

283848

T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

# BAZI FENOKSİASİT TÜREVLERİ

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Ecz. CİHAŞ ŞAFAK

ANKARA — 1981

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

BAZI FENOKSİASİT TÜREVLERİ

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Ecz.CİHAT ŞAFAK

REHBER ÖĞRETİM GÖREVLİSİ: Dr.İSMAİL İSTANBULLU

ANKARA-1981

Çalışmalarımnda ilgi ve desteğini gördüğüm Bölüm Başkanımız Doç.Dr.A.Altan Bilgin'e; bu araştırmanın planlanıp yürütülmesi ve yazılması süresince değerli yardım ve desteğini gördüğüm Dr.İsmail Istanbulu'ya teşekkür ederim.

Değerli yardımlarını unutamıyacağım bölümümüz asistanı Dr.Fethi Şahin'e; ilgilerini esirgemiyen bölümümüz öğretim görevlileri Dr.Sevim Dalkara ve Dr.Hakkı Erdoğan'a; çizimlerindeki yardımlarından dolayı Farmakognozi Bölümü öğretim görevlisi Dr.İhsan Çalış ve bölümümüz personeline teşekkürü borç bilirim.

Biyolojik çalışmalardaki değerli fikirlerinden yararlandığım Hacettepe Üniversitesi Farmakoloji ve Toksikoloji Enstitüsü Müdürü Prof.Dr.S.Oğuz Kayaalp'e; eleman analizlerinin yapılmasındaki yardımlarından dolayı A.B.D.Kansas Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyelerinden Dr.Tarık Veysoğlu'na; deney hayvanı teminindeki yardımlarından dolayı G.A.T.A. Farmakoloji Enstitüsü uzmanlarından Ecz.Binb.Aşkın Işımer'e; hayvan deneylerindeki yardımlarından dolayı Deney Hayvanları Ünitesi teknisyenlerinden Hüseyin Işık'a; UV spektrumlarını alan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Doç.Dr.Tuncel Özden'e; NMR spektrumlarını alan O.D.T.Ü.Kimya Bölümü asistanlarından Kim.Yük.Lis.Altan Altınok'a ve imalatları olan sodyum karboksimetilselüloz teminindeki yardımlarından dolayı Selkim A.Ş.'ne teşekkür ederim.

Tezin yazım işlemini gerçekleştiren kardeşim Faika Şafak ve her zaman en büyük desteğim olan eşime teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	5
2,4,5-TRİARİLİMİDAZOLLER .....	5
SERUM LİPİT BİLEŞENLERİNİN TAYİNİ .....	13
DENEYSEL KISIM .....	16
SENTEZ ÇALIŞMALARI .....	16
ERİME DERECEŚİ TAYİNLERİ .....	18
İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİYLE KONTROLLER ...	18
SPEKTROMETRİK TAYİNLER .....	20
ELEMEN ANALİZLERİ .....	21
BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR .....	21
BULGULAR .....	30
KİMYASAL ÇALIŞMALAR .....	30
BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR .....	52
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	56
ÖZET .....	68
YABANCI DİLDE ÖZET .....	69
LİTERATÜR .....	70
ÖZGEÇMİŞ .....	84

## G İ R İ Ő V E A M A Ç

Lipit bileşenlerinin bir veya birkaçının kandaki normal seviyeleri üzerine çıkıŐı (hiperlipidemi) insanda koroner, serebral ve vasküler hastalıklara neden olmaktadır. Sosyo-ekonomik geliŐmelerle birlikte önemli bir tıbbi sorun olarak güncelliğini koruyan bu hastalıkların, özellikle orta yaŐlı ve yaŐlı insanlarda diğer hastalıklardan daha fazla oranda ölümlere yol açtığı bildirilmektedir (1).

Hiperlipideminin ortaya çıkıŐında, lipitçe zengin besinlerin aşırı alınımı, sigara ve alkolün aşırı kullanımı asıl etkenler olarak kabul edilmektedir (2,3). Ayrıca kalıtsal faktörlerin de etkili olduğu öne sürölmektedir. Hiperlipideminin yol açtığı hastalıkların tedavisinde, kalp-damar sistemine özgü ilaçlarla bu sistemlerdeki rahatsızlıklar önlenmeye çalışılmakta, lipitçe zengin beslenmenin, aşırı sigara ve alkol kullanılmasının kısıtlanması önerilmekte, antilipidemik (antilipemik, hipolipidemik, antihiperlipidemik) ilaçlarla, asıl etken olan lipit bileşenlerinin kandaki seviyeleri düşürölmektedir.

Antilipidemik etkinlikte ilaç geliŐtirme çalışmaları, 1953 yılında dekstrotiroksinin kolesterol seviyesini düşürücü etkisinin gözlenmesiyle başlar (4). Bu araŐtırmadan sonra

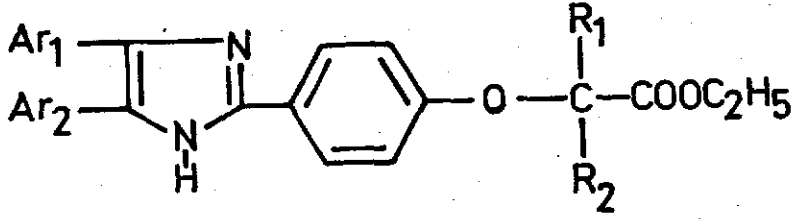
günümüze kadar, değişik kimyasal yapıya sahip pek çok bileşikte antilipidemik etkinlik saptanmış, bunlar arasında nikotinic asit (5), östrojen türevleri (6), dekstrotiroksin (7), kolestiramin (8), arilalkanoik asit türevleri (9) klinik kullanıma uygun bulunmuştur.

