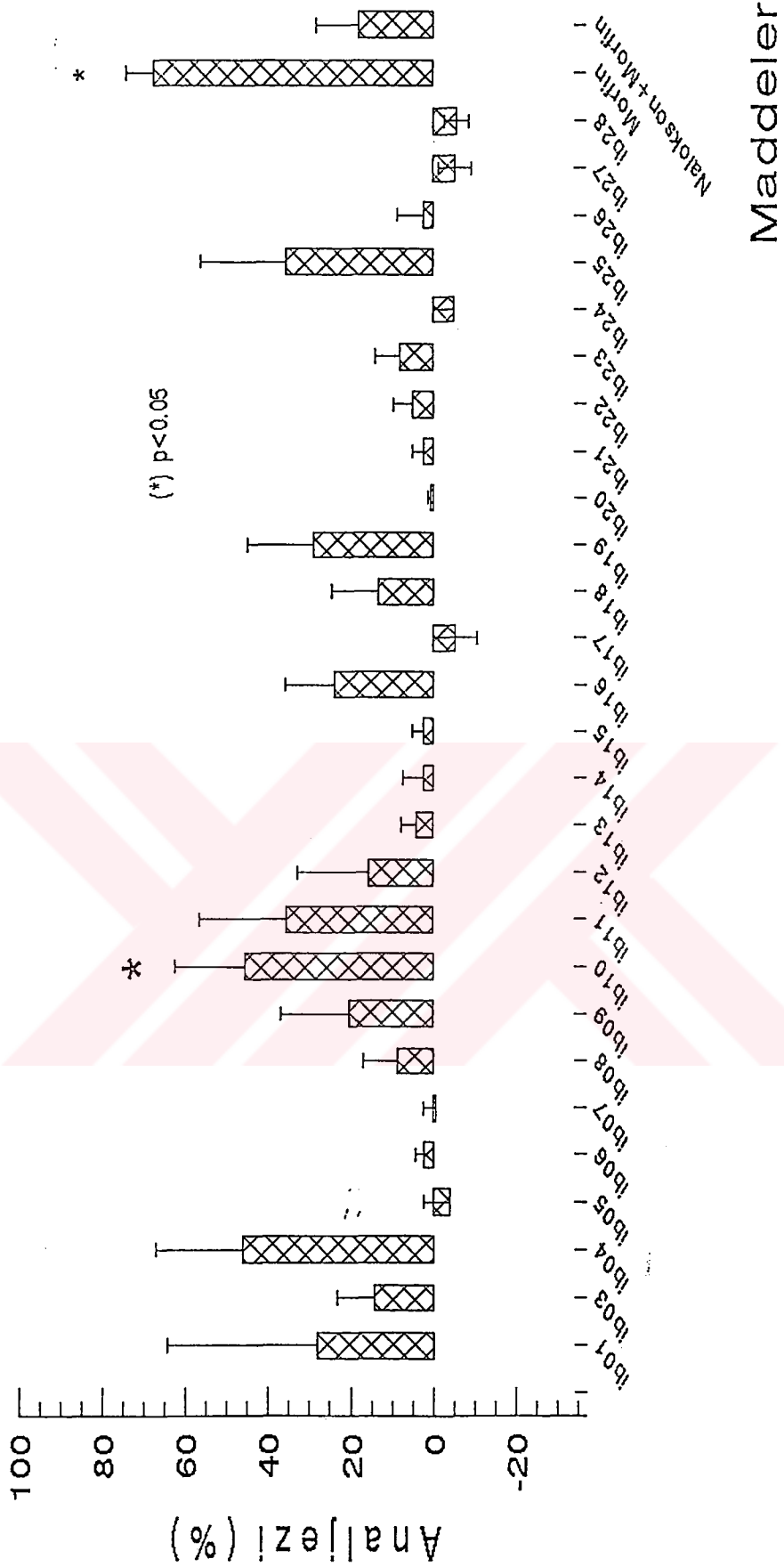
Tablo 11. Termal aljezik uyarı (52.5 °C sıcak su) varlığında analjezi testine tabi tutulan deney hayvanlarının test maddelerine karşı yanıtlarının tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları

<i>Madde Adı</i>	<i>N</i>	<i>Ortalama</i>	<i>Standart Hata (S.E.M.)</i>
1	3	28.03	36.200
3	3	14.22	9.100
4	6	46.15	21.010
5	3	-4.10	6.320
6	3	2.23	1.950
7	3	-0.91	3.030
8	3	8.49	8.490
9	6	20.20	16.700
10	6	45.51	16.700
11	6	35.60	20.800
12	6	15.44	17.400
13	3	3.85	3.850
14	3	2.20	4.950
15	3	2.38	2.380
16	3	23.81	11.900
17	3	-5.37	5.300
18	3	13.10	11.400
19	6	28.85	15.800
20	3	0.70	0.653
21	3	2.38	2.380
22	3	4.76	4.760
23	3	7.86	5.980
24	3	-5.13	5.130
25	6	35.49	20.500
26	3	2.20	6.440
27	3	-5.27	3.980
28	3	-5.76	3.010
Morfin	5	67.20	17.0
Nalokson+Morfin	5	18.00	10.0

Tablo 12. Mekanik aljezik uyarı (kuyruk kısırtma) varlığında analjezi testine tabi tutulan deney hayvanlarının test maddelerine karşı yanıtlarının tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları



Şekil 17. 1,2,4,5-Tetrasüstitüe-1H-imidazol türevlerinin termal aljezik uyarı (52.5 °C sıcak su) varlığında analjezik aktivite testi sonuçları

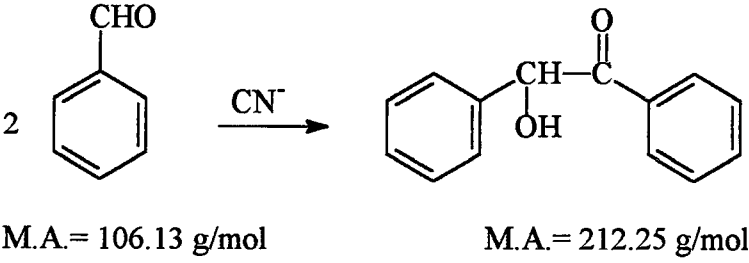


Şekil 18. 1,2,4,5-Tetrasüstitü-1H-imidazol türevlerinin mekanik aljezik uyarı (kuyruk kıştırma) varlığında analjezik aktivite testi sonuçları

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Ailoin Türevinin Sentezi

4.1.1. Benzoin sentezi ($C_{14}H_{12}O_2$)



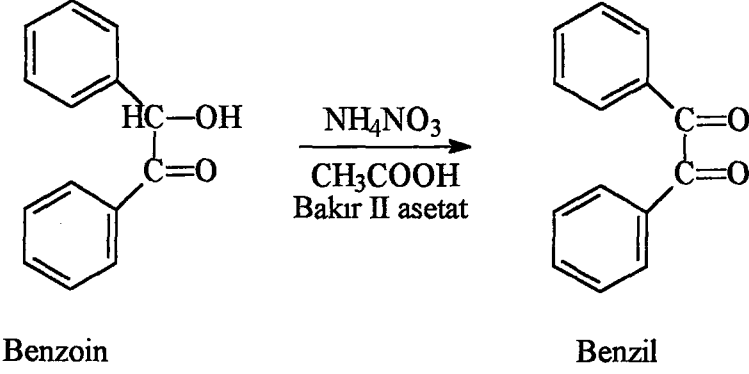
Benzaldehid (d=1.05 kg/lt)	2 mol	212.26 g (202.15 ml)
Sodyum siyanür	1 mol	49.02 g
Alkol		240 ml
Su		200 ml

Karışım 30 dakika geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Soğuk suya dökülüp süzöldü. Açık sarı renkli ham benzoin ürünü EtOH'den kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi	: 134-6 °C
Literatür erime derecesi	: 129 °C ⁽¹⁵³⁾

4.2. Açıl Türevinin Sentezi

4.2.1. Benzil sentezi ($C_{14}H_{10}O_2$)



Benzoin	120 g
%80 CH_3COOH	360 ml
NH_4NO_3	60 g
Bakır II asetat	1.5 g

Yukarıdaki miktarları belirli maddeler karışımı, kaybolan yeşil renk tekrar oluşuncaya kadar geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra 1-2 saat daha bu işleme devam edildi. Reaksiyon içeriği kendi halinde bekletilerek kristallerin oluşumu sağlandı ve süzülerek kristaller ayrıldı. Su ile yıkandı. EtOH-Su karışımından tekrar kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi	: 91-2 °C
Literatür erime derecesi	: 93-4 °C ⁽¹⁵⁴⁾ , 95 °C ⁽¹⁵³⁾

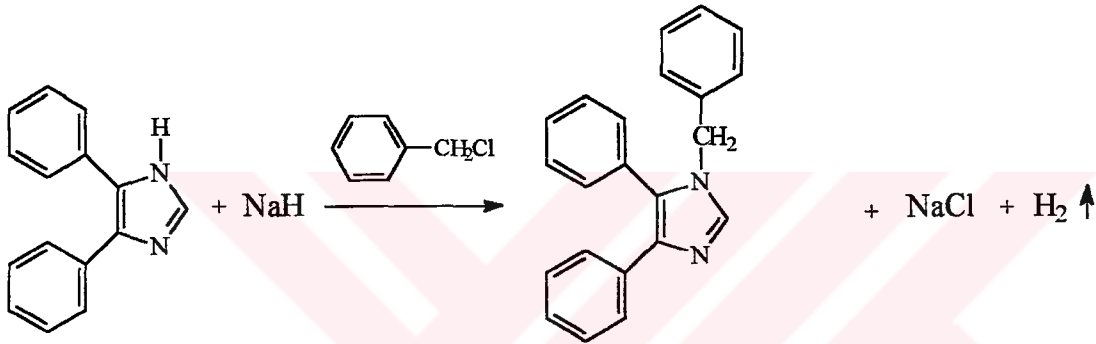
4.3. 2,4,5-Trisübstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Sentezi

Yöntem A 'da anlatıldığı şekilde sentezlendi.

4.4. 1,2,4,5-Tetrasübstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Sentezi

Bileşiklerin hepsi Yöntem B'ye göre elde edildi.

4.4.1. 1-Benzil-4,5-difenil-1H-imidazol



4,5-Difenil imidazol	0.02 mol	4.4 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

4,5-Difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH eklendiğinde H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı bittikten sonra benzil klorür ilave edildi ve 10.5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği evapore edilerek THF alındı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzülde ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 42

Deneysel erime derecesi : 116 °C

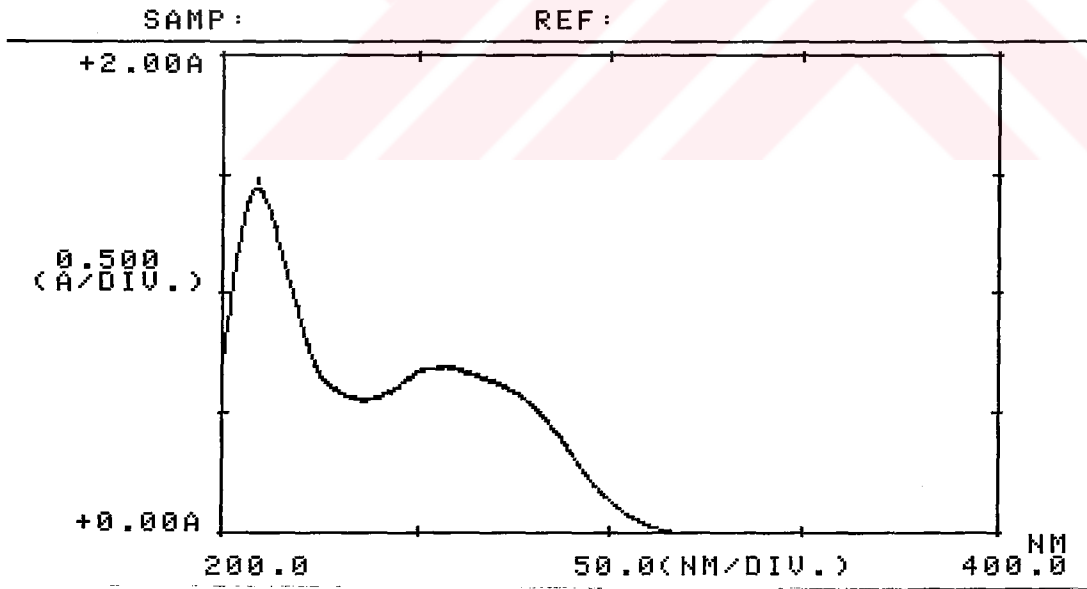
Literatür erime derecesi : 117-8 °C ⁽²⁷⁾, 147 °C ⁽³⁷⁾, 147-8 °C ⁽⁴¹⁾

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.8 (4.45), 258.6 (4.12)

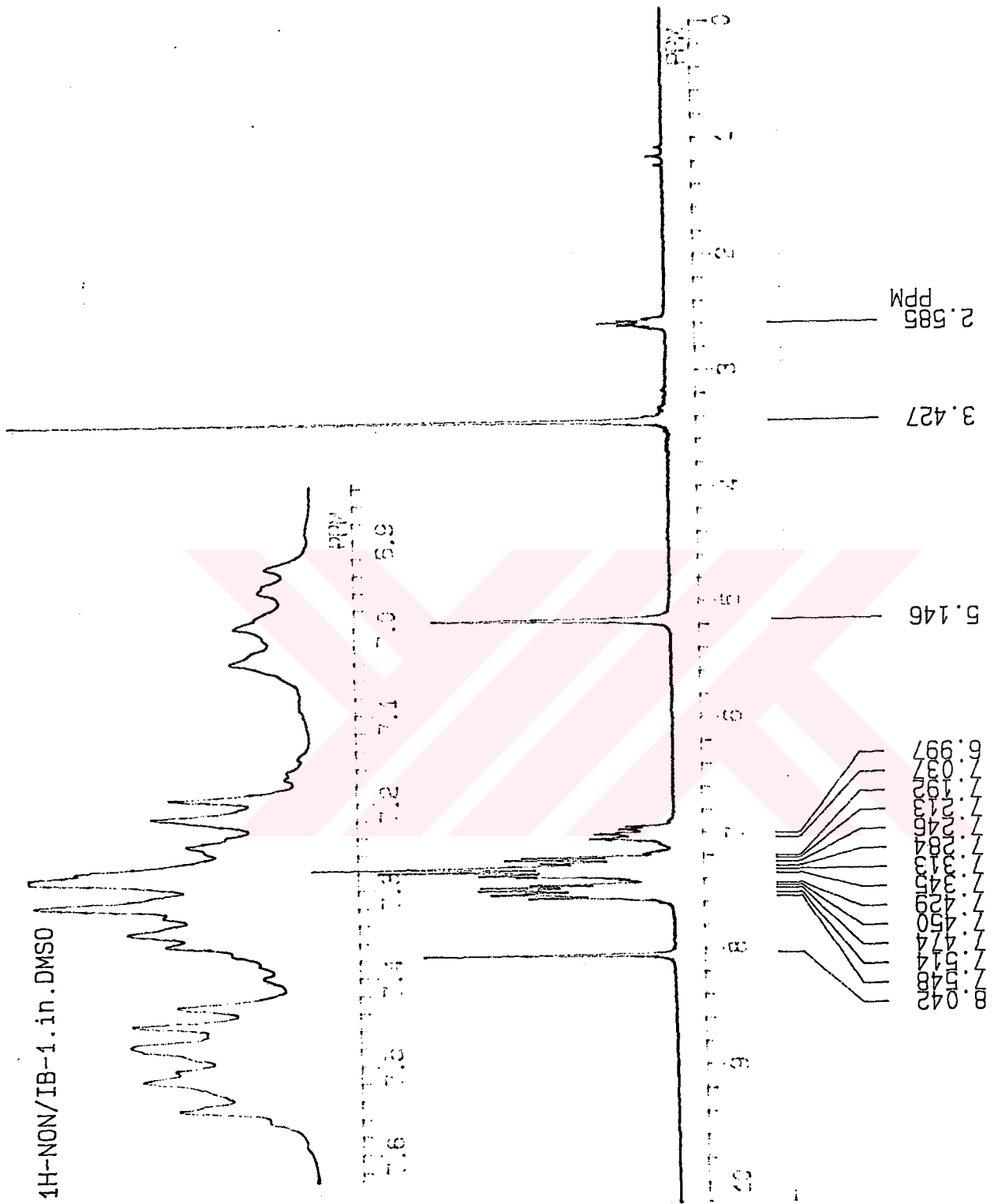
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3084 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2922 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1625, 1493 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1357 (C-N gerilim bandı), 722, 695 (Monosübstitüe benzen)

1H -NMR(90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.14 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.99-7.54 (15H, m, Aromatik protonlar), 8.04 (1H, s, İmidazol C_2 -H protonu)

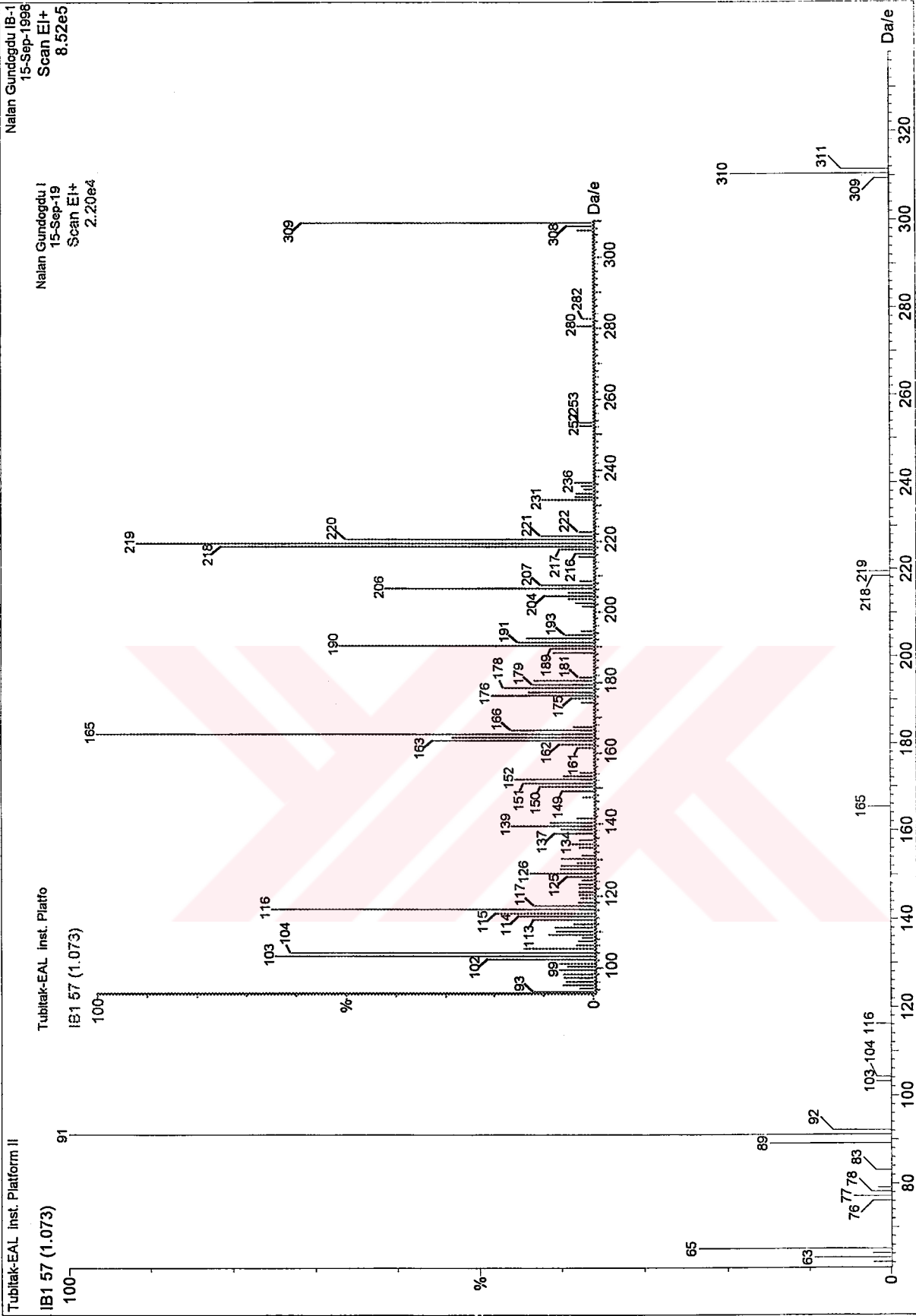
EI-MS: m/z: 310, 219, 165, 116, 103, 91 (%100), 89, 77, 65



Şekil 19. Bileşik 1'in UV spektrumu

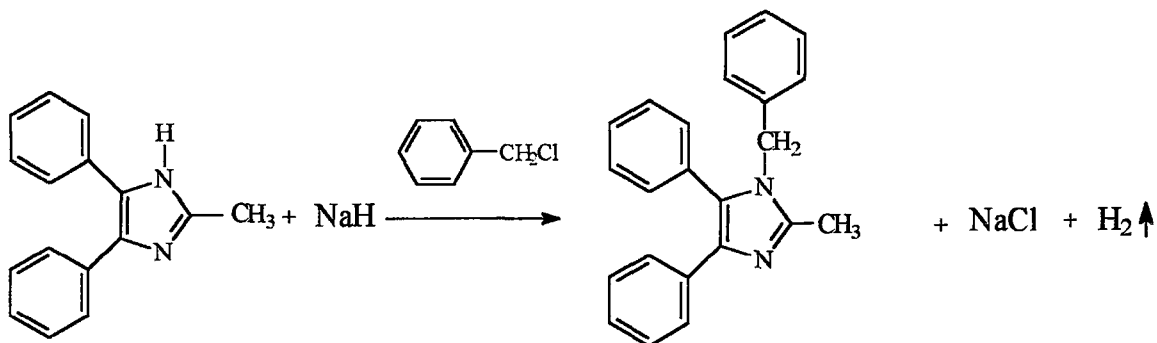


Şekil 20. Bileşik 1'in NMR spektrumu



Şekil 21. Bileşik 1'in MASS spektrumu

4.4.2. 1-Benzil-2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol



2-Metil-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	4.68 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-Metil-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH eklendi, H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür ilave edildi ve 8.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği, rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

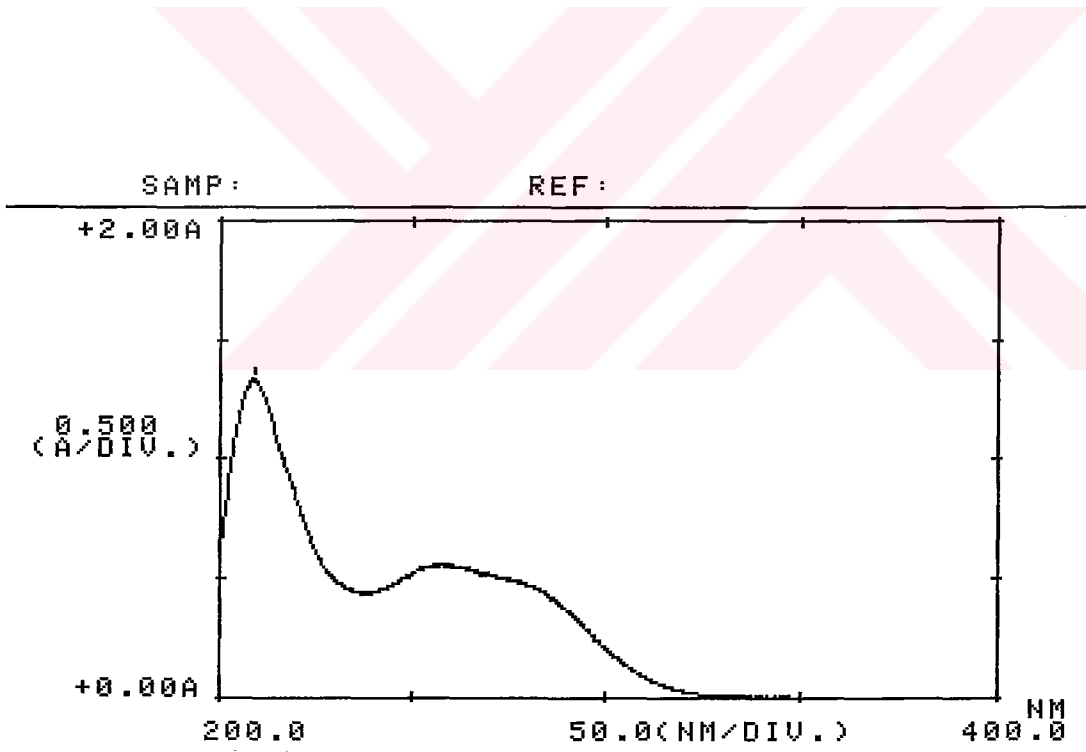
Verim : % 40

Deneysel erime derecesi : 120 °C
Literatür erime derecesi : 137-8 °C ⁽²⁷⁾

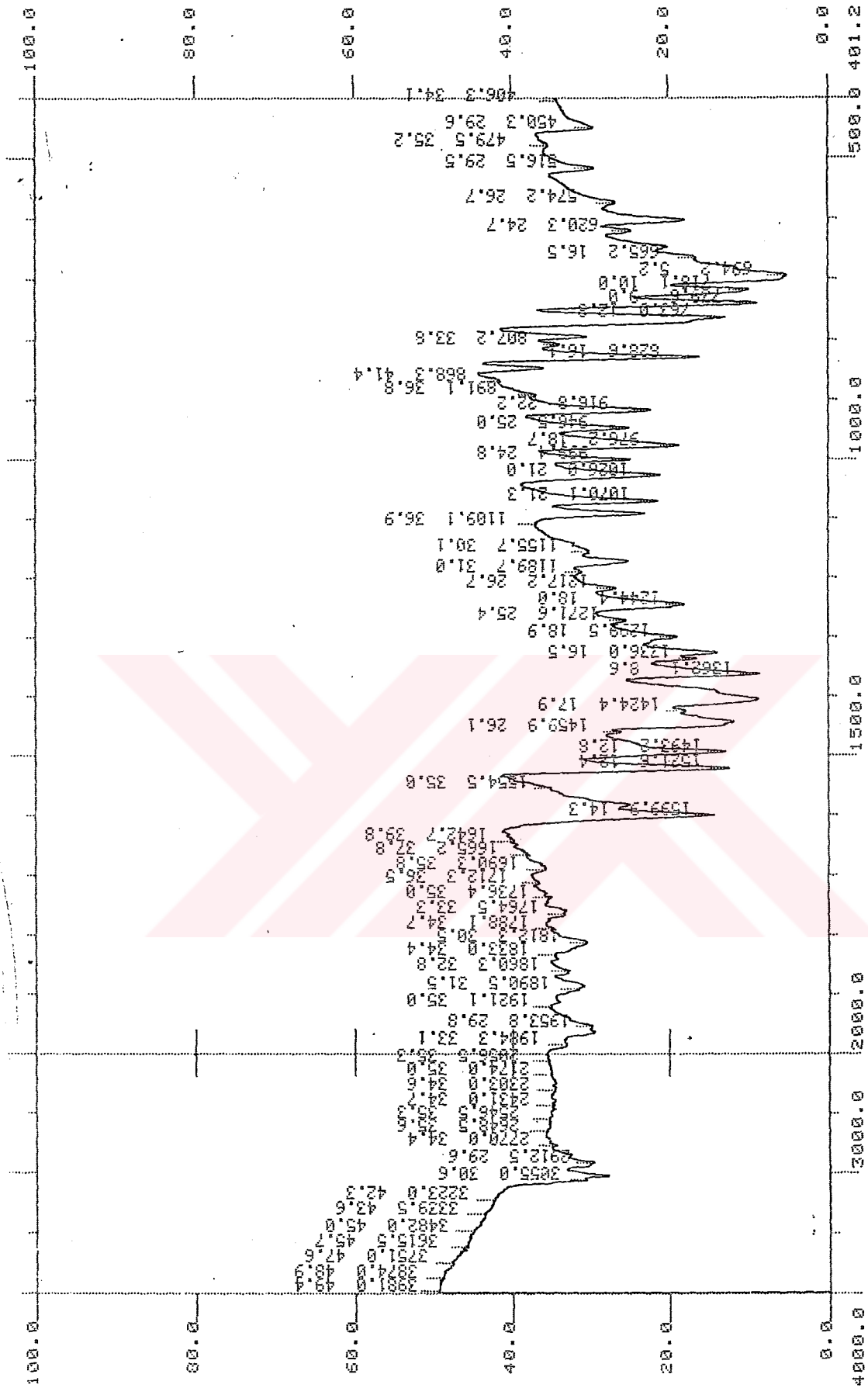
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.8 (4.43), 258.6 (4.04)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3055 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2912 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1599, 1521, 1493 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1362 (C-N gerilim bandı), 739, 694 (Monosüstitüe benzen)

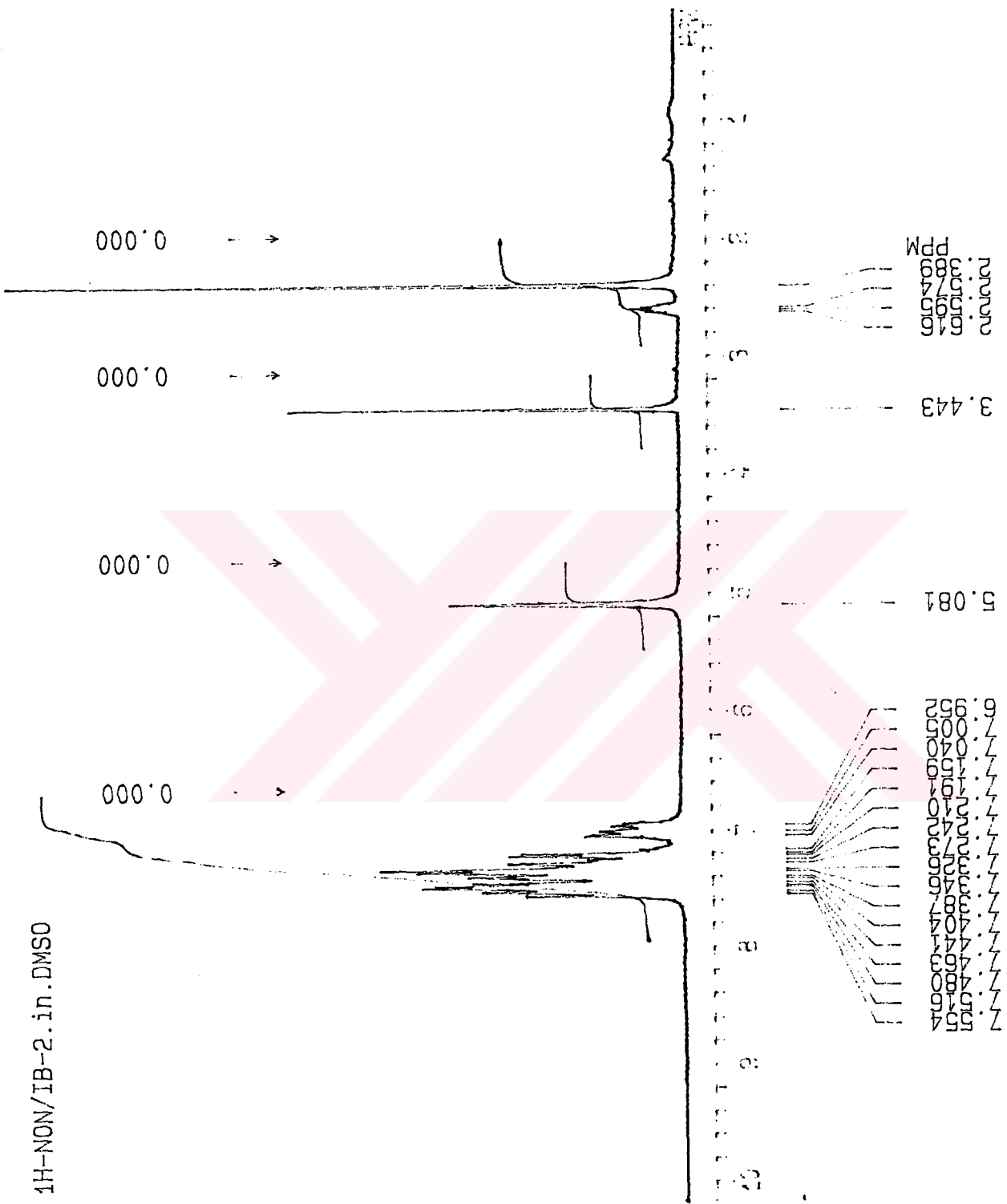
$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.38 (3H, s, İmidazol $\text{C}_2\text{-CH}_3$ protonları), 5.08 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.95-7.55 (15H, m, Aromatik protonlar)



Şekil 22. Bileşik 2'nin UV spektrumu

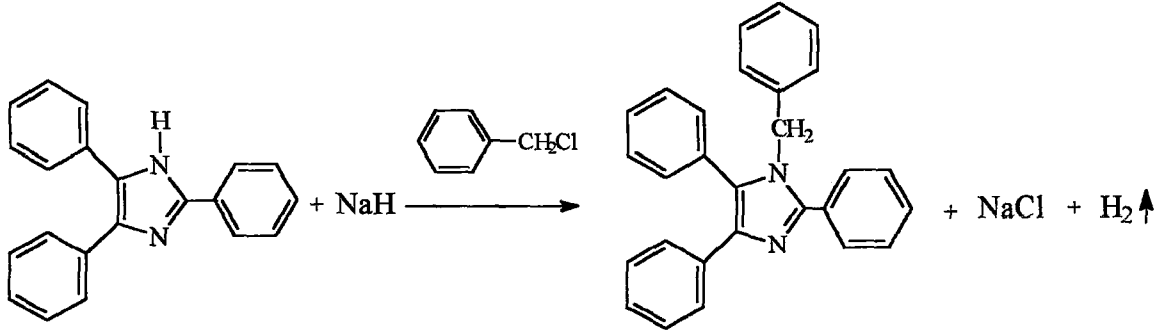


Şekil 23. Bileşik 2'nin IR spektrumu



Şekil 24. Bileşik 2'nin NMR spektrumu

4.4.3. 1-Benzil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol



2,4,5-Trifenil imidazol	0.02 mol	5.92 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2,4,5-Trifenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH eklendi, H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür ilavesi ile 3 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyonun bitişine karar verildi. Balon içeriği evapore edilerek THF'den kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 42

Deneysel erime derecesi : 160-2 °C

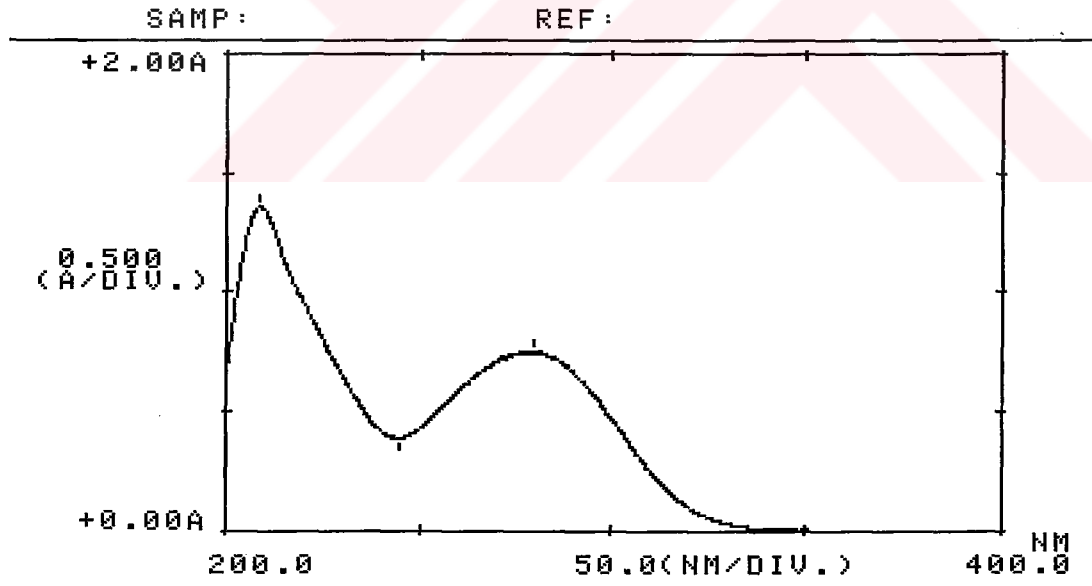
Literatür erime derecesi : 166-7 °C⁽²⁷⁾, 168-9 °C⁽²⁸⁾, 163.5-4.5 °C⁽³⁰⁾, 164°C⁽⁴⁴⁾, 166°C⁽⁵²⁾

