

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**1-FENİL/1-(4-KLOROFENİL)-2-(1H-İMİDAZOL-1-İL)_
ETANOL ESTERLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
ETKİLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Uzm. Ecz. İnci Selin DOĞAN

Farmasötik Kimya Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA

2012

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**1-FENİL/1-(4-KLOROFENİL)-2-(1H-İMİDAZOL-1-İL)_
ETANOL ESTERLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
ETKİLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Uzm. Ecz. İnci Selin DOĞAN

Farmasötik Kimya Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN

ANKARA

2012

Anabilim Dalı: Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Program: Farmasötik Kimya Programı

Tez Başlığı: 1-Fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol Esterlerinin
Sentezi ve Biyolojik Etkileri Üzerinde Çalışmalar

Öğrenci Adı-Soyadı: İnci Selin DOĞAN

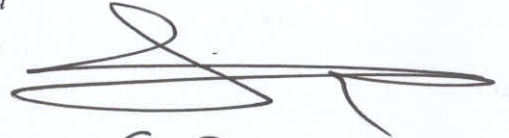
Savunma Sınavı Tarihi: 07.09.2012

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Erhan Palaska

(Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi)



Tez danışmanı:

Prof. Dr. Selma Saraç Tarhan

(Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi)



Üye:

Prof. Dr. Sevim Dalkara

(Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi)



Üye:

Prof. Dr. Ünsal Çalış

(Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi)



Üye:

Prof. Dr. Hakan Göker

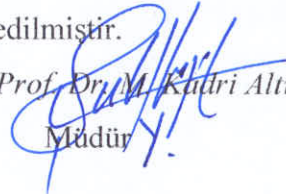
(Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi)



ONAY

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. M. Kudri Altundağ
Müdür



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında, hedeflerime ulaşmak için çıktığım bu zorlu yolda, ilk günden itibaren beni yalnız bırakmayan, bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan hocam Sayın Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN'a,

Çalışmalarımın gerçekleşmesi için gerekli onay ve izni vererek Anabilim Dalı kaynaklarından yararlanmamı sağlayan ve bileşiklerimizin kütle spektrumlarını alan Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erhan PALASKA'ya,

Çalışmalarıma yol gösterici katkı ve yardımlarda bulunan Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Sevim DALKARA'ya ve İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT'a,

Tez İzleme Komitesi'nde görev alarak çalışmamıza değerli katkılar sağlayan ve bileşiklerimizin NMR ve eleman analizlerini yapan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

Bileşiklerimizin antikonvülsan aktivite çalışmalarını yapan Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ünsal ÇALIŞ'a,

Bileşiklerimizin antimikrobiyal etki çalışmalarını yapan Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Meral ÖZALP'e ve Sayın Arş. Gör. Didem KART'a,

IR spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi Sayın Dr. Ecz. Keriman ÖZADALI'ya ve Sayın Uzm. Ecz. M. Fahir ACAR'a,

İlgi ve yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatımın her anını paylaştığım, beni sonsuz sabrı ve sevgisiyle destekleyen sevgili eşim Uzm. Dr. Emre DOĞAN'a,

Sevgi ve hoşgörülerini ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan canım ANNEM, BABAM ve KIZ KARDEŞLERİME,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (**HÜBAB**) tarafından **010D06301004** proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

Doğan, İ.S., 1-Fenil/1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol esterlerinin sentezi ve biyolojik etkileri üzerinde çalışmalar. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Doktora Tezi, Ankara, 2012.

Bu çalışmada 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol esteri yapısında, üç tanesi literatürde kayıtlı otuz bileşiğin sentezi yapılarak, antikonvülsan ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin moleküler tasarımı (arilalkil)imidazol yapısındaki antikonvülsan bileşiklerin öncülerinden olan nafimidon ve aktif metaboliti nafimidon alkolün modifikasyonu ile yapılmıştır. Bileşiklerimizde lipofilik aromatik grup “naftalen” yerine “fenil” halkasıdır.

Bileşikler *Steglich* esterleşme reaksiyonu koşullarında, 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanolün çeşitli karboksilik asitlerle disikloheksilkarbodiimid/4-dimetilaminopiridin varlığında reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Ester grubunu oluşturan alkil zincirinin tipi ve büyüklüğü ile aktivite arasında bir ilişki kurmak amacıyla düz zincirli, dallanmış veya doymamış alifatik asitler, keto asitler, arilalkil karboksilik asitler, α,β -doymamış aromatik asit, sikloalifatik asit ve aromatik karboksilik asitler kullanılmıştır. Bileşiklerin yapıları UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, kütle ve eleman analizi verileri ile kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri “National Institute of Health” (NIH), Antiepileptik İlaç Geliştirme (ADD) programına göre yapılmış; antikonvülsan aktivite için maksimal elektroşok (MES) ve subkütan metrazol (scMet) nöbet testleri, nörotoksisite için rotarod testi uygulanmıştır. Bileşiklerin MES testinde daha aktif olduğu gözlenmekle birlikte, bazı bileşikler scMet testinde de aktif bulunmuş ve bu bileşikler için uygulanan doz seviyelerinde nörotoksisite ve ölüm gözlenmemiştir. 1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol esterlerinin antikonvülsan aktiviteleri, nonsüstitüe fenil türevlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanolün alifatik asit ve arilalkil karboksilik asit esterlerinin daha yüksek antikonvülsan aktivite gösterdiği ve siklik karboksilik asit esterlerinde siklizasyonun aktivite açısından önemli olduğu gözlenmiştir. Ester yapısını oluşturan zincirin uzunluk, dallanma ve doymamışlık gibi yapısal özelliklerinin antikonvülsan aktivite açısından önemli olmadığı görülmüştür.

Bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ve maya benzeri funguslara karşı (*Candida albicans*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis*) antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi ile incelenmiş; referans bileşik olarak bakteriler için siprofloksasin, maya benzeri funguslar için flukonazol kullanılmıştır. Bileşiklerin tümünün çalışılan bakterilere karşı aktivitelerinin düşük olduğu görülmüştür. Bileşiklerin çoğu *Candida* türü funguslara karşı flukonazole eşit veya daha yüksek antifungal aktivite göstermiştir. 1-Fenil-2-(1H-imidazol-1-il)etanolün 4-bifenilkarboksilik asit esteri ile 1-(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanolün valerik asit, 4-fenilbutanoik asit, sinnamik asit ve 4-bifenilkarboksilik asit esterlerinde çalışılan her üç *Candida* türüne karşı önemli derecede aktivite gözlenmiştir. Ester grubunu oluşturan zincirin yapısal özelliklerinin (zincir uzunluğu, dallanma, doymamışlık, siklizasyon, aromatiklik) antifungal aktivite üzerinde kurallara bağlanabilecek belirgin bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: 1-Fenil/1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol esterleri, (arilalkil)imidazol, antikonvülsan aktivite, antimikrobiyal aktivite

Destekleyen Kurum: HÜBAB, 010D06301004

ABSTRACT

Doğan, İ.S., Studies on synthesis and biological activities of 1-phenyl/1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol esters. Hacettepe University Health Sciences Institute Ph. D. Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2012.

In this study thirty 1-phenyl/1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol ester derivatives, three of which were reported previously in the literature have been synthesized and their anticonvulsant and antimicrobial activities have been investigated. The molecular design of the compounds has been based on the modification of nafimidone which is the representative of the (arylalkyl)imidazole anticonvulsants and its active metabolite, nafimidone alcohol. In our compounds lipophilic aromatic group is “phenyl” ring instead of “naphthalene”.

The compounds were prepared by the reaction of 1-phenyl/1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol with various carboxylic acids in the presence of dicyclohexylcarbodiimide/4-dimethylaminopyridine under *Steglich* esterification reaction conditions. In order to establish the relationships between the type and the size of the alkyl chain of the ester group and the activity, aliphatic acids, branched-chain aliphatic acids, an unsaturated aliphatic acid, keto acids, arylalkyl carboxylic acids, α,β -unsaturated aromatic acid, a cycloaliphatic acid and aromatic carboxylic acids have been used. The structures of the compounds were proved by UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, mass and elemental analysis data.

Anticonvulsant activity of the compounds was determined according to the Antiepileptic Drug Development (ADD) program of National Institute of Health (NIH) by maximal electroshock seizure (MES), subcutaneous metrazol seizure (scMet) tests and rotarod neurotoxicity test for neurological deficits. While most of the compounds showed anticonvulsant activity against MES-induced seizures, some of the compounds were found to be protective against scMet-induced seizures. Neurotoxicity and death were not observed for these active compounds at applied dose levels. Anticonvulsant activities of 1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol esters were higher than that of nonsubstituted phenyl derivatives. Aliphatic acid and arylalkyl carboxylic acid esters of 1-phenyl/1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol have showed higher anticonvulsant activity and cyclization was important for the activity of the cyclic carboxylic acid esters. Lengthening, branching and unsaturation of the chain in the ester group have no importance on the anticonvulsant activity.

Antimicrobial activities of the compounds have been tested against Gram (+) and Gram (-) bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*) and yeast like fungi (*Candida albicans*, *C. krusei* and, *C. parapsilosis*) by microdilution method and ciprofloxacin and fluconazole have been used as reference compounds, respectively. All of the compounds have lower antibacterial activity against all bacteria. Most of the compounds have showed similar or higher activity than fluconazole against *Candida* species. 4-Biphenylcarboxylic acid ester of 1-phenyl-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol and valeric acid, 4-phenylbutanoic acid, sinamic acid and 4-biphenylcarboxylic acid ester of 1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol have showed significant activity against all *Candida* species. Lengthening, branching, unsaturation, cyclization and aromatization of the alkyl chain in the ester group have no significant effect on the antifungal activity to establish new structure-activity relationships.

Keywords: 1-Phenyl/1-(4-Chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol esters, (arylalkyl)imidazole, anticonvulsant activity, antimicrobial activity.

Supported by: HÜBAB, 010D06301004.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. (Arilalkil)imidazoller	5
2.1.1. Fenaçil Bromür Eldesi	6
2.1.2. İmidazolün N-Alkilasyonu	13
2.1.3. Sodyum Borhidrür ile Redüksiyon (Alkol oluşumu)	19
2.1.4. Alkollerin Karboksilik Asitlerle Esterleşme Reaksiyonu	21
<i>Steglich</i> Esterleşme Reaksiyonu	22
Disikloheksilkarbodiimid (DCC)	23
4-Dimetilaminopiridin (DMAP)	24
<i>Steglich</i> Esterleşme Reaksiyonunun Mekanizması	25
<i>Steglich</i> Esterleşme Reaksiyonuna Örnekler	26
2.1.5. (Arilalkil)imidazol Bileşiklerinin Antikonvülsan Aktiviteleri	27
2.1.6. (Arilalkil)imidazol Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktiviteleri	33
2.2. Epilepsi ve Antiepileptik İlaçlar	40
2.2.1. Epilepsi	40
2.2.2. Antiepileptik İlaçlar	42
2.2.2.1. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları	48
2.2.3. Antiepileptik Aktivite Tayin Yöntemleri	53
2.3. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri	58

3. GEREÇ VE YÖNTEM	62
3.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR	62
3.1.1. Materyal	62
3.1.2. Başlangıç Maddelerinin Sentez Yöntemleri	62
2-Brom-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanon	62
2-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanon	62
2-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanol	63
3.1.3. 1-Fenil/1-(4-Klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanol Esterlerinin Sentezi (Bileşik 1-30)	63
Kolon Kromatografisi ile Saflaştırma	63
3.1.4. Analitik Yöntemler	64
Erime Derecesi Tayinleri	64
İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	64
3.1.5. Spektrometrik Kontroller	65
3.2. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI	67
3.2.1. Antikonvülsan Aktivite Taraması	67
3.2.2. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	70
4. BULGULAR	72
4.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR	72
4.2. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI	108
4.2.1. Antikonvülsan Aktivite Sonuçları	108
4.2.2. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	110
5. TARTIŞMA	112
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	136
KAYNAKLAR	139
EKLER	

Ek 1: Etik kurul kararı

Ek 2: “Studies on Aliphatic Esters of 1-Phenyl-2-(1*H*-Imidazol-1-yl)Ethanol” başlıklı poster sunumu ile “IMMPC-ISPC Joint Meeting” 30.Eylül-02.Ekim.2010 tarihli kongreye katılım

Ek 3: “Synthesis and Characterization of New 1-(4-Chlorophenyl)-2-(1*H*-Imidazole-1-yl)Ethanol Esters as Potential Anticonvulsant and Antifungal Compounds” başlıklı

poster sunumu ile “Symposium on Drug Research and Development “From Chemistry to Medicine” & New Horizons and Job Opportunities for Young Scientists” 27-29.Mayıs.2011 tarihli kongreye katılım

Ek 4: “Synthesis of 1-Phenyl/1-(4-Chlorophenyl)-2-(1*H*-Imidazol-1-yl)Ethanol Esters As Potential Biological Active Compounds” başlıklı poster sunumu ile “10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences” 26-29.Haziran.2012 tarihli kongreye katılım

Ek 5: Özgeçmiş

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADD	Antiepileptic Drug Development
AEİ	Antiepileptik İlaç
AlCl ₃	Alüminyum klorür
AMPA	α -Amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propanoik asit
ASP	Anticonvulsant Screening Project (Antikonvülsan Tarama Projesi)
ATCC	American Type Culture Collection
BBT	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
[Bmim]BF ₄	1-Butil-3-metilimidazolyum tetraflüorborat
CuBr ₂	Bakır bromür
CYP51	14 α -Lanosterol demetilaz
DAD	Photodiode Array Detector
DCC	Disikloheksilkarbodiimid
DCU	Disikloheksilüre
DMAP	Dimetilaminopiridin
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
ED ₅₀	Ortalama etkin doz
EEG	Elektroensefalografi
ESI+	Pozitif İyon Elektrosprey İyonizasyon
GABA	γ -Aminobütirik Asit
HD ₅₀	Ortalama hipnotik doz
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
i.p.	İntraperitoneal
IR	Infrared
ILAE	International League Against Epilepsy
LD ₅₀	Ortalama letal doz
LiAlH ₄	Lityum Alüminyum hidrür
MES	Maksimal elektroşok
MHA	Mueller-Hinton agar
MHB	Mueller-Hinton broth

MİK	Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu
MLD	Minimal letal doz
MOPS	3-(N-morfolino)propanosülfonik asit
MRI	Magnetik Rezonans Imaging
NaBH ₄	Sodyum borhidrür
NBS	N-Bromosüksinimid
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NIH	National Institute of Health
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	<i>N</i> -Metil- <i>D</i> -aspartat
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NXS	N-Halosüksinimid
ScPTZ	Subkütan pentilentetrazol
ScMet	Subkütan metrazol
SE	Status epileptikus
PEG	Polietilen glikol
PI	Protektif indeks
PTSA	<i>p</i> -Toluensülfonik asit
SD	Standart sapma
TCS	Tetraklorosilan
TD ₅₀	Ortalama toksik doz
THF	Tetrahidrofuran
TMS.OTf	Trimetilsilil trifluorometansülfonat
TPE	Time of Peak Effect
UHP	Üre-Hidrojen peroksit
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Karbonil bileşiklerinin NBS ile bromlanması TMS.OTf'nin katalitik döngüsü	10
2.1.1. Silika jelin Br-Br bağına etkisi	12
2.1.2. Br-Br bağının su ve ZnBr ₂ ile polarizasyonu	13
2.1.3. Borhidrür ile ketonların redüksiyon mekanizması	20
2.1.4. Karboksilik asitlerin alkollerle DCC varlığında esterleşme reaksiyonunun mekanizması	24
2.1.5. DMAP'ın katalizleme mekanizması	25
2.1.6. <i>Steglich</i> esterleşme reaksiyonunun mekanizması	26
2.1.7. (Arilalkil)imidazol türevi bileşiklerde aril grubu, ara zincir ve azol yapısında yapılan değişiklikler	29
2.1.8. İmidazol türevi antifungal ilaçlar	34
2.1.9. Triazol türevi antifungal ilaçlar	35
2.1.10. Azol grubu antifungal ilaçların etki mekanizması	36
2.1.11. <i>Candida albicans</i> -CYP51 bağlayan azollerin farmakofor gruplarının şematik gösterimi	37
2.2. NMDA reseptör kompleksinin şematik gösterimi	49
2.2.1. Benzodiazepinlerin GABA'erjik etki mekanizması	51
2.2.2. Sodyum-Potasyum pompa kanalı, aksiyon potansiyeli oluşumu	52
3.1. Tarama I testlerinde her doz için uygulanan yol	68
5.1. 1-Fenil/1-(4-Klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanol esterlerinin sentezi	113
5.2. Ketonların asit katalizli bromlama reaksiyonu	115
5.3. Asetofenon ve 4-kloroasetofenonu bromlama reaksiyonunun mekanizması	116
5.4. Bileşik 26 'nın IR spektrumu	122
5.5. Bileşik 3 'ün ¹ H-NMR spektrumu	123
5.6. Bileşik 26 'nın ¹ H-NMR spektrumu	124
5.7. Bileşik 2 'nin ¹³ C-NMR spektrumu	125
5.8. Bileşik 1-30 'un kütle spektrumlarında görülen başlıca pikler	127
5.9. Bileşik 2 'nin LC-MS spektrumu	127

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1.1. Sentezi yapılan bileşikler	4
2.1. Maya tipi funguslar için önerilen antifungal duyarlılık testi	38
2.2. Günümüzde kullanılan antiepileptik ilaçlar ve keşifleri	44
2.2.1. Klinikte kullanılan ilaçlar ve başlıca özellikleri	45
4.1. 1-Fenil-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanol esterlerinin (Bileşik 1-15) Faz I, antikonvülsan aktivite tarama sonuçları	108
4.2. 1-(4-Klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanol esterlerinin (Bileşik 16-30) Faz I, antikonvülsan aktivite tarama sonuçları	109
4.3. Bileşik 1-30 'un antibakteriyel aktiviteleri (MİK, µg/ml cinsinden)	110
4.4. Bileşik 1-30 'un maya benzeri funguslara karşı antifungal aktiviteleri (MİK, µg/ml cinsinden)	111
5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin reaksiyon verimleri ve erime dereceleri	114
5.2. Sentezi yapılan bileşiklerin molekül ağırlıkları ve clogP değerleri	131

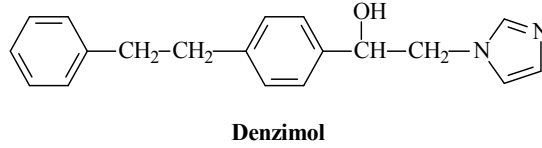
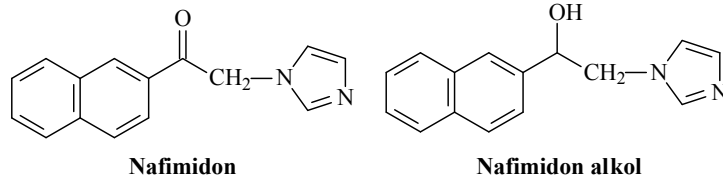
1. GİRİŞ

Epilepsi son yıllarda sık görülen, beynin etkilenen bölgelerine bağlı olarak farklı belirtiler gösteren; ani başlayan, kısa süren ve genellikle kendiliğinden geçen konvülsiyon tarzı nöbetlerle seyreden nörolojik bir hastalıktır (1, 2). Merkezi sinir sisteminde bir grup nöronun ani, anormal ve hipersenkronize deşarjları sonucu, pozitif (olmayan bir fonksiyonun ortaya çıkması) veya negatif (var olan bir fonksiyonun yok olması) belirtilerle ortaya çıkar. Hastalık tonik, tonik-klonik, absens ve miyoklonik nöbetler gibi motor aktivitede düzensizlikle kendini gösterir (2).

Antiepileptik ilaçlar, antikonvülsan etkili ilaçların özel bir bölümünü oluşturur. Genel anestezipler ve çeşitli sedatif-hipnotik ilaçlar gibi santral sinir sistemini deprese eden ilaçlar, yüksek dozlarda antikonvülsan etki gösterirler. Antiepileptikler, epilepside görülen konvülsiyon tiplerine karşı etkili olan ve genellikle fazla sedasyon yapmaksızın epilepsi nöbetlerini önleyen ilaçlardır (2).

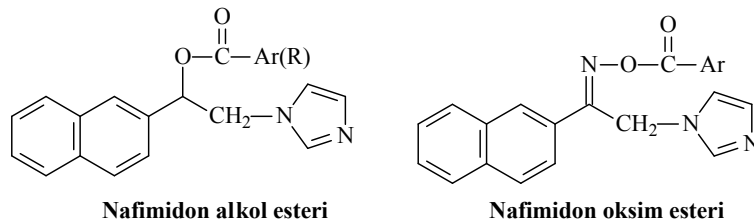
Semptomatik epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçların terapötik ve kronik dozlarda sedatif veya hipnotik etki göstermemesi ve ilaç tedavisinin yaşam boyu sürebilmesi nedeniyle yan etkilerinin az, toksisitelerinin düşük olması istenir. Piyasada bütün bu özellikleri bir arada içeren bir ilaç yoktur. Bu nedenle, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalı, ilaç tedavisi süresince hastanın plazma seviyesi, kan sayımı, üriner ve böbrek fonksiyonları takip edilmelidir. İlaç seçimi ve doz denetimi, fizik muayeneyi takiben elektroensefalografi (EEG) sonuçları incelenerek ve nöbet sıklığı dikkate alınarak yapılmalıdır (3).

Mevcut ilaçların yan etkilerinin olması ve bu ilaçlarla kontrol edilemeyen epilepsi nöbetleri nedeniyle, daha seçici ve daha az toksik antiepileptik ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Antiepileptik aktivite gösteren, değişik yapıya sahip bileşikler klinik kullanıma girmiş olup, son yıllarda da yapı ve etki mekanizması bakımından farklılık gösteren çok sayıda yeni antikonvülsan bileşik üzerinde çalışılmaktadır. Bu bileşiklerden denzimol, nafimidon ve aktif metaboliti nafimidon alkol yapılarında bir aril grubu, bir imidazol halkası ve iki halka arasında bir ara zincir bulunan klinik değerlendirmeye alınmış (arilalkil)azol grubu antikonvülsan bileşiklere bir örnektir (4-7).



Bu grup bileşikler üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmaları, kan-beyin engelini geçmeyi sağlayan lipofilik aril grubunun, özellikle de 2-naftil grubunun aktivite açısından gerekli olduğunu (4, 6, 8), aril grubu ile azol halkası arasında yer alan alkil zinciri üzerinde keton, sekonder veya tersiyer alkol, eter, ester, etilen oksit, oksim eter ve amid gibi küçük oksijenli fonksiyonel grupların bulunmasının antikonvülsan etkiyi artırdığını göstermektedir (4-6, 8-14).

Anabilim Dalımızda yapılan çalışmalarda da nafimidon alkolün bazı alkil ve aril esterlerinde ve nafimidon oksimin aril esterlerinde antikonvülsan aktivitenin gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bileşikler, aynı zamanda nafimidonun ön ilaçları olarak da düşünülmüştür (9-13).

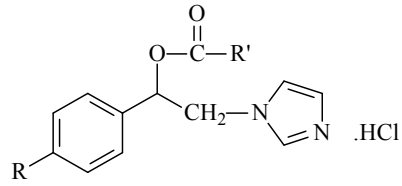


Walker ve diğ. (5)'nin yaptığı bir çalışmada 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-naftalen-2-il)etil benzoat ve 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etil propiyonat yapısındaki ester türevlerinin yüksek antikonvülsan aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

(Arilalkil)imidazol grubu antikonvülsan bileşiklere yapısal benzerlik gösteren azol grubu antifungal ilaçlar, aktivite spektrumlarının geniş olması, hem topik hem de sistemik etki göstermeleri nedeniyle antifungal ilaçların önemli bir grubunu oluşturmaktadır (15-21). Literatürde lipofilik aril grubu olarak 4-klorofenil veya 2,4-diklorofenil halkası, ara zincirde ester fonksiyonu taşıyan, bazı (arilalkil)imidazol türevlerinin sentezi yapılmış ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir (22-28).

Bu tez çalışmasında, lipofilik aromatik grup olarak naftalen yerine fenil halkasının getirildiği ve aromatik grup ile imidazol halkası arasındaki alkil zinciri üzerinde ester grubu taşıyan 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinin sentezinin yapılarak, antikonvülsan ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması ve ester grubundaki alkil zincirinin tipi ve büyüklüğü ile aktivite arasında bir ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır. Ön ilaç olarak da düşünülebilecek ester türevlerinin hazırlanmasında çeşitli düz zincirli (Bileşik **1-4**, **16-19**) veya dallanmış alifatik asitler (Bileşik **5**, **6**, **20**, **21**), keto asitler (Bileşik **7**, **11**, **22**, **26**), doymamış alifatik asit (Bileşik **8**, **23**), aril alkil karboksilik asitler (Bileşik **9**, **10**, **24**, **25**), α,β -doymamış aromatik asit (Bileşik **12**, **27**), sikloalifatik asit (Bileşik **13**, **28**) ve aromatik karboksilik asitler (Bileşik **14**, **15**, **29**, **30**) kullanılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları Tablo 1.1’de gösterilmiştir. Bileşik **1**, **15** ve **30** literatürde kayıtlı olmasına rağmen, çalışma bütünlüğü açısından tez kapsamına alınmıştır (27-29). 1976 yılında Cooper ve Irwin tarafından (28) sentezi yapılan Bileşik **1**’in, 2009 yılında Goldfarb tarafından (29) ökaryotik organizmalarda yaşam süresini değiştirici aktivitesi (lifespan-altering activity) incelenmiş ve patentlenmiştir. 2012 yılında De Vita ve diğ. (27) Bileşik **15** ve **30**’un sentezini yaparak antifungal aktivitelerini incelemişlerdir.

Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşikler

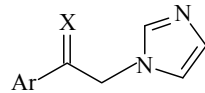
Bileşik	R	R'	Bileşik	R	R'
1*	H	CH ₃	16	Cl	CH ₃
2	H	CH ₂ CH ₃	17	Cl	CH ₂ CH ₃
3	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	18	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	19	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
5	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	20	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
6	H	CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	21	Cl	CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
7	H	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	22	Cl	CH ₂ CH ₂ COCH ₃
8	H	CH=CHCH=CHCH ₃	23	Cl	CH=CHCH=CHCH ₃
9	H	CH ₂ C ₆ H ₅	24	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅
10	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	25	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
11	H	CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₅	26	Cl	CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₅
12	H	CH=CHC ₆ H ₅	27	Cl	CH=CHC ₆ H ₅
13	H	C ₆ H ₁₁	28	Cl	C ₆ H ₁₁
14	H	C ₆ H ₅	29	Cl	C ₆ H ₅
15*	H	C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	30*	Cl	C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅

*Bileşikler literatürde kayıtlıdır: Bileşik **1** (28), Bileşik **15** ve **30** (27)

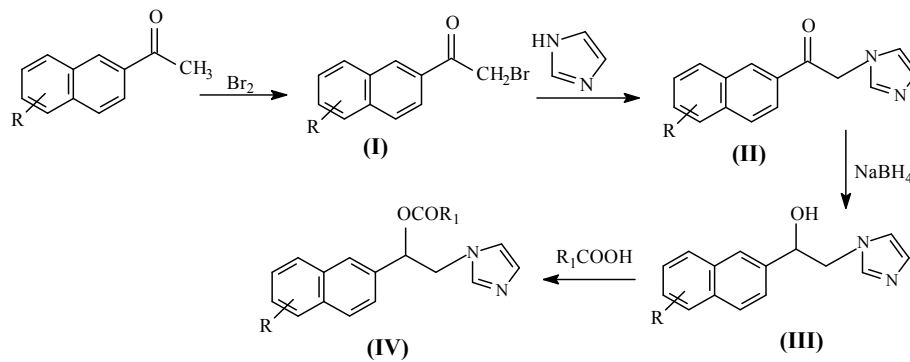
2. GENEL BİLGİLER

2.1. (Arilalkil)imidazoller

Son yıllarda geliştirilen antiepileptik ilaçlardan (arilalkil)imidazoller, klasik antikonvülsan bileşiklerden yapısal olarak farklı bir gruptur. Keton grubu taşıyan nafimidon (5) ve alkol grubu taşıyan denzimolün (7) öncülüğünü yaptığı bu grup bileşiklerin yapılarında bir aril grubu (Ar), bir imidazol halkası ve iki halka arasında üzerinde keton, sekonder veya tersiyer alkol, eter, ester, etilen oksit, oksim eter ve amid gibi küçük oksijenli fonksiyonel gruplar (X) yer alan bir ara zincir bulunur (4):



Nafimidon (**II**), 1981 yılında Walker ve diğ. (5) tarafından, bromometil naftil ketonun imidazol ile N-alkilasyon reaksiyonuyla elde edilmiştir. Reaksiyonda kullanılan bromometil naftil keton (**I**), Immediata ve Day (30) tarafından geliştirilen yöntemle göre, glasiyel asetik asit içerisinde β -asetonaftonun bromlanmasıyla hazırlanmıştır. Nafimidonun, sodyum borhidrür (NaBH_4) ile redüksiyonu sonucu aktif metabolit olan nafimidon alkol (**III**), bu bileşiğin benzoik asit ve propiyonik asitle esterleştirilmesiyle nafimidon alkolün ester türevleri (**IV**) elde edilmiştir (5).



R: 6-Cl, 6-Br, 6-OCH₃, 1-OCH₃, 7-OCH₃, 7-C₂H₅

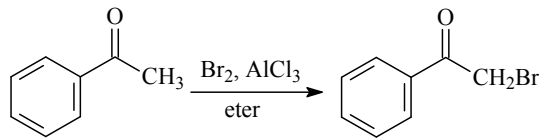
R₁: CH₂CH₃, C₆H₅

Tez kapsamında yer alan bileşiklerin yapısında aril grubu olarak fenil grubunun, ara zincirde ester grubunun ve azol grubu olarak imidazol halkasının bulunması nedeniyle reaksiyon basamakları fenaçil bromürün eldesi, imidazolün N-alkilasyonu, NaBH_4 ile redüksiyon (alkol oluşumu) ve alkollerin çeşitli karboksilik asitlerle esterleştirme reaksiyonu olarak özetlenebilir. Dolayısıyla reaksiyonun yapıtaşları bu basamaklarla uyumlu olacak şekilde incelenmiştir.

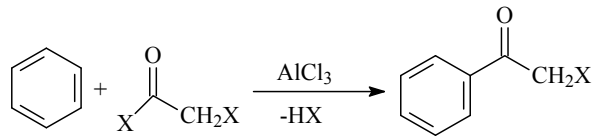
2.1.1. Fenaçil Bromür Eldesi

1871 yılında Emmerling ve Engler (31) tarafından sentezi yapılan fenaçil bromür, göz yaşartıcı özelliğe sahip renksiz bir katıdır. Erime derecesi 50 °C, kaynama derecesi 133 °C civarındadır.

Fenaçil bromür, asetofenon veya sübtitüe asetofenonun susuz eter içinde alüminyum klorür (AlCl₃) katalizörlüğünde bromlanmasıyla elde edilir (32-34). Cowper ve Davidson (32), reaksiyonda eter yerine karbon tetraklorür kullanıldığında reaksiyon veriminin düştüğünü, AlCl₃ katalizör kullanılmadığında reaksiyon süresinin uzadığını bildirmişlerdir.



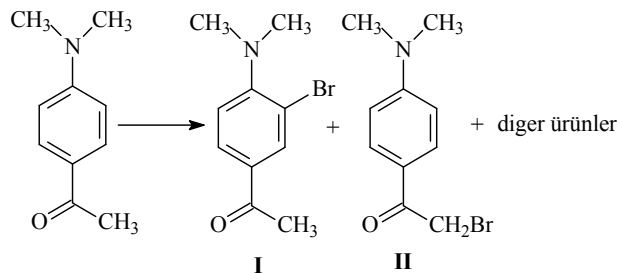
Fenaçil bromür AlCl₃ katalizörlüğünde benzenin bromoasetil bromür veya kloroasetil klorür ile reaksiyona sokulmasıyla da elde edilir (35, 36).



X: Br, Cl

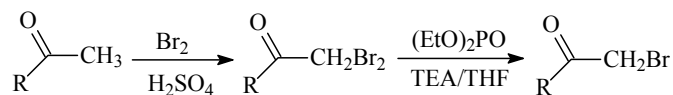
Aril metil keton bileşiklerinin bromlama reaksiyonlarında; aromatik halka sübtitüsüyonu, serbest radikal yan zincir yer değiştirme ve/veya karbonil bileşiklerinin enol şekline katım reaksiyonları nedeniyle, genellikle ürünler karışımı elde edilir (37). Amino-sübtitüe aril metil keton bileşiklerinde, amino grubunun kuvvetli elektron sunması nedeniyle, aromatik halkanın bromlanması zordur ve seçici olarak yan zincir bromlanır. 4-Dimetilaminoasetofenonun, organik çözücülerde, oda sıcaklığında bromlanması zayıf rejyoselektivite ve düşük verimlerle sonuçlanır (38). Diwu ve diğ. (39), 4-dimetilaminoasetofenon bromlandığında, istenen ürün olan 2-bromo-4'-dimetilaminoasetofenon yerine, 3'-bromo-4'-dimetilaminoasetofenon elde etmişlerdir. Bromlama reaksiyonu asetik asit

içerisinde yürütüldüğünde, 2-bromo-4'-dimetilaminoasetofenon % 17 verimle elde edilebilmiştir.



Seçici olarak yan zincir bromlanmasında bromlama reaktifi olarak N-bromosüksinimit (NBS) / karbon tetraklorür (37), bakır bromür (CuBr_2) (40), dioksan dibromür (41), 2,4,4,6-tetrabromosikloheksa-2,5-dienon (42), enol asetat ve enol silil eter (39) kullanılabilir. Ancak, bu bileşiklerin kullanılması reaksiyon verimlerinde çok önemli bir değişikliğe neden olmamakta; halka ve yan zincir bromlanma ürünlerinin kromatografik özelliklerinin benzerliği saflaştırma işlemini güçleştirmekte, istenen minör reaksiyon ürününü major yan reaksiyon ürününden ayırmak için; çoklu kromatografik saflaştırma yöntemlerinin uygulanması gerektirmektedir (39).

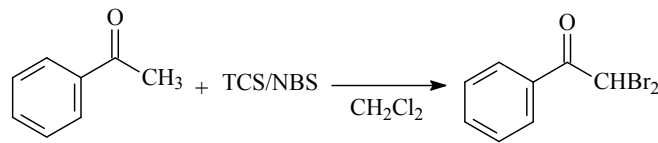
Amino-süstitüe aril metil ketonlar sülfürik asit içerisinde bromlandığında yüksek verimlerle α,α -dibromometil aril ketonları verirler. Bu türevlerin seçici olarak debrominasyonu ile α -bromometil aril ketonlar elde edilebilir. Diwu ve diğ. (39), 2,2-dibromo-4'-dimetilaminoasetofenonun debrominasyonunda trietilamin varlığında dietilfosfit kullanarak yüksek verimlerle 2-bromo-4'-dimetilaminoasetofenon elde etmişlerdir.



Asetofenon, sülfürik asit içerisinde, AlCl_3 varlığında veya yokluğunda bromla muamele edildiğinde fenaçil bromür oluşur (43). $\text{AlCl}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ile yapılan reaksiyonlarda, AlCl_3 ile keton bileşiğinin kompleks oluşturması nedeniyle, ortamdaki az miktardaki serbest AlCl_3 halkanın bromlanmasını katalizler. Goldfarb

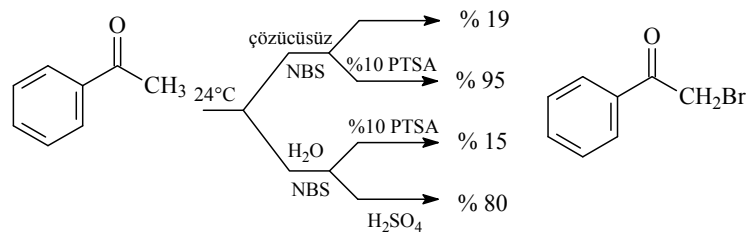
ve diğ. (44), asetofenonu, % 92.6'lık sülfürik asit içerisinde, ekivalan miktarda brom ve gümüş sülfatla bromlayarak, % 12 verimle fenaçil bromür elde etmişlerdir.

Seçici olarak yan zincirin bromlanması NBS ile de yapılabilir. NBS, aromatik halkaya bağlı yan zincirin allilik pozisyonun monosübstitüsyonunda veya çifte bağa katımda brom atomu kaynağı olarak kullanılır. Elsmory ve diğ. (45), çeşitli aril metil keton bileşiklerini diklorometan içerisinde, tetraklorosilan (TCS) ve NBS ile muamele ederek, yüksek verimlerle (% 82-95) 2,2-dibromo türevlerini elde etmişlerdir.



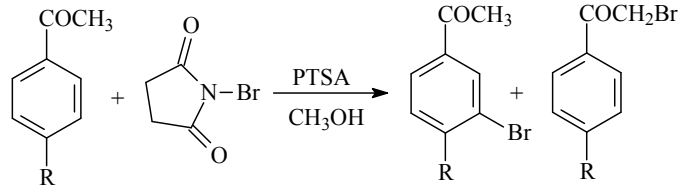
NBS'in reaktivitesi, bor triflorür/H₂O ve amonyum asetat gibi çeşitli katalizörlerle ayarlanabilir (46). Ketonların NBS ile bromlanması organik çözücü içerisinde çeşitli katalizörlerle yapılabildiği gibi (47), yeşil kimya koşullarında (su içinde ve çözücüsüz koşullarda) (48) da yürütülebilir.

Pravst ve diğ. (49), asetofenonu oda sıcaklığında, çözücüsüz ortamda NBS ile bromladıklarında % 19 verimle, NBS ile birlikte %10 *p*-toluensülfonik asit (PTSA) kullandıklarında % 95 verimle 2-bromo-1-fenil-etanon elde etmişlerdir. Aynı reaksiyon sulu ortamda % 10 PTSA ile yapıldığında reaksiyon verimi % 15, sulu ortamda H₂SO₄ ile yapıldığında % 80 olmaktadır.



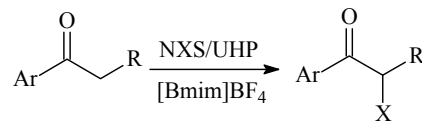
Adhikari ve Samant (50), sübstitüe asetofenonları, metanol içerisinde 35±2°C sıcaklıkta ultrasonik dalgalar varlığında, NBS ve PTSA ile reaksiyona soktuklarında yüksek verimlerle α -bromoasetofenonları elde etmişlerdir. Ultrasonik dalga uygulanmadığında reaksiyon metanolün kaynama derecesi olan 65°C'de yürümekte ve uzun sürmektedir. Bu reaksiyon için en uygun çözücünün metanol olduğu

bildirilmiştir. PTSA kullanılmadan termal veya sonik olarak yürümeyen reaksiyon, fotokimyasal bromlama yapıldığında (40W tungsten flaman lamba ile ışınlama) yürümektedir.



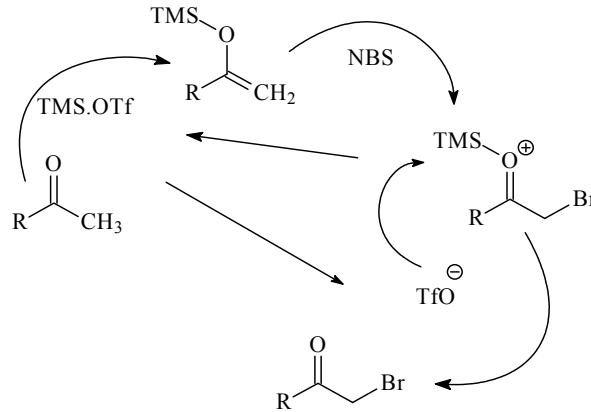
R: H, OCH₃, CH₃, Cl, OH

Lee ve Park (51), karbonil bileşiklerinin α -halojenasyonunda kolay temin edilmesi ve çalışma kolaylığı nedeniyle N-halosüksinimidlerin (NXS) kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Karbonil bileşiklerinin NXS ile indüklenen α -halojenasyon reaksiyonlarında, mevcut yöntemler kuvvetli asit aktivatörlerin kullanımını gerektirmektedir (50, 52, 53). Kuvvetli asit kullanımından kaçınmak amacıyla geliştirilen bir yöntemde, aril ketonların NXS ile α -halojenasyonunda, 1-butil-3-metilimidazolyum tetraflüorborat ([Bmim]BF₄) gibi bir iyonik sıvı ortamında, katalizör olarak üre-hidrojen peroksit (UHP) kullanılmıştır. UHP kararlı, nötral ve toksik olmayan bir reaktiftir ve zayıf asit olan hidrojen peroksit yerine kullanılabilir (54, 55).



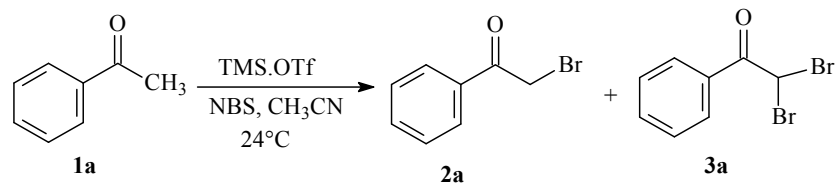
X: Cl, Br

Heteroaromatik halka içeren karbonil bileşiklerinin α -brominasyonunda NBS ile birlikte katalizör olarak trimetilsilil trifluorometansülfonat (TMS.OTf) kullanılabilir (56). TMS.OTf katalizörü karbonil bileşiğinden baz eklemeksizin, kolaylıkla silil enol eter oluşturur. Silil enol eter bileşiğine, bromonyum iyonunun elektrofilik katımı ile oluşan oksokarbenyum bileşiği, ortamdaki serbest triflat iyonu ile reaksiyona girerek, TMS.OTf katalizörü rejenere ederken, α -brominasyon ürününü de oluşturur (Şekil 2.1).

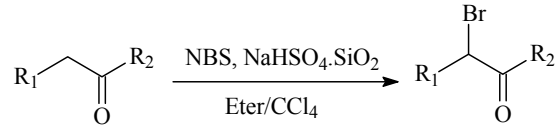


Şekil 2.1. Karbonil bileşiklerinin NBS ile bromlanmasında TMS.OTf'nin katalitik döngüsü.

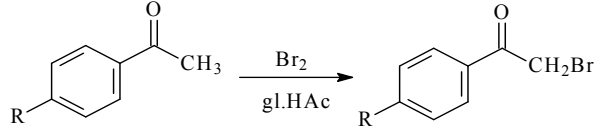
Karbonil bileşiklerinin NBS ile TMS.OTf katalizli α -bromlanmasında reaksiyon koşullarını optimize etmek amacıyla asetofenon model bileşik olarak seçilmiş; oluşan mono-bromo (2a) ve di-bromo (3a) türevleri ile reaksiyona girmeyen asetofenon (1a) kolon kromatografisi ile ayırlanamamıştır (56). $^1\text{H-NMR}$ spektrumu kullanılarak karbonil gruplarının α -protonlarına karşılık gelen piklerin alanlarının mukayesesi ile 2a:3a:1a oranları hesaplanmıştır. TMS.OTf ile asetofenondan silil enol eter oluşumunu kolaylaştırmak için polar ortama ihtiyaç vardır. Dimetilformamit (DMF) içerisinde yürütülen reaksiyonlarda, TMS.OTf'nin tercihen çözücü ile reaksiyona girmesi nedeniyle asetofenonun büyük bir kısmı geri kazanılmıştır. Reaksiyon 0.03 mol TMS.OTf ile 3.5 saatte, 0.05 mol TMS.OTf ile 24 saatte % 85 verimle sonuçlanmıştır. Monobromo türevi, asetonitril içinde 0.05 mol TMS.OTf kullanılarak 24 saatte % 85 verimle, 92:3:5 (2a:3a:1a) oranlarında elde edilmiştir (56).



Das ve diğ. (47), silika-destekli sodyum hidrojen sülfat ($\text{NaHSO}_4\cdot\text{SiO}_2$) katalizörlüğünde NBS ile çeşitli siklik ve asiklik ketonların, eter veya karbon tetraklorür içerisinde α -monobromo türevlerini elde etmişlerdir. Siklik ketonlar oda sıcaklığında, asiklik ketonlar ise 80°C 'de reaksiyona girmiştir.

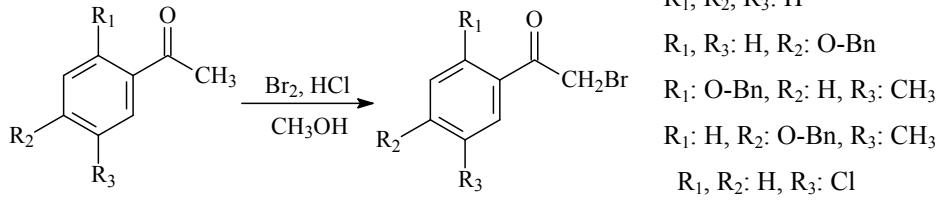


Fan ve diğ. (57), 4-kloro- ve 4-nitroasetofenon bileşiklerini glasiyel asetik asit içerisinde soğukta bromlayarak süstitüe fenaçil türevlerini elde etmişlerdir.

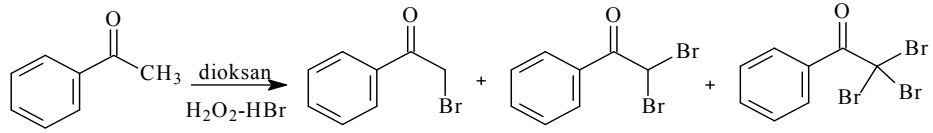


R₁: 4-Cl, 4-NO₂

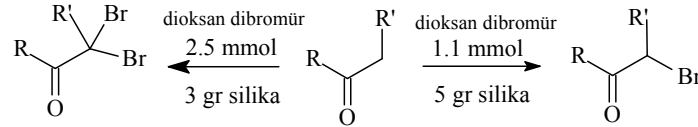
Asetofenon ve süstitüe asetofenon türevlerinde, aromatik halkadaki elektron yoğunluğunu yönlendirerek, metanol içerisinde, hidroklorik asit varlığında brom ile yan zincirin seçici olarak bromlanması sağlanmıştır (58, 59).



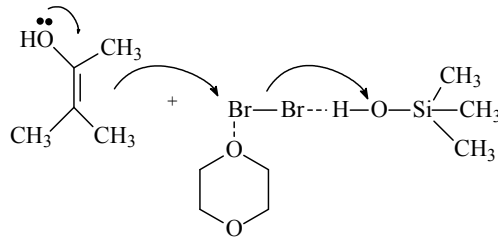
Terent'ev ve diğ. (60)'nin yaptığı bir çalışmada, 1-ariletanon türevleri, dioksan içerisinde hidrojen peroksit-hidrojen bromür karışımı ile bromlandığında, metil grubundaki iki hidrojen atomunun bromla yer değiştirmesi sonucu, % 86'ya kadar ulaşan verimlerle, 20 dakika gibi kısa bir sürede 2,2-dibromo-1-ariletanonlar elde edilmiştir. Molekülde, elektron sunan süstitüentlerin bulunması halinde aromatik halka da bromlanabilir. Asetofenonun bromlanmasında farklı miktarlarda mono-, di- ve tribromo türevleri elde edilmiş ve reaksiyon koşullarında bazı değişiklikler yapılarak bu bileşiklerin oluşma oranları incelenmiştir. Hidrojen peroksit oranı 4 kat olduğunda % 84, 3 kat olduğunda % 78, hidrojen bromür miktarı azaltıldığında % 42, reaksiyon süresi kısaltıldığında % 74, sıcaklık 50 °C'ye düşürüldüğünde % 75 verimle dibromo türevinin oluştuğu bildirilmiştir.