Cottet ve arkadaşları (10) tarafından  $\alpha$ -fenilbütirik asidin sıçan ve insanda kolesterol seviyesini düşürücü etkisinin gözlenmesi, arilalkanoik asit türevlerinde antilipidemik etkinin araştırılmasına öncülük etmiştir.  $\alpha$ -Fenil süstitüenti yerine bifenil, naftil, fenoksi ve bifeniloksi gruplarının bağlanması halinde etkinliğin arttığı gözlenmiştir (1). Julia ve arkadaşları (11) tarafından sentezi yapılan; antilipidemik etkisi 1962 yılında Thorp ve Waring (12) tarafından gösterilen etil  $\alpha$ -(p-klorofenoksi)isobütirat (Klofibrat) bu türevler arasında toksik olmayışı ve atılım kolaylığı gibi nedenlerle günümüzde de en çok kullanılan antilipidemik ilaçlardan biridir.  $\alpha$ -(p-Klorofenoksi)isobütirik asidin sodyum, kalsiyum, alüminyum tuzları (13-15), çeşitli alkollerle hazırlanan esterlerinde (16-18) ve çeşitli organik bazlarla hazırlanan tuzlarında (19) da benzer şekilde etki gözlenmiştir. Klofibrattaki p-klorofenil kökü yerine, değişik süstitüentler taşıyan aril grupları (20-23), 1-naftil (24), 3-pirazolil (25), 2-pirimidinil (26), 5-indolil (27), 7-kumarinil (28), 2-benzofuril (29), 2-benzotiyazolil (30) gibi gruplar getirilerek hazırlanan ariloksi ve heteroariloksi yapısındaki bileşiklerde

ve klor atomu yerine 2-piridil (31), 4-piridil (32), 4-pirazolil (33), 4-pirimidinil (34), 3-oksadiazolil (35), 2-benzofuril ve 2-benzotiyofenil(36), 2-benzoksazolil ve 2-benzotiyazolil (37) gibi 4-(heteroaril)fenoksi türevlerinde de antilipidemik etki gözlenmiştir. Griot (38) da Klofibrat molekülüne benzer şekilde hazırladığı etil  $\alpha$ -[4-(4,5-difenil-2-imidazolil)fenoksi]alkanoat yapısındaki bileşiklerde antilipidemik etkinlik gözlemiş ve bu bileşik-leri ilaç olarak önermiştir.

Bu literatür bilgilerine dayanarak, biz de imidazol halkasının 4 ve 5 nolu mevkilerinde aril, süstitüe aril ve heteroaril süstitüentleri içeren  $\alpha$ -[4-(2-imidazolil)fenoksi]alkanoat yapısındaki bileşiklerin sentezini amaçladık. Bu amaçla, imidazol halkasının 4 ve 5 nolu mevkilerinde fenil, 4-metilfenil, 2-furil, 2-klorofenil ve 4-klorofenil süstitüentleri taşıyan, alkanoik asit kökü olarak da asetik, propanoik ve 2-metilpropanoik asit grupları içeren etil  $\alpha$ -[4-(4,5-disüstitüe-2-imidazolil)fenoksi]alkanoat yapısında 18 bileşiğin sentezini yaptık. Bu bileşiklerden 17 tanesi literatürde kayıtlı bulunmamaktadır. Bir tanesi ise daha önce Griot (38) tarafından hazırlanmıştır. Ancak Griot, sözü edilen çalışmasında, maddenin antilipidemik etkinliğini belirtmekle beraber, kimyasal ve fiziksel veriler hakkında bilgi vermemiştir. Ayrıca uygulanan sentez yöntemi de farklıdır. Bu nedenle biz bu maddeyi de tez kapsamına aldık. Bu bileşiklerin fiziksel

özelliklerini, ince tabaka kromatografisinde Rf değerlerini ve UV absorpsiyonlarına ait özelliklerini saptayıp; IR, NMR spektrumları ve eleman analizleri ile yapılarını kanıtladık.



Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>: Fenil, 4-metilfenil, 2-furil, 2-klorofenil, 4-klorofenil  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> : H, CH<sub>3</sub>

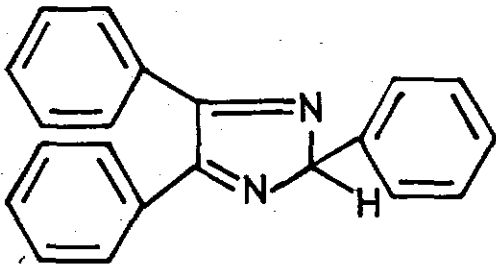
Hazırladığımız bileşiklerin biyolojik etkinliklerini araştırmak amacı ile yaptığımız ön deneme niteliğindeki çalışmalarımızda, Klofibrat molekülüne benzerliği nedeniyle etil 2-[4-[4,5-di-(4-klorofenil)-2-imidazolil]fenoksi] sübstitüenti içeren asetat, propanoat ve 2-metilpropanoat yapısındaki üç maddenin ve Griot'nun da daha önce sentezini yaptığı, yukarıda sözünü ettiğimiz maddenin, Sprague-Dawley türü sıçanlarda total lipit, trigliserit ve total kolesterol seviyeleri üzerine etkilerini inceledik. Bu ön denemelerde elde ettiğimiz olumlu sonuçlar nedeni ile hazırladığımız diğer bileşiklerin de, antilipidemik etkinliklerini ilgili bilim dalı araştırmacılarıyla ekip çalışması halinde geniş kapsamlı olarak araştırmayı düşünmekteyiz.