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.6 (4.51), 279.4 (4.26)

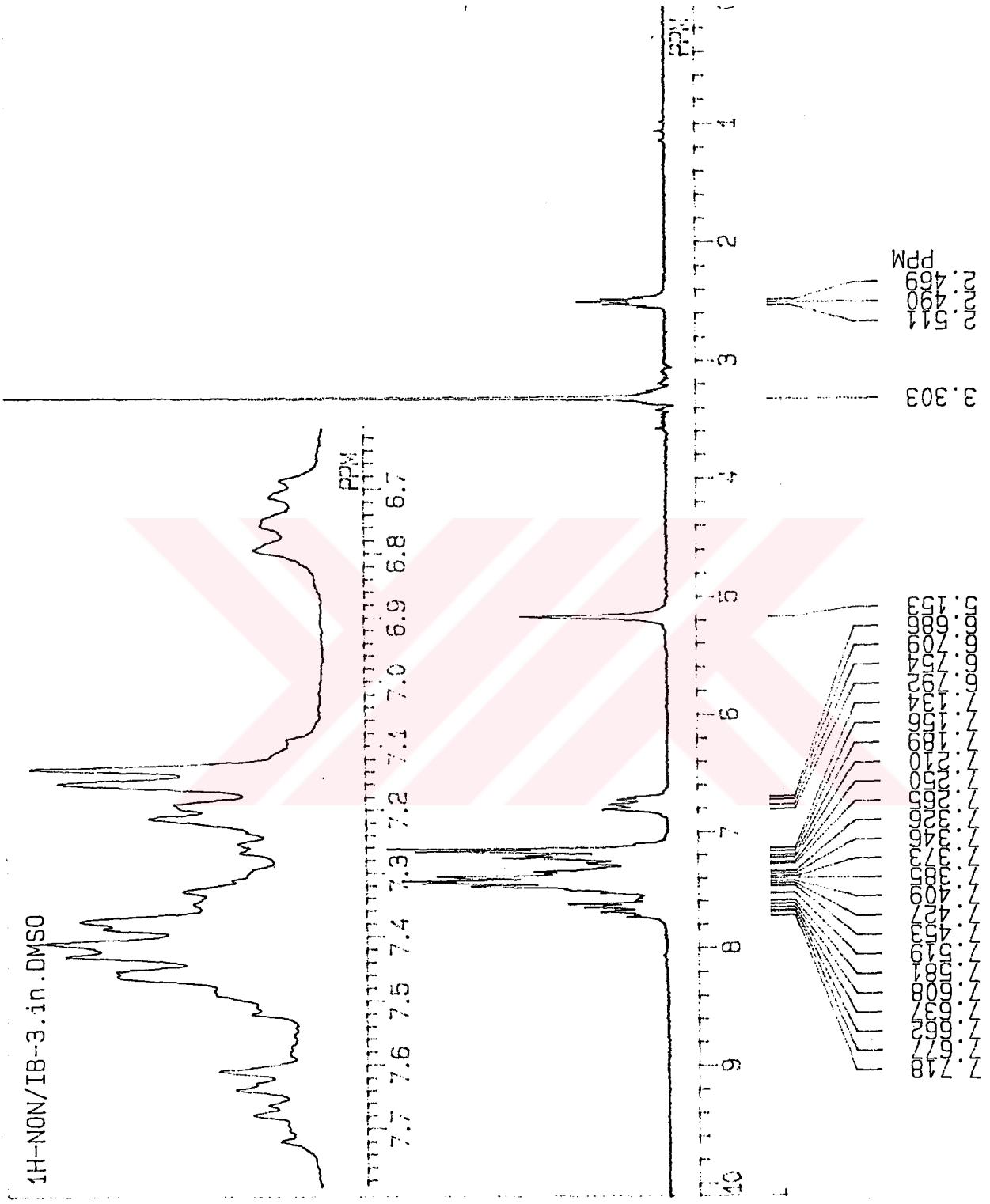
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3106 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2972-2827 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1601, 1478, 1447 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1350 (C-N gerilim bandı), 770, 695 (Monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.15 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.68-7.71 (20H, m, Aromatik protonlar)

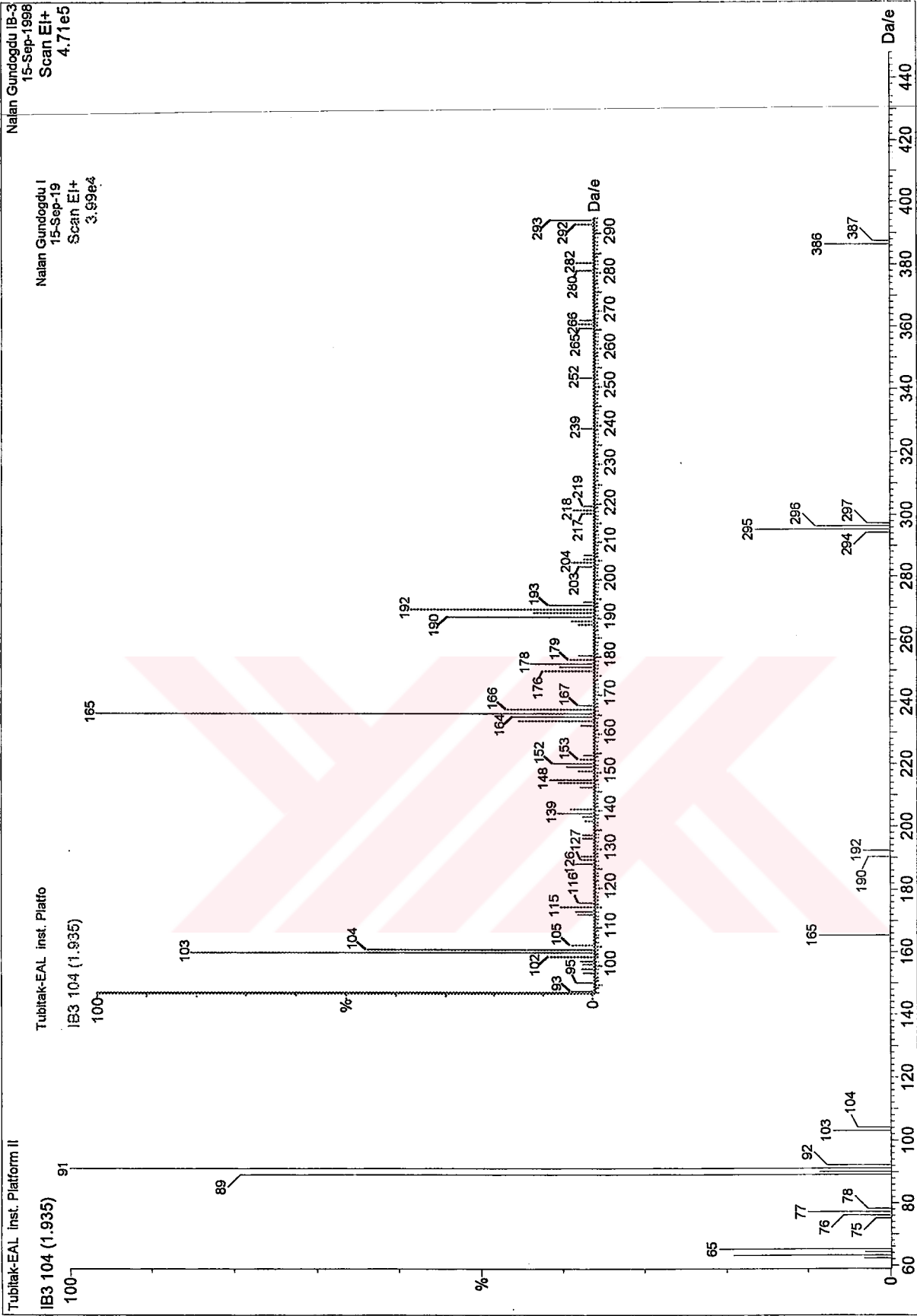
EI-MS: m/z: 386, 295, 192, 165, 103, 91 (%100), 89, 77, 65



Şekil 25. Bileşik 3'ün UV spektrumu

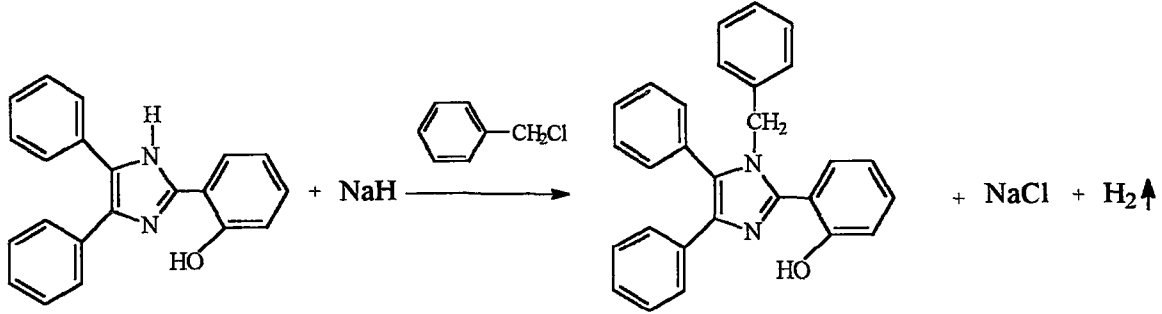


Şekil 26. Bileşik 3'ün NMR spektrumu



Şekil 27. Bileşik 3'ün MASS spektrumu

4.4.4. 1-Benzil-2-(*o*-hidroksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(<i>o</i> -Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.24 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(*o*-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH ilavesi ile H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı bittikten sonra benzil klorür eklendi ve 9 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Reaksiyon karışımı, rotavaporda THF'den kurtarıldı. Kalıntı su ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 41

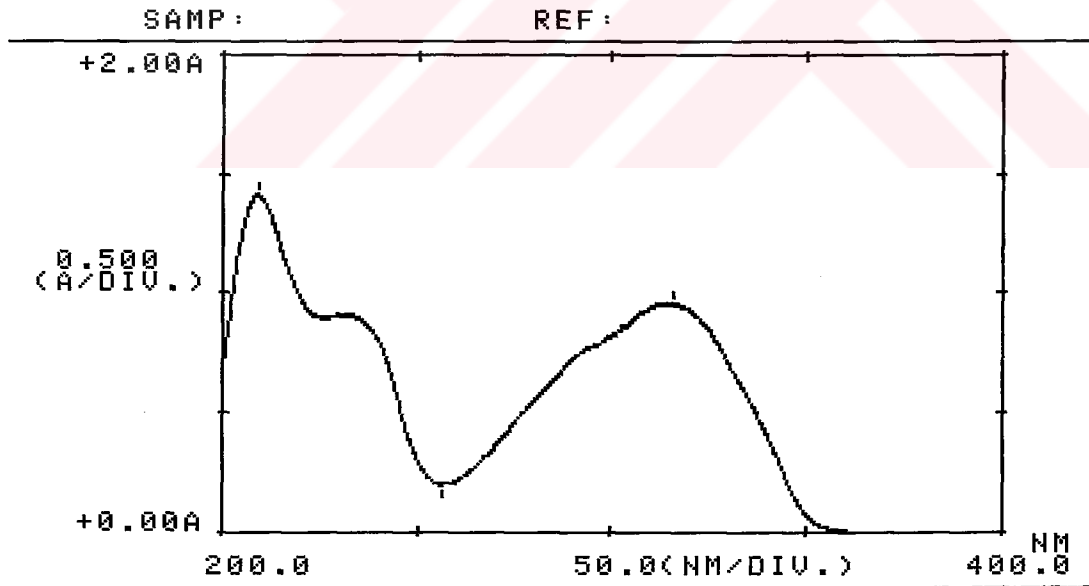
Deneyisel erime derecesi : 147-8 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

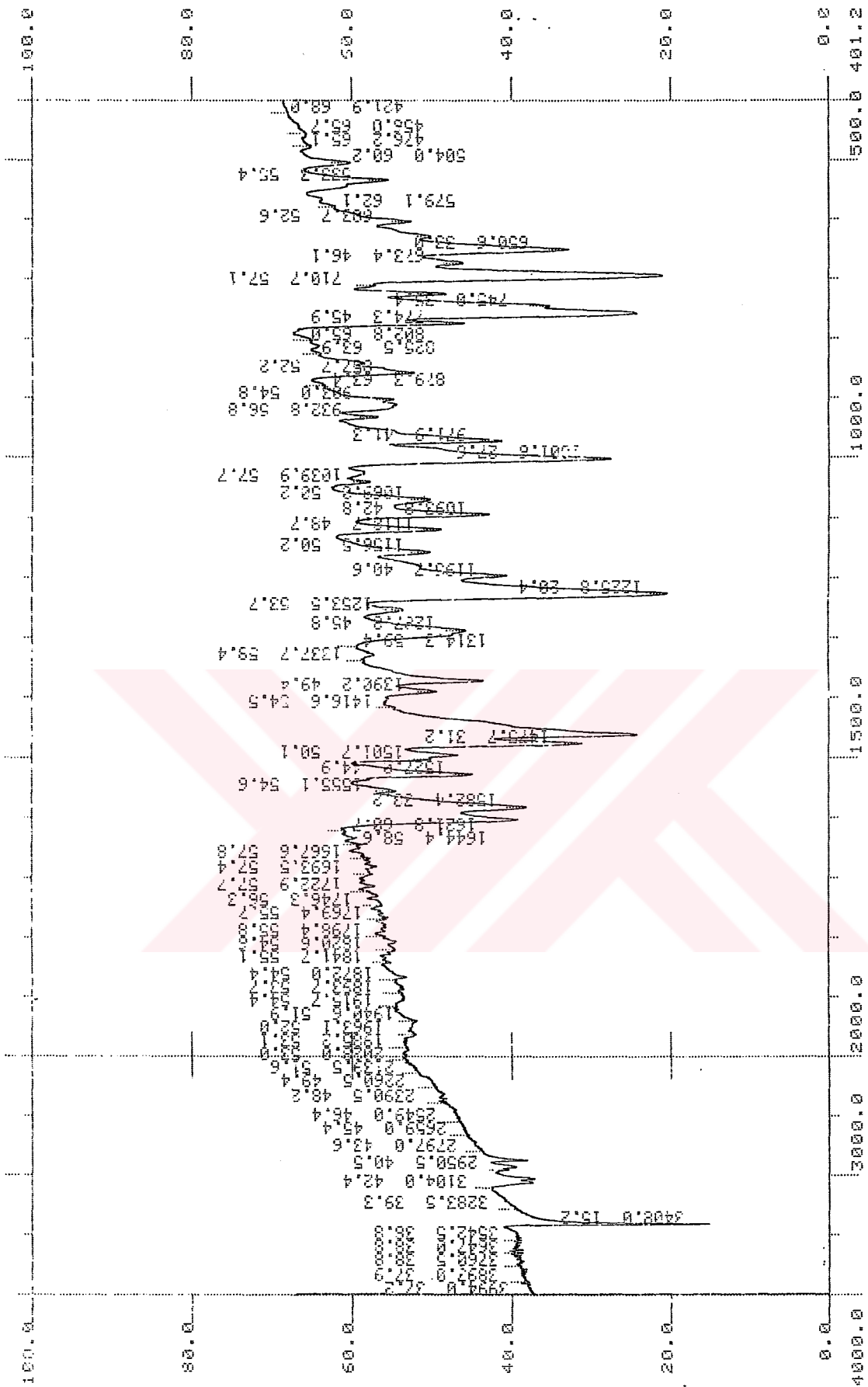
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.8 (4.55),231.2 (4.35, omuz), 315.4 (4.38)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3408 (O-H gerilim bandı), 3104-2950 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2950-2797 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1621, 1582, 1527 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1390 (C-N gerilim bandı), 1314, 1156 (C-O gerilim bandı), 1225 (O-H eğilme bandı), 774 (1,2-Disübstitüe benzen), 745, 695 (Monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.38 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 7.18-8.20 (19H, m, Aromatik protonlar), 11.696 (1H, s, Aromatik OH protonu)

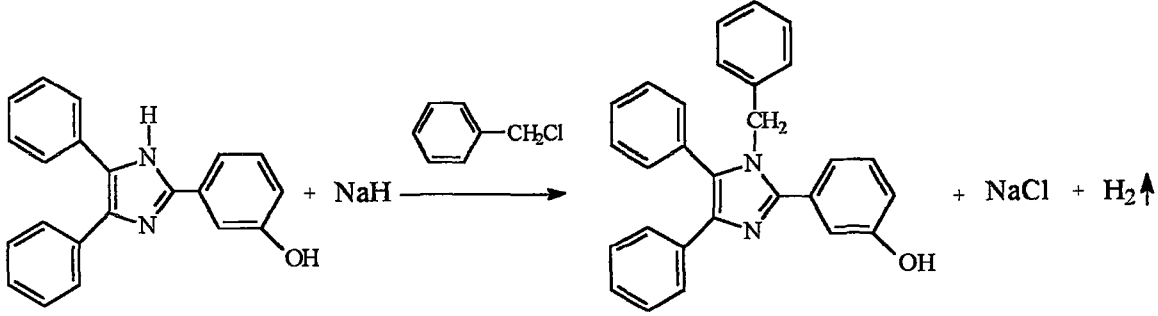


Şekil 28. Bileşik 4'ün UV spektrumu



Şekil 29. Bileşik 4'ün IR spektrumu

4.4.5. 1-Benzil-2-(*m*-hidroksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(<i>m</i> -Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.24 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(*m*-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH eklendiğinde oluşan H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür ilave edildi ve 21 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği evapore edildi ve THF uzaklaştırıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzülde ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 45

Deneysel erime derecesi : 130 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 209.8 (4.58), 281.2 (4.21)

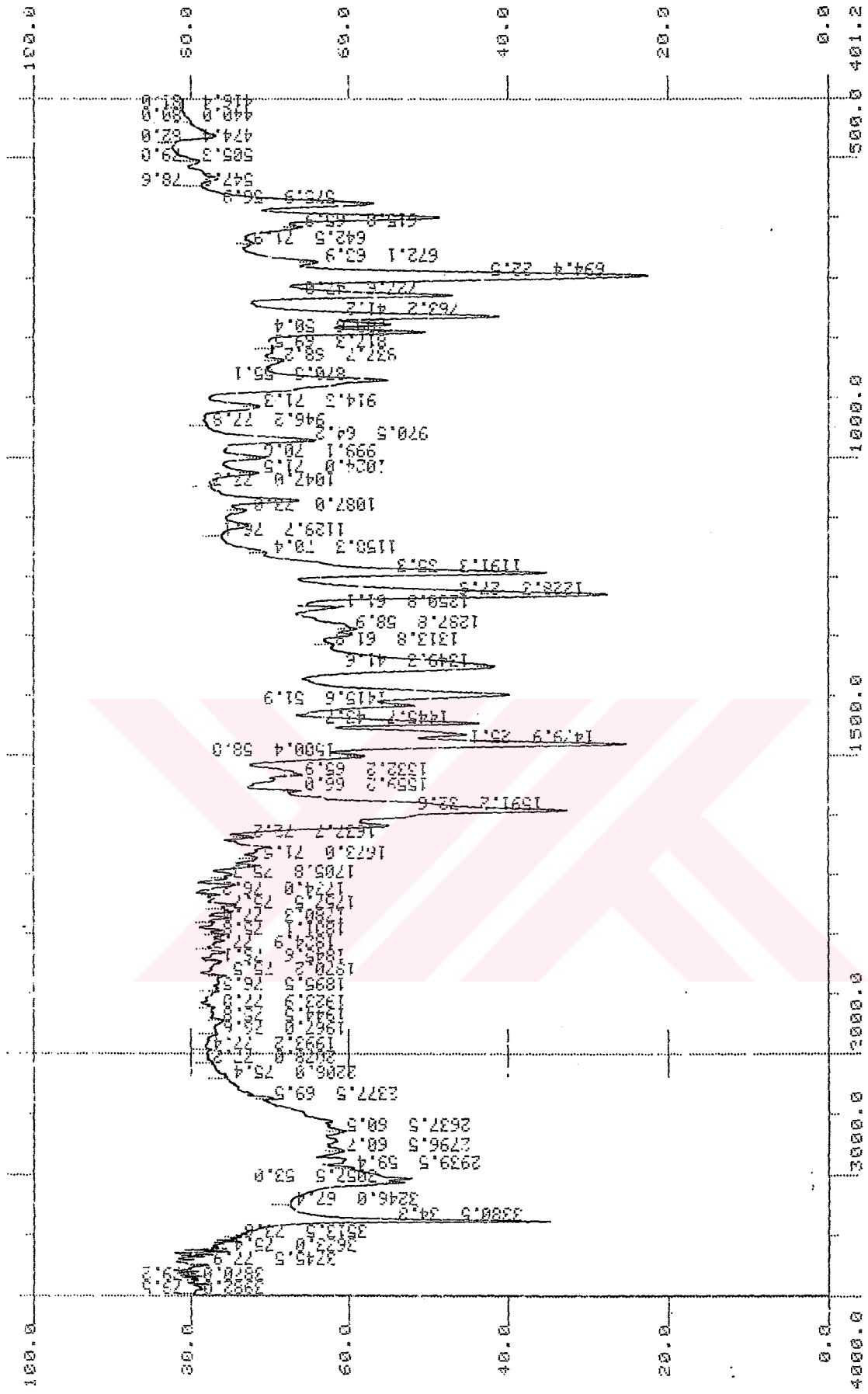
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3370 (O-H gerilim bandı), 3024 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2920-2780 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1601, 1495, 1446 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1387 (C-N gerilim bandı), 1268 (C-O gerilim bandı), 1223, 1117 (O-H eğilme bandı), 952, 861, 793 (1,3-Disübstitüe benzen), 732, 693 (Monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.11 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.81-7.62 (19H, m, Aromatik protonlar), 11.65 (1H, s, Aromatik OH protonu)

2-(m-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol' ün IR ve NMR değerleri:

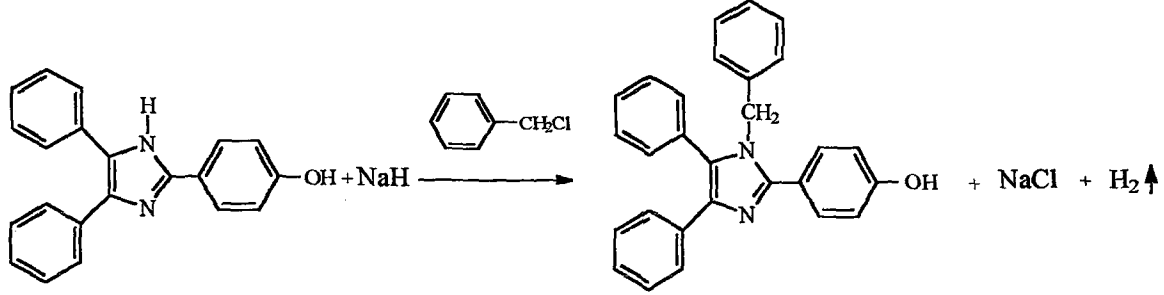
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3745 (O-H gerilim bandı), 3380 (N-H gerilim bandı), 2939-3057 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1591, 1500 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1479 (N-H eğilme bandı), 1349 (C-N gerilim bandı), 1228 (C-O gerilim bandı), 1191 (O-H eğilme bandı), 914, 870, 817 (1,3-Disübstitüe benzen), 763, 694 (Monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.72-7.55 (14H, m, Aromatik protonlar), 9.60 (1H, s, Aromatik NH protonu), 12.57 (1H, s, Aromatik OH protonu)



Şekil 31. 2-(m-Hidroksifenil)-4,5-difenilimidazol' ün IR spektrumu

4.4.6. 1-Benzil-2-(p-hidroksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(p-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.24 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(p-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH eklendi, H₂ gazı çıkışı gözlemlendikten sonra benzil klorür ilave edildi ve 14 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotavaporda THF'den kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzülde ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 43

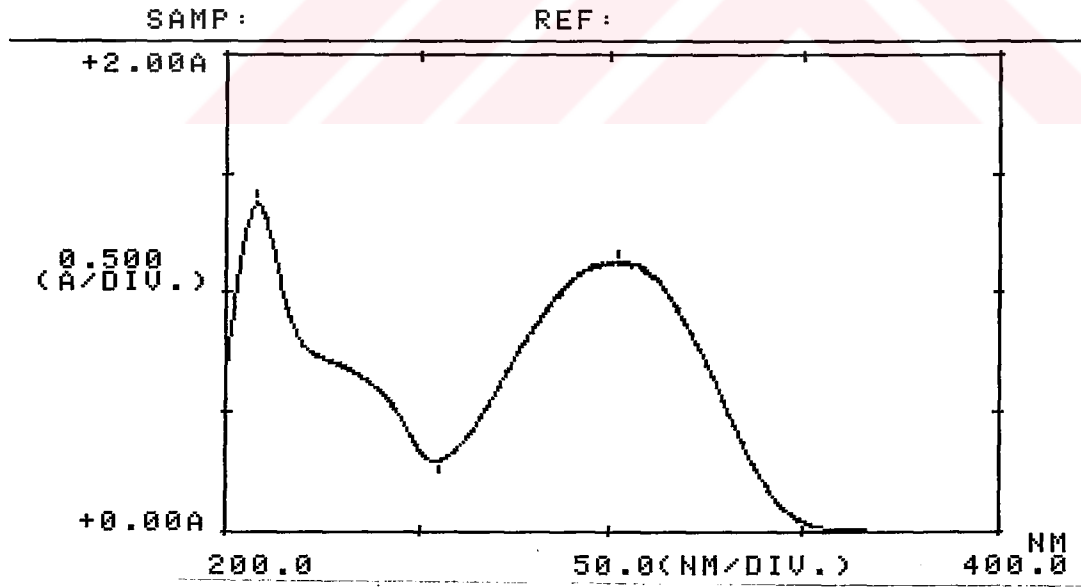
Deneysel erime derecesi : 134-5 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208 (4.54), 236.7 (4.2, omuz), 301.8 (4.45)

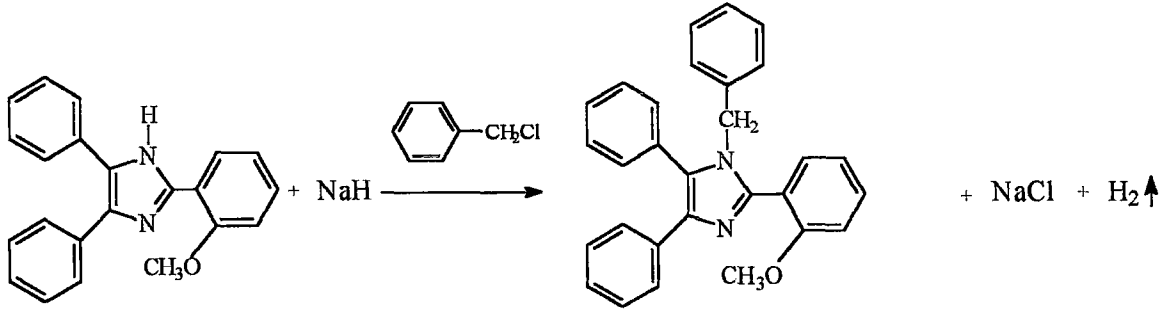
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3696 (O-H gerilim bandı), 3040 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2903-2787 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1607-1439 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1383 (C-N gerilim bandı), 1316-1228 (C-O gerilim bandı), 1197-1128 (O-H eğilme bandı), 831 (1,4-Disübstitüe benzen), 735, 694 (Monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.25 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 7.16-7.26 (2H, d, j:8.90, Aromatik OH'_1 taşıyan fenilde C_3 - C_5 protonları), 7.31-7.71 (15H, m, Aromatik protonlar), 8.08-8.17 (2H, d, j:8.79, Aromatik OH'_1 taşıyan fenilde C_2 - C_6 protonları), 12.58 (1H, s, Aromatik OH protonu)



Şekil 32. Bileşik 6'nın UV spektrumu

4.4.7. 1-Benzil-2-(*o*-metoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(<i>o</i> -Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.52 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(*o*-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH ilavesi ile oluşan H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür eklendi ve 8 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Karışım evapore edildi ve THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzöldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 62

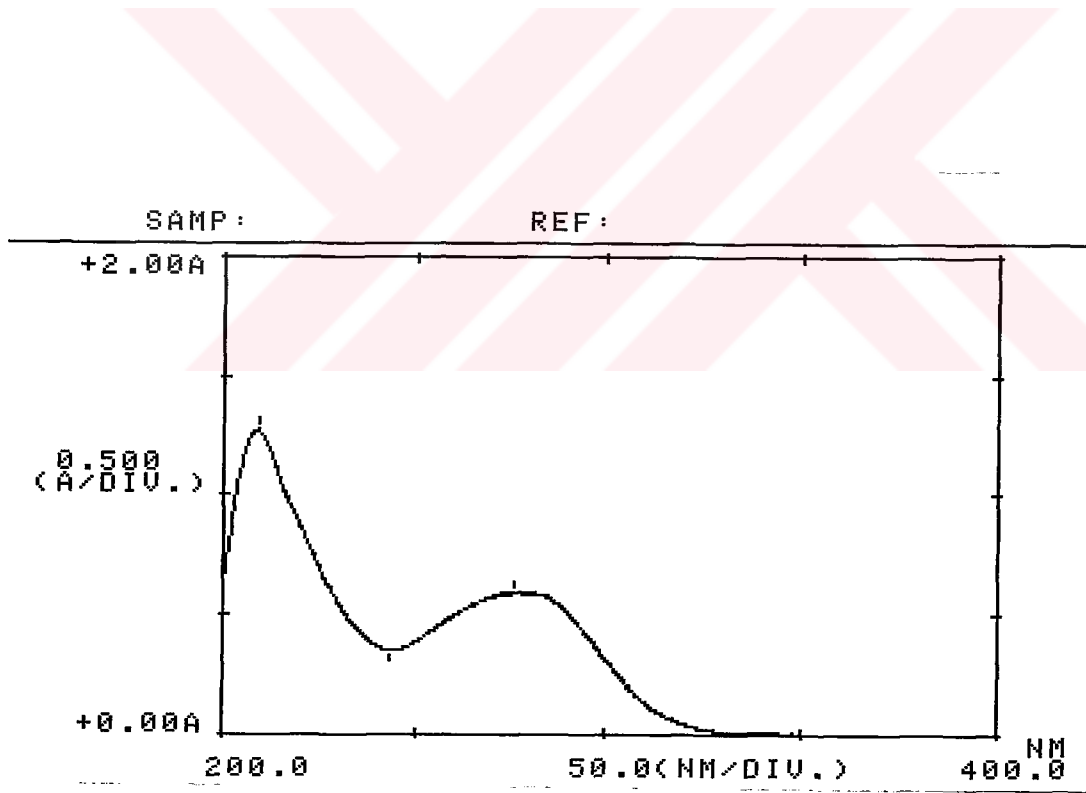
Deneysel erime derecesi : 187-90 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.8 (4.52), 276 (4.19)

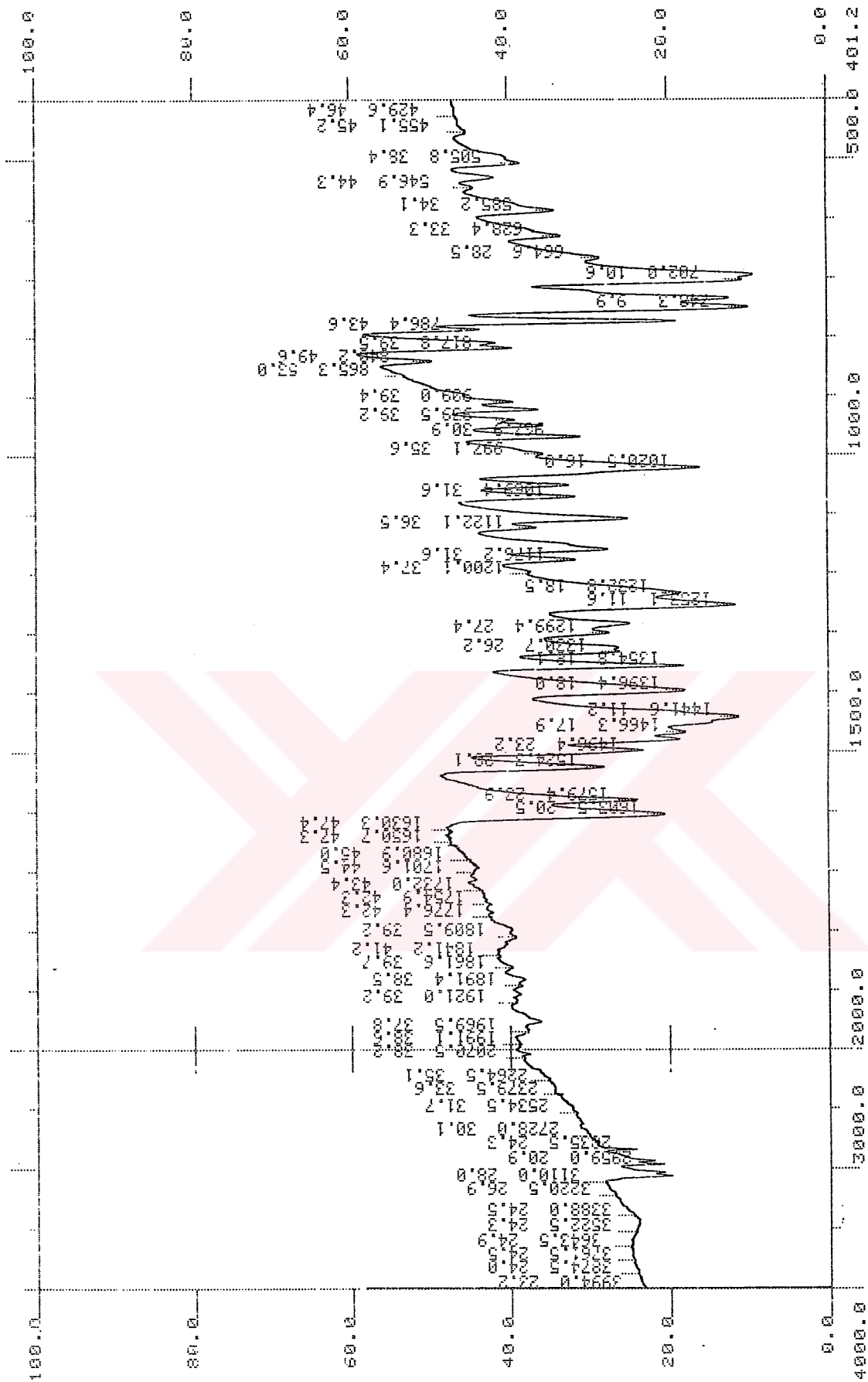
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3110 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2959 (Alifatik C-H gerilim bandı), 2835 (Ar-O-CH₃ gerilim bandı), 1603-1441 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1354 (C-N gerilim bandı), 1253-1020 (C-O-C gerilim bandı), 748 (1,2-Disübstitüe benzen), 770, 702 (Monosübstitüe benzen)

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.36 (3H, s, Aromatik OCH₃ protonları), 4.89 (2H, s, Alifatik CH₂ protonları), 7.05-7.40 (19H, m, Aromatik protonlar)