Paul ve diğ. (61), α -bromo- ve α,α -dibromoalkanonların sentezinde kullanılan reaktif ve çözücülerin pahalı olması, reaksiyon sürelerinin uzun olması ve reaksiyonun yüksek sıcaklıklarda yürümesi gibi nedenlerden dolayı daha güvenli, ekonomik ve çevre dostu bir yöntem olan mikro dalga yöntemini (62) tercih etmişlerdir. α -Bromo ve α,α -dibromoalkanonların selektif sentezinde dioksan dibromür, çözücüsüz koşullar, silika jel ve mikro dalga yöntemini kullanmışlardır. Dioksan dibromürün, silika jelin ve irradasyon süresinin α -bromlanmayı veya α,α -dibromlanmayı belirlediğini bildirmişlerdir. α -Bromlama için, 1 mmol keton bileşiği, 1.1 mmol dioksan dibromür, 3 g silika jel; α,α -dibromlanma için ise, 1 mmol keton bileşiği, 2.5 mmol dioksan dibromür, 5 g silika jelin gerektiği ve 300 W mikrodalga irradasyonunda reaksiyonun en yüksek verimle yürüdüğünü gözlemişlerdir.

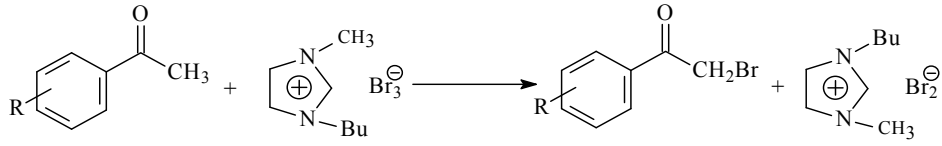


Ketonların selektif bromlanmasında silika jel en etkili destek olarak bulunmuştur. Asit katalizör olarak kullanılan silika jelin rolü ketondan enol şeklinin oluşumunu sağlamak ve Br-Br bağının kırılmasında elektrofilik yardımı artırmaktır (Şekil 2.1.1) (61).



Şekil 2.1.1. Silika jelin Br-Br bağına etkisi.

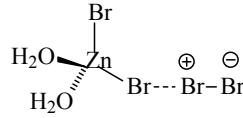
Zhang ve Lee (63), alkanonları 1-butil-3-metilimidazolyum tribromür ($[Bmim]Br_3$) ile çözücüsüz koşullarda reaksiyona sokarak, seçici olarak α -bromoalkanonları yüksek verimlerle elde etmişlerdir.



R: H, 4-CH₃, 4-OH, 4-OCH₃, 4-NO₂, 4-Cl, 4-Br, 4-F

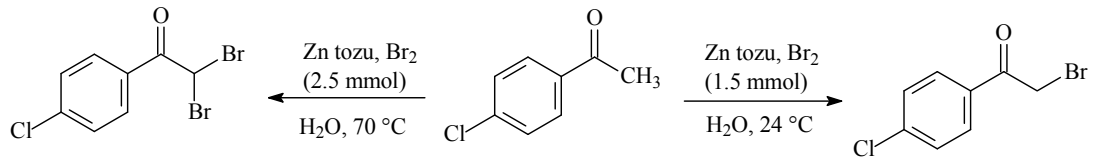
α -Bromoalkanonların eldesinde bir diğer yöntem de, çinko tozu ve bromdan elde edilen çinko bromür ile su içinde yapılan reaksiyondur (64). Brom kaynağı olarak dioksan-dibromür ve çözücü olarak su kullanıldığında, çinko tozuna gerek duyulmadan seçici olarak, α -mono ve α -dibromo ürünleri yüksek verimlerle elde edilmiştir.

Aromatik halkaların bromlanmasında güçlü bir katalizör olan çinko bromür (65), su içinde Br-Br bağı polarize ederek ketonların da α -brominasyonunu sağlar (64).



Şekil 2.1.2. Br-Br bağının su ve ZnBr₂ ile polarizasyonu.

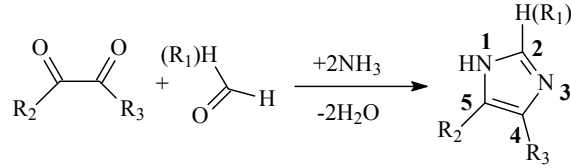
Juneja ve diğ. (64), polarizasyonu kolaylaştırmak için oda sıcaklığında, *p*-kloroasetofenonu çinko tozu ve bromla su içinde reaksiyona soktuklarında monobrominasyonun % 75 verimle oda ısısında 11 saat, dibrominasyonun % 65 verimle 70 °C'de 5 saat karıştırılarak yürüdüğünü bildirmişlerdir.



2.1.2. İmidazolün N-Alkilasyonu

Histidin ve histamin gibi birçok biyolojik molekülün yapısında bulunan imidazol, 1,3-diazol yapısında, bazik ve zayıf asidik özellik gösteren, beş üyeli aromatik heterosiklik bir halkadır. 1858 yılında, Debus (66) tarafından, glioksalin

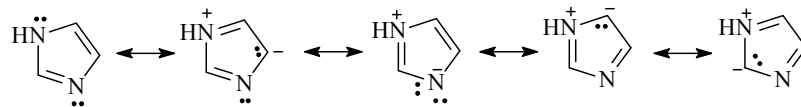
amonyak içerisinde formaldehitle reaksiyona sokulması ile elde edilmesi nedeniyle “glioksalin” olarak da isimlendirilmiştir.



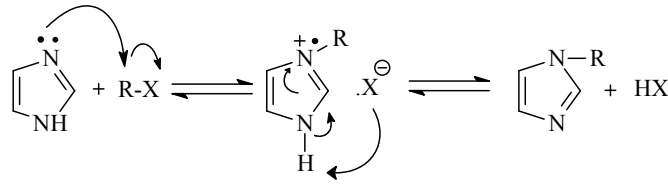
Asidik proton N-1 konumundadır; asit olarak pK_a 'sı 14.5 olup, karboksilik asitler, fenoller ve imidlerden daha az; alkollerden biraz daha asidiktir. Bazik kısmı N-3 konumudur; baz olarak, konjuge asidin pK_a 'sı 7 civarında olup, piridinden yaklaşık altı kat daha baziktir (67-70).

İmidazol halkasının 1 numaralı azotu üzerindeki hidrojen, polar çözücülerle veya molekülün 3 numaralı konumundaki tersiyer azotla intermoleküler hidrojen bağı yapar; bu nedenle imidazol, su ve diğer polar çözücülerde çözünebilir yüksek polariteli bir bileşiktir. 1-Süstitüe azollerin sudaki çözünürlüğünün azalması da çözücü ile hidrojen bağı yapabilme özelliğinin kaybolması ile açıklanır. İmidazol intermoleküler hidrojen bağları nedeniyle, diğer azollere göre kaynama derecesi yüksek bir katıdır (71, 72).

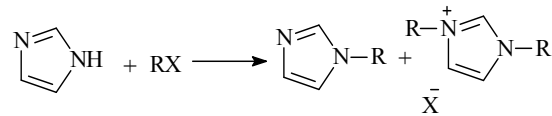
İmidazol, iki azot atomu üzerine de yerleşebilen hidrojen atomundan dolayı, 1*H*-imidazol ve 3*H*-imidazol olmak üzere, yapıları aşağıda gösterilen iki ekivalan tautomerik şekle sahiptir:



İyi bir nükleofil olan imidazol alkilleyici bileşiklerle kolaylıkla N-alkilasyon reaksiyonuna girer. Bazik ortamda yürüyen bu reaksiyonda, alkil grubu tersiyer azot atomuna bağlanır ve çifte bağı diğer azot atomuna kayması ile reaksiyon tamamlanır (73). Reaksiyon sonucu oluşan HX'i ortamdan uzaklaştırmak için baz olarak sodyum hidroksit veya tersiyer amin/sekonder aminin fazlası kullanılabilir (74).

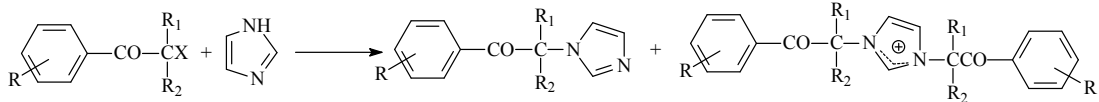


1-Sübstitüe imidazol türevleri, imidazolün alkil halojenürlerle (5, 6, 75-79) reaksiyonu, trialkil fosfatlarla reaksiyonu (80), N-alkoksikarbonil imidazollerin termal dekarboksilasyonu (81) ve asit katalizör varlığında alkollerle reaksiyonu ile (82) elde edilmiştir. Bu yöntemler arasında imidazolün alkil halojenürlerle reaksiyonu, halojenürlerin kolay hazırlanması ve reaksiyon koşullarının daha yumuşak olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmıştır. Bununla beraber, bu reaksiyon yan ürün olarak 1,3-disübstitüe imidazolyum tuzlarının oluşması ve 1-sübstitüe imidazolün saflaştırılmasının özellikle büyük şarjlarda güç olması nedeniyle düşük verimlerle sonuçlanabilir. Reaktivitesi yüksek halojenürlerle, istenmeyen imidazolyum tuzlarının oluşumunun artması nedeniyle, bu reaksiyon iyi sonuçlar vermemektedir. Bu yan reaksiyon, imidazolün aşırısının kullanılması (75, 76, 82) ve kuvvetli bir bazın ilave edilmesi veya imidazolün alkali metal tuzlarının kullanılması ile bir dereceye kadar önlenabilir (83).

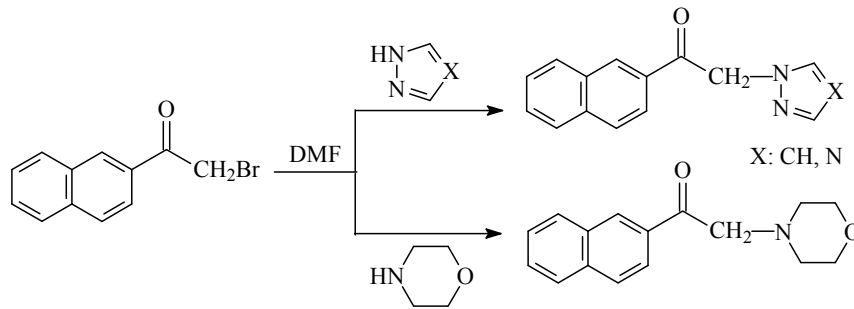


1969 yılında, Godefroi ve diğ. (78), iki farklı sentez yöntemi uygulayarak, % 45-80 arasında değişen verimlerle, 2-(1-imidazolil)asetofenon türevlerini elde etmişlerdir. Birinci yöntemde, uygun aril bromoalkil ketonlar DMF veya asetonitril içerisinde imidazolün aşırısı ile oda sıcaklığında muamele edilmiştir. İkinci yöntemde ise, asetofenonun dioksan-eter içerisinde bromlanmasını takiben reaksiyon ortamına imidazolün aşırısı eklenmiştir.

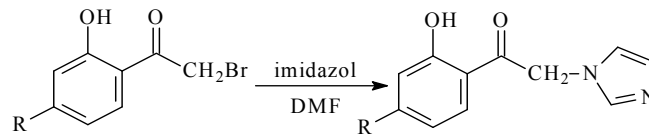
Nardi ve diğ. (6), uygun fenaçilbromür türevlerinin DMF içerisinde imidazolle reaksiyonu sonucu oluşan ürünün, çözünürlükleri farklı iki bileşenli bir karışım olduğunu tespit etmişler ve çözünürlüğü düşük olan bileşiği 1,3-bis(fenaçil)imidazolyum halojenür olarak isimlendirmişlerdir.



α -Bromoasetilnaftalenlerin, DMF içerisinde 1*H*-pirazol, morfolin veya 1,2,4-triazol ile N-alkilasyon reaksiyonu sonucu 1-(2-naftil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon, 1-(2-naftil)-2-morfolinoetanon ve 1-(2-naftil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon türevleri elde edilmiştir (9, 12, 14).

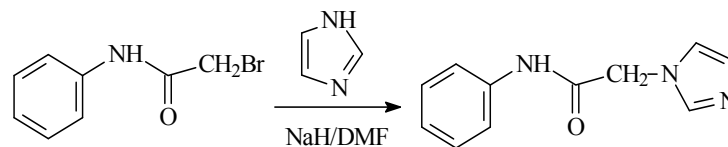


2-Hidroksi- α -bromoketonların, DMF içerisinde imidazol ile reaksiyona girmesiyle 2-hidroksi fenaçil imidazol türevleri elde edilmiştir (59).



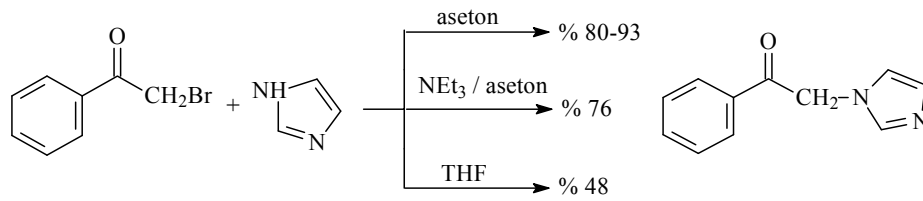
R: H, Cl, OCH₃

Özkanlı ve diğ. (10), imidazolün DMF içerisindeki çözeltisine NaH ilave ederek imidazolün sodyum tuzunun oluşumunu sağlamışlar ve sodyum imidazolün α -bromo-N-fenilasetamit ile reaksiyona sokulmasıyla α -(1*H*-imidazol-1-il)-N-fenilasetamid bileşiğini elde etmişlerdir.

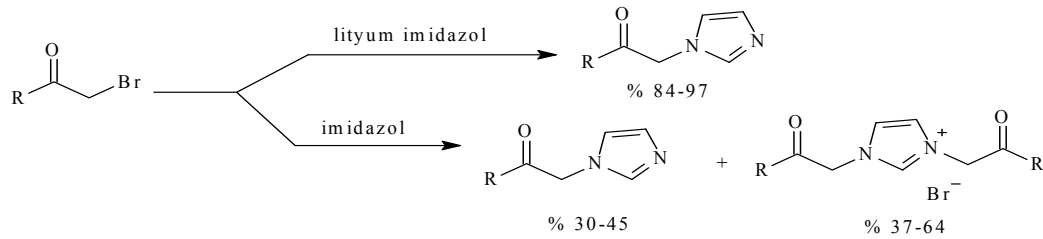


İmidazolün α -bromoasetofenon ile N-alkilasyon reaksiyonlarında DMF (84-86) dışında aseton (87, 88), asetonitril veya etil asetat (89), tetrahidrofuran (THF) (90-92), diklorometan (93), metanol (94) gibi çözücüler de kullanılabilir. Popov ve

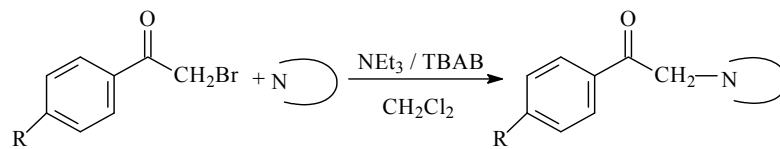
diğ. (87), imidazolün N-alkilasyon reaksiyonunu aseton içerisinde yürütmüşler ve % 80-93 verimle 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon türevlerini elde etmişlerdir. Abdel-Megid (88), aseton içerisinde yapılan reaksiyonda trietilamin kullanıldığında reaksiyon veriminin % 76 olduğunu bildirmiştir. Steiner ve diğ. (91), aynı bileşiği % 48 verimle, α -bromoasetofenonun imidazol ile THF içerisinde reaksiyona sokulması ile elde etmişler ve reaksiyonda oluşan HBr'ü uzaklaştırmak için imidazolün aşırısını kullanmışlardır.



İmidazol ve α -bromoketonların THF içerisinde yürütülen N-alkilasyon reaksiyonlarında 1-süstitüe imidazol türevleri % 30-45 verimle, yan ürün olan 1,3-disüstitüe imidazol türevleri % 37-64 verimle elde edilmiştir. Reaksiyonda imidazol yerine lityum imidazol kullandığında 1,3-disüstitüe imidazol türevlerinin oluşmadığı, hedef bileşiklerin % 84-97 verimle elde edildiği bildirilmiştir (92).



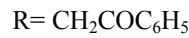
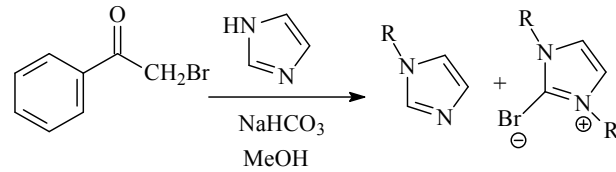
Rad ve diğ. (93), 2-bromoasetofenonun, imidazolün N-alkilasyon reaksiyonunu, trietilamin ve katalitik miktarda tetra-*n*-butilamonyum bromür varlığında, diklorometan içerisinde yürütmüşlerdir.



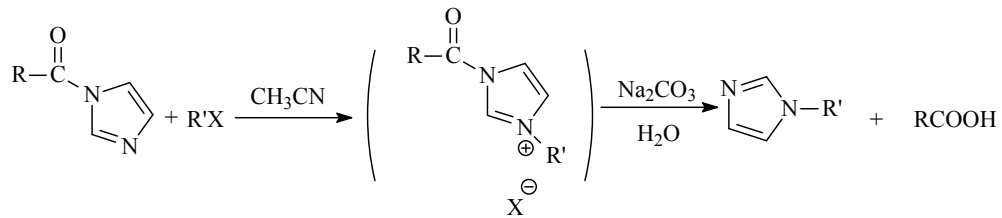
R: H, C₆H₅

N1=CN=CN1: benzimidazol, benzotriazol, imidazol, 2-fenilimidazol

Jones ve Hysert (94), 1 mol 2-bromoasetofenonu, 10 mol imidazolle metanol içerisinde sodyum bikarbonat varlığında reaksiyona soktuklarında, N-(2-okso-2-feniletıl)imidazolün % 94 verimle elde edildiğini, başlangıç maddeleri 1:1 oranında kullanıldığında N,N'-di (2-okso-2-feniletıl)imidazolyum bromür yan ürününün % 54 verimle oluştuğunu bildirmişlerdir.

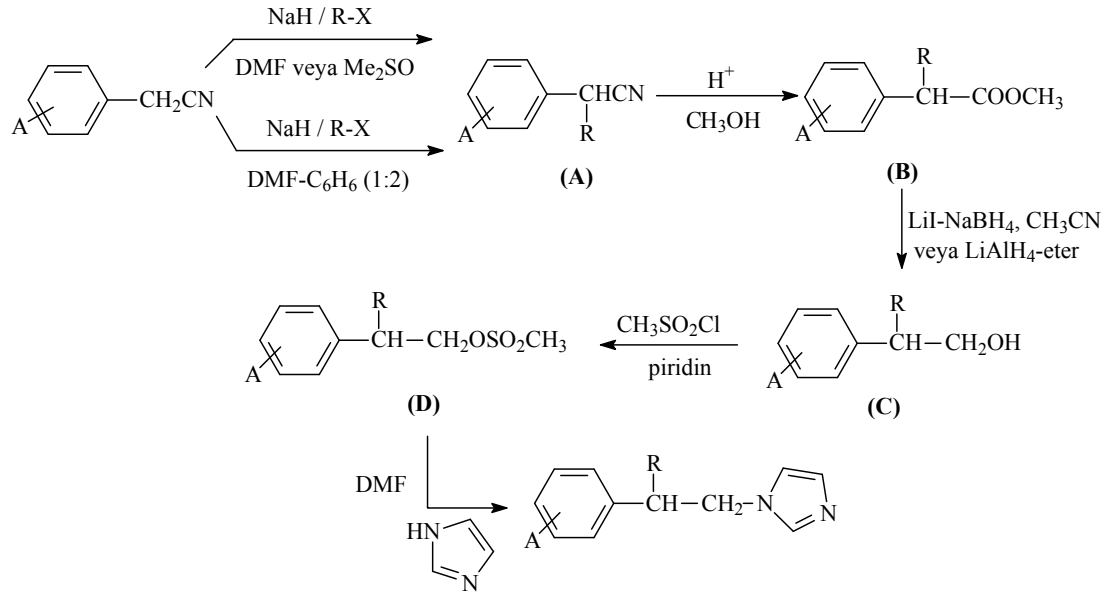


1 numaralı konumu asetil veya benzoil grupları ile korunmuş imidazol bileşikleri, çeşitli α -bromoketonlarla reaksiyona sokulduğunda yüksek verimlerle 1-asetil/(1-benzoil)-3-sübstitüe imidazolyum tuzlarını verirler. Koruyucu grupların, sodyum karbonat varlığında, su veya alkol ile kolaylıkla uzaklaştırılmasıyla 1-sübstitüe imidazol türevleri elde edilir (83). Fenaçil bromürün aynı koşullarda imidazol ile N-alkilasyonunun, % 91 verimle gerçekleştiği bildirilmiştir.

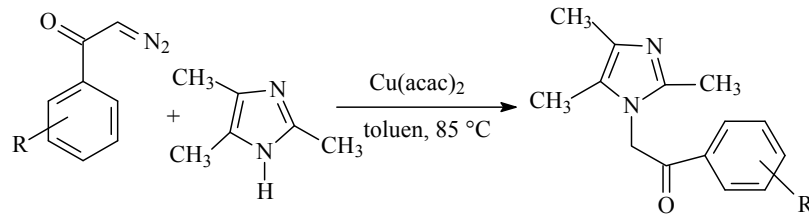


R: CH₃, C₆H₅

Heeres ve diğ. (95), antimikrobiyal aktivite göstermesi beklenen 1-(2-alkil-2-feniletıl)-1*H*-imidazol türevlerini, uygun fenilasetonitrillerin alkilasyonu (A), esterleştirilmesi (B) ve lityum iyodür varlığında NaBH₄ ile redüklenmesi (C) ile elde edilen alkol türevlerinin mezilatla reaksiyonu (D) ve takiben DMF içerisinde imidazolle reaksiyona sokulmasıyla elde etmişlerdir.



Pellicciari ve diğ. (96), imidazolün N-alkilasyon reaksiyonlarında alkil halojenür yerine diazoasetofenon kullanmışlar; susuz ksilen içerisinde bakır-bronz katalizör varlığında % 76 verimle 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon elde etmişlerdir. Katalizör olarak bakır (II) asetilasetonat ($\text{Cu}(\text{acac})_2$) kullanıldığında reaksiyonun % 60 verimle yürüdüğünü bildirmişlerdir (97).

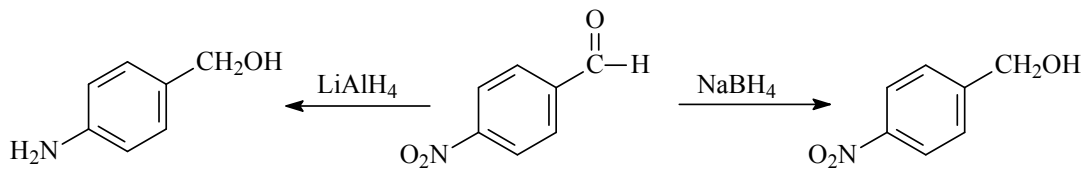


2.1.3. Sodyum Borhidrür ile Redüksiyon (Alkol oluşumu)

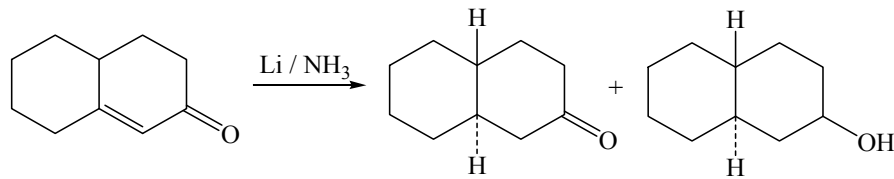
Sodyum tetrahidroborat olarak da bilinen sodyum borhidrür (NaBH_4), keton ve aldehitlerin redüksiyon reaksiyonlarında kullanılan bir bileşiktir. Aldehit ve ketonların yanı sıra yapılarında ester, amid, karboksilik asit, nitril ve nitro grupları taşıyan bileşiklerde seçici olarak aldehit ve ketonların primer veya sekonder alkole redüklenmesinde kullanılır. NaBH_4 'ün diğer hidrürlere üstünlüğü, daha yumuşak bir

redüksiyon ajanı olması, mutlak etanol içerisinde çözünür olması ve alkali çözücülerde kararlı olmasıdır. Çalışma koşullarının daha basit ve kolay olması nedeniyle, karbonil bileşiklerinin NaBH_4 ile redüksiyonunda metanol ve etanol gibi hidroksilli çözücüler çok kullanılır (98).

Keton ve aldehitlerin yapılarındaki karbonil grubu, lityum alüminyum hidrür (LiAlH_4) ile de redüklenebilir. LiAlH_4 , NaBH_4 'den daha kuvvetli bir redüksiyon ajanı olmasına rağmen, NaBH_4 kadar selektif değildir (99). Örneğin 4-nitrobenzaldehit NaBH_4 ve LiAlH_4 ile redüklendiğinde iki farklı ürün elde edilir:

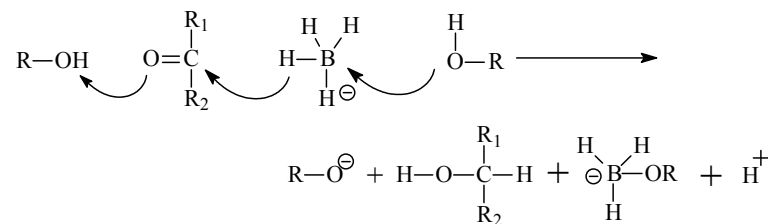


Redüksiyon ajanı olarak lityum kullanıldığında hem keton grubu hem de etilenik bağ redüklenmektedir (100, 101).



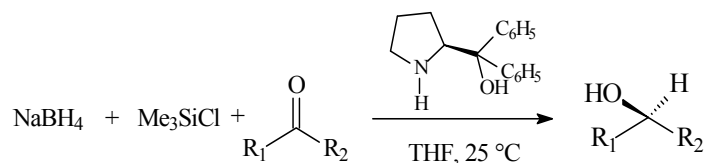
Çalış ve diğ.(9), Selimoğlu (12) ve Acar (13) asetil naftalen türevi çeşitli bileşiklerin, Nardi ve diğ. de (22) 1-süstitüe fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)ketonların redüksiyonununda NaBH_4 kullanmışlardır.

Yapılan kinetik çalışmalara göre, çözücünün RO- grubu bora bağlanır ve bağlanmış olarak kalır (Şekil 2.1.3). Reaksiyonda çözücü olarak özellikle metanol tercih edilir. Açığa çıkan hidrürün etkin olabilmesi için reaksiyon soğukta yürütülmelidir (98).

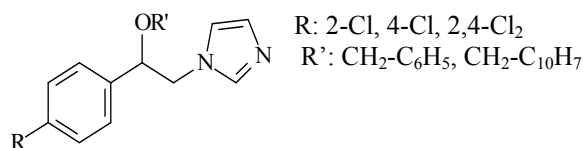


Şekil 2.1.3. Borhidrür ile ketonların redüksiyon mekanizması.

Jiang ve diğ. (102), ketonların enansiyoselektif redüksiyonunda, redüksiyon ajanı olarak NaBH₄/trimetilsilil klorür (Me₃SiCl) karışımını ve katalizör olarak (S)- α,α -difenilpirolidinmetanolü kullanmışlar ve optikçe aktif sekonder alkolleri yüksek kantitatif verimlerle elde etmişlerdir.



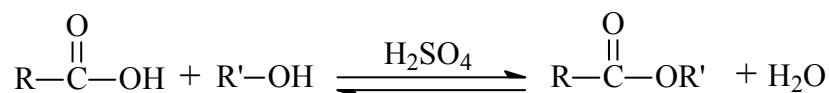
Nardi ve diğ. (103), antimikotik ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemek üzere sentezini yaptıkları, α -aril- β ,N-imidazoliletıl benzil ve naftilmetil eterlerini, α -aril- β ,N-imidazoliletanollerin benzilchlorür veya naftilmetilchlorürle reaksiyona girmesiyle elde etmişlerdir. α -Aril- β ,N-imidazoliletanolleri, α -aril- β -kloroetanollerin imidazolle reaksiyonu veya uygun α ,N-imidazolilasetofenonların NaBH₄ ile redüksiyonu ile elde etmişlerdir.



2.1.4. Alkollerin Karboksilik Asitlerle Esterleşme Reaksiyonu

Esterler, organik asitlerin alkollerle (veya fenollerle) verdiği kondenzasyon reaksiyonu ürünleridir. Karakteristik kokuları nedeniyle parfümeride kullanılırlar.

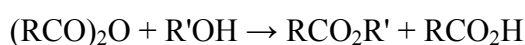
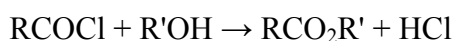
Fischer esterifikasyonu olarak bilinen klasik ester sentezi, su çekici bir ajan varlığında karboksilik asitlerin alkollerle reaksiyonunu kapsar. Reaksiyon bir denge reaksiyonudur. Katalizör kullanılmadığında yavaş yürüyen bu reaksiyonda, asit katalizör olarak sülfürik asit sıklıkla kullanılmaktadır (104).



Esterleştirme reaksiyonları geri dönüşlü reaksiyonlar olduğundan, reaksiyon verimini artırmak için, alkolün aşırısı kullanılabilir. Oluşan suyun reaksiyon

ortamından uzaklaştırılması için su çekici bir ajandan yararlanılabilir. Sülfürik asit, reaksiyonda hem su çekici ajan olarak işlev görmekte, hem de ortamda oluşan suyu tutmaktadır. Moleküler siev gibi diğer kurutucu bileşikler de suyun tutulmasında etkili olabilir. Reaksiyonda oluşan su, azeotropik olarak ve Dean-Stark düzeneği kullanılarak da uzaklaştırılabilir.

Çok çeşitli yöntemlerle elde edilebilen esterler, alkollerin açıl klorürler (105, 106) veya asit anhidritlerle (105, 106) reaksiyonu ile de elde edilebilirler.



Geri dönüşsüz olan bu reaksiyonlarda, açıl klorürler ve asit anhidritlerin, su ile reaksiyona girmesi nedeniyle, susuz koşullarda çalışılmalıdır.

Esterler, kendilerini oluşturan alkollerin aksine, hidrojen bağı oluşumunda akseptör olarak yer alırlar. Bu nedenle hidrojen bağı yapabilme yetenekleri sayesinde aynı uzunluktaki hidrokarbonlardan daha çok suda çözünürler. Ancak, hidrojen bağı oluşturmada sadece akseptör olma özellikleri nedeniyle, kendilerini oluşturan alkol ve asitlere göre daha hidrofobiktirler. Hidrojen donörü olmamaları nedeniyle intermoleküler hidrojen bağı yapamazlar; bu nedenle aynı molekül ağırlığına sahip karboksilik asitlere göre daha uçucudurlar (106, 107).

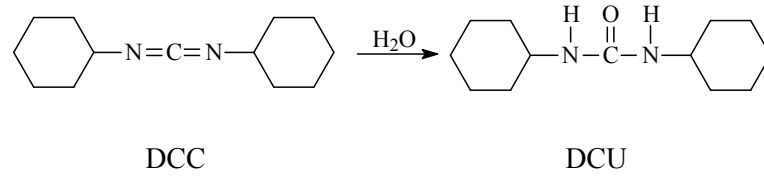
***Steglich* Esterleşme Reaksiyonu**

Karboksilik asitler ve alkollerden hareketle yapılan esterleşme reaksiyonlarına bir örnek *Steglich* esterleşme reaksiyonudur (108, 109). Wolfgang Steglich tarafından 1978 yılında geliştirilen (110) ve yumuşak koşullarda esterleri elde etmek amacıyla kullanılan bu yöntemde, karboksilik asidi aktive etmek ve çıkan suyu tutmak amacıyla disikloheksilkarbodiimidden (DCC) ve açıl transfer katalizörü olarak 4-dimetilaminopiridinden (DMAP) yararlanılır (111).



Oda sıcaklığında yürüyen bu reaksiyon için uygun çözücü diklorometandır. Diğer yöntemlerle elde edilemeyen 1,4-dihidrobenzoik asit esterleri gibi bileşikler bu yöntemle kolaylıkla elde edilebilir.

Reaksiyonda açığa çıkan su, DCC tarafından tutularak, yan ürün olan disikloheksilüreye (DCU) dönüşür (112, 113).



Disikloheksilkarbodiimid (DCC)

Özellikle katı faz peptid sentezinde amid ve ester oluşumunda kullanılan DCC; diklorometan, THF, asetonitril ve DMF’de kolay çözünen, suda çözünmeyen bir bileşiktir (114). Amidlerin, ketonların ve nitrillerin sentezinde su çekici ajan olarak kullanılır. Özellikle tersiyer alkollerin karboksilik asitlerle reaksiyonu sonucu ester oluşumu, DCC ve DMAP katalizörlüğünde gerçekleşir.

Ucuz olması ve reaksiyon verimini yükseltmesi nedeniyle yaygın kullanılan DCC’nin bazı dezavantajları vardır. Yan ürün olarak oluşan DCU, büyük oranda süzme ile uzaklaştırılabilir; fakat üründe eser miktarda kalan DCU’nun uzaklaştırılması çok zordur. Organik ve sulu çözücüler ile çöktürülerek veya kolon kromatografisi yapılarak ortamdan uzaklaştırılabilir (114). Benzer şekilde, katı faz peptid sentezinde de DCU’nun peptid reçinesinden ayrılması zordur. Güçlü alerjen olması nedeniyle, DCC’nin deri ile tekrarlanan teması hassasiyet olasılığını artırır.

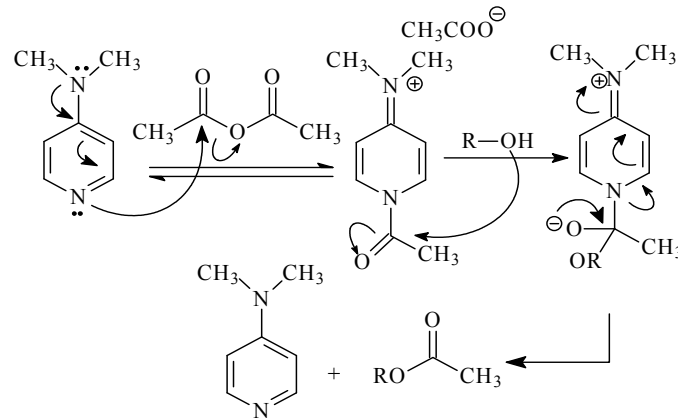
DCC kullanılmasıyla karboksilik asitlerin alkollerle verdiği kondenzasyon reaksiyonu kolaylaşır. Karboksilik asit DCC ile ara ürün olan O-açıl-izoüre türevini vermek üzere reaksiyona girer. Oluşan O-açıl-izoüre türevi serbest asitten daha reaktiftir. Alkole reaksiyona girerek ester türevini ve DCU’yu oluşturur (Şekil 2.1.4.) (23, 106, 115, 116).

girmezken, DMAP varlığında karboksilik asitlerle kolaylıkla esterleşme reaksiyonuna girer.

DMAP ile oldukça yumuşak reaksiyon şartlarında, örneğin oda sıcaklığı ve nötrale yakın pH'larda asetilleme işlemi kolaylıkla yapılabilir (120).

DMAP'in piridine üstünlüğü, *p*- konumundaki dimetilamino grubunun, piridin halkasındaki azot atomunun bazitesine yaptığı katkıdır. Dimetilamino grubundaki azotun ortaklanmamış elektron çiftleri, aromatik halka üzerinde dağılarak piridin halkasındaki azotun elektronca zengin olmasını sağlamaktadır.

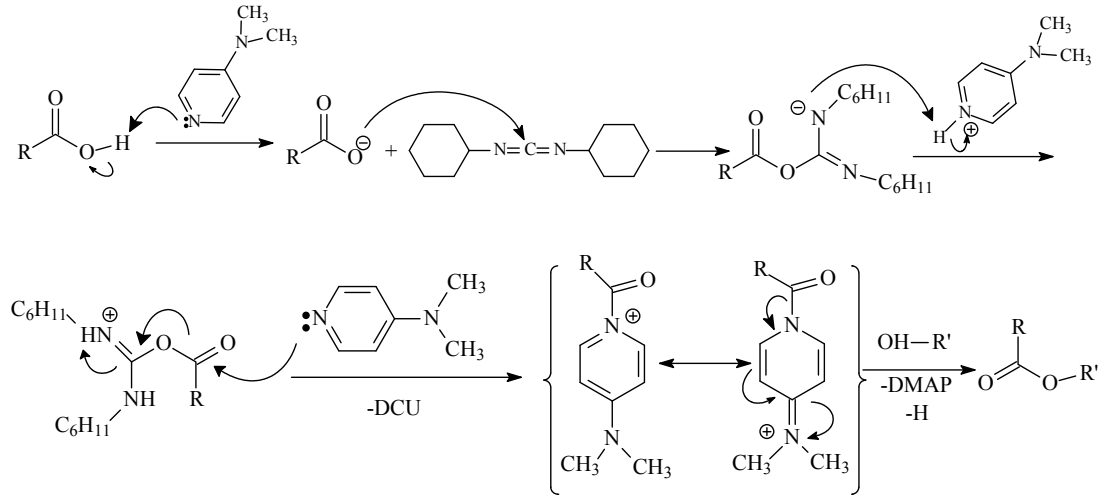
DMAP'in katalizleme mekanizmasına örnek olarak, asetik anhidritin alkollerle verdiği ester oluşumu reaksiyonu verilebilir. DMAP asetik anhidrit ile reaksiyona girerek asetil grubunu aktive ettikten sonra, alkol molekülü ile reaksiyona girer ve asetillenmiş DMAP'ten asetil grubu ester halinde ayrılır ve katalitik çevrime tekrar katılmak üzere DMAP serbest hale geçer (Şekil 2.1.5) (120).



Şekil 2.1.5. DMAP'in katalizleme mekanizması

***Steglich* Esterleşme Reaksiyonunun Mekanizması**

Steglich reaksiyonunda karboksilik asitin DCC ile reaksiyonu sonucu serbest asitten daha reaktif olan O-açil izoüre türevi oluşur. Daha sonra DMAP varlığında alkolün, bu ara bileşiğe saldırmasıyla uygun ester ile birlikte DCU oluşur (Şekil 2.1.6) (115, 116).



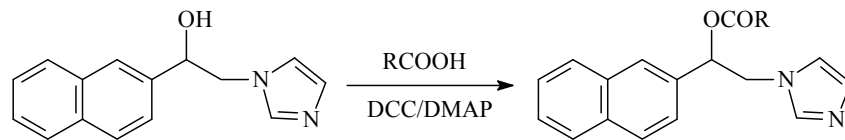
Şekil 2.1.6. Steglich esterleşme reaksiyonun mekanizması.

Steglich Esterleşme Reaksiyonuna Örnekler

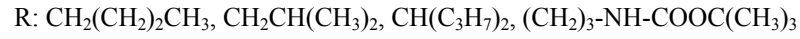
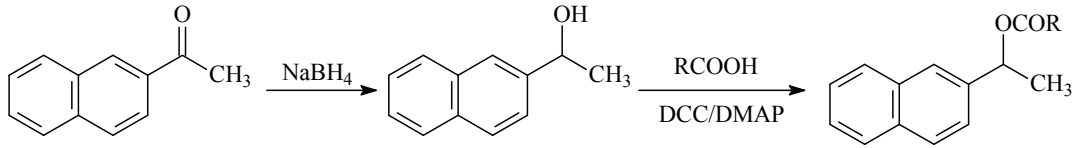
Neises ve diğ. (111), monoetil fumaratın *tert*-butil alkol ile diklorometan içerisinde DMAP ve DCC varlığında esterleşme reaksiyonunu gerçekleştirmişler ve % 76-81 verimle *tert*-butil etil fumarat elde etmişlerdir.



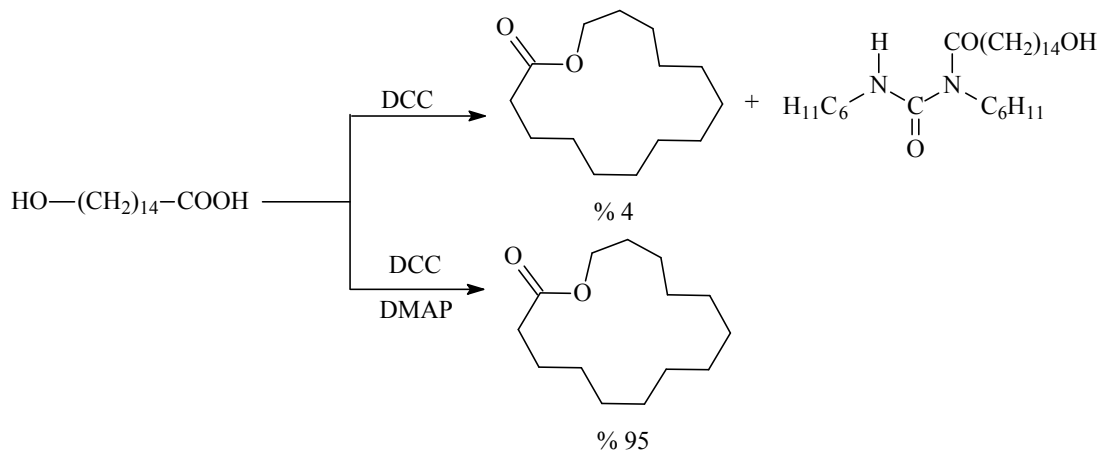
Literatürde, nafimidon alkolün, çeşitli alifatik ve aromatik karboksilik asitlerle (12, 13) ve 1-(naftalen-2-il)etanol türevlerinin çeşitli alifatik asitlerle (12) DCC/DMAP katalizörliğünde yürütülen esterleşme reaksiyonları sırasıyla % 42-80 ve % 79-88 arasında değişen verimlerle gerçekleştiği bildirilmiştir.



R: CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(C₃H₇)₂, (CH₂)₃-NH-COOC(CH₃)₃, C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄

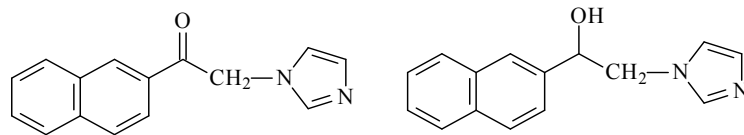


Boden ve Keck (121), 15-hidroksipentadekanoik asidin makrolaktonizasyonunda lakton türevinin sadece DCC kullanıldığında % 4 verimle, Steglich esterleşme reaksiyon koşullarında yani DCC/DMAP kullanıldığında % 95 verimle elde edildiğini bildirmişlerdir.



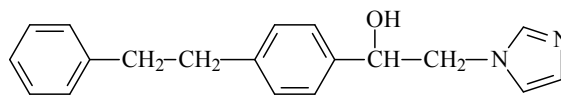
2.1.5. (Arilalkil)imidazol Bileşiklerinin Antikonvülsan Aktiviteleri

(Arilalkil)-1*H*-imidazol grubu antikonvülsan ilaçların en bilinen üyeleri olan nafimidon, aktif metaboliti nafimidon alkol ve denzimolün fenitoin ve karbamazepine benzer olan etki profili, valproik asit ve barbitüratlardan farklıdır (5, 6, 122, 123).



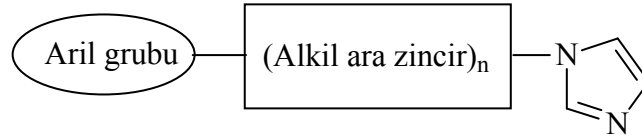
Nafimidon

Nafimidon alkol



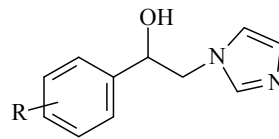
Denzimol

Bu bileşiklerin yapısında bir aril grubu, bir imidazol halkası ve iki halka arasında alkil ara zinciri bulunur.



Bu grup bileşiklerde, kan-beyin engelini geçebilmek için lipofilik aril grubunun varlığı önemlidir. Lipofilik aril grubu olarak; naftalen, sübstitüe benzen, fluoren, benzofuran, fenantren, dihidrofenantren, benzotiyofen ve bifenil halkaları taşıyan çok sayıda bileşik hazırlanmış ve antikonvülsan etkileri gösterilmiştir (4-6). Bu bileşikler arasında en yüksek aktivitenin naftalen, 4-feniletılbenzen ve fluoren halkaları taşıyan bileşiklerde görüldüğü bildirilmiştir (26, 124). Yapılan yapı-aktivite çalışmaları, 2-sübstitüe naftalen türevlerinin 1-sübstitüe naftalen türevlerine göre daha aktif olduğunu ve naftalen halkasına çeşitli konumlardan yapılan alkil sübstitüsyonunun aktiviteye önemli bir katkısının bulunmadığını göstermiştir (5).

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol türevlerinde, benzen halkasına -OCH₃, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃, -NO₂ gibi hidrofilik sübstitüentler getirilmiş; logP değeri düşük olan bu türevlerde (-0.20 ile +1.0) aktivite görülmezken, logP değeri 1.69 ve 2.39 olan mono ve dikloro sübstitüe türevlerde antikonvülsan aktivite gözlenmiştir. En yüksek aktivite fenil, sikloheksil ve feniletıl (log P: 2.95-3.65) gibi lipofilik sübstitüentler taşıyan türevlerde görülmüştür (6).

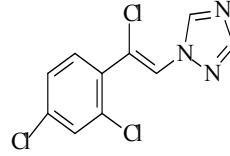


R: -OCH₃, -NH₂, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃, -NO₂

Azol halkası ile lipofilik aril grubu arasındaki alkilen zincirinin uzunluğu aktivite açısından önemlidir. Ara zincirde karbon sayısı n: 0, 1, 2 olan bileşiklerde aktivite gözlenirken, alkil zincirinin uzamasıyla aktivitenin azaldığı ve en yüksek aktivitenin bir karbon uzunluğunda olan bileşiklerde görüldüğü bildirilmiştir (5). Yapı-aktivite çalışmaları bu grup antikonvülsan ilaçlarda farmakofor grubun alkilen

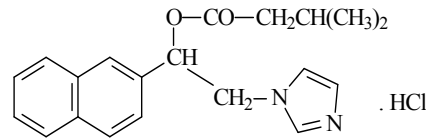
Azol grubu olarak imidazol ve triazol halkası taşıyan bileşiklerde yüksek antikonvülsan aktivite bulunmuştur (9). Nafimidon molekülünde imidazol halkasının aktivite açısından önemini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, imidazol halkası halka izosterleri olan pirazol ve triazol halkaları ile, aromatikliğin önemini incelemek için de, aromatik olmayan siklik (pirolidin, piperidin, morfolin) ve siklik olmayan (amin, dietil amin) yapılarla değiştirilmiştir. İmidazol ve triazol dışında pirolidin, amin ve dietil amin grubu taşıyan türevlerde de antikonvülsan aktivite gözlenirken pirazol ve benzimidazol, benzotriazol, benzoksazol ve benzoksazolun gibi kondanse azol halkası içeren türevlerde aktivitenin azaldığı veya kaybolduğu bulunmuştur (9, 125, 126).

Yapısında azol grubu olarak triazol halkası taşıyan ve GABA_A (γ -aminobütirik asit) modülatörü olan loreklezol, etkisini reseptörün alt üniteleri olan β_2 ve β_3 (β_1 hariç) üzerinden GABA_A reseptör-aracılı klor iyonu akımını arttırarak gösterir. Bileşiğin grand mal ve petit mal epilepsilerde etkili olduğu gösterilmiştir (127).

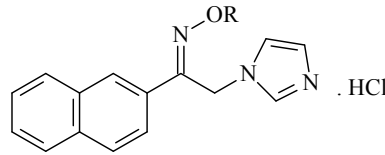


Loreklezol

Karakurt ve diğ. (12), ön ilaç olarak tasarladıkları bir seri nafimidon alkol esterlerinde dikkate değer antikonvülsan aktivite bulmuşlar; ester yapısını oluşturan karboksilik asit grubunun zincir uzunluğu ve dallanmasının aktivitede önemli rol oynamadığını, antikonvülsan aktivite açısından yapıdaki azol halkasının ve alkil zincirindeki ester grubunun varlığının önemli olduğunu bildirmişlerdir. Sentezi yapılan bileşiklerden en yüksek antikonvülsan aktiviteyi, nafimidon alkolün izovalerik asit esteri göstermiştir.