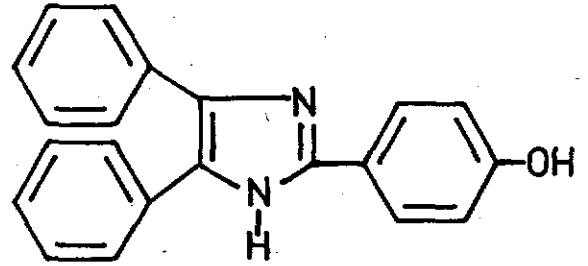
## GENEL BİLGİLER

### 2,4,5-TRİARİLİMİDAZOLLER

Biyolojik kaynaklı birçok maddenin ve bazı ilaçların yapısını oluşturan imidazol halkası üzerinde ilk çalışmalar, 1840 yılında Zinin (39) ile başlar. Bu araştırmacı benzil ve amonyagi alkollü ortamda ısıtarak elde ettiği bileşiğe Azobenzil ismini vermiş, fakat yapısını açıklayamamıştır. Aynı yıllarda Laurent (40), Zinin'in çalışmasını daha sistematik olarak tekrarlamış; yapılarını aydınlatamadığı İmabenzil, Benzilimid ve Benzilam adını verdiği üç farklı ürün izole etmiştir. 1882 yılında Radziszewski (41) benzil, benzaldehit ve amonyaktan hareketle 2,4,5-trifenilimidazol(Lofin)'ün; aynı yıl Japp (42) benzil, 4-hidroksibenzaldehid ve amonyaktan hareketle 4,5-difenil-2-(p-hidroksifenil)imidazol'ün sentezini yapmışlardır. Radziszewski, imidazol yapısının formül-I gibi olabileceğini öne sürmüştü; Japp ise formül-II şeklinde olduğunu savunmuştur.



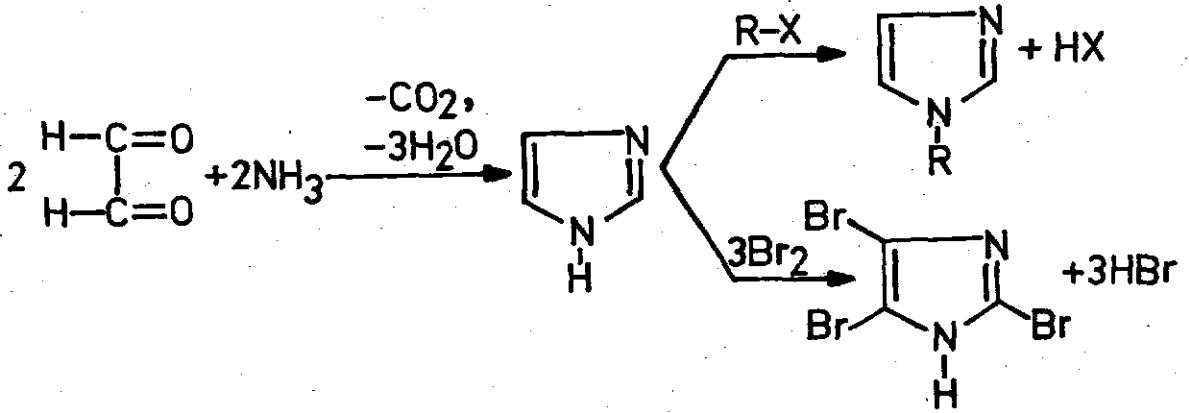
formül-I



formül-II

Gliksal ve amonyaktan hareketle, süstitüent taşımayan imidazol halkasının ilk sentezi, 1858 yılında Debus (43) tara-

findan gerçekleştirilmiştir. Fakat bu araştırmacı da Glioksalin adını verdiği bu ürünün yapısını açıklayamamıştır. Daha sonraki yıllarda, bu ürünün üç molekül brom süstitüsyonuna ve N-alkilasyona olanak verdiği gösterilerek, yapının Japp'ın önerisine uygun olduğu bildirilmiştir (44,45).



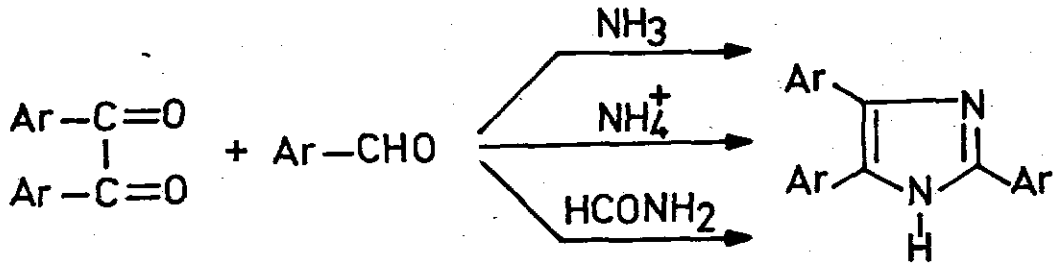
Bu araştırmalardan sonra, imidazol halkasının imin azotu ve tersiyer azot taşıyan, aromatik özellikte bir halka olduğu görüşü kesinlik kazanmıştır.