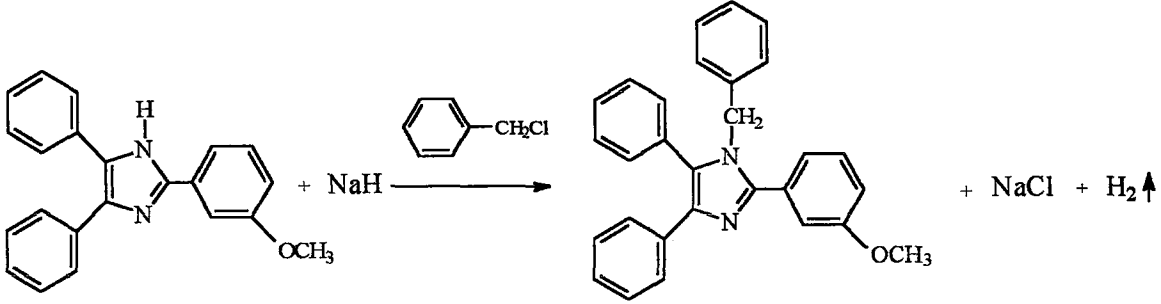
Şekil 34. Bileşik 7'nin UV spektrumu

TÜRKİYE İZMİR İLİ
DOKÜMANTASYON MERKEZİ



Şekil 35. Bileşik 7^b'nin IR spektrumu

4.4.8. 1-Benzil-2-(*m*-metoksifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol



2-(<i>m</i> -Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.52 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(*m*-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH eklendi. H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür ilave edildi ve 14.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Rotavaporda balon içeriğinin THF'ni uçuruldu. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 42

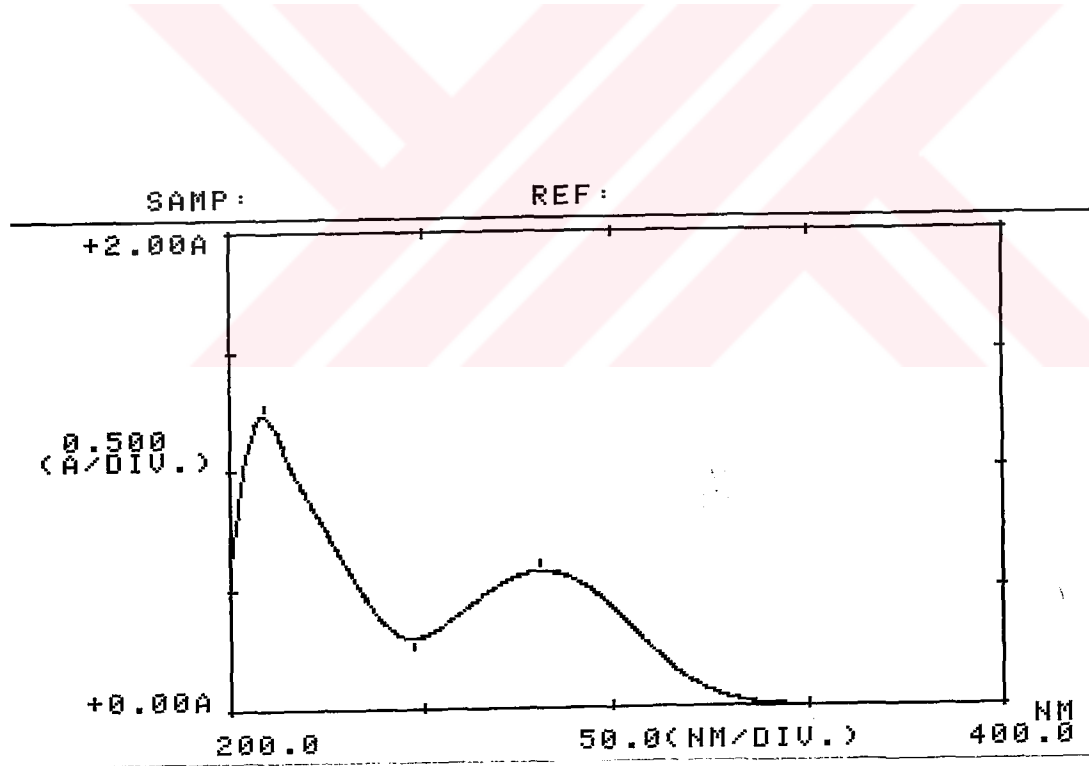
Deneysel erime derecesi : 128-9 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

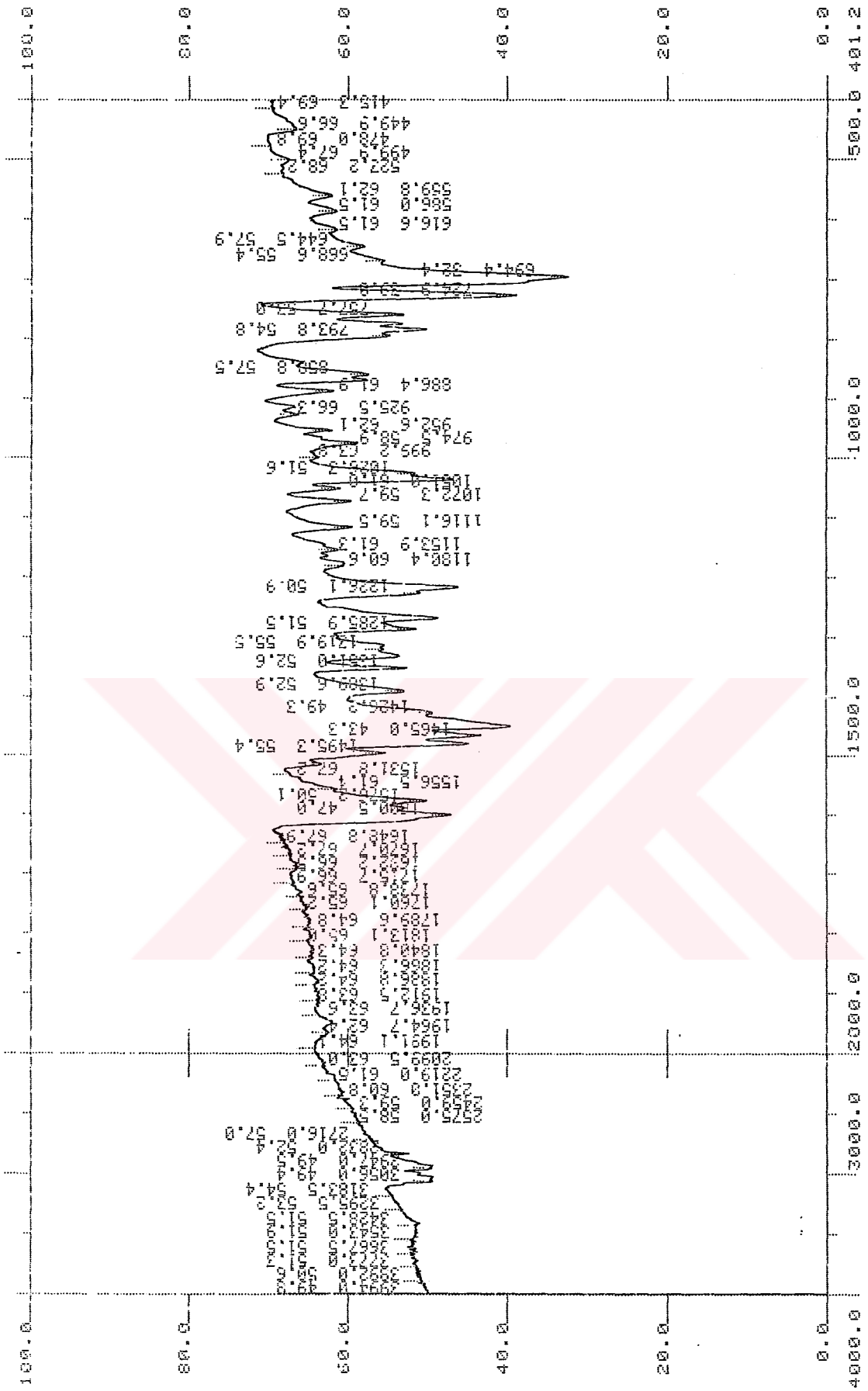
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.8 (4.5), 280.6 (4.17)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3056 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2947 (Alifatik C-H gerilim bandı), 2832 (Ar-O-CH₃ gerilim bandı), 1600-1426 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1351 (C-N gerilim bandı), 1226, 1051 (C-O-C gerilim bandı), 952, 886, 793 (1,3-Disübstitüe benzen), 724, 694 (Monosübstitüe benzen)

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.66 (3H, s, Aromatik OCH₃ protonları), 5.15 (2H, s, Alifatik CH₂ protonları), 6.75-7.51 (19H, m, Aromatik protonlar)

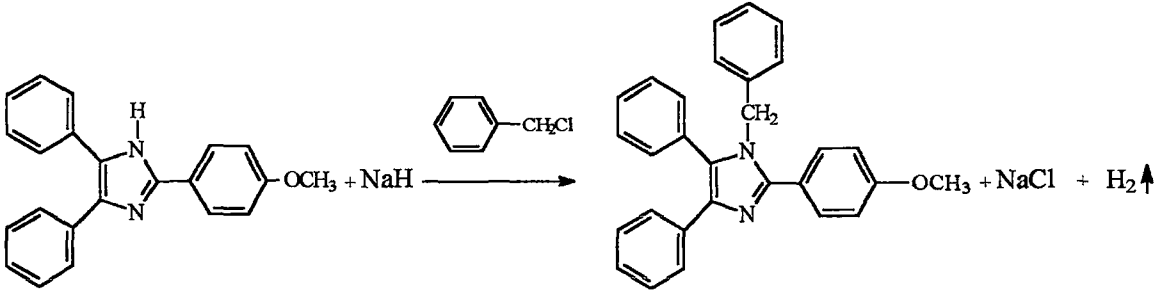


Şekil 36. Bileşik 8'in UV spektrumu



Şekil 37. Bileşik 8'in IR spektrumu

4.4.9. 1-Benzil-2-(p-metoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(p-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.52 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(p-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH ilave edildi. H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür katıldı ve 7 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 87

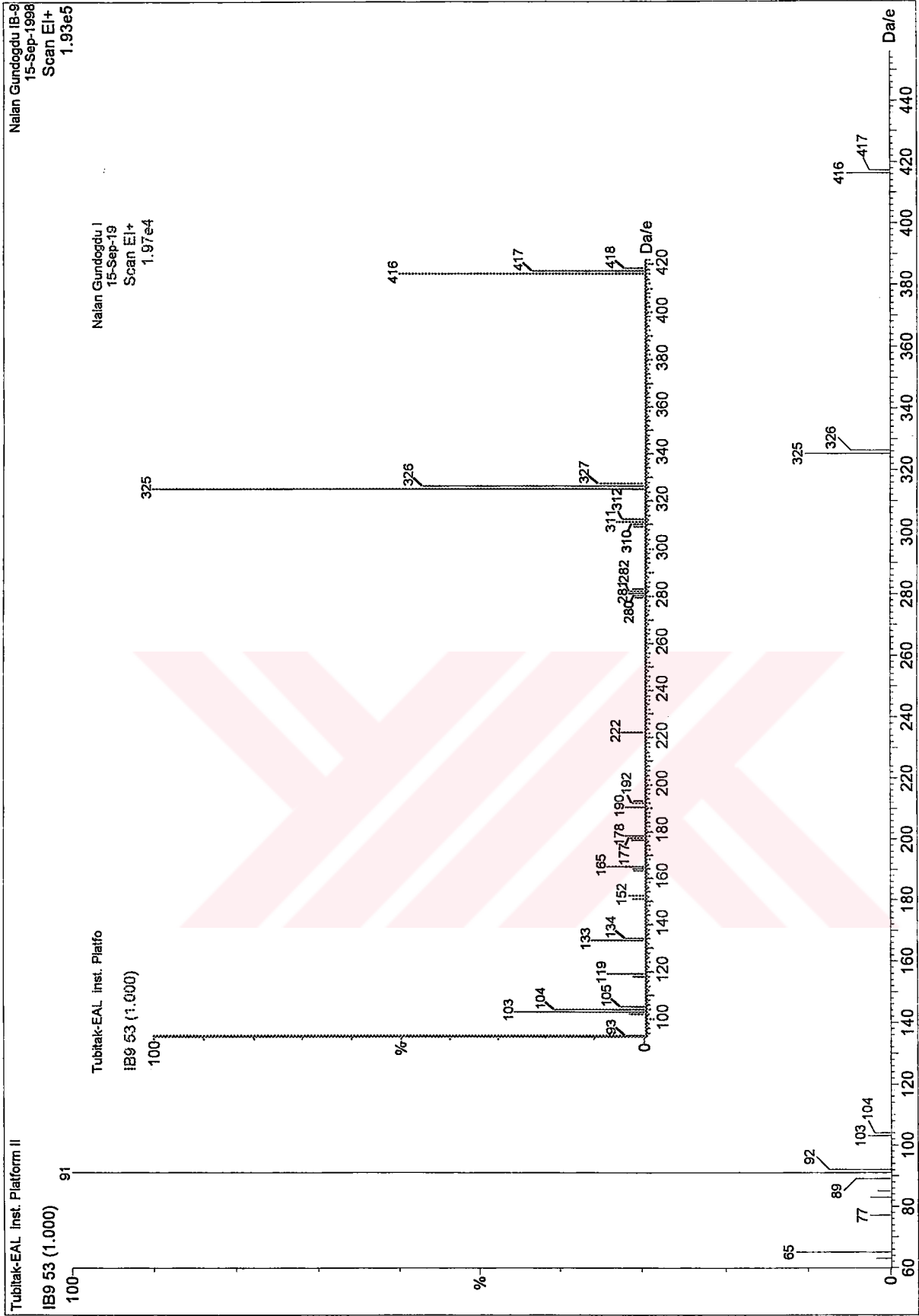
Deneysel erime derecesi : 153-5 °C
Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.4 (4.59), 236.7 (4.31, omuz), 278.1 (4.44)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3142 (Aromatik C-H gerilim bandı), 3022 (Alifatik C-H gerilim bandı), 2829 (Ar-O-CH₃ gerilim bandı), 1605-1447 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1349 (C-N gerilim bandı), 1244, 1174, 1072 (C-O-C gerilim bandı), 836 (1,4-Disübstitüe benzen), 770, 694 (Monosübstitüe benzen)

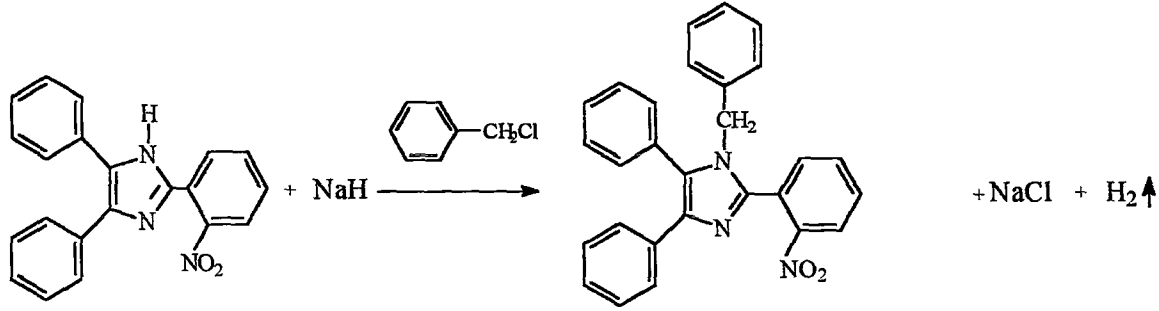
¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.76 (3H, s, Aromatik OCH₃ protonları), 5.12 (2H, s, Alifatik CH₂ protonları), 6.69-7.50 (15H, m, Aromatik protonlar), 6.93-7.03 (2H, d, j:8.90, Aromatik OCH₃'ü taşıyan fenilde C₃-C₅ protonları), 7.52-7.62 (2H, d, j:8.90, Aromatik OCH₃'ü taşıyan fenilde C₂-C₆ protonları)

EI-MS: m/z: 416, 325, 103, 91 (%100), 89, 77, 65



Şekil 39. Bileşik 9'un MASS spektrumu

4.4.10. 1-Benzil-2-(o-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(o-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.82 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(o-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH eklendiğinde H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı bittikten sonra benzil klorür ilave edildi ve 24.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği evapore edilerek THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzülme ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 74

Deneysel erime derecesi : 166-7 °C

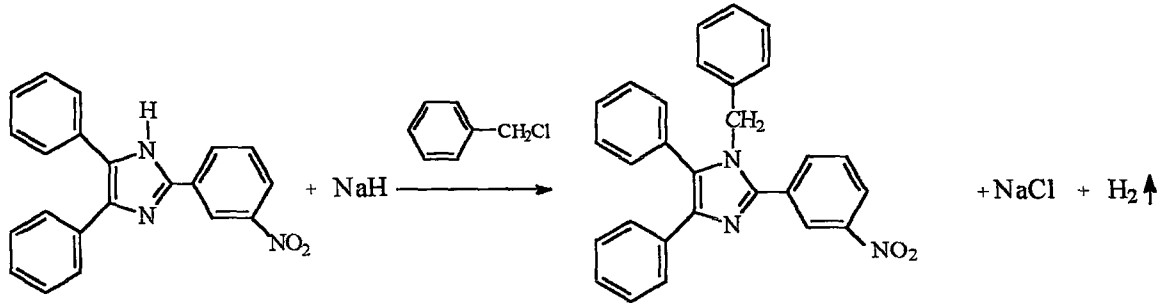
Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 210.4 (4.63), 263.5 (4.36)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3105 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2935 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1601, 1573 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1523 (N=O asimetrik gerilim bandı), 1355 (N=O simetrik gerilim bandı), 1326 (C-N gerilim bandı), 750 (1,2-Disübstitüe benzen), 729, 696 (Monosübstitüe benzen)

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.02 (2H, s, Alifatik CH₂ protonları), 6.71-8.16 (19H, m, Aromatik protonlar)

4.4.11. 1-Benzil-2-(m-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(m-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.82 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(m-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH ilavesi ile oluşan H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür eklendi ve 16 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzülde ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 47

Deneysel erime derecesi : 115-6 °C

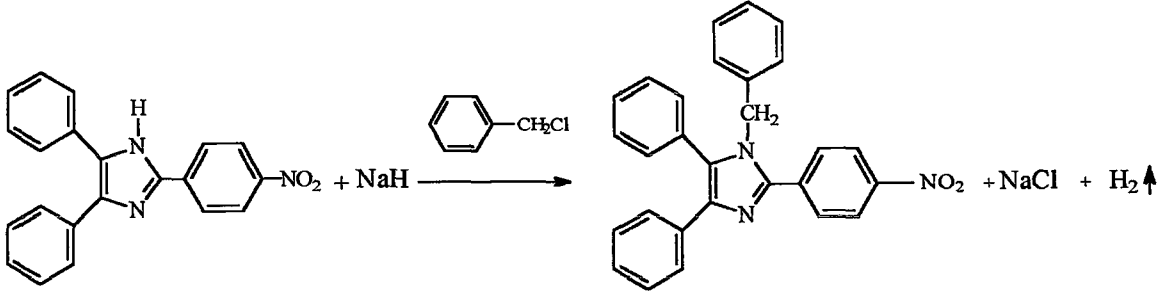
Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 210 (4.63), 270.5 (4.41)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3135-3026 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2872 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1612, 1575 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1523 (N=O asimetrik gerilim bandı), 1349 (N=O simetrik gerilim bandı), 1308 (C-N gerilim bandı), 953, 812, 775 (1,3-Disübstitüe benzen), 740, 700 (Monosübstitüe benzen)

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.22 (2H, s, Alifatik CH₂ protonları), 6.77-8.46 (19H, m, Aromatik protonlar)

4.4.12. 1-Benzil-2-(p-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(p-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.82 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(p-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH ilavesinden ve H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür katıldı ve 19.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 63

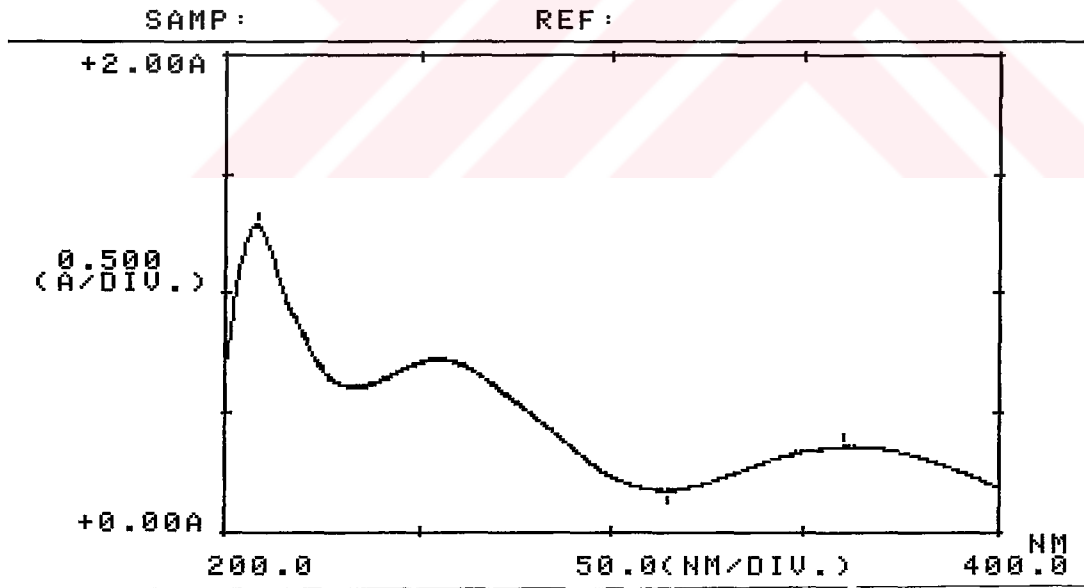
Deneysel erime derecesi : 168-71 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.4 (4.54), 255 (4.29), 360.2 (3.98)

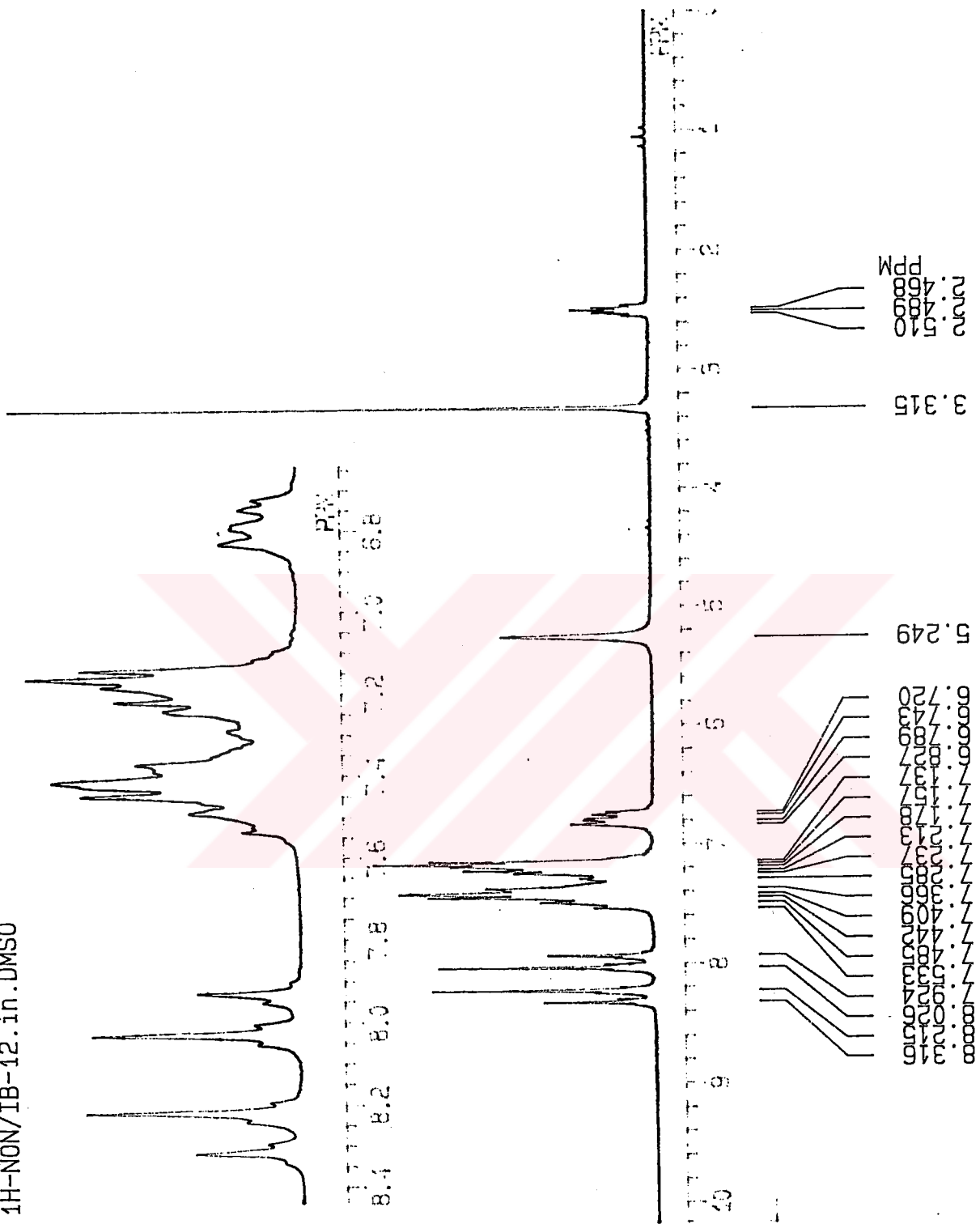
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3088 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2969 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1598-1549 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1517 (N=O asimetrik gerilim bandı), 1339 (N=O simetrik gerilim bandı), 1291 (C-N gerilim bandı), 772 (1,4-Disüstitüe benzen), 732, 696 (Monosüstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.24 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.72-7.53 (15H, m, Aromatik protonlar), 7.92-8.02 (2H, d, j:9.13, Aromatik NO_2 'yu taşıyan fenilde C_2 - C_6 protonları), 8.21-8.31 (2H, d, j:9.01, Aromatik NO_2 'yu taşıyan fenilde C_3 - C_5 protonları)



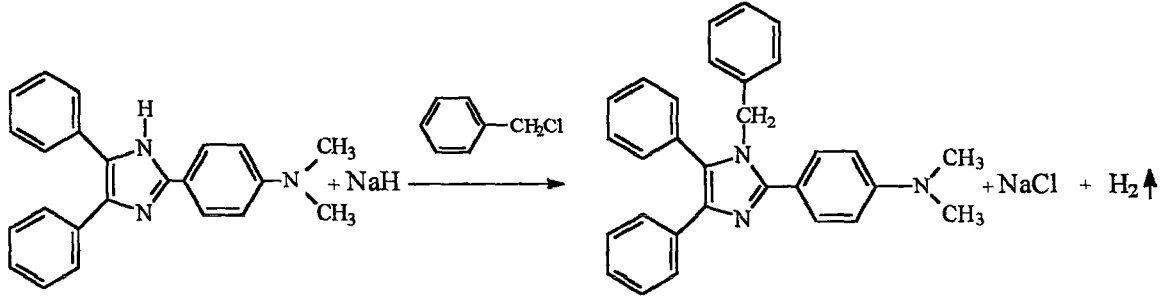
Şekil 41. Bileşik 12'nin UV spektrumu

¹H-NMR/IB-12. in. DMSO



Şekil 42. Bileşik 12'nin NMR spektrumu

4.4.13. 1-Benzil-2-(p-dimetilaminofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(p-Dimetilaminofenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.78 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(p-Dimetilaminofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH eklendiğinde H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı bittikten sonra reaksiyon ortamına benzil klorür ilave edildi ve 20.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği rotavapora alındı, THF uçuruldu. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 52

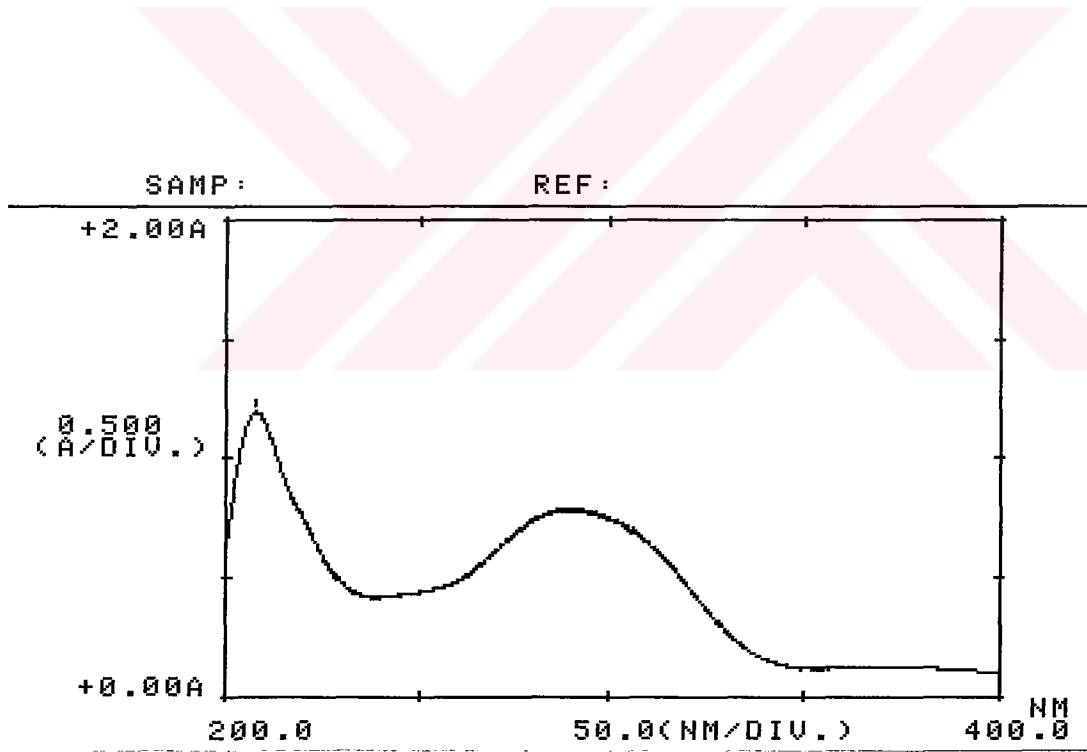
Deneyssel erime derecesi : 155-7 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 207.4 (4.5), 290 (4.32)

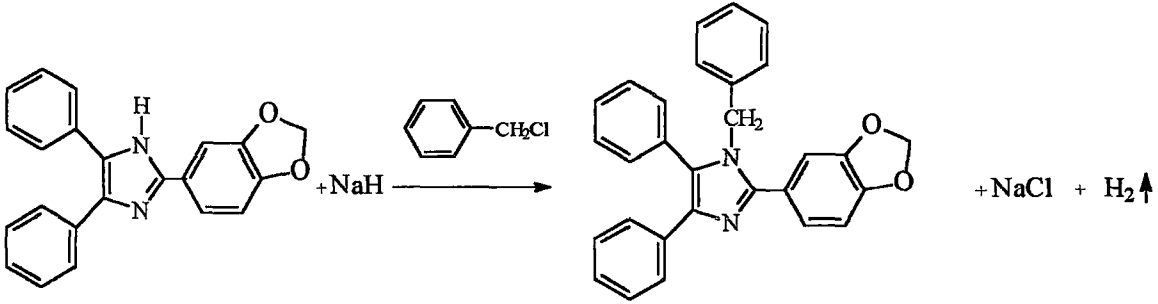
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3098 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2991-2807 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1679-1490 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1335 (C-N gerilim bandı), 813 (1,4-Disübstitüe benzen), 763, 695(Monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.00 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ protonları), 5.21 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.76-8.06 (19H, m, Aromatik protonlar)



Şekil 43. Bileşik 13'ün UV spektrumu

4.4.14. 1-Benzil-2-(3,4-metilendioksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(3,4-Metilendioksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.8 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(3,4-Metilendioksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşigi THF içinde çözüldü, NaH eklendi. H₂ gazı çıkışı gözlemlendikten sonra benzil klorür katılarak 13 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Karışım rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edildi, yıkandı, süzöldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 82

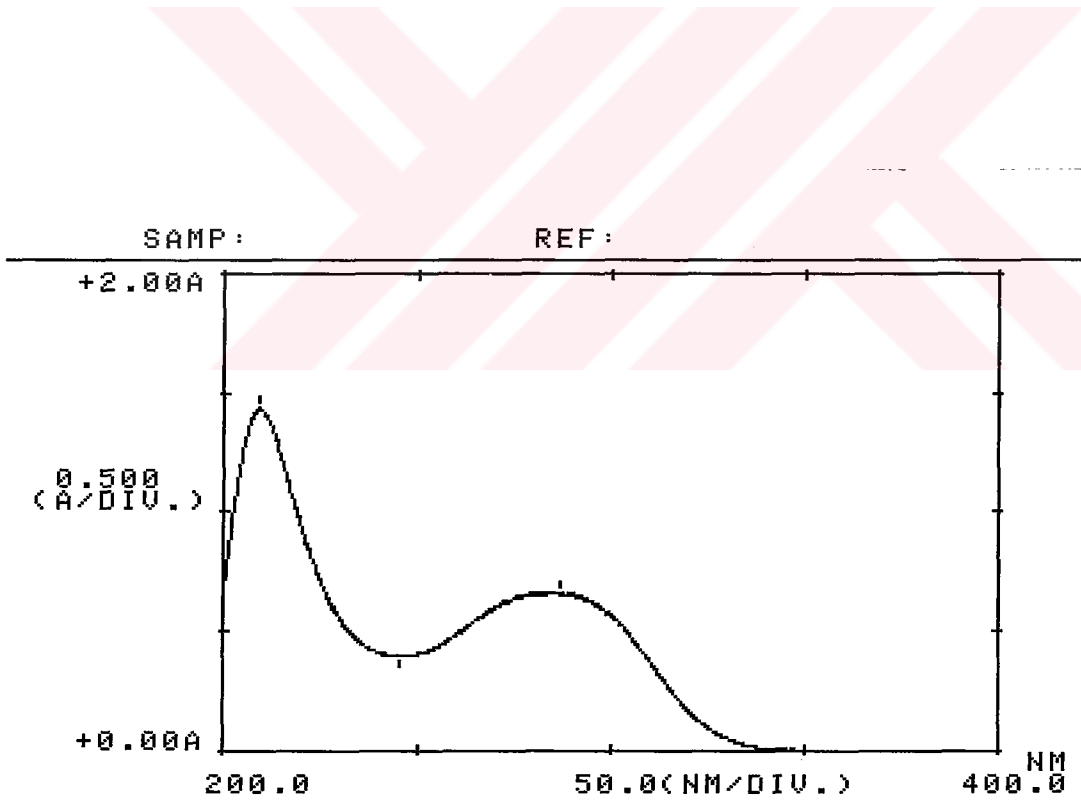
Deneysel erime derecesi : 148-50 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.8 (4.58), 286.2 (4.25)