Aynı araştırmacı grubunun nafimidon oksim ve oksim eter türevlerinin sentezini yaptıkları bir diğer çalışmada (20), eter grubunun aktiviteye katkısını incelemek düşüncesi ile, farklı karbon zinciri uzunluğunda, siklik, doymamış alkil veya arilalkil grubu içeren yapılar kullanılmıştır. Nafimidon oksimde antikonvülsan aktivite görölmezken, oksim eter türevlerinde, Maksimal elektroşok (MES) testinde aktivite gözlenmiştir. Araştırmacılar, oksim eter grubunu oluşturan sübstitüentlerin büyüklüğünün ve yapısının aktivite üzerinde önemli rol oynadığını; metil, etil, propil ve allil gibi küçük alkil grupları içeren bileşiklerin, molekülün reseptöre ulaşmasında sterik engel oluşturduğu düşünölen ve daha lipofilik olan sikloheksil, benzil ve sübstitöe benzil türevleri gibi büyük gruplar içerenlere göre daha aktif olduğunu bildirmişlerdir. Serinin en aktif bileşiğinin nafimidon oksim propil eter olduğu bulunmuş ve ayrıca etil türevinin *E* ve *Z* izomerlerinde önemli bir aktivite farklılığının bulunmaması ile aktivitenin stereoselektif olmadığı sonucuna varılmıştır (20).



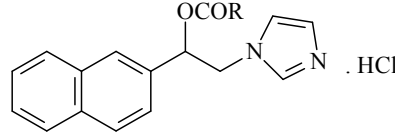
R: H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH=CH₂, C₆H₁₁,
CH₂-C₆H₅, CH₂-(4-Cl-C₆H₄), CH₂-(2,4-Cl₂-C₆H₃)

Nafimidon oksim eterlerinde imidazol halkası yerine izosteri triazol halkası getirildiğinde aktivite profilinin benzer olduğu, ancak toksisitenin arttığı gözlenmiştir. Azol grubu olarak triazol halkası taşıyan türevlerde, propil ve allil türevleri arasında antikonvülsan aktivite açısından bir farkın olmaması, doymamışlığın aktivite üzerinde öneminin olmadığını göstermiştir (126).

Selimoğlu (11), nafimidon oksimi benzoik asit ve sübstitöe benzoik asit klorürleri ile reaksiyona sokarak çeşitli ester türevlerini hazırlamışlar ve bu bileşiklerin antikonvülsan, antifungal ve antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin oğu MES testine karşı aktif bulunurken, yarım saatte 100 mg /kg dozda ve dört saatte 30 mg/kg ve yüksek dozlarda aktif bulunan benzoik asit ve 2-metoksibenzoik asit esterleri en aktif bileşiklerdir. Subkütan metrazol (ScMet)

testinde daha az bileşiğin daha yüksek dozlarda aktif olduğu gözlenmiştir. 4-Metil, 2-metoksi ve 4-klorobenzoik asit esterleri ScMet testinde en aktif bulunan bileşiklerdir. Bileşiklerin hiçbirinde nörotoksisite gözlenmemiştir.

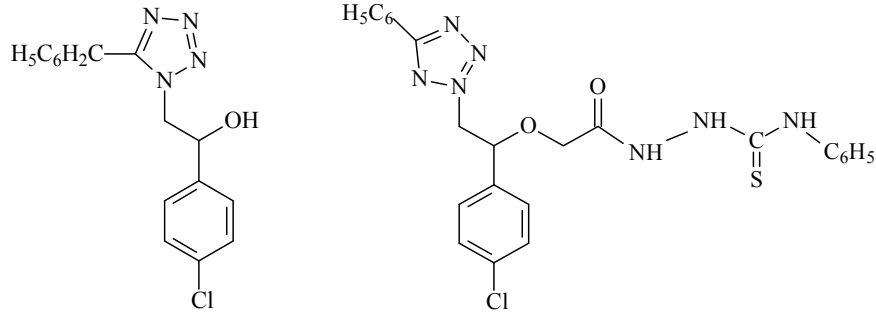
Acar (13), antikonvülsan ve antimikrobiyal aktivite göstermesi beklenen nafimidon alkol ester türevlerinin sentezinde farklı zincir uzunluğunda, düz zincirli, dallanmış veya halkalı, yapısında bir veya daha fazla sayıda doymamışlık, okso grubu ve/veya fenil halkası içeren karboksilik asitleri kullanmıştır. Bileşiklerden difenilasetik asit esterleri hariç olmak üzere tüm bileşiklerde 30 veya 100 mg/kg dozlarda MES aktivite gözlenmesi bu genel yapının antikonvülsan aktivite açısından önemli olduğunu göstermiştir.



R: çeşitli alkil, arilalkil ve aril grupları

Sarı (14), sentezini yaptığı bazı 1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim esterlerinin MES testinde 100 mg veya 300 mg/kg dozlarda antikonvülsan aktivite gösterdiğini, bileşiklerin çalışılan dozlarda hiçbirinin nörotoksisite göstermediğini, ester grubundaki karbon zinciri uzadıkça, antikonvülsan etkinin daha düşük dozda ve daha kısa sürede gözlendiğini ve ana bileşiğin arilalkil esterleri olan fenilasetik asit ester türevinde aktivitenin gözlenmediğini bildirmiştir.

Rostom ve diğ. (128), bazı aril(alkil)tetrazol türevlerinin farelerde ScMet ve MES testlerinde 100 mg/kg doz seviyesinde antikonvülsan etki gösterdiğini bildirmişlerdir. ScMet testinde en yüksek antikonvülsan aktiviteyi sırasıyla % 100 ve % 80 korumayla, bileşiklerden 2-(5-benzil-1*H*-tetrazol-1-il)-1-(4-klorofenil) etanol ve N⁴-fenil-N¹-{[2-(5-fenil-2*H*-tetrazol-2-il)-1-(4-klorofenil)etoksi]asetil}tiyosemi_karbazid göstermiştir.



2.1.6. (Arylalkil)imidazol Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktiviteleri

Funguslar, fotosentetik olmayan tek hücreli koloniler (maya) veya filamentel çok hücreli agregatlar (küf) halinde üreyen ökaryotlardır (3). Çoğu toprak veya bitkilerde yaşayan fungusların, çok az bir kısmı (yaklaşık 200 000'de 100'ü) insanlarda ve hayvanlarda hastalığa yol açar.

Mikozis, funguslar tarafından oluşturulan hastalıkların kolektif adıdır (2, 3, 129). İmmün yetmezliği olan olguların artışı ile bu olgularda gerçekleşen fırsatçı mantar enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak gündeme gelmiştir (130).

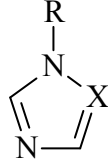
Mikotik hastalıklar, sistemik (iç organları etkiler), subkütan (kemik, bağ dokusu, cilt ve subkütan dokuları tutar), kütan (deri, saç ve tırnakta görülür) ve yüzeysel (saç ve epidermisin üst tabakasında görülür) olmak üzere 4 grupta toplanabilir. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar da mikozis tiplerine göre farklılık gösterir (2, 3, 129).

1903 yılında sporotrikozun potasyum iyodür ile tedavi edilmesi antifungal kemoterapinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (131). İlk önemli antifungal ilaç nistatinin bulunuşu 1949 yılında iken, azol grubu antifungal ilaçların klinik kullanıma girmesi 1969'lu yılları bulmuştur. Antifungal kemoterapi antibakteriyel ilaçlara göre çok yavaş gelişmiştir (132).

Antifungal ilaçlar, polien ve polipeptidler (amfoterisin B, nistatin...), azol grubu antifungaller (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol...), allilamin türevleri

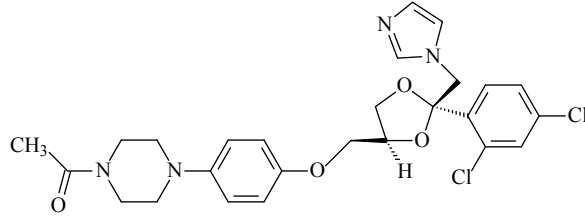
(terbinafin, naftidin) ve diğeri (sistemik ve lokal etkililer) olmak üzere 4 gruba toplanabilir (2, 3, 133, 134).

Azol yapısı taşıyan antifungal ilaçların, sistemik etkileri olması, yan etkilerinin diğeri antifungallere göre daha az olması, oral yolla etki göstermeleri, yavaş metabolize olmaları ve etkilerinin bazı fungal enzimlere spesifik olması bu grubun önemli üstünlükleridir. Azol grubu antifungal ilaçların, imidazol türevleri (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol) ve triazol türevleri (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol) olmak üzere iki alt grubu vardır (Şekil 2.1.8 ve 2.1.9). Bu grup antifungal ilaçlar geniş spektrumludur; ancak uzun süreli kullanımda direnç oluşumu gözlenir (129, 134).

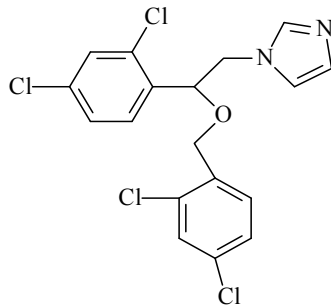


X= C (imidazol)

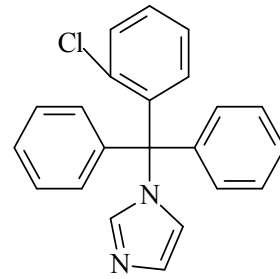
X= N (triazol)



Ketokonazol

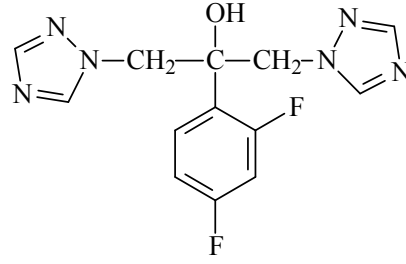


Mikonazol

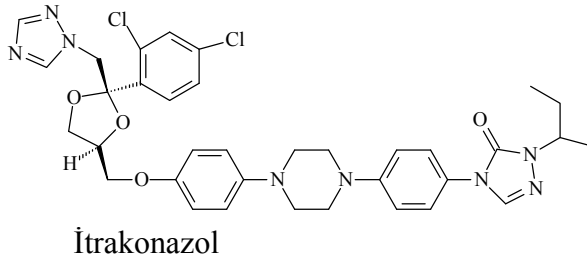


Klotrimazol

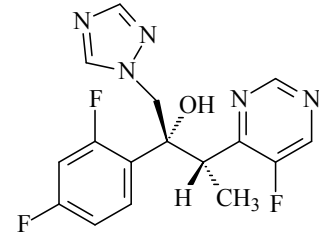
Şekil. 2.1.8. İmidazol türevi antifungal ilaçlar



Flukonazol



İtrakonazol

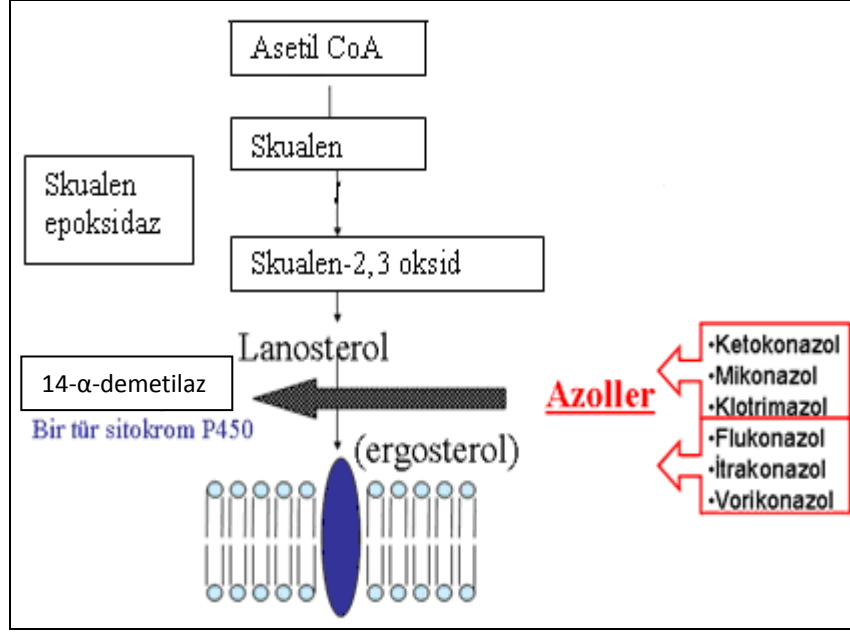


Vorikonazol

Şekil. 2.1.9. Triazol türevi antifungal ilaçlar

Flukonazol gibi triazol halkası taşıyan veya ekonazol, mikonazol ve ketokonazol gibi imidazol halkası taşıyan azol grubu antifungaller, etkilerini fungus hücre membranında gösterirler. Fungus hücre duvarının önemli yapısal komponentlerinden biri olan ergosterol biyosentezini, bir sitokrom P450 enzimi olan ve lanosterol-ergosterol dönüşümünü katalizleyen anahtar enzim 14α -lanosterol demetilaz (CYP51) enzimini inhibe ederek engellerler ve yaygın olarak *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılırlar (Şekil 2.1.10) (1, 27, 134).

Ergosterol funguslarda membran fonksiyonlarının devamlılığının sağlanmasında önemli rol oynar. 14α -lanosterol demetilaz (CYP51) ergosterol biyosentezinde anahtar enzimdir. Sitokrom P450 süper familyasının bir üyesidir ve bu familya enzimin aktif bölgesine yerleşmiş, lanosterolün 14α -metil grubunun $\Delta^{14,15}$ -doymamış ara ürünlerini vermek üzere oksidatif uzaklaşmasını katalizleyen bir demir protoporfirin ünitesi içerir.



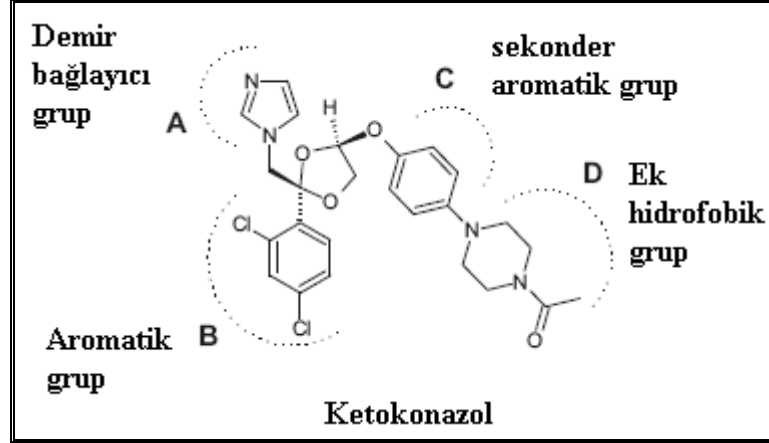
Şekil. 2.1.10. Azol grubu antifungaller ilaçların etki mekanizması (134).

Azol grubu ilaçlar, CYP51'in aktif bölgesine heme demir bağlayıcı aracılığıyla imidazol halkasının N-3 azotundan (veya triazolün N-4 azotundan) bağlanarak steroid substratların bağlanmasını önlerler (135, 136). Ergosterolün azalması ve 14 α -metillenmiş sterollerin birikmesi membran akışkanlığını değiştirerek geçirgenliği artırır (137, 138).

Candida türlerinin enfeksiyon sıklığının artması ile birlikte azol grubu antifungal ilaçlara karşı direncin gelişmesi alternatif antifungal ilaçların araştırılmasını teşvik etmiştir.

Candida albicans'ın (CA-CYP51) veya diğer CYP51 enzimlerinin üç boyutlu yapıları hakkında bir bilgi olmamakla birlikte, yeni antifungal moleküllerin rasyonel tasarımında homolog modelleme ve farmakofor modelleme tekniklerinden yararlanılabilir (139-141).

Bu modellere göre azol grubu ilaçlar temel olarak üç farmakoforik grup taşırlar: **A** heme demir ile etkileşebilir imidazol veya triazol halkasından oluşan demir bağlayıcı grup, **B** demir bağlayıcı grubun yanında bulunan birinci hidrofobik kısım (tipik olarak aromatik) ve **C** ikinci aromatik bölge. Bazı aktif bileşiklerde ilave hidrofobik alanlar **D** bölgesi olarak ifade edilmektedir (Şekil 2.1.11) (27).



Şekil 2.1.11. *Candida albicans*-CYP51 bağlayan azollerin farmakofor gruplarının şematik gösterimi (27).

Azol grubu taşıyan bu ilaçların bazılarında antifungal etkinin yanısıra antibakteriyel etki de gözlenmektedir (2, 16, 17).

Fungal enfeksiyonlardaki artış ve ilaç endüstrisindeki gelişmelerle birlikte yeni antifungal ilaç araştırmaları hız kazanmıştır. Bu gelişmelere paralel olarak, antifungal duyarlılık testleri ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmış ve günümüze kadar önemli aşamalar kaydedilmiştir. Antifungal tedaviyi aydınlatmak ve sorunları çözebilmek amacıyla, sistemik enfeksiyonlara yol açan maya ve küf mantarları için “National Committee for Clinical Laboratory Standards” (NCCLS) tarafından önerilen standart *in vitro* duyarlılık yöntemleri geliştirilmiştir (142, 143).

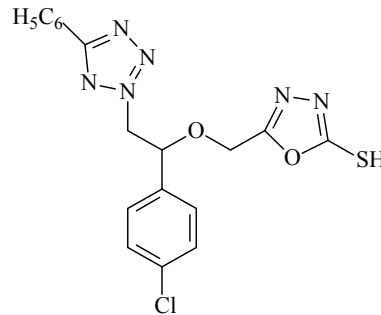
İlk kez 1982 yılında NCCLS bünyesinde konuyla ilgili bir alt komite oluşturulmuş ve antifungal duyarlılık testleri ile ilgili çok merkezli çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Toplanan verilerle maya tipi funguslar için önerilen duyarlılık testi Tablo 2.1’de görülmektedir (144).

Tablo 2.1. Maya tipi funguslar için önerilen antifungal duyarlılık testi (144)

Yöntem	Mikrodilüsyon
Besiyeri	L-glutaminli, sodyum bikarbonatsız RPMI-1640
İnokulum miktarı	0.5×10^3 - 2.5×10^3 cfu/ml
İnkübasyon sıcaklığı	35 °C
İnkübasyon süresi	48 saat (<i>Candida</i>) 72 saat (<i>Cryptococcus neoformans</i>)
Minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeri	Okuma: Vizüel Amfoterisin B: Üremenin görülmediği (berrak) en düşük konsantrasyon (Skor "0") Azoller ve 5-flusitozin: Üreme kontrol çukuru göre bulanıklığı belirgin (~% 50) azaltan en düşük konsantrasyon (Skor "2")

Acar (13), sentezini yaptığı nafimidon alkol esterlerinin özellikle bakterilerden *Staphylococcus aureus*'a ve maya benzeri funguslardan *C. albicans*'a karşı kayda değer bir aktivite gösterdiğini bildirmiştir.

Rostom ve diğ. (128), sentezini yaptıkları azol farmakoforu taşıyan süstitüe tetrazol türevlerinin özellikle Gram (+) ve (-) bakterilere karşı antibakteriyel, *C. albicans* and *Aspergillus fumigatus* gibi funguslara karşı antifungal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir. Antibakteriyel aktivite fenil süstitüenti içeren tetrazol türevlerinde gözlenirken, antifungal aktivite sadece benzil türevlerinde görülmüştür. Bileşiklerden 5-{[1-(4-klorofenil)-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)-etoksi]metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol *S. aureus*'a karşı ampisiline eşit aktivite göstermiştir (MİK 6.25 µg/ml).

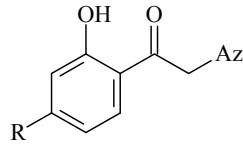


Selimoğlu (11), nafimidon oksimin benzoik asit ve süstitüe benzoik asit esterlerinin Gram (+) bakterilere karşı daha etkili olduğunu ve 4-8 µg/ml minimal

inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerlerinde 2-metilbenzoik asit, 3-metoksibenzoik asit ve 4-metoksibenzoik asit esterlerinin *S. aureus*'a karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiğini bildirmiştir. En yüksek antifungal aktiviteyi 8 µg/ml dozda 2-metoksibenzoik asit esterleri *C. albicans*'a karşı göstermiştir.

Sarı (14), 1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim esterlerinin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı 128-1024 µg/ml aralığında etkili olduğunu ve bileşiklerin antifungal aktivitelerinin antibakteriyel aktivitelerinden daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Emami ve diğ. (59), 2-hidroksifenaçil azol ve 2-hidroksifenaçil-azolyum bileşiklerinin sentezini yaparak antifungal aktivitelerini incelemişler ve birçok türün *C. albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *A. niger* ve *Microsporum gypseum* gibi funguslara karşı 0.25-32 µg/ml gibi düşük MİK değerlerinde, referans bileşik flukonazol ile karşılaştırılabilir önemli *in vitro* antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Aktif bulunan türevlerin, normal fare fibroblast (NIH/3T3) hücrelerinde 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) kolorometrik tayin yöntemi kullanılarak sitotoksiteleri incelenmiş; antifungal aktivite ve toksisite test sonuçları bu bileşiklerin antifungal aktivitelerini sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda gösterdiğini ortaya koymuşlardır.



R: H, Cl, OCH₃

Az: 1*H*-imidazolil, 1*H*-1,2,4-triazolil, 4*H*-1,2,4-triazol-4-il, 1*H*-1,2,4-triazolyum, 4-amino 4*H*-1,2,4-triazolyum-1-il

Heeres ve diğ. (95), sentezini yaptıkları çok sayıda 1-(2-alkil-2-feniletıl)-1*H*-imidazol türevlerinin çeşitli dermatofitlere, mayalara ve diğer funguslara karşı *in vitro* antifungal, çeşitli Gram (+) bakterilere karşı *in vitro* antibakteriyel ve *C. albicans*'a karşı hem *in vitro* hem de *in vivo* antifungal etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin büyük bir kısmı 1 µg/ml konsantrasyonda dermatofitlere karşı etkili bulunurken, bazı bileşikler maya benzeri funguslara ve Gram (+) bakterilere karşı çok yüksek aktivite göstermişlerdir. Bununla birlikte, test edilen en yüksek dozlarda bile Gram (-) bakterilere karşı etki göstermemişlerdir. Fenil halkası üzerindeki *orto*-, *para*- disüstitüsyonunun aktivite açısından uygun olduğunu ve geniş spektrumlu aktivite için alkil zincirinin en az dört karbonlu olması gerektiğini bildirmişlerdir.

2.2. Epilepsi ve Antiepileptik İlaçlar

2.2.1. Epilepsi

Kelime anlamı “tutulmak, birden yakalanmak” olan epilepsi, halk arasında sara olarak bilinir. Epilepsi, serebral nöronların aşırı deşarjlarına bağlı nöbetlerle karakterize, değişik etiyolojilerle oluşabilen kronik bir beyin hastalığıdır (145). Epilepsi nöbetlerine “tutarık” adı verilir. Nöbetler, beyindeki sinir hücrelerinin anormal deşarj olmasıyla ortaya çıkar.

Epilepsi, dünyanın her bölgesinde, her cinste, her ırkta ve yaklaşık 1/100 oranında görülebilen bir hastalıktır. Ortalama nüfusu 80 milyon olan ülkemizde, yılda 30 bin kişinin epilepsi hasta grubuna eklendiği söylenebilir. Yaklaşık 20 kişiden birinde yaşamı boyunca bir kez nöbet görülebilir ve bu kişilerde nöbet daha sonra tekrarlamayabilir.

Hastaların yaklaşık yarısında belirli bir neden bulunamaz. Belli bir grup hastada ise, gebelikte olabilen beyin gelişme problemleri, doğum sırasındaki nedenler, menenjit, beyin enfeksiyonu, beyin tümörleri, zehirlenmeler veya ciddi baş yaralanmaları epileptik nöbetlere yol açabilir.

Epilepsi nöbetlerinde, 1-3 dakika içinde kasılmalar biter ve hastalar belli bir süre sonra nöbet öncesindeki normal aktivitelerini kazanırlar (146).

Epileptik nöbetler aşağıda belirtildiği şekilde sınıflandırılmaktadır (2, 147):

I- Parsiyel (fokal) nöbetler

Klinikte ve elektroensefalografide (EEG) fokal başlangıç gösteren bu nöbetler üç grup altında toplanırlar:

A- Basit parsiyel nöbetler: Motor bulgusu olan, otonomik ve psikolojik semptomlar gösteren nöbetlerdir.

B- Kompleks parsiyel nöbetler: Bilinç değişikliği ile karakterize, kısa süreli nöbetlerdir; otomatizma (ağız şapırdatma, çiğneme) görülür.

C- Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler: Basit ya da kompleks parsiyel nöbet şeklinde başlayıp tüm beyne yayılarak tonik-klonik nöbete dönüşen nöbetlerdir.

II- Jeneralize nöbetler

Bilinç kaybı ile karakterize, fokal başlangıç göstermeyen nöbetlerdir.

Absens (Petit mal): Daha çok çocukluk çağında görülür. Çok kısa süreli bilinç kaybı olur, konvülsiyonlar belirgin değildir.

Miyoklonik: Tek ya da bir grup kasın kısa ve istemsiz kasılması sonucu oluşan heterojen hareket bozukluğudur.

Klonik: Kollar, bacaklar ve yüzde oluşan kasılmalardır.

Tonik: Tüm vücudun kaskatı kesilmesi durumudur.

Tonik-Klonik (Grand mal): Bilinç kaybı ile birlikte olur. Yaygın tonik ve klonik konvülsiyonlar vardır. Bir süre sonra bilinç yerine gelir.

Atonik: Ani postür kaybı ve düşme ile karakterize nöbetlerdir; daha çok okul öncesi dönemi çocuklarda görülür.

III- Sınıflandırılmayan nöbetler

Nöbet bozukluğunu karakterize eden en iyi teknik, devamlı video EEG çekimidir. Genel fizik ve nörolojik muayene yapıldıktan sonra başvurulacak ilk laboratuvar inceleme aracı EEG'dir. Bu tetkik, saçlı deriye elektrotlar yapıştırılarak beyin dalgalarının kaydedildiği bir yöntemdir. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve magnetik rezonans incelemesi (MRI) epilepsi nöbetlerine neden olan olayların ortaya konmasında yardımcı olabilir (3, 146, 148).

2.2.2. Antiepileptik İlaçlar

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar, konvülsiyonları (kasılma nöbetlerini) engellediği için antikonvülsan ilaçlar olarak bilinseler de, tüm epilepsi çeşitleri konvülsiyon içermediği için “antikonvülsan” yerine “antiepileptik” demek daha doğru olmaktadır (146).

Antiepileptikler; epilepsi de görülen konvülsiyon tiplerine karşı etkili olan, genellikle fazla sedasyon yapmaksızın epilepsi nöbetlerini önleyen ilaçlardır.

Epilepsi tedavisi profilaktik tedavidir. Nöbet sırasında antiepileptik ilaç verilmez; nöbetler kısa sürer ve kendiliğinden geçer. Farklı olan tür status epileptikustur.

Status epileptikus (SE) devamlı veya aralıklı nöbetlerle karakterize, nöbetler arasında bilinçte tam iyileşme olmayan, en az 30 dakika süren, ölüm ya da nörolojik hasar ile sonlanabilen, nörolojik olarak acil bir durumdur (146, 149). Klasik birinci ve ikinci kuşak antiepileptik ilaçların işe yaramadığı SE’de, antiepileptik ilaçların cevabını etkileyen en önemli ilk etken SE süresi ve altta yatan etyolojidir (akut beyin hasarı, ensefalit, inme, travma gibi) (150). SE ilaç direnci mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Hasta ve hastalıkla ilişkili faktörler de dahil olmak üzere, birçok değişken etkili olabilir (151).

Epilepsi nöbetlerini önlemek amacıyla, ilk olarak 1857 yılında İngiliz doktor *Charles Locock* tarafından, potasyum bromür kullanılmıştır (152). Bugünkü anlamda antiepileptik tedavi, 1912 yılında fenobarbital, 1937 yılında fenitoinin bulunması ve tedavide kullanılmaya başlanması ile gerçekleşmiştir (3).

Grand mal epilepside kullanılan bir ilaç petit mal nöbetlerinde etkisizdir; hatta durumu daha da kötüleştirebilir. Bunun tam tersi de olabilir; yani petit mal nöbetinde kullanılan bir ilaç grand mal nöbetlerinde kullanılmaz (153).

Antiepileptik ilaçların son 50 yıllık dönemine bakıldığında klinik uygulamaya farmakokinetiğin dahil olduğu, nörokimyada önemli gelişmeler olduğu, antiepileptik ilaç tedavisinde monoterapiye yöneldiği, tedavi sonuçlarının daha iyi değerlendirildiği ve birçok ülkede epilepsi tedavisinde büyük bir boşluğun olduğu

görülmektedir. Bu gelişmelerde International League Against Epilepsy (ILAE)'nin önemli bir rolü olmuştur (154).

1959-1988 yılları arası döneme bakıldığında, sodyum valproat, karbamazepin, etosüksinimid, sultiam, klormetiazol, klobazam, progabid ve benzodiazepinler piyasaya girerken 1989-2009 yılları arasında glutamat ve γ -aminobütirik asit (GABA) üzerindeki etkinliklerinin araştırılmasıyla onüç yeni antiepileptik ilaç (lamotrijin, topiramet, gabapentin, okskarbazepin, vigabatrin, felbamat, tiagabin, levetirasetam, zonisamid, pregabalin, stiripendol, rufinamid, lakosamid) tanımlanmıştır. Antiepileptik amaçla tedaviye giren ilaçların keşifleri Tablo 2.2.'de özetlenmiştir (154).

Tablo 2.2. Günümüzde kullanılan antiepileptik ilaçlar ve keşifleri (154).

İlaç	Antiepileptik etkinin bulunuşu	Açıklama
Karbamazepin	Mevcut yapının değiştirilmesi ve rastgele tarama	Bipolar hastalığı için ilaç geliştirme girişimlerinde tesadüfen bulundu.
Benzodiazepinler	İlk olarak rastgele tarama, daha sonra mevcut yapıların değiştirilmesi	
Eslikarbazepin	Mevcut yapıların değiştirilmesi	
Etosüksimid	Mevcut yapıların değiştirilmesi	
Felbamat	Rastgele tarama	
Gabapentin	Rasyonel tasarım girişimi, ama yanlış mekanizma	GABAerjik ilaç olarak tasarlandı; ancak gerçek mekanizması non-GABAerjik
Lamotrijin	Rasyonel tasarım girişimi, ama yanlış mekanizma	Antifolat ilaç taramasında bulundu. Hatalı olarak antiepileptik etkinin antifolat özelliklere bağlı olarak görüleceği varsayımında bulundu.
Levetirasetam	Mevcut yapının değiştirilmesi	
Okskarbazepin	Mevcut yapının değiştirilmesi	
Fenobarbital	Tamamen şans eseri	İnsanlara yatıştırıcı olarak verilen fenobarbitalin aynı zamanda nöbetleri kontrol etmesi gözleminde hareketle bulundu.
Fenitoin	Rastgele tarama	
Pirasetam	Tamamen şans eseri	Bilinç artırıcı olarak kullanılan pirasetamın aynı zamanda kas kramplarını kontrol altına alması gözlemi
Pregabalin	Rasyonel tasarım girişimi, ama yanlış mekanizma	GABAerjik ilaç olarak tasarlandı; ancak gerçek mekanizması non-GABAerjik
Tiagabin	Rasyonel tasarım girişimi, ama yanlış mekanizma	GABAerjik ilaç olarak tasarlandı; ancak gerçek mekanizması non-GABAerjik
Topiramet	Rastgele tarama	İlk olarak antidiyabetik ilaç olarak tasarlandı.
Valproat	Tamamen şans eseri	
Vigabatrin	Rasyonel tasarım	GABA agonist olarak tasarlandı.

Antiepileptik ilaçlar kimyasal yapılarına göre 8 gruba ayrılırlar (3, 155);

- 1) Üreit yapısı taşıyan bileşikler (Fenobarbital, fenitoin, trimetadion, etosüksinimit, aminoglutetimitler, fenasetamit)
- 2) Benzodiazepinler (Klonazepam, diazepam, lorezepam)
- 3) Sekonder veya tersiyer alkoller (Denzimol, etklorvinol)
- 4) Dibenzazepin türevleri (Karbamazepin, okskarbazepin)
- 5) Valproik asit türevleri (Valproik asit, sodyum valproat, tiagabin)
- 6) GABA analogları (GABA, vigabatrin, gabapentin)
- 7) Hormonlar (Kortikotropin)
- 8) Diğer ilaçlar (Asetozolamit, pirimidon, lamotrijin, nafimidon, felbamat, levetirasetam, topiramet, zonisamit)

Bu ilaçların özellikleri kısaca Tablo 2.2.1’de özetlenmiştir (2, 3, 153, 156).

Tablo 2.2.1. Klinikte kullanılan ilaçlar ve başlıca özellikleri (2, 3, 153, 156).

İlaçlar	Özellikleri
Fenitoin	Na ⁺ ve Ca ⁺² kanallarını bloke eder. Parsiyel nöbetlere ve grand mal epilepsiyeye karşı en etkili ilaçtır. Absens nöbetlere etkisizdir, hatta durumu kötüleştirebilir.
Fenobarbital	Nöron membranında GABA _A -Cl kanal kompleksinde özel bağlanma yerlerine bağlanır ve klorür iyonunun iletimini artırarak nöronal inhibisyonu sağlar. Çocuklarda fenitoine tercih edilir. Febril konvülsiyon tedavisinde ilk tercih edilen ilaçtır.
Etosüksimit	T tipi Ca ⁺² kanal blokörüdür. Absens tipi nöbetlerin primer ilacıdır. Grand mal epilepside tek başına kullanılmamalıdır.
Trimetadion	T tipi Ca ⁺² kanallarını bloke eder. Absens nöbetlerinde etkilidir. Yüksek toksisitesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. En teratojenik olan antiepileptik ilaçtır.
Klonazepam	GABA’nın inhibitör etkisini potansiyalize eder. Benzodiazepinler antiepileptik etkiye karşı tolerans gelişmesi ve sedasyon yapmaları nedeniyle SE dışında kullanılmazlar. Klonazepam etki süresi daha uzun olan benzodiazepin türevi ilaçtır. Etosüksinimite cevap vermeyen kesinti tutarlılığında, infantil spazmlarda miyoklonik tutarlıklarda etkilidir, i.v. olarak SE’de de kullanılabilir.
Karbamazepin	Na ⁺ kanal blokajı yapar. Adenozin agonistidir. Fenitoinin kullanıldığı tüm epilepsi türlerinde ilk tercihtir. Mental fonksiyonları en az etkileyen antiepileptiktir. Yapıca imipramine benzediği için antikolinergik yan etkileri en fazla olan antiepileptiktir.

Okskarbazepin	Etki mekanizması karbamazepine benzer. Jeneralize tonik-klonik ve kısmi nöbetlerin tedavisi için kullanılır.
Valproik asit	Na ⁺ ve T tipi Ca ⁺² kanal blokörüdür. Glutamik asit dekarboksilaz enzim aktivatörü ve GABA'yı yıkan GABA transaminaz enzim inhibitörüdür. Hem grand mal hem de absens nöbetlerinde oldukça etkilidir. En geniş spektrumlu antiepileptik ilaçtır.
Sodyum valproat	Miyoklonik nöbetlerin en etkili ilacıdır.
Tiagabin	Postsinaptik GABAerjik reseptörlerde GABA geri alımını inhibe eder; kısmi nöbetlerde etkilidir.
Gabapentin	GABA agonistidir. Diğer ilaçlarla yeterli yanıt alınamayan kısmi ve parsiyel tutarıklara veya sekonder jeneralize tonik klonik tutarıklara etkilidir. Uykuya eğilim, baş dönmesi görülebilir.
Vigabatrin	GABA transaminaz enziminin geri dönüşsüz inhibitörüdür. Özellikle infantil spazmlarda, steroidler ile birlikte kullanılır.
Pirimidon	Metabolizma sonucu fenobarbitale yıkıldığından aynı özellikleri taşır. Esansiyel tremorda kullanılır.
Lamotrijin	Na ⁺ kanal blokörüdür. Glutamat ve aspartat salınımını inhibe eder. Hem grand mal hem de absens nöbetlerinde kullanılır. Multipl epilepsi tipi olan <i>Lannox-Gastault</i> sendromunda kullanılır.
Asetazolamid	Karbonik anhidraz inhibitörüdür. Absens nöbetlerinde kullanılır.
Felbamat	Glutamat N-metil-D-aspartat reseptörlerinin glisin bağlanma yerini bloke eder. Yetişkinlerde görülen kısmi nöbetlerle, çocuk ve yetişkinlerdeki <i>Lannox-Gastault</i> sendromunda kullanılır.
Levetirasetam	Etki mekanizması henüz tam olarak bilinmeyen, parsiyel nöbeti olan çocukların tedavisinde kullanılır. Sekonder jeneralize konvülsiyonlarla birlikte olan ya da olmayan kısmi nöbetlerin tedavisinde yardımcı ilaçtır.
Zonisamid	Voltaja bağlı Na ⁺ ve T tipi Ca ⁺² kanallarını inhibe ederek etki gösterir. Geniş spektrumlu antiepileptiktir.
Topiramamat	Na ⁺ ve Ca ⁺² kanal blokörü, ayrıca glutamat reseptörlerini bloke ederek eksitatör etkiyi önler. Parsiyel tutarıklarda tercih edilir.

Benzodiazepinler esas olarak sedatif-hipnotik ve anksiyolitik olarak kullanılırlar (2, 3). Gebelikte kullanılabilen antiepileptik ilaç grubu benzodiazepinlerdir. Akut tedavide kullanılan benzodiazepinler diazepam/lozepam iken; profilakside kullanılanlar klonazepam/klorazepattır (153). SE'de en çok tercih edilen benzodiazepin türevi diazepam'dır (2).

Fenitoinin keşfedilmesi, antiepileptik aktivite için sedasyonun gerekli olmadığını göstermesi açısından da önem taşımaktadır (157). Fenitoin, belirgin derecede sedasyon yapmadan antiepileptik etki oluşturan selektif bir ilaçtır.

Klinikte kullanılan ilaçlardan fenitoin, karbamazepin, valproik asit, benzodiazepinler, etosüksimit, fenobarbital ve pirimidon gibi ilaçlar birinci kuşak; vigabatrin, gabapentin, felbamat, lamotrijin, okskarbazepin, levetirasetam, zonisamit, tiyagabin ve topiramet ikinci kuşak ilaçlar olarak bilinir (158, 159). Halen klinik deneme aşamasında bulunan, farklı yapılar taşıyan yeni antiepileptik ilaç adayları moleküller ise üçüncü kuşak ilaçlar olarak kabul edilmektedir (159, 160).

Antiepileptik ilaçlarda, baş ağrısı, sersemlik hissi, çift görme, görme bulanıklığı, ataksi ve yorgunluk gibi doza bağımlı yan etkiler görülebilir (2, 3, 161).

Epilepsili hastaların yaklaşık % 25-30' unda uygun antiepileptik ilaçlar kullanılmasına rağmen nöbetler kontrol altına alınmamaktadır; bu gruba "ilaç tedavisine dirençli epilepsi" denir. Kabul edilmiş kesin bir dirençli epilepsi tanımı yoktur. İlaç tedavisine dirençli bu hasta grubunun bir kısmında cerrahi tedavi uygulanabilir. Cerrahi tedavi uygulanacak hastalar devam eden nöbetleri ile birlikte kullandıkları yüksek dozdaki ilaçların kabul edilemeyen yan etkileri nedeniyle "düşük yaşam kalitesi" olan hastalardır (146, 161).

Başlıca üç tip epilepsi cerrahisi yöntemi vardır. İlki ve tercih edileni epileptik odağın çıkarılmasıdır. Diğerleri ise nöbet yayılım yollarının kesilmesi yoluyla nöbetlerin yayılmasını, sıklık ve şiddetini azaltmaya yönelik olan cerrahi yöntemidir. Üçüncü yöntem ise, vagal sinir stimülasyonudur (146).

Epilepsi tedavisinde karşılaşılan dirençle ilgili yapılan çalışmalarda, MES testi uygulanan farelerde düşük miktarda kafeinin (162, 163) ve nikotinin (164) antiepileptik ilaçların aktivitesini azalttığı gözlenmiş olup, antiepileptik ilaç kullanan hastaların kahve, çay ya da kafeinli içecekler tüketmesi ve sigara alışkanlığı tedaviyi etkilemektedir (165).

Epileptik nöbet geçiren hastaya keskin kokulu maddeler koklatmak gibi bir müdahalenin yapılmaması gerekir. Hastanın kendini yaralamasına engel olmak ve

gerekirse solunum yolunu açık tutmak dışında; hastanın sadece gözlenmesi ve durumunun doktora ayrıntılı anlatılması gerekir (146).

Antiepileptik ilaçla tedavide, ard arda en az 2 yıl hiç tutarık meydana gelmezse tedavi kesilebilir. Özellikle benzodiazepinlerin fiziksel bağımlılık yapıcı etkilerinden dolayı, antiepileptik ilaçlar bir anda kesilmemeli; 6 aylık bir dönemde doz azaltılarak tedavi durdurulmalıdır (166).

2.2.2.1. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

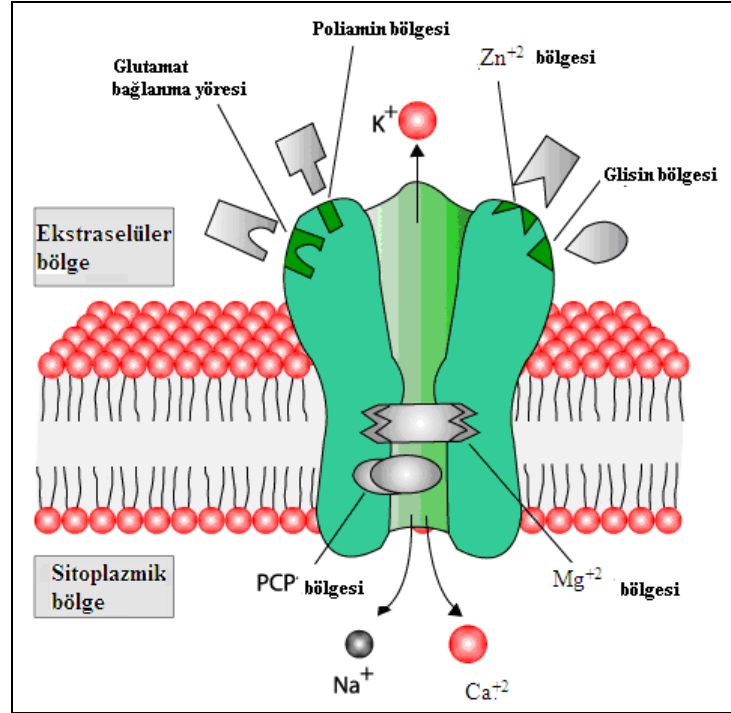
Epilepsi türlerinin patogenezi hakkındaki bilgilerin yeterli olmaması ile birlikte, antiepileptik ilaçların sinapslardaki iletimi engelleyerek, yüksek frekanslı düzensiz deşarjların primer odaklarından yayılmasını bloke ederek, nöbet oluşumunu engelledikleri sanılmaktadır (2, 3, 167). Yani nöron eksitasyonu ile nöron inhibisyonu arasındaki dengeyi değiştirerek etki ettikleri düşünölmektedir (156).

Bu etki, hücresele düzeyde 3 farklı mekanizma ile sağlanabilmektedir (2, 3, 156, 159, 168-170):

1. Uyarıyı azaltanlar

Glutamat, santral sinir sisteminin en önemli ve en hızlı etki eden eksitatör amino asididir (156, 171). Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun epilepsi dahil birçok nörolojik rahatsızlığın patogenezinde rol aldığı ve eksitatör karakterli glutamaterjik iletim ile inhibitör karakterli GABAerjik iletim arasındaki dengesizliğin konvülsiyonları oluşturan ana faktör olduğu bilinmektedir (172, 173).

İyonotropik glutamat reseptörleri N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metilisoksaöl-4-propanoik asit (AMPA) ve kayinat [3-karboksimetil-4-(1-metiletetil)pirolidin-2-karboksilik asit] reseptörleri olmak üzere üç alt gruba ayrılır (167, 174). Bunlardan AMPA ve kayinatın hızlı eksitatör iletimde görev aldığı, NMDA reseptörlerinin ise membran dinlenme potansiyelinde hareketsiz olduğu ve uzun depolarizasyon süreçlerinde aktif olduğu bilinmektedir. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu monovalan (sodyum) ve divalan (kalsiyum) katyonların hücre içine girişini sağlayarak, yavaş etkili ve uzun süreli eksitatör postsinaptik potansiyellere neden olur (Şekil 2.2.) (174, 175).



Şekil 2.2. NMDA reseptör kompleksinin şematik gösterimi (175).

Santral sinir sisteminin önemli inhibitör amino asitlerinden olan glisine özgü postsinaptik glisin reseptörleri (striknine duyarlı Glisin_A reseptörleri) dışında, NMDA reseptörleri üzerinde de modülatör bir bölge (striknine duyarsız Glisin_B reseptörleri) bulunur. Bu bölgede, ancak glisin varlığında, glutamat ve dolayısıyla NMDA reseptörleri tarafından iyon kanal aktivasyonu gerçekleştirilebilmektedir. Glisinin bu reseptör bölgesindeki öneminin büyük olması nedeniyle, bazı araştırmacılar glisinin bu fonksiyonu için “NMDA reseptör modülatörü” yerine “glutamat koagonisti” terimini kullanmaktadır. Glisinin, NMDA reseptörleri üzerinde bulunan bu reseptör bölgesinde antagonist etki gösteren bileşiklerin (Glisin_B reseptör antagonistleri), epilepsi de dahil santral sinir sisteminin birçok hastalığında terapötik olarak yararlı olacağı düşünülmektedir.

AMPA reseptörleri, serebral korteks, talamus, amigdala, hipokampus ve bazal ganglia gibi önemli epileptojenetik bölgelerde bulunur. NMDA reseptörlerine benzer şekilde, liganda duyarlı katyon kanallarından Ca⁺² akışına aracılık eder. Bu reseptörlerin ligandların bağlanıp reseptör fonksiyonlarını yönetebilecekleri çoklu bağlanma bölgeleri vardır. Presinaptik nörondan salınan glutamatın postsinaptik nörondaki AMPA reseptörlerine bağlanması hücre içine katyon akışına neden olur.