### Sentez Yöntemleri

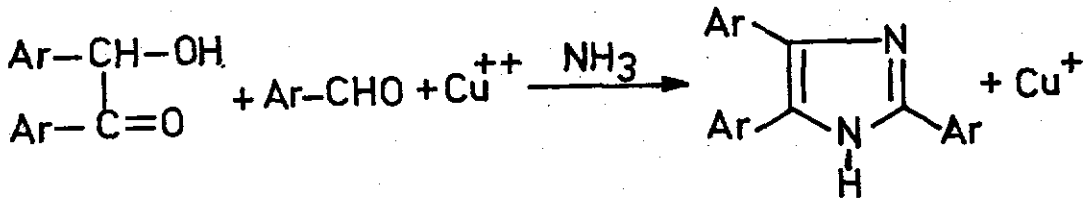
İmidazol halkası içeren bileşiklerin sentezlerinde uygulanan çeşitli yöntemler, klasik kaynaklarda ayrıntılı olarak bildirilmektedir (46-50). Bu yöntemler, süstitüentlere ve bunların halka üzerindeki konumlarına göre değişiklik göstermektedir. Konumuzun kapsamındaki 2,4,5-triarilimidazollerin hazırlanmasında, genellikle  $\alpha$ -diketon veya  $\alpha$ -hidroksiketon-

lardan yararlanılmaktadır.

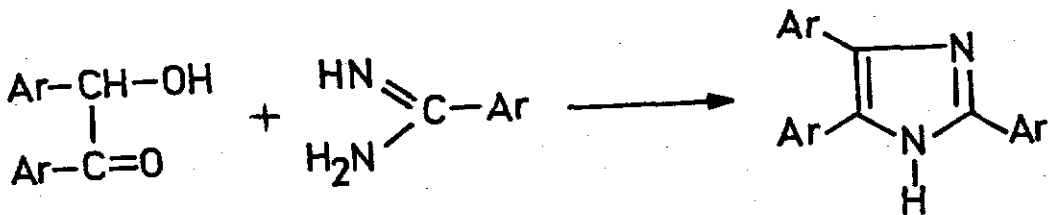
$\alpha$ -Diketon bileşiği ve aromatik aldehit, amonyak veya ortamda amonyak veren maddelerle reaksiyona sokulmaktadır (41,51-53).



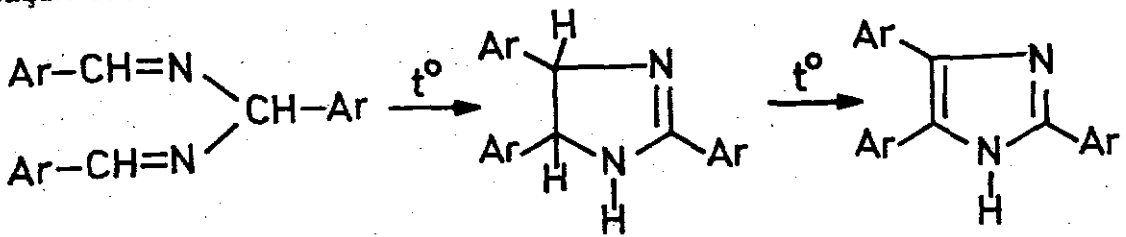
Bu reaksiyon  $\alpha$ -hidroksiketon bileşikleri ile de gerçekleştirilmektedir. Bu durumda ortama  $\alpha$ -hidroksiketon bileşiğinin  $\alpha$ -diketon yapısına oksidasyonunu sağlayan  $\text{Cu}^{++}$  tuzları ilave edilmektedir (54-56).



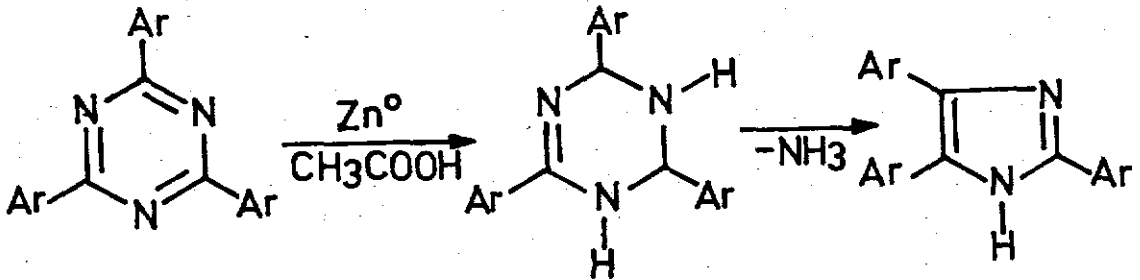
$\alpha$ -Hidroksiketonların aromatik amidinlerle de siklizasyonu mümkündür (57).



Bunların dışında hidrobenzamid veya türevlerinin siklizasyonuyla ve triariltriazinlerin redüksiyonu ile 2,4,5-triarilimidazollerin sentezleri gerçekleştirilmiştir (58,59). Hidrobenzamid ve türevleri ısı etkisiyle triarildihidroimidazol yapısına, daha sonra dehidrojenasyonla triarilimidazole dönüşmektedir.

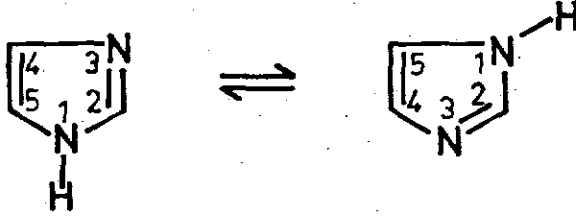


Triariltriazinlerin redüksiyonu asetik asitli ortamda metalik çinko ile yapılmaktadır.