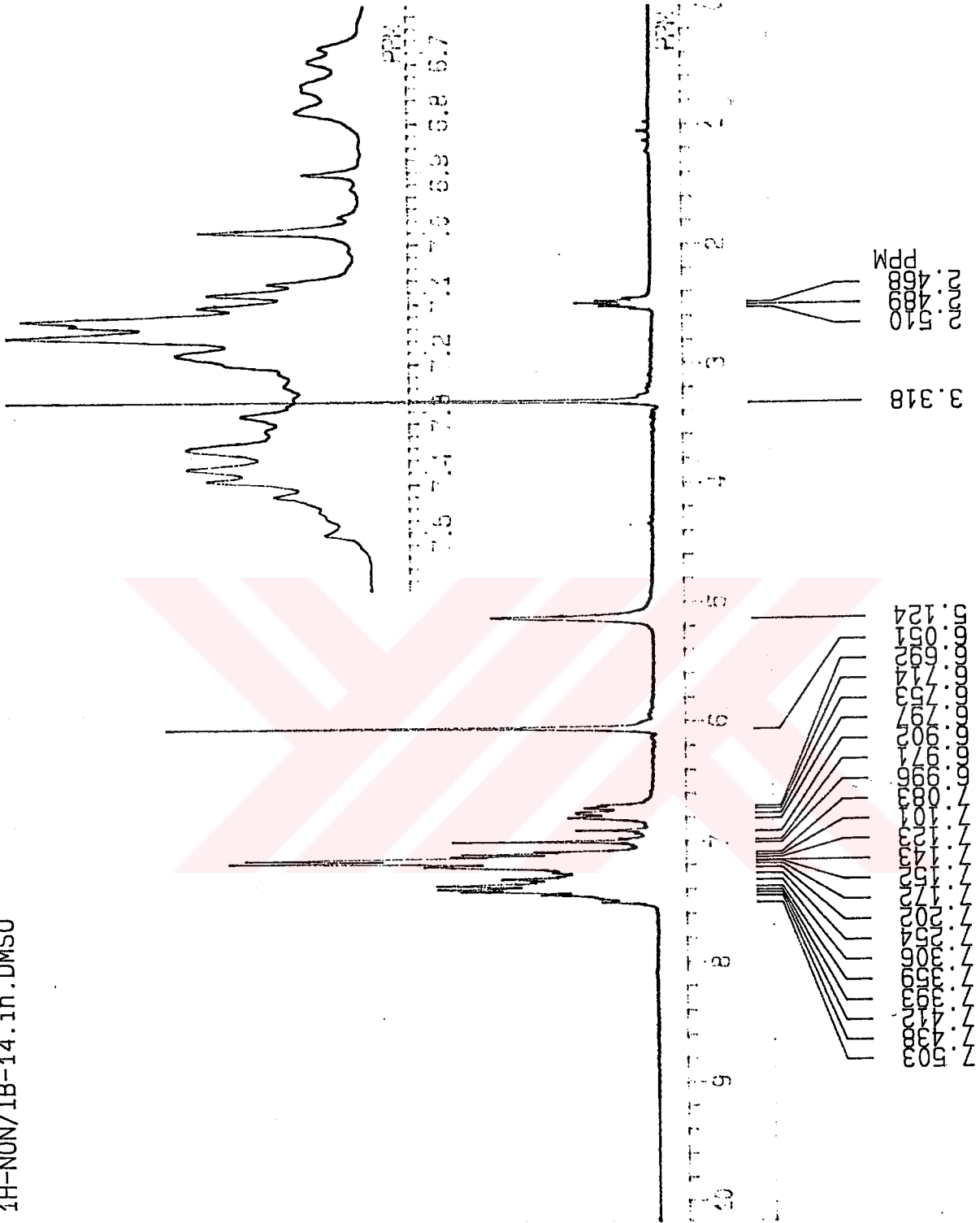
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3108 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2959 (Alifatik C-H gerilim bandı), 2792 (Metilendioksi CH₂ gerilim bandı), 1622-1452 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1478 (Metilendioksi CH₂ eğilme bandı), 1353, 1330 (C-N gerilim bandı), 1252, 1221, 1035 (C-O-C (siklik eter)gerilim bandı), 876, 813 (1,2,4-Trisüstitüe benzen), 762, 699 (Monosüstitüe benzen)

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.12 (2H, s, Alifatik CH₂ protonları), 6.05 (2H, s, -OCH₂O- protonları), 6.69-7.50 (18H, m, Aromatik protonlar)



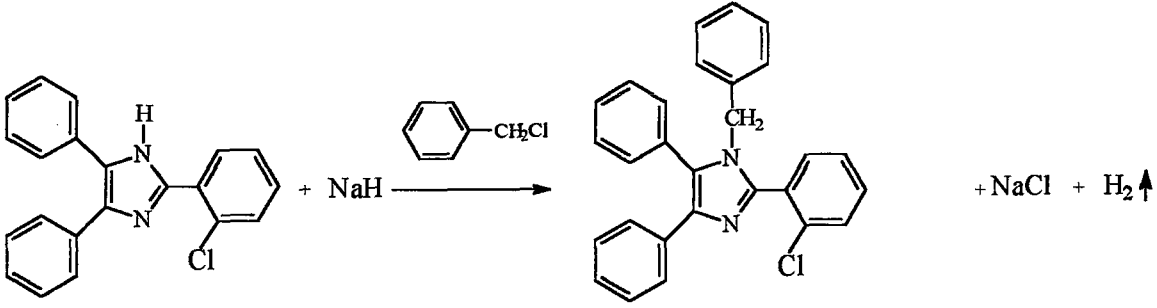
Şekil 44. Bileşik 14'ün UV spektrumu

1H-NON/IB-14.in.DMSO



Şekil 45. Bileşik 14'ün NMR spektrumu

4.4.15. 1-Benzil-2-(o-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(o-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.61 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(o-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH eklendi, H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür ilave edildi ve 22.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği evapore edilerek THF'dan kurtarıldı. Kalıntı su ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 48

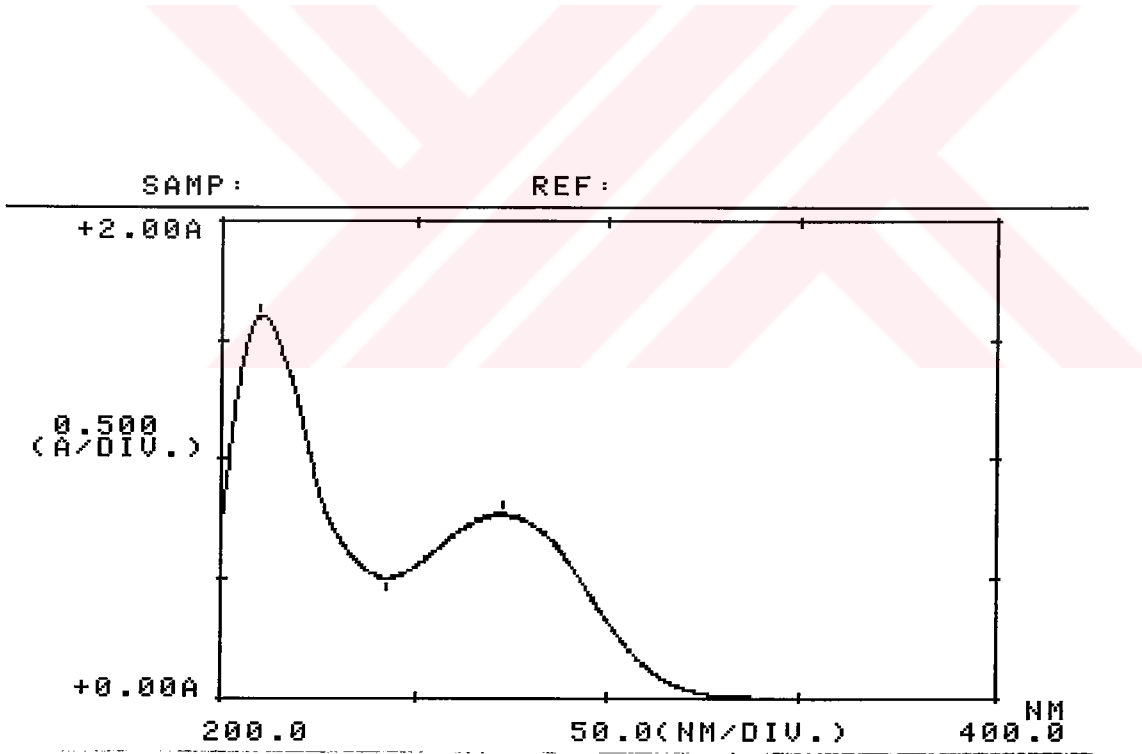
Deneyisel erime derecesi : 144-7 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

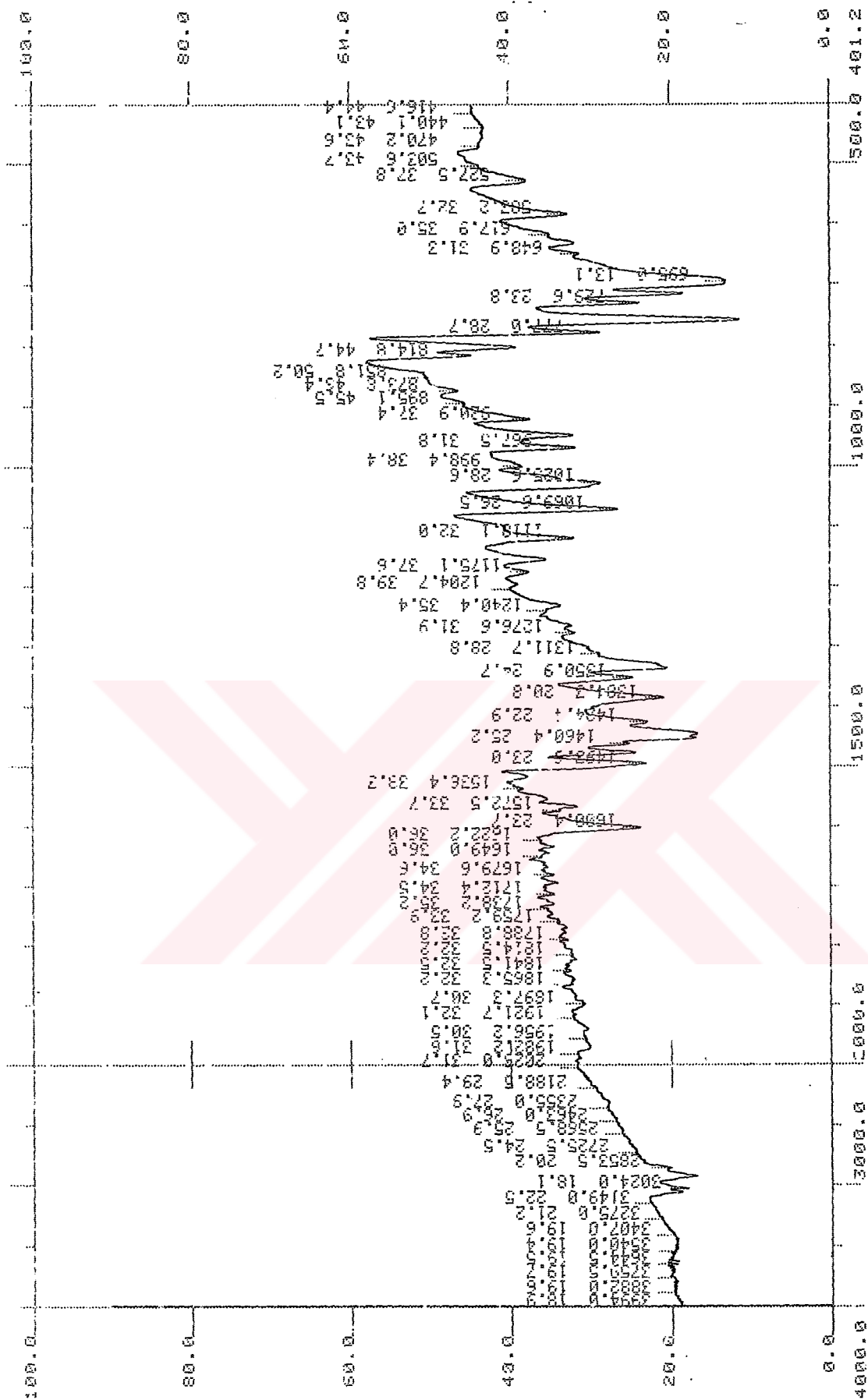
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 210 (4.62), 272.2 (4.3)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3024 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2853 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1600-1460 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1350 (C-N gerilim bandı), 1069 (C-Cl gerilim bandı), 760 (1,2-Disüstitüe benzen), 777, 695 (Monosüstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.90 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.67-7.57 (19H, m, Aromatik protonlar)

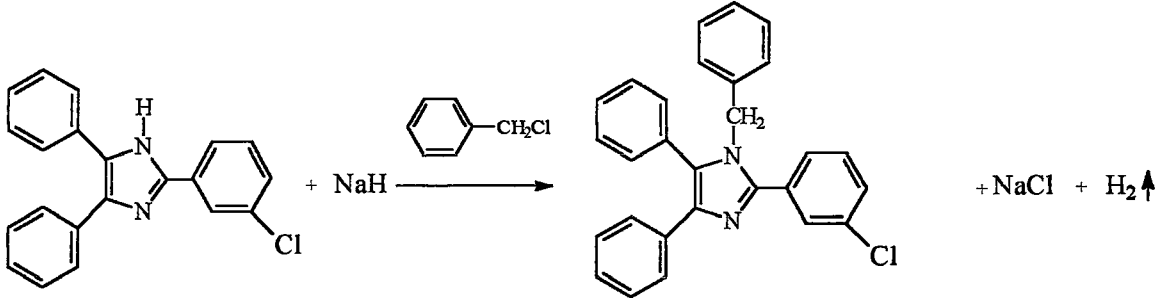


Şekil 46. Bileşik 15'in UV spektrumu



Şekil 47. Bileşik 15'in IR spektrumu

4.4.16. 1-Benzil-2-(m-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(m-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.61 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(m-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH eklendi, H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür katıldı ve 44.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 54

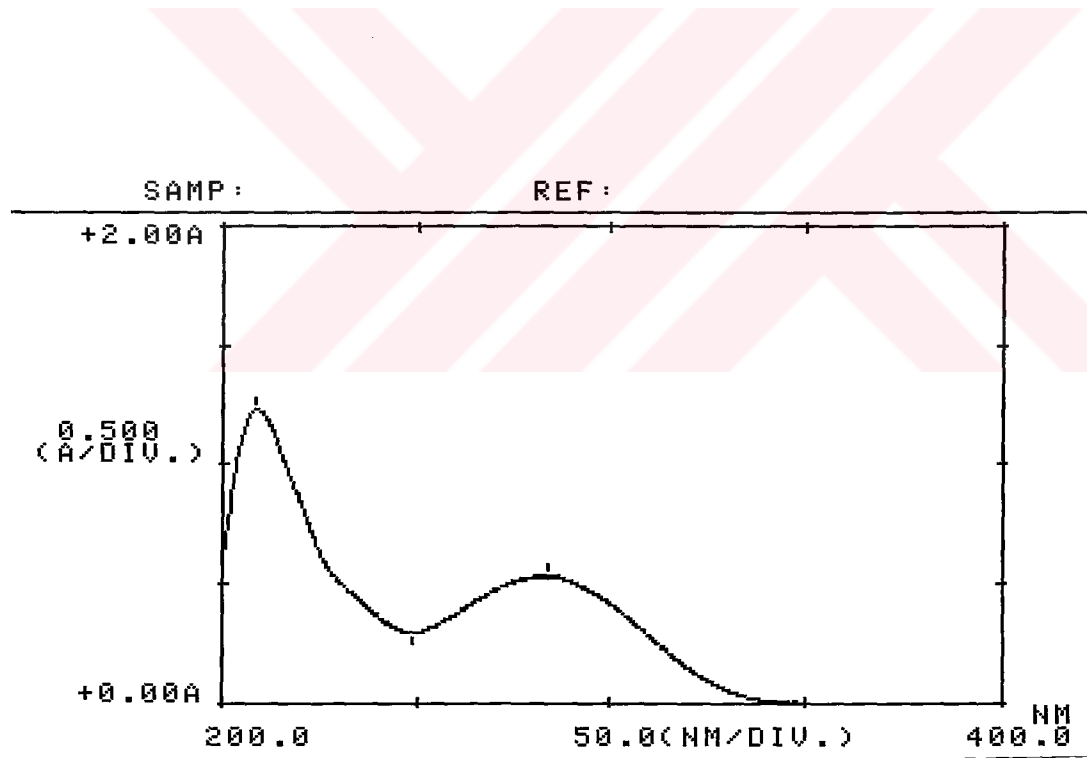
Deneysel erime derecesi : 152-4 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

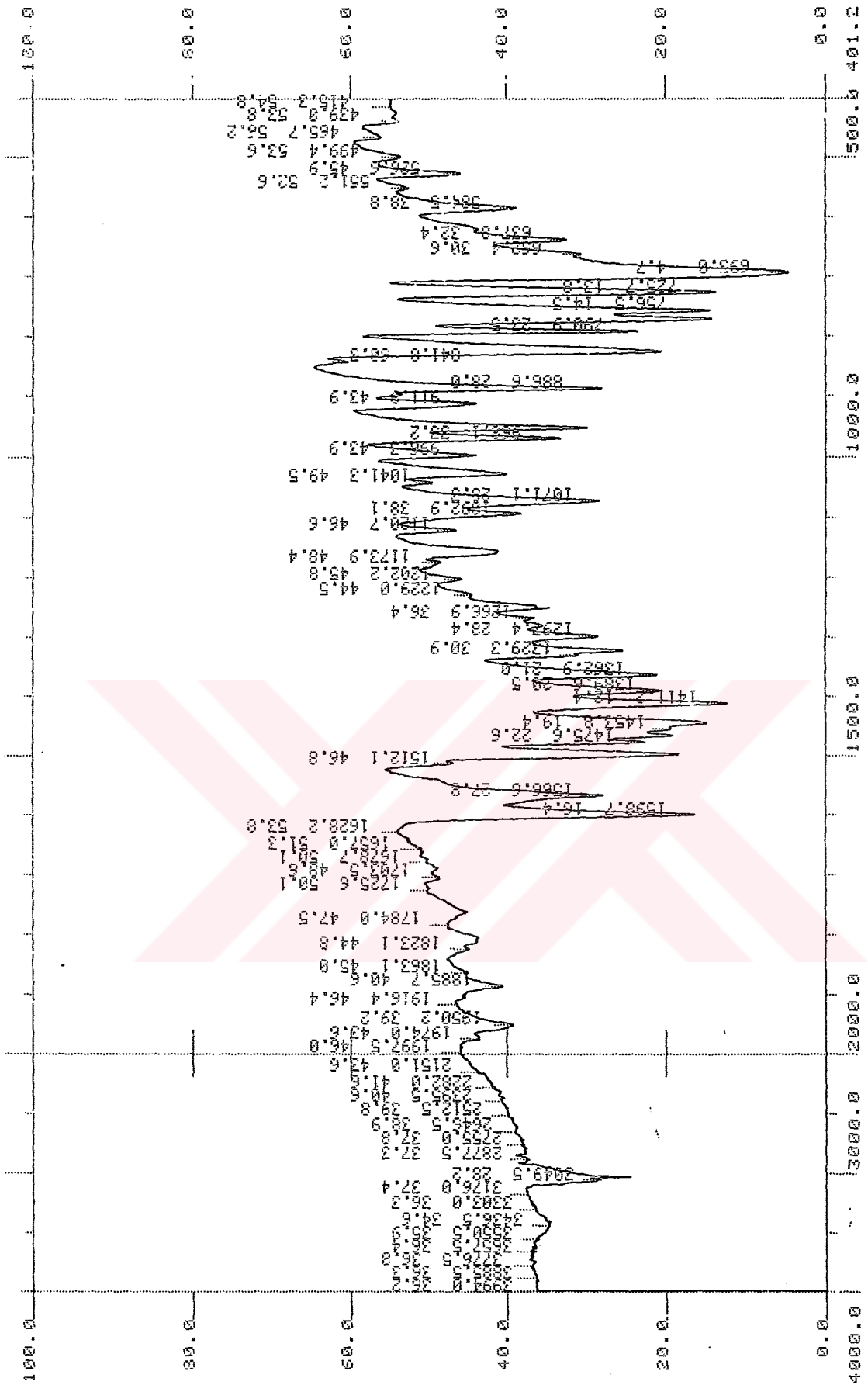
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.6 (4.51), 283.8 (4.14)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3049 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2877 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1598-1453 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1362-1329 (C-N gerilim bandı), 1071 (C-Cl gerilim bandı), 911, 830, 790 (1,3-Disüstitüe benzen), 756, 693 (Monosüstitüe benzen)

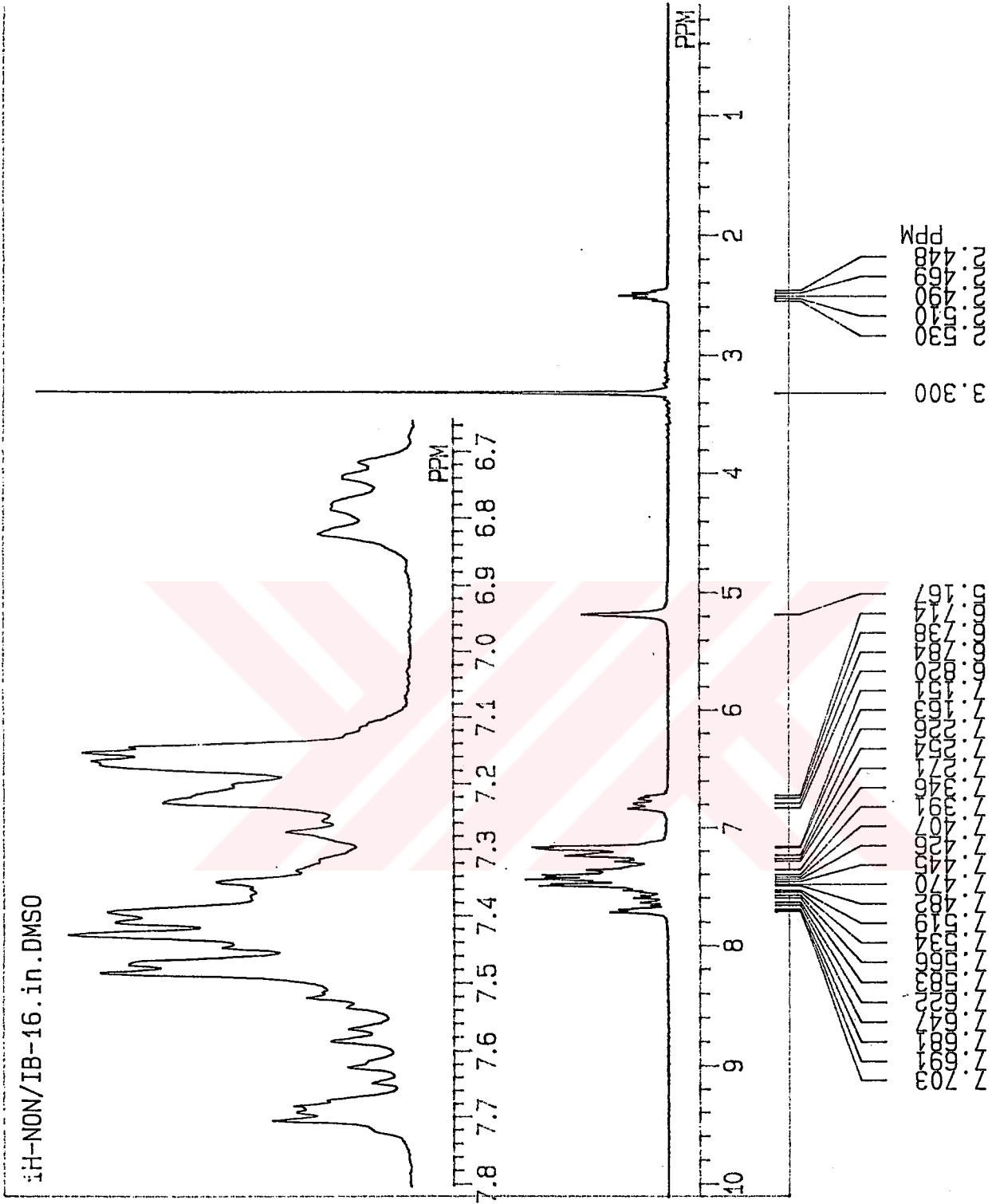
$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.16 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.71-7.70 (19H, m, Aromatik protonlar)



Şekil 49. Bileşik 16'nın UV spektrumu

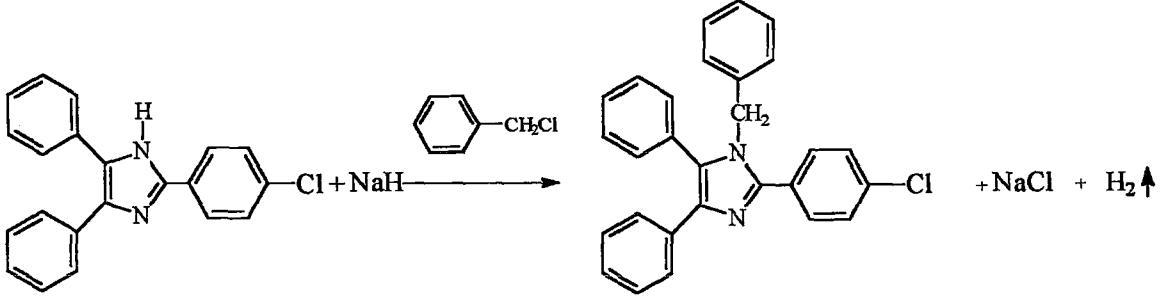


Şekil 50. Bileşik 16'nın IR spektrumu



Şekil 51. Bileşik 16'nın NMR spektrumu

4.4.17. 1-Benzil-2-(p-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(p-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.61 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(p-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldükten sonra NaH eklenerek H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı bitiminde benzil klorür ilave edildi ve 27 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği evapore edilerek THF uzaklaştırıldı. Kalıntı su ilavesi ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 49

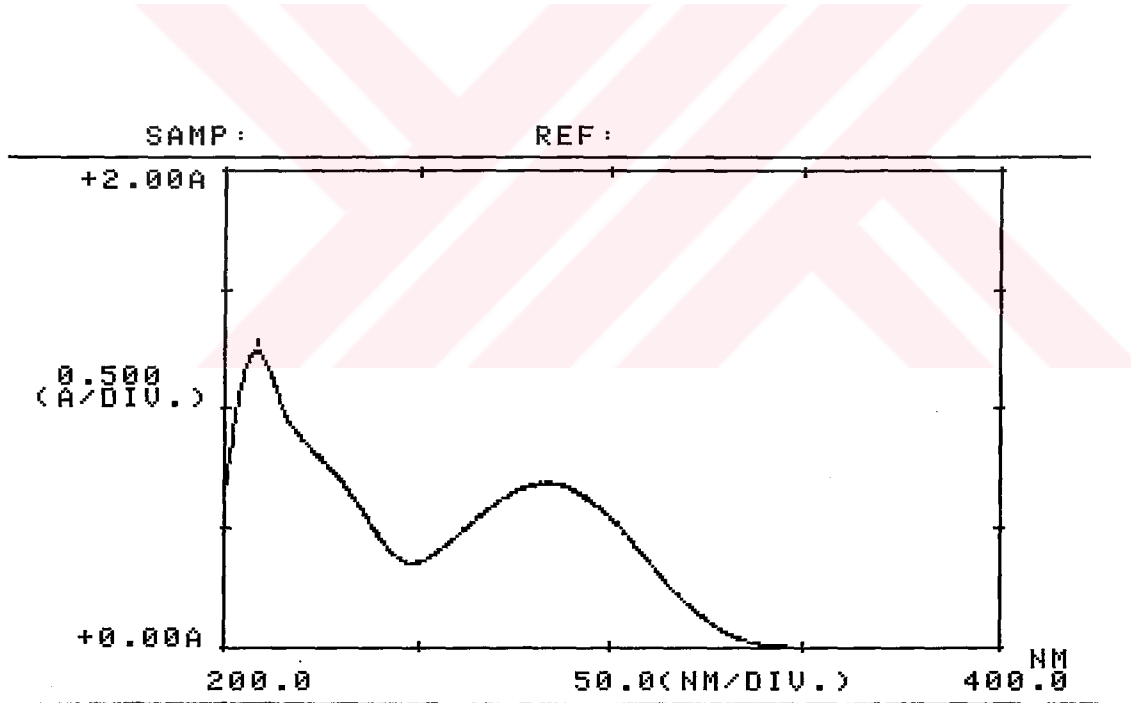
Deneyisel erime derecesi : 162-6 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

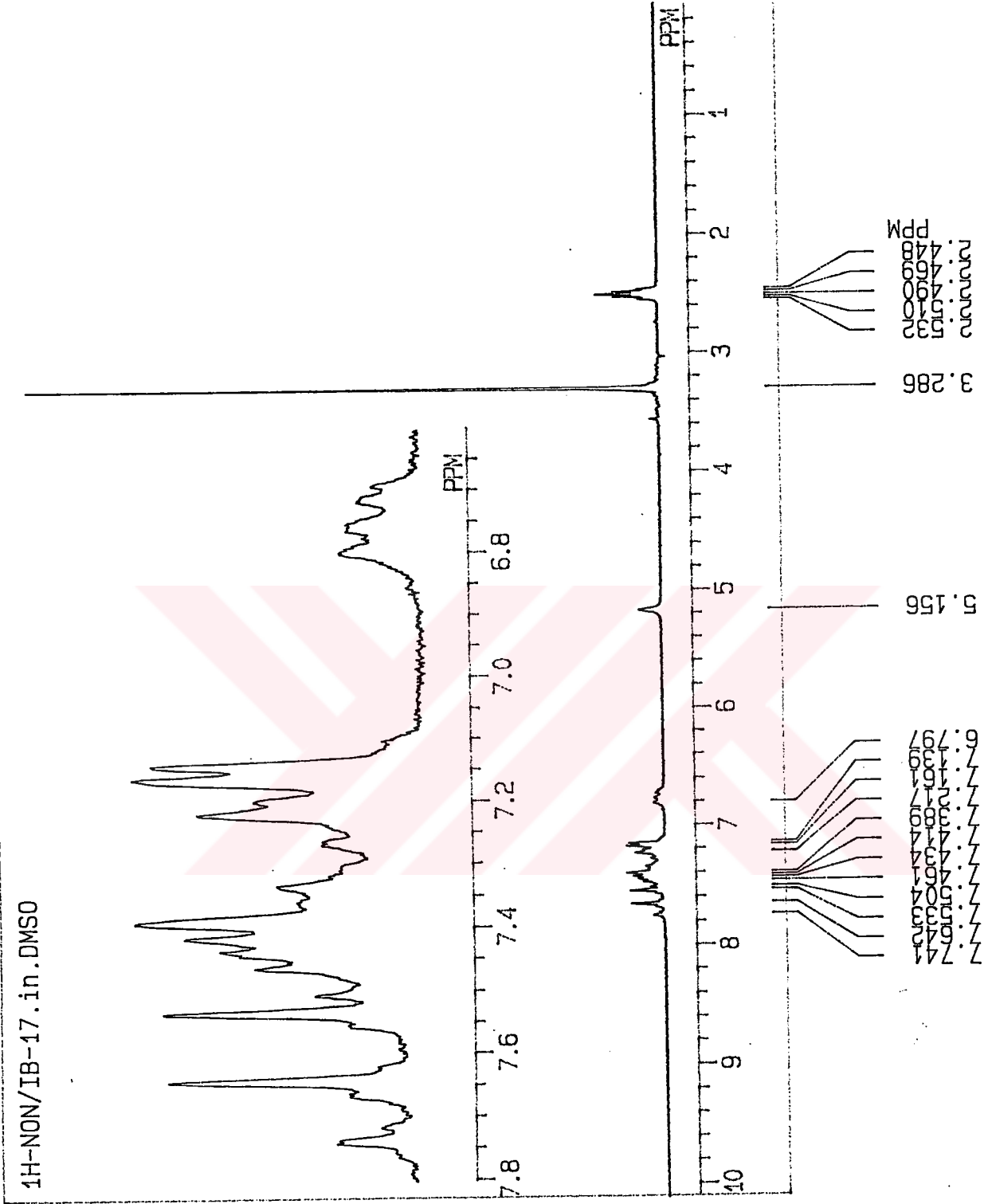
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.6 (4.51), 285.1 (4.25)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3110 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2934 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1600-1415 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1357, 1333 (C-N gerilim bandı), 1086 (C-Cl gerilim bandı), 775 (1,4-Disübstitüe benzen), 760, 692 (Monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.15 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.79-7.74 (19H, m, Aromatik protonlar)

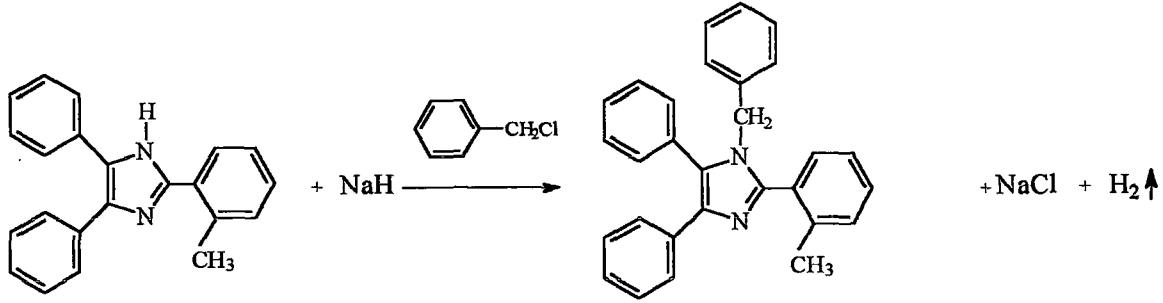


Şekil 52. Bileşik 17'nin UV spektrumu



Şekil 53. Bileşik 17'nin NMR spektrumu

4.4.18. 1-Benzil-2-(*o*-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(<i>o</i> -Metilfenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.2 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(*o*-Metilfenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH eklendiğinde H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı sona erdikten sonra benzil klorür ilave edildi ve 24.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 53