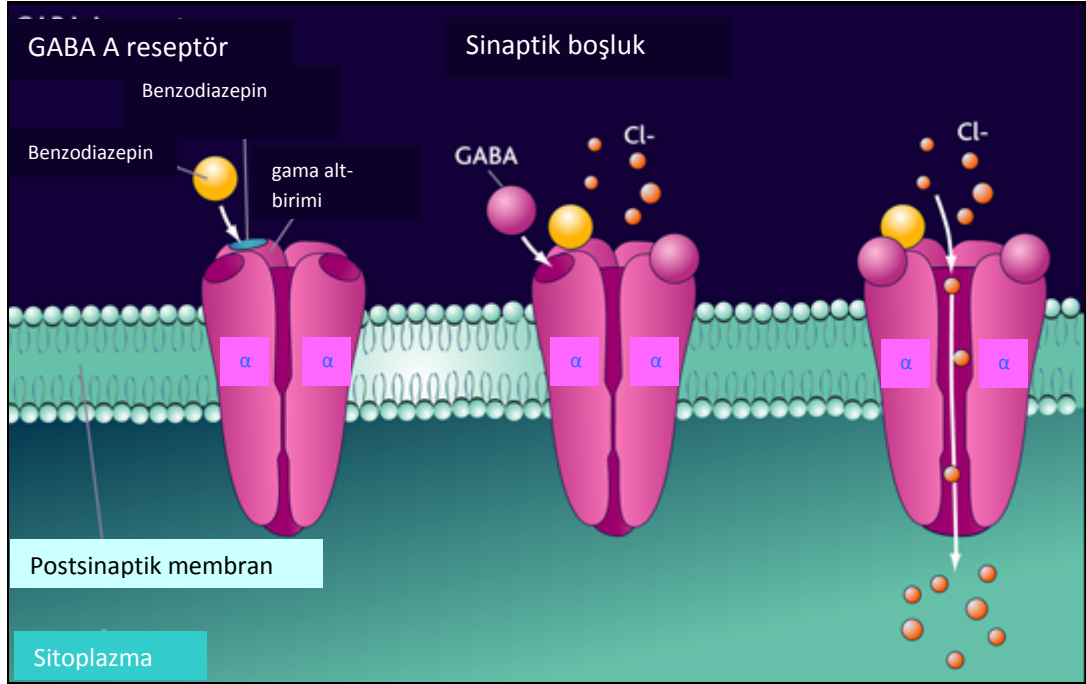
2. İnhibisyonu artıranlar

Santral sinir sisteminin majör inhibitör nörotransmitterleri GABA ve glisindir. Deneysel hayvan epilepsi modellerinde ve epilepsili hastalarda beyin GABA fonksiyonlarında değişikliklerin meydana geldiği ve GABA'nın etkinliğinin artırılmasının antikonvülsan yanıt oluşturduğu gösterilmiştir. GABA, santral sinir sisteminde yer alan, sinaptik geçişi ve nöron uyarılmasını kontrol eden bir transmitterdir; postsinaptik iyon kanallarını aktive ederek klorür iyonlarının hücre içine girişini arttırır ve nöronları hiperpolarize ederek eksitabilitelerini azaltır. Böylece GABA aşırı senkronize deşarjları lokalize ederek yayılmalarını engeller ve epilepsi nöbetini önler (167).

GABA, GABA_Aerjik nöronlarda *L*-glutamik asitten glutamat dekarboksilaz enziminin katalizlediği dekarboksilasyon reaksiyonu ile oluşur ve GABA transaminaz enzimi ile süksinil semialdehite dönüştürülerek yıkılır.

GABA'nın GABA_A, GABA_B ve GABA_C olmak üzere üç alt reseptörü bulunmaktadır. GABA hızlı inhibitör etkilerinin çoğunu klorür kanallarına bağlı olan iyonotropik GABA_A reseptörleri ile gerçekleştirir. Progabit, GABA'nın ön ilacı gibi davranarak kan beyin engelini kolaylıkla geçen lipofil bir GABA türevi olup GABA_A reseptörleri düzeyinde agonist etki oluşturan antiepileptik bir bileşiktir (167, 176).

Benzodiazepinlerin ve barbitüratların aktivitesi GABA'erjik olarak açıklanır (123, 175, 177). GABA_A reseptör kompleksi üzerinde GABA agonist/antagonist bölgesi, benzodiazepin bölgesi, barbitürat bölgesi, pikrotoksin bölgesi, steroid bölgesi ve diğer modülatör bölgeler olarak isimlendirilen allosterik modülatör bölgeler yer almaktadır. Benzodiazepinler, GABA_A reseptörünün benzodiazepin reseptör bölgesi ile etkileşerek, reseptörü aktive eder ve klorür kanallarının açılma hızını değiştirerek inhibisyonu kuvvetlendirirler (Şekil 2.2.1) (177). Barbitürat bölgesi ise, barbitüratların anestezik ve antikonvülsan etkilerine aracılık etmektedir.



Şekil 2.2.1. Benzodiazepinlerin GABA'erjik etki mekanizması (177).

GABA'dan sonra santral sinir sisteminin en yoğun inhibitör amino asidi glisindir. Glisin geniş bir grup motor ve duysal fonksiyonu kontrol etmekte ve muhtemelen GABA ile birlikte faaliyet göstermektedir. Glisinin postsinaptik reseptörleri striknine duyarlı, $GABA_A$ reseptörlerine benzeyen Glisin_A reseptörleridir. Bu reseptörlerin aktivasyonu klorür kanallarının açılmasını ve hücre içine klorürün girişini sağlar ve bunun sonucunda nöron membran potansiyeli hiperpolarize edilir. Glisin_A reseptörleri üzerinde agonist etki gösteren bileşikler, antikonvülsan etkilerinin yanında kas gevşetici ve ağrı dindirici potansiyele sahiptirler. Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında glisin reseptörleri ile etkileşerek etkisini gösteren bir ilaç yoktur (167).

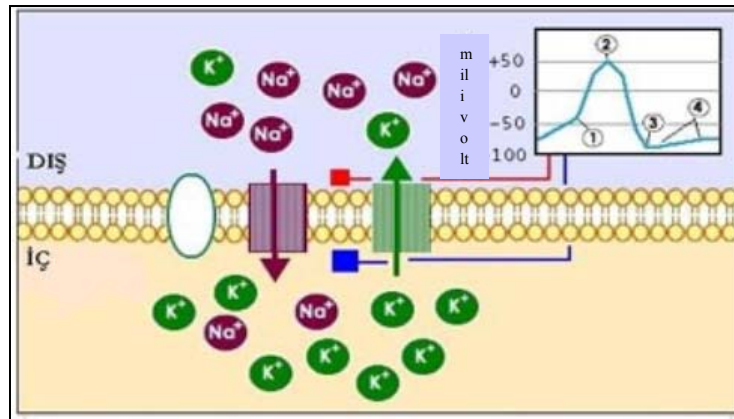
3. Hücre uyarılabilirliğini değiştirenler:

Bu grup ilaçlar antikonvülsan etkilerini sodyum ve potasyum kanallarının voltaj aktivitesini direkt veya indirekt değiştirerek gösterirler (3, 167).

Voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{+2} kanalları hücre zarının depolarizasyonunu sağlarken; voltaja bağlı K^+ kanalları repolarizasyonu sağlar. Voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{+2} kanallarının sodyum ve kalsiyumun içeri girişini sağlamaları ile depolarizasyon

oluşumu sonrasında, nöronlardan eksitator nörotransmitter salınımı başlar. Böylece nöbet oluşumu için gerekli olan nöron uyarımı ve gen ekspresyonu sağlanır. Voltaja bağlı Na^+ ve Ca^{+2} kanalları ile oluşan depolarizasyon sistemi, voltaja bağlı K^+ kanallarının inhibitör etkisi ile dengelenmektedir. Repolarizasyonun başlaması nöbet için gerekli olan nöronal deşarjı durdururken, bir anlamda potansiyel bir antiepileptik görevi görür (178).

Nöronların normal dinlenme membran potansiyeli, hücre içi elektrolit konsantrasyonunun sürdürülmesiyle sağlanır ve -70 mV gerilimine sahiptir. Bu durumda, hücreler arası sıvıya göre hücre içinde potasyum iyonu konsantrasyonu fazla, sodyum iyonu konsantrasyonu azdır. Aksiyon potansiyeli oluşturacak düzeyde bir eksitator postsinaptik depolarizasyon gerçekleştiğinde sodyum iyonu hücre içine yönelir, repolarizasyon sırasında ise bu olayın tam tersi gerçekleşir. Yani -40 mV gerilimde Na^+ kanalı açılır ve Na^+ iyonu içeri girer. $+50$ mV'da Na^+ kanalları kapanır ve K^+ kanalları açılarak, K^+ iyonları dışarı çıkar. Gerilim -90 mV'a düşer ve K^+ kanalları kapanır. 1-2 milisaniye içinde Na/K pompası gerilimi -70 mV'da sabitlenir (Şekil 2.2.2). Epilepside hipersenkronik boşalmaların başlangıcında ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu azalır, hemen ardından ekstrasellüler potasyum konsantrasyonu ise artar (179, 180).

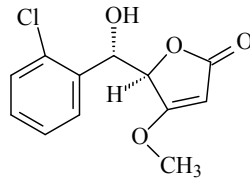


Şekil 2.2.2. Sodyum-Potasyum pompa kanalı, aksiyon potansiyeli oluşumu (180).

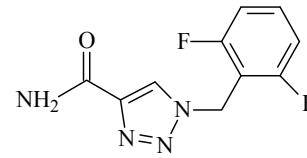
2.2.3. Antiepileptik Aktivite Tayin Yöntemleri

Antikonvülsan Tarama Projesi (Anticonvulsant Screening Project, ASP)

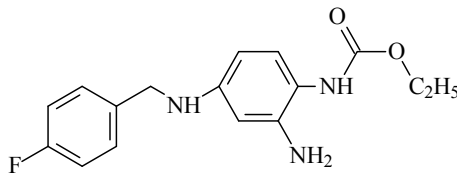
Epilepsi hastalarının nöbet kontrolündeki sıkıntılar ve ilaçların yan etkileri nedeniyle, Ulusal Nörolojik İnme ve Bozukluklar Enstitüsü (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-NINDS)'nün epilepsi dalı antiepileptik ilaç geliştirme programı (Antiepileptic Drug Development-ADD) farmasötik endüstri ile birlikte yeni terapötik bileşiklerin geliştirilme çalışmalarını başlatmıştır (181). Klinik denemede olan ilaçlardan birkaçı, losigamon (Schwabe, Almanya), D-23129 (Asta/AWD Almanya), D2916 (Biocodex, Fransa) CGP 33101 (Ciba-Geigy, İsviçre), BW 534U (Welcome-Glaxo, USA)'dur.



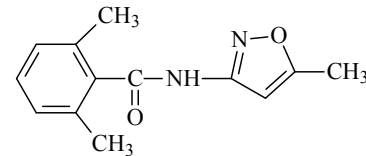
Losigamon



Rufinamid (CGP33101)



Retigabin (D-23129)



D 2916

ADD programı, hem klinik öncesi hem de klinik deneme çalışmalarından oluşur. Klinik öncesi denemeler, ilaç keşfi ve toksikoloji deneylerini içerir. Son yirmi yılda, ilaç keşfi projesi, “Antikonvülsan Tarama Projesi” (Anticonvulsant Screening Project-ASP) olarak bilinmektedir ve birçok öncü bileşik başarılı bir şekilde keşfedilmiştir (181).

ADD programı; mekanistik, non-mekanistik ve nöbet tipi yaklaşımları kombine ederek, nöbetlerin tedavisi için potansiyel bileşikleri tanımlar. Başlangıç tarama yöntemleri ile, geniş ve non-mekanistik olarak, yeni molekül ve minimal nörotoksik aktiviteli bileşikler tanımlanır. Başlangıç non-mekanistik taramada,

bileşiklerin aktivitesi sendrom-spesifik hayvan nöbet modeli ile farklılaştırılır. İleri çalışmalarla tanımlanan, bileşiklerin prokonvülsan potansiyelleri, antikonvülsan etkilere tolerans ve olası moleküler hedefleri etkilerine katkıda bulunur (181).

A) Birincil Değerlendirme

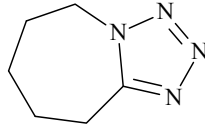
ASP'nin başlangıç tarama yöntemleri, iki konvülsiyon testi (MES, scMet) ve nörotoksisite taraması (farelerde rotarod, ratlarda pozisyonel hassasiyet ve yürüyüş testi) içerir. İlaçlar, farelerde intraperitoneal (i.p.), ratlarda oral uygulanır.

Maksimal elektroşok nöbet (Maximal Electroschock Seizure-MES): Jeneralize tonik-klonik nöbet modelidir. Tutarlı bir tekrarlanabilir sonlandırma noktası vardır (181). Davranışsal ve elektrografik nöbetler bu modelde insandaki bozuklukla tutarlıdır (182).

MES testi, anestezi bileşik içeren elektrolit çözeltisi ile kaplanmış, korneal elektrotlar yardımıyla 0.2 sn süren (60 Hz'de farede 50 mA ve ratta 150 mA) elektrik stimülasyonudur. Akım verilme sırasında hayvanın ölmesini önlemek ve akımın yeterli miktarda iletilmesini sağlamak amacıyla, elektrotlar takılmadan önce % 0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi her iki göze damlatılır. Bileşikler % 0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi veya polietilen glikol (PEG) 400 (% 30) ve su (% 70) karışımında süspansiyon edilirler. Farelerde 30 dk ve 4 saatte; 30, 100 ve 300 mg/kg dozlarda, ratlarda ise 0.25 ve 4 saatte; standart oral 30 mg/kg dozda test edilir (177, 179, 180). MES ile indüklenen nöbet testi ile oluşturulan tonik ekstensiyonu önleyebilen ilaçlar, Grand mal epilepsiyeye karşı etkili olan ilaçlardır (184).

Subkutan Metrazol Nöbet Testi (scMet): Nöbet eşiğini yükselten bileşiklerini tanımlar.

Metrazol, pentilentetrazol veya kardiazol olarak da bilinen; dolaşım ve solunum uyarıcı bir ilaçtır. Yüksek dozları konvülsiyon yapar. Bir GABA antagonistidir; hücrelerde nöronal seviyede epileptogenik aktivitesi tam olarak açıklanamamıştır (185).



6,7,8,9-Tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin (Metrazol)

Bu testte, metrazol farelerde 85 mg/kg ve ratlarda 70 mg/kg dozlarda kullanılır. Hayvan testlerinin % 97'sinde ilk 5 dakikalık periyotta klonik nöbet gözlenir. Konvülsiyon olması beklenen zamanda subkütan olarak metrazol verilir. Test bileşiği farelerde i.p., ratlarda oral olarak verilir ve 30 dk hayvan gözlenir (181). Gözlenen periyotta klonik spazm görülmemesi, bileşiğin metrazol nöbet eşiğini kaldırmada etkin olduğunu gösterir (183).

Petit mal epilepsiye karşı etkili olan ilaçlar, metrazol şokunu önleyebilmektedir (184).

Klinik olarak aktif tüm bileşiklerin bu iki testten en azından birinde etkin olması gerekir.

Minimal nörotoksisite: Dunham ve Miya (186) tarafından tanımlanan standart rotarod testi ile farelerde nörotoksisiteye bakılır. Tedavi edilmeyen kontrol faresi, 6 r.p.m. rotasyon diskine yerleştirildiğinde, uzun bir süre dengesini koruyabilir. Nörolojik hasara, her 3 denemede 1 dakika dengede durup durmadıklarına bakılarak karar verilebilir.

Ratlarda davranışsal toksisite pozisyonel duyu testi, yürüyüş ve duruş testi ile belirlenebilir. Pozisyonel duyu testinde, ratın arka bacaklarından biri yavaşça masanın üzerine doğru çekilir, nörolojik olarak hasarlı ise, rat bacağını tekrar normal haline hızla getiremez. Yürüyüş ve duruş testinde, nörotoksisite; sirküler veya zigzag yürüyüşle, ataksi, bacaklarda anormal yayılma, anormal postür, titreme, uyku hali, sersemlik gözlenmesi ile tespit edilir.

Ratlarda ve farelerde, önemli antikonvülsan aktivite gösteren, nörotoksisite göstermeyen veya ölüme neden olmayan bileşikler, ADD programına farmakokinetik ve farmakodinamik profili oluşturmak üzere çok fazlı değerlendirmelere alınır.

B) İkincil Değerlendirme

Antikonvülsan/nörotoksisite testlerinden aktif çıkan tüm bileşikler, aktivitenin en yüksek gözleendiği yani pik yaptığı zamanda (TPE: Time of Peak Effect) değerlendirmeye alınır. Gruplar en az 8 fare ya da rattan oluşturulur; % 0 ile % 100 arasında koruma ya da toksisite gösteren çeşitli dozlar seçilir. % 95 güven aralığında, regresyon analizi ve standart sapma her kantitatif belirleme için hesaplanır (187). Test bileşikleri ratlarda oral olarak, farelerde i.p. olarak uygulanır.

Aktif bulunan bileşiklerin, ileri araştırmalara ayrılması ve kaynak sağlanması için, ayırt edici tanı ve sorular ile karar noktaları belirlenir.

C) Üçüncül Değerlendirme

Öncü bileşikler kompleks bir değerlendirmeye girer. Sınırlı *in vivo* testler, bileşiğin terapötik kullanımı ve inhibitör mekanizmasını aydınlatmak için kullanılır. Başlangıç kantitatif diferansiyel değerlendirmeler farelerde, sc. bikukulin ve pikrotoksin tarafından indüklenen klonik nöbetleri kapsar (183). Bileşiğin antikonvülsan aktivitesi için genetik olarak nöbete meyilli hayvan modelleri (fare, rat, tavuk, babun, gerbil) seçilir (188).

Bu aşamaları geçen bileşiklerin klinik değerlendirmeleri için faz çalışmalarına başlanır. ASP faz çalışmaları 7 aşamadan meydana gelir. Kayda değer etki gösteren bileşik bir sonraki aşamaya alınacak şekilde ilerler. Bir bileşik bu 7 fazın sonucunda önemli bir antikonvülsan aktivite gösterirse, *Toksikoloji Projesi*'nde incelemelere alınır (152, 181, 189).

Faz 1: Antikonvülsan aktivite düzeyi belirlenir. Bileşiğin MES ve/veya scMet testleri ile aktivitesi ve rotarod testi ile nörotoksisitesi belirlenir. Bu amaçla bileşik 300, 100 ve 30 mg/kg dozlarda i.p. olarak deney hayvanlarına uygulanır ve uygulamanın 0.5 ve 4. saatlerinde aktivite tayini gerçekleştirilir. Elde edilen sonuçlara göre, bileşik aşağıdaki 4 gruptan birine dahil edilir.

(a) 300 mg/kg doza kadar antikonvülsan aktivite göstermeyenler, daha ileri fazlara geçemezler.

(b) 100 mg/kg dozda aktivite gösterenler daha ileri fazlara geçebilirler.

(c) 300 mg/kg dozda aktivite gösterenler, eğer kimyasal yapıları yeni ise daha ileri fazlara geçebilirler.

(d) 30 mg/kg dozda aktivite ve/veya toksisite gösterenler, yeniden test edilerek daha ileri fazlara geçebilirler.

Faz 2: Ortalama etkin doz (ED₅₀), ortalama toksik doz (TD₅₀) ve koruyucu indeksteki (PI; Protective İndex) aktivite aşamasını saptamada gerekli antikonvülsan doz tespit edilir. MES ve scMet testleri kullanılarak ED₅₀ ve rotarod testinin kullanılmasıyla TD₅₀ değerleri saptanır. Antikonvülsan aktivitenin ölçülmesi ile beraber, Faz 1'deki nörotoksosite değerlendirilir.

Faz 3: Farelerde i.p. yoldan uygulama ile ortalama hipnotik doz (HD₅₀) ve ortalama letal doz (LD₅₀) saptanır. Toksisite profili, genel davranış ve toksik dozda seçilen farmakolojik yanıt değerlendirilir.

Faz 4: MES ve scMet testleri kullanılarak farelerde oral yoldan antikonvülsan aktivitenin, rotarod testinin kullanılmasıyla nörotoksitenin nasıl yönlendiği saptanır. Bu aşama ilacın absorpsiyon ve metabolizma özellikleri konusunda bilgi verir. Bu aşamayı geçen bileşiklerin, antikonvülsan aktivitelerinin iyi olduğu ve güvenlik sınırında, yeterli absorpsiyon özelliklerine sahip oldukları kabul edilir.

Faz 5: Bu fazda bileşik, i.p. olarak uygulama sonrasında farelerde farklı şekillerde oluşturulan çeşitli tutarık tiplerine karşı denenir ve bilinen antiepileptik ilaçlarla karşılaştırılır. Bu faz bileşiğin antiepileptik potansiyelini ayrıntısıyla tanımlar. Bileşiklerin *in vivo* ve *in vitro* koşullardaki antiepileptik potansiyellerine bakılır. *In vivo* testlerde pikrotoksin, bikukulin, sitriknin gibi farklı mekanizmalarla konvülsiyon oluşturan bileşiklere karşı test edilirler. *In vitro* testlerde ise, bileşiğin reseptöre bağlanması ile aktivitesi arasındaki ilişkiye bakılır.

Faz 6: Ratlarda antikonvülsan etkinlik, nörotoksosite ve koruyucu indeks oral yoldan tayin edilir. Toksisite çalışmaları için ümit verici olup olmadığı değerlendirilir.

Faz 7: Ratlarda oral yoldan minimal letal doz (MLD) ve antikonvülsan aktivite üzerine uzun süreli kullanımın etkileri araştırılır. Farklı cinslerdeki tepkilerini ölçmek için erkek ve dişi albino ratlar kullanılmaktadır.

Toksikoloji Projesi

ASP faz çalışmalarını geçen bileşikler toksisite projesine alınırken 4 önemli özelliğine bakılır:

1. Bileşik fare ve ratlarda oral uygulamadan sonra yeterli absorpsiyon özellikleri göstermelidir.
2. Fare ve ratlarda oral ve i.p. uygulamalardan sonra yeterli koruyucu indekse sahip olmalıdır.
3. Mevcut antiepileptik ilaçların kimyasal yapıları dışında yeni bir kimyasal yapıya sahip olmalıdır.
4. Antikonvülsan etkilerine karşı tolerans gelişmemelidir.

Bileşikler, tedavi dozlarından daha yüksek dozda uygulanır. İdrar, kan, doku örnekleri incelenir ve değişiklikler izlenir.

2.3. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri

Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenirken, antimikrobiyal aktivitelerinin olup olmaması, aktivitesi olanlarda üremeyi engelleyen en düşük madde konsantrasyonu (Minimal inhibisyon konsantrasyon, MİK) ve mikroorganizma spektrumu tespiti için çeşitli *in vitro* yöntemler kullanılmaktadır. Fungus ve bakteri üremelerini durduran veya inaktive eden madde konsantrasyonları belirlendikten sonra daha ileri çalışmalara devam edilir (190).

Yeni bileşiklerle çalışırken, etkinliği bilinen ve çalışılan suşlara inaktif olmayan referans madde kullanılmalıdır. Bir seri madde ile çalışılırken, maddelerin tümü aynı yöntemle test edilmeli ve mikroorganizmalar kültür koleksiyonlarından sağlanmalıdır (190).

Antifungal ve antibakteriyel aktivite yöntemleri teknik olarak aynıdır. Yalnızca kullanılan besiyerleri, inkübasyon koşulları farklılık gösterir. Genel olarak şu yöntemler kullanılır:

1. Dilüsyon Yöntemleri

a. Buyyon dilüsyon (Tüp dilüsyon veya sıvı dilüsyon) yöntemi

- Makrodilüsyon yöntemi

- Mikrodilüsyon yöntemi

b. Agar dilüsyon yöntemi

2. Difüzyon Yöntemi

1. Dilüsyon Yöntemleri

Dilüsyon testleri, bir antimikrobiyal bileşiğin bir mikroorganizmanın üremesini inhibe etmek veya öldürmek için gerekli olan minimum konsantrasyonunu belirlemek için uygulanır. Sonuçlar kantitatif olarak (mg/ml), kategori olarak (duyarlı, orta derecede duyarlı veya dirençli) veya her ikisini de içerecek şekilde verilebilir (191). Dilüsyon testleri "tüp dilüsyon" ve "agar dilüsyon" olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır (192).

Katı besiyerinde bir canlı hücrenin bir koloni oluşturması esası ile yapılan kültürel sayımlar, tüm sayım yöntemleri içinde en güvenilir olanlarıdır. Bununla birlikte bazı özel durumlarda sıvı besiyerinde kültürel sayım yapmak gerekebilir (193).

a- Tüp (Sıvı) Dilüsyon Yöntemi

Sayımı yapılacak olan mikroorganizmanın dilüsyonu, uygun bir dilüsyon çözeltilisinde yapılır. Dilüsyonlardan sıvı besiyerine 1'er ml ilave edilir, inkübasyon sonunda mikroorganizma üremesi görülen pozitif (+) tüpler değerlendirilerek materyaldeki canlı hücre sayısı tahmin edilir (193). Tüp dilüsyon yönteminde besiyeri olarak katyon (kalsiyum ve magnezyum) ilave edilmiş Mueller-Hinton buyyon (MHB) kullanılır (192).

Bu yöntem dilüsyon yapmakta kullanılan besiyerinin miktarı ve yerine göre, makrodilüsyon ve mikrodilüsyon olarak ikiye ayrılır. Her iki yöntemin de prensibi aynıdır. Makrodilüsyonda test tüpleri, mikrodilüsyonda ise "U" ya da "V" tabanlı "mikroplate"ler kullanılır (192).

Makrodilüsyon Yöntemi

1.0 ml'ye eşit veya büyük hacimde 13-100 mm'lik deney tüplerinde yapılan testlerdir. İyi standardize edilebilir ve güvenilirdir. Ancak işlemlerin zor olması ve daha uygun başka yöntemlerin bulunmasından dolayı fazla tercih edilmez.

Mikrodilüsyon Yöntemi

Mikrotitrasyon plakları kullanılarak 0.05-0.1 ml hacimde yapılan testlerdir. Birçok mikroorganizmanın kullanılmasına uygun olan bu yöntemin, uygulama kolaylığı ve materyal kullanım seçeneğinin fazla olması gibi avantajları vardır (191).

b- Agar Dilüsyon Yöntemi

Bu yöntem diğer yöntemlerin doğruluğunun değerlendirilmesinde referans olarak kullanılabilen, iyi standardize edilmiş bir yöntemdir. Aynı anda çeşitli mikroorganizmalarla çalışılabilmesi ve mikrobiyal kontaminasyonun diğer dilüsyon yöntemlerine göre daha rahat belirlenebilmesi yöntemin avantajlarını, hazırlıklarının zor olması ve uzun sürmesi de dezavantajlarını oluşturmaktadır. (194).

Agar dilüsyon yönteminin prensipleri tüp dilüsyon yöntemiyle aynıdır. Tek fark, agar dilüsyon yönteminde bileşiğin dilüsyonlarının agar içine konması ve petri kutularına dökülmesidir. Böylece her petri kutusunda bileşiğin farklı konsantrasyonları bulunur. Bu yöntem için de önerilen besiyeri Mueller-Hinton agardır (MHA) (192).

Katı (agarlı) besiyerinde sayım, canlı hücrelerin koloni oluşturması ve bu kolonilerin sayılarak *"her canlı hücre 1 koloni oluşturur"* prensibi ile materyaldeki canlı hücre sayısının hesaplanması esasına dayanır. Bu amaçla sayım yapılacak materyalden belirli bir miktar alınır ve besiyerine aktarılır. Koloni oluşması için

gerekli inkübasyon süresinin sonunda petri kutusundaki koloniler sayılarak materyaldeki canlı hücre sayısı hesaplanır.

2. Difüzyon Yöntemi

Mikroorganizma ekimi yapılmış olan besiyerine, aktivitesi incelenecek olan bileşiğin difüzyonu esasına dayanan bir yöntemdir. Belirli konsantrasyonda bileşik içeren kağıt diskler mikroorganizma ekili besiyerine tatbik edilir ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi sonucu, mikroorganizma üremesinin engellendiği alan çapı ölçülerek, ilacın etkinliği saptanır. Difüzyon testi, ancak hızlı üreyen bakterilerin test edilmesinde güvenilir olarak kullanılır (194).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

3.1.1. Materyal

Bileşiklerimizin sentezinde kullanılan başlangıç maddelerinden 2-brom-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanon, 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanon, 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanol literatür yöntemlerine göre tarafımızdan hazırlanmıştır.

Çalışmalarımızda kullanılan tüm kimyasal maddeler Fluka, Aldrich ve Merck firmalarının ürünüdür.

3.1.2. Başlangıç Maddelerinin Sentez Yöntemleri

2-Brom-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanon (29)

50 mmol asetofenonun veya 4-kloroasetofenonun 50 ml asetik asitteki çözeltisi buz banyosunda karıştırılır ve üzerine üç damla hidrobromik asit eklenir. Reaksiyon karışımına 50 mmol bromun 2.5 ml asetik asitle seyreltilmiş çözeltisi sürekli karıştırılarak damla damla ilave edilir. Brom ilavesi tamamlandıktan sonra 2 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon ortamı buzlu suya dökülür; süzülerek alınan çökelek sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanır ve karanlıkta kurutulur. Metanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. E.d.: 46 °C (fenil türevi), 92 °C (4-klorofenil türevi).

2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanon (78)

Buz banyosunda soğutulan 30 mmol imidazolün 2.5 ml DMF'teki çözeltisi üzerine, 10 mmol 2-brom-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanonun 2.5 ml DMF'teki çözeltisi yavaş yavaş eklenir. 2 saat buz banyosunda, 1 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Buzlu suya döküldüğünde çöken madde süzülür, kurutulur, kristallendirilerek saflaştırılır. E.d.: 109-10°C (Etil asetat/etanol, fenil türevi), 156-8 °C (Etanol, 4-klorofenil türevi).

2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanol (78)

1.8 mmol 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanonun 18 ml metanoldeki çözeltisi 0-5 °C’de karıştırken, üzerine 5.4 mmol sodyum borohidrür azar azar ilave edilir ve 1 saat buz banyosunda karıştırılır. Metanol uçurulur, artık üzerine 100 ml su ilave edilir. Elde edilen ürün süzülür, su ile yıkanır ve kristallendirilir. E.d.: 147 °C (Etil asetat/etanol, fenil türevi), 181-2 °C (Etanol, 4-klorofenil türevi).

3.1.3. 1-(Fenil/4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinin Sentezi (Bileşik 1-30) (23)

2.5 mmol 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanol ve 2.5 mmol asidin kuru diklorometandaki çözeltisi veya süspansiyonu 0 °C’de karıştırılır. Bu karışıma 2.5 mmol N,N’-disikloheksilkarbodiimit (DCC) ve 0.17 mmol 4-dimetilaminopiridinin (DMAP) kuru diklorometandaki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilir. Karışım 5 dakika 0 °C’de ve 6 saat oda ısısında karıştırılır. Çöken disikloheksilüre (DCU) süzülür. Organik tabaka sodyum sülfat ile kurutulur ve vakumda kuruluğa kadar uçurulur. Bileşikler kloroform/metanol (9:1) karışımı kullanılarak yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Kolondan alınan maddenin eterdeki çözeltisine gaz hidroklorik asit ile doyurulmuş eter ilave edilerek çöktürülür. Tuzuna geçirilmiş madde tamamen temizleninceye kadar eter ile yıkanır.

Kolon Kromatografisi ile Saflaştırma

50 cm x 2 cm boyutlarındaki cam kolona, uygun miktarda Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) (230-400 mesh ASTM) (Merck) hareketli faz (kloroform:metanol 90:10) içinde süspand edilerek doldurulur. Madde karışımı uygun miktarda hareketli faz içinde çözülerek kolona tatbik edilir. Kolondan alınan hareketli faz (effluent) fraksiyonlar halinde toplanır ve her bir fraksiyon ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek aynı olanlar birleştirilir; takiben çözücü vakumda uçurulur.

3.1.4. Analitik Yöntemler

Erime Derecesi Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri “Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus” erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal

Çalışmalarımızda Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır. Çözücü sistemleri ve belirteçlerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler Merck firmasının ürünüdür.

Yöntem

Çözücü sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıda belirtilen çözücü sistemleri kullanılmıştır.

S-1: Benzen– Metanol (90:10)

S-2: Etil asetat – Metanol (80:20)

S-3: Kloroform – Metanol (90:10)

Sürüklenme şartları: Çözücü sistemleri konulmuş kromatografi küvetleri 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek küvetlerin çözücü buharı ile doyunluğu sağlanmıştır. Alüminyum plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş, R_f değerleri oda sıcaklığında 10 cm’lik sürüklenme sağlandıktan sonra tayin edilmiştir.

Lekelerin belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığı (254 nm) ve aşağıdaki belirteçler kullanılmıştır.

İyot Buharı (195)

İyot buharları ile doyurulmuş kapalı bir küvet içerisine yerleştirilen plakların iyot buharı ile teması sağlanmıştır.

Dragendorff Belirteci (196)

Çözelti I: 0.86 g Bizmut bazik nitratin 10 ml asetik asit ve 40 ml su karışımındaki çözeltisi

Çözelti II: 8 g Potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi

Stok çözelti: Çözelti I ve II'nin eşit hacimdeki karışımı

Püskürtme çözeltisi: 1 ml stok çözelti, 2 ml asetik asit ve 10 ml su eklenip hemen püskürtülür.

Potasyum ferrisiyanür-Ferri klorür Belirteci (196, 197)

Çözelti I: Potasyum ferrisiyanürün sudaki % 1'lik çözeltisi

Çözelti II: Ferri klorürün sudaki % 2'lik çözeltisi

Püskürtme çözeltisi: Çözelti I ve II kullanılmadan önce eşit hacimde karıştırılarak püskürtülür.

3.1.5. Spektrometrik Kontroller

UV Spektrumları

Sentezi yapılan bileşiklerin UV spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, Kütle Spektrometre cihazında, "Waters Alliance 2996 Photodiode Array Detector" (DAD) kullanılarak 200-400 nm dalga boyları arası taranarak alınmıştır.

IR Spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, Perkin Elmer FT-IR System, Spectrum BX spektrofotometresinde "Azaltılmış Toplam Yansıma" (Attenuated

Total Reflectance) aparatı kullanılarak alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

¹H-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda, kloroform-d ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, Merck) veya dimetilsülfoksit-d₆ (DMSO-d_6 , Merck) içerisindeki yaklaşık % 10'luk çözeltileriyle Varian Mercury 400, 400 MHz Digital FT-NMR spektrofotometre cihazı ile alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

¹³C-NMR Spektrumları

Bileşik 2 ve 19'un ¹³C-NMR spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda, dimetilsülfoksit-d₆ (Merck) içindeki yaklaşık % 10'luk çözeltileriyle Varian Mercury 400, 400 MHz Digital FT-NMR spektrofotometre cihazı ile alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon (ESI+) yöntemi ile Micromass ZQ LC-MS Spectrometer cihazı ve Mass Lynx 4.1 yazılımı kullanılarak alınmıştır.

Bileşi 2'nin, LC-MS spektrumu Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Waters Alliance and Micromass ZQ kütle spektrometresinde ESI+ yöntemi ile alınmıştır.

Eleman Analizleri

Bileşiklerin C, H ve N elementlerinin analizleri, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Leco CHNS-932 elementel analiz cihazı ile yapılmıştır.

3.2. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

Sentezini yaptığımız bileşiklerin antikonvülsan aktivite çalışmaları, Deney Hayvanları Etik Kurul kararı (23.02.2010 tarih ve 2010/13-7 numaralı) doğrultusunda (Ek 1) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda tayin edilmiştir.

3.2.1. Antikonvülsan Aktivite Taraması

Sentezi yapılan bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerinin incelenmesinde, 1975 yılında National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) tarafından geliştirilen, Antiepileptic Drug Development (ADD) programı Tarama I testleri uygulanmıştır.

Antiepileptik potansiyele sahip tüm bileşiklere uygulanan Tarama I testlerinde, maksimal elektroşok (MES), subkütan metrazol (scMet) ve rotarod nörotoksisite testleri kullanılmaktadır. Tarama I testleri, farelerde geniş bir doz aralığında (30, 100, 300 mg/kg) antikonvülsan aktivitenin taranmasını ve bu sayede antikonvülsan aktiviteye sahip olmayan bileşikler için, zaman ve maliyet kaybını önleyerek, antikonvülsan aktiviteye sahip bileşiklerin seçilmesine imkan tanımaktadır. Minimal nörolojik bozukluğun tespiti için de rotarod nörotoksisite testi yapılır.

Test sonucunda 30, 100 ve 300 mg/kg dozlarda MES ve/veya scMet testinde aktif, rotarod nörotoksisite testinde olumlu bulunan bileşikler daha ileri farmakolojik çalışmalar yapılmak üzere Tarama II'ye alınmaktadır (198-200).

Çalışmamızda sentezi yapılan bileşiklere, bu program çerçevesinde, Tarama I testleri olan MES, scMet ve rotarod nörotoksisite testi uygulanmıştır.

Materyal

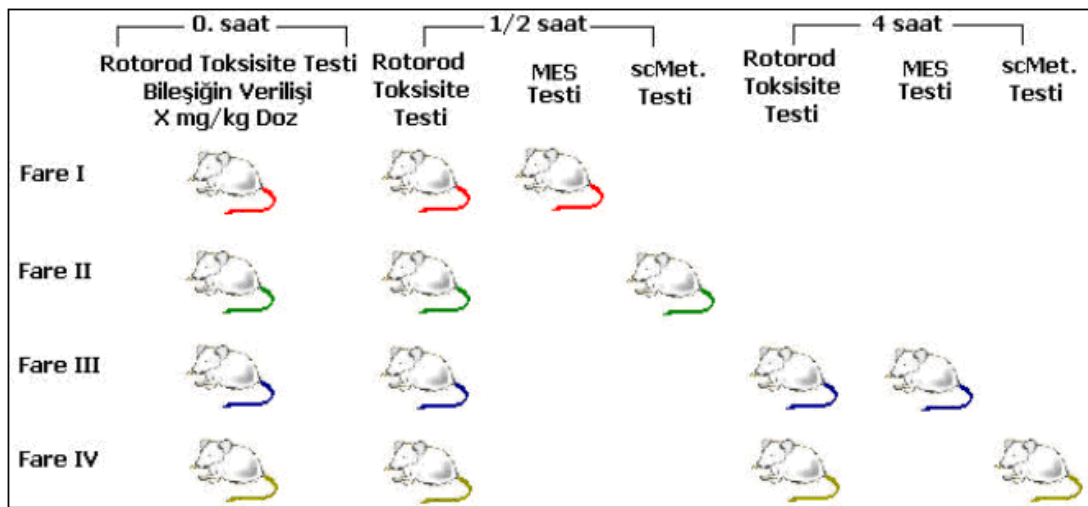
Antikonvülsan aktivitenin tayininde Stimülatör (Grass S88, Astro-Med. Inc. Grass Instrument Division, W. Warwick, RI, USA), constant current unit (Grass CCU1A, Grass Medical Instrument, Quincy, Mass., USA), korneal elektrot, rotarot, PEG (polietilen glikol) 400 (J.B. Baker), metrazol (Aldrich) ve Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilen 20 ± 2 g ağırlığında erkek fareler (Wister albino) toplamda 360 adet kullanılmıştır.

Yöntem

Tarama I testinde 30, 100 ve 300 mg bileşik tartılır; üzerine 1 ml PEG 400 ilave edilir. Böylece bileşiklerin PEG 400'deki % 0.3, 1 ve 3'lük (a/h) homojen süspansiyonları hazırlanmış olur. Bu süspansiyonlardan 30, 100 ve 300 mg/kg'lık dozlarla karşılık gelen miktarlar i.p. yolla farelere verilir (199, 200).

Bir bileşik için her doz seviyesinde dört fare olmak üzere toplam oniki fare kullanılmıştır. Kullanılan dört farenin ikisine 0.5 saat, diğer ikisine ise 4 saat sonunda MES ve scMet ile indüklenmiş nöbet testleri uygulanmıştır.

Her doz için MES ve scMet ile indüklenmiş nöbet testleri uygulanan dört farenin hepsi 0.5 saat, ikisi de 4 saat sonunda rotarod toksisite testine tabi tutulmuştur (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Tarama I testlerinde her doz için uygulanan yol

Maksimal Elektroşok (MES) Nöbet Testi

Farelerin her iki gözüne % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisinin damlatılmasından sonra, korneal elektrot ile 0.2 saniye süreyle 60 Hz frekansta ve 50 mA'lık alternatif akım uygulanmıştır (199, 201). Farelerde toplam 22 saniye kadar süren tipik nöbetler maksimal nöbetlerdir. Fareler akım verilmesini takiben arka bacakların vücut düzlemiyle yaptığı açının 90°'yi geçmemesi nöbetten korunma olarak kabul edilmiştir (202).

Subkütan Metrazol (scMet) ile İndüklenmiş Nöbet Testi

Farelere bileşiklerin 30, 100 ve 300 mg/kg'lık dozlarda i.p. olarak uygulanmasını takiben, test edilen hayvanlarda en az 5 sn süren klonik konvulsiyonların oluşmasına neden olan metrazol % 0.5'lik çözelti halinde 30 dakika ve 4 saat sonra subkütan olarak farelerin orta karın bölgesine enjeksiyonla verilmiştir. Metrazol enjeksiyonunu takiben 30 dakika süreyle fareler izlenmiştir. Bu süre içinde 5 sn'den uzun süren klonik kasılmaların gözlenmemesi, bileşiğin metrazolün nöbet eşik etkisinden koruduğunu göstermiştir (202).

Rotarod Nörotoksisite Testi

Rotarod testi farelerde bileşiğin indüklediği minimal nörolojik bozukluğun tespiti için yapılmıştır. Bu testte 2.54 cm çapında ve 6 devir/dakika hızla dönen tahta bir disk kullanılmıştır. Madde uygulanmamış fareler bu dönen diske yerleştirildiklerinde uzun süre dengelerini kaybetmeden yürürler. Nörolojik bozukluk hayvanın bu disk üzerinde dengesini bir dakika kadar koruma yeteneğinden yoksun oluşu ile belirlenmiştir (199).

Nörotoksisite testi her fareye nöbet testi uygulamasından hemen önce yapılmıştır.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Test edilen bileşiklerin antikonvülsan etkileri, MES Nöbet Testi, scMet Nöbet Testi ve Nörotoksisite (Rotarod Test) sonuçları; 0/1 (ilgili doz seviyesinde etkili değil) ve 1/1 (ilgili doz seviyesinde etkili) olarak ifade edilir.

3.2.2. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Materyal

Mikrotitrasyon plağı, Mc Farland 0.5 çözeltilisi, DMSO (dimetilsülfoksit) (Merck), siprofloksasin (M. Nevzat), flukonazol (Pfizer Inc.), Mueller-Hinton broth (BBL Microbiology Systems), RPMI-1640 besiyeri (ICN-Flow), MOPS [3-(N-morfolino)propanosülfonik asit] tamponu (ICN-Flow), Mueller-Hinton agar (BBL Microbiology Systems) ve Saboraud dekstroz agar (Merck) kullanılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 gibi Gram (+) ve *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 gibi Gram (-) bakterilere, *Candida albicans* ATCC 90018, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 22019 gibi maya benzeri funguslara karşı, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir.

Yöntem

Sentezi yapılan bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin incelenmesinde "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS) tarafından önerilen mikrodilüsyon yöntemi kullanılmış ve bileşiklerin MİK değerleri tayin edilmiştir (203, 204).

Antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılacak bütün bileşiklerin stok çözeltileri DMSO içinde hazırlanmıştır. Bunun için bileşikler çözecek minimum miktarda DMSO kullanılmış, geri kalan hacim uygun besiyerleri ile tamamlanmıştır. Antibakteriyel ve antifungal standart olarak kullanılan siprofloksasin ve flukonazolun steril distile suda stok çözeltileri hazırlanmıştır. Test edilen diğer bileşiklerin daha düşük konsantrasyonundaki dilüsyonları için Mueller-Hinton broth (MHB), *Candida* suşları için ise L-glutamin içeren sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 besiyerinde, son konsantrasyonların 4 katı olacak şekilde yapılmıştır. Tampon çözeltili olarak MOPS tampon kullanılarak, RPMI-1640 besiyeri pH 7'ye ayarlanmıştır.

Standart Suşların Ayarlanması

Bakteri suşları Mueller-Hinton agarda (MHA) 35 °C'de 24 saat inkübe edildikten sonra 4-5 ml steril serum fizyolojik içinde 0.5 Mc Farland çözeltisine eşdeğer bulanıklığa ayarlanmıştır (1.5×10^8 cfu/ml). Buradan son bakteri konsantrasyonu 5×10^5 cfu/ml olacak şekilde steril serum fizyolojik çözeltisi kullanılarak dilüe edilmiştir. *Candida* suşları ise Saboraud dekstroz agarda 35 °C'de 24 saat inkübe edilmiş, 4-5 koloniden örnek alınarak steril serum fizyolojik ile yine 0.5 Mc Farland çözeltisinin bulanıklığı ayarlanmıştır. Daha sonra RPMI-1640 besiyerinde son inokulum konsantrasyonu $0.5-2.5 \times 10^3$ cfu/ml olacak şekilde ileri dilüsyonları yapılmıştır.

Mikrodilüsyon Yöntemi

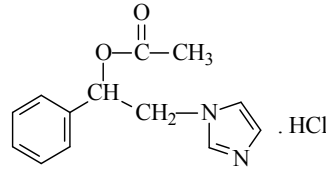
Çalışmada 96 kuyu içeren U tabanlı steril mikrotitrasyon plaklar kullanılmıştır. Antibakteriyel aktivite çalışmalarında steril pastör pipeti ile her sıranın ilk 11 çukuruna 50'şer mikrolitre MHB, antifungal aktivite çalışmalarında ise RPMI-1640 besiyeri eklenmiştir. Her plağın iki çukuru sadece besiyeri kontrolü üreme (besiyeri ve mikroorganizma) kontrolünü içerecek şekilde hazırlanmıştır. Her sıranın ilk çukurlarına, daha önce belli konsantrasyonda hazırlanmış olan bakteriler için siprofloksasin ve *Candida* suşları için flukonazol stok çözeltilerinden 50'şer mikrolitre konulmuştur ($64-0.00625$ µg/ml). Diğer çukurlara ise ilaç çözeltileri, sekiz kanallı mikropipet ile ikişer kat artan dilüsyonlarda konulmuştur ($512-0.00625$ µg/ml). İlaç dilüsyonları içeren bütün çukurlara ve üreme kontrolü çukuruna 50'şer mikrolitre daha önce hazırlanmış olan bakteri ve mantar süspansiyonu içeren tüplerden damlatılmıştır. Mikroplaklar hafifçe çalkalanarak karışmaları sağlandıktan sonra, bakteriler için 35 °C'de 24 saat, *Candida* suşları için ise 35 °C'de 48 saat inkübe edilmiştir.

Sonuçların değerlendirilmesinde bakteriler için, plaklar çalkalandıktan sonra gözle görülür bulanıklığın olmadığı en son çukurdaki dilüsyon, o bileşiğin MİK değeri olarak belirlenmiştir. Flukonazol için ise üreme kontrolünün bulanıklığı ile karşılaştırma yapılarak, bu bulanıklığın % 80'inden az veya buna eşit bulanıklık gösteren ilk konsantrasyon MİK değeri olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil asetat hidroklorür (Bileşik 1)



0.601 g (0.01 mol) asetik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.2764 g (% 10.38).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 175-6 °C. Etil asetat, eter, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; benzende sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.29, 0.40 ve 0.63'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem rengi verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 207.96 nm'dir.

IR spektrumunda; 3294 (N^+ -H gerilim), 3087 (C-H gerilim, aromatik), 2686 (C-H gerilim, alifatik), 1729 (C=O gerilim, ester), 749 ve 701 cm^{-1} 'de (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

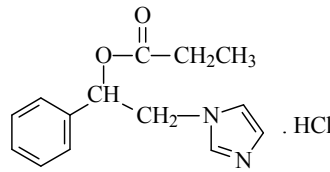
1H -NMR spektrumunda ($CHCl_3$ -d, 400 MHz); δ 2.11 (3H, s, $-CH_3$), 4.63-4.68 (1H, dd, $-CH_2-N$ H_A , J_{AB} : 14.4 Hz, J_{AX} : 7.6 Hz), 4.79-4.84 (1H, dd, $-CH_2-N$ H_B , J_{AB} : 14.4 Hz, J_{BX} : 3.6 Hz), 6.18-6.20 (1H, dd, $-CH-O$ H_X , J_{AX} : 7.2 Hz, J_{BX} : 4 Hz), 7.07 (1H, s, imidazol H_4), 7.28 (1H, s, imidazol H_5), 7.35 (5H, s, fenil protonları), 9.53 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 254 (M+Na+H), 253 (M+Na, temel pik, % 100), 231, 171, 163'de pikler görülür.