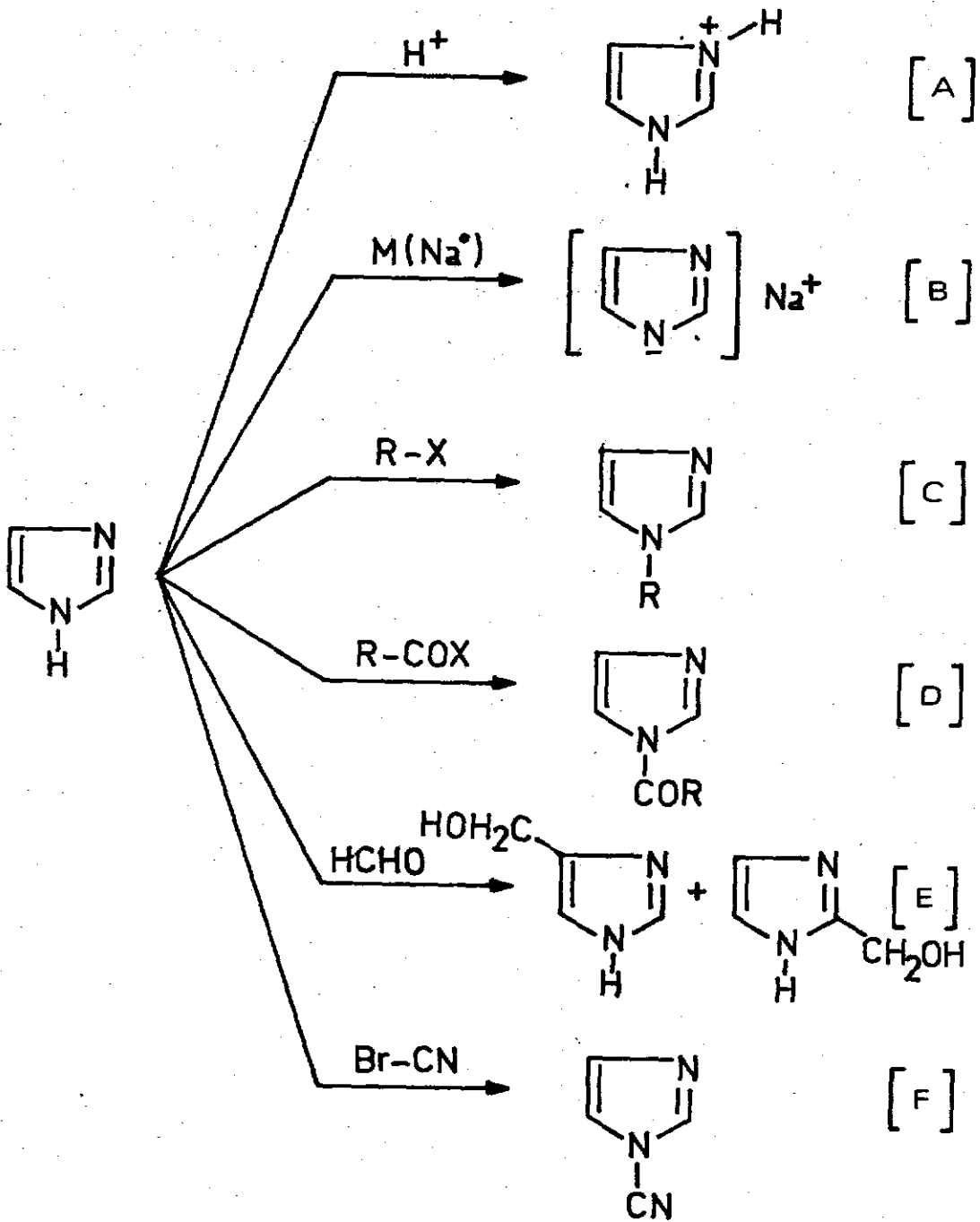
### Özellikleri

Klasik kaynaklarda bildirildiğine göre, imidazoller genellikle yüksek erime ve kaynama noktasına sahiptirler. 1-Nonsüstitüe imidazoller, imin azotundaki serbest hidrojen-den dolayı tautomerik karakter gösterirler (46,47,49,50,60).

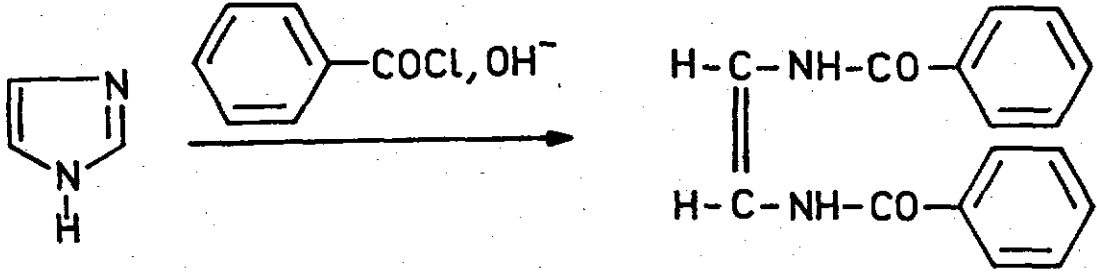


Bu özellikleri nedeniyle 4 ve 5 nolu mevkiler eşdeğerdir. İmin azotundaki hidrojen, moleküller arası hidrojen bağı yapabilme özelliğindedir. Bu özellik erime ve kaynama dereceleri ile çözünürlük üzerine etkilidir. Aynı özellik, imidazolün diğer beş üyeli heterosiklik halkalara göre erime ve kaynama derecesini yükseltir; imino azotundaki süstitüe türevlerine göre polar çözücülerdeki çözünürlüğünü artırır.