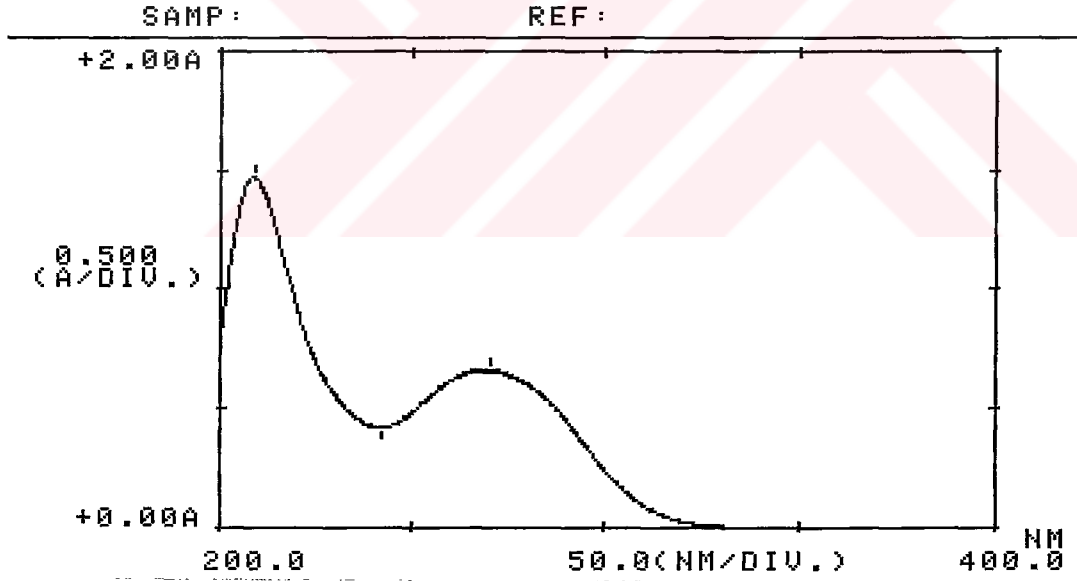
Deneysel erime derecesi : 123-5 °C

Literatür erime derecesi : 124-5 °C⁽⁵⁹⁾

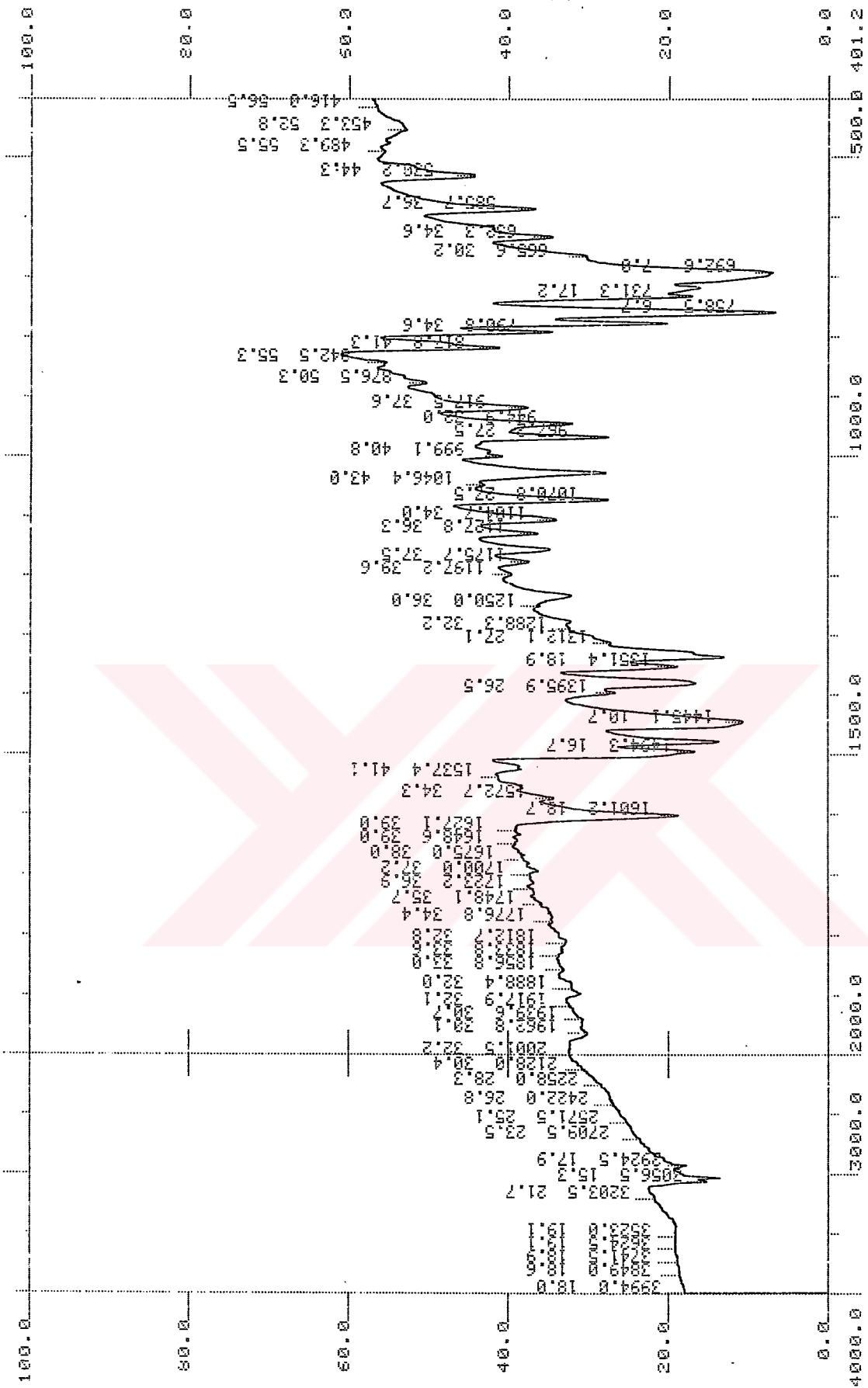
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.8 (4.56), 270.6 (4.21)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3056 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2924 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1601-1445 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1351 (C-N gerilim bandı), 758 (1,2-Disüstitüe benzen), 775, 692 (Monosüstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.19 (3H, s, Aromatik CH_3 protonları), 4.89 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.52-7.51 (19H, m, Aromatik protonlar)

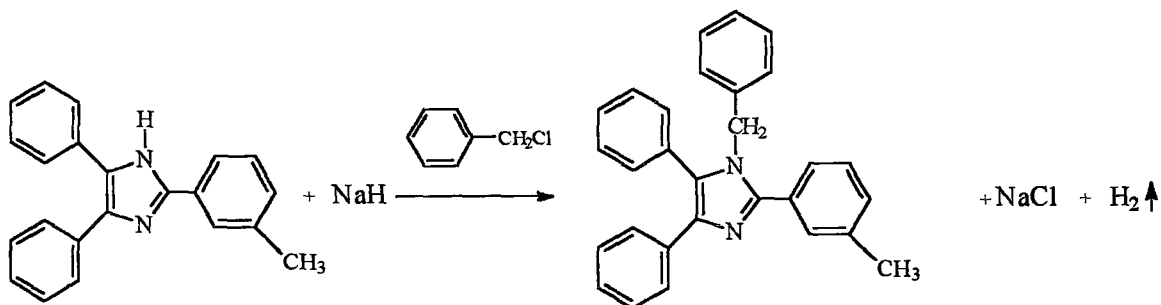


Şekil 54. Bileşik 18'in UV spektrumu



Şekil 55. Bileşik 18'in IR spektrumu

4.4.19. 1-Benzil-2-(*m*-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(<i>m</i> -Metilfenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.2 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(*m*-Metilfenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH katılması ile oluşan H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür ilave edildi ve 23 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği evapore edilerek THF'dan kurtarıldı. Kalıntı su ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 47

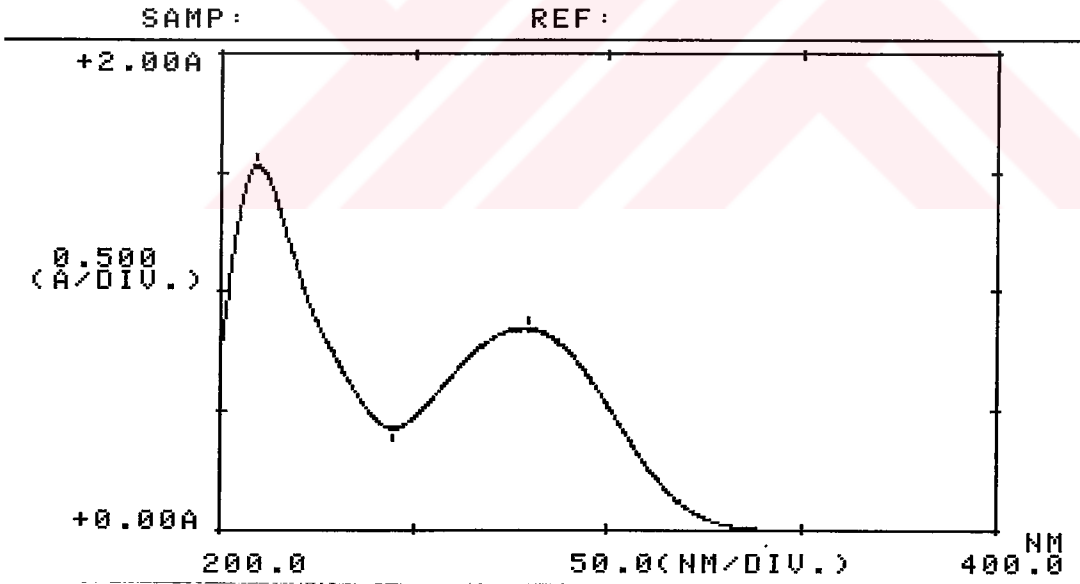
Deneysel erime derecesi : 135-7 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

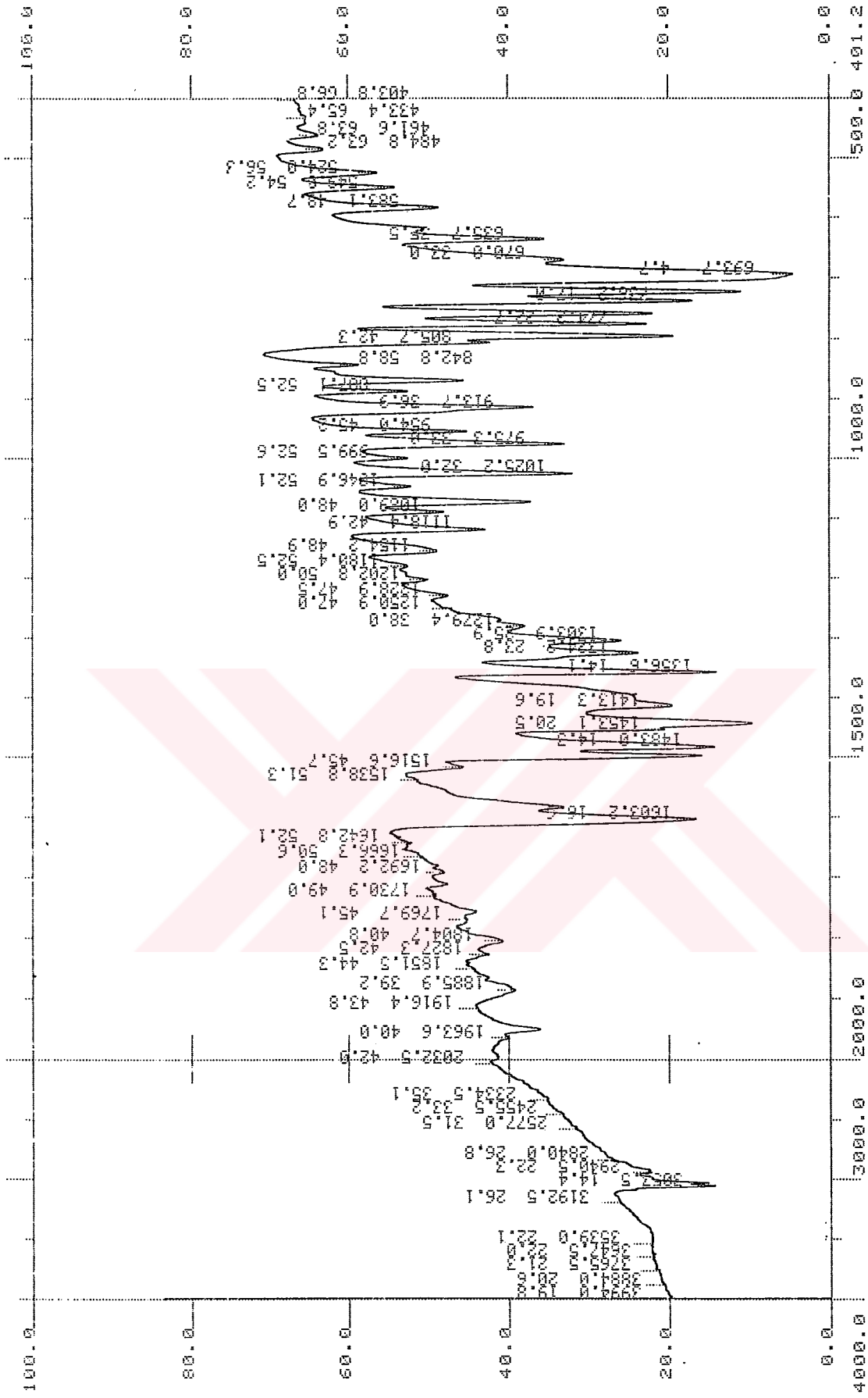
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 209.2 (4.58), 279.2 (4.32)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3053 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2940 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1603-1453 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1356 (C-N gerilim bandı), 913, 870, 805 (1,3-Disübstitüe benzen), 736, 693 (Monosübstitüe benzen)

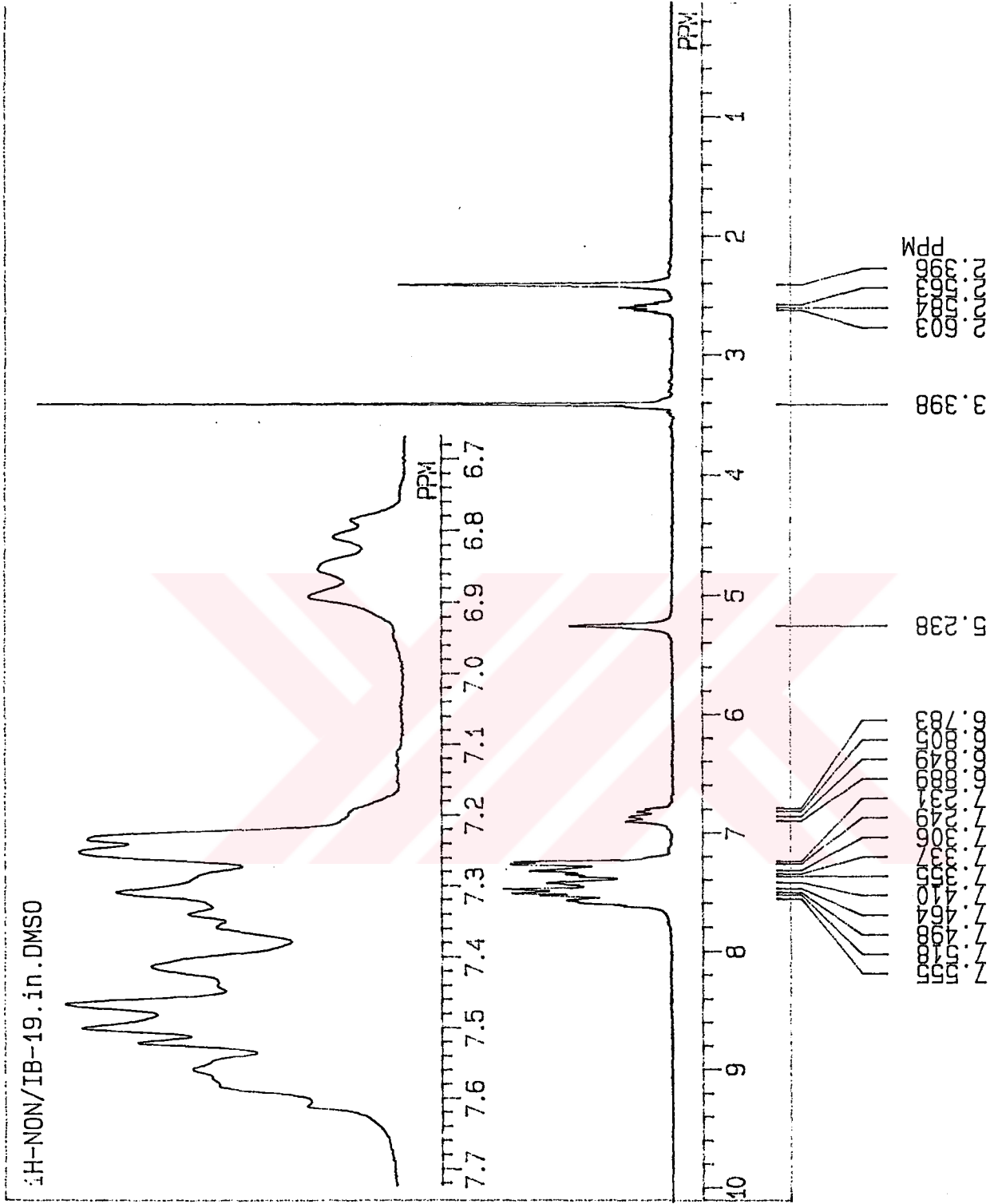
$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.39 (3H, s, Aromatik CH_3 protonları), 5.23 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.78-7.55 (19H, m, Aromatik protonlar)



Şekil 57. Bileşik 19'un UV spektrumu

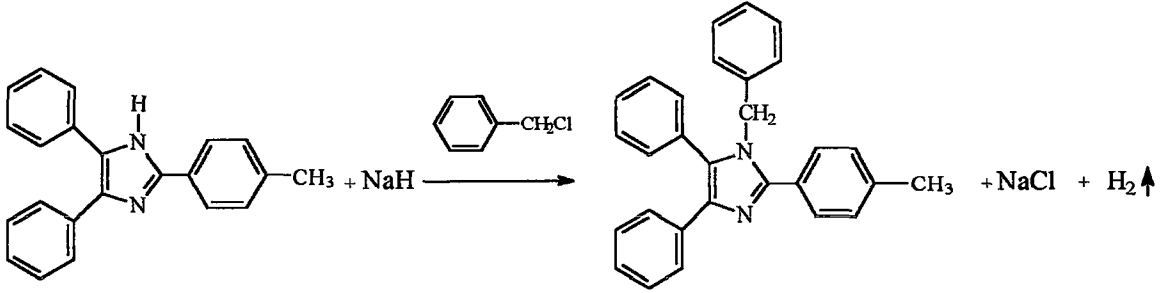


Şekil 58. Bileşik 19'un IR spektrumu



Şekil 59. Bileşik 19'un NMR spektrumu

4.4.20. 1-Benzil-2-(p-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(p-Metilfenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.2 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(p-Metilfenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldükten sonra NaH eklendi. Hidrojen gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı sona erince benzil klorür ilave edildi ve 13.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntı su ile yıkandı, süzülme ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 92

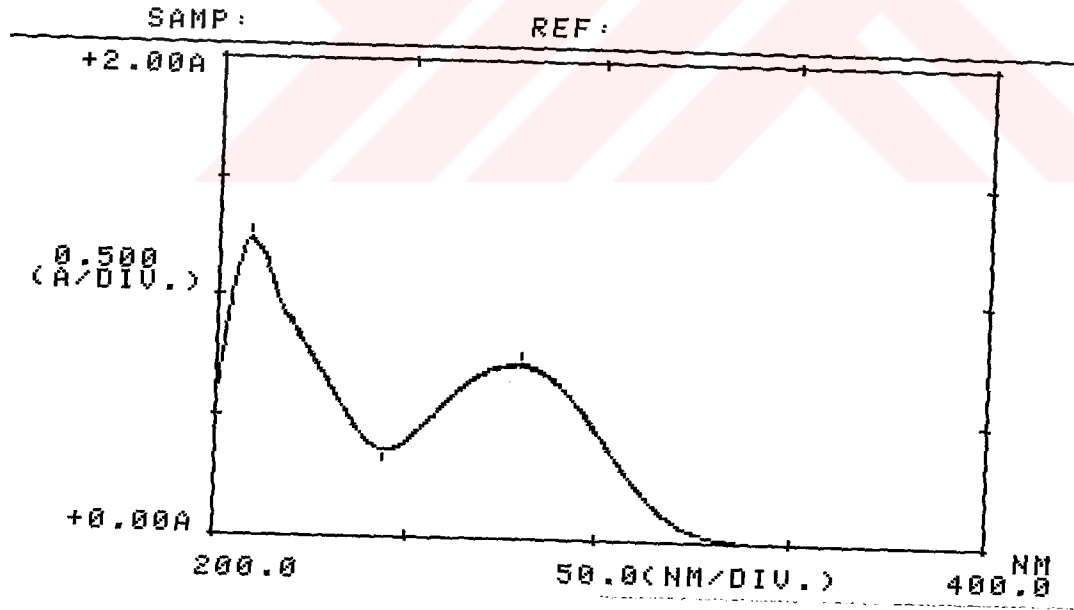
Deneysel erime derecesi : 163-6 °C

Literatür erime derecesi : 162 °C⁽⁵⁰⁾

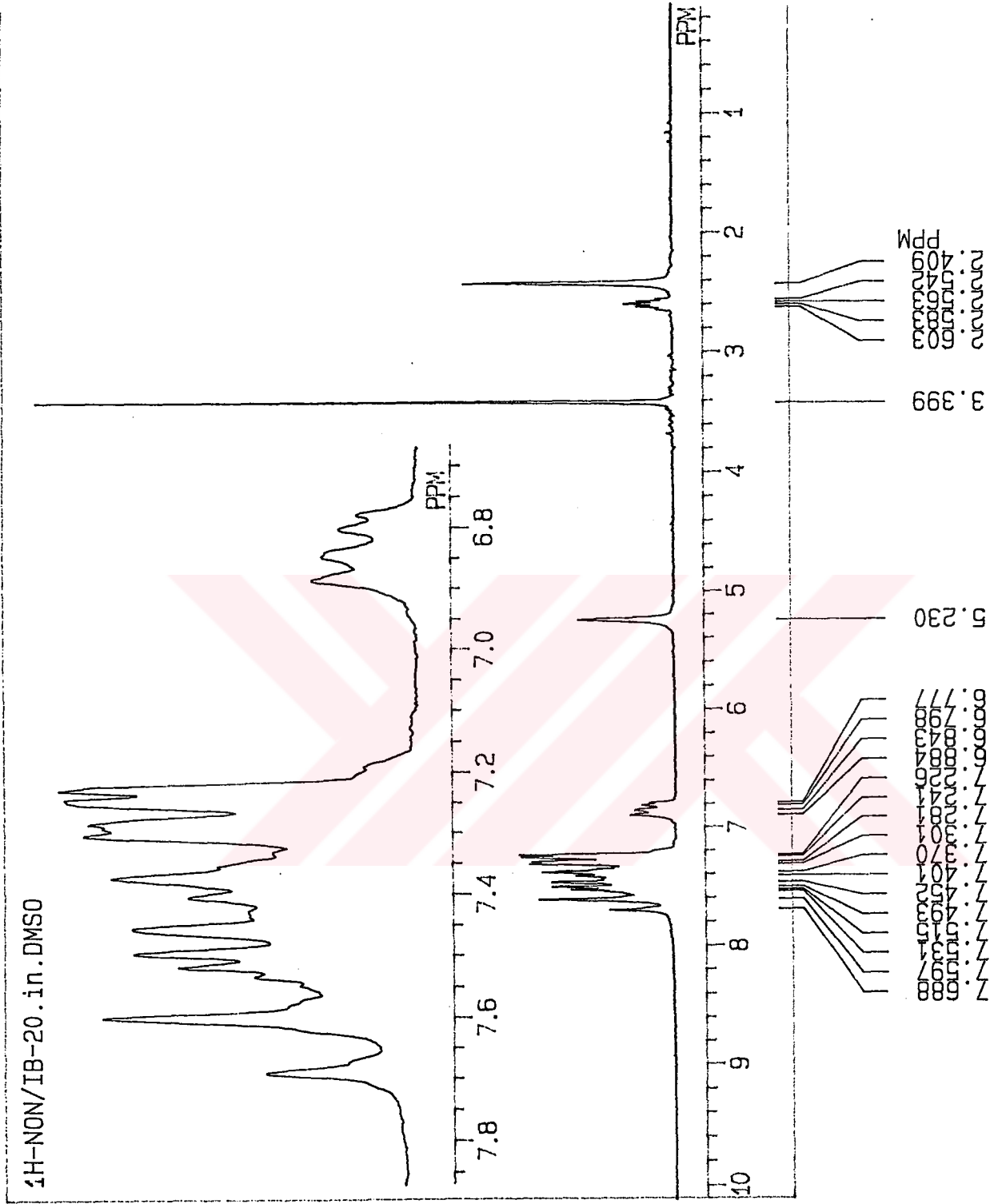
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.6 (4.49), 279.6 (4.26)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3104 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2936 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1599-1450 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1348 (C-N gerilim bandı), 766 (1,4-Disübstitüe benzen), 730, 700 (Monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.40 (3H, s, Aromatik CH_3 protonları), 5.23 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.77-7.68 (19H, m, Aromatik protonlar)

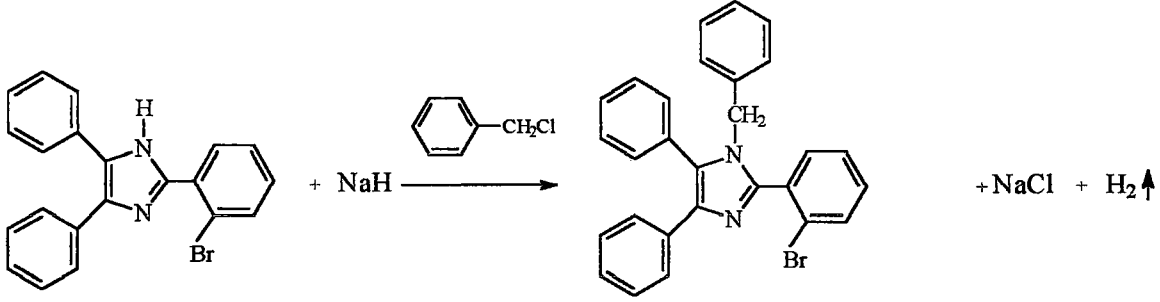


Şekil 60. Bileşik 20'nin UV spektrumu



Şekil 61. Bileşik 20'nin NMR spektrumu

4.4.21. 1-Benzil-2-(o-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(o-Bromofenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	7.5 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(o-Bromofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH eklenerek H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı bittikten sonra karışıma benzil klorür ilave edildi ve 13.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği evapore edilerek THF uzaklaştırıldı. Kalıntı su ile yıkandı, süzöldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 62

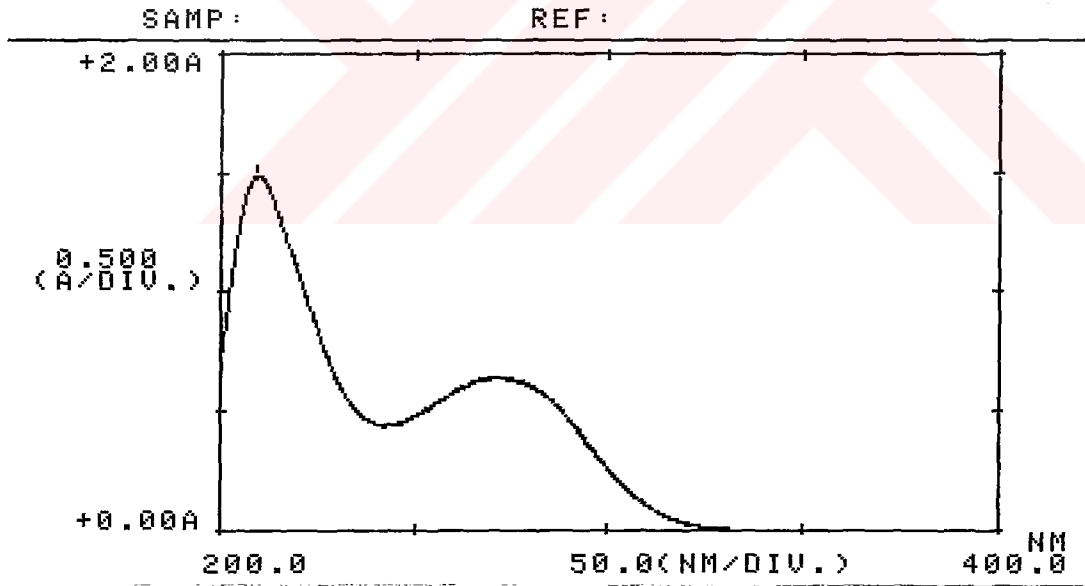
Deneysel erime derecesi : 140-2 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

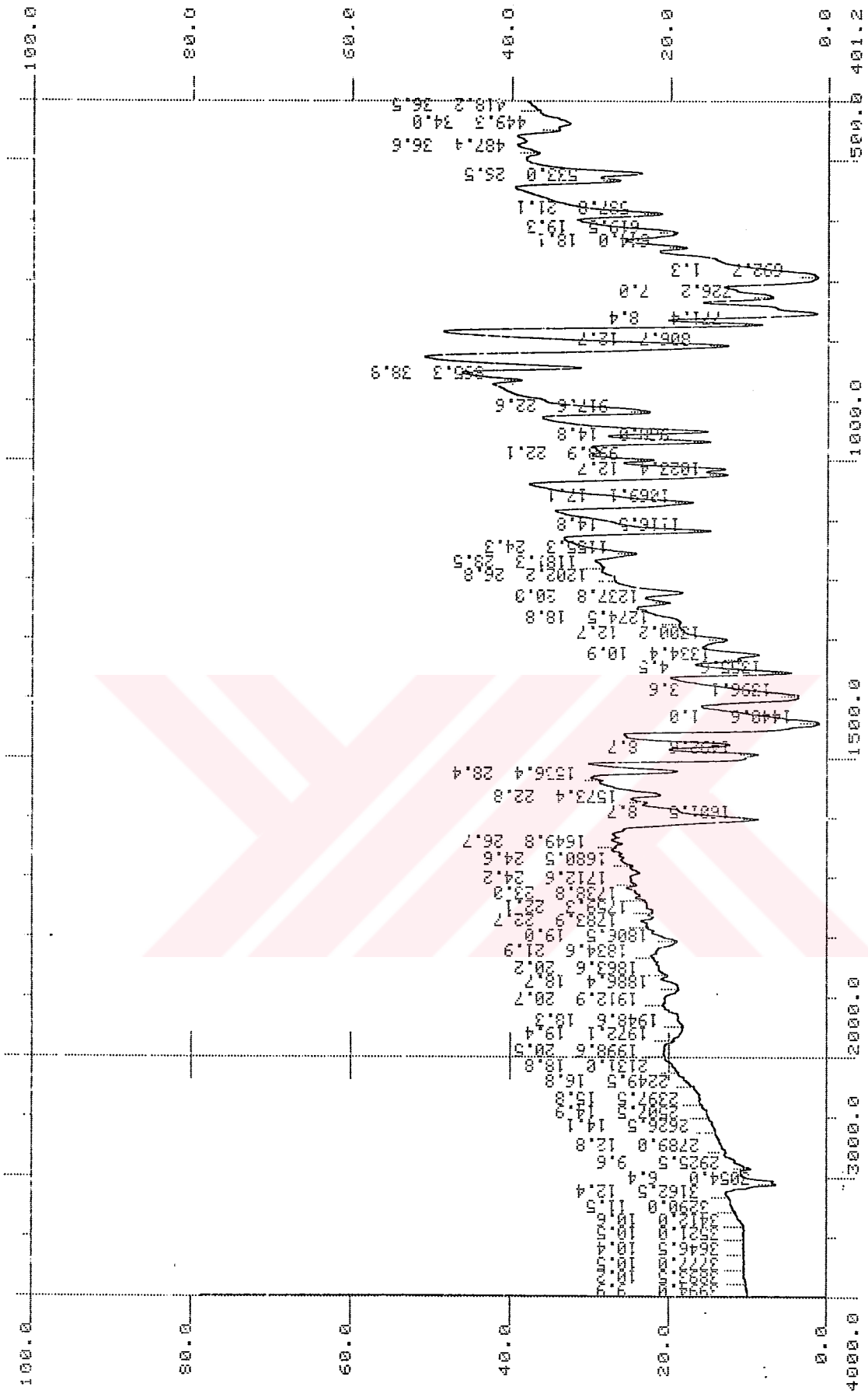
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 209.2 (4.63), 271.8 (4.26)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3054 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2925 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1601-1440 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1355, 1334 (C-N gerilim bandı), 1069 (C-Br gerilim bandı), 750 (1,2-Disübstitüe benzen), 771, 692 (Monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.88 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.69-7.75 (19H, m, Aromatik protonlar)

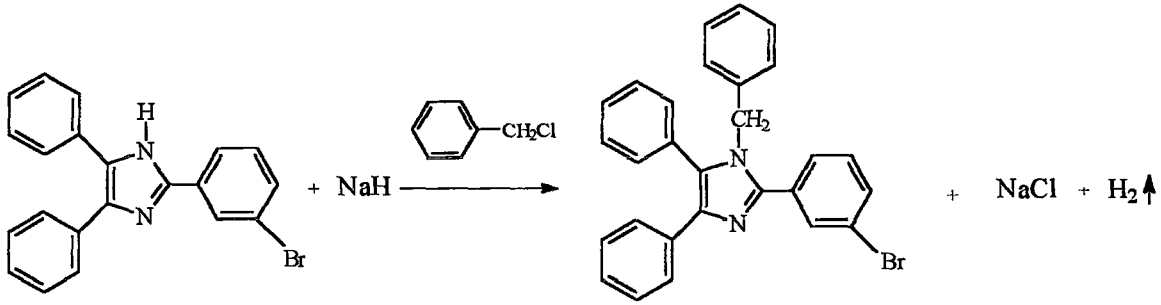


Şekil 62. Bileşik 21'in UV spektrumu



Şekil 63. Bileşik 21'in IR spektrumu

4.4.22. 1-Benzil-2-(*m*-bromofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol



2-(<i>m</i> -Bromofenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	7.5 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(*m*-Bromofenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH ilavesi ile oluşan H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür eklendi ve 13.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Reaksiyon karışımı rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 87

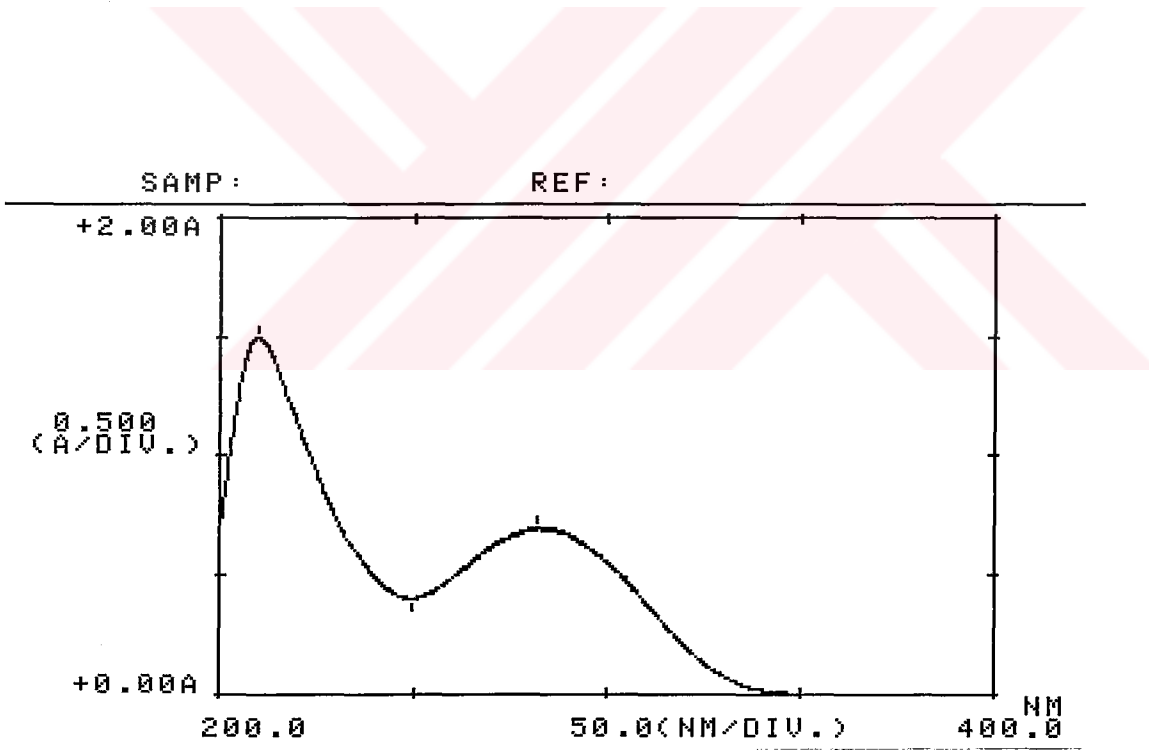
Deneysel erime derecesi : 155-7 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