Analiz: C₁₃H₁₄N₂O₂.HCl. 0.2 H₂O için M.A. 270.62

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	57.76	5.74	10.36
Bulunan:	58.10	5.95	10.46

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil propiyonat hidroklorür (Bileşik 2)



0.741 g (0.01 mol) propiyonik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.690 g (% 24.61).

Açık krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 121-2 °C. Etil asetat, eter, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; benzende sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde *R_f* değerleri sırasıyla 0.28, 0.41 ve 0.63'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 207.96'dır.

IR spektrumunda; 3148 (N⁺-H gerilim), 2994 (C-H gerilim, aromatik), 2700, 2603 (C-H gerilim, alifatik), 1735 (C=O gerilim, ester), 772 ve 723 cm⁻¹'de (monosüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CHCl₃-d, 400 MHz); δ 1.11 (3H, t, -CH₃), 2.37-2.43 (2H, q, -CH₂-CH₃), 4.64-4.68 (1H, dd, CH₂-N H_A, J_{AB}: 13.6 Hz, J_{AX}: 6.8 Hz), 4.77-

4.80 (1H, d, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.18 (1H, t, -CH-O), 7.03 (1H, s, imidazol H_4), 7.27 (1H, s, imidazol H_5), 7.31-7.36 (5H, m, fenil protonları), 9.45 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

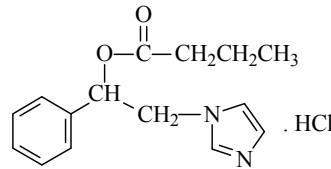
^{13}C -NMR spektrumunda ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 400 MHz); δ 9.12 (CH_3), 27.74 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 53.92 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 73.40 (CH-O), 119.59 (imidazol C-5), 121.45 (imidazol C-4), 126.16 (fenil C-2, C-4 ve C-6), 129.12 (fenil C-3), 129.24 (fenil C-5), 135.32 (imidazol C-2), 136.19 (fenil C-1) ve 172.78 ppm'de (ester C=O) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 245 (M+H , temel pik, %100), 205, 189, 177, 150, 142'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$. 0.17 H_2O için M.A. 285.25

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	59.26	6.16	9.87
Bulunan:	59.12	5.81	10.26

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil butirat hidroklorür (Bileşik 3)



0.881 g (0.01 mol) butirik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 1.0502 g (% 35.66).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 141-3 °C. Eter ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton, etil asetat, kloroform ve heksanda soğukta çözünür; benzende sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.29, 0.42 ve 0.63'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile

sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 207.96'dır.

IR spektrumunda; 3478 (N⁺-H gerilim), 3336, 3101 (C-H gerilim, aromatik), 2971, 2820 (C-H gerilim, alifatik), 1743 (C=O gerilim, ester), 754 ve 695 cm⁻¹'de (monosüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

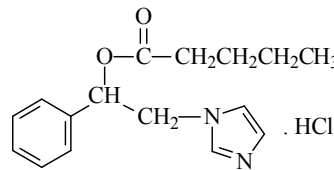
¹H-NMR spektrumunda (CHCl₃-d, 400 MHz); δ 0.88 (3H, t, -CH₃), 1.57-1.63 (2H, m, -CH₂-CH₃), 2.35 (2H, t, -CH₂-C=O), 4.62-4.67 (1H, dd, -CH₂-N H_A, J_{AB}: 14.4 Hz, J_{AX}: 7.6 Hz), 4.76-4.80 (1H, dd, -CH₂-N H_B, J_{AB}: 14.4 Hz, J_{BX}: 4 Hz), 6.17-6.20 (1H, dd, -CH-O H_X, J_{AX}: 7.6 Hz, J_{BX}: 4 Hz), 7.10 (1H, s, imidazol H₄), 7.28 (1H, s, imidazol H₅), 7.34 (5H, s, fenil protonları), 9.40 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 282 (M+Na+H), 281 (M+Na, temel pik, %100), 259, 171'de pikler görülür.

Analiz: C₁₅H₁₈N₂O₂.HCl.0.8 H₂O için M.A. 309.19

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	58.27	6.72	9.06
Bulunan:	58.05	6.72	9.12

1-Fenil-2-(1H-imidazol-1-il)etil pentanoat hidroklorür (Bileşik 4)



1.021 g (0.01 mol) valerik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.4643 g (% 15.05).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 105-6 °C. Eter, petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton, etil asetat, kloroform ve hekzanda soğukta çözünür; benzende sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.26, 0.38 ve 0.64'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 207.96'dır.

IR spektrumunda; 3100 (N⁺-H gerilim), 2950 (C-H gerilim, aromatik), 2417 (C-H gerilim, alifatik), 1720 (C=O gerilim, ester), 723 ve 698 cm⁻¹'de (monosüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

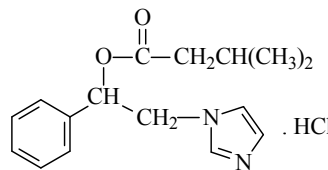
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400MHz); δ 0.79 (3H, t, -CH₃), 1.07-1.17 (2H, m, -CH₂-CH₃), 1.36-1.44 (2H, m, -CH₂-CH₂-CH₃), 2.32 (2H, t, -CH₂-C=O), 4.64 (2H, d, -CH₂-N), 6.14 (1H, t, -CH-O), 7.34-7.40 (5H, m, fenil protonları), 7.66 (1H, s, imidazol H₄), 7.77 (1H, s, imidazol H₅), 9.19 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 296 (M+Na+H), 295 (M+Na, temel pik, %100), 273, 205, 171, 151, 84'de pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₂₀N₂O₂.HCl.0.2 H₂O için M.A.312.40

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	61.51	6.90	8.97
Bulunan:	61.80	6.84	9.35

1-Fenil-2-(1H-imidazol-1-il)etil 3-metilbutanoat hidroklorür (Bileşik 5)



1.021 g (0.01 mol) izovalerik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.6123 g (% 19.85).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 99-100 °C. Eter, petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton, etil asetat, kloroform ve hekzanda soğukta çözünür; benzende sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.29, 0.48 ve 0.65'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferrü klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 207.96'dır.

IR spektrumunda; 3330 (N^+H gerilim), 3145, 3096 (C-H gerilim, aromatik), 2973, 2871 (C-H gerilim, alifatik), 1734 (C=O gerilim, ester), 758 ve 696 cm^{-1} 'de (monosüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

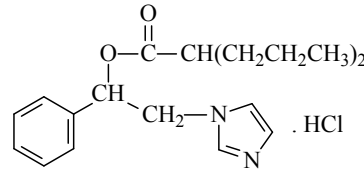
1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400MHz); δ 0.75 (6H, d, $-(CH_3)_2$), 1.85-1.92 (1H, m, $-CH-(CH_3)_2$), 2.21 (2H, d, $-CH_2-C=O$), 4.58-4.68 (2H, m, $-CH_2-N$), 6.11-6.14 (1H, dd, $-CH-O$ H_X , J_{AX} : 8 Hz, J_{BX} : 4.8 Hz), 7.35-7.40 (5H, m, fenil protonları), 7.65 (1H, s, imidazol H_4), 7.78 (1H, s, imidazol H_5), 9.16 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 296 ($M+Na+H$), 295 ($M+Na$, temel pik, %100), 273, 247, 205, 171, 84'de pikler görülür.

Analiz: $C_{16}H_{20}N_2O_2.HCl$ için M.A. 308.8

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	62.23	6.85	9.07
Bulunan:	62.23	6.79	9.19

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 2-propilpentanoat hidroklorür (Bileşik 6)



1.441 g (0.01 mol) valproik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 1.2691 g (% 36.21).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 97-9 °C. Eter ve heksanda çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetat, benzen ve petrol eterinde sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.28, 0.56 ve 0.64'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 207.96'dır..

IR spektrumunda; 3146 (N^+ -H gerilim), 3097, 3039 (C-H gerilim, aromatik), 2957, 2870 (C-H gerilim, alifatik), 1716 (C=O gerilim, ester), 756 ve 696 cm^{-1} 'de (monosüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

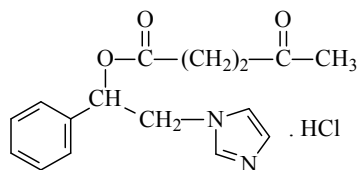
1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 0.75 (6H, t, $-CH_2-CH_3$), 0.84-1.00 (4H, m, $-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.28-1.42 (4H, m, $-CH_2-CH_2-CH_3$), 2.30-2.35 (1H, m, $-CH-C=O$), 4.56-4.61 (1H, dd, $-CH_2-N$ H_A , J_{AB} : 14 Hz, J_{AX} : 3.6 Hz), 4.67-4.73 (1H, dd, $-CH_2-N$ H_B , J_{AB} : 14.2 Hz, J_{BX} : 10.4 Hz), 6.13-6.16 (1H, dd, $-CH-O$ H_X , J_{AX} : 3.6 Hz, J_{BX} : 10.2 Hz), 7.43-7.44 (5H, m, fenil protonları), 7.72 (1H, t, imidazol H_4), 7.89 (1H, t, imidazol H_5), 9.23 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 338 ($M+Na+H$), 337 ($M+Na$, temel pik %100), 316 (M^++H), 315, 247, 229, 215, 171, 144, 98'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₂₆N₂O₂.HCl.0.25 H₂O için M.A. 355.38

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	64.21	7.80	7.88
Bulunan:	64.48	7.84	8.00

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 4-okso-pentanoat hidroklorür (Bileşik 7)



1.161 g (0.01 mol) levulinik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.653 g (% 20.25).

Açık sarı renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 147-8°C. Etil asetat, eter ve heksanda çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; benzen ve petrol eterinde sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde *R_f* değerleri sırasıyla 0.19, 0.38 ve 0.58'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 205.96'dır.

IR spektrumunda; 3159 (N⁺-H gerilim), 3097, 3028 (C-H gerilim, aromatik), 2671, 2609 (C-H gerilim, alifatik), 1722 (C=O gerilim, ester), 1711 (C=O, keton), 754 ve 704 cm⁻¹'de (monosüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CHCl₃-d, 400 MHz); δ 2.2 (3H, s, -CH₃), 2.50-2.55 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-CH₃, H_{A1}, J_{A1B1}: 16.8 Hz, J_{A1A2B2}: 4.4 Hz), 2.64-2.69 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-CH₃, H_{B1}, J_{A1B1}: 16.8 Hz, J_{B1A2B2}: 4.8 Hz), 2.72-2.79 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-CH₃, H_{A2}, J_{A2B2}: 18.8 Hz, J_{A2A1B1}: 4 Hz), 2.89-2.93 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-

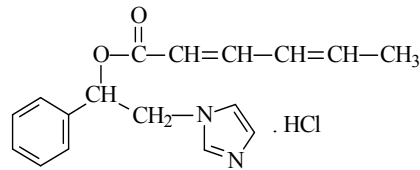
CH₃, H_{B2}, J_{A2B2}: 18.8 Hz, J_{B2A1B1}: 4.4 Hz), 4.53-4.58 (1H, dd, -CH₂-N H_A, J_{AB}: 14.8 Hz, J_{AX}: 5.2 Hz), 4.76-4.80 (1H, dd, -CH₂-N H_B, J_{AB}: 14.6 Hz, J_{BX}: 3.2 Hz), 6.20-6.23 (1H, dd, -CH-O H_X, J_{AX}: 5.4 Hz, J_{BX}: 3.2 Hz), 7.03 (1H, s, imidazol H₄), 7.22-7.37 (6H, m, imidazol H₅ ve fenil protonları), 9.06 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 310 (M+Na+H), 309 (M+Na, temel pik, % 100), 287, 171, 99'da pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₈N₂O₃.HCl için M.A. 322.79

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	59.54	5.93	8.68
Bulunan:	59.23	5.59	8.71

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil heksa-2,4-dienoat hidroklorür (Bileşik 8)



1.121 g (0.01 mol) sorbik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.7685 g (% 24.13).

Sarı renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 115-6 °C. Eter ve benzende çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetat, hekzan ve petrol eterinde sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde *R_f* değerleri sırasıyla 0.28, 0.41 ve 0.62'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 206.96 ve 261.96'dır.

IR spektrumunda; 3140 (N⁺-H gerilim), 3001 (C-H gerilim, aromatik), 2900 (C-H gerilim, alifatik), 1719 (C=O gerilim, ester), 758 ve 698 cm⁻¹'de (monosübstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

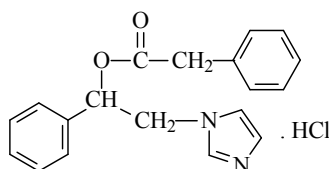
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 1.84 (3H, d, -CH=CH-CH₃), 4.68 (2H, d, -CH₂-N), 5.88 (1H, d, -CO-CH=CH-), 6.17 (1H, t, -CH-O), 6.30-6.32 (1H, m, -CH-CH=CH-CH₃), 7.26-7.32 (1H, m, -CH-CH=CH-CH₃), 7.36-7.42 (6H, m, -CO-CH=CH-CH- ve fenil protonları), 7.62 (1H, s, imidazol H₄), 7.73 (1H, s, imidazol H₅), 9.05 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 306 (M+Na+H), 305 (M+Na, temel pik %100), 284 (M⁺+H), 283, 215, 189, 171, 95'de pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₈N₂O₂.HCl.0.5 H₂O için M.A. 346.04

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	59.01	5.97	8.10
Bulunan:	59.41	6.06	8.27

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 2-fenilasetat hidroklorür (Bileşik 9)



1.362 g (0.01 mol) fenilasetik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 1.0045 g (% 29.34).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 170-1 °C. Etil asetat, eter, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde *R_f* değerleri sırasıyla 0.28, 0.41 ve 0.60'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile

sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 206.96'dır.

IR spektrumunda; 3132 (N⁺-H gerilim), 3095, 3037 (C-H gerilim, aromatik), 2907 (C-H gerilim, alifatik), 1718 (C=O gerilim, ester), 754 ve 698 cm⁻¹'de (monosübstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

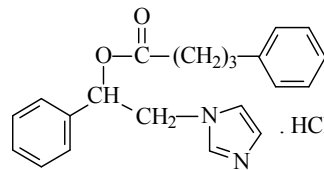
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 3.74 (2H, s, -CH₂-C₆H₅), 4.63 (2H, d, -CH₂-N), 6.14 (1H, t, -CH-O), 7.17-7.37 (11H, m, imidazol H₄ ve fenil protonları), 7.61 (1H, s, imidazol H₅), 9.05 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 330 (M+Na+H), 329 (M+Na, temel pik %100), 307, 182, 171, 151, 91'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₈N₂O₂.HCl için M.A. 342.82

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	66.57	5.59	8.17
Bulunan:	66.77	5.49	8.28

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 4-fenilbutanoat hidroklorür (Bileşik 10)



1.642 g (0.01 mol) 4-fenilbutanoik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.7514 g (% 20.28).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 119-20 °C. Eter ve heksanda çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetat, benzen ve petrol eterinde sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.23, 0.43 ve 0.77'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 209.96'dır.

IR spektrumunda; 3132 (N^+H gerilim), 3101, 3047 (C-H gerilim, aromatik), 2903 (C-H gerilim, alifatik), 1719 (C=O gerilim, ester), 765 ve 696 cm^{-1} 'de (monosüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

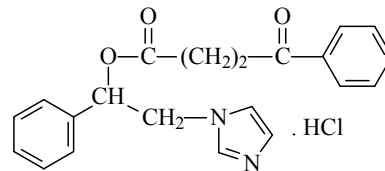
1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1.72-1.79 (2H, m, $-CH_2-CH_2-CH_2-$), 2.36 (2H, t, $-CH_2-CH_2-CH_2-C_6H_5$), 2.43-2.50 (2H, m, $-CH_2-C_6H_5$), 4.66 (2H, d, $-CH_2-N$), 6.17 (1H, t, $-CH-O$), 7.17-7.44 (10H, m, fenil protonları), 7.67 (1H, t, imidazol H_4), 7.76 (1H, t, imidazol H_5), 9.14 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 358 ($M+Na+H$), 357 ($M+Na$, temel pik %100), 336 (M^++H), 335,, 267, 230, 171, 147, 119, 102'de pikler görülür.

Analiz: $C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$ için M.A. 370.87

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	68.01	6.25	7.55
Bulunan:	67.89	6.16	7.70

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 4-okso-4-fenilbutanoat hidroklorür (Bileşik 11)



1.782 g (0.01 mol) 3-benzoilpropiyonik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 1.5851 g (% 41.24).

Açık sarı renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 155-6 °C. Etil asetat, eter, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.27, 0.41 ve 0.56'dır. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 202.96 ve 241.96'dır.

IR spektrumunda; 3096 (N⁺-H gerilim), 3018 (C-H gerilim, aromatik), 2912, (C-H gerilim, alifatik), 1733 (C=O gerilim, ester), 1672 (C=O gerilim, keton), 756 ve 695 cm⁻¹'de (monosüstitüe benzen deformasyonu) pikler görülür.

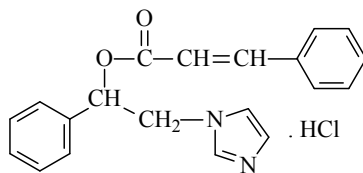
¹H-NMR spektrumunda (CHCl₃-d, 400 MHz); δ 2.69-2.76 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-C₆H₅, H_{A1}, J_{A1B1}: 17 Hz, J_{A1A2B2}: 1.2 Hz), 2.84-2.92 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-C₆H₅, H_{B1}, J_{A1B1}: 16.8 Hz, J_{B1A2B2}: 5.2 Hz), 3.27-3.34 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-C₆H₅, H_{A2}, J_{A2B2}: 18.6 Hz, J_{A2A1B1}: 1.2 Hz), 3.44-3.52 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-C₆H₅, H_{B2}, J_{A2B2}: 18.6 Hz, J_{B2A1B1}: 4.8 Hz), 4.54-4.59 (1H, dd, -CH₂-N H_A, J_{AB}: 14.4 Hz, J_{AX}: 5.6 Hz), 4.79-4.84 (1H, dd, -CH₂-N H_B, J_{AB}: 14.4 Hz, J_{BX}: 3.2 Hz), 6.25-6.27 (1H, dd, -CH-O H_X, J_{AX}: 5.4 Hz, J_{BX}: 3.2 Hz), 7.11 (1H, s, imidazol H₄), 7.23-7.99 (11H, m, imidazol H₅ ve fenil protonları), 9.10 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 372 (M+Na+H), 371 (M+Na, temel pik, % 100), 349, 171'de pikler görülür.

Analiz: C₂₁H₂₀N₂O₃.HCl için M.A. 384.86

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	65.54	5.50	7.28
Bulunan:	65.37	5.37	7.36

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil sennamat hidroklorür (Bileşik 12)



1.482 g (0.01 mol) sennamik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 1.142 g (% 32.22).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 128-9 °C. Eter, benzen ve heksanda çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetat ve petrol eterinde sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.24, 0.47 ve 0.71'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 208.96 ve 279.96'dır.

IR spektrumunda; 3145 (N^+ -H gerilim), 3094 (C-H gerilim, aromatik), 2830 (C-H gerilim, alifatik), 1717 (C=O gerilim, ester), 766 ve 696 cm^{-1} 'de (monosubstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

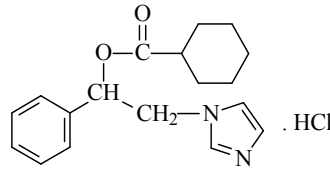
1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 4.73 (2H, d, $-CH_2-N$), 6.24 (1H, t, $-CH-O$), 6.68 (1H, d, $-CH=CH-C_6H_5$), 7.43-7.75 (12H, m, imidazol H_4 , imidazol H_5 ve fenil protonları), 7.79 (1H, d, $-CH=CH-C_6H_5$), 9.08 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 342 ($M+Na+H$), 341 ($M+Na$, temel pik %100), 320 (M^++H), 319, 251, 229, 171, 131, 102'de pikler görülür.

Analiz: C₂₀H₁₈N₂O₂.HCl.H₂O için M.A. 372.85

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	64.43	5.68	7.51
Bulunan:	64.81	5.91	7.54

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil sikloheksankarboksilat hidroklorür (Bileşik 13)



1.282 g (0.01 mol) sikloheksankarboksilik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 1.3648 g (% 40.81).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 120-1 °C. Eter, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetat ve benzende sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.26, 0.42 ve 0.69'dur. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{max} 207.96'dır.

IR spektrumunda; 3317 (N⁺-H gerilim), 3024 (C-H gerilim, aromatik), 2930, 2853 (C-H gerilim, alifatik), 1719 (C=O gerilim, ester), 766 ve 701 cm⁻¹'de (monosüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 1.02-1.29 (6H, m, sikloheksan H₃, H₄, H₅), 1.58-1.73 (4H, m, sikloheksan H₂, H₆), 2.36-2.37 (1H, m, sikloheksan H₁), 4.64 (2H, d, -CH₂-N), 6.14 (1H, t, -CH-O), 7.37-7.43 (5H, m, fenil

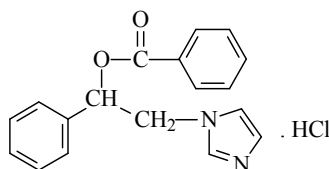
protonları), 7.68 (1H, t, imidazol H₄), 7.79 (1H, t, imidazol H₅), 9.16 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 322 (M+Na+H), 321 (M+Na, temel pik %100), 299, 231, 189, 171, 119, 110'da pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₂₂N₂O₂.HCl.0.2 H₂O için M.A. 339.34

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	63.88	6.97	8.28
Bulunan:	63.96	6.92	8.49

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil benzoat hidroklorür (Bileşik 14)



1.221 g (0.01 mol) benzoik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 1.4043 g (% 42.76).

Açık sarı renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 157-8 °C. Etil asetat, eter, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde *R_f* değerleri sırasıyla 0.25, 0.35 ve 0.59'dur. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 201.96 ve 229.96'dır.

IR spektrumunda; 3636 (N⁺-H gerilim), 3064 (C-H gerilim, aromatik), 2994 (C-H gerilim, alifatik), 1704 (C=O gerilim, ester), 762 ve 701 cm⁻¹'de (monosüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

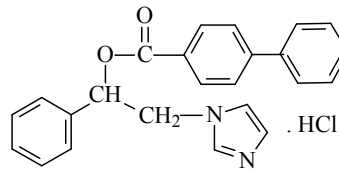
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 4.62-4.70 (1H, dd, $-\text{CH}_2\text{-N}$ H_A , J_{AB} : 14.2 Hz, J_{AX} : 3.6 Hz), 4.74-4.80 (1H, dd, $-\text{CH}_2\text{-N}$ H_B , J_{AB} : 14.4 Hz, J_{BX} : 8.4 Hz), 6.31-6.34 (1H, dd, $-\text{CH-O}$ H_X , J_{AX} : 3.6 Hz, J_{BX} : 8.8 Hz), 7.35-7.72 (11H, m, imidazol H_4 , imidazol H_5 ve fenil protonları), 8.06 (1H, d, $-\text{CO-C}_6\text{H}_5$ H_4), 8.69 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 316 (M+Na+H), 315 (M+Na, temel pik, % 100), 309, 293, 225'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{HCl} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ için M.A. 319.57

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	67.65	5.52	8.77
Bulunan:	67.57	5.46	8.84

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 4-bifenilkarboksilat hidroklorür (Bileşik 15)



1.982 g (0.01 mol) 4-bifenilkarboksilik asit ve 1.882 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 1.7874 g (% 44.20).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 181-2 °C. Etil asetat, eter, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.30, 0.41 ve 0.65'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{max} 205.96 ve 278.96'dır.

IR spektrumunda; 3200 (N⁺-H gerilim), 3036 (C-H gerilim, aromatik), 2961 (C-H gerilim, alifatik), 1700 (C=O gerilim, ester), 1268, 1162, 1111, 1087 (C-O gerilim), 845 (1,4-disübstitüe benzen deformasyon), 741 ve 697 cm⁻¹'de (monosübstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

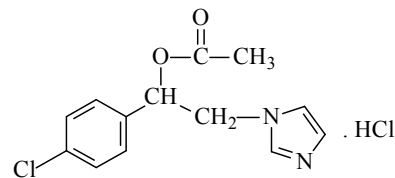
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 4.74-4.79 (1H, dd, -CH₂-N H_A, J_{AB}: 14.6 Hz, J_{AX}: 3.6 Hz), 4.83-4.89 (1H, dd, -CH₂-N H_B, J_{AB}: 14.4 Hz, J_{BX}: 8.8 Hz), 6.37-6.40 (1H, dd, -CH-O H_X, J_{AX}: 3.6 Hz, J_{BX}: 9 Hz), 7.40-8.14 (16H, m, imidazol H₄, imidazol H₅ ve fenil protonları), 9.12 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 392 (M+Na+H), 391 (M+Na, temel pik %100), 370 (M⁺+H), 369, 301, 247, 181, 171, 151'de pikler görülür.

Analiz: C₂₄H₂₀N₂O₂.HCl.0.67 H₂O için M.A. 416.90

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	69.14	5.40	6.72
Bulunan:	69.03	5.52	6.66

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil asetat hidroklorür (Bileşik 16)



0.450 g (0.0075 mol) asetik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.2341 g (% 10.36).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 198-9 °C. Eter ve heksanda çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetat, benzen ve petrol eterinde sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde *R_f* değerleri sırasıyla 0.21, 0.34 ve 0.58'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde

mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 200.96 ve 220.96'dır.

IR spektrumunda; 3131 (N^+ -H gerilim), 3096 (C-H gerilim, aromatik), 2901 (C-H gerilim, alifatik), 1733 (C=O gerilim, ester), 817 (1,4-disübstitüe benzen deformasyon) ve 747 cm^{-1} 'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

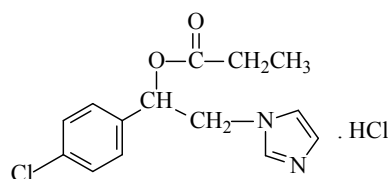
1H -NMR spektrumunda ($CHCl_3$ -d, 400 MHz); δ 2.11 (3H, s, $-CH_3$), 4.60-4.66 (1H, dd, $-CH_2$ -N H_A , J_{AB} : 14.6 Hz, J_{AX} : 7.6 Hz), 4.80-4.84 (1H, dd, $-CH_2$ -N H_B , J_{AB} : 14.4 Hz, J_{BX} : 4 Hz), 6.15-6.18 (1H, dd, $-CH$ -O H_X , J_{AX} : 7.8 Hz, J_{BX} : 3.6 Hz), 7.05 (1H, s, imidazol H_4), 7.26 (1H, s, imidazol H_5), 7.34 (4H, d, fenil protonları), 9.67 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 289 ($M+Na+2$), 287 ($M+Na$, temel pik, % 100), 265, 265, 253, 206, 196, 151'de pikler görülür.

Analiz: $C_{13}H_{13}ClN_2O_2 \cdot HCl$ için M.A. 301.17

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	51.84	4.69	9.30
Bulunan:	52.16	4.85	9.39

1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etil propiyonat hidroklorür (Bileşik 17)



0.556 g (0.0075 mol) propiyonik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.7361 g (% 31.14).

Açık krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 161-3 °C. Etil asetat, eter, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.2, 0.35 ve 0.57'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 201.96 ve 220.96'dır.

IR spektrumunda; 3147 (N^+ -H gerilim), 3099 (C-H gerilim, aromatik), 2990 (C-H gerilim, alifatik), 1741 (C=O gerilim, ester), 842 (1,4-disüstitüe benzen deformasyon) ve 751 cm^{-1} 'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

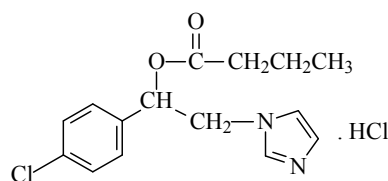
1H -NMR spektrumunda ($CHCl_3$ -d, 400 MHz); δ 1.09 (3H, t, $-CH_3$), 2.35-2.41 (2H, q, $-CH_2-CH_3$), 4.63-4.69 (1H, dd, $-CH_2-N$ H_A , J_{AB} : 14.4 Hz, J_{AX} : 8.4 Hz), 4.83-4.88 (1H, dd, $-CH_2-N$ H_B , J_{AB} : 14.4 Hz, J_{BX} : 3.6 Hz), 6.18-6.21 (1H, dd, $-CH-O$ H_X , J_{AX} : 7.8 Hz, J_{BX} : 3.6 Hz), 7.12 (1H, s, imidazol H_4), 7.27 (1H, s, imidazol H_5), 7.32-7.38 (4H, m, fenil protonları), 9.76 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 303 ($M+Na+2$), 301 ($M+Na$, temel pik, % 100), 279, 267, 211, 204, 151'de pikler görülür.

Analiz: $C_{14}H_{15}ClN_2O_2.HCl$ için M.A. 315.2

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	53.35	5.12	8.89
Bulunan:	53.27	5.34	8.92

1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etil butirat hidroklorür (Bileşik 18)



0.661 g (0.0075 mol) butirik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.508 g (% 20.57).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 98-9 °C. Eter, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetatta sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.23, 0.37 ve 0.57'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 200.96 ve 220.96'dır.

IR spektrumunda; 3309 (N^+ -H gerilim), 3094 (C-H gerilim, aromatik), 2963 (C-H gerilim, alifatik), 1746 (C=O gerilim, ester), 812 (1,4-disübstitüe benzen deformasyon) ve 750 cm^{-1} 'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

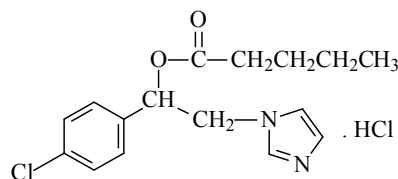
1H -NMR spektrumunda ($CHCl_3$ -d, 400 MHz); δ 0.88 (3H, t, $-CH_3$), 1.57-1.63 (2H, m, $-CH_2-CH_3$), 2.34 (2H, t, $-CH_2-C=O$), 4.61-4.67 (1H, dd, $-CH_2-N H_A$, J_{AB} : 14.4 Hz, J_{AX} : 8 Hz), 4.79-4.83 (1H, dd, $-CH_2-N H_B$, J_{AB} : 14.4 Hz, J_{BX} : 3.2 Hz), 6.16-6.19 (1H, dd, $-CH-O H_X$, J_{AX} : 8 Hz, J_{BX} : 3.6 Hz), 7.08 (1H, s, imidazol H_4), 7.26 (1H, s, imidazol H_5), 7.35 (4H, d, fenil protonları), 9.64 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 317 (M+Na+2), 315 (M+Na, temel pik, % 100), 293, 281, 225, 205'de pikler görülür.

Analiz: $C_{15}H_{17}ClN_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ için M.A. 347.24

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	51.88	5.81	8.07
Bulunan:	51.69	5.70	8.20

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil pentanoat hidroklorür (Bileşik 19)



0.766 g (0.0075 mol) valerik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.6155 g (% 23.91).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 109-10 °C. Eter, etil asetat, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.23, 0.41 ve 0.58'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 202.96 ve 220.96'dır.

IR spektrumunda; 3144 (N^+H gerilim), 3096 (C-H gerilim, aromatik), 2960, 2872 (C-H gerilim, alifatik), 1741 (C=O gerilim, ester), 814 (1,4-disüstitüe benzen deformasyon) ve 748 cm^{-1} 'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CHCl_3$ -d, 400 MHz); δ 0.88 (3H, t, $-CH_3$), 1.24-1.29 (2H, m, $-CH_2-CH_3$), 1.50-1.56 (2H, m, $-CH_2-CH_2-CH_3$), 2.35 (2H, t, $-CH_2-C=O$), 4.62-4.68 (1H, dd, $-CH_2-N H_A$, J_{AB} : 14.2 Hz, J_{AX} : 8.4 Hz), 4.82-4.86 (1H, dd, $-CH_2-N H_B$, J_{AB} : 14.6 Hz, J_{BX} : 3.6 Hz), 6.17-6.20 (1H, dd, CH-O H_X , J_{AX} : 8.2 Hz, J_{BX} : 3.6 Hz), 7.12 (1H, s, imidazol H_4), 7.27 (1H, s, imidazol H_5), 7.34 (4H, d, fenil protonları), 9.72 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

^{13}C -NMR spektrumunda ($CHCl_3$ -d, 400 MHz); δ 13.85 (CH_3), 22.31 (CH_2-CH_3), 26.91 ($CH_2-CH_2-CH_3$), 34.01 (CO- CH_2-CH_2), 53.58 (CH_2-N), 72.96 (CH-O), 119.90 (imidazol C-5), 121.59 (imidazol C-4), 127.97 (fenil C-2, C-6), 129.54 (fenil

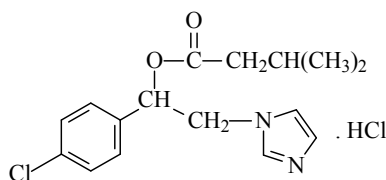
C-3 ve C-5), 134.16 (fenil C-1), 135.39 (fenil C-4), 136.61 (imidazol C-2) ve 172.29 ppm'de (ester C=O) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 331 (M+Na+2), 329 (M+Na, temel pik, % 100), 307, 295, 205, 84'de pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₉ClN₂O₂.HCl için M.A. 343.25

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	55.99	5.87	8.16
Bulunan:	55.92	5.77	8.28

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 3-metilbutanoat hidroklorür (Bileşik 20)



0.766 g (0.0075 mol) izovalerik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.7999 g (% 31.07).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 148-9 °C. Eter, etil asetat, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.22, 0.38 ve 0.59'dur. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{max} 202.96 ve 220.96'dır.

IR spektrumunda; 3143 (N⁺-H gerilim), 3097 (C-H gerilim, aromatik), 3000, 2960 (C-H gerilim, alifatik), 1733 (C=O gerilim, ester), 1297, 1180, 1162, 1116,

1088 (C-O gerilim), 865 (1,4-disübstitüe benzen deformasyon) ve 748 cm^{-1} 'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

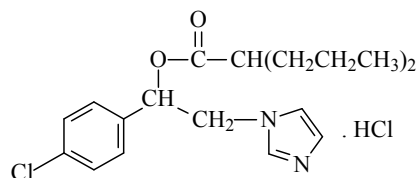
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 400MHz); δ 0.87 (6H, d, $-(\text{CH}_3)_2$), 2.01-2.05 (1H, m, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 2.22 (2H, d, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 4.63-4.68 (1H, dd, $-\text{CH}_2-\text{N H}_A$, J_{AB} : 14.4 Hz, J_{AX} : 8.4 Hz), 4.79-4.83 (1H, dd, $-\text{CH}_2-\text{N H}_B$, J_{AB} : 14.6 Hz, J_{BX} : 4 Hz), 6.16-6.19 (1H, dd, $-\text{CH}-\text{O H}_X$, J_{AX} : 8.2 Hz, J_{BX} : 4 Hz), 7.09 (1H, s, imidazol H_4), 7.26 (1H, s, imidazol H_5), 7.35 (4H, d, fenil protonları), 9.68 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 331 ($\text{M}+\text{Na}+2$), 329 ($\text{M}+\text{Na}$, temel pik, % 100), 309 (M^++2), 307, 295, 273, 239, 205, 182, 155, 102, 84'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$ için M.A. 343.25

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	55.99	5.87	8.16
Bulunan:	55.83	5.66	8.27

1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etil 2-propilpentanoat hidroklorür (Bileşik 21)



1.081 g (0.0075 mol) valproik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.7294 g (% 25.24).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 99-100 °C. Eter, benzen ve heksanda çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetat ve petrol eterinde sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.19, 0.57 ve 0.57'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde

mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 203.96'dır.

IR spektrumunda; 3136 (N⁺-H gerilim), 3097, 3039 (C-H gerilim, aromatik), 2933 (C-H gerilim, alifatik), 1716 (C=O gerilim, ester), 847 (1,4-disübstitüe benzen deformasyon) ve 748 cm⁻¹'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

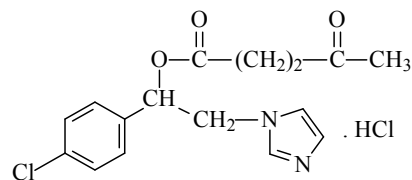
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 0.75 (6H, t, -CH₂-CH₃), 0.96-1.17 (4H, m, -CH₂-CH₂-CH₃), 1.23-1.64 (4H, m, -CH₂-CH₂-CH₃), 1.82-2.50 (1H, m, -CH-C=O), 4.60-4.63 (2H, m, -CH₂-N), 6.13-6.17 (1H, dd, -CH-O H_X J_{AX}: 9.6 Hz, J_{BX}: 3.2 Hz), 6.88-7.54 (4H, m, fenil protonları), 7.74 (1H, t, imidazol H₄), 7.89 (1H, t, imidazol H₅), 9.27 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 372 (M+Na+2), 371 (M+Na), 349, 315, 279, 263, 247 (temel pik, % 100), 205, 177, 121, 102'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₂₅ClN₂O₂ için M.A. 385.33

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	65.41	7.22	8.03
Bulunan:	65.13	7.62	8.29

1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etil 4-oksopentanoat hidroklorür (Bileşik 22)



0.871 g (0.0075 mol) levulinik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.6833 g (% 25.50).

Açık sarı renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 143-4°C. Eter, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetatı sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.19, 0.38 ve 0.49'dur. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 200.96 ve 220.96'dır.

IR spektrumunda; 3100 (N⁺-H gerilim), 3024 (C-H gerilim, aromatik), 2900 (C-H gerilim, alifatik), 1725 (C=O gerilim, ester), 826 (1,4-disüstitüe benzen deformasyon) ve 754 cm⁻¹'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

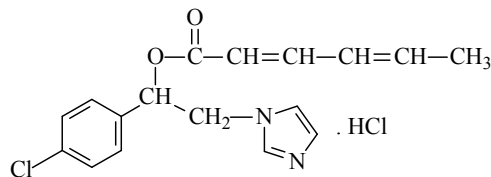
¹H-NMR spektrumunda (CHCl₃-d, 400 MHz); δ 2.18 (3H, s, -CH₃), 2.49-2.56 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-CH₃ H_{A1}, J_{A1B1}: 16.8 Hz, J_{A1A2B2}: 5.4 Hz), 2.61-2.68 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-CH₃ H_{B1}, J_{A1B1}: 16.8 Hz, J_{B1A2B2}: 4.4 Hz), 2.70-2.77 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-CH₃ H_{A2}, J_{A2B2}: 18.8 Hz, J_{A2A1B1}: 5.4 Hz), 2.83-2.90 (1H, dt, -CH₂-CH₂-CO-CH₃ H_{B2}, J_{A2B2}: 18.8 Hz, J_{B2A1B1}: 4.4 Hz), 4.61-4.67 (1H, dd, -CH₂-N H_A, J_{AB}: 14.6 Hz, J_{AX}: 6.4 Hz), 4.82-4.86 (1H, dd, -CH₂-N H_B, J_{AB}: 14.8 Hz, J_{BX}: 3.2 Hz), 6.19-6.21 (1H, t, -CH-O H_X, J_{AX}: 6.6 Hz, J_{BX}: 3.2 Hz), 7.16 (1H, s, imidazol H₄), 7.27 (1H, s, imidazol H₅), 7.29-7.36 (4H, m, fenil protonları), 9.52 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 345 (M+Na+2), 343 (M+Na, temel pik, % 100), 321, 309, 205, 151'de pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₇ClN₂O₃.HCl.0.33 H₂O için M.A. 363.23

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	52.91	5.18	7.71
Bulunan:	53.26	5.08	7.83

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil hekza-2,4-dienoat hidroklorür (Bileşik 23)



0.841 g (0.0075 mol) sorbik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.5473 g (% 20.66).

Sarı renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 140-1 °C. Eter, etil asetat, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.18, 0.42 ve 0.53'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferrü klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{max} 200.96, 220.96 ve 262.96'dır.

IR spektrumunda; 3100 (N^+H gerilim), 3032 (C-H gerilim, aromatik), 2812, (C-H gerilim, alifatik), 1720 (C=O gerilim, ester), 832 (1,4-disüstitüe benzen deformasyon) ve 756 cm^{-1} 'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

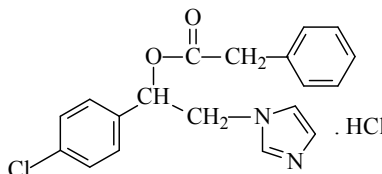
1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1.83 (3H, d, -CH=CH-CH₃), 4.70 (2H, d, -CH₂-N), 5.88 (1H, d, -CO-CH=CH-), 6.19 (1H, t, -CH-O), 6.30-6.33 (1H, m, -CH-CH=CH-CH₃), 7.27-7.34 (1H, m, -CH-CH=CH-CH₃), 7.41-7.51 (5H, m, -CO-CH=CH-CH-ve fenil protonları), 7.65 (1H, s, imidazol H₄), 7.75 (1H, s, imidazol H₅), 9.16 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 341 (M+Na+2), 339 (M+Na, temel pik, % 100), 318 (M⁺H), 317, 263, 249, 205, 185, 95'de pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₇ClN₂O₂.HCl.0.5 H₂O için M.A. 362.25

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	56.36	5.29	7.73
Bulunan:	56.22	5.03	7.76

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 2-fenilasetat hidroklorür (Bileşik 24)



1.021 g (0.0075 mol) fenilasetik asit ve 1.67 g (0.01 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.7368 g (% 26.04).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 104-5 °C. Eter, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetatta sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.19, 0.39 ve 0.54'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{max} 209.96'dır.

IR spektrumunda; 3132 (N⁺-H gerilim), 3095, 3038 (C-H gerilim, aromatik), 2902 (C-H gerilim, alifatik), 1717 (C=O gerilim, ester), 753 ve 697 cm⁻¹'de (monosüstitüe benzen deformasyon, Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

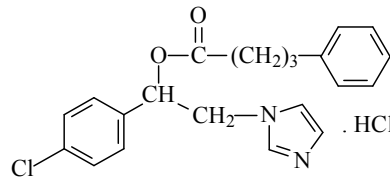
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 3.75 (2H, s, -CH₂-C₆H₅), 4.65 (2H, d, -CH₂-N), 6.16 (1H, t, -CH-O), 7.19-7.61 (11H, m, imidazol H₄, imidazol H₅ ve fenil protonları), 9.05 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 365 (M+Na+2), 363 (M+Na, temel pik, % 100), 343 (M⁺+2), 341, 307, 273, 229, 205, 118, 102'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₇ClN₂O₂.HCl için M.A. 377.26

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	60.49	4.81	7.43
Bulunan:	60.70	4.75	7.55

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 4-fenilbutanoat hidroklorür (Bileşik 25)



1.232 g (0.0075 mol) 4-fenilbutanoik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.7618 g (% 25.06).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 141-2 °C. Eter, benzen ve heksanda çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetat ve petrol eterinde sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde *R_f* değerleri sırasıyla 0.23, 0.41 ve 0.61'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 211.96'dır.

IR spektrumunda; 3132 (N⁺-H gerilim), 3102, 3047 (C-H gerilim, aromatik), 2905 (C-H gerilim, alifatik), 1719 (C=O gerilim, ester), 849 (1,4-disüstitüe benzen deformasyon), 765 ve 695 cm⁻¹'de (monosüstitüe benzen deformasyon, Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

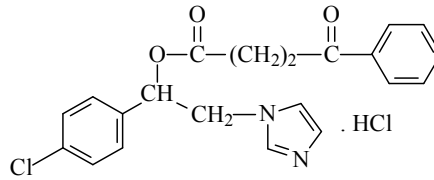
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1.72-1.80 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.37 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 2.44-2.53 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 4.67 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{-N}$), 6.18 (1H, t, $-\text{CH-O}$), 7.12-7.51 (9H, m, fenil protonları), 7.67 (1H, s, imidazol H_4), 7.75 (1H, s, imidazol H_5), 9.17 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 393 ($\text{M}+\text{Na}+2$), 391 ($\text{M}+\text{Na}$, temel pik, % 100), 371 (M^++2), 369, 335, 301, 287, 245, 229, 205, 147, 120, 102'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$ için M.A. 405.32

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	62.23	5.47	6.91
Bulunan:	62.15	5.25	7.01

1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etil 4-okso-4-fenilbutanoat hidroklorür (Bileşik 26)



1.336 g (0.0075 mol) 3-benzoilpropionik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.4525 g (% 14.39).

Açık sarı renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 88-89 °C. Eter, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton, etil asetat ve kloroformda soğukta çözünür; benzende sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.18, 0.37 ve 0.48'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 202.96, 221.96 ve 241.96'dır.

IR spektrumunda; 3146 (N^+ -H gerilim), 3014 (C-H gerilim, aromatik), 2903 (C-H gerilim, alifatik), 1732 (C=O gerilim, ester), 1676 (C=O gerilim, keton), 820 (1,4-disübstitüe benzen deformasyon), 767 ve 751 cm^{-1} 'de (monosübstitüe benzen deformasyon, Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

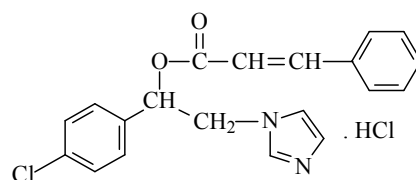
1H -NMR spektrumunda ($CHCl_3$ -d, 400 MHz); δ 2.69-2.76 (1H, dt, $-CH_2-$ $CH_2-CO-C_6H_5$ H_{A1} , J_{A1B1} : 16.8 Hz, J_{A1A2B2} : 4.8 Hz), 2.80-2.88 (1H, dt, $-CH_2-CH_2-$ $CO-C_6H_5$ H_{B1} , J_{A1B1} : 16.8 Hz, J_{B1A2B2} : 4.4 Hz), 3.24-3.31 (1H, dt, $-CH_2-CH_2-$ $CO-C_6H_5$ H_{A2} , J_{A2B2} : 18.8 Hz, J_{A2A1B1} : 4.8 Hz), 3.37-3.45 (1H, dt, $-CH_2-CH_2-$ $CO-C_6H_5$ H_{B2} , J_{A2B2} : 18.6 Hz, J_{B2A1B1} : 4.8 Hz), 4.61-4.66 (1H, dd, $-CH_2-N$ H_A , J_{AB} : 14.6 Hz, J_{AX} : 6.4 Hz), 4.83-4.88 (1H, dd, $-CH_2-N$ H_B , J_{AB} : 14.4 Hz, J_{BX} : 3.2 Hz), 6.23-6.25 (1H, t, $-CH-O$ H_X , J_{AX} : 6.6 Hz, J_{BX} : 3.2 Hz), 7.21 (1H, s, imidazol H_4), 7.26 (1H, s, imidazol H_5), 7.29-7.96 (9H, m, fenil protonları), 9.52 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 407 ($M+Na+2$), 405 ($M+Na$, temel pik, % 100), 385 (M^++2), 383, 204, 182, 151, 119, 102'de pikler görülür.

Analiz: $C_{21}H_{19}ClN_2O_3$ için M.A. 419.3

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	65.88	5.00	7.32
Bulunan:	65.61	5.16	7.32

1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etil sennamat hidroklorür (Bileşik 27)



1.111 g (0.0075 mol) sennamik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.5404 g (% 18.51).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 113-4 °C. Eter, petrol eteri ve heksanda çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetat ve benzende sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.19, 0.39 ve 0.61'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 218.96 ve 273.96'dır.