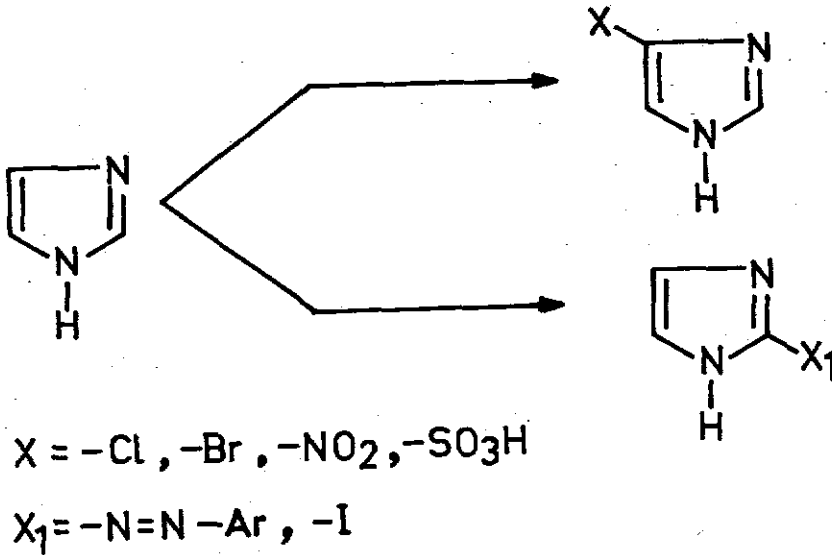
İmidazoller amfoterik bileşiklerdir. Taşıdıkları tersiyer azot nedeniyle bazik [A]; imin azotu üzerindeki hidrojen nedeniyle psödoasidik karakter [B] gösterirler (46, 47, 49, 50). Halkada elektron çekici süstitüentlerin varlığı bazikliğı azaltırken, asit karakteri artırır. N-Alkilasyon, N-açilasyon reaksiyonlarıyla 1-alkil [C] ve 1-açilimidazoller [D] kazanılmaktadır (44, 45, 61-64). Formaldehit ile 2-hidroksimetil ve 4-hidroksimetil [E]; bromsiyan ile 1-siyano [F] türevlerini vermektedir (65, 66).



1-Açilasyon işleminin kontrollü şartlarda yapılması gerektiği bildirilmektedir (63). Alkali ortamda, benzoil klorür ile açilasyonunda imidazol halkası açılarak 1,2-dibenzamido-etilenin oluştuğu belirtilmektedir (67).



İmidazol halkasının 4 veya 5 nolu mevkilerinin elektron dansitesi bakımından 2 nolu mevkiye göre daha yoğun olduğu gösterilmiştir (68,69). Bazı elektrofilik sübstitüsyonların (nitrolama, sülfonlama, klorlama, bromlama) öncelikle 4 ve 5 nolu mevkiden (44,46,49,50,61,70) yürümesine karşılık, diazoloma ve iyot sübstitüsyonunun öncelikle 2 nolu mevkiden (71-73) olduğu bildirilmiştir.



İmidazol halkası asit ve alkalilere karşı dayanıklıdır. Redüktör ve bazı oksidan ajanlar da yapı üzerine etkisizdir. Örneğin sodyum amalgam, çinko-hidroklorik asit, kırmızı fos-

for ve hidroiyodik asit gibi redüktör ajanların halkayı redüklemedikleri bildirilmiştir (49). Alkali ortamda potasyum permanganat, nitrik asit gibi oksidanlara karşı da dayanıklıdır; ancak peroksit tipi oksidanlarla halkanın açıldığı belirtilmiştir (74).  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$ ,  $\text{Ni}^{+2}$  gibi iyonlarla kompleks oluşturur, bu komplekslerde koordinasyon sayısı 6 dır (75-77).

2,4,5-Triarilimidazoller, imidazol halkasına ait yukarıda belirtilen özelliklerin çoğuna sahiptirler. Farklı olarak, aril süstitüentleri taşımaları nedeniyle asit ve baz karakterleri, elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları ve redüktör ajanlar karşısında davranışları değişir. Ayrıca kromik asitle benzamit ve dibenzamit (78); ışık karşısında oksidasyonla N,N'-diaroilbenzamidin gibi oksidasyon ürünleri verdikleri açıklanmıştır (79).

İmidazol ve alkil süstitüe türevlerinin elektronik spektrumlarında absorpsiyonun zayıf olmasına karşılık, aril süstitüent içeren türevlerinde 250-300 nm arasında şiddetli bantlar görülebileceği bildirilmiştir (80). IR spektrumunda asosiye N-H  $3600-2200 \text{ cm}^{-1}$  de, halkanın aromatik özelliğinin ise  $1620-1500 \text{ cm}^{-1}$  ve  $880-760 \text{ cm}^{-1}$  deki piklerle kanıtlanacağı açıklanmıştır (81-84). Wang ve arkadaşları (85), imidazolün NMR spektrumunda  $\delta$  7.64 ppm de 2 nolu mevkideki protonun triplet;  $\delta$  7.01 ppm de 4 ve 5 nolu mevkilerdeki protonların dublet halinde görüldüğünü bildirmişlerdir. 2,4,5-Triarilimidazollerin IR ve NMR spektrumlarında, aril süstitüetlerinden dolayı bahsedilen özelliklerinde değişiklikler olacağı doğaldır.



## SERUM LİPİT BİLEŞENLERİNİN TAYİNİ

Serum lipit bileşenleri, kolesterol ve esterleri, trigliseritler, fosfolipitler, serbest yağ asitleri, mono- ve digliseritler, yağda çözünen vitaminler ve sterollerden oluşur. Serum lipit bileşenlerinin tayinlerinde, farklı lipoproteinlerin bağıl oranlarının ölçülmesi, kolesterol (serbest ve ester), trigliseritler ve fosfolipitler gibi lipit bileşenlerinin ayrı ayrı veya tümünün miktarlarının total lipit adı altında ölçülmesine dayanan yöntemler uygulanır. Bu konuda klasik kaynaklarda değişik ve çok sayıda yöntem bildirilmektedir. Burada, bu yöntemlerin ayrıntılarına girilmeyip sadece biyolojik çalışmalarımızda uyguladığımız total lipit, trigliserit ve total kolesterol tayinlerinde yararlanılan yöntemlere kısaca değinilecektir.