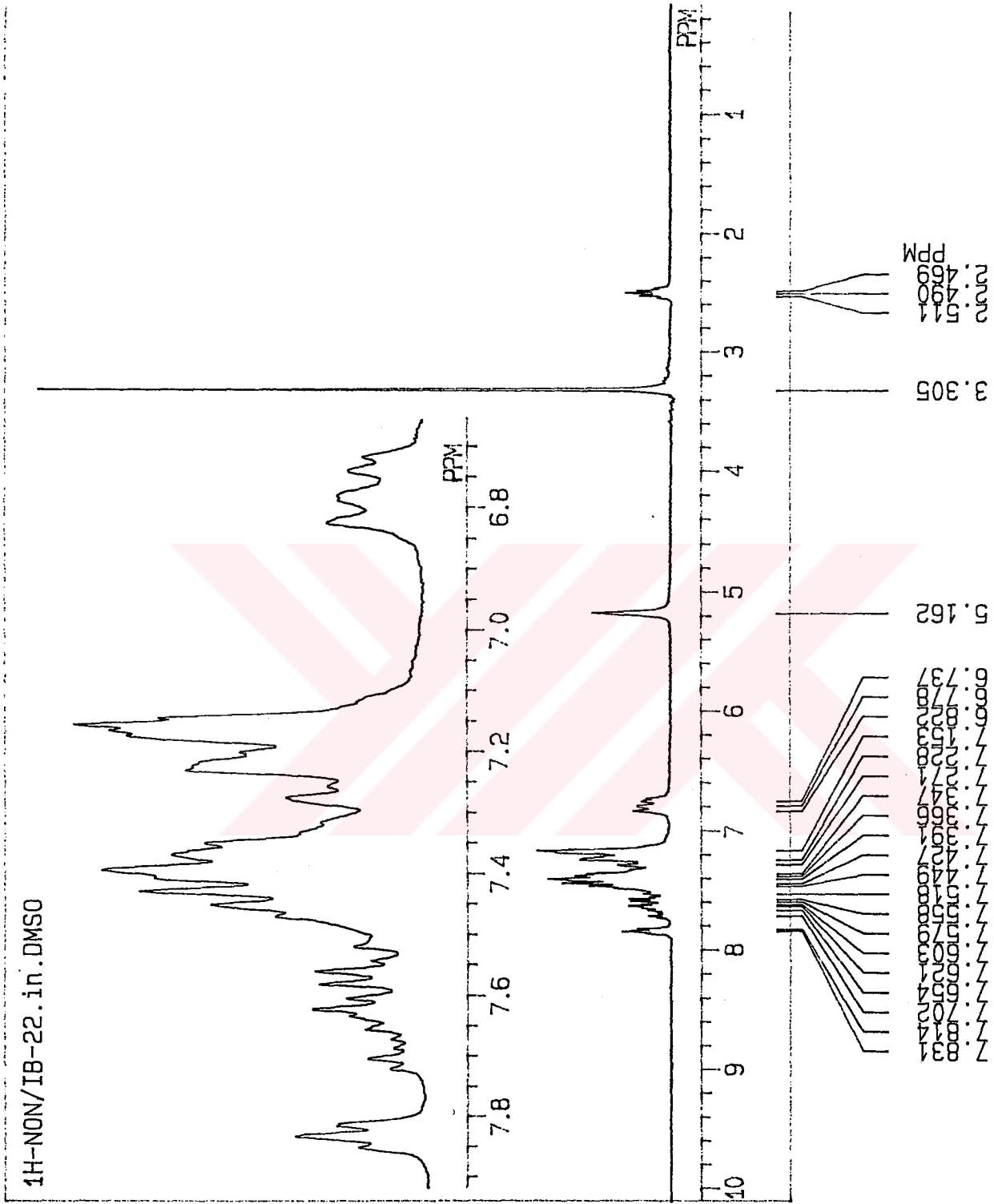
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 209.8 (4.63), 281.8 (4.31)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3128 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2979-2824 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1598-1453 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1362 (C-N gerilim bandı), 1068 (C-Br gerilim bandı), 886, 818, 790 (1,3-Disübstitüe benzen), 724, 693 (Monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.16 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.73-7.83 (19H, m, Aromatik protonlar)

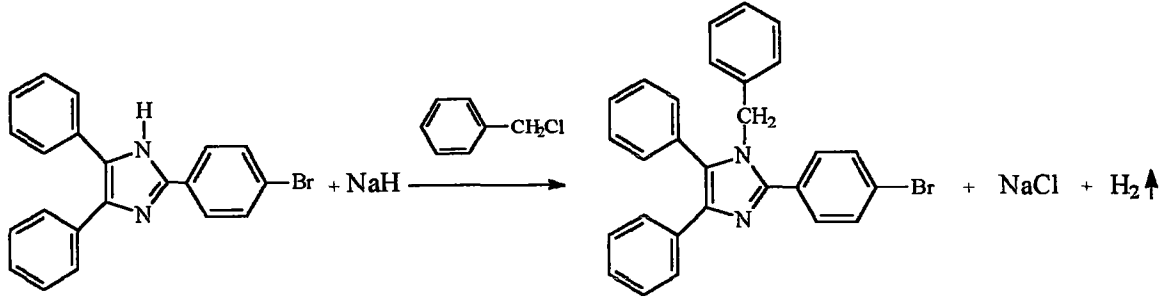


Şekil 65. Bileşik 22'nin UV spektrumu



Şekil 66. Bileşik 22'nin NMR spektrumu

4.4.23. 1-Benzil-2-(p-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(p-Bromofenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	7.5 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(p-Bromofenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH eklendiğinde H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı sona erdikten sonra benzil klorür katıldı ve 10.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balondaki karışım evapore edildi ve THF'dan kurtarıldı. Kalıntı su ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 64

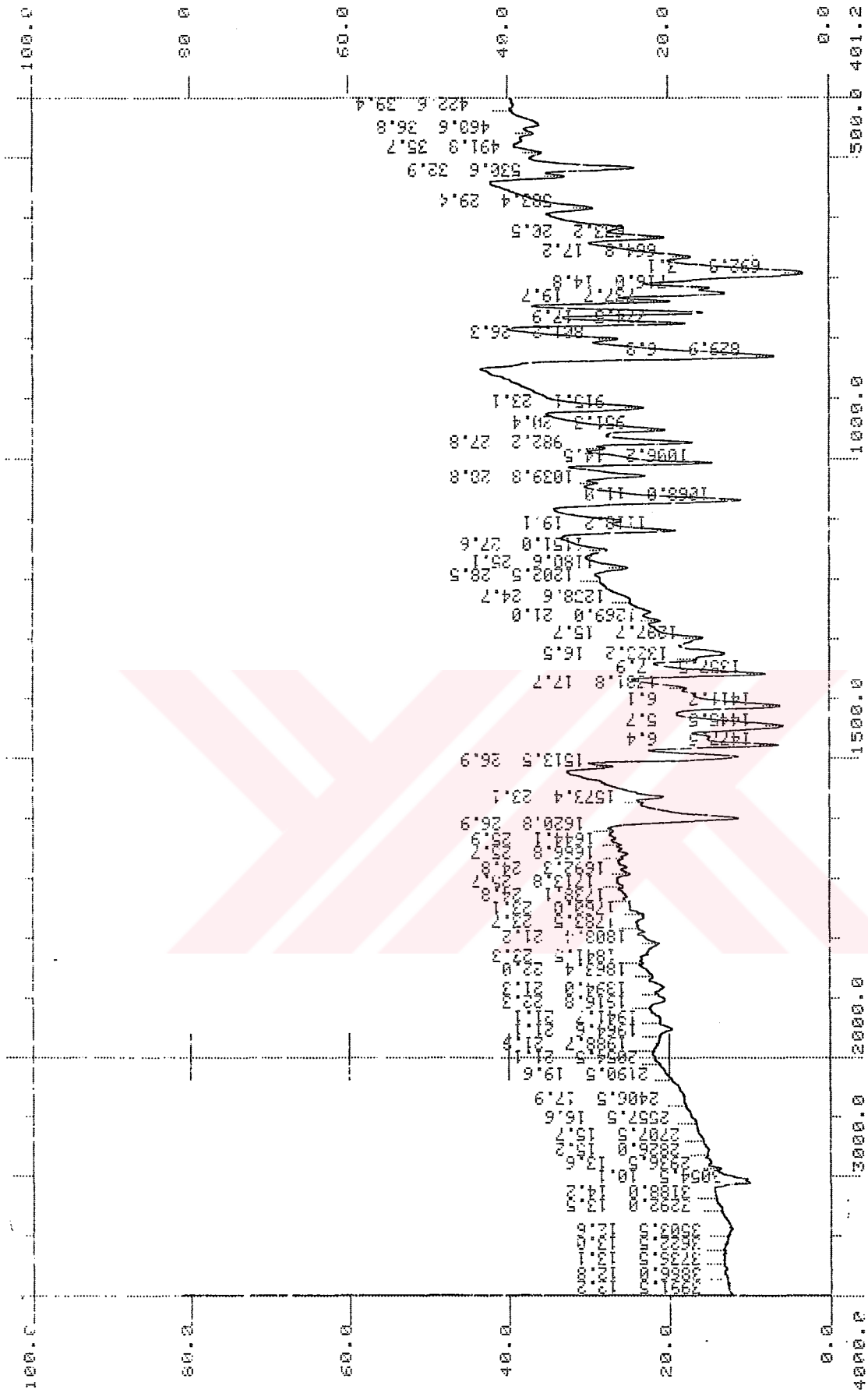
Deneysel erime derecesi : 170-4°C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 206.8 (4.48), 233.6 (4.18, omuz), 285 (4.18)

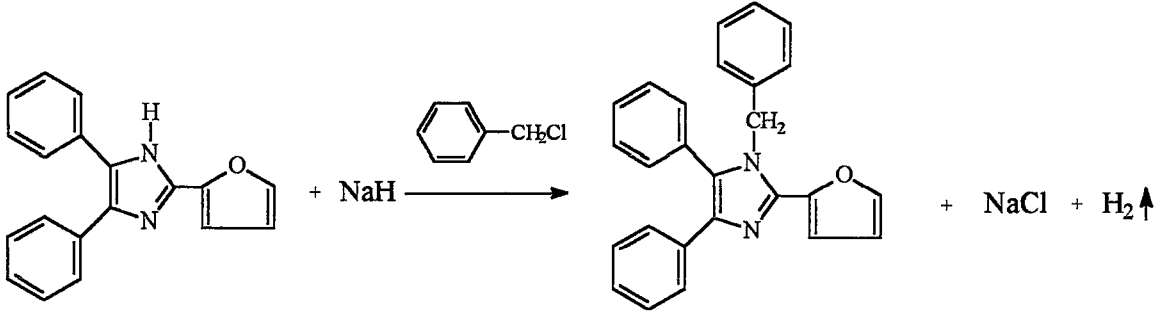
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3054 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2936 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1620-1445 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1357 (C-N gerilim bandı), 1068 (C-Br gerilim bandı), 829 (1,4-Disüstitüe benzen), 774, 692 (Monosüstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.15 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.796-7.811 (19H, m, Aromatik protonlar)



Şekil 67. Bileşik 23'ün IR spektrumu

4.4.24. 1-Benzil-2-(2-furil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(2-Furil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	5.72 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(2-Furil)-4,5-difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldükten sonra NaH eklendi, H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışının sona ermesi ile benzil klorür ilave edildi ve 15 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edilerek yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 52

Deneysel erime derecesi : 156-8 °C

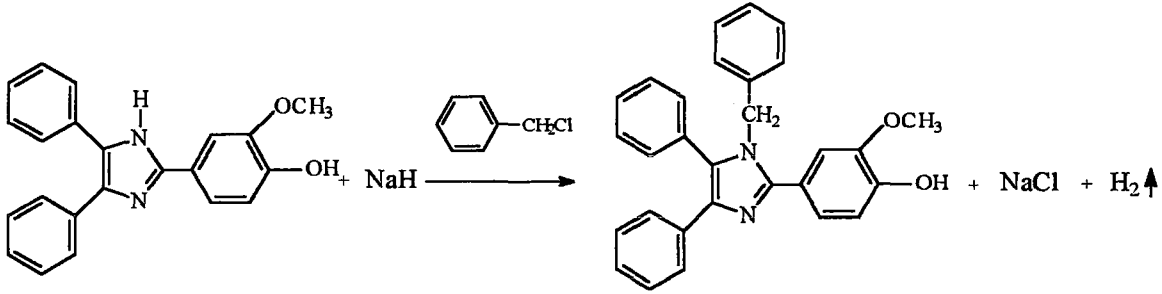
Literatür erime derecesi : 156-7 °C⁽⁸⁾

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 207.4 (4.32), 246.1 (3.95)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3051 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2915 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1599, 1492 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1335 (C-N gerilim bandı), 1025 (Furil halkasının C-O gerilim bandı), 762, 695 (Monosüstitüe benzen)

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.89 (2H, s, Alifatik CH₂ protonları), 6.87-7.67 (18H, m, Aromatik protonlar)

4.4.25. 1-Benzil-2-(p-hidroksi-m-metoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(p-Hidroksi-m-metoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.84 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(p-Hidroksi-m-metoksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH ilave edildi. Meydana gelen gaz çıkışından sonra benzil klorür eklendi ve 45 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği evapore edilerek THF uzaklaştırıldı. Kalıntı su ilavesi ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 45

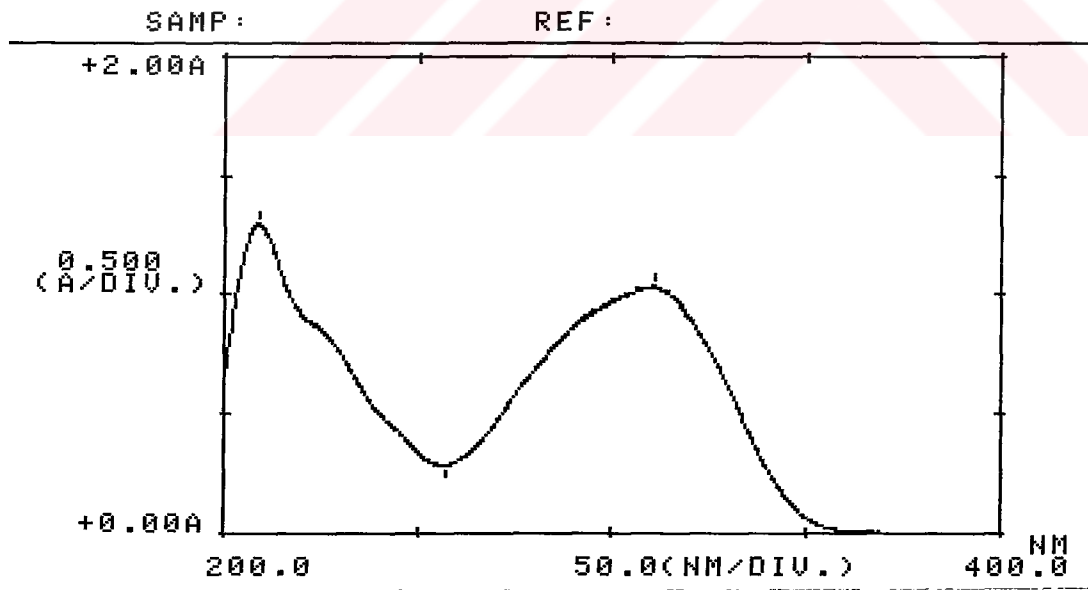
Deneysel erime derecesi : 243-7 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.8 (4.54), 217.9 (4.32, omuz), 310.6 (4.44)

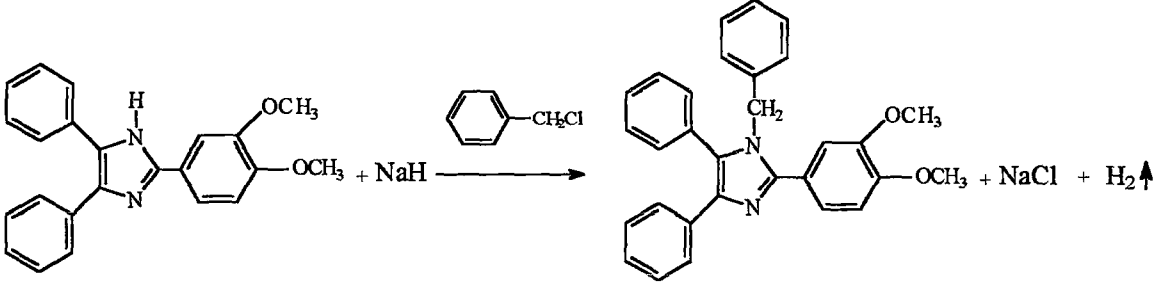
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3845 (O-H gerilim bandı), 3054 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2925 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1600, 1543, 1509 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1350 (C-N gerilim bandı), 1257, 1219 (O-H eğilme bandı), 1177, 1141 (Ar-O-CH₃ 'e ait C-O gerilim bandı), 1069, 1027 (Fenol'e ait C-O gerilim bandı), 912, 763 (1,2,4-Trisübstitüe benzen), 730, 694 (Monosübstitüe benzen)

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.52 (3H, s, Aromatik OCH₃ protonları), 5.17 (2H, s, Alifatik CH₂ protonları), 6.82-7.65 (18H, m, Aromatik protonlar), 12.54 (1H, s, Aromatik OH protonu)



Şekil 68. Bileşik 25'in UV spektrumu

4.4.26. 1-Benzil-2-(m,p-dimetoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(m,p-Dimetoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	7.12 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(m,p-Dimetoksifenil)-4,5-difenil imidazol, THF içinde çözüldü. NaH eklendiğinde oluşan H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı bittikten sonra benzil klorür ilave edildi ve 16.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntıya su ilave edildi, yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 42

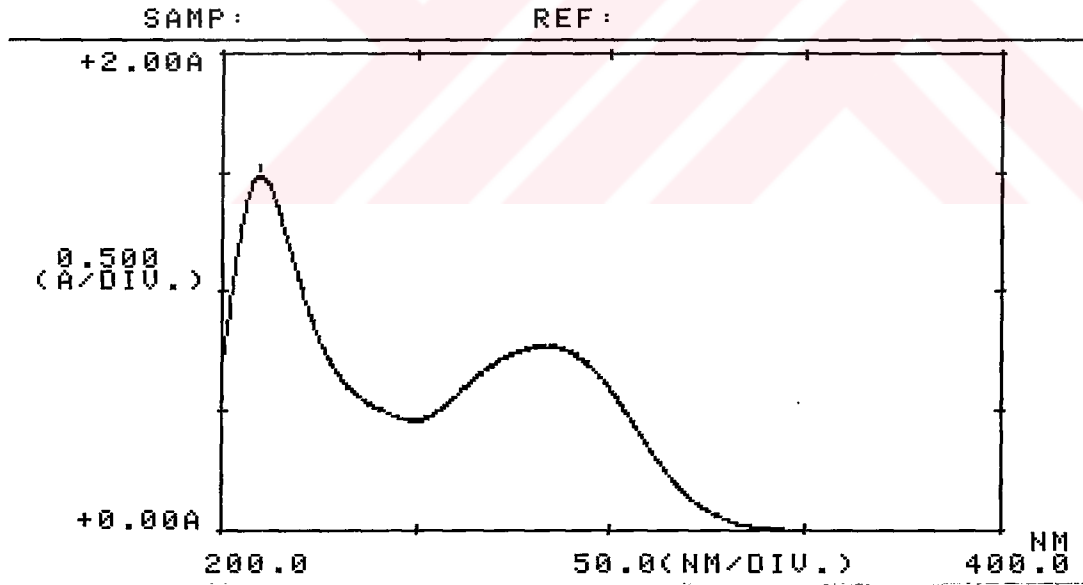
Deneysel erime derecesi : 168 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

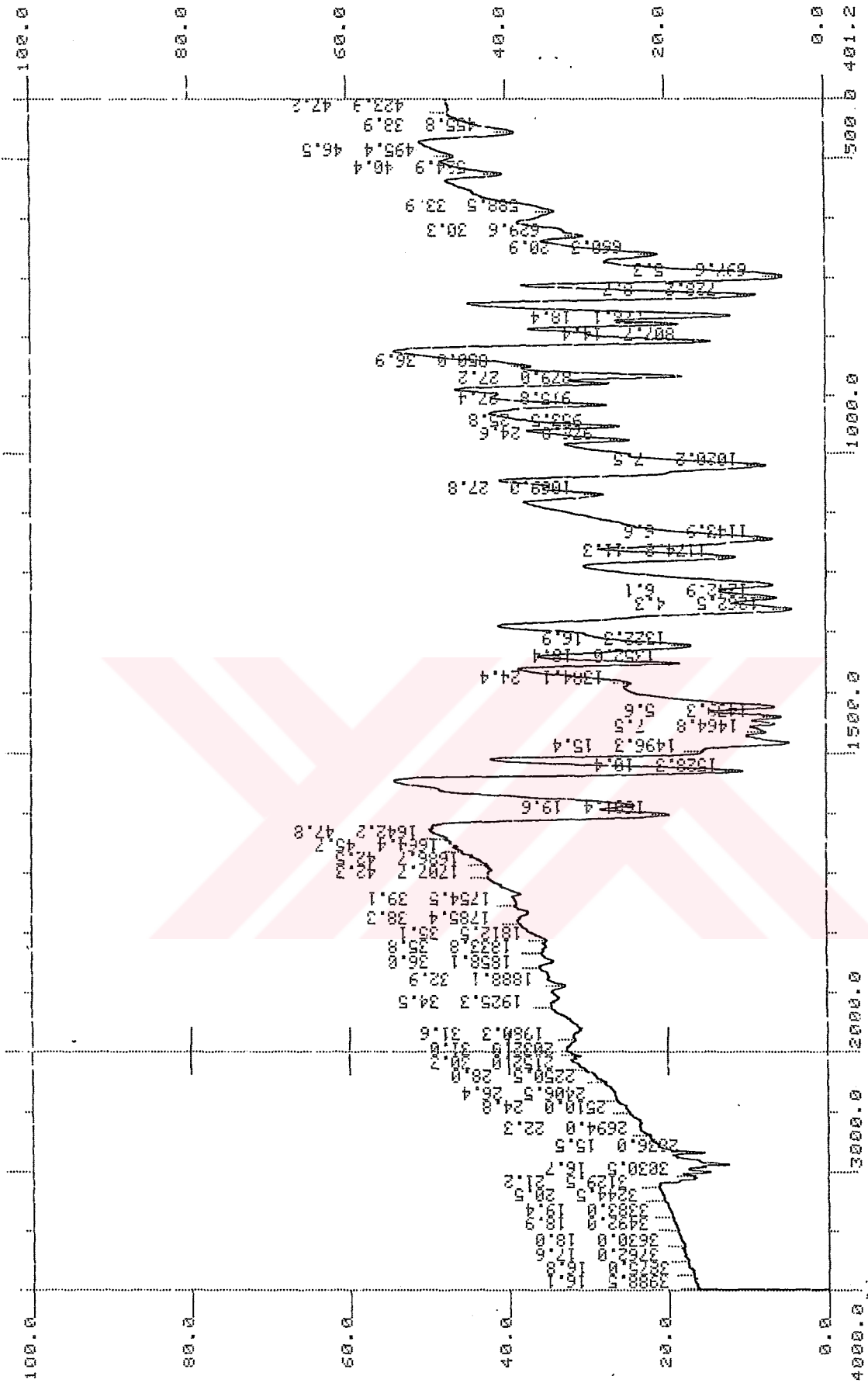
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 209.8 (4.61), 282.8 (4.32)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3030 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2950 (Alifatik C-H gerilim bandı), 2836 (Ar-O-CH₃ gerilim bandı), 1691, 1528 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1352, 1322 (C-N gerilim bandı), 1174, 1143, 1020 (Ar-O-CH₃'e ait C-O gerilim bandı), 915, 807 (1,2,4-Trisübstitüe benzen), 728, 697 (Monosübstitüe benzen)

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.21 (3H, s, Aromatik OCH₃ protonları), 3.59 (3H, s, Aromatik OCH₃ protonları), 5.13 (2H, s, Alifatik CH₂ protonları), 7.12-7.40 (18H, m, Aromatik protonlar)

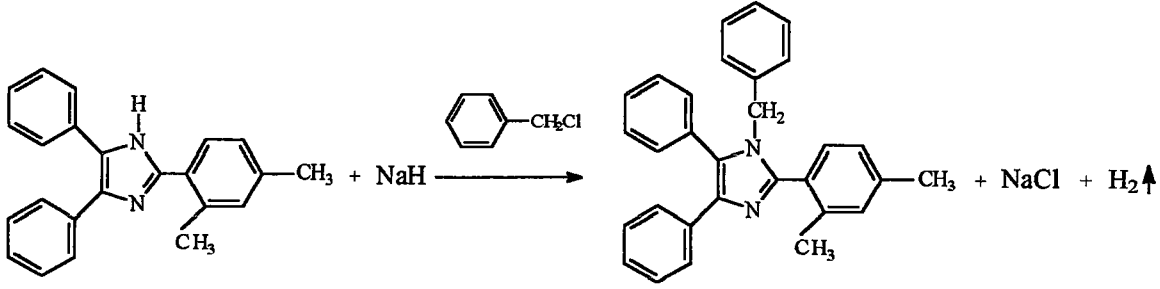


Şekil 69. Bileşik 26'nın UV spektrumu



Şekil 70. Bileşik 26'nın IR spektrumu

4.4.27. 1-Benzil-2-(o,p-dimetilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(o,p-Dimetilfenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	6.48 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(o,p-Dimetilfenil)-4,5-difenil imidazol bileşigi THF içinde çözümlü NaH ilave edildi, H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Gaz çıkışı bittikten sonra benzil klorür eklendi ve 6.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği evapore edilerek THF uzaklaştırıldı. Kalıntıya su ilave edildi, yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 72

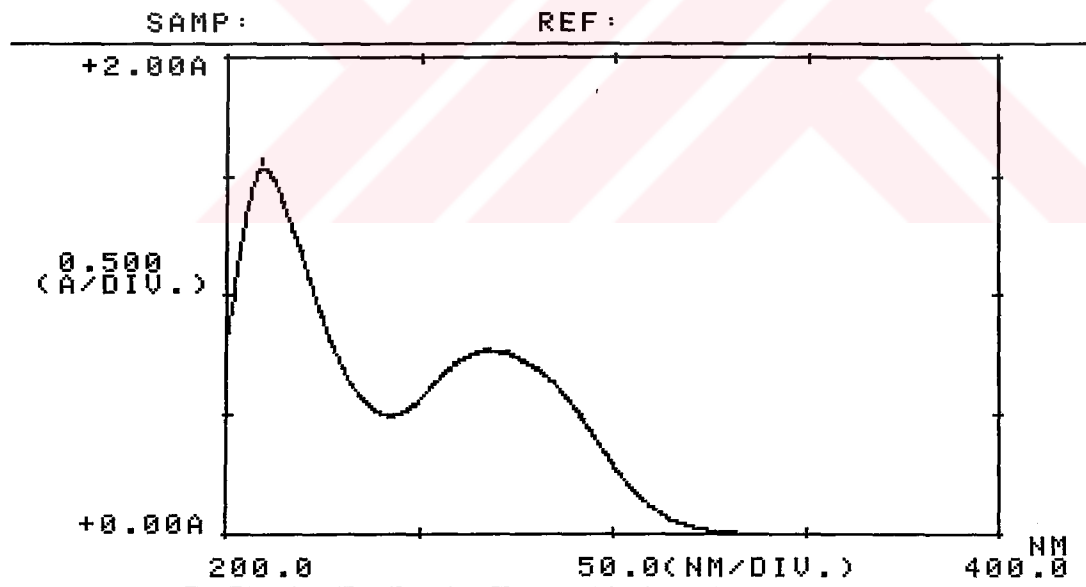
Deneyisel erime derecesi : 160-3 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 209.2 (4.60), 267.9 (4.29)

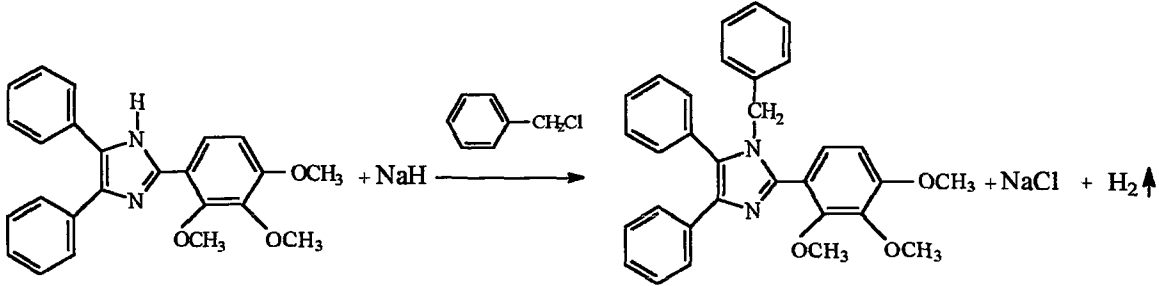
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3055 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2934-2801 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1599-1470 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1347 (C-N gerilim bandı), 915, 796 (1,2,4-Trisüstitüe benzen), 728, 691 (Monosüstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.36 (3H, s, Aromatik CH_3 protonları), 2.49 (3H, s, Aromatik CH_3 protonları), 5.08 (2H, s, Alifatik CH_2 protonları), 6.78-7.65 (18H, m, Aromatik protonlar)



Şekil 71. Bileşik 27'nin UV spektrumu

4.4.28. 1-Benzil-2-(o,m,p-trimetoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(o,m,p-Trimetoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.02 mol	7.72 g
NaH	0.03 mol	0.72 g
Benzil klorür	0.03 mol	3.45 ml
THF		120 ml

2-(o,m,p-Trimetoksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği THF içinde çözüldü. NaH eklendiğinde oluşan H₂ gazı çıkışı bittikten sonra benzil klorür ilave edilip 20 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği, rotavaporda THF'dan kurtarıldı. Kalıntı su ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.

Verim : % 65

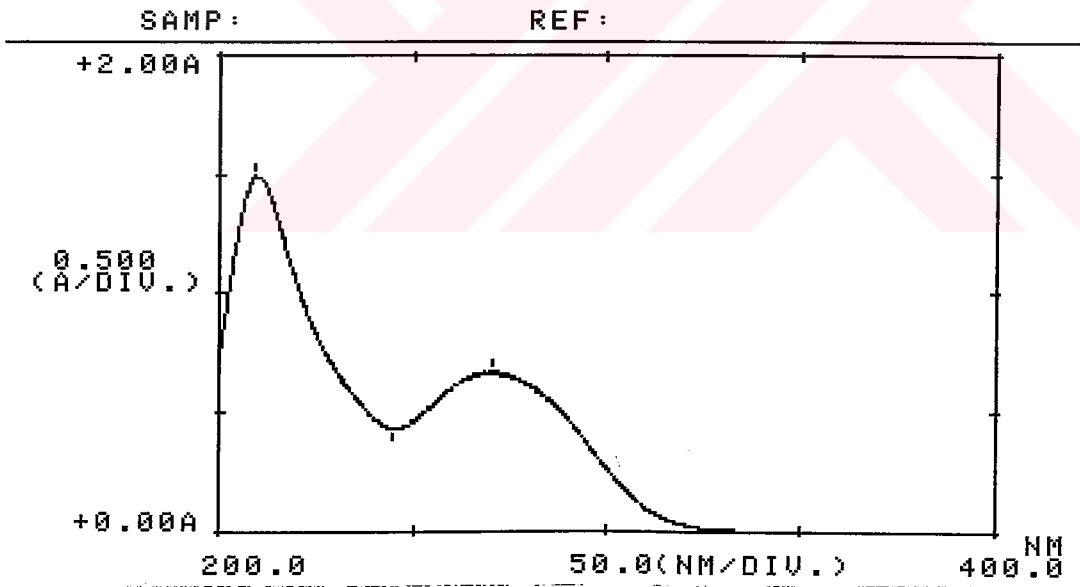
Deneysel erime derecesi : 132-4 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatürde kayıtlı değil.

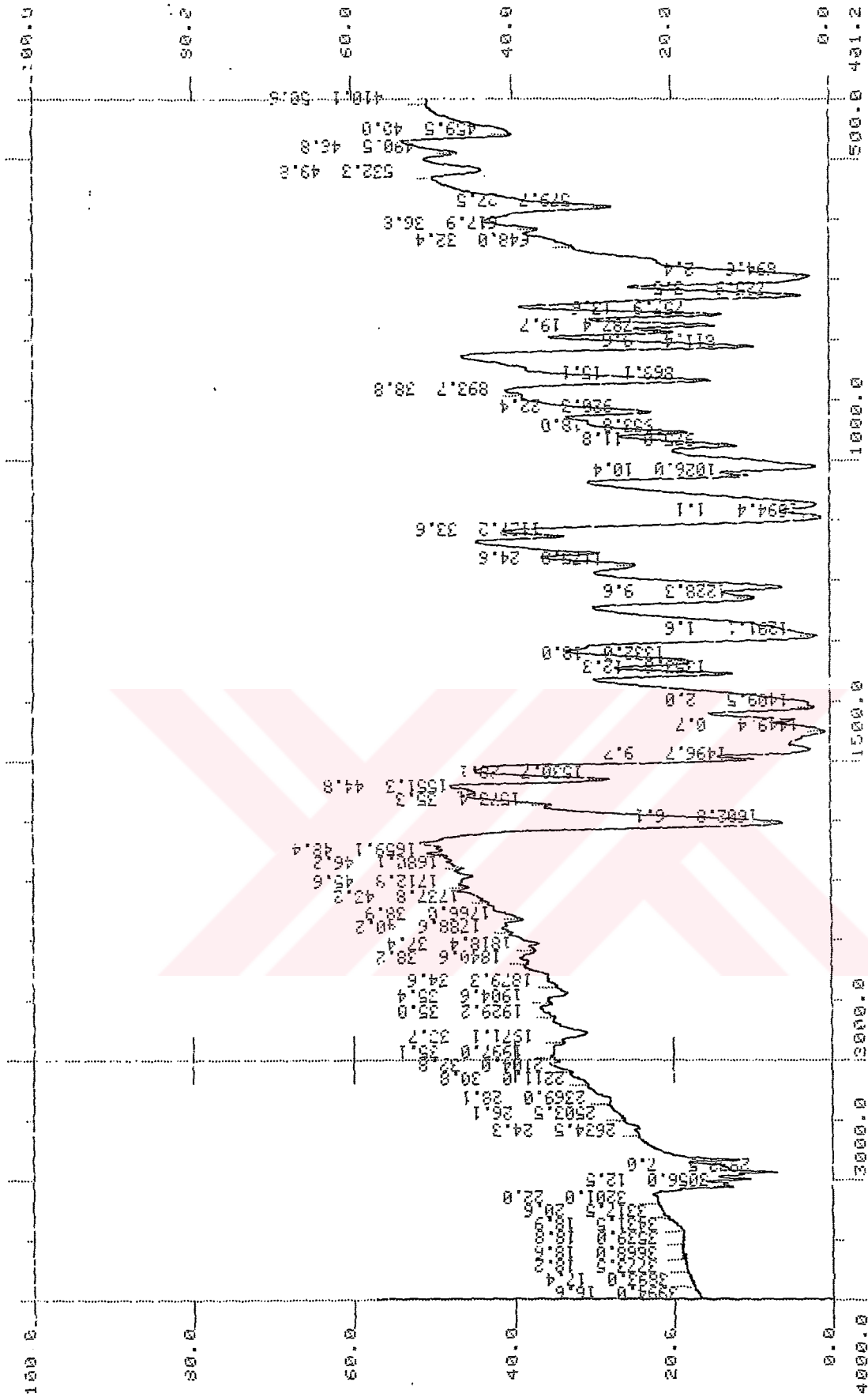
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 209.4 (4.64), 270.4 (4.30)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3056 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2932 (Alifatik C-H gerilim bandı), 2800 (Ar-O-CH₃ gerilim bandı), 1602-1449 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353 (C-N gerilim bandı), 1291, 1228, 1094 (C-O-C gerilim bandı), 868 (1,2,3,4-Tetrasübstitüe benzen), 757, 694 (Monosübstitüe benzen)

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.73-3.81 (9H, t, Aromatik OCH₃ protonları), 4.92 (2H, s, Alifatik CH₂ protonları), 6.62-7.44 (17H, m, Aromatik protonlar)



Şekil 72. Bileşik 28'in UV spektrumu



Şekil 73. Bileşik 28'in IR spektrumu

4.5. Sentezlenen 2,4,5-Tri- ve 1,2,4,5-Tetrasübstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Analizlerine Ait Genel Değerlendirmeler

4.5.1. UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiği zaman, başlangıç maddelerinin maksimum absorbans değerleriyle karşılaştırıldığında literatür verilerine uyan bir azalma görülmüştür. (155,156,157)

Ayrıca 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazol serisine ait başka türevlerde de çalıştığımız bileşiklere benzer absorbans değerleri bulunmuştur. (158,159) Aril halkasında nitro grubu içeren bileşikte bu grubun etkisiyle kırmızıya kayma görülmüş ve ana band 360 nm'de elde edilmiştir.