IR spektrumunda; 3352 (N^+H gerilim), 3096 (C-H gerilim, aromatik), 2973, 2833 (C-H gerilim, alifatik), 1717 (C=O gerilim, ester), 850 (1,4-disüstitüe benzen deformasyon), 765 ve 696 cm^{-1} 'de (monosüstitüe benzen deformasyon, Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

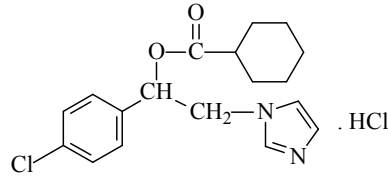
1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 4.76 (2H, d, $-CH_2-N$), 6.27 (1H, t, $-CH-O$), 6.69 (1H, d, $-CH=CH-C_6H_5$), 7.45-7.78 (11H, m, imidazol H_4 , imidazol H_5 ve fenil protonları), 7.81 (1H, d, $-CH=CH-C_6H_5$), 9.24 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 377 (M+Na+2), 375 (M+Na, temel pik, % 100), 355 (M^+ +2), 353, 285, 247, 205, 185, 118'de pikler görülür.

Analiz: $C_{20}H_{17}ClN_2O_2.HCl.H_2O$ için M.A. 407.29

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	58.98	4.95	6.88
Bulunan:	59.17	5.17	6.91

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil sikloheksankarboksilat hidroklorür (Bileşik 28)



0.961 g (0.0075 mol) sikloheksankarboksilik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.769 g (% 27.76).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 205-6 °C. Eter, benzen ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetat ve heksanda sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.2, 0.37 ve 0.65'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferrü klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 218.96'dır..

IR spektrumunda; 3317 (N^+H gerilim), 3101, 3025 (C-H gerilim, aromatik), 2931, 2853 (C-H gerilim, alifatik), 1719 (C=O gerilim, ester), 845 (1,4-disüstitüe benzen deformasyon) ve 701 cm^{-1} 'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

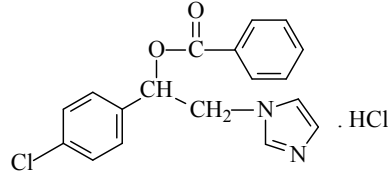
1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1.12-1.27 (6H, m, sikloheksan H_3 , H_4 , H_5), 1.55-1.75 (4H, m, sikloheksan H_2 , H_6), 2.35-2.38 (1H, m, sikloheksan H_1), 4.65 (2H, d, $-CH_2-N$), 6.15 (1H, t, $-CH-O$), 7.42-7.52 (4H, m, fenil protonları), 7.69 (1H, t, imidazol H_4), 7.79 (1H, t, imidazol H_5), 9.20 ppm'de (1H, s, imidazol H_2) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 357 ($M+Na+2$), 355 ($M+Na$, temel pik, % 100), 335 (M^++2), 333, 299, 265, 205, 178, 151, 88'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₂₁ClN₂O₂.HCl için M.A. 369.29

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	58.54	6.00	7.59
Bulunan:	58.27	6.07	7.65

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil benzoat hidroklorür (Bileşik 29)



0.916 g (0.0075 mol) benzoik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.9072 g (% 33.30).

Açık sarı renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 147-8 °C. Eter, benzen, hekzan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetatı sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.21, 0.39 ve 0.53'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{max} 200.96 ve 223.96'dır.

IR spektrumunda; 3459 (N⁺-H gerilim), 3126, 3096 (C-H gerilim, aromatik), 2942, 2832 (C-H gerilim, alifatik), 1730 (C=O gerilim, ester), 830 (1,4-disüstitüe benzen deformasyon), 757, 706 (monosüstitüe benzen deformasyon) ve 628 cm⁻¹'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 4.76-4.80 (1H, dd, -CH₂-N H_A, J_{AB}: 14.4 Hz, J_{AX}: 3.6 Hz), 4.84-4.90 (1H, dd, -CH₂-N H_B, J_{AB}: 14 Hz, J_{BX}: 8.8 Hz), 6.37-6.40 (1H, dd, -CH-O H_X, J_{AX}: 3.6 Hz, J_{BX}: 8.6 Hz), 7.51-8.06 (11H, m,

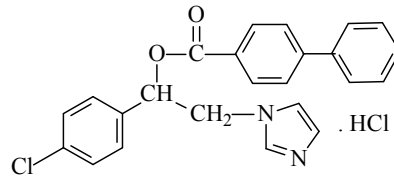
imidazol H₄, imidazol H₅ ve fenil protonları), 9.25 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 350 (M+Na+2), 349 (M+Na, temel pik, % 100), 329 (M⁺+2), 327, 247, 205, 182, 151, 105'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₅ClN₂O₂.HCl.H₂O için M.A. 381.25

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	56.71	4.76	7.35
Bulunan:	56.53	4.98	7.29

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 4-bifenilkarboksilat hidroklorür (Bileşik 30)



1.487 g (0.0075 mol) 4-bifenilkarboksilik asit ve 1.67 g (0.0075 mol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: 0.7755 g (% 23.55).

Krem renkte, toz halinde bir maddedir. E.d. 122-4 °C. Eter, benzen, heksan ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol, aseton ve kloroformda soğukta çözünür; etil asetatı sıcakta az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde *R_f* değerleri sırasıyla 0.23, 0.48 ve 0.63'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür belirteci ile açık sarı zeminde krem leke verir.

UV spektrumunda λ_{\max} 220.96 ve 267.96'dır.

IR spektrumunda; 3387 (N⁺-H gerilim), 3097 (C-H gerilim, aromatik), 3037 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, ester), 846 (1,4-disübstitüe benzen deformasyon), 740, 697 (monosübstitüe benzen deformasyon) ve 639 cm⁻¹'de (Ar-Cl deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 4.77-4.81 (1H, dd, -CH₂-N H_A, J_{AB}: 14 Hz, J_{AX}: 3.6 Hz), 4.85-4.91 (1H, dd, -CH₂-N H_B, J_{AB}: 14 Hz, J_{BX}: 8.4 Hz), 6.40-6.43 (1H, dd, -CH-O H_X, J_{AX}: 3.6 Hz, J_{BX}: 8.6 Hz), 7.45-8.14 (15H, m, imidazol H₄, imidazol H₅ ve fenil protonları), 9.24 ppm'de (1H, s, imidazol H₂) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 427 (M+Na+2), 425 (M+Na, temel pik, % 100), 405 (M⁺+2), 403, 369, 335, 247, 205, 181, 151, 102'de pikler görülür.

Analiz: C₂₄H₁₉ClN₂O₂.HCl.H₂O için M.A. 439.33

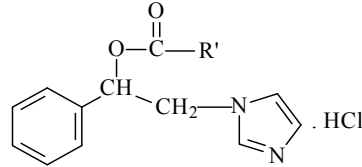
	% C	% H	% N
Hesaplanan:	63.03	4.85	6.13
Bulunan:	63.37	5.09	6.21

4.2. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

4.2.1. Antikonvülsan Aktivite Sonuçları

Sentezini yaptığımız bileşiklerden Bileşik 1-30'un antikonvülsan etkileri Tablo 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. 1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinin (Bileşik 1-15) Faz I, antikonvülsan aktivite tarama sonuçları

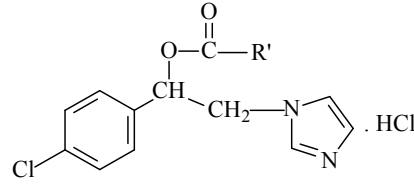


Bileşik	R'	MES						scMet						Nörotoksisite								
		1/2 saat			4 saat			1/2 saat			4 saat			1/2 saat			4 saat					
		mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg					
		30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300			
1	CH ₃	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
2	CH ₂ CH ₃	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2			
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	4/4	0/2	0/2	0/2			
5	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	4/4	0/2	0/2	0/2			
6	CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2			
7	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2			
8	CH=CHCH=CHCH ₃	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2			
9	CH ₂ C ₆ H ₅	0/1	0/1	*	0/1	0/1	*	0/1	0/1	*	0/1	0/1	*	0/4	0/4	*	0/2	0/2	*			
10	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2			
11	CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₅	0/1	0/1	*	0/1	0/1	*	0/1	0/1	*	1/1	1/1	*	0/4	0/4	*	0/2	0/2	*			
12	CH=CHC ₆ H ₅	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	**	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	**	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	**			
13	C ₆ H ₁₁	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2			
14	C ₆ H ₅	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	4/4	0/2	0/2	0/2			
15	C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2			
2-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)-1-feniletanol		0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2			
Fenitoin ***		1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	4/4	0/2	2/2	2/2			
Karbamazepin ***		1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/4	0/4	4/4	0/2	0/2	0/2			
Sodyum Valproat ***		0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2			

MES: Maksimal Elektroşok Nöbet Testi, **scMet:** Subkütan Metrazol Nöbet Testi, **Toksosite:** Rotarod testi, **0/1:** aktivite yok, **1/1:** aktivite var, *****: enjeksiyonu takiben 10 dakika içinde deney hayvanı öldü, ****:** enjeksiyonu takiben 60 dakikadan sonra deney hayvanı öldü.

*** Lit. 205-207

Tablo 4.2. 1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinin (Bileşik 16-30) Faz I, antikonvülsan aktivite tarama sonuçları



Bileşik	R'	MES						scMet						Nörotoksosite					
		1/2 saat			4 saat			1/2 saat			4 saat			1/2 saat			4 saat		
		mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg			mg/kg		
		30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300	30	100	300
16	CH ₃	0/1	0/1	*	0/1	0/1	*	0/1	0/1	*	0/1	0/1	*	0/4	0/4	*	0/2	0/2	*
17	CH ₂ CH ₃	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	**	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	**	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	**
18	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	*	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	*	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	*
19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
20	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0/1	0/1	*	0/1	1/1	*	0/1	0/1	*	0/1	1/1	*	0/4	0/4	*	0/2	0/2	*
21	CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	**	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	**	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	**
22	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	0/1	1/1	*	0/1	0/1	*	0/1	0/1	*	0/1	0/1	*	0/4	0/4	*	0/2	0/2	*
23	CH=CHCH=CHCH ₃	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	**	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	**	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	**
24	CH ₂ C ₆ H ₅	0/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
26	CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₅	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
27	CH=CHC ₆ H ₅	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
28	C ₆ H ₁₁	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
29	C ₆ H ₅	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	**	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	**	0/4	0/4	4/4	0/2	0/2	**
30	C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
2-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanol		0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2
Fenitoin***		1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	4/4	0/2	2/2	2/2
Karbamazepin***		1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/4	0/4	4/4	0/2	0/2	0/2
Sodyum Valproat***		0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/4	0/4	0/2	0/2	0/2

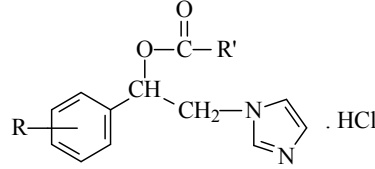
MES: Maksimal Elektroşok Nöbet Testi, **scMet:** Subkütan Metrazol Nöbet Testi, **Toksosite:** Rotarod testi, **0/1:** aktivite yok, **1/1:** aktivite var, *****: enjeksiyonu takiben 10 dakika içinde deney hayvanı öldü, ******: enjeksiyonu takiben 60 dakikadan sonra deney hayvanı öldü.

*** Lit. 205-207

4.2.2. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

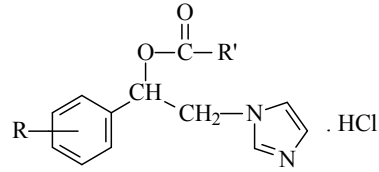
Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları Tablo 4.3 ve 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Bileşik 1-30'un antibakteriyel aktiviteleri (MİK, µg/ml cinsinden).



Bileşik No.	R	R'	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
1	H	-CH ₃	1024	256	512	256
2	H	-CH ₂ CH ₃	1024	128	512	256
3	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	512	128	512	256
4	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	256	128	512	256
5	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	256	128	512	256
6	H	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	16	32	512	256
7	H	-(CH ₂) ₂ COCH ₃	512	128	512	256
8	H	-CH=CHCH=CHCH ₃	512	64	512	256
9	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	128	64	512	128
10	H	-(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	8	128	1024	256
11	H	-(CH ₂) ₂ COC ₆ H ₅	128	64	512	256
12	H	-CH=CHC ₆ H ₅	8	64	512	256
13	H	-C ₆ H ₁₁	64	32	512	256
14	H	-C ₆ H ₅	64	64	256	256
15	H	-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	512	128	512	256
16	4-Cl	-CH ₃	256	256	512	256
17	4-Cl	-CH ₂ CH ₃	256	256	512	256
18	4-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	64	256	512	256
19	4-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	32	128	512	256
20	4-Cl	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	32	128	512	256
21	4-Cl	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	1024	32	512	256
22	4-Cl	-(CH ₂) ₂ COCH ₃	512	256	512	256
23	4-Cl	-CH=CHCH=CHCH ₃	16	128	512	256
24	4-Cl	-CH ₂ C ₆ H ₅	16	256	256	256
25	4-Cl	-(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	128	128	512	512
26	4-Cl	-(CH ₂) ₂ COC ₆ H ₅	8	256	256	256
27	4-Cl	-CH=CHC ₆ H ₅	1024	256	512	256
28	4-Cl	-C ₆ H ₁₁	256	512	256	1024
29	4-Cl	-C ₆ H ₅	128	512	512	256
30	4-Cl	-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	512	256	512	256
2-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)-1-feniletanol			1024	512	512	512
2-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanol			64	128	256	256
Siprofloksasin			0.5	1.5	0.005	1.5

Tablo 4.4. Bileşik 1-30'un maya benzeri funguslara karşı antifungal aktiviteleri (MİK, µg/ml cinsinden).



Bileşik No.	R	R'	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 90018
1	H	-CH ₃	128	128	64
2	H	-CH ₂ CH ₃	64	32	8
3	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	64	32	16
4	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	16	16	< 1
5	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	< 1	32	< 1
6	H	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	8	32	< 1
7	H	-(CH ₂) ₂ COCH ₃	256	256	256
8	H	-CH=CHCH=CHCH ₃	32	32	8
9	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	64	128	32
10	H	-(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	4	16	< 1
11	H	-(CH ₂) ₂ COC ₆ H ₅	16	128	32
12	H	-CH=CHC ₆ H ₅	8	4	< 1
13	H	-C ₆ H ₁₁	16	128	16
14	H	-C ₆ H ₅	1	64	4
15	H	-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	< 1	< 1	< 1
16	4-Cl	-CH ₃	64	32	8
17	4-Cl	-CH ₂ CH ₃	16	4	4
18	4-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	1	2	< 1
19	4-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	< 1	< 1	< 1
20	4-Cl	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	< 1	4	< 1
21	4-Cl	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	128	64	64
22	4-Cl	-(CH ₂) ₂ COCH ₃	64	32	16
23	4-Cl	-CH=CHCH=CHCH ₃	8	4	< 1
24	4-Cl	-CH ₂ C ₆ H ₅	4	2	2
25	4-Cl	-(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	< 1	< 1	< 1
26	4-Cl	-(CH ₂) ₂ COC ₆ H ₅	2	4	2
27	4-Cl	-CH=CHC ₆ H ₅	< 1	< 1	< 1
28	4-Cl	-C ₆ H ₁₁	2	4	< 1
29	4-Cl	-C ₆ H ₅	2	4	< 1
30	4-Cl	-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	< 1	< 1	< 1
2-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)-1-feniletanol			256	256	256
2-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanol			128	256	128
Flukonazol			0.5	16	1

5. TARTIŞMA

Bu tez kapsamında 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün çeşitli karboksilik asitlerle esterleştirilmesi ile hazırlanan, üç tanesi literatürde kayıtlı (Bileşik **1**, **15** ve **30**) (27-29) toplam 30 bileşiğin sentezi yapılarak antikonvülsan ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

Nafimidonun da dahil olduğu (arilalkil)imidazol grubu antikonvülsan bileşiklerde yapılan yapı-aktivite çalışmaları, aril grubu ile imidazol halkası arasında yer alan alkil zinciri üzerinde küçük oksijenli fonksiyonel grupların bulunmasının antikonvülsan etkiyi artırdığını göstermiştir (4-6, 8-14). Walker ve diğ.'nin (5) yaptığı bir çalışmada 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etil benzoat ve 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etil propiyonat yapısındaki ester türevlerinin sırasıyla 19 mg/kg ve 23 mg/kg ED₅₀ değerleriyle yüksek antikonvülsan aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Anabilim Dalımızda yapılan çalışmalarda nafimidonun aktif metabolit olan nafimidon alkolün ön ilacı olarak da düşünebilecek bazı nafimidon alkol ester türevlerinin sentezi yapılmış ve yüksek antikonvülsan aktivite gözlenmiştir (12, 13).

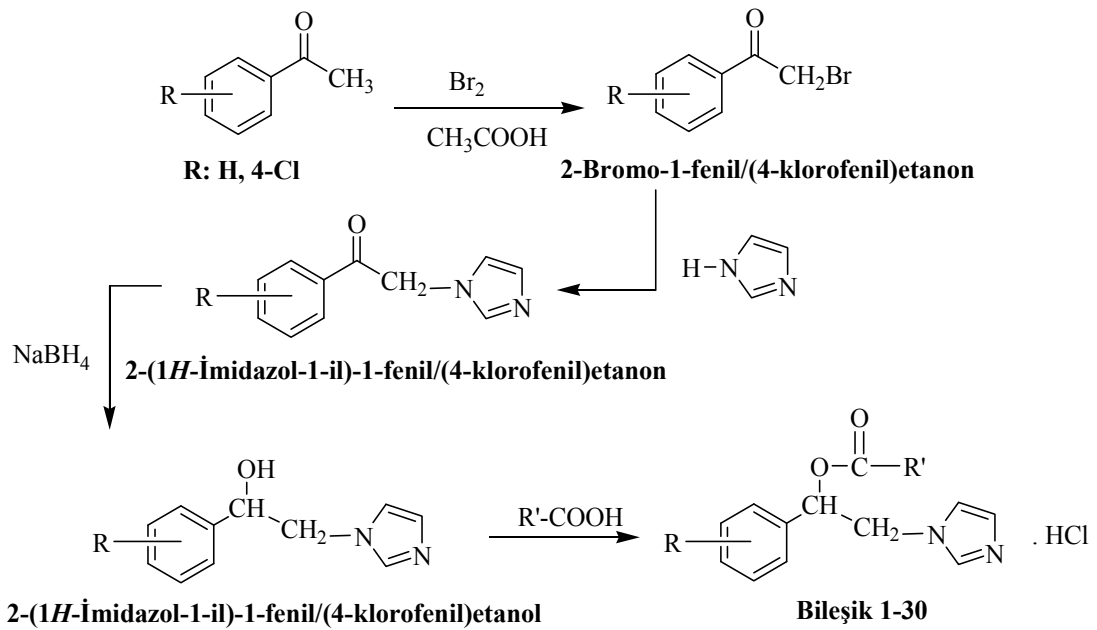
Bu nedenle biz de çalışmamızda nafimidon molekülünde lipofilik aril grubu olarak yer alan naftalen yerine izosteri fenil halkasının getirildiği, ara zincirde oksijenli fonksiyonel grup olarak ester yapısı taşıyan, yeni (arilalkil)imidazol türevlerinin sentezini yapmayı amaçladık. Ester yapısındaki alkil zincirinin tipi ve büyüklüğü ile aktivite arasında bir ilişki olup olmadığını incelemek düşüncesiyle:

- Farklı zincir uzunluklarında düz veya dallanmış alifatik asitler (asetik asit, propiyonik asit, butirik asit, valerik asit, izovalerik asit ve valproik asit),
- Keto asitler (levülinik asit, 3-benzoilpropiyonik asit),
- Doymamış alifatik asit (sorbik asit),
- Arilalkil karboksilik asitler (fenilasetik asit, 4-fenilbutanoik asit),
- α,β -Doymamış aromatik asit (sinnamik asit),
- Sikloalifatik asit (sikloheksankarboksilik asit) ve

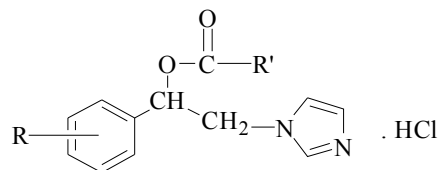
- Aromatik karboksilik asitler (benzoik asit ve 4-bifenilkarboksilik asit) seçilmiştir.

Bileşiklerimizin 1-sübstitüe 1*H*-azol grubu antifungal ilaçlara yapısal benzerlik göstermesi ve literatürde (arilalkil)imidazol türevi antikonvülsan bileşiklerde antimikrobiyal aktivitenin de gözlenmesi nedeniyle (22-27), sentezini yaptığımız bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerinin yanında antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin de incelenmesi planlanmıştır.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin yapıları ve bileşiklerin sentezinde uygulanan reaksiyonlar Şekil 5.1’de, reaksiyon verimleri ve erime dereceleri Tablo 5.1’de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. 1-Fenil/1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinin sentezi

Tablo 5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin reaksiyon verimleri ve erime dereceleri

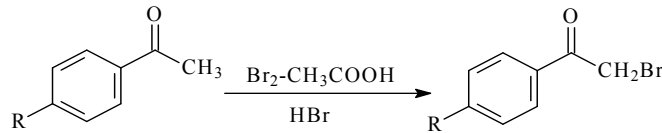
Bileşik	R	R'	% Verim	E. d. (°C)
1	H	CH ₃	10.38	175-6
2	H	CH ₂ CH ₃	24.61	121-2
3	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	35.66	141-3
4	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	15.05	105-6
5	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	19.85	99-100
6	H	CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	36	97-9
7	H	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	20.25	147-8
8	H	CH=CHCH=CHCH ₃	24.13	115-6
9	H	CH ₂ C ₆ H ₅	29.34	170-1
10	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	20.28	119-20
11	H	CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₅	41.24	155-6
12	H	CH=CHC ₆ H ₅	32.22	128-9
13	H	C ₆ H ₁₁	40.81	120-1
14	H	C ₆ H ₅	42.76	157-8
15	H	C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	44.20	181-2
16	4-Cl	CH ₃	10.36	198-9
17	4-Cl	CH ₂ CH ₃	31.14	161-3
18	4-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	20.57	98-9
19	4-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	23.91	109-10
20	4-Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	31.07	148-9
21	4-Cl	CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	25.24	99-100
22	4-Cl	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	25.50	143-4
23	4-Cl	CH=CHCH=CHCH ₃	20.66	140-1
24	4-Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	26.04	104-5
25	4-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	25.06	141-2
26	4-Cl	CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₅	14.39	88-89
27	4-Cl	CH=CHC ₆ H ₅	18.51	113-4
28	4-Cl	C ₆ H ₁₁	27.76	205-6
29	4-Cl	C ₆ H ₅	33.30	147-8
30	4-Cl	C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	23.55	122-4

5.1. Kimyasal Çalışmalar

5.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

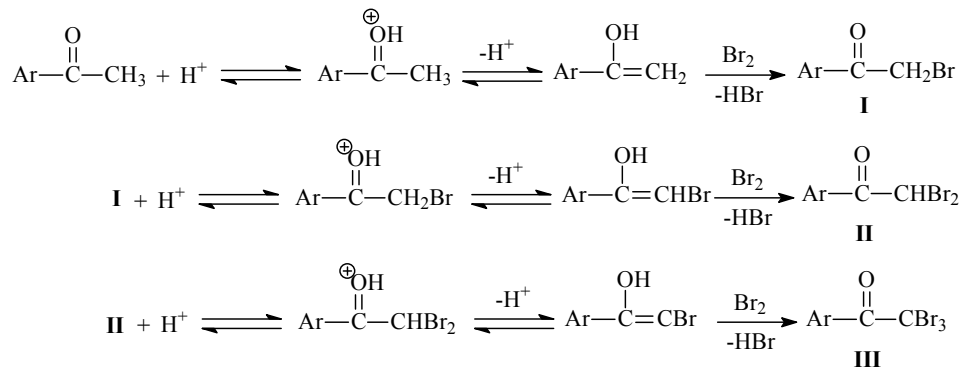
Fenaçil Bromür Eldesi

Bileşiklerimizin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullandığımız 2-bromo-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanon, Immediate ve Day'in (30) 2-asetilnaftalenin bromlanması için geliştirdiği yönteme göre, asetofenon veya 4-kloroasetofenonun asetik asitli ortamda eser miktarda hidrojen bromür varlığında bromlanmasıyla sırasıyla % 68.97 ve % 50.08 verimlerle elde edilmiştir. 2-Bromo-1-feniletanonun erime derecesi 46 °C (lit. 45-48°C), 2-bromo-1-(4-klorofenil)etanonun erime derecesi 92 °C (lit. 92 °C) olup literatür verilerine uymaktadır (207, 208).



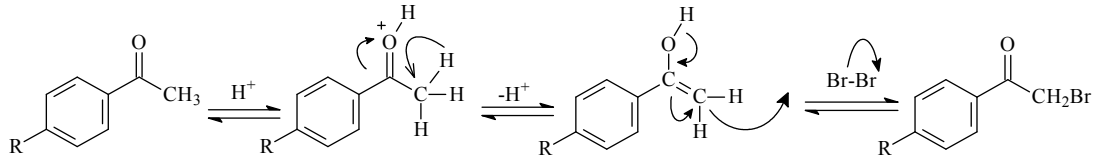
R: H, Cl

Ketonların asit katalizli bromlama reaksiyonu karbonil grubunun oksijen atomunun protonlanması ile başlar; takiben ara şeklin deprotonizasyonu ile oluşan enol şekli bromla reaksiyona girer (I) (59). Ortamdaki asit miktarının artması durumunda bromlama devam ederek di- (II) ve tri- (III) bromo türevleri oluşur (Şekil 5.2) (60).



Şekil 5.2. Ketonların asit katalizli bromlama reaksiyonu.

Bileşiklerimizin bromlanma reaksiyon mekanizması Şekil 5.3'te görülmektedir.

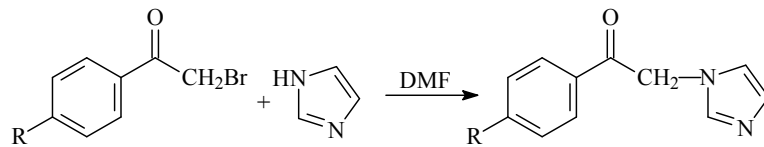


R: H, Cl

Şekil 5.3. Asetofenon ve 4-kloroasetofenonu bromlama reaksiyonunun mekanizması.

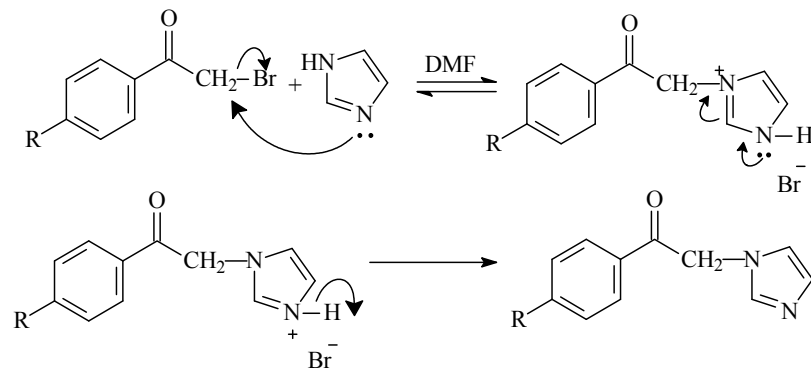
İmidazolün N-Alkilasyonu

Reaksiyonun ikinci aşamasında Godefroi ve diğ. nin (78) uyguladığı yöntem kullanılarak, 2-bromo-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanon ve imidazolün DMF içinde N-alkilasyon reaksiyonuyla, keton türevleri olan 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanon elde edilmiştir. Reaksiyonda % 65 verimle (lit. % 62) elde edilen 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanonun erime derecesi 109-10 °C (lit. 117-8 °C), % 84 verimle (lit. % 77) elde edilen 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanonun erime derecesi 156-8 °C (lit. 160-1 °C) olup, literatür verilerine uymaktadır (78). 2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletanon ve 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanon, 1993 yılında Porretta ve diğ.'nin (84) yaptığı bir çalışmada Godefroi ve diğ. 'nin (78) uyguladığı yöntemle sırasıyla % 65 ve % 70 verimle elde edilmiş; bileşiklerin erime dereceleri sırasıyla 113-5 °C ve 160-2 °C olarak bildirilmiştir.



R: H, Cl

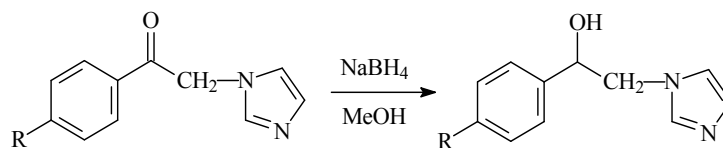
İmidazolün 2 mol fazlasının baz olarak kullanıldığı reaksiyonun mekanizmasının SE² olduğu ve süstitüsyonun önce tersiyer azot atomu üzerinden yürüdüğü, daha sonra çifte bağın diğer azot atomuna kayması ile ürünün oluştuğu düşünülmektedir (209-211).



R: H, Cl

Sodyum Borhidrür ile Redüksiyon (Alkol oluşumu)

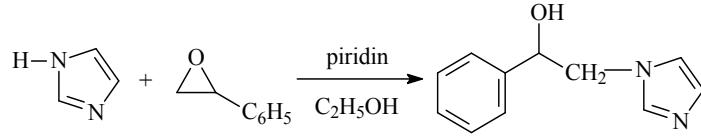
Ester bileşiklerinin sentezinde kullanılan alkol türevleri 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanol, 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanonun sodyum borhidrür ile redüksiyonu ile Godefroi ve diğ. (78) tarafından bildirilen yöntemle göre elde edilmiştir (84). Ekzotermik yürüyen reaksiyonda sodyum borhidrürün 3 kat fazlası kullanılmış; 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanol % 85 (lit. % 39) verimle, 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanol % 56 (lit. % 83) verimle elde edilmiştir. 2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletanolün erime derecesi 147 °C (lit. 149-50 °C), 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolün erime derecesi 181-2 °C (lit. 183-4 °C) olup, literatür verileri ile uyumludur (78). Porretta ve diğ.'nin (84) çalışmasında, 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanol ve 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanol bizim kullandığımız yöntemle göre, sırasıyla % 60 ve % 70 verimlerle, erime dereceleri sırasıyla 155-7 °C, 188-90 °C olarak sentezlenmiştir.



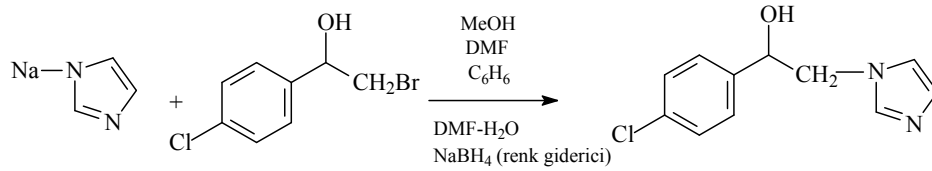
R: H, Cl

Godefroi ve diğ. (78), alkol türevlerinin sentezinde yukarıda belirtilen yöntemlere ek olarak iki farklı yöntem daha denemişlerdir. Bunlardan bir tanesinde, imidazolün piridinli etanol içerisinde stiren oksitle reaksiyona sokulması ile % 39 verimle 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanol (E.d. 149-50 °C) elde edilmiştir. Aynı

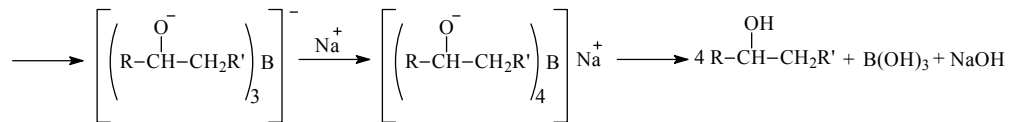
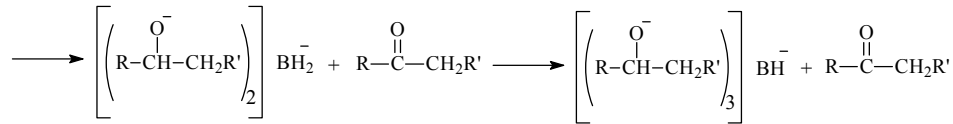
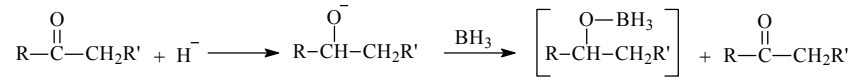
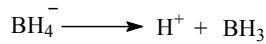
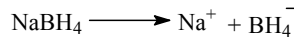
bileşik uygun ketonun NaBH_4 ile redüksiyonu ile % 85 gibi daha yüksek bir verimle elde edildiği için bu yöntem tarafımızdan tercih edilmemiştir.



Godefroi ve diğ. (78) tarafından yapılan ikinci yöntemde ise, 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanol, sodyum imidazolün α -bromometil-*p*-klorobenzilalkol ile DMF içinde muamele edilmesiyle % 83 verimle elde edilmiş ve bileşiğin erime derecesi 183-4 °C olarak bildirilmiştir (78). Bu reaksiyon çalışma güçlükleri (reaksiyon sıcaklığının ve çözücünün belirli aralıklarla değiştirilmesi zorunluluğu) nedeniyle tarafımızdan tercih edilmemiştir.

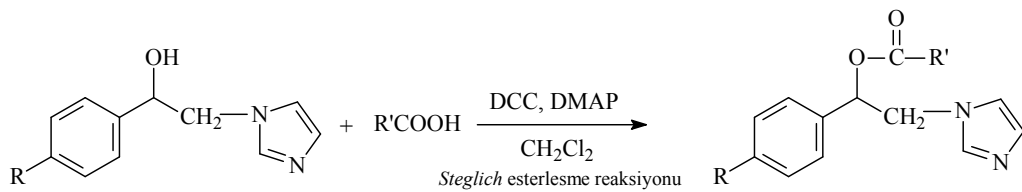


Karbonil bileşiklerinin sodyum borhidrür ile redüksiyonunda metalden karbonil grubuna nükleofil olarak hareket edecek olan hidrür iyonu transfer olur. Bu adım bütün hidrojen atomları transfer olana kadar devam eder.

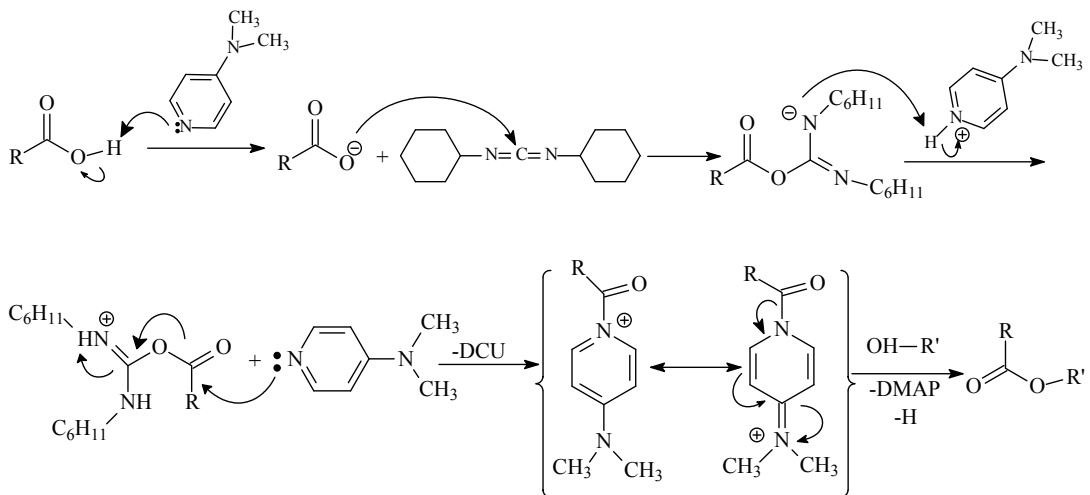


5.1.2. Ester Türevlerinin Sentezi

Ester türevlerinin sentezinde (Bileşik **1-30**), sterik engel oluşturan ve asite dayanıksız olan substratların kolaylıkla esterlere dönüşümünü sağlayan *Steglich* esterleşme reaksiyonu uygulanmıştır. Ekimolar miktarda uygun karboksilik asit ve 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-fenil/1-(4-klorofenil)etanol, su çekici ajan DCC, açıl transfer katalizörü DMAP varlığında oda sıcaklığında diklorometan içerisinde reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyonda oluşan su DCC tarafından disiklohekzilüre (DCU) oluşturularak ortamdan uzaklaştırılmıştır.



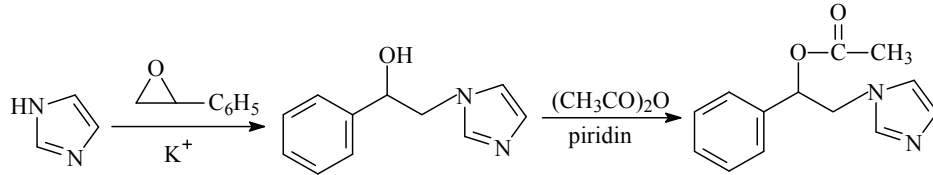
Reaksiyonda açıl transfer ajanı olarak kullanılan DMAP, alkollerden daha kuvvetli bir nükleofil olduğu için O-açilizoüre ile reaksiyona girerek “aktif ester” oluşumunu sağlamaktadır. İntramoleküler yan ürün oluşturmayan bu ara ürünün hızlı alkolle reaksiyona girmesiyle yüksek verimlerle ester türevleri elde edilmektedir.



Steglich esterleşme reaksiyonunun dezavantajı, diklorometan içinde yürütülen reaksiyonda 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanol ve 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanol ile bazı karboksilik asit türevlerinin reaksiyon ortamında tam

çözünmemesi nedeniyle reaksiyonun süspansiyon halinde yürütmesi ve buna bağlı olarak reaksiyon veriminin düşmesidir. Reaksiyon sonunda çöken DCU'nun süzme işlemi ile tamamen reaksiyon ortamından uzaklaştırılmaması ve üründe kirlilik olarak bulunması bileşiklerin saflaştırılmasında karşılaştığımız en önemli güçlüktür. Bu sorun süzme işleminin 3-4 defa tekrarlanması, kolon kromatografisi uygulayarak ürünün saflaştırılması ve tuzuna geçmek amacıyla ürünün eterde çözülmesi ve tekrar süzülmesi ile giderilmiştir. Gaz hidroklorik asit geçirilmiş eterle tuzuna geçtiğimiz ürünü saflaştırmak amacıyla soğuk eterle defalarca yıkama işlemi de verimi düşürmekle birlikte istenilen saflıkta ürün elde edilmesini sağlamıştır. Tüm bu güçlüklerle rağmen sentezini yaptığımız bileşikler % 10.36-44.20 arasında değişen verimlerle, saf olarak elde edilmiştir.

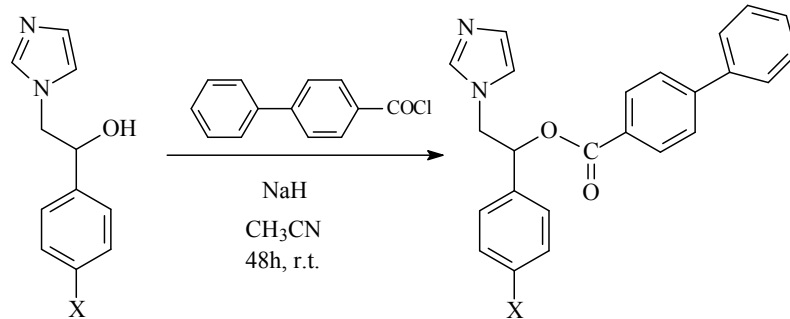
Bileşiklerimizden 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil asetatın (Bileşik **1**) sentezi, 1976 yılında Cooper ve Irwin (28) tarafından, imidazolün potasyum tuzunun DMF içinde stiren oksitle reaksiyonundan % 70 verimle elde edilen 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün, piridin içinde asetik anhidritle asetilasyonu ile yapılmış; reaksiyon veriminin % 80 olduğu ve viskoz yağ halinde elde edilen bileşiğin 1 mm Hg basıncında kaynama derecesinin 170 °C olduğu bildirilmiştir.



Aynı bileşik tarafımızdan *Steglich* esterleşme reaksiyonu uygulanarak ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra gaz hidroklorik asit ile hidroklorür tuzuna geçilerek % 10.38 verimle, erime derecesi 175-6 °C olan saf, katı bir bileşik halinde elde edilmiştir.

Bileşiklerimizden 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 4-bifenilkarboksilatın (Bileşik **15**) ve 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 4-bifenilkarboksilatın (Bileşik **30**) sentezi 2012 yılında De Vita ve diğ. (27) tarafından yapılarak antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşikler, uygun alkollerin asetonitril içerisinde, sodyum hidrür varlığında, bifenil-4-karbonil klorür ile reaksiyona sokulmasıyla,

sırasıyla % 40 ve % 56 verimlerle elde edilmiştir. Bileşik **15**'in erime derecesi literatürde 110-2 °C olarak bildirilmekte, Bileşik **30** için ise mumsu katı olduğu belirtilerek erime derecesi verilmemektedir.



X: H, Cl

De Vita ve diğ.'nin (27) uyguladığı ester sentez yönteminde reaksiyon 24 saatte, bizim uyguladığımız *Steglich* esterleşme yönteminde ise 6 saat gibi bir sürede tamamlanmaktadır. Bileşiklerimizi hidroklorür tuzu halinde elde ettiğimiz için literatürle verim ve erime derecesi karşılaştırması yapılamamıştır.

5.2. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

Sentezi yapılan bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında UV, IR, NMR ve kütle spektral verileri ile eleman analizi verilerinden yararlanılmıştır.

5.2.1. UV Spektrumları

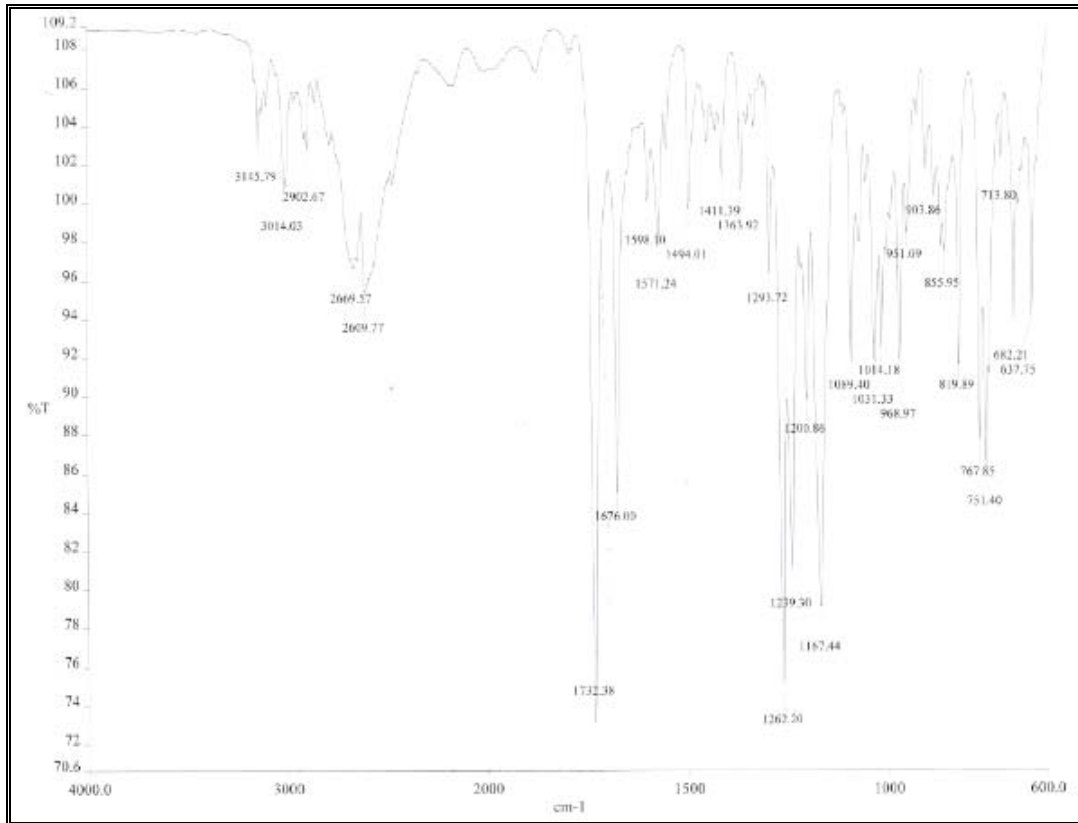
Bileşiklerin UV spektrumları incelendiğinde Bileşik **1-7**, **9**, **10**, **13**, **21**, **24**, **25** ve **28**'in 204-219 nm civarında tek, Bileşik **8**, **11**, **12**, **14-20**, **22**, **27**, **29** ve **30**'un 201-221 nm ve 221-280 nm civarında iki, Bileşik **23** ve **26**'nın 202, 221 ve 242-263 nm civarında üç absorpsiyon bandı verdiği gözlenmiştir. Bileşiklerin yapılarında bulunan imidazol, fenil ve 4-klorofenil halkaları, ester karbonili ve doymamışlık taşıyan türevlerde C=C'ye ait $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait olan bu absorpsiyon bantları literatür verileri ile uyumludur (212, 213).

5.2.2. IR Spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumlarında karboksilik asit ve alkole ait O-H gerilim bantlarının gözlenmemesi ester yapısındaki Bileşik **1-30**'un oluştuğunu gösteren

önemli bulgulardan biridir. Bu bileşiklerin C=O ve C-O gerilim titreşimlerine ait pikler sırasıyla 1746-1698 cm^{-1} ve 1298-1011 cm^{-1} arasında gözlenmiştir. Yapısında ester karbonili ile birlikte keton karbonili de taşıyan Bileşik 7, 11, 22 ve 26'nın IR spektrumu incelendiğinde, keton grubuna ait karbonil grubu Bileşik 7, 11 ve 26'da sırasıyla 1711, 1672 ve 1676 cm^{-1} 'de (Şekil 5.4), Bileşik 22'de ketona ait karbonil grubu ester karbonili ile birlikte 1725 cm^{-1} 'de şiddetli bir pik halinde gözlenmiştir.

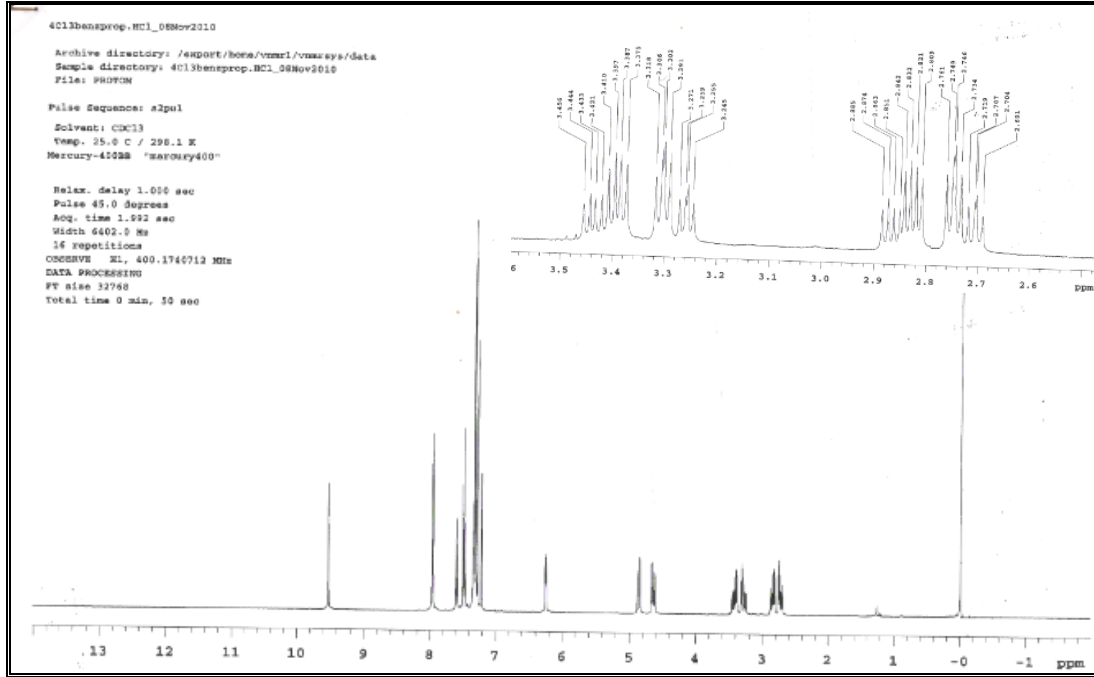
İmidazol halkasının tersiyer azot atomu üzerinden hidroklorik asit tuzu halinde elde edilen bileşiklerimizin $\text{N}^+\text{-H}$ gerilim pikleri 3636-3100 cm^{-1} arasında görülmüştür. Bu bulgular literatür verilerine ve söz konusu fonksiyonel grupların IR absorpsiyonları konusundaki klasik bilgilere uymaktadır (214, 215).