Total lipit tayininde volumetrik, gravimetrik, gazometrik, türbidimetrik ve spektrofotometrik yöntemler kullanılmaktadır (86-92). Volumetrik yöntemler olarak sülfürik asitli ortamda potasyum bikromat ile oksidasyon esasına dayanan yöntem (88-90); ve genellikle süt ürünlerinin tayinlerinde kullanılan yöntem (87) uygulanmaktadır. Gazometrik yöntemde oksidasyon sonucu oluşan karbon dioksit ölçülmektedir (87). Gravimetrik yöntem, plazma ya da serumun değişik organik çözücülerle

ekstraksiyonundan sonra çözücünün uçurulması ile kalan artığın tartılması esasına dayanmaktadır (88). Serum veya plazmanın organik çözücülerle ekstraksiyonundan sonra çözücünün uzaklaştırılması ile kalan artığın trikloroasetik asit çözeltisi ile verdiği türbiditenin ölçümüne dayanan türbidimetrik yöntem de uygulanmaktadır (91). Spektrofotometrik olarak total lipit tayininde ise, doymamış yağ asitleri ketonlara oksitlenerek bu ketonların vanilin belirteçi ile oluşturdukları renkli çözeltilerden yararlanılmaktadır (92).

Trigliserit tayininde sonuçları etkileyebilecek lipit türevleri (fosfolipitler gibi), aktif alüminyum oksit ve florosil gibi adsorbanlarla ortamdauzaklaştırılmaktadır. Daha sonra, sabunlaştırma sonucu kazanılan gliserin üzerinden enzimatik veya kimyasal yöntemler önerilmektedir (86). Kimyasal yöntemlerde, sabunlaştırma işlemiyle kazanılan gliserin, oksidasyonla formaldehite dönüştürülmektedir. Formaldehitin, değişik belirteçlerle reaksiyonu sonucu oluşan ürün üzerinden spektrofotometrik tayin yapılmaktadır. Literatürde fenilhidrazin-potasyum ferrisiyanür (93), kromotropik asit (94,95), asetilaseton-amonyak (96,97) gibi bazı belirteçlerden yararlanıldığı bildirilmektedir. Asetilaseton ve amonyaktan yararlanılarak yapılan tayinlerde, bu reaktifleri içeren ve ticari amaçla hazırlanmış kullanıma hazır belirteçler de bulunmaktadır (98).

Kolesterol ve esterlerinin birlikte (total kolesterol)

veya ayrı ayrı tayinleri için klasik kaynaklarda değişik yöntemler bildirilmektedir (86,88,89,99-104). Total kolesterol tayini için enzimatik, gravimetrik, türbidimetrik ve spektrofotometrik yöntemler önerilmektedir (100). Gravimetrik yöntemde kolesterol, digitonin ile kompleks oluşturarak çöktürülür ve bu çökelti üzerinden tartılarak tayin yapılmaktadır (99,100). Türbidimetrik tayininde serum, organik çözücülerle ekstre edilir. Ekstre potasyum hidroksitle ısıtılır ve asetik asitle nötralleştirilir. Bu karışıma digitonin eklenir ve oluşan türbidite ölçülür (101). Sülfürik asitin asetik anhidrit içindeki çözeltisiyle kolesterolün verdiği reaksiyon Liebermann-Burchard reaksiyonu olarak bilinmektedir (86,100). Bu reaksiyon sonucu oluşan renkli çözeltiden yararlanılarak spektrofotometrik tayin yapılabilmektedir. Liebermann-Burchard reaksiyonunda sülfürik asit yerine p-toluensulfonik asit (102) ve asetil klorür-çinko klorür (100) gibi asit karakterli maddelerden de yararlanılmaktadır. Kolesterol ve esterlerinin sülfürik asit-asetik asit-ferri klorür karışımıyla verdiği renkli bileşik üzerinden yapılan spektrofotometrik tayin yöntemi de önerilmektedir (103,104).

## DENEYSEL KISIM

### SENTEZ ÇALIŞMALARI

#### Materyal

Çalışmamızda kullanılan benzaldehit, 4-metilbenzaldehit, furfural, 2-klorobenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-hidroksibenzaldehit, kloroasetik asit, propanoik asit, 2-metilpropanoik asit ve diğer kimyasal maddeler Merck, Aldrich ve Fluka A.G. firmalarının ürünüdür.

#### Yöntemler

##### $\alpha$ -Haloalkanoik asitler

Propanoik ve 2-metilpropanoik asidin brom ile fosfor triklorür karşısında bromlanmasıyla 2-bromopropanoik asit k.d.  $96^{\circ}\text{C}/20$  mm ve 2-bromo-2-metilpropanoik asit k.d.  $115^{\circ}\text{C}/24$  mm (105) hazırlandı.

##### Etil $\alpha$ -haloalkanoatlar

Kloroasetik asit ve yukarıda sözü edilen  $\alpha$ -haloalkanoik asitlerin etanol ile esterleştirilmesiyle etil kloroasetat k.d.  $144^{\circ}\text{C}/740$  mm (106), etil 2-bromopropanoat k.d.  $71^{\circ}\text{C}/26$  mm (107), etil 2-bromo-2-metilpropanoat k.d.  $70^{\circ}\text{C}/20$  mm (108) kazanıldı.