4.5.2. IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

3850-3300 cm^{-1} aromatik O-H gerilme bandları, 3550-3359 cm^{-1} aromatik N-H gerilme bandları, 3120-3000 cm^{-1} aromatik C-H gerilme bandları, 1665-1450 cm^{-1} C=N ve C=C gerilme bandları, 1520 cm^{-1} N=O asimetric gerilme bandları, 1350 cm^{-1} N=O simetric gerilme bandları, 1270-1100 cm^{-1} aromatik O-H eğilme bandları, 1260-1050 cm^{-1} C-O gerilme bandları ve 835-695 cm^{-1} benzen halkasının C-H düzlem dışı deformasyon bandları 2,4,5-trisübstitüe-1H-imidazol türevleri için göze çarpan titreşimlerdir. (148)

Birinci konumun benzillenmesi ile kazanılan 1,2,4,5-tetrasübstitüe-1H-imidazol bileşiklerinde yukarıda bahsedilen tüm titreşimler sözü edilen bölgelerde gözlenmiştir. Buna karşılık 3550-3359 cm^{-1} civarında aromatik N-H pikleri gözlenmemiş, bunun yerine 3022-2801 cm^{-1} civarında alifatik C-H gerilme bandları gözlenmiştir.

4.5.3. NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

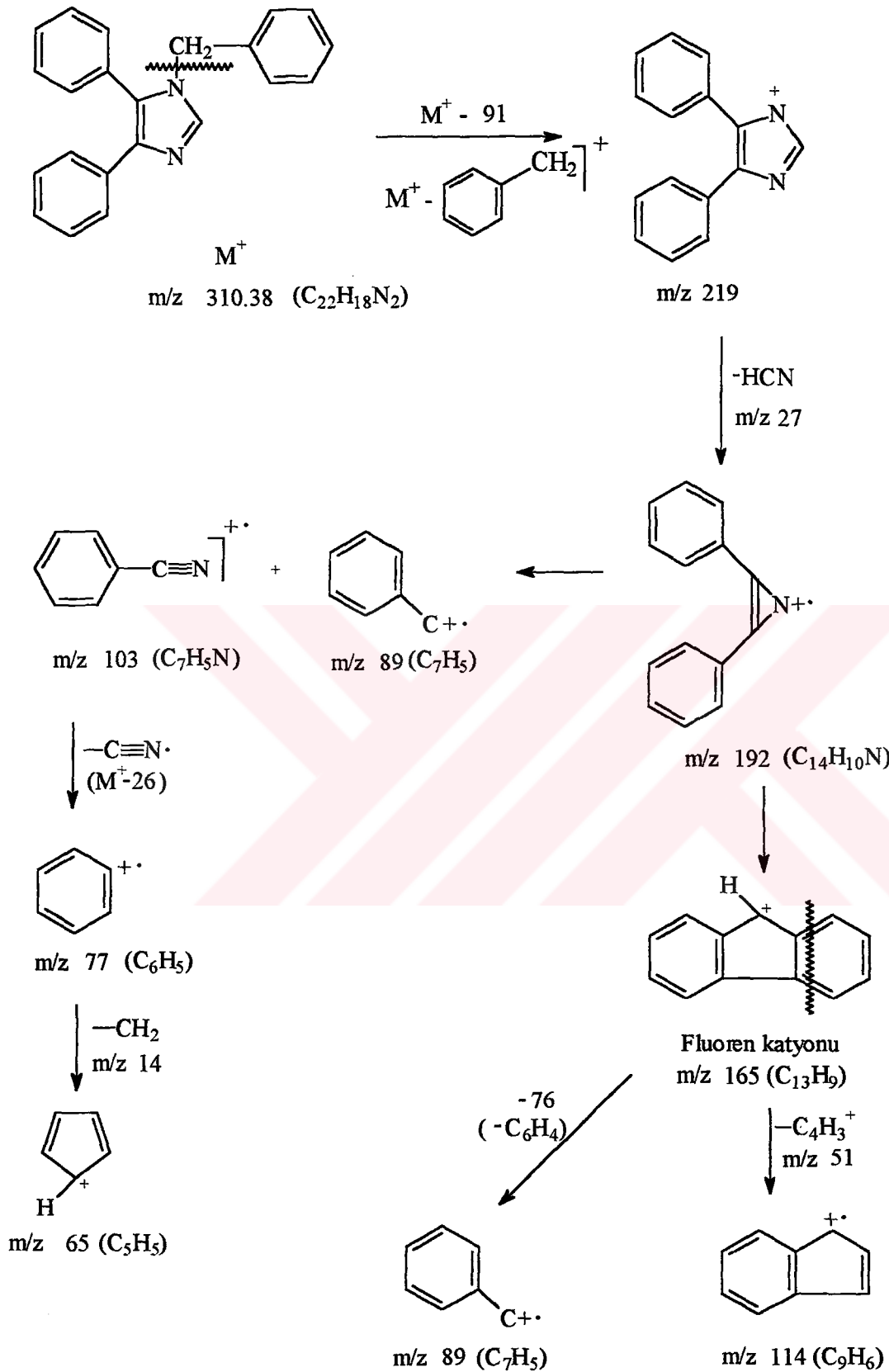
2,4,5-Trisübstitüe-1H-imidazol bileşiklerinde 2.20-2.50 ppm'de benzen halkasına sübstitüe edilmiş CH_3 protonları (3H, s), 2.39-2.60 ppm'de imidazol'ün 2. konumundaki CH_3 protonları (3H, s), 2.95-3.05 ppm'de benzen halkasına sübstitüe durumda $\text{N}(\text{CH}_3)_2$

protonları (6H, s), 3.40-3.82 ppm'de benzen halkasına süstitüe OCH₃ protonları (3H, s), 6.65-7.10 ppm'de 2-furil protonları (3H, m), 6.70-7.75 ppm'de benzen halkalarına ait aromatik protonlar (m), 7.70-8.02 ppm'de imidazol'ün 2. konumundaki H (1H, s), 9.50-13.00 ppm'de imidazol'ün N-H protonu (1H, s) ve 11.65-13.20 ppm'de benzen halkasına süstitüe edilmiş OH protonları (1H, s) NMR spektrumunda ortak olarak bulunan ppm değerleridir. ⁽¹⁴⁸⁾

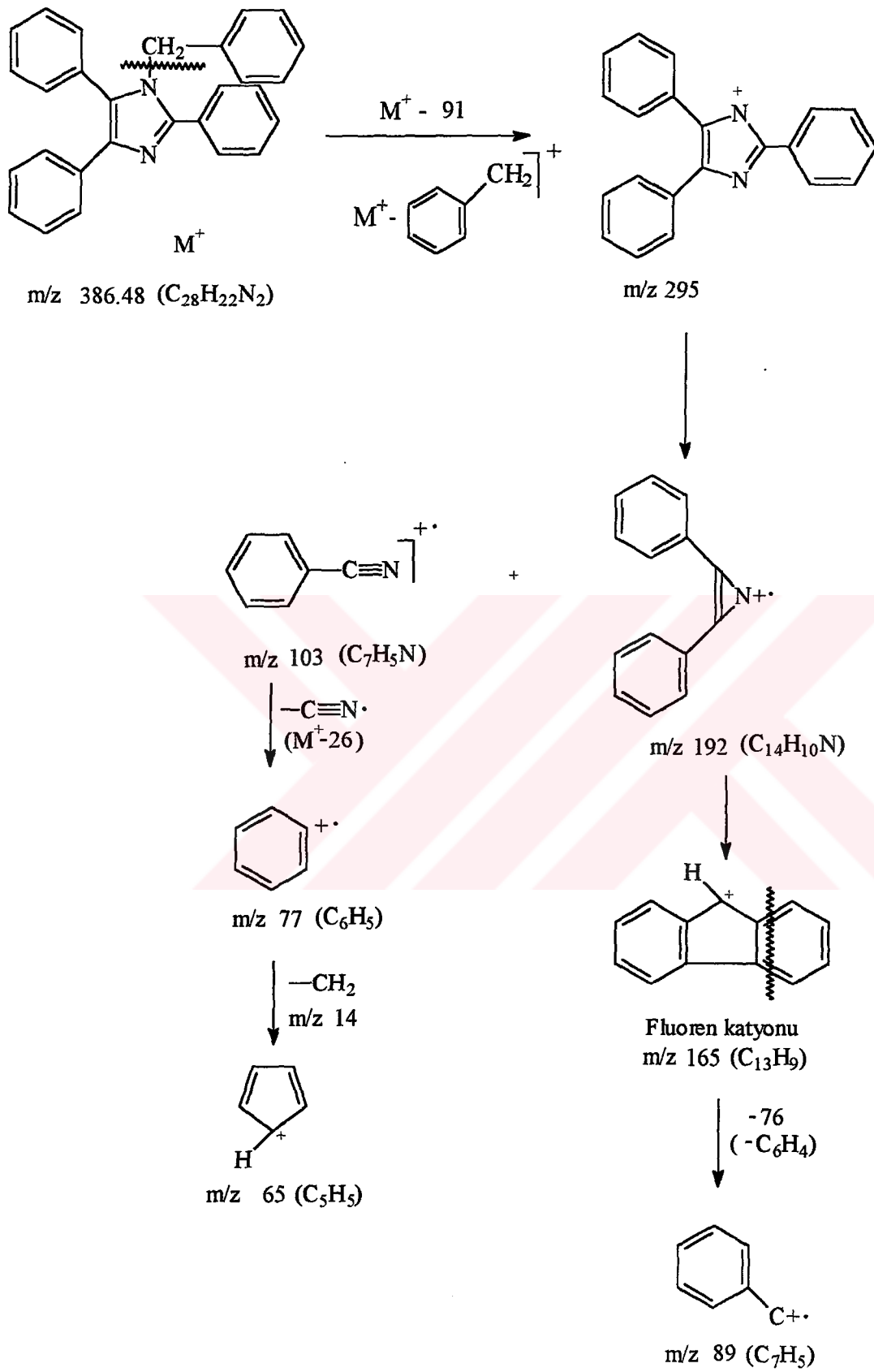
Birinci konumun benzillenmesi ile kazanılan 1,2,4,5-tetrasüstitüe-1H-imidazol bileşiklerinde yukarıda bahsedilen tüm pik değerleri sözü edilen ppm'lerde gözlenmiştir. Ancak 9.50-13.00 ppm'de görülmesi gereken imidazol'ün N-H protonu yerine 4.89-5.25 ppm arasında alifatik CH₂ protonları (2H, s) pik vermiştir.

4.5.4. MASS Spektrumlarının Değerlendirilmesi

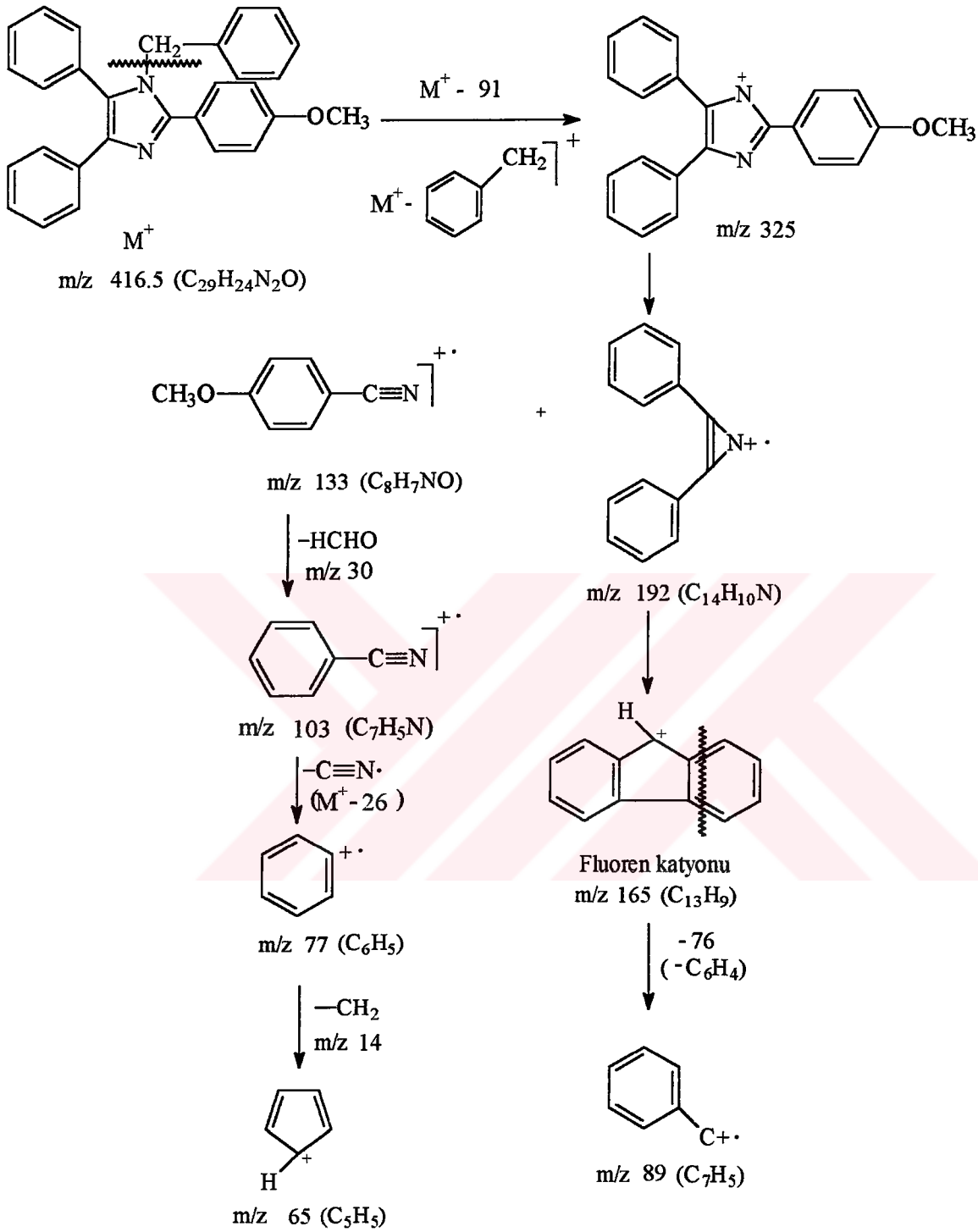
Literatüre göre ⁽¹⁶⁰⁾ 4,5-difenil-1H-imidazol'ün MASS parçalanmasında m/z 165 ve 89 parçaları görülmüştür.



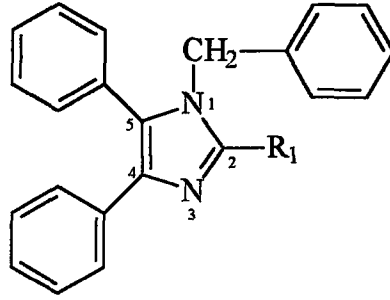
Şekil 75. Bileşik 1 için önerilen MASS parçalanma şeması



Şekil 76. Bileşik 3 için önerilen MASS parçalanma şeması



Şekil 77. Bileşik 9 için önerilen MASS parçalanma şeması



No	R ₁	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı	Elementel Analiz (Hesaplanan/Bulunan)		
				%C	%H	%N
1	H	C ₂₂ H ₁₈ N ₂	310.38	85.12/84.25	5.84/5.65	9.02/9.56
2	CH ₃	C ₂₃ H ₂₀ N ₂	324.41	85.14/84.65	6.21/6.45	8.63/8.54
3	Ph	C ₂₈ H ₂₂ N ₂	386.48	87.01/86.92	5.73/5.96	7.25/7.36
4	Ph-o-OH	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O	402.48	83.55/82.86	5.51/5.43	6.96/6.29
5	Ph-m-OH	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O	402.48	83.55/82.86	5.51/5.43	6.96/6.29
6	Ph-p-OH	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O	402.48	83.55/82.86	5.51/5.43	6.96/6.29
7	Ph-o-OCH ₃	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O	416.5	83.62/81.28	5.80/5.22	6.72/6.53
8	Ph-m-OCH ₃	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O	416.5	83.62/81.28	5.80/5.22	6.72/6.53
9	Ph-p-OCH ₃	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O	416.5	83.62/81.28	5.80/5.22	6.72/6.53
10	Ph-o-NO ₂	C ₂₈ H ₂₁ N ₃ O ₂	431.47	77.93/76.97	4.90/4.78	9.73/10.98
11	Ph-m-NO ₂	C ₂₈ H ₂₁ N ₃ O ₂	431.47	77.93/76.97	4.90/4.78	9.73/10.98
12	Ph-p-NO ₂	C ₂₈ H ₂₁ N ₃ O ₂	431.47	77.93/76.97	4.90/4.78	9.73/10.98
13	Ph-p-N(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₂₇ N ₃	429.54	83.88/82.65	6.33/6.02	9.78/10.34
14	Ph-3,4-(OCH ₂ O)	C ₂₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	430.49	80.90/79.85	5.15/5.25	6.50/6.21
15	Ph-o-Cl	C ₂₈ H ₂₁ N ₂ Cl	420.923	79.89/78.66	5.02/4.95	6.65/7.05
16	Ph-m-Cl	C ₂₈ H ₂₁ N ₂ Cl	420.923	79.89/78.66	5.02/4.95	6.65/7.05
17	Ph-p-Cl	C ₂₈ H ₂₁ N ₂ Cl	420.923	79.89/78.66	5.02/4.95	6.65/7.05
18	Ph-o-CH ₃	C ₂₉ H ₂₄ N ₂	400.5	86.96/86.81	6.03/6.06	6.99/6.72
19	Ph-m-CH ₃	C ₂₉ H ₂₄ N ₂	400.5	86.96/86.81	6.03/6.06	6.99/6.72
20	Ph-p-CH ₃	C ₂₉ H ₂₄ N ₂	400.5	86.96/86.81	6.03/6.06	6.99/6.72
21	Ph-o-Br	C ₂₈ H ₂₁ N ₂ Br	465.379	72.25/69.36	4.54/3.50	6.02/5.77
22	Ph-m-Br	C ₂₈ H ₂₁ N ₂ Br	465.379	72.25/69.36	4.54/3.50	6.02/5.77
23	Ph-p-Br	C ₂₈ H ₂₁ N ₂ Br	465.379	72.25/69.36	4.54/3.50	6.02/5.77
24	2-Furil	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O	376.44	82.95/81.95	5.35/5.01	7.44/8.01
25	Ph-m-OCH ₃ ,p-OH	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	423.5	80.52/79.82	5.59/5.23	6.47/7.27
26	Ph-m,p-(OCH ₃) ₂	C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₂	446.53	80.68/79.83	5.86/5.24	6.27/7.01
27	Ph-o,p-(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₂₆ N ₂	414.53	86.91/83.64	6.32/5.47	6.75/6.54
28	Ph-o,m,p-(OCH ₃) ₃	C ₃₁ H ₂₈ N ₂ O ₃	476.55	78.12/77.01	5.92/5.23	5.87/5.95

Tablo 13. 1-Benzil-2-(R₁)-4,5-difenil imidazol'lerin kapalı formül, molekül ağırlığı, elementel analizleri

4.6. İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi İle Çalışmalar

4.6.1. R_f Değerinin Saptanması

Bu araştırmada, sentez edilen tüm bileşikler çeşitli solvan sistemlerinde ince tabaka kromatografisi ile ayırma tabi tutulmuşlardır. Bu solvan sistemleri Kloroform:Metanol (98:2), Kloroform:Metanol (98.5:1.5), Kloroform:Metanol (99:1), Kloroform:Metanol (99.5:0.5), Kloroform:Metanol (99.75:0.25) olarak seçilmişlerdir. Çalışmalarda adsorban olarak Silikajel 60GF₂₅₄ ve Silikajel 60G (15:25) kullanılmıştır. 20x20 ebadındaki cam plaklar 0.25 mm kalınlığında çekilip 110 °C de bir saat etüvde bekletilerek aktive edilmiş ve adı geçen solvan sistemleri ile doyurularak işleme sokulmuşlardır. Lekelerin belirlenmesinde ultraviyole ışığı (254 ve 366 nm) kullanılmıştır. Ölçüm yolu ile saptanan R_f değerlerinden R_M değerlerine geçilmiştir.

4.6.2. R_M Değerinin Saptanması

Absorblanabilirlik katsayısı R_M , hidrofobik bir parametre olup, kromatografik çalışmalarla bulunan R_f değerlerinden aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanabilmektedir:

$$R_M = \log [(1/R_f)-1]$$

R_M değeri, bileşiğin absorblanabilirliğinin ölçüsü durumundadır. Bileşiğin etki yerine bağlanması bir absorpsiyon olayına dayandığından bu parametre yapı-etki ilişkilerinde kullanım alanı bulmuştur. ⁽¹⁶¹⁾

4.6.2.1. Deneyin Yapılışı

Bu çalışma kapsamındaki bazı 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol türevi bileşikler, çok sayıda solvan sistemleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda yukarıda adı geçen sistemlerde develope edilerek R_f değerlerine ulaşılmıştır. Deneylerde kullanılan plaklar 20x20 cm boyutlarında olup kalınlıkları 0.25 mm'dir. Adsorban olarak Silikajel 60GF₂₅₄ ve

Silikajel 60G kullanılmış ve bu plaklar 110 °C de 1 saat etüvde aktive edilmişlerdir. Aktive edilen plaklar tüm solvan sistemlerinde boş olarak doyurulup tekrar kurutulmuştur. ⁽¹⁶²⁾

Madde çözeltileri alkolde hazırlanıp plaklara 0.01 ml civarında tatbik edilerek çalışılmış, developman işlemi en iyi neticelerin alınabilmesi amacı ile birçok kez tekrarlanmıştır. Buradan R_f değerlerine, matematiksel işlem sonucu da R_M değerlerine ulaşılmıştır. R_M değerlerinin alınma nedeni, negatif veya birden büyük sayıların elde edilebilmesidir. Elde edilen R_M değerlerinin ortalaması Tablo 10'da verilmiştir.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tez kapsamında yirmisekiz adet 1,2,4,5-tetrasübstitüe-1H-imidazol bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden altı tanesi literatürde kayıtlı olup diğer yirmiiki tanesi orijinaldir. Sentezlerde benzaldehyden hareket ile benzoin türevi elde edilmiş ve bu türevin oksidasyonu sonucu benzil türevine ulaşılmıştır. Benzil türevinin, sübstitüe ve nonsübstitüe aldehydlerle amonyum asetat varlığında reaksiyonu sonunda 2,4,5-trisübstitüe imidazol türevleri elde edilmiştir. Saflaştırılmış trisübstitüe imidazol bileşiği; tetrahidrofuran içerisinde, sodyum hidrür varlığında benzil halojenürle etkileştirilerek 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazol bileşikleri kazanılmıştır.

Sentezlenen bileşikler, kristalizasyon ve rekristalizasyon işlemleri ile saf hale getirildikten sonra yapıları, spektrometrik ve spektrofotometrik yöntemlerle ve elementel analiz çalışmaları ile aydınlatılmıştır. Literatürde kayıtlı olanlar için ise erime derecesi karşılaştırması yapılmıştır.

Toksikolojik ve farmakolojik çalışmalar kapsamında, elde edilen bileşiklere Lorke metodu ile önce Akut Letal Toksikite (LD₅₀) Testi uygulanmış sonra da analjezik etki testleri yapılmıştır. Bu testlerde mekanik (kuyruk kıstırma) ve termal (52.5 °C sıcak su) yöntemler kullanılmıştır.

Farmakolojik çalışmalarda, ilk kez sentezlenen ve analjezik etkileri araştırılan maddelerin bir kısmında mekanik aljezik uyarıya karşı analjezik etki gözlenmiş, fakat sadece bir bileşikte (10 nolu bileşik) istatistiksel olarak anlamlı bir analjezik etkinin olduğu bulunmuştur. Termal aljezik uyarı (52.5 °C sıcak su) varlığında ise, test edilen bileşiklerin hiçbirinde analjezik bir etki görülmemiştir. Öte yandan, 2 nolu türevin uygulanmasından yarım saat sonra hipnotik etkili olduğu gözlenmiştir. Hipnotik etkinin ilk yarım saat sonunda gözlenmiş olması, bileşiğin doğrudan doğruya kendisinin değil, bir metabolitin bu etkiye yol açtığını düşündürmektedir. Kornea refleksinin etkilenmemesi, fakat pinna refleksinin kaybolmuş olması, 2 nolu türevin *mesencephalon* düzeyinde etki etmeden *pons* ve *bulbus* üzerinde inhibitör etkili olduğunu göstermektedir.

Bilindiği gibi bu bölgelerde bulunan *formatio reticularis* fonksiyonları arasında uyku-uyanıklık regülasyonu da bulunmaktadır ve barbitüratların esas etki yöreni bu bölgedir. Dolayısıyla 2 nolu türeve ait bir metabolitin hipnotik etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, termal uyarı varlığında yapılan ölçümlerde analjezi yüzdesinin az da olsa negatif bir değerde olduğu, yani aljezik bir etkinin varlığı görülmektedir, bu tanım barbitüratlara uyan bir özelliktir. ⁽¹⁶³⁾ Uyku esnasında ekstremitelerde görülen spontan hareketler, barbitürat türevi hipnotik ilaçlarda da görülen bir etkidir. Dolayısıyla 2 nolu bileşiğin oluşan metaboliti aracılığıyla barbitürat benzeri bir hipnotik etkiye sahip olduğu burada ileri sürülebilir.

Test edilen türevlerden hiçbirisinin termal aljezik uyarı varlığında analjezik etkiye sahip olmadıkları bulunmuştur. Çalışmalarda 15 nolu bileşiğin uygulanması sonucunda, hiperaljezik (%-13.89'luk) bir yanıt gözlenmiştir.

Termal uyarı varlığında 4, 8, 14, 21 ve 25 nolu bileşiklerde, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, benzer bir etkinin gözlenmiş olması dikkati çekmektedir. Bu bileşiklerden 4 ve 21'in fenil halkasının orto konumu süstitüe haldedir. Yine yukarıda belirtilen hiperaljezik etkili 15 nolu bileşiğin de aynı şekilde fenil grubunun orto konumunda klor bulunmaktadır. 8 Nolu türev de ise, fenil halkasının meta konumunda metoksi grubu bulunmaktadır. 14 ve 25 Nolu türevler yapısal olarak diğerlerinden bu açıdan ayrılmakta ise de, fenil grubunun meta ve orto konumlarının süstitüe olmasının etkiden önemli ölçüde sorumlu olduğunu göstermektedir.

Mekanik aljezik uyarı varlığında yapılan deneyler sonucunda, sadece 10 nolu bileşikte istatistiksel olarak anlamlı bir etki gözlenmiştir (%45.51). Bu türevde yukarıda belirtilen fenil halkası, orto konumunda nitro grubu taşımakta ve fonksiyonel grup meta konumunda olduğu zaman etki azalmakta, para konumunda ise etki iyice azalmış olarak karşımıza çıkmaktadır.

4 Nolu bileşikte istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bir etki gözlenmekte (%46.15) ve molekül yapısında yine fenil halkasının orto konumunda hidroksil grubu taşıdığı görülmektedir. Aynı pozisyonda metil grubu taşıyan 18 nolu bileşiğin ise, 4 nolu bileşikten daha düşük analjezik etkili olduğu (%13.10) gözlenmektedir. 19 Nolu (%28.85)

ve 16 nolu (%23.81) türevlerin ise fenil halkasının meta konumunda sırasıyla metil ve klor bulunmaktadır. Burada dikkati çeken nokta; fenil halkasının orto ve meta konumlarında nitro, hidroksi, klor ve metil grupları bulunduğu takdirde aktivite görülmekte, ancak aktivitenin değişen niceliklerde olmasıdır. Nitekim istatistiksel olarak anlamlı aktivite, o-nitrofenil grubu taşıyan molekülde bulunmuştur. o-Hidroksifenil grubu taşıyan moleküldeki aktivitenin oldukça yüksek olmasına rağmen standart sapmanın fazla olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasını engellemiştir. Dolayısıyla, bu konumda hidroksi ve diğer fonksiyonel gruplar taşıyan moleküllerin dizaynı üzerinde daha fazla çalışma yapılmasında yarar bulunmaktadır.

Mekanik aljezi uyarı varlığında etkinin gözlenmiş olması, buna karşın termal aljezik uyarı varlığında etkinin bulunmaması, analjezik etkinin spesifik olduğuna işaret etmektedir. Opioid reseptörler, bilindiği gibi klasik olarak *mu*, *delta* ve *kappa* olarak sınıflandırılmaktadır.⁽¹⁶⁴⁾ Nonspesifik opioid reseptör agonisti olan morfinin, hem termal hem mekanik uyarılarda etkili olduğu bilinmektedir ve deneylerimizde de gösterilmiştir. Oysa, deneylerimizde kullanılan sınırlar içinde uygulanan termal aljezik uyarı karşısında etkili olmadan sadece mekanik aljezi uyarı varlığında etkili olan yapıların, mü opioid reseptörlerini etkilemeyip, delta ve/veya kappa opioid reseptörler ile etkileştiği ileri sürülmüştür.^(150,151) Dolayısıyla gerek istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili bulunan 10 nolu, gerekse istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte oldukça yüksek bir aktiviteye sahip olan 4 nolu bileşiklerin mü reseptörleriyle etkileşmeyip, selektif olarak delta ve/veya kappa opioid reseptörleriyle etkileşmeleri mümkün görülmektedir. Nitekim, son yapılan bir çalışmada, deneylerimizde kullanılan türevlerden yapısal olarak farklı olan fakat delta opioid reseptörlerine spesifik etkili antagonist olduğu gösterilen bir kimyasal bileşiğin de, bizim çalışmalarımızda olduğu gibi, orto konumunda süstitüe şekillerinin son derece aktif olduğunun bildirilmiş olması, bulgularımızı desteklemektedir.⁽¹⁶⁵⁾

Bilindiği gibi mü reseptörleri, opioid analjeziklerin birçok yan etkilerinden, özellikle solunum depresyonundan sorumludurlar ve yan etkileri olmayan analjezik maddeler üzerinde yapılan çalışmalar ilgiyle karşılanmaktadır. Bu çalışma çerçevesinde, test edilen türevlerden yukarıda adı geçen (4 ve 10 nolu bileşikler gibi) türevlerin (nalokson, naltrindol ve nor-binaltorfimin gibi) opioid reseptör antagonistleri varlığında da test edilmeleri

gerekmektedir. Araştırmamızda elde bulunan bileşiklerin opioid reseptör antagonistleriyle etkileşmelerinin çalışılmamış olması, deney hayvanı yetersizliğinden kaynaklanmıştır. Önemli gördüğümüz bu eksiklik daha sonraki aşamalarda giderilecektir.

Bu araştırmanın devamı olarak yapılacak yapı-etki çalışmalarına baz oluşturmak üzere tüm bileşiklerin bazı sterik, hidrofobik ve elektronik parametreleri tayin edilmiştir. Sterik parametreler olarak, molekül ağırlığı, moleküler refraksiyon , moleküler hacim, moleküler konnektivite indeksi; hidrofobik parametreler olarak, partiyon katsayısı, parakor, hidrofobik süstitüent katsayısı; elektronik parametre olarak, elektronik süstitüent katsayısı değerleri saptanmıştır.

R_M hidrofobik parametresine yönelik çalışmalarda, ince tabaka kromatografisi yöntemi ile, bileşiklerin R_f değerleri tayin edilmiş ve buradan hesaplama yolu ile R_M değerlerine geçilmiştir. Diğer tüm parametreler ise, hesaplama yolu ile bulunmuştur.