Şekil 5.4. Bileşik 26'nın IR spektrumu.

5.2.3. $^1\text{H-NMR}$ Spektrumları

Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, ara zincirdeki metilen protonları ($-\text{CHCH}_2\text{N}$) dublet veya dubletin dubleti olarak δ 4.63-4.90 ppm'de, metin protonları ($-\text{CHCH}_2\text{N}$) triplet veya dubletin dubleti olarak δ 6.11-6.50 ppm'de



Şekil 5.6. Bileşik 26'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Literatürde δ 7.70 ppm civarında singlet olarak beklenen imidazol halkasının H_2 protonunun, bileşiğin imidazolyum tuzuna geçilmesi durumunda δ 8.20-10.00 ppm civarına kaydığı bildirilmektedir (12, 20, 72, 210, 211). Tuz halinde elde edilen bileşiklerimizin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, $\text{N}^+-\underline{\text{H}}$ protonuna ait pik döteryum değişmesi nedeniyle gözlenememiştir. Baz halindeki bileşiklerde δ 7.10 ppm civarında singlet olarak görülen imidazol halkasının H_4 ve H_5 protonları, tuz halindeki bileşiklerde δ 8.69-9.53 ppm'e kadar kayabilmektedir (215).

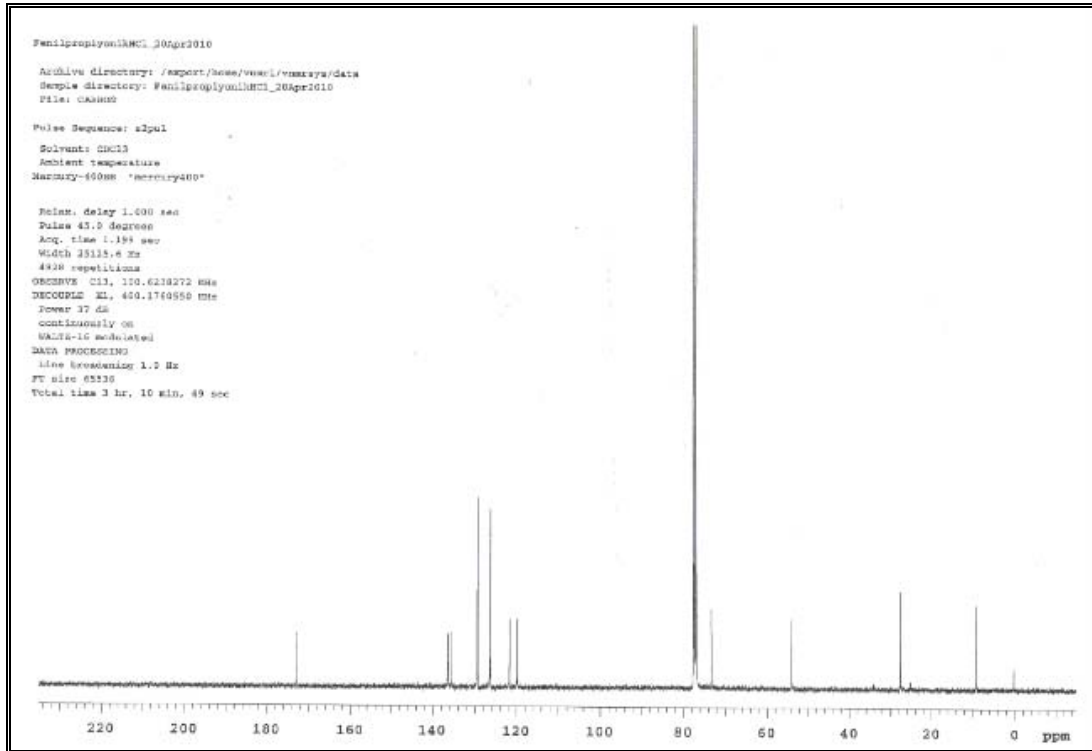
Bileşiklerdeki doymuş veya doymamış alkil, arilalkil ve fenil halkasına ait protonların kimyasal kayma değerleri ve yarıma özellikleri literatür verilerine uygun olarak, beklenen integral değerlerinde yapıyı destekler niteliktedir (73, 214).

5.2.4. $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

Sentezi yapılan bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında IR, $^1\text{H-NMR}$, kütle spektrumları ve eleman analizi verileri yeterli olmakla birlikte, her bir seri için örnek olması amacıyla 1-fenil-2-(1-*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinden Bileşik 2 (Şekil 5.7) ve 1-(4-klorofenil)-2-(1-*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinden Bileşik 19'un $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları alınmıştır.

Bileşiklerin yapısında yer alan ester karbonili Bileşik **2** ve **19** için sırasıyla δ 172.78 ve 172.29 ppm'de gözlenmiş olup, literatürde ester karbonili için bildirilen δ 160-175 ppm değeri ile uyumludur (216-218).

Her iki bileşikte de imidazol halkasının C-5, C-4 ve C-2 karbon atomları, literatür verileri ile uyumlu olarak (216-219), sırasıyla yaklaşık δ 120, 121 ve 135 ppm'de gözlenmiştir.

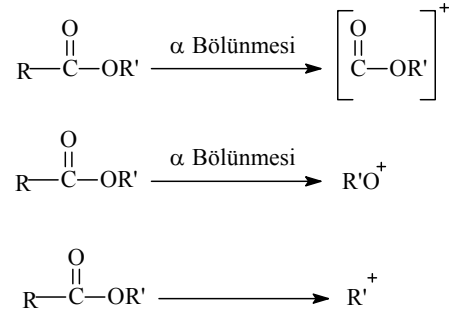


Şekil 5.7. Bileşik **2**'nin ^{13}C -NMR spektrumu.

5.2.5. Kütle Spektrumları

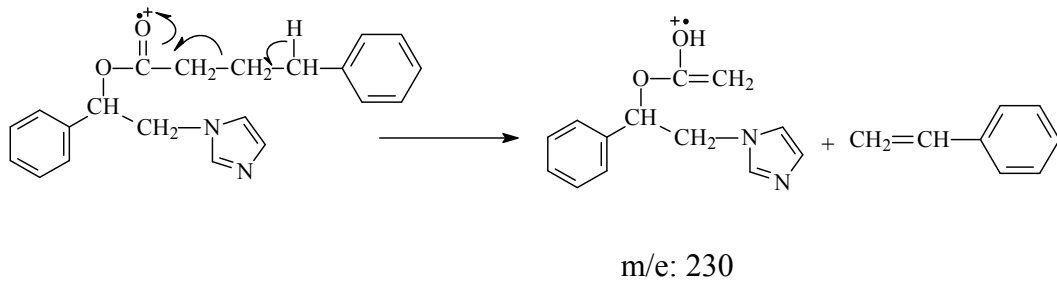
Sentezi yapılan bileşiklerin ESI+ tekniği ile alınan kütle spektrumlarında $(\text{M}+\text{Na})^+$ halinde gözlenen moleküler iyon pikleri aynı zamanda temel piki oluşturmaktadır. Tuz halindeki bileşiklerimizin moleküler iyon pikleri baz haline karşılık gelen m/e değerlerinde görülmüştür. Bileşiklerin tümünde çözücü olarak kullandığımız metanol nedeniyle $(\text{M}+\text{H})^+$ piki değişen şiddetlerde gözlenmiştir. Klor süstitüenti taşıyan bileşiklerde (Bileşik **16-30**) $(\text{M}+\text{Na})^+$ pikinin 1/3 oranı pik şiddetine sahip $(\text{M}+\text{Na})^++2$ pikinin görülmesi molekülün bir klor atomu taşıdığını kanıtlamaktadır.

Bileşiklerimizin kütle spektrumunda gözlenen başlıca iyonlar, aşağıdaki formülde gösterildiği gibi, ester karboniline komşu bağın kopması yani α bölünmesi ile oluşan iyonlarla, ester yapısını oluşturan alkil grubunun ayrılması ile oluşan iyonlardır:

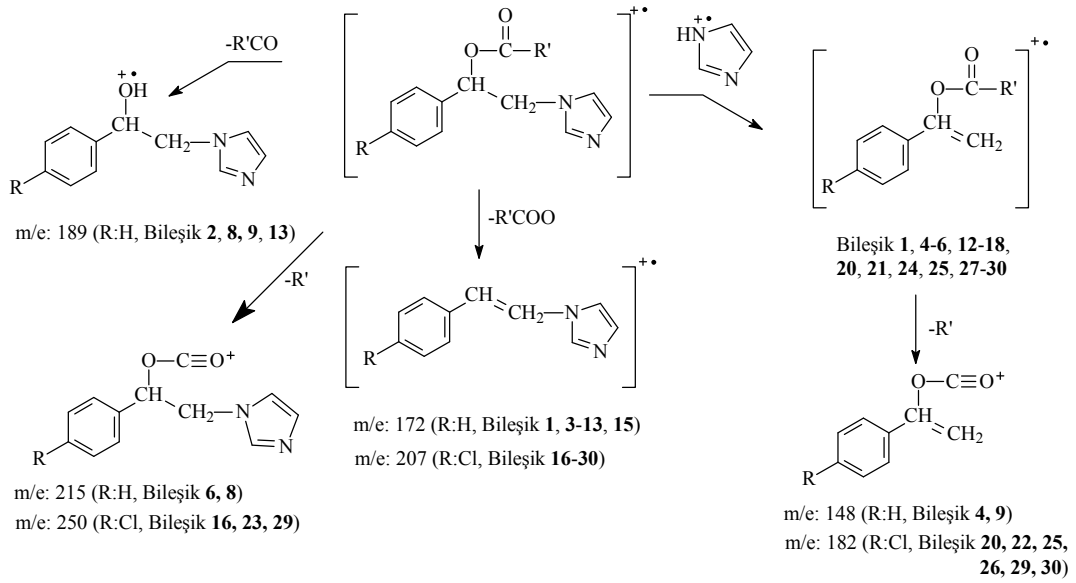


Ayrıca bunlara ek olarak, yapıdan imidazol halkasının kopması ile oluşan iyonlar da gözlenmiştir.

Alifatik karboksilik asit esterleri olan ve McLafferty çevrilmesine ait piklerin oluşması beklenen bileşiklerden (Bileşik 3-6, 10, 18-21, 25) sadece Bileşik 10'da McLafferty çevrilmesi sonucu oluşan m/e 230 piki düşük şiddette görülmüştür:

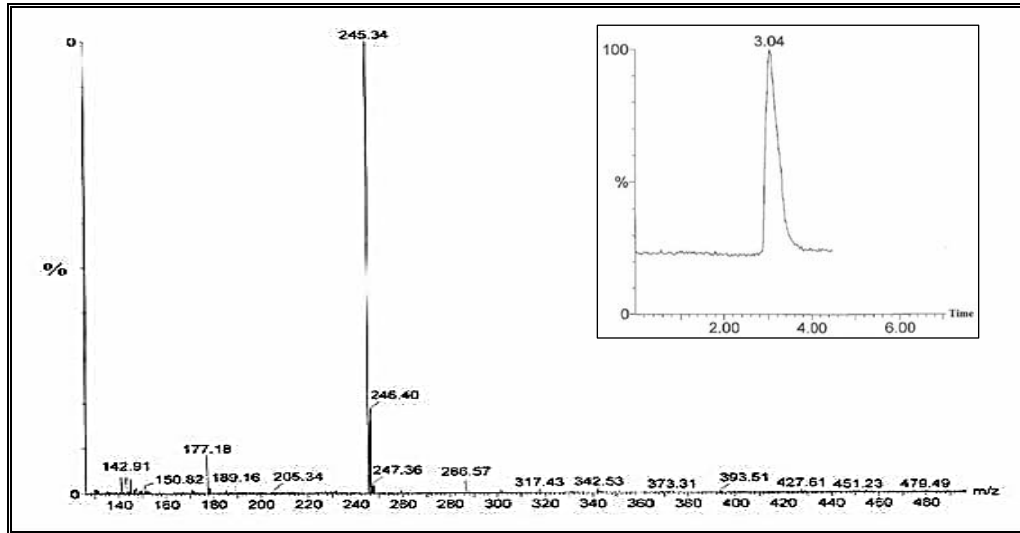


Bileşiklerimizde gözlenen parçalanma pikleri Şekil 5.8'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 5.8. Bileşik 1-30'un kütle spektrumlarında görülen başlıca pikler.

Bileşiklerimizin sentez yan ürünü olan DCU içerip içermediğini kontrol etmek düşüncesiyle, bileşiklerimizden Bileşik 2'nin LC-MS spektrumu alınmış ve 3.04 dakikada çıkan pike ait kütle spektrumu Şekil 5.9'da gösterilmiştir.



Şekil 5.9. Bileşik 2'nin LC-MS spektrumu.

5.3. Antikonvülsan Aktivite

Sentezini yaptığımız bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerinin tayini için National Institute of Health (NIH), NINDS tarafından geliştirilen ADD programı Tarama-I testleri olan MES ve scMet ile indüklenmiş nöbet testleri kullanılmıştır. Bu testlerde bileşiklerin üç dozda (30, 100 ve 300 mg/kg), 20±2 g Wistar albino erkek farelere i.p. olarak enjekte edilmesinden sonra, 0.5 ve 4 saat sonunda oluşturulan konvülsiyonlar incelenmiştir. Bileşiklerin nörotoksitelerinin değerlendirilmesinde rotarod testinden yararlanılmıştır.

Aktivite tarama testleri sonuçlarına göre, MES ile oluşturulan konvülsiyonlara 0.5 saat sonunda Bileşik **13** ve **25**'in 30 mg/kg dozda, Bileşik **6**, **19**, **22**, **24**, **27** ve **28**'in 100 mg/kg dozda, Bileşik **2**, **4**, **5**, **10**, **12**, **17**, **18**, **23** ve **29**'un 300 mg/kg dozda koruma sağladığı görülmüştür. MES testinde 4 saatte Bileşik **23** 30 mg/kg dozda, Bileşik **20**, **24** ve **26** 100 mg/kg dozda, Bileşik **6**, **10** ve **28** ise 300 mg/kg dozda aktif bulunmuştur (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

ScMet ile indüklenmiş nöbet testinde 0.5 saatte Bileşik **24** ve **26** 30 mg/kg dozda, Bileşik **6** 100 mg/kg dozda ve Bileşik **3** 300 mg/kg dozda koruyucu etki göstermiştir. ScMet testinde 4 saatte Bileşik **11**, **13** ve **25** 30 mg/kg dozda, Bileşik **20** 100 mg/kg dozda, Bileşik **3**, **6**, **10**, **15**, **19** ve **24** 300 mg/kg dozda aktif bulunmuştur.

Bileşiklerimizden 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün fenilasetik asit esteri olan Bileşik **24** MES testinde hem 0.5 saatte hem de 4 saatte 100 mg/kg dozda aktif bulunmuştur.

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün valproik asit esteri olan Bileşik **6** ve 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün sikloheksankarboksilik asit esteri olan Bileşik **28**'de MES testinde 100 mg/kg dozda 0.5 saatte tam koruma gözlenmiştir. Bu bileşiklerde aktivitenin 300 mg/kg dozda 4 saate kadar devam ettiği görülmüştür.

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün sorbik asit esteri olan Bileşik **23** MES testinde 0.5 saatte 300 mg/kg dozda aktif olmasına karşılık, 4 saatte aktivitenin 30 mg/kg dozda gözlenmesi maksimum etkinin 4 saat civarında olduğunu ve bileşiğin uzun etki süreli olduğunu göstermiştir. Bileşiklerimizden 1-fenil-2-(1*H*-

imidazol-1-il)etanolün 4-fenilbutanoik asit esteri olan Bileşik **10** MES testinde 0.5 ve 4 saatte 300 mg/kg dozda aktif bulunmuştur.

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün sikloheksankarboksilik asit esteri olan Bileşik **13** ve 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün 4-fenilbutanoik asit esteri olan Bileşik **25** MES testinde 0.5 saatte, scMet testinde 4 saatte uygulanan tüm dozlarda aktif bulunmuştur.

1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün fenilasetik asit (Bileşik **24**) ve 3-benzoilpropionik asit (Bileşik **26**) esterleri ScMet testinde 0.5 saatte uygulanan tüm dozlarda en aktif bulunan bileşiklerdir. Bunlardan Bileşik **24**'de aktivitenin 300 mg/kg dozda 4 saate kadar devam ettiği görülmüştür.

Bileşiklerimiz nörotoksisite açısından değerlendirildiğinde, hiçbir bileşiğin 30 ve 100 mg/kg dozlarda 0.5 ve 4 saatte nörotoksisite göstermediği gözlenmiştir. Rotarod testinde 300 mg/kg dozda 0.5 saatte Bileşik **4**, **5**, **14** ve **29** nörotoksisite göstermiştir; ancak 300 mg/kg dozda madde uygulanan farelerde 0.5 saatte Bileşik **9**, **11**, **16**, **20** ve **22**, 4 saatte ise Bileşik **9**, **11**, **16**, **18**, **20** ve **22** enjeksiyonunu takiben 10 dakika içinde ölüm gözlenmiştir. Ayrıca Bileşik **12**, **17**, **21**, **23** ve **29**'un 300 mg/kg dozda uygulandığı farelerde enjeksiyonu takiben 1 saat içinde ölüm gözlenmiştir.

Bileşiklerimizden Bileşik **1**, **7**, **8** ve **30** uygulanan tüm dozlarda her iki testte aktivite ve nörotoksisite göstermemiştir. Antikonvülsan aktivite göstermeyen bileşiklerden Bileşik **9**'da 300 mg/kg dozda 0.5 ve 4 saatte ölüm görülürken, Bileşik **14**'de aynı dozda 0.5 saatte nörotoksisite gözlenmiştir. MES testinde 0.5 saatte 30 mg/kg dozda aktif olan Bileşik **13** ve **25** ile 100 mg/kg dozda aktif bulunan Bileşik **6**, **19**, **24**, **27** ve **28**'de denenen hiçbir dozda nörotoksisite veya ölüm gözlenmemiştir. MES testinde 4 saatte aktif bulunan Bileşik **24** ve **26**'da 100 mg/kg dozda nörotoksisite veya ölüm görülmemiştir.

scMet testinde 0.5 saatte 30 mg/kg dozda aktif bulunan **24** ve **26** ile 100 mg/kg dozda aktif bulunan Bileşik **6**'da nörotoksisite ve ölüm görülmemiştir. ScMet testinde 4 saatte 30 mg/kg dozda koruyucu olan Bileşik **13** ve **25** numaralı bileşiklerde de hiçbir dozda nörotoksisite ve ölüm gözlenmemiştir.

Antikonvülsan aktivite sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde bileşiklerimizin MES testinde daha aktif olduğu gözlenmekle birlikte (Bileşik **6**, **13**, **19**, **24-28**), bazı bileşikler (Bileşik **6**, **13**, **24-26**) scMet testinde de aktif bulunmuştur. Fenil halkasında 4-kloro sübstitüenti taşıyan bileşiklerin (Bileşik **19**, **24-28**) nonsübstitüe fenil türevlerine göre (Bileşik **6** ve **13**) daha etkili olduğu görülmüştür. Ancak 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün valproik asit esteri olan Bileşik **6**'da 100 mg/kg dozda MES ve scMet'de 0.5 saatte aktivite gözlenirken, bu bileşiğin 4-klorofenil türevi olan Bileşik **21**'de her iki testte de aktivite gözlenmemiştir.

Antikonvülsan aktivite sonuçları, ester yapısını oluşturan karboksilik asitlerin yapıları açısından değerlendirildiğinde, Bileşik **15** hariç (4 saatte 300 mg/kg dozda scMet'de aktif), aromatik asit esterlerinde aktivite gözlenmezken, alifatik asit ve arilalkil karboksilik asit esterleri daha aktif bulunmuştur. Özellikle nonsübstitüe fenil türevlerine göre daha aktif bulunan 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinde, alkil türevleri (Bileşik **19**) ile karşılaştırıldığında, daha çok sayıda arilalkil türevinin (Bileşik **24-27**) aktif bulunduğu görülmüştür. Sikloheksankarboksilik asit esteri olan Bileşik **13** ve **27**'nin sırasıyla 30 ve 100 mg/kg dozda MES testinde 0.5 saatte aktif bulunması, düz zincirli alkil gruplarıyla kıyaslandığında, siklik yapının aktivite açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Bileşik **4-6** ve Bileşik **19-21**'in aktivite sonuçları değerlendirildiğinde dallanmanın aktivite açısından önemli olmadığı sonucuna varılmıştır. Bileşik **8**, **12**, **23** ve **27**'nin aktivite sonuçları, doymamışlığın aktivite üzerinde olumlu bir katkısının olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca farklı zincir uzunluğuna sahip alifatik ester türevlerinin (Bileşik **1-4**, **16-19**) antikonvülsan aktivite sonuçları incelendiğinde zincir uzunluğunun aktivite için önemli bir parametre olmadığı sonucuna varılmıştır.

Fenitoin ve karbamazepin gibi Na⁺ ve Ca⁺² kanallarını bloke ederek etki gösteren (arilalkil)imidazol grubu antikonvülsan ilaçların etki profili, GABAerjik etki gösteren valproik asit ve barbitüratlardan farklı olduğundan referans bileşik olarak fenitoin, karbamazepin ve valproik asit kullanılmış ve literatür bulguları ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (205-207). Bileşiklerimizden MES testinde 0.5 saatte

30 mg/kg dozda Bileşik **13** ve **25** fenitoin ve karbamazepine benzer etki gösterirken, scMet testinde 0.5 saatte 30 mg/kg dozda Bileşik **24** ve **26**, 0.5 saatte 100 mg/kg dozda Bileşik **6** aktif iken, karbamazepinin 0.5 saatte 300 mg/kg dozda aktif bulunması bileşiklerimizin referans bileşik karbamazepinden daha aktif olduklarını göstermektedir. ScMet testinde, 4 saatte 30 mg/kg dozda koruyucu etki gösteren Bileşik **13** ve **25**'in, 4 saatte 100 mg/kg dozda koruyucu etki gösteren karbamazepinden daha etkili olduğu görülmüştür. Her iki testte de aktif bulunan Bileşik **13**, **24-26**'nın uygulanan tüm dozlarda nörotoksisite göstermemesi ve referans bileşik olarak kullanılan fenitoin ve karbamazepinin 0.5 saatte 300 mg/kg dozda nörotoksisite göstermesi antikonvülsan aktivite açısından anlamlı bulunmuştur.

Bileşiklerimizin ACD/ChemSketch (Freeware) ACD/Labs Release: 12.00 Product Version 12.01 (Build 30815, 10 Feb 2010) programı kullanılarak hesaplanan cLogP değerleri Tablo 5.2'de gösterilmektedir.

Tablo 5.2. Sentezi yapılan bileşiklerin molekül ağırlıkları ve clogP değerleri

Bileşik	MA	clogP	Bileşik	MA	clogP
1	231.62	1.57	16	265.17	2.28
2	245.25	2.10	17	279.20	2.81
3	259.19	2.63	18	293.24	3.34
4	273.40	3.16	19	307.25	3.87
5	273.40	3.03	20	307.25	3.74
6	315.38	4.52	21	349.33	5.24
7	287.79	1.47	22	321.33	2.18
8	283.04	3.21	23	317.25	3.92
9	307.82	3.18	24	341.26	3.90
10	335.87	4.05	25	369.32	4.76
11	349.86	3.06	26	383.30	3.77
12	319.85	3.73	27	353.29	4.44
13	299.34	3.60	28	333.29	4.31
14	293.57	3.41	29	327.25	4.13
15	369.90	5.30	30	403.33	6.01

cLogP değeri 2'nin altında olan Bileşik **1** ve **7**'de aktivitenin gözlenmemesi muhtemelen bu bileşiklerin düşük lipofilisiteleri nedeniyle kan-beyin engelini geçemediğini düşündürmektedir. Bileşiklerimizden en yüksek clogP değerlerine

sahip olan ve dolayısıyla antikonvülsan aktivite göstermesi beklenen 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol 4-bifenilkarboksilatın (Bileşik **15**, clogP: 5.30) sadece scMet testinde 4 saatte 300 mg/kg dozda etkili olması ve 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol 4-bifenilkarboksilatın (Bileşik **30**, clogP: 6.01) her iki testte de uygulanan tüm dozlarda etki göstermemesi lipofilisitenin aktivite açısından önemli olmakla birlikte tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar literatür bilgileri ile uyumludur.

Nafimidon alkolün nafimidonun aktif metaboliti olması nedeniyle, ön ilaç olma ihtimali de göz önüne alınarak tasarlanan ester türevi bileşiklerimiz, organizmada esteraz enzimleri ile hidroliz olarak alkol türevlerine dönüşeceği için 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanol (clogP: 0.735) ve 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolün (clogP: 1.448) antikonvülsan aktiviteleri benzer şekilde tayin edilmiştir (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2). Bu bileşiklerden 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolün MES testinde 0.5 saatte 100 mg/kg dozda ve 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolün 300 mg/kg dozda etkili bulunması aktif bileşiklerimizin etkilerine bu metabolitlerin az da olsa katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Alkol türevlerinin clogP değerlerinin 2'nin altında olmasına rağmen aktivite göstermeleri clogP'nin aktivite için yeterli parametre olmadığını, başka parametrelerin de aktiviteden sorumlu olduğunun bir göstergesidir. Örneğin bileşiklerimizin tasarımında esas olarak aldığımız nafimidon ve aktif metaboliti nafimidon alkolün clogP değerleri de sırasıyla 2.2166 ve 1.9099 olarak bulunmuştur. Ayrıca clogP değerlerinin her zaman deneysel verilerle büyük paralellik göstermediği de bilinen bir gerçektir ve sadece bir öngöründe bulunabilmek amacıyla kullanılmaktadır.

5.4. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite

Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin incelenmesinde kesin ve hızlı sonuç vermesi, çalışma kolaylığı ve ekonomik olması nedeniyle mikrodilüsyon yöntemi kullanılmış; referans bileşik olarak bakteriler için siprofloksasin, funguslar için flukonazol seçilmiş ve NCCLS ilkelerine uyulmuştur.

Antibakteriyel aktivite sonuçları incelendiğinde bileşiklerin Gram (+) bakterilere Gram (-) bakterilerden daha etkili olduğu görülmüştür (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4). Gram (+) bakterilerden *S. aureus*'a karşı Bileşik **10**, **12** ve **26** (MİK: 8 µg/ml), *E. faecalis*'e karşı Bileşik **6**, **13** ve **21** (MİK: 32 µg/ml) diğer bileşiklerden daha etkili bulunmuştur.

Bileşiklerin *Candida* türü funguslara karşı antifungal etkilerinin 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinde (Bileşik **16-30**) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bileşik **5**, **15**, **19**, **20**, **25**, **27** ve **30** *C. albicans*'a karşı <1 µg/ml MİK değeri ile standart bileşik olarak kullanılan flukonazole (MİK 0.5 µg/ml) yakın antifungal aktivite göstermiştir.

1-Fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün izovalerik asit esteri olan Bileşik **5** ile bunun klorlu türevi 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün izovalerik asit esteri olan Bileşik **20**'de ve 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün 4-bifenilkarboksilik asit esteri olan Bileşik **15** ile klorlu türevi 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün 4-bifenilkarboksilik asit esteri olan Bileşik **30**'da *C. albicans*'a karşı eşit aktivitenin gözlenmesi, bu iki grup bileşikte fenil halkasındaki klor atomunun aktivite açısından önemli olmadığını göstermektedir.

Bileşiklerin *C. krusei*'ye karşı antifungal aktiviteleri incelendiğinde 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün valerik asit esteri olan Bileşik **4** ile 4-fenilbutanoik asit esteri olan Bileşik **10** standart bileşik flukonazole eşit aktivite göstermiştir (MİK 16 µg/ml). Bileşiklerden **12**, **17**, **20**, **23**, **26**, **28** ve **29** 4 µg/ml MİK değeri ile, Bileşik **18** ve **24** 2 µg/ml MİK değeri ile, Bileşik **15**, **19**, **25**, **27** ve **30** <1 µg/ml MİK değeri ile flukonazolden (MİK 16 µg/ml) daha etkili bulunmuştur. Aktif bileşiklerin yapılarına bakıldığında 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinin daha etkili olduğu, asetik asit esteri olan Bileşik **16**, valproik asit esteri olan Bileşik **21** ve levülünik asit esteri olan Bileşik **22** hariç olmak üzere tüm klorlu türevlerin çok etkili olduğu görülmüştür.

C. parapsilosis'e karşı Bileşik **4-6**, **10**, **12**, **15**, **18-20**, **23**, **25** ve **27-30** flukonazolden (MİK: 1 µg/ml) daha etkili bulunmuştur (MİK <1 µg/ml).

1-Fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün valerik asit (Bileşik 4 ve 19), izovalerik asit (Bileşik 5 ve 20), 4-fenilbutanoik asit (Bileşik 10 ve 25), sinnamik asit (Bileşik 12 ve 27) ve bifenilkarboksilik asit (Bileşik 15 ve 30) esterlerinin *C. parapsilosis*'e karşı aktivitelerinin benzer olması bu türevlerde 4-kloro sübstitüentinin aktivite için önemli olmadığını göstermektedir. Buna karşılık, 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün butanoik asit (Bileşik 18), sorbik asit (Bileşik 23), sikloheksankarboksilik asit (Bileşik 28) ve benzoik asit (Bileşik 29) esterlerinde *C. parapsilosis*'e karşı yüksek aktivitenin bulunması, bu bileşiklerde yapıya klor atomunun getirilmesinin aktiviteyi artırdığı söylenebilir.

Bileşiklerimizden 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün 4-bifenilkarboksilik asit esterini (Bileşik 15) ile 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün valerik asit (Bileşik 19), 4-fenilbutanoik asit (Bileşik 25), sinnamik asit (Bileşik 27) ve 4-bifenilkarboksilik asit esterlerinde (Bileşik 30) çalışılan her üç *Candida* türüne karşı önemli derecede aktivite gözlenmiştir.

Ön ilaç olarak tasarladığımız ester yapısındaki bileşiklerimizin hidrolizi sonucu oluşması beklenen alkol yapısındaki metabolitlerinin de aktif olup olmadığını incelemek düşüncesiyle, 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanol ve 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolün antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri de benzer şekilde incelenmiş; ancak alkol türevlerinin aktivitelerinin ana bileşikten daha düşük olduğu ve bileşiklerimizin ön ilaç olmadığı görülmüştür.

Bileşiklerimizden Bileşik 15 ve 30'un *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*'ye karşı antifungal aktiviteleri De Vita ve diğ. (27) tarafından incelenmiş ve bu bileşiklerin *Candida* türlerine karşı flukonazolden çok daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bu bileşiklerin ve flukonazolün MİK±SD değerleri *C. albicans*'a karşı sırasıyla 3.7±5.1, 1.7±1.4 ve 4.9±6.9 µg/ml, *C. parapsilosis*'e karşı sırasıyla 0.70±0.74, 1.05±0.62 ve 1.60±0.55 µg/ml, *C. krusei*'ye karşı 4.70±5.70, 3.70±2.60 ve 26.0±23.71 µg/ml olduğu ve aromatik halkanın 4 numaralı konumundaki halojen atomunun antifungal aktiviteyi etkilemediği bildirilmiştir. Bu sonuçlar çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle uygunluk göstermektedir.

Aynı araştırmacılar (27), Bileşik 15'i enansiyomerlerine ayırarak, her bir enansiyomerin antifungal etkisini rasemik bileşikle karşılaştırmışlar ve levojir enansiyomerin dekstrojir enansiyomerden çok daha aktif olduğunu bildirmişlerdir. Bileşik 15'in levojir enansiyomerinin *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*'ye karşı flukonazolden 30 ile 90 defa daha aktif olduğunu bulmuşlar ve elde ettikleri sonuçları aşağıda gösterildiği gibi özetlemişlerdir:

Bileşik 15	MİK±SD (µg/ml)		
	<i>C. albicans</i> ATCC24433	<i>C. parapsilosis</i> DSM11224	<i>C. krusei</i> PMC0613
(±)	0.37±0.22	0.33±0.14	0.67±0.29
(+)	33.70±12.50	26.67±9.24	21.33±9.24
(-)	0.15±0.09	0.125±0	0.37±0.22
Flukonazol	1±0	1±0	12±4.4

MİK: minimal inhibisyon konsantrasyonunun aritmetik ortalaması, SD: standart sapma

Bu literatür bulguları doğrultusunda, antifungal aktivite çalışmalarında rasemat halinde kullandığımız bileşiklerimizin enansiyomerlerine ayrılması ve her bir enansiyomerin aktivitesinin ayrı ayrı incelenmesi daha sonraki çalışmalarımızın konusunu oluşturacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez kapsamında antikonvülsan ve antimikrobiyal aktivite göstermesi beklenen, (arilalkil)imidazol grubu antikonvülsan bileşiklerden nafimidonun aktif metaboliti olan nafimidon alkol molekülünde naftalen halkası yerine izosteri olan fenil veya 4-klorofenil halkası getirmek suretiyle hazırladığımız 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol ve 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün çeşitli karboksilik asitlerle ester türevlerinin sentezi yapılmıştır.

Steglich esterleşme reaksiyonundan yararlanılarak hazırlanan ester türevlerinin sentezinde farklı zincir uzunluğuna sahip düz veya dallanmış alifatik asitler (Bileşik 1-6, 16-21), keto asitler (Bileşik 7, 11, 22, 26), doymamış alifatik asit (Bileşik 8, 23), arilalkil karboksilik asitler (Bileşik 9, 10, 24, 25), α,β -doymamış aromatik asit (Bileşik 12, 27), sikloalifatik asit (Bileşik 13, 28) ve aromatik asitler (Bileşik 14, 15, 29, 30) kullanılmıştır.

Bu grup bileşiklerin MES testinde daha etkili olduğu görülmüştür. 30 mg/kg dozda 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün sikloheksan karboksilik asit esteri olan Bileşik 13 ve 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün 4-fenilbutanoik asit esteri olan Bileşik 25 MES testinde 0.5 saatte ve scMet testinde 4 saatte; 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün fenilasetik asit esteri olan Bileşik 24 ve 3-benzoilpropiyonik asit esteri olan Bileşik 26 scMet testinde 0.5 saatte aktivite göstermiştir. Bileşiklerimizin aktif olduğu dozlarda nörotoksisite veya ölümün gözlenmemesi önemli bulunmuştur.

Bileşiklerimizden 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol esterlerinin antikonvülsan aktivitelerinin nonsüstitüe fenil türevlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün alifatik asit ve arilalkil karboksilik asit esterlerinin daha yüksek antikonvülsan aktivite gösterdiği ve siklik karboksilik asit esterlerinde siklizasyonun aktivite açısından önemli olduğu gözlenmiştir. Ayrıca ester yapısını oluşturan zincirin uzunluk, dallanma ve doymamışlık gibi yapısal özelliklerinin antikonvülsan aktivite açısından önemli olmadığı görülmüştür.

Antibakteriyel aktivite sonuçları değerlendirildiğinde, bileşiklerin tümünün çalışılan Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel aktivitelerinin düşük olduğu görülmüştür. Bileşiklerin çoğu *Candida* türü funguslara karşı standart bileşik olarak kullanılan flukonazole eşit veya daha yüksek antifungal aktivite göstermiştir. Antifungal aktivite sonuçları “bileşiklerimizin azol grubu antifungal ilaçlara olan yapısal benzerliği nedeniyle yüksek antifungal aktivite beklenmesi” yönündeki hipotezimizi desteklemiştir.

Antifungal aktivite sonuçları bu bileşiklerde ester grubunu oluşturan zincirin yapısal özelliklerinin (zincir uzunluğu, dallanma, doymamışlık, siklizasyon, aromatiklik) aktivite üzerinde kurallara bağlanabilecek belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Nafimidon ve aktif metaboliti nafimidon alkolü esas alarak tasarladığımız ve ön ilaç olarak da düşünülebilecek olan bileşiklerimiz, antikonvülsan aktivitelerini kısmen ön ilaç olarak gösterirken, antifungal aktivite deney sonuçları bileşiklerin kendilerinin aktif olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın bundan sonraki aşamalarında öncelikle Bileşik **6**, **13**, **19** ve **24-28** olmak üzere, 8 bileşiğin daha ileri antikonvülsan aktivite araştırmalarının yapılması için NIH, NINDS'e gönderilmesi; böylece bu bileşiklerin öncelikle TPE, ED₅₀, TD₅₀ ve PI (protective indeks, koruyucu indeks) değerlerinin tayin edilmesi, daha sonra mekanistik çalışmalarla bu grup bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılması ve elde edilen bulgular doğrultusunda aktivitenin optimizasyonu için gerekli moleküler modifikasyon yapılarak, yeni türevlerin tasarlanması planlanmaktadır. Ayrıca antikonvülsan aktivite gösteren bileşiklerimizin santral sinir sisteminin epileptik olmayan nörolojik (nöropatik ağrı, trigeminal nevralji, fibromiyalji, esansiyel tremor, migren profilaksisi, nörodejeneratif rahatsızlıklar gibi) ve psikiyatrik (bipolar bozukluk, anksiyete, şizofreni, demansta ajitasyon ve agresyon, yeme bozuklukları, alkol ve kokain bağımlılığında yoksunluk sendromu gibi) rahatsızlıklarının tedavisinde etkili olup olmadığının araştırılması da planlanmaktadır.

Standart *Candida* suşlarına karşı antifungal aktivitelerini incelediğimiz bileşiklerin dirençli *Candida* suşlarına karşı da etkili olup olmadığının incelenmesi üzerinde çalışmayı düşündüğümüz konular arasında yer almaktadır. Antifungal aktivitenin stereoselektivite göstermesi nedeniyle, bileşiklerimizin analitik ve preparatif olarak enansiyomerlerine ayrılması ve her bir enansiyomerin aktivitesinin rasemik bileşik ve flukonazolle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi ileride yapılacak olan araştırma konularımızı oluşturacaktır.

Ayrıca sentezini yaptığımız bileşiklerde antikonvülsan ve antifungal aktivitenin gözlenmesi nedeniyle, azol yapısı olarak imidazol halkası yerine izosteri 1,2,4-triazol halkası taşıyan yeni 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanol esterlerinin sentezinin yapılması ve bu bileşiklerin antikonvülsan ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi ileriye dönük olarak planladığımız çalışmalar arasında yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Engel, J., Pedley, T.A., Aicardi, J.P., Dichter, M.A., Moshé, S., Perucca, E., Michael Trimble, M. (2007). Epilepsi. A comprehensive textbook (2.ed.) Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.
2. Kayaalp, S.O. (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (12. bs.). Ankara: Pelikan Yayınları.
3. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S. ve diğerleri. (2004). Farmasötik Kimya (2. bs.). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
4. Robertson, D.W., Krushinski, J.H., Beedle, E.E., Leander, J.D., Wong, D.T., Rathbun, R.C. (1986). Structure-activity relationship (arylalkyl)-imidazole anticonvulsants: Comparison of the (fluorenylalkyl)-imidazoles with nafimidone and denzimol. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29, 1577-1586.
5. Walker, K.A.M., Wallach, M.B., Hirschfeld, D.R. (1981). 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 24(1), 67-74.
6. Nardi, D., Tajana, A., Leonardi, A., Pennini, R., Portioli, F., Magistretti, M.J. ve diğerleri (1981). Synthesis and anticonvulsant activity of N-(benzoylalkyl)imidazoles and N-(ω -phenyl- ω -hydroxyalkyl)imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 24, 727-731.
7. Graziani, G., Tirone, F., Barbadoro, E., Testa, R. (1983). Denzimol, a new anticonvulsant drug I. General anticonvulsant profile. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 33, 1155-1160.
8. Robertson, D.W., Beedle, E.E., Lawson, R., Leander, J.D. (1987). Imidazole anticonvulsants: Structure-activity relationships of [(biphenyloxy) alkyl] imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 30, 939-943.
9. Çalış, Ü., Dalkara, S., Ertan, M., Sunal, R. (1988). The significance of the imidazole ring in anticonvulsant activity of (arylalkyl)imidazoles. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 321, 841-846.

10. Özkanlı, F., Dalkara, S., Çalış, Ü., Wilke, A. (1994). Synthesis of some N-arylazole acetamide derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 44(8), 920-924.
11. Selimoğlu, B. (2007). *Bazı yeni oksim esterleri üzerinde çalışmalar*, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
12. Karakurt, A., Özalp, M., Işık, Ş., Stables, J.P., Dalkara, S. (2010). Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(8), 2902-2911.
13. Acar, M.F. (2011). *2-(1H-imidazol-1il)-1-(naftalen-2-il)etanol esterleri üzerinde çalışmalar*, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
14. Sarı, S. (2011). *1-(naftalen-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim ester türevleri üzerinde çalışmalar*, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya.
15. Mixich, G.V., Thiele, K. (1979). Ein Beitrag zur stereospezifischen Synthese von antimykotisch wirksamen Imidazolyloximathern. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 29, 1510-1513.
16. Zirngibl, L. (1983). Fifteen years of structural modifications in the field of antifungal monocyclic 1-substituted 1H-azoles. *Progress in Drug Research*, 27, 253-255.
17. Koltin, Y. (1990). Targets for antifungal drug discovery. *Annual Report in Medicinal Chemistry*, 25, 141-148.
18. Özkanlı, F., Çalış, Ü., Dalkara, S., Yuluğ, N. (1990). Bazı 2-asetonafton ve p-kloroasetofenon türevlerinin oksim ürünleri üzerinde yapılan antibakteriyel ve antifungal etki çalışmaları. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 10(2), 83-88.
19. Barrett, J.F., Klaubert, D.H. (1992). Recent advances in antifungal agents. *Annual Report in Medicinal Chemistry*, 27, 149-158.

20. Karakurt, A., Dalkara, S., Özalp, M., Özbey, S., Kendi, E., Stables, J.P. (2001). Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *European Journal Medicinal Chemistry*, 36, 421-433.
21. Simonetti, G., Baffa, S., Simonetti, N. (2001). Contact imidazole activity against resistant bacteria and fungi. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17, 389-393.
22. Walker, K.A.M., Hirschfield, D.R., Marx, M. (1978). Antimycotic imidazoles. 2. Synthesis and antifungal properties of esters of 1-[2-hydroxy(mercapto)-2-phenylethyl]-1*H*-imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 21, 1335-1338.
23. Lopez-Rodriguez, M.L., Viso, A., Gutierrez, S.O., Fowler, C.J., Tiger G., Lago, E. ve diğerleri. (2003). Design, synthesis and biological evaluation of new endocannabinoid transporter inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 403-412.
24. Hu, Y., Chen, J., Le, Z.G., Chen Z.C., Zheng Q.G. (2005). Organic reactions in ionic liquids: An efficient method for the synthesis of phenacyl esters by reaction of carboxylic acids with α -bromoacetophenone promoted by potassium fluoride. *Chinese Chemical Letters*, 16, 903-905.
25. Narender, M., Reddy, M.S., Kumar, V.P., Rao, K.R. (2005). Organic reactions in water: Phenacyl esters from phenacyl bromide and potassium salts of aromatic acids in the presence of β -cyclodextrin. *Synthetic Communications*, 35, 1681-1686.
26. Chevreuil, F., Landreau, A., Seraphin, D., Larcher, G., Bouchara, J.-P., Richomme, P. (2006). Synthesis and antifungal activity of new thienyl and aryl conazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 21, 293-303.
27. De Vita, D., Scipione, L., Tortorella, S., Mellini, P., Di Rienzo, B., Simonetti, G. ve diğerleri (2012). Synthesis and antifungal activity of a new series of 2-

- (1*H*-imidazol-1-yl)-1-phenylethanol derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 334-342.
28. Cooper, G., Irwin, W.J. (1976). 1-Styrylimidazoles. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, 545-549.
 29. Goldfarb, D. S. Method using lifespan-altering compounds for altering the lifespan of eukaryotic organisms, and screening for such compounds. (2009). U.S. Pat. Appl. Publ. 57pp. CODEN: USXXCO US 2009163545 A1 20090625 CAN 151:92843 AN 2009:846106 CAPLUS
 30. Immediata, T., Day, A.R. (1940). β -Naphthyl derivatives of ethanolamine and N-substituted ethanolamines. *Journal of Organic Chemistry*, 5, 512-527.
 31. Emmerling, A., Engler, C. (1871). Ueber einige Abkömmlinge des Acetophenons. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 4 (1), 147–149.
 32. Cowper, R.M., Davidson, L.H. (1943). Phenacyl bromide. *Organic Syntheses*, Coll. Vol.2, 480-484.
 33. Young, R.C., Ganellin, C.R., Griffiths, R., Mitchell, R.C., Parsons, M.E., Saunders, D. ve diğeri. (1993). An approach to the design of brain-penetrating histaminergic agonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 28, 201-211.
 34. Ming, L., Guilong, Z., Lirong, W., Huazheng, Y. (2005). Hypervalent iodine in synthesis: a novel two-step procedure for the synthesis of new derivatives of 1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole by the cyclocondensation between 5-amino-4-cyano-3-phenyl-1*H*-pyrazole and α -tosyloxyacetophenones or α -haloacetophenones. *Synthetic Communications*, 35, 493–501.
 35. Friedel, C., Crafts, J.-M. (1877). Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, etc. *Compte Rendu*, 84, 1450–1454.
 36. Wei, Q.-L., Zhang, S.-S., Gao, J., Li, W.-H., Xu, L.-Z., Yu, Z.-G. (2006). Synthesis and QSAR studies of novel triazole compounds containing thioamide as potential antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 7146–7153.

37. Kimpe, N.D., Verhe, R. (1988). The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloimines. (s. 1-119). Chichester: John Wiley & Sons.
38. Taylor, R. (1990). Electrophilic Aromatic Substitution. Chichester: John Wiley & Sons.
39. Diwu, Z., Beachdel, C., Klaubert, D.H. (1998). A facile protocol for the convenient preparation of amino-substituted α -bromo- and α, α -dibromo arylmethoxyketones. *Tetrahedron Letters*, 39 (28), 4987-4990.
40. King, L.C., Ostrum, G.K. (1964). Selective bromination with cupper(II)bromide. *Journal of Organic Chemistry*, 3459-3461.
41. Pasaribu, S.J., Williams, L.R. (1973). Selective bromination of substituted acetophenones with dioxan dibromide. *Australian Journal of Chemistry*, 26, 1327-1331.
42. Calo, V., Lopez, L., Pesce, G., Todesco, P.E. (1973). Contribution to the bromination of conjugate unsaturated ketones: Synthesis of α, β -unsaturated bromo ketones. *Tetrahedron*, 29, 1625-1628.
43. Pearson, D.E., Pope, H.W., Hargrove, W.N., Stamper, W.E. (1958). The swamping catalyst effect. II. nuclear halogenation of aromatic aldehydes and ketones. *Journal Organic Chemistry*, 23, 1412-1414.
44. Goldfarb, Y.L., Novikova, E.I., Belenkii, L.I. (1971). Bromination of acetophenone, 2-acetothienone, and 2-thiophenecarboxaldehyde in sulfuric acid. *Russian Chemical Bulletin*, 2687-2689.
45. Elmorsy, S.S., Badawy, D.S., Khatab, T.K. (2006). Chemoselective bromination in a two-step substitution under the influence of tetrachlorosilane and N-bromosuccinimide. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 181, 2005–2012.
46. Prakash, G.K.S., Mathew, T., Hoole, D., Esteves, P.M., Wang, Q., Rasul, G. Ve diğ erleri (2004). N-Halosuccinimide/BF₃—H₂O, efficient electrophilic halogenating systems for aromatics *Journal of American Chemical Society*, 126, 15770–15776.