Etil 2-(4-formilfenoksi)alkanoatlar

4-Hidroksibenzaldehit ve etil  $\alpha$ -haloalkanoatlardan hareketle Williamson sentezine göre, etil 2-(4-formilfenoksi)asetat e.d.  $42^{\circ}\text{C}$ (109), etil 2-(4-formilfenoksi)propanoat k.d.  $155^{\circ}\text{C}/5\text{ mm}$  (110) ve etil 2-metil-2-(4-formilfenoksi)propanoat k.d.  $167^{\circ}\text{C}/5\text{ mm}$  (111) hazırlandı.

Benzoin ( $\alpha$ -Hidroksiketon)bileşikleri

Benzaldehit, 4-metilbenzaldehit, furfural, 2-kloro-benzaldehit ve 4-klorobenzaldehit gibi aromatik aldehitlerden hareketle benzoin kondenzasyonuna göre benzoin e.d.  $129^{\circ}\text{C}$  (112), p-toluoin e.d.  $89^{\circ}\text{C}$  (113), benzofuroin e.d.  $139^{\circ}\text{C}$  (114), furoin e.d.  $135^{\circ}\text{C}$  (115), 2,2'-diklorobenzoin e.d.  $56^{\circ}\text{C}$  (116) ve 4,4'-diklorobenzoin e.d.  $88^{\circ}\text{C}$  (117) elde edildi.

Benzil ( $\alpha$ -Diketon=Etandion)bileşikleri

Sentezleri yukarıda belirtilen benzoinlerin uygun oksidanlarla oksitlenmeleri ile benzil bileşikleri elde edildi. p-Tolil e.d.  $105^{\circ}\text{C}$  (113), 2,2'-diklorobenzil e.d.  $128^{\circ}\text{C}$  (116), 4,4'-diklorobenzil e.d.  $195^{\circ}\text{C}$  (118) sentezlerinde nitrik asit, benzofuril e.d.  $41^{\circ}\text{C}$  (114) sentezinde Fehling çözeltisi, benzil e.d.  $94^{\circ}\text{C}$  (119) ve furil e.d.  $165^{\circ}\text{C}$  (115) sentezlerinde ise piridin-bakır sülfat çözeltisi oksitleyici ajan olarak kullanıldı.

Etil [4-(4,5-disübstitüe-2-imidazolil)fenoksi]alkanoatlar

0.02 mol Benzil bileşiği ve 0.02 mol etil 2-(4-formilfenoksi)alkanoat, 80 ml asetik asit içerisinde, 0.2 mol amon-

yum asetatla geri çeviren soğutucu altında 2-6 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı soğutularak 300 ml suya boşaltıldı. Oluşan çökelti bol suyla yıkandı. Ürün, bulgular kısmında belirttiğimiz kristalizasyon çözücülerinden yararlanarak temizlendi.

### ERİME DERECESESİ TAYİNLERİ

Hazırlanan maddelerin erime dereceleri, Thomas Hoover "Capillary melting point apparatus" erime derecesi tayin cihazı ile saptandı. Verilen erime dereceleri tashih edilmemiş değerlerdir.

### İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİYLE KONTROLLER

#### Materyal

#### Plaklar

Kieselgel HF<sub>254-366</sub> Typ 60(Merck) ile 0,3 mm kalınlıkta kaplanıp, 120°C de 20 dakika ısıtılarak aktive edilmiş plaklar kullanıldı.

#### Solvan sistemleri

Maddelerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki solvan sistemleri kullanıldı.

Benzen-Etil asetat (50:50)

Benzen-Metanol (80:20)

Benzen-Aseton (85:15)

Etil asetat-Sikloheksan-Glasyal asetik asit (50:50:1.5)

Sikloheksan-Aseton (65:20)

Sikloheksan-Aseton (65:30)

Solvan sistemlerinin hazırlanmasında Merck malı çözücüler kullanıldı.

### Yöntem

#### Sürüklenme şartları

Kromatografi kuvvetlerine solvan sistemleri konulup

24 saat beklenerek doygunlukları sağlandı. Adsorban kaplı plaklara sentez ilkel maddeleri ve ürünlerin alkoldeki seyreltik çözeltileri tatbik edildi. 20°C de 10 cm'lik sürüklenme sağlanıp R<sub>f</sub> değerleri saptandı.

#### Lekelerin belirlenmesi

Kromatogramlarda sentez ürünleri ve ilkel maddelere ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254-366 nm) ve aşağıdaki belirteçlerden yararlanıldı:

Potasyum ferrisiyanür-Ferri klorür (120):

Potasyum ferrisiyanürün sudaki %1'lik çözeltisi ile ferri klorürün sudaki %2'lik çözeltisinden eşit hacim alınıp, kullanılmadan önce karıştırılarak püskürtülür.

Alkali potasyum permanganat (121):

Potasyum permanganatın N sodyum hidroksitteki %0,5 lik çözeltisi püskürtülerek plaklar 100°C de ısıtılır.

İyot buharı (122):

İyot buharıyla doyurulmuş kapalı bir kap içine plaklar konularak iyot buharıyla teması sağlanır.

İyot-Potasyum iyodür (123):

0.2 g İyot ve 0.4 g potasyum iyodürün 100 ml sudaki çözeltisi püskürtülür.

Gümüş nitrat-Potasyum bikromat (124):

2 ml Doymuş gümüş nitrat çözeltisinin 50 ml aseton ve 2 ml su ile karışımı plaklara püskürtülür. Havada kurutulur. Sonra potasyum bikromatın %0.3'lük