6. KAYNAKLAR

1. CIBA Ltd., 4,5-Diarylimidazoles, *Neth. Appl.* **6**, 412, 310 (Cl. C07d), April 26, 1965, Swiss Appl. Oct. 23, 1963, Feb. 28, and Aug. 26, 1964, 16 pp (*C.A.*, **63**, 11573c-d)
2. J.G.Lombardino, Pharmaceutical imidazoles, *Ger. Offen.* **2**, 155, 558 (Cl. C07d), 29 Jun 1972. US. Appl. 90, 077, 16 Nov 1970, 65 pp (*C.A.*, **77**, 101607y)
3. J.G.Lombardino, E.H.Wiseman, Preparation and antiinflammatory activity of some nonacidic trisubstituted imidazoles, *J. Med. Chem.*, **17(11)**, 1182-8 (1974)
4. B.Radziszewski, Glyoxalines, *Anz. Akad. Wiss. Krakau*, **1909**, 213-9, through *Chem. Zentr.*, **I**, 1883-4 (1909) (*C.A.*, **4**, 2266⁴, 2265)
5. H.Staudinger, Auto-oxidation of organic compounds. I. Auto-oxidation of aromatic aldehydes, *Ber.*, **46**, 3530-5, cf. *C.A.*, **6**, 219 (*C.A.*, **8**, 685⁸)
6. J.Tröger, H.Thomas, α,β -Diphenyl- $\mu(m)$ -nitrophenyl-glyoxaline, *J. Prakt. Chem.*, **110**, 42-63 (1925), cf. *Ibid* **64**, 530 (1901) (*C.A.*, **19**, 2494⁴)
7. J.S.Buck, S.S.Jenkins, Catalytic reduction of α -diketones and their derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2163-7 (1929)
8. W.H.Hunter, W.S.Dyer, Oxidation products of benzophenone oxime, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 5053-5 (1933) (*C.A.*, **28**, 757⁹, 758¹)
9. P.P.Shoruigin, V.I.Isagulyantz, A.R.Guseva, Action of metals on aldehydes, *J. Gen. Chem. (USSR)* **4**, 483-8 (1934) (*C.A.*, **29**, 3671³)
10. A.C.Sircar, S.C.Guha, Condensation of furil and furoin, *J. Indian Chem. Soc.* **13**, 704-8 (1936) (*C.A.*, **31**, 3911⁸)

11. C.Wiegand, E.Merkel, Determination of cis-trans configuration, *Med. u. Chem. Abhandl. med.-chem. Forschungsstatten I.G.Farbenind.* **3**, 320-3 (1936) cf. *C.A.*, **9**, 1756 ve cf. *C.A.*, **26**, 2974 (*C.A.*, **31**, 5797⁸)
12. E.W.Cottman, R.B.Moffett, S.M.Moffett, Preparation and chemiluminescent compounds of the lophine type, *Proc. Indiana Acad. Sci.* **47**, 124-9 (1938) (*C.A.*, **32**, 9081^{6,7,8})
13. A.H.Cook, D.G.Jones, Triazine and glyoxaline series, *J. Chem. Soc.*, 278-82 (1941)
14. R.C.Waugh, J.B.Ekeley, A.R.Ronzio, Glyoxalines. II. Study of the reaction between benzamidine and phenylglyoxal, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2028-31 (1942) cf. *C.A.*, **36**, 4508⁶ (*C.A.*, **36**, 6538⁹, 6539¹)
15. M.V.Bhatt, B.H.Iyer, P.C.Guha, 2-Mercapto-4,5-diphenylimidazole derivatives, *Current Sci. (India)* **17**, 184-5 (1948) cf. *Ann.*, **284**, 25 (1894) ve cf. *C.A.*, **6**, 3276 (*C.A.*, **42**, 8799d)
16. M.V.Bhatt, B.H.Iyer, P.C.Guha, 2-Mercapto-4,5-diphenylimidazole derivatives as possible sympathomimetics, *J. Indian Inst. Sci.*, **31A**, Pt.4, 43-50 (1949) cf. *C.A.*, **42**, 8799b (*C.A.*, **47**, 3300g)
17. M.V.Bhatt, B.H.Iyer, P.C.Guha, 2-Mercapto-4,5-diphenylimidazole derivatives as possible sympathomimetics, *J. Indian Inst. Sci.*, **31A**, 43-50 (1949) (*C.A.*, **48**, 3967g)
18. B.N.Craver, W.Barrett, A.Cameron, E.Herrold, Pharmacological actions of thirty-five derivatives of 4-methyl, 5-ethyl or 2-substituted imidazoles, *Arch. Intern. Pharmacodynamie* **87**, 33-48 (1951) (*C.A.*, **46**, 624h)

19. D.Davidson, M.Weiss, M.Jelling, Action of ammonia on benzil, *J. Org. Chem.*, **2**, 319-27 (1937) (*C.A.*, **61**, 5488f)
20. D.Davidson, M.Weiss, M.Jelling, Action of ammonia on benzoin, *J. Org. Chem.*, **2**, 328-34 (1937)
21. R.A.Jeffreys, Oxazole cyanine and merocyanine dyes, and intermediates, *J. Chem. Soc.*, 4823-32 (1952)
22. M.Weiss, Acetic acid-ammonium acetate reactions. 2-Isoimidazoles as intermediates in imidazole formation, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5193-5 (1952) (*C.A.*, **48**, 165d,f)
23. R.W.Cowgill, Identification of imidazole compounds by paper chromatography, *Anal. Chem.*, **27**, 1519-21 (1955)
24. R.Gompper, Azole series. V.Reactions of 2-oxazolone with organic metal compounds, *Chem. Ber.*, **90**, 374-82 (1957) cf. *C.A.*, **51**, 11854e (*C.A.*, **51**, 13854f,g)
25. A.G.Kalle, Xerographic materials, *Ger.*, **1**, **106**, 599 (Cl. 57b) Appl. Apr. 9, 1959 (*C.A.*, **56**, 3065f)
26. V.I.Minkin, O.A.Osipov, A.D.Garnovskii, A.M.Simonov, *Zh. Fiz. Khim.*, **36**, 469-73 (1962) (*C.A.*, **57**, 1677I)
27. H. Schubert, W.v.Berg, H.Andrae, Catalytic hydrogenation of aromatically substituted imidazoles. VIII. Benzyl- and phenylethylimidazoles, *Wiss. Z. Martin-Luther-Univ. Halle-Wittenberg, Math.-Nat. Reihe 11 (5)*, 603-11(1962) cf. *C.A.*, **58**, 2445e (*C.A.*, **60**, 14494g)

28. H.Schubert, H.Stodolka, Diimidazoles.II. Synthesis of aliphatically and aromatically bridged N,N'-diimidazoles, *J. Prakt. Chem.*, **22** (3-4), 130-9 (1963) (*C.A.*, **60**, 8017h)
29. G.E.Philbrook, M.A.Maxwell, Chemiluminescent intensities from substituted lophines, *Tetrahedron Letters* (19-20), 1111-16 (1964) (*C.A.*, **61**, 2952a)
30. D.M.White, J.Sonnenberg, Infrared spectra of arylimidazoles and arylisoimidazoles, *J. Org. Chem.*, **29** (7), 1926-30 (1964) (*C.A.*, **61**, 5488f)
31. J.Kinugawa, M.Ochiai, C.Matsumura, H.Yamamoto, Fungicides. VIII. Synthesis and antifungal activity of some thiocyanatoimidazoles, thiocyanatotriazoles and 1-(4-thiocyanatophenyl)pyrazoles, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **12** (4), 433-40 (1964)
32. G.E.Philbrook, Chemical and enzymic studies on the conversion of chemical energy to light, *AD 602798*, 24 pp (1964), From *U.S. Govt. Res. Rept. 39* (17), 18-19 (1964) (*C.A.*, **62**, 1216c)
33. T.Hayashi, H.Midorikawa, The syntheses and absorbtion spectra of biphenyl-type molecules containing the imidazole ring, *Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. (Tokyo)*, **58** (4), 139-47 (1964) (Eng) ve *C.A.*, **48**, 1341e, *C.A.*, **55**, 2622c (*C.A.*, **62**, 10317g)
34. J.H.Krause, Di- and triaryl imidazole nematocides, *U.S.* **3**, **212**, 966 (Cl. 167-33), Oct. 19, 1965, Appl. March 7, 1963, 2 pp (*C.A.*, **64**, 1298c)
35. G.Weitzel, F.Schneider, H.Guglielmi, J.Sander, J.Durst, W.D.Hirschmann, Tumor inhibitors. III. Cytostatic effects of imidazole-2-thione and its derivatives, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **346** (2), 208-23 (1966) (Ger) cf. *C.A.*, **61**, 4864b (*C.A.*, **66**, 27566p)

36. G.P.Ellis, C.Epstein, C.Fitzmaurice, L.Golberg, G.H.Lord, Synthesis and antiprotozoal activity of some nitro (nitroaryl) imidazoles, *J. Pharm. Pharmacol.*, **19** (2), 102-7 (1967) (*C.A.*, **66**, 65424y)
37. A.Lespagnol, C.Lespagnol, P.Marcinal, M.Brunaud, J.Salle, Chemical and pharmacodynamic study of imidazoles and 2-mercaptoimidazoles, *Chim. Ther.*, **66** (5-6), 292-300 (1966) (*C.A.*, **67**, 3035j)
38. G.Weitzel, F.Schneider, H.Guglielmi, F.Seif, W.D.Hirschmann, J.Durst, Tumor inhibitors. IV. Cytostatic and thyrostatic effects of thioethers of 2-mercaptoimidazole, *Hoppe-Seyler's. Z. Physiol. Chem.*, **348** (10), 1277-84 (1967) (Ger) cf. *C.A.*, **66**, 27566p (*C.A.*, **67**, 107246v)
39. B.Krieg, G.Manecke, Synthesis and semiconductor properties of aryl-substituted imidazoles, *Z. Naturforsch., B.22* (2), 132-41 (1967) (*C.A.*, **68**, 21881g)
40. Teikoku Hormone Manuf. Co. Ltd. (by Noji Yamada), 1-(β -Substituted aminoethyl)-4,5-diphenyl imidazoles, *Japan*, **6750** ('67) (Cl. 16 B E 362), March 18, Appl. Nov. 26, 1964, 2 pp (*C.A.*, **68**, 68994m)
41. A.Lespagnol, 2-Mercaptoimidazoles and the corresponding imidazoles, *Fr.1*, **487**, 326 (Cl. C 07d, A 61k), 07 Jul 1967, Appl. 18 Jan 1966, 10 pp (*C.A.*, **69**, 19151w)
42. Etablissements Clin-Byla, Imidazole derivatives as sedatives and analgesics, *Fr. M.* **6751** (Cl. A 61k, C 07d), 14 Apr 1969, Appl. 14 Mar 1966, 18 pp (*C.A.*, **74**, 87974v)
43. H.Lettau, Imidazole N-oxides. IV. Simple synthesis of substituted imidazoles, *Z. Chem.*, **1971**, **11** (1), 10-11 (Ger) (*C.A.*, **74**, 111962n)
44. Y.Mori, J.Tsuji, Organic syntheses by means of metal complexes. One-step synthesis of triarylimidazoles and triarylimidazolines from benzylamine derivatives

- and carbon tetrachloride, *Tetrahedron*, **1971**, *27* (17), 4039-44 (*C.A.*, **75**, 118266t)
45. Y.Iwashita, M.Sakuraba, Novel imidazole ring formation from α olefins, carbon monoxide and ammonia, *J. Org. Chem.*, **36** (25), 3927-8 (1972) (*C.A.*, **76**, 34168v)
46. L.Giammanco, F.P.Invidiata, Transformation of the pyrimidine nucleus to the imidazole nucleus.I., *Atti Accad. Sci., Lett. Arti Palermo, Parte I*, **31**, 225-35 (1972) (*C.A.*, **79**, 105177x)
47. T.Kauffmann, A.Busch, K.Habersaat, E.Koeppelmann, 1,3-Anionic cycloaddition of 2-azaallyl lithium compounds to nitriles, *Angew. Chem.*, **85** (13), 584-5 (1973) (*C.A.*, **80**, 3435h)
48. Y.Mori, J.Tsuji, Nitrogen-containing heterocyclic compounds, *Japan*, **73** 37, 032 (Cl. C 07d, B 01j), 08 Nov 1973, Appl. 68 54, 626, 03 Aug 1968, 5 pp (*C.A.*, **81**, 3935s)
49. T.Matsuura, Y.Ito, I.Saito, Photoinduced reactions.LXVIII. Photochemical dehydrogenation of imidazolines to imidazoles, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **46** (12), 3805-9 (1973)
50. V.Stoeck, W.Schunack, Syntheses of imidazoles with liquid ammonia. 4. N-Substituted imidazoles from aldehydes, 1,2-diketones, primary amines and liquid ammonia, *Arch. Pharm. (Weinheim. Ger.)*, **307** (12), 922-5 (1974) (*C.A.*, **82**, 170789z)
51. D.Jorgensen, Imidazole-1-alkanoic acid analgesics, *Ger. Offen.*, **2**, 430, 978 (Cl. C 07d), 23 Jan 1975, Brit. Appl. 30, 830/73, 28 Jun 1973, 44 pp (*C.A.*, **82**, 170937w)

52. V.Stoeck, W.Schunack, Syntheses of imidazoles with liquid ammonia. 6. N-Substituted imidazoles, *Arch. Pharm. (Weinheim. Ger.)* **1975**, *308* (1), 72-4 (C.A., **83**, 9901r)
53. H.Bader, H.J.Hansen, Reaction of 2H-azirines and vinyl azides with nitriles catalyzed by boron trifluoride, *Chimia* **1975**, *29* (6), 264-6 (C.A., **83**, 97135x)
54. C.Giordao, A.Belli, New base-catalyzed ring contraction. 2,4,5-Triarylimidazoles from 2,4,6-triaryl-4H-1,3,5-thiadiazines, *Synthesis*, (3), 167-8 (1975) (C.A., **83**, 58711n)
55. J.H.M.Hill, T.R.Fogg, H.Guttman, Thermal rearrangements of 4,5-diphenyl-2H-imidazoles, *J. Org. Chem.* , **40** (17), 2562-5 (1975)
56. K.H.Baggaley, M.Heald, R.M.Hindley, B.Morgan, J.L.Tee, Hypolipidemic imidazoles, *J. Med. Chem.* **1975**, *18* (8), 833-6 (C.A., **83**, 157710t)
57. E.Abignente, F.Arena, P.De Caprariis, L.Parente, Heterocyclic compounds. I. Antiinflammatory heteroarylacetic acids, *Farmaco, Ed. Sci.*, **30** (10), 815-22 (1975) (C.A., **84**, 43933h)
58. K.Wegner, W.Schunack, Imidazole syntheses. Part 7. Imidazoles from iminoesters, α -amino or α -acylamino ketones and liquid ammonia, *Arch. Pharm., (Weinheim. Ger.)*, **309** (5), 391-5 (1976)
59. V.Stoeck, W.Schunack, Imidazole syntheses. Part 8. Weidenhagen synthesis of N-Substituted imidazoles, *Arch. Pharm., (Weinheim. Ger.)*, **309** (5), 421-5 (1976) (C.A., **85**, 46505b)
60. B.Krieg, H.Lautenschlaeger, Oxazolones. IV. Some reaction of 4-oxazolin-2-ones with primary amines, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, (7-8), 1471-4 (C.A., **86**, 5371g)

61. K.A.M.Walker, Derivatives of substituted N-alkyl imidazoles, *U.S.* **4**, **045**, 568 (Cl. 424-273; A 61K31/415), 30 Aug 1977, Appl. 599, 439, 28 Jul 1975, 18 pp (*C.A.*, **87**, 201542y)
62. J.J.Kabara, R.Vrable, K.H.Baggaley, Inhibition of microorganisms by imidazole compounds with hypolipidemic activity, *Artery (Leonidas, Mich.)*, **3** (5), 489-94 (1977) (*C.A.*, **88**, 83965j)
63. H.Bader, H.J.Hansen, Acid-catalyzed formation of imidazoles from 2H-azirines or vinylazides and nitriles, *Helv. Chim. Acta* **1978**, **61** (1), 286-304 (*C.A.*, **88**, 121051t)
64. S.S.Sanders, J.A.Pirkle, R.L.Shoemaker, W.S.Rehm, Effects of weak bases on secreting and inhibited in vitro frog gastric mucosa, *Acta Physiol. Scand., Suppl.* **1978**, (Proc. Symp. Gastric Ion Transp., 1977), 155-64 (*C.A.*, **89**, 85272a)
65. Y.Goto, K.Watanabe, Antisecretory effect of imidazole and its derivatives in an isolated gastric mucosa preparation and an anesthetized young chicken preparation; comparison with a histamine H₂-receptor antagonist, *Jpn. J. Pharmacol.*, **28** (2), 185-95 (1978) (*C.A.*, **89**, 122948y)
66. R.G.G.Anderson, B.R.Lindgren, H.Coldahl, Inhibitory effects of imidazolines on histamine liberation from human leukocytes and on tracheal smooth muscle ton, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **42**(5), 381-7 (1978) (*C.A.*, **89**, 208953h)
67. Y.Ito, T.Matsuura, Photoinduced reactions. 102. Photochemical reaction of imidazoles with unsaturated nitriles. Chemistry of encounter complex and ion pair, *J. Org. Chem.*, **1979**, **44** (1), 41-9 (*C.A.*, **90**, 54182n)
68. V. G. Kirilicheva, A. N. Egorochkin, V. A. Kuznetsov, S. E. Skobeleva, I. G. Kosolapova, S. B. Tanaseichuk, A. I. Belozarov, Study of intra- and

- intermolecular interactions of 2,4,5-arylimidazole derivatives by electron and IR spectroscopic methods, *Zh. Obshch. Khim.*, **49 (8)**, 1802-7 (1979) (*C.A.*, **92**, 21881c)
69. K.N.Mehrotra, B.P.Giri, Reaction between benzil and primary amines leading to the syntheses of heterocyclic systems, *Indian J. Chem., Sect. B* **1979, 18B (4)**, 374-5 (*C.A.*, **92**, 146702b)
70. L.Citerio, M.L.Saccarello, R.Stradi, B.Gioia, N-Haloamidines. Part 4. 1-Acyl-4,5-diamino-4,5-dihydroimidazoles. Preparation from N-chloro-N'-acylamidines and some chemical and physicochemical properties, *J. Chem. Res., Synop.*, **(11)**, 347 (1979) (*C.A.*, **92**, 128812h)
71. I.V.Komissarov, I.T.Filippov, T.M.Prokopleva, V.A.Dadali, L.M.Litvinenko, Y.S.Simanenko, Effects of structural factors on the spasmolytic activity of some imidazole and benzimidazole derivatives, *Khim.-Farm. Zh.*, **16 (5)**, 570-3 (1982) (*C.A.*, **97**, 84764r)
72. A.Koskinen, Carbon-13 NMR spectroscopy of substituted imidazoles, *Heterocycles*, **19 (9)**, 1633-5 (1982) (*C.A.*, **97**, 162210y)
73. E.P.Sanaeva, B.S.Tanaseichuk, Methylation of 2,4,5-triarylimidazoles, *Deposited Doc. 1981*, SPSTL 426 Khp-D81, 6 pp (*C.A.*, **98**, 125969c)
74. J.Tsiju, K.Sakai, H.Nemoto, H.Nagashima, Iron and copper catalyzed reaction of benzylamine with carbon tetrachloride: facile formation of 2,4,5-triphenylimidazolone derivatives, *J. Mol. Catal.* **1983, 18 (2)**, 169-76 (*C.A.*, **99**, 22372u)
75. A.A.Al-Badr, Carbon 13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of some biologically active imidazole, *Spectrosc. Lett.*, **16 (8)**, 613-9 (1983)

76. P.Workman, Development of nitroimidazoles, *Fortschr. Onkol.*, **10** (Control Tumour Growth Its Biol. Bases), 166-72 (1983) (*C.A.*, **100**, 95952g)
77. P.Workman, Development of nitroimidazoles, *Dev. Oncol.*, **15** (Control Tumour Growth Its Biol. Bases), 166-72 (1983) (*C.A.*, **100**, 153117b)
78. H.Shibata, T.Fujita, I.Tani, Antimicrobial studies of 2-alkylimidazole derivatives, *Bokin Bobai*, **12** (8), 371-5 (1984) (*C.A.*, **101**, 147686r)
79. W.L.Collibee, J.P.Anselme, The unusual cyclization of benzil monohydrazones to 4,5-diphenylimidazoles, *Tetrahedron Lett.* **1985**, **26** (13), 1595-6 (*C.A.*, **103**, 71248t)
80. J.Meng, T.Matsuura, Photosensitized oxygenation of 1-methyl-2,4,5-triphenylimidazole in the solid state, *Huaxue Tongbao* **1986**, (10), 30-1 (*C.A.*, **106**, 196327m)
81. A.H.Thomas, Suggested mechanisms for the antimycotic activity of the polyene antibiotics and the N-substituted imidazoles, *J. Antimicrob. Chemother.*, **17** (3), 269-79 (1986)
82. R.M.Claramunt, J.Elguero, R.Garceran, Synthesis by phase transfer catalysis of N-benzyl, N-diphenyl-methyl and N-triphenylmethyl azoles and benzazoles: proton NMR and chromatographic data as a tool for identification, *Heterocycles*, **23** (11), 2895-906 (1985)
83. W.L.Collibee, J.P.Anselme, 4,5-Diphenylimidazoles from the cyclization of benzil N-alkylmonohydrazones, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, **95** (8), 655-62 (*C.A.*, **107**, 77697t)
84. A.C.Jambut-Absil, J.Buxeraud, J.Claude, C.Raby, Drugs derived from thiazole and imidazole or nitrogen-carbon-sulfur or tertiary amino groups. Prediction of

- secondary antithyroid activity by UV/visible spectroscopy, *Arzneim.-Forsch.*, **37** (7), 772-7 (1987)
85. İ.İşıkdağ, Ü.Uçucu, Ş.Demirayak, The quantitative structure-activity relationships (QSAR) studies on some 2-substituted-4,5-diphenyl imidazole derivatives. (Part I), *Doğa: Tıp Eczacılık*, **11** (2), 249-52 (1987) (*C.A.*, **107**, 211452q)
86. T.Hamazaki, T.Oe, M.Terasawa, T.Imayoshi, Preparation of imidazolecarboxamide derivatives as analgesic antiinflammatory agents, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 10*, 767 [88 10, 767] (Cl. C 07D 233/90), 18 Jan 1988, Appl. 86/155, 456, 02 Jul 1986, 10 pp (*C.A.*, **109**, 129009h)
87. C.Yoshida, T.Inaba, K.Tanaka, J.Yoshida, T.Takeno, S.Makino, K.Ota, S.Takano, I.Saikawa, Preparation of new imidazole derivatives as drugs, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63, 107*, 963 [88, 107, 963] (Cl. C07D 233/64), 12 May 1988, JP Appl. 86/127, 984, 04 Jun 1986, 24 pp (*C.A.*, **110**, 212816k)
88. Ü.Uçucu, İ.İşıkdağ, B.Çakır, Biological activity of some 4,5-di and 2,4,5-trisubstituted imidazoles derivatives: anthelmintic activity, *Gazi Üniv. Eczacılık Fak. Derg.*, **5** (2), 161-5 (1988)
89. İ.İşıkdağ, Ü.Uçucu, B.Çakır, Studies on the synthesis of some 4,5-di and 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives, *Gazi Üniv. Eczacılık Fak. Derg.*, **6** (1), 49-62 (1989) (*C.A.*, **112**, 118717y)
90. D.M.Bailey, V.Kumar, Preparation of 1H-imidazole-1-acetamides as antiarrhythmics, *U.S. US 4, 962*, 120 (Cl. 514-399;C07D 233/61), 09 Oct 1990, Appl. 327, 227, 22 Mar 1989, 5 pp (*C.A.*, **114**, 164227c)
91. J.Nagy, J.Nyitrai, K.Lempert, J.Fekete, E.Kocsi, Photochemistry of N-heterocycles. II. Photochemically induced reduction and oxidation of some

- 2(4),5-dihydro-1,2,4-triazines. High pressure liquid chromatography studies, *Acta Chim. Hung.* 1990, 127 (5), 733-42 (C.A., 114, 185441h)
92. A.R.Katritzky, J.Jiang, P.A.Harris, P.J.Steel, Synthesis of 1,4,5-trisubstituted imidazoles, *Heterocycles* 1990, 31 (12), 2187-94 (C.A., 114, 207134q)
93. N.V.Harris, C.Smith, Preparation of 2-(4,5-diphenyl-2-imidazolyl)-1,3-dioxanes as antiatherosclerotics, *Eur. Pat. Appl. EP 424*, 195 (Cl. C07D 405/04), 24 Apr 1991, GB Appl. 89/21, 793, 27 Sep 1989, 13 pp (C.A., 115, 92279s)
94. A.W.Bridge, N.V.Harris, D.J.Lythgoe, C.Smith, Preparation of 2-substituted 4,5-diphenyl imidazoles as drugs, *PCT Int. Appl. WO 91 10*, 662 (Cl. C07D 403/12), 25 Jul 1991, GB Appl. 90/696, 12 Jan 1990, 50 pp (C.A., 115, 207994r)
95. Y.Yoshikawa, H.Saito, Y.Ochi, K.Hatayama, Preparation of imidazole derivatives as analgesics and antiinflammatory agents, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03, 157*, 383 [91, 157, 383] (Cl. C07D 405/04), 05 Jul 1991, Appl. 89/298, 297, 16 Nov 1989, 10 pp (C.A., 115, 256163c)
96. Y.Yoshikawa, H.Saito, Y.Ochi, K.Hatayama, Preparation of benzothienylimidazole derivatives as antiinflammatory, analgesic and antipyretic agents, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03, 215*, 485 [91, 215, 485] (Cl. C07D 409/04), 20 Sep 1991, Appl. 90/4, 323, 11 Jan 1990, 7 pp (C.A., 116, 83673j)
97. A.A.Bakibaev, A.Y.Yagovkin, V.D.Filimonov, Ureas in organic synthesis. V. Reactions of aromatic ketones and 1,2-diketones with ureas in formic acid, *Zh. Org. Khim.*, 27 (7), 1512-9 (1991) (C.A., 116, 174062a)
98. A.W.Bridge, N.V. Harris, D.J.Lythgoe, C.Smith, Imidazole derivatives, *PCT Int. Appl. WO 92 05*, 148 (Cl. C07C 233/64), 02 Apr 1992, GB Appl. 90/20, 889, 25 Sep 1990, 59 pp (C.A., 118, 22230g)

99. N.V.Harris, C.Smith, K.A.J.Stuttle, R.J.A.Walsh, B.M.Wyman, Preparation of imidazolylidioxanes as ACAT inhibitors, *Eur. Pat. Appl. EP5 06*, 437 (Cl. C07D 405/04), 30 Sep1992, GBApp1.91/6, 508, 27 Mar1991, 24 pp(C.A., 118, 80943c)
100. B.V.Trzhtsinskaya, A.E.Aleksandrova, N.D.Abromova, L.V.Andriyankova, T.I.Vinogradova, R.A.Shchegoleva, Synthesis and tuberculostatic activity of imidazole-2-thione derivatives, *Khim.-Farm. Zh.*, 26 (4), 57-60 (1992)
101. M.J.Ashton, A.W.Bridge, R.C.Bush, D.I.Dron, N.V.Harris, G.D.Jones, D.J.Lythgoe, D.Riddell, C.Smith, RP 70676:a potent systemically available inhibitor of Acyl-CoA:cholesterol-O-acyl transferase (ACAT), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2(5), 375-80 (1992) (C.A., 119, 160178t)
102. H.Sugimoto, M.Ogata, H.Matsumoto, K.Sugita, A.Sato, T.Fujiwara, Imidazole derivatives having anti-HIV activity, *Eur. Pat. Appl. EP 552*, 060 (Cl. C07D 233/84), 21 Jul 1993, JP Appl. 92/5, 577, 16 Jan 1992, 50 pp (C.A., 120, 54540r)
103. I.Lantos, W.Y.Zhang, X.Shui, D.S.Eggleston, Synthesis of imidazoles via heterocope rearrangements, *J. Org. Chem.* 1993, 58 (25), 7092-5 (C.A., 120, 106863v)
104. H.Oomori, Allergy inhibitors containing imidazole or its derivatives, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06, 24*, 978 [94 24, 978] (Cl. A61K 31/415), 01 Feb 1994, Appl. 92/204, 525, 07 Jul 1992, 5 pp (C.A., 121, 26900k)
105. J.Takashima, S.Uchida, Preparation of N-substituted imidazole derivatives as anti-hypertensives, hypolipidemics and hypoglycemics, *Eur. Pat. Appl. EP 652*, 217 (Cl.C07D 405/12), 10 May 1995, JP Appl. 93/278, 215, 08 Nov 1993, 15 pp (C.A., 123, 33073n)
106. R.C.Vollinga, W.M.P.B.Menge, H.Timmerman, Preparation of imidazole derivatives as histamine H₃ receptor agonists and antagonists, *PCT Int. Appl. WO*

95 06, 037 (Cl. C07D 233/54), 02 Mar 1995, EP Appl. 93/202, 528, 27 Aug 1993, 42 pp (C.A., 123, 55877e)

107. İ.İşıklıdağ, Ü.Uçucu, N.Gündoğdu, QSAR of inhibitory activities by 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives on tubifex worms, *Acta Pharm. Turc.*, **37 (1)**, 19-24 (1995)
108. D.J.Calderwood, A.J.Fisher, J.E.Jeffery, C.G.P.Jones, P.Rafferty, Imidazole derivatives as therapeutic agents, *PCT Int. Appl. WO 95 00*, 493 (Cl. C07D 233/61), 05 Jan 1995, GB Appl. 93/12, 893, 22 Jun 1993, 291 pp (C.A., 123, 198799s)
109. Y.Yazan, İ.İşıklıdağ, Ü.Uçucu, Formulation of some nematocides as suspensions, *World Meet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol.*, 1st 674-5 (1995), AGPI: Chatenay Malabry, Fr. (C.A., 124, 196453w)
110. J.D.Winkler, F.H.Chilton, D.M.B.Hickey, Preparation of 4,5-diphenylimidazoles as CoA-IT and PAF inhibitors, *U.S. US 5, 648*, 373 (Cl. 514-398;A61K 31/415), 15 Jul 1997, US Appl. 834, 048, 11 Feb 1992, 47 pp (C.A., 127, 161823b)
111. N.Noyanalpan, *Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı*, A.Ü.Basımevi, Ankara (1978)
112. W.J.Murray, L.H.Hall, L.B.Kier, Molecular Connectivity III: Relationship to Partition Coefficients, *J. Pharm. Sci.* **64**, 1978-81 (1975)
113. C.Hansch, A.Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology.*, Hydrophobic Parametres. John Wiley&Sons.New York February 13-37 (1979)
114. A.Leo, P.Y.C.Jow, C.Silipo, C.Hansch, Calculation of Hydrophobic Constant (log P) from and f Constants, *J. Med. Chem.* **18**, 865-8 (1975)

115. C.Hansch, W.J.Dunn, Linear Relationships Between Liphophylic Character and Biological Activity of Drugs, *J. Pharm. Sci.* **61**, 1 (1972)
116. C.Hansch, A.Leo, S.H.Unger, K.H.Kim, D.Nikaitani, E.J.Lien, Aromatic Substituent Constant for Structure Activity Correlations, *J. Med. Chem.* **16**, 1207-26 (1973)
117. C.Hansch, E.J.Lien, F.Helmer, *Arch. Biochem. Biophys.* **128**, 319 (1968)
118. A.Leo, C.Hansch, C.Church, *J. Med. Chem.* **12**, 766 (1969)
119. R.F.Rekker, H.M.De Kort, The hydrophobic fragmental constant, an extension to a 1000 data point set, *Eur. J. Med.-Chim. Ther.* **14**, No:6, 479-88 (1979)
120. O.R.Quayle, The Parachors of Organic Compounds, *Chem. Rev.* **53**, 439-89 (1953)
121. S.Sugden, *J. Chem. Soc.* **125**, 1177 (1924)
122. A.I.Vogel, *J. Chem. Soc.* **133** (1946)
123. A.I.Vogel, *J. Chem. Soc.* **1833** (1948)
124. D.Agin, L.Hersch, D.Holtzman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **53**, 952 (1965)
125. W.J.Dunn, *Eur. J. Med. Chem.* **12**, 109 (1977)
126. A.R.Berkem, S.Baykut, Fizikokimya Kitabı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, Sayı:2735
127. G.R.Parker, Correlation of log P with Molecular Connectivity in Hydroxyureas: Influence of conformational system on log P, *J. Pharm. Sci.* **67**, 513-6 (1978)

128. S.K.Ray, S.C.Başak, C.A.B.Raychaudhory, J.J.Ghosh, The utility of information content, hydrophobicity and Vander Waals volume in design of barbiturates and tumor inhibitory triazines, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **33**, 352-6 (1983)
129. S.C.Başak, V.R.Magnuson, Molecular Topology and Narcosis, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **33**, 501-3 (1983)
130. M.Randic, On characterization of molecular branching, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6609-15 (1975)
131. L.B.Kier, L.H.Hall, Derivation and significance of valence molecular connectivity, *J. Pharm. Sci.* **70**, 583-9 (1981)
132. L.B.Kier, L.H.Hall, Molecular connectivity study of muscarinic receptor affinity of acetylcholine antagonists, *J. Pharm. Sci.* **67**, 1408-12 (1978)
133. L.B.Kier, W.J.Murray, Molecular connectivity 4 relationships to biological activities, *J. Med. Chem.* **18**, 1272-4 (1975)
134. L.H.Hall, L.B.Kier, Molecular connectivity and substructure analysis, *J. Pharm. Sci.* **67**, 1743-7 (1978)
135. L.H.Hall, L.B.Kier, Molecular connectivity. VII. Specific treatment of heteroatoms, *J. Pharm. Sci.* **65**, 1806-9 (1976)
136. L.H.Hall, L.B.Kier, Structure-Activity Studies Using Valence Molecular Connectivity, *J. Pharm. Sci.* **66**, 642-4 (1977)
137. L.B.Kier, L.H.Hall, General definition of valence delta values for molecular connectivity, *J. Pharm. Sci.* **72**, 1170-3 (1983)

138. D.Lorke, *Arch. Toxicol.*, **54**, 275-87 (1983)
139. W.Lenk, *Z. Phytother.*, **10**, 49-51 (1989)
140. H.Bredereck, R.Gompper, D.Hayer, Formamide reactions. XIII. Imidazoles from α -diketones, *Chem. Ber.* **92**, 338-43 (1959), cf. *C.A.*, **53**, 11207c, (*C.A.*, **53**, 12281g-h)
141. R.Quelet, E.Frainnet, The use of the Leuckart reaction for the synthesis of 2-amino- 1,2- diphenylethanol. Separation of optical isomers, *Compt. rend.* **236**, 492-4 (1953) (*C.A.*, **48**, 1244b)
142. C.V.Deliwala, S.Rajagopalan, Chemotherapy of tuberculosis. III. Preparation of 5,5'-dichlorosalicyl and heterocyclic derivatives from dichlorosalicyl and related α -diketones, *Proc. Indian Acad. Sci.* **31A**, 107-16 (1950), cf. *C.A.*, **44**, 7440b (*C.A.*, **45**, 6178c-d)
143. E.I.Du Pont de Nemours&Co., Biimidazoles, *Belg.* **635**, **804**, Dec.2, 1963, Appl. Aug.2, 1963, 32 pp (*C.A.*, **63**, 1795d)
144. H.Ashitaka, Y.Yokoo, K.Morita, Y.Yokozawa, Third nonlinear optical material containing triphenylimidazole derivatives, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 05*, **273**, 615 [93, 273, 615] (Cl. G02F1/35), 22 Oct 1993, Appl. 92/96, 095, 24 Mar 1992, 4 pp (*C.A.*, **120**, 148331a)
145. G.E.Philbrook, M.A.Maxwell, R.E.Taylor, J.R.Totter, Some relations between structure and chemiluminescence in triphenylimidazoles, *Photochem. Photobiol.* **4** (**6**), 1175-83 (1965) (Eng) (*C.A.*, **64**, 15869b)
146. B.S.Tanaseichuk, L.G.Rezepova, E.P.Sanaeva, V.V.Stanovskii, Nitrogen-containing heterocyclic free radicals. II. Triphenylimidazoles, *Uch. Zap., Mord.*

- Univ.*, No.81, 79-86 (1971), *From Ref. Zh., Khim.* 1972, Abstr.No. 12Zh315 (C.A., 78, 43367c)
147. H.Schubert, E.Hagen, G.Lehmann, Catalytic hydrogenation of aromatically substituted imidazoles. VII. a-Furylimidazoles and furfurine, *J. Prakt. Chem.* 17, 173-82 (1962), cf. *C.A.*, 58, 1329h (*C.A.*, 58, 2445e-g, 2446d-e)
148. İ.İşıkdag, Ü.Uçucu, N.Gündoğdu, Studies on the synthesis of some 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives, *Acta Pharm. Turc.* 36 (4), 102-7 (1994)
149. F.E.D'Amour, D.L.Smith, A method for determining loss of pain sensation, *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 72, 74-9 (1941)
150. C.Schmauss, T.L.Yaksh, In vivo studies on spinal receptor systems mediating antinociception.II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 228, 1-12 (1984)
151. S.Aydın, R.Beis, Y.Öztürk, K.H.C.Başer, Nepetalactone: A new opioid analgesic from *Nepeta caesarea* Boiss., *J.Pharm.Pharmacol.*, 1998
152. Editorial, Instructions for authors, *Japan J. Pharmacol.*, 1998
153. T.Okuzumi, Furan derivatives III.Syntheses of furylimidazoles, *Nippon Kagaku Zasshi* 82, 1235-40 (1961),cf. *C.A.*, 54, 24634a (*C.A.*, 57, 15090e)
154. W.Theilacker, P.Tröster, Osazone formation, *Ann.* 572, 144-50 (1951) (*C.A.*, 46, 477e)
155. R.L. Cohen, Substituent effects on the reactivity of triarylimidazolyl free radicals toward tris (2-methyl-4-diethylaminophenyl) methane, 1970

156. R.L. Cohen, Substituent effects on the reactivity of triarylimidazolyl free radicals toward tris (2-methyl-4-diethylaminophenyl) methane, *J.Org.Chem.* **1971**, 36(16), 2280-4 (*C.A.*, **75**, 97974e)
157. J.G.Lombardino, E.H.Wiseman, Preparation and antiinflammatory activity of some nonacidic trisubstituted imidazoles, *J. Med. Chem.*, **17(11)**, 1182-8 (1974) (*C.A.*, **81**, 163230m)
158. D.M.White, J.Sonnenberg, Oxidation of triarylimidazoles. Structures of the photochromic and piezochromic dimers of triarylimidazolyl radicals, *J.Am.Chem.Soc.* **88(16)**, 3825-9 (1966) (*C.A.*, **65**, 12193 f-g)
159. F.Mueller, J.Mattay, Radical ion and photochemical charge-transfer phenomena and cycloadditions. [3+2] Cycloadditions with azirines under the conditions of photoinduced electron transfer: a new method for the synthesis of imidazoles and heterophanes, *Chem. Ber.* **1993**, 126(2), 543-9 (*C.A.*, **118**, 254816f)
160. J.H.Bowie, R.G.Cooks, S.O.Lawesson, G.Schroll, Electron impact studies, *Aust. J. Chem.* **20(8)**, 1613-24 (1967) (*C.A.*, **67**, 116429j)
161. C.B.C.Boyce, R.V.Milborrow, *Nature*, **208**, 537 (1965)
162. H.R.Kleir, W.J.Mader, *J.Pharm.Sci.* **60**, 448 (1971)
163. S.O.Kayaalp, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Cilt 2, 7. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara 1995
164. B.N.Dhawan, F.Cesselin, R.Raghubir, T.Reisine, P.B.Bradley, P.S.Portoghese, M.Hamon, International union of pharmacology.XII.Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* **48**, 567-92 (1996)
165. S.Ohkawa, P.S.Portoghese, 7-Arylidenealtrexones as selective δ_1 opioid receptor antagonists, *J.Med.Chem.*, **41**, 4177-80 (1998)

ÖZGEÇMİŞ

22.02.1971 Eskişehir doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Eskişehir'de tamamladım. 1992 Yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldum. 1993 Yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. 1995 Yılında Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans programını tamamladım ve aynı yıl Doktora programına dahil oldum.