47. Das, B., Venkateswarlu, K., Mahender, G., Mahender, I. (2005). A simple and efficient method for α -bromination of carbonyl compounds using *N*-bromosuccinimide in the presence of silica supported sodium hydrogen sulfate as a heterogeneous catalyst. *Tetrahedron Letters*, 46 (17), 3041–3044.
48. Sarma, J.A.R.P., Nagaraju, A. (2000). Solid state nuclear bromination with *N*-bromosuccinimide. Part 1. Experimental and theoretical studies on some substituted aniline, phenol and nitro aromatic compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 1113–1118.
49. Pravst, I., Zupan, M., Stavber, S. (2006). Directed regioselectivity of bromination of ketones with NBS: solvent-free conditions versus water. *Tetrahedron Letters*, 47, 4707-4710.
50. Adhikari, M.V., Samant, S.D. (2002). Sonochemical bromination of acetophenones using *p*-toluenesulfonic acid-*N*-bromosuccinimide. *Ultrasonics Sonochemistry*, 9, 107-111.
51. Lee, J.C., Park, H.J. (2007). Efficient α -chlorination and α -bromination of carbonyl compounds using *n*-Halosuccinimides/UHP in ionic liquid. *Synthetic Communications*, 37, 87–90.
52. Lee, J.C., Bae, Y. H., Chang, S.K. (2003). Efficient α -halogenation of carbonyl compounds by *N*-bromosuccinimide and *N*-chlorosuccinimide. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 24, 407-412.
53. Meshram, H.M., Reddy, P.N., Sadashiv, K., Yadav, J.S. (2005). Amberlyst-15-promoted efficient 2-halogenation of 1,3-keto-esters and cyclic ketones using *N*-halosuccinimides. *Tetrahedron Letters*, 46, 623-627.
54. Varma, R.S., Naicker, K.P. (1999). The urea–hydrogen peroxide complex: Solid-state oxidative protocols for hydroxylated aldehydes and ketones (Dakin reaction), nitriles, sulfides, and nitrogen heterocycles. *Organic Letters*, 1, 189-192.
55. Lulinski, P., Kryska, A., Sosnowski, M., Skulski, L. (2004). Eco-friendly oxidative iodination of various arens with a urea–hydrogen peroxide adduct (UHP) as the oxidant. *Synlett*, 441-444.

56. Guha, S.K., Wu, B., Kim, B.S., Baik, W., Koo, S. (2006). TMS.OTf catalyzed α -bromination of carbonyl compounds by *N*-bromosuccinimide. *Tetrahedron Letters*, 47, 291–293.
57. Fan, Z., Shi, Z., Zhang, H., Liu, X., Bao, L., Ma, L. ve diğerleri. (2009). Synthesis and biological activity evaluation of 1,2,3-thiadiazole derivatives as potential elicitors with highly systemic acquired resistance. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 57, 4279-4286.
58. Goswami, J., Goswami, A. (2002). Selective bromination of acetophenone derivatives with bromine in methanol. *Journal of Indian Chemical Society*, 79 (5), 469-471.
59. Emami, S., Foroumadi, A., Falahati, M., Lotfali, E., Rajabalian, S., Ebrahimi, S.A. ve diğerleri (2008) 2-Hydroxyphenacyl azoles and related azolium derivatives as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 141–146.
60. Terent'ev, A.O., Khodykin, S.V., Krylov, I.B., Ogibin, Y.N., Nikishin, G.I. (2006). A convenient synthesis of 2,2-dibromo-1-arylethanones by Bromination of 1-arylethanones with H₂O₂-HBr system. *Synthesis*, 7, 1087-1092.
61. Paul, S., Gupta, V., Gupta, R., Loupy, A. (2003). Microwave-induced selective synthesis of α -bromo and α,α -dibromoalkanones using dioxane–dibromide and silica gel under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 44, 439–442.
62. Loupy, A., Petit, A., Hamelin, J., Texier-Boullet, F., Jacquault, P., Mathe, D. (1998). New solvent-free organic synthesis using focused microwaves. *Synthesis*, 9, 1213-1215.
63. Zhang, S.J., Lee, Z.G. (2005). A simple and selective procedure for α -bromination of alkanones with [Bmim]Br₃ as a promoter under solvent-free conditions. *Chinese Chemical Letters*, 16 (12), 1590-1592.
64. Juneja, S.K., Choudharya, D., Paula, S., Gupta, R. (2006). In situ-generated zinc bromide-catalyzed α -bromination of alkanones in water. *Synthetic Communications*, 36, 2877–2881.

65. Clark, J.H., Ross, J.C., Macquarrie, D.J., Barlow, S.J., Bastock, T.W. (1997). Environmentally friendly catalysis using supported reagents, the fast and selective bromination of aromatic substrates using supported zinc bromide. *Chemical Communications*, 1203–1204.
66. Debus, H. (1858). Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal. *Annalen der Chemie und Pharmacie*, 107 (2), 199–208.
67. Katritzky, A.R., Rees, C.W. (1984). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds*. (1. ed., s. 469-498). Oxford (Oxfordshire); New York: Pergamon Press.
68. Grimmett, M.R. (1997). *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*. (s. 288-292). New York: Academic Press.
69. Pozharskii, A.F, Soldatenkov, A.T., Katritzky, A.R. (1997). *Heterocycles in Life and Society*. (s. 487-488). New York: John Wiley & Sons.
70. Brown, E.G. (1998). *Ring Nitrogen and Key Biomolecules*. (s. 40-59). Boston: Kluwer Academic Press.
71. Hoffman, K. (1953). *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Imidazole and Its Derivatives*. (1 bs., s. 472-475). New York: Interscience Publishers.
72. Joule, J.A., Mills, K. (2010). *Heterocyclic Chemistry*. (5 bs., s. 461, 467). New York: John Wiley & Sons.
73. Karakurt, A. (2004). *2-Asetilnaftalen türevi yeni bileşiklerin sentezleri, enansiyomer ayırımları, antikonvülsan ve antimikrobiyal aktiviteleri üzerine çalışmalar*. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
74. Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*. (2 bs., s. 165, 166, 168). Weinheim Germany: WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA.
75. Grimmett, M.R. (1970). *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Ed. by Katritzky, A.R., Boulton, A.J.. (vol.12, s. 162-166). New York: Academic Press,.

76. Haring, M. (1959). Zur Darstellung von 1-Alkylimidazolen aus Imidazol. *Helvetica Chimica Acta*, 42, 1845-1846.
77. Baggaley, K.H., Heald, M., Hindley, R.M., Morgan, B., Tee, J.L., Green, J. (1975). Hypolipidemic imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 18(8), 833-836.
78. Godefroi, E.F., Heeres, J., Van Cutsem, J., Janssen, P.A.J. (1969). The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. *Journal of Medicinal Chemistry*, 12, 784-791.
79. Kikugawa, Y. (1981). A facile N-alkylation of imidazoles and benzimidazoles. *Synthesis*, 124-125.
80. Yamauckhi, K., Kinoshita, M. (1973). Esters of phosphorus oxy-acids as alkylating agents. Part II. N-Alkylation of imidazole and related heterocyclic compounds with trialkyl phosphates. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2506-2508.
81. Loozen, H.J.J., Drouen, J.J.M., Piepers, O. (1975). Thermal decarboxylation of N-alkoxycarbonylimidazoles. Improved and convenient procedure for N-alkylation of imidazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 40, 3279-3280.
82. Sankyo, Japan Kokai (1977). 51-105060 Chem.Abstr., 86,155649 t.
83. Kamijo, T., Yamamoto, R., Harada, H., Iizuka, K. (1983). An improved and convenient procedure for the synthesis of 1-substituted imidazoles. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 31(4), 1213-1221.
84. Porretta, G.C., Fioravanti, R., Biava, M., Cirilli, R., Simonetti, N., Villa, A. ve diğerleri. (1993). Research on antibacterial and antifungal agents. X. Synthesis and antimicrobial activities of 1-phenyl-2-(1*H*-azol-1-yl) ethane derivatives. Anticonvulsant activity of 1-(4-methylphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl) ethanol. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 28(10), 749-760.
85. Baji, H., Flammang, M., Kimny, T., Gasquez, F., Compagnon, P.L., Delcourt, A. (1995). Synthesis and antifungal activity of novel (1-aryl-2-heterocyclyl)ethylideneaminooxymethyl-substituted dioxolanes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30, 617-626.

86. Salerno, L., Sorrenti, V., Guerrera, F., Sarva, M.C., Siracusa, M.A., Giacomo, C.D. ve diğeri. (1999). N-substituted-imidazoles as inhibitors of nitric oxide synthase: a preliminary screening. *Pharmazie*, 54, 685-690.
87. Popov, A.F., Piskunova, Z.P., Matvienko, V.N., Kondratenko, G.P., Nikolenko, Y.I. (1989). Synthesis and antimicrobial action of aminoketones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 847-849.
88. Abdel-Megid, M. (2003). Reactivity of functionally substituted azoles towards electrophiles. Novel synthesis of thienylazoles and phenylazoles. *Synthetic Communications*, 33(1), 153-160.
89. Dominianni, S.J., Yen, T.T. (1989). Oral hypoglycemic agents. Discovery and structure-activity relationships of phenacylimidazolium halides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 2301-2306.
90. Clader, J.W., Berger, J.G., Burrier, R.E., Davis, H.R., Domalski, M., Dugar ve diğeri. (1995). Substituted (1,2-diarylethyl)amide acyl Co-A: Cholesterol acyltransferase inhibitors: Effect of polar groups on in vitro and in vivo activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 1600-1607.
91. Steiner, G., Kopacka, H., Ongania, K.-H., Wurst, K., Preishuber-Pflügl, P., Bildstein, B. (2005). Heteroditopic imino N-heterocyclic carbenes and their sulfur, selenium, and tungsten tetracarbonyl derivatives. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1325–1333.
92. Lin, C.M., Wong, F.F., Huang, J.J., Yeh, M.Y. (2006). An efficient and convenient method for synthesis of 1-substituted imidazoles. *Heterocycles*, 68 (7), 1359-1370.
93. Rad, M.N.S., Khalafi-Nezhad, A., Behrouz, S. (2009). Design and synthesis of some novel oxiconazole-like carboacyclic nucleoside analogues, as potential chemotherapeutic agents. *Helvetica Chimica Acta*, 92 (9), 1760-1774.
94. Jones, J.B., Hysert, D.W. (1971). Reactions of some allylic and propargylic halides with nucleophiles analogous to those present in proteins and nucleic acids. *Canadian Journal of Chemistry*, 49, 325-332.

95. Heeres, J., Backx, L.J.J., Van Cutsem, J.M. (1976). Synthesis and antimycotic properties of 1-(2-Alkyl-2-phenylethyl)-1*H*-imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 19(9), 1149-1155.
96. Pellicciari, R., Curini, M., Spagnoli, N. (1984). Preparation of 1-(aroylalkyl)-1*H*-imidazole and -benzimidazole derivatives of pharmaceutical interest. A New Synthetic procedure. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 317, 38-41.
97. Cuevas-Yanez, E., Serrano, J.M., Huerta, G., Muchowski, J.M., Cruz-Almanza R. (2004). Copper carbenoid mediated N-alkylation of imidazoles and its use in a novel synthesis of bifonazole. *Tetrahedron*, 60, 9391-9396.
98. Ward, D.E., Rhee, C.K. (1989). Chemoselective reductions with sodium borohydride. *Canadian Journal of Chemistry*, 67, 1206-1211.
99. Jiang, B., Feng, Y., Zheng, J. (2000). Highly enantioselective reduction of achiral ketones with NaBH₄:Me₃SiCl catalyzed by (S)- α,α -diphenylpyrrolidinemethanol. *Tetrahedron Letters*, 41, 10281–10283.
100. Nardi, D., Cappelletti, R., Catto, A., Leonardi, A., Tajana, A., Veronese, M. (1981). New α -aryl- β ,N-imidazolylethyl benzyl and naphthylmethyl ethers with antimycotic and antibacterial activity. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 31 (II), 2123-2126.
101. Gaylord, N.G. (1956). Reduction with Complex Metal Hydrides. (1 bs., s. 136, 138,184). New York: Interscience Publishers, Inc.
102. Monson, R.S. (1971). Advanced Organic Synthesis: Methods and Techniques. (1 bs., s. 27). New York, New York: Academic Press, INC.
103. Luche, J.L., Rodriguez-Hahn, L., Crabbé, P. (1978) Reduction of natural enones in the presence of cerium trichloride. *Journal of Chemical Society, Chemical Communications* (14), 601-602.
104. Fischer, E., Speier, A. (1895). "Darstellung der Ester". *Chemische Berichte*, 28, 3252–3258.
105. Sandler, S.R., Karo, W. (1983). Esters. Organic Functional Group Preparations. New York: Academic Press.

106. Smith, M.B., March, J. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. (6 bs., s.1414-1423). New Jersey: Wiley.
107. Ergenç, N., Ateş, Ö., Gürsoy, A. (1985). *Eczacılar için Organik Kimya*. (1 bs., s.306, 313). İstanbul: Acar Matbaacılık Tesisleri.
108. Steglich, W., Höfle, G. (1969). N,N-dimethyl-4-pyridinamine, a very effective acylation catalyst. *Angewandte Chemie International Edition*, 12 (8), 981-983.
109. Steglich, W., Höfle, G. (1972). 4-Dialkylaminopyridines as acylation catalysts, 4th Communication. *Synthesis*, 11, 619-621.
110. Neises, B., Steglich, W. (1978). Simple method for the esterification of carboxylic acids. *Angewandte Chemie International Edition*, 17, 522-524.
111. Neises, B., Steglich, W. (1985). Esterification of carboxylic acids with dicyclohexylcarbodiimide/4-dimethylaminopyridine: *tert*-butyl ethyl fumarate. *Organic Synthesis*, 63, 183-185.
112. Tang, J., Mohan, T., Verkade, J.G. (1994). Selective and efficient synthesis of perhydro-1,3,5-triazine-2,4,6-trione and carbodiimides from isocyanates using ZP(MeNCH₂CH₂)₃N catalysts. *Journal of Organic Chemistry*, 59, 4931-4938.
113. Pri-Bara, I., Schwartz, J. (1997). N,N-Dialkylcarbodiimide synthesis by palladium-catalysed coupling of amines with isonitriles. *Chemical Communications*, 4, 347-349.
114. Sheehan, J.C., Hess, G.P. (1955) A new method of forming peptide bonds. *Journal of American Chemical Society*, 77 (4), 1067-1068.
115. Smith, M., Moffatt, J.G., Khorana, H.G. (1958). Carbodiimides. VII. Observations on the reactions of carbodiimides with acids and some new applications in the synthesis of phosphoric acid esters. *Journal of American Chemical Society*, 80 (23), 6204-6212.
116. Balcom, B.J., Petersen, N.O. (1989). Solvent dependence of carboxylic acid condensations with dicyclohexylcarbodiimide. *Journal of Organic Chemistry*, 54(8), 1922-1927.

117. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P. (2000). *Organic Chemistry*. (1 bs., s. 1153). England: Oxford University Press.
118. Xu, S., Held, I., Kempf, B., Mayr, H., Steglich, W., Zipse, H. (2005). The DMAP-catalyzed acetylation of alcohols - A mechanistic study (DMAP=4-(dimethylamino)-pyridine). *Chemistry A-European Journal*, 11 (16), 4751–4757.
119. Berry, D.J., Digiovanna, C.V., Metrick, S.S., Murugan, R. (2001). Catalysis by 4-dialkylaminopyridines. *Arkivoc*, 201–226.
120. Hassner in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. (1995). Ed. Paquette, L.A. (vol. 3, 1. bs., s. 2022–2024.) New York: Wiley. (<http://www.kimyasanal.net/konugoster.php?yazi=knqwu1jws2>. Erişim: 10.04.2010).
121. Boden, E.P., Keck, G.E. (1985). Proton-transfer steps in *Steglich esterification*: a very practical new method for macrolactonization. *Journal of Organic Chemistry*, 50, 2394-2395.
122. Meldrum, B. (1990). Mechanism based approaches to anticonvulsant therapies: Modulation of inhibitory and excitatory transmission. *Progress in Clinical and Biological Research*, 361, 31-43.
123. Dalkara, S., Karakurt, A. (2012). Recent progress in anticonvulsant drug research: strategies for anticonvulsant drug development and applications of antiepileptic drugs for non-epileptic central nervous system disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12, 1033-1071.
124. Kapetanovic, I.M., Kupferberg, H.J. (1984). Nafimidone, an imidazole anticonvulsant, and its metabolite as potent inhibitors of microsomal metabolism of phenytoin and carbamazepine. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 12 (5), 560-564.
125. Dalkara, S. (1988). Studies on 2-acetylnaphthalene and p-chloroacetylbenzene derivatives. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 8 (1), 9-16.
126. Karakurt, A., Aytemir, M.D., Stables, J.P., Özalp, M., Kaynak, F.B., Özbey, S. ve diğerleri. (2006). Synthesis of some oxime ether derivatives of 1-(2-

- naphthyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethanone and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Archiv der Pharmazie Chemie in Life Sciences*, 339, 513-520.
- 127.** Wingrove, P.B., Wafford, K.A., Bain, C., Whiting, P.J. (1994). The modulatory action of loreclezole at the gamma-aminobutyric-acid type-a receptor is determined by a single amino-acid in the beta-2 and beta-3 subunit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91 (10), 4569-4573.
- 128.** Rostom, S.A., Ashour, H.M., El Razik, H.A., El Fattah Ael, F., El-Din, N.N. (2009). Azole antimicrobial pharmacophore-based tetrazoles: synthesis and biological evaluation as potential antimicrobial and anticonvulsant agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 (6), 2410-2422.
- 129.** Yücesoy, M. (2000). Sistemik mantar infeksiyonlarında kullanılan antifungal ilaçlar. *ANKEM Dergisi*, 14 (3), 286-297.
- 130.** Wingard, J.R. (1994). Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. *Clinical Infectious Diseases*, 19 (1), 49-53.
- 131.** Van Cauteren, H., Heykants, J., De Coster, R., Cuwenbergh, G. (1987). Itraconazole: Pharmacologic studies in animals and humans. *Clinical Infectious Diseases*, 9 (1), 43-46.
- 132.** Schafer-Kortig, M. (1993). Pharmacokinetic optimisation of oral antifungal therapy. *Clinical Pharmacokinetic*, 25, 329-332.
- 133.** Georgopapadakou, N.H. (1998). Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs. *Current Opinion in Microbiology*, 1, 547-550.
- 134.** Dalgıç, N., İnce, E. (2005). Sistemik etkili antifungal ilaçlar. *Klinik pediatri*, 4, 90-98.
- 135.** Strushkevich, N., Usanov, S.A. (2010). Structural basis of human CYP51 inhibition by antifungal azoles. *Journal of Molecular Biology*, 397, 1067-1078.

136. Odds, F., Brown, A.J.P., Gow, N.A.R. (2003). Antifungal agents: mechanism of action. *Trends in Microbiology*, 11, 272-279.
137. Adams, J.L., Metcalf, B.W. (1990). Therapeutic Consequences of The İnhibition of Sterol Metabolism. Ed. Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B. *Comprehensive Medicinal Chemistry*. (vol. 2., s. 333-364). Oxford, England: Pergamon Press.
138. Zhang, Y.Q., Gamarra, S., Garcia-Effron, G. (2010). Requirement for ergosterol in V-ATPase function underlies antifungal activity of azole drugs. *PLoS Pathogenes*, 6 (6).
139. Sheng, C., Wang, W., Che, X., Dong, G., Wang, S., Ji, H. ve diğeri. (2010). Improved model of lanosterol 14 α -demethylase by ligand-supported homology modeling: Validation by virtual screening and azole optimization. *ChemMedChem* 5, 390-397.
140. Di Santo, R., Tafi, A., Costi, R., Botta, M., Artico, M., Corelli, F. ve diğeri. (2005). Antifungal agents. 11. N-Substituted derivatives of 1-[(aryl)(4-aryl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-1H-imidazole: synthesis, anti-Candida activity, and QSAR studies. *Journal of Medicinal Chemistry* 48, 5140-5153.
141. La Regina, G., D'Auria, F.D., Tafi, A., Piscitelli, F., Olla, S., Caporuscio, F. ve diğeri. (2008). 1-[(3-Aryloxy-3-aryl)propyl]-1H-imidazoles, new imidazoles with potent activity against *Candida albicans* and Dermatophytes. Synthesis, structure-activity relationship, and molecular modeling studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 3841-3855.
142. Arıkan, S. (1999). Antifungal duyarlılık testleri. *ANKEM Dergisi*, 13(3), 332-336.
143. Yücel, A., Kantarcıoğlu, A.S. (2002). Antifungallerin sistemik mantar infeksiyonlarında kullanımı ve duyarlılık deneyleri: Genel Yönlendirme. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 33(4), 261-280.
144. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium-forming

Filamentous Fungi, Proposed Standard M38-P (1998). National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.

145. Özkara, Ç., Uzan, M. (2008). Epilepsi ve tedavisi. *Actuel Medicine*, 16(6), 31-36.
146. Gökçil, Z. (2011). Epilepsi [Elektronik sürüm]: GATA Nöroloji ABD Epilepsi Merkezi.
147. Gülçelik, M.A., Çetinkaya, K. (2006). Küçük Stajlar. Ankara: Atlas Kitapçılık.
148. Guyton, A.C., Hall, J.E. (1956). Tıbbi Fizyoloji (H. Çavuşoğlu ve B.Ç. Yeğen, Çev., 11. bs) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
149. Löscher, W. (2007). Mechanisms of drug resistance in status epilepticus. *Epilepsia* 48 (8), 74-7.
150. Neligan, A., Shorvon, S. (2008). Refractory versus non-refractory status epilepticus: frequency, differentiating clinical features, and outcome. *Drug resistant epilepsies. Progress in epileptic disorders* 7, 29-46.
151. Löscher, W., Potschka, H. (2005). Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nature Reviews Neuroscience* 6, 591-602.
152. Porter, R.J. (1993). New developments in the search for improved antiepileptic drugs. *Japanese Journal of Psychiatry & Neurology*, 47(2), 145-156.
153. Sarıyıldız, O. (2005). Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi. (www.scribd.com/doc/39479506/Santral-Sinir-Sistemi-Farmakolojisi Erişim: 10.04.2010).
154. Shorvon, S.D. (2009). Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: The second 50 years, 1959–2009. *Epilepsia*, 50(3), 93–130.
155. Malawska, B. (2005). New anticonvulsant agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 5, 69-85.
156. Kwan, P., Sills, G.J., Brodie, M.J. (2001). The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology and Therapeutics* 90, 21-34.

157. Vida, J.A. (1989). "Anticonvulsants" in Principles of Medicinal Chemistry. Ed. Foye, W. O. (3. bs., s.173-178). Philadelphia, London: Lea&Febiger.
158. Czapinski, P., Blaszczyk, B., Czuczwar, S.J. (2005). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5, 3-14.
159. Löscher, W. (1998). New visions in the pharmacology of anticonvulsions. *European Journal of Pharmacology*, 342. 1-11.
160. Stefan, H., Feuerstein, T.J. (2007). Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacology & Therapeutics*, 113 (1), 165-183.
161. Baykan, B., Bebek, N., Gürses, C., Gökyiğit, A. (2010). Epilepsi (<http://www.itfnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm> Erişim: 10.04.2010).
162. Gasior, M., Borowicz, K., Buszewicz, G., Kleinrok, Z., Czuczwar, S.J. (1996). Anticonvulsant activity of phenobarbital and valproate against maximal electroshock in mice during chronic treatment with caffeine and caffeine discontinuation. *Epilepsia*, 37, 262-268.
163. Gasior, M., Borowicz, K., Kleinrok, Z., Czuczwar, S.J. (1996). Chronic caffeine and the anticonvulsant potency of antiepileptic drugs against maximal electroshock. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54, 639-644.
164. Czuczwar, M., Kis, J., Czuczwar, P., Wielosz, M., Turski, W. (2004). Nicotine diminishes anticonvulsant activity of antiepileptic drugs in mice. *Polish Journal of Pharmacology*, 55, 799-802.
165. Kaufman, K.R., Sachdeo, R.C. (2003). Caffeinated beverages and decreased seizure control. *Seizure*, 12, 519-521.
166. Tennison, M., Greenwood, R., Lewis, D., Thorn, M. (1994). Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *New England Journal of Medicine*, 330, 1407-1410.
167. Tarıkoğulları, A.H. (2010). *Alkanamit türevleri üzerinde sentez, biyolojik aktivite ve yapı-etki çalışmaları*, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Programı Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.

168. Fraser, A.D. (1996). New drugs for the treatment of epilepsy. *Clinical Biochemistry*, 29, 97-110.
169. Stafstrom, C.E. (2010). Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları: Sinerji Araştırması. *Current Opinion In Neurology* (Türkçe baskı), 4(1), 9-17.
170. Bialer, M., Johannessen, S.I., Levy, R.H., Perucca, E., Tomson, T., White, H.S. (2010) Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the tenth Eilat Conference (EILAT X). *Epilepsy Research*, 92 (2-3), 89-124.
171. Lesson, P.D., Iversen, L.L., (1994). The glycine site on the NMDA receptor: Structure-activity relationships and therapeutic potential. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(24), 4054-4065.
172. Lin, Z., Kabada, P.K. (1997). Molecular targets for the rational design of antiepileptic drugs and related neuroprotective agents. *Medicinal Research Reviews*, 17(6), 537-572.
173. Kohl, B.K., Dannhardt, G. (2001). The NMDA receptor complex: A promising target for novel antiepileptic strategies. *Current Medicinal Chemistry*, 8, 1275-1289.
174. Majeda, M., Margineanu, D.G., Gorji, A., Siep, E. (2003). Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action? *Neuropharmacology*, 45(5), 661-71.
175. Dubroqua, S. (2011). Forebrain neuronal glycine transporter 1 as a neurocognitive modulator: behavioural analysis of an engineered mouse model. Cognitive Science, Université Bordeaux, Doktora Tezi, Fransa. (<http://e-collection.library.ethz.ch/eserv/eth:3331/eth-3331-02.pdf> Erişim: 22.07.2012)
176. Uysal, P. (2008). *İlk kez afébril konvülsiyon geçiren çocuklarda etiyolojik ve prognostik faktörler*, Uzmanlık Tezi, Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
177. Katzung, B.G. (2001). Sedative-hypnotic drugs. In: Basic and clinical pharmacology, 8th edition. USA: The McGraw Hill Companies, Inc, 364-381.

(http://www.cnsforum.com/imagebank/item/drug_benzo/default.aspx Erişim: 10.04.2012)

178. Özkara, Ç, Ataklı, D. (2002). Epilepsi. (s. 63-107). İstanbul: 5Us Yayın.
179. Jansen, M., Dannhardt, G. (2003). Antagonists and agonists at the Glycine site of the NMDA receptor for therapeutic interventions. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38(7-8), 661-670.
180. Errington, A.C., Stöhr, T., Less, G. (2005) Voltage gated ion channels: Targets for anticonvulsant drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5, 15-30.
181. Stables, J.P., Kupferberg, H.J. (1997). The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: Preclinical Anticonvulsant Screening Project. Molecular and Cellular Targets for Antiepileptic Drugs. (12, s. 191-198). London: John Libbey & Company Ltd.
182. Swinyard, E.A., Woodhead, J.H., White, H.S., Franklin, M.R. (1989). General Principles: Experimental Selection, Quantification, and Evaluation of Anticonvulsants. In: Antiepileptic Drugs. (3. bs., s. 85-102). New York: Raven Press.
183. Porter, R.J., Cereghino, J.J., Gladding, G.D., Hessie, B.J.H., Kupferberg, H.J., Scoville B. ve diğerleri. (1984). Antiepileptic drug development program. *Cleveland Clinic Quarterly* 51, 293–305.
184. Septioğlu, E. (2010). *Bazı yeni semikarbazon ve tiyosemikarbazon türevleri üzerinde çalışmalar*, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Programı Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
185. Jung, M., Lal, H., Gatch, M. (2002). The discriminative stimulus effects of pentylenetetrazol as a model of anxiety: recent developments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26 (4), 429–39.
186. Dunham, M.S., Miya, T.A. (1957). A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 46, 208-209.


187. Finney, D.J. (1971). Probit Analysis. (3. bs.). London: Cambridge University Press.
188. Locher, W., Meldrum, B. (1984). Evaluation of anticonvulsant drugs in genetic animal models of epilepsy. *Federation Proceedings*, 43(2), 276-284.
189. White, A., Johnson, M., Wolf, H., Kupferberg, H. (1998). The National Institutes of Health Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: Screening for Efficacy. Antiepileptic Drug Development. *Advances in Neurology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
190. Abbasoğlu, U. (1996). Antimikrobiyal Aktivite Araştırma Yöntemleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 111-118
191. Woods, G.L., Washington, J.A. (1995). Antibacterial Susceptibility Tests: Dilution and Disk Diffusion Methods. *Manual of Clinical Microbiology*. (6 bs., s. 113). Washington D.C.: ASM.
192. Jorgensen, J.H., Ferraro, M.J. (2009) Antimicrobial susceptibility testing: A review of general principles and contemporary practices. *Clinical Infectious Diseases*, 49 (11), 1749-1755.
193. Gürgün, V., Halkman, K. (1990). Mikrobiyolojide Sayım Yöntemleri. (2 bs.). Ankara: Gıda Teknolojisi Derneği yayın no 7.
194. Lalitha, M., Vellore, T.N. (2005). Manual on antimicrobial susceptibility testing. (<http://www.ijmm.org/documents/Antimicrobial.doc>. Erişim: 10.04.2010).
195. Barrett, G.C. (1962). Iodine as a "non-destructive" color reagent in paper and thin-layer chromatography. *Nature*, 194, 1171-1171.
196. Stahl, E. (1969). Thin-Layer Chromatography. (II.bs.). New York: Springer-Verlag.
197. Gillio-Tos, M., Previtera, S.A., Vinercati, A. (1964). Separation of some aromatic amines by thin-layer chromatography. *Journal of Chromatography*, 13, 571-573.

198. Schäfer, H. (1985). Chemical Constitution and Pharmacological Effect; Handbook of Experimental Pharmacology-Antiepileptic Drugs. (s. 199). Berlin: Springer-Verlag.
199. Krall, J.K., Penry, B.G., White, J.H., Kupferberg, E.A. (1978). Antiepileptic Drug Development: Anticonvulsant Drug Screening. *Epilepsia*, 9, 409-430.
200. Stables, J.P., Kupferberg, H.J. (1997). Molecular and Cellular Targets for Antiepileptic Drugs. (Ed. by Avanzini G., Tanganelli P., Avoli M.) (s. 191-199). London: John Libbey & Company Ltd.
201. Kupferberg, H.J., Stables, J.P. (1998). Challenge Epilepsy-New Anticonvulsant Drugs. (Ed. by Stefan H., Kramer G., Mamoli B.) Boston: Blackwell Science Ltd.
202. Swinyard, E.A. (1973). Assay of Antiepileptic Drug Activity in Experimental Animals: Standart Tests, Radouco, C., Quebee, T.: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. (Cilt I). New York: Pergamon Press.
203. National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS). (2008). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Approved Standard 8th ed., M 07-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
204. National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS). (2008). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved Standard 3rd ed., M 27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
205. Sriram, D., Yogeewari, P., Stables, J.P. (2000). Synthesis and anticonvulsant activity of 4-bromophenyl substituted aryl semicarbazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(10), 879-86.
206. White, H.S., Woodhead, J.H., Franklin, M.R. (1995). Ed. by Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S. Antiepileptic Drugs. (4. bs., s. 99). New York: Raen.
207. Dimmock, J.R., Pandeya, S.N., Quail, J.W., Pugazhenthii, U., Allen, T.M., Kao, G.Y. ve diğeri (1995). Valuation of the semicarbazones, thiosemicarbazones and bis-carbohydarzones of some aryl alicyclic ketones for anticonavulsant and

- other biological properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30, 303–13.
- 208.** Kruse, P.F., Nathan Geurkink, J.R., Grist, K.L. (1954). Studies with N-Halo Reagents. II. New syntheses of β -bromo- α -keto esters, ethyl phenylglyoxylate and phenacyl bromide using N-bromosuccinimide. *Notes*, 5796-5798.
- 209.** Venien, F. (1968). Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques, V266(24), P1650-2 CAPLUS.
- 210.** Stocker, F.B., Kurtz, J.L., Gilman, B.L., Forsyth, D.A. (1970). The mannich reaction of imidazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 35(4), 883-887.
- 211.** Pinner, A. (1902). Ueber Glyoxaline. *Chemische Berichte*, 35, 4131.
- 212.** Wallach, O. (1883). Ueber Oxaline und Glyoxaline. *Chemische Berichte*, 16, 534.
- 213.** Simonetta, M., Carra, S. (1969). General and theoretical aspects of the COOH and COOR groups. Patai, S. The chemistry of carboxylic acids and esters. London: Interscience- Publishers.
- 214.** Layer, R.W. (1963). The chemistry of imines. *Chemical Reviews*, 63, 489-510.
- 215.** Silverstein, R.M., Webster, F.X. (1998). Spectrometric Identification of Organic Compounds. (6 bs.). New York: John Wiley & Sons Inc.
- 216.** Pretsch, E., Clerk, T., Seibl, J., Simon, W. (1983). Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds. Berlin: Springer-Verlag.
- 217.** Begtrup, M. (1973). ^{13}C -NMR spectra of phenyl-substituted azoles: A conformational study. *Acta Chemica Scandinavica*, 27, 3101-3110.
- 218.** Henderson, W.W., Shepherd, R.E., Abolaf, J. (1986). ^1H - and ^{13}C -NMR spectra of a series of methyl-substituted imidazole complexes of pentaamminecobalt(III) and crystal structure of the remote isomer of [(4-Methylimidazole)pentaamminecobalt (III)] trichloride dihydrate. *Inorganic Chemistry*, 25(18), 3157-3163.

219. Benedini, F., Ferrario, F., Sala, A. (1992). ^{13}C -NMR study of 1-substituted imidazoles. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 30, 1137-1140.

Ek 1: Etik kurul kararı



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU
 Hacettepe 06100, ANKARA

23 Şubat 2010


Sayı : B.30.2.HAC.0.01.00.05/ 20

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 18.02.2010 (PERŞEMBE)
TOPLANTI SAYISI	: 2010/2
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2010/13
KARAR NUMARASI	: 2010/13-7
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Selma Saraç
HAYVAN DENEYLERİNDEN SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Prof. Dr. Ünsal Çalış
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: *
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 301 adet Erkek Fare
ONAY GEÇERLİLİK SÜRESİ	: 24 ay

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Selma Saraç'ın yürütücüsü olduğu 2010/13 dosya numaralı ve "*1-Fenil/Sübstitüe Fenil -2- (Azol-1-İl) Etanol Esterleri Üzerinde Çalışmalar*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür



Prof. Dr. Hakan S. ORER
Etik Kurul Başkanı

Tel : (312) 305 10 82 Fax : (312) 310 05 80

Ek 2: “Studies on Aliphatic Esters of 1-Phenyl-2-(1*H*-Imidazol-1-yl)Ethanol” başlıklı poster sunumu ile “IMMPC-ISPC Joint Meeting” 30.09-02.10.2010 tarihli kongreye katılım

IMMPC - ISPC JOINT MEETING
September 30 - October 2, 2010 Ankara, TURKEY

**STUDIES ON ALIPHATIC ESTERS OF
1-PHENYL-2-(1*H*-IMIDAZOL-1-YL) ETHANOL**

İnci Selin DOĞAN^{1,2}, Selma SARAC^{2*} and Sevim DALKARA¹

¹Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry,
06100 Ankara, Türkiye

²Permanent address: Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Research and Implementation
Hospital, Çünür-Isparta, Türkiye

*E-mail: sesarac@hacettepe.edu.tr

Nafimidone [1-(2-naphthyl)-2-(imidazol-1-yl)ethanone] and denzimol (α -[4-(2-phenylethyl)phenyl]-1*H*-imidazole-1-ethanol) are two independently discovered representatives of (arylalkyl)imidazole anticonvulsants which have different structure from conventional antiepileptic drugs' [1, 2]. The structure-activity relationship studies revealed that aryl group, azole ring and alkylene bridge between these two rings are essential for anticonvulsant activity. Lipophilic aromatic ring is also important to pass blood-brain barrier. Lengthening, branching or substitution of this aliphatic chain may alter the anticonvulsant activity properties. Small oxygen functional groups such as carbonyl, ethylene dioxy, methoxy, acyloxy and hydroxy substituents in the alkylene bridge increase anticonvulsant activity. Nafimidone alcohol, major metabolite of nafimidone, also shows high anticonvulsant activity.

In our previous studies, anticonvulsant activities of some nafimidone alcohol esters have been described [3]. In continuation of our work, we aimed to synthesize some new 1-phenyl-2-(imidazol-1-yl)ethanol esters (I) as potential anticonvulsant compounds. In these compounds lipophilic aromatic group is phenyl ring instead of naphthalene and various aliphatic carboxylic acid derivatives are used for the preparation of ester derivatives.

R: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂(CH₂)₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂

References

1. Walker, K.A.M., Wallach, M.B., Hirschfield, D.R., *J. Med. Chem.* 24, 67-74 (1981).
2. Nardi, D., Tajana, A., Leonardi, A., Pennini, R., Portioli, F., Magistretti, M.J., Subissi, A., *J. Med. Chem.* 24, 727-731 (1981).
3. Karakurt, A., Özalp, M., Işık, Ş., Stables, J.P., Dalkara, S., *Bioorg. & Med. Chem.* 18(8), 2902-2911 (2010).

Acknowledgement: This project was supported by Hacettepe University Scientific Research Fund (HÜBAB 010D06301004).

Ek 3: “Synthesis and Characterization of New 1-(4-Chlorophenyl)-2-(1*H*-Imidazole-1-yl)Ethanol Esters as Potential Anticonvulsant and Antifungal Compounds” başlıklı poster sunumu ile “Symposium on Drug Research and Development “From Chemistry to Medicine” & New Horizons and Job Opportunities for Young Scientists” 27-29.05.2011 tarihli kongreye katılım

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW
1-(4-CHLOROPHENYL)-2-(1*H*-IMIDAZOLE-1-YL)ETHANOL ESTERS AS
POTENTIAL ANTICONVULSANT AND ANTIFUNGAL COMPOUNDS**

İnci Selin DOĞAN^{1,2}, Selma SARAÇ^{1,*}, Sevim DALKARA¹

¹Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 06100 Ankara, Türkiye

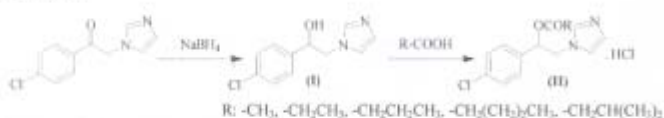
²Permanent address: Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine,

Research and Implementation Hospital, Çünür-Isparta, Türkiye

*sesuric@hacettepe.edu.tr

Denzimol (α -[4-(2-phenylethyl)phenyl]-1*H*-imidazole-1-ethanol), nafimidone [1-(2-naphthyl)-2-(imidazol-1-yl)ethanone] and its major metabolite nafimidone alcohol are known the examples of (arylalkyl)azole anticonvulsant compounds. The structure-activity relationship (SAR) studies showed that the most desirable anticonvulsant activity appeared with a lipophilic aryl group, oxygen containing small substituent in the alkylene bridge and imidazole ring [1, 2]. In addition to their anticonvulsant activity, many of these compounds also show antifungal and/or antibacterial activities because of their structural similarities to 1-substituted-1*H*-azole antifungals, which have an important place among the other antifungal compounds. Azole antifungals generally possess an imidazole or triazole ring (seen with miconazole, ketoconazole, fluconazole and itraconazole) as an azole group [3, 4]. In our previous studies some carboxylic acid esters of nafimidone alcohol and aliphatic carboxylic acid ester derivatives of 1-phenyl-2-(imidazol-1-yl)ethanol carrying phenyl ring as a lipophilic aromatic group instead of naphthalene have been described [5, 6].

In this study we aimed to synthesize some new 1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazole-1-yl)ethanol esters (**II**) to find more active and less toxic anticonvulsant and antifungal compounds and to establish new SARs for this group. In these compounds the phenyl ring was substituted at *p*-position with chlorine atom. Compounds were prepared by esterification of the appropriate alcohol (**I**) with various aliphatic carboxylic acids in the presence of dicyclohexylcarbodiimide/4-dimethylaminopyridine (DCC/DMAP). The structure of the compounds was confirmed by IR, ¹H-NMR, mass spectral data and elemental analysis.



Acknowledgement: This project was supported by Hacettepe University Scientific Research Fund (HÜBAB 010D06301004).

- [1] Walker KAM, Wallach MB, Hirschfield DR. 1-(Naphthylalkyl)-1*H*-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents. *J Med Chem* 24: 67-74, 1981.
- [2] Nardi D, Tajana A, Leonardi A, Pennini R, Portioli F, Magistretti MJ, Sabissi A. Synthesis and anticonvulsant activity of N-(benzoylalkyl)imidazoles and N-(α -phenyl)- α -hydroxyalkyl)imidazoles. *J Med Chem* 24: 727-731, 1981.
- [3] Karakurt A, Dalkara S, Özalp M, Özbey S, Kendi E, Stables JP. Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Eur J Med Chem* 36: 421-433, 2001.
- [4] Karakurt A, Aytekin MD, Stables JP, Özalp M, Kaynak FB, Özbey S, Dalkara S. Synthesis of some oxime ether derivatives of 1-(2-naphthyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethanone and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 339: 513-520, 2006.
- [5] Karakurt A, Özalp M, İşık S, Stables JP, Dalkara S. Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives. *Bioorg & Med Chem* 18(8): 2902-2911 (2010).
- [6] Doğan İS, Saraç S, Dalkara S. Studies on aliphatic esters of 1-phenyl-2-(1*H*-imidazol-1-yl) ethanol. 4th International Meeting on Medicinal and Pharmaceutical Chemistry (IMMPC)-6th International Symposium on Pharmaceutical Chemistry (ISPC) Joint Meeting, Ankara-Türkiye, September 30-October 2, 2010, Abstract Book p. 90, 2010.

Ek 4: “Synthesis of 1-Phenyl/1-(4-Chlorophenyl)-2-(1*H*-Imidazol-1-yl)Ethanol Esters as Potential Biological Active Compounds” başlıklı poster sunumu ile “10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences” 26-29.06.2012 tarihli kongreye katılım

P-49:

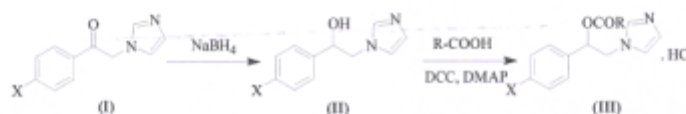
SYNTHESIS OF 1-PHENYL/1-(4-CHLOROPHENYL)-2-(1*H*-IMIDAZOL-1-YL)ETHANOL ESTERS AS POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS

İnci Selin Doğan^{1,*}, Selma Saraç¹, Sevim Dalkara¹

¹Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 06100 Ankara, Türkiye
*Permanent address: Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Farabi Hospital, Trabzon, Türkiye

The search for new antiepileptic drugs with more selectivity and less toxicity is one of the popular areas since uncontrolled seizures, drug side effects and toxicity are still the main problems in the treatment of epilepsy with existing drugs¹. Aryl(alkyl)imidazole is one of the structurally distinct groups and nafimidone and denzimol are two representatives of this class². SAR studies demonstrate that a lipophilic aryl ring linked by an alkylene bridge to nitrogen of imidazole ring is a common pharmacophoric portion in this group for anticonvulsant activity. The alkylene bridge is often substituted by a small oxygen functional group such as carbonyl, carbamoyl, ethylene dioxy, methoxy, acyloxy, and hydroxy substituents or a electronegative chlorine atom^{2,3}.

Some new aliphatic esters of 1-phenyl/1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol having phenyl ring as an aryl group were previously synthesized by us^{4,5}. In continuation of our interest in this group we herein aimed to design and synthesize some new 1-phenyl/1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol ester derivatives (III) as potential anticonvulsant compounds and also to establish new relationships between the type and the size of the alkyl chain of the ester group and the activity. For this purpose, a branched-chain aliphatic acid (valproic acid), a keto acid (levulinic acid), an unsaturated aliphatic acid (sorbic acid) and aryl alkyl carboxylic acids (phenylacetic acid and 4-phenylbutyric acid) were used for the synthesis of III.



X: H / Cl, R: CH(CH₂CH₂CH₃)₂, CH₂CH₂COCH₃, CH=CHCH=CHCH₃, CH₂C₆H₅, CH₂CH₂CH₂C₆H₅

Corresponding ethanol derivatives (II) were prepared by reduction of (I) with sodium borohydride. Ester derivatives (III) were synthesized by esterification of (II) with appropriate carboxylic acids and dicyclohexylcarbodiimide/4-dimethylaminopyridine (DCC/DMAP) in 20-36% yields.

The structure of the compounds was confirmed by IR, ¹H-NMR, mass spectral data and elemental analysis. The C=O stretching signals around 1722-1715 cm⁻¹ in the IR spectra indicated the presence of ester group. The ¹H-NMR spectra of the compounds showed protons of R group of the acid in addition to the signals around 4.50 and 6.00 ppm, which represented the methylene and methine protons, respectively. The molecular ion peaks of the compounds observed in the mass spectra also supported the structure of the compounds. The other spectral data were in accordance with the data in the literature and the elemental analysis results were also consistent with the structure.

Due to the structural similarities of these compounds with 1-substituted-1*H*-azole antifungals, we postulated that these compounds might also have antifungal-antibacterial properties in addition to their anticonvulsant activities. The antimicrobial and anticonvulsant activities of these compounds are under investigation.

[1] Brodie, M.J., *Epilepsy Res.* 45, 3 (2001).

[2] Walker, K.A.M., Wallach, M.B., Hirschfield, D.R., *J. Med. Chem.* 24, 67 (1981).

[3] Nardi, D. *et al.*, *J. Med. Chem.* 24, 727 (1981).

[4] Doğan, İ.S., Saraç, S., Dalkara, S., Studies on aliphatic esters of 1-phenyl-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanol, 4th International Meeting on Medicinal and Pharmaceutical Chemistry (IMMPC)-6th International Symposium on Pharmaceutical Chemistry (ISPC) Joint Meeting, Ankara-Türkiye, September 30-October 2, 2010, Abstract Book 2010, page 90.

[5] Doğan, İ.S., Saraç, S., Dalkara, S., Synthesis and characterization of new 1-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazole-1-yl)ethanol esters as potential anticonvulsant and antifungal compounds, International Symposium on Drug Research & Development "From Chemistry to Medicine" & New Horizons and Job Opportunities for Young Scientists (DRD 2011), Antalya-Türkiye, May 27-29, 2011, Abstract CD, p: 79.

Acknowledgement: This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Fund (HÜBAB 010D06301004).

Ek 5: Özgeçmiş**ÖZGEÇMİŞ**

1981 yılında Antakya’da doğdu. İlköğrenimini Hatay İlkokulu’nda, orta ve lise öğrenimini Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 1999 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’ni 2003 yılında üçüncülük derecesi ile bitirdi. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nde yüksek lisans eğitimine başladı. 2004 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’na araştırma görevlisi olarak girdi. 2005 yılında “4-Aril-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-tiyon Türevleri Üzerinde Çalışmalar” konulu tez ile yüksek lisans eğitimini tamamladı. 2007 yılında Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi’ne, 2012 yılında Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi’ne eczacı olarak tayin oldu. Halen Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi’nde eczacı olarak çalışmaktadır. Evlidir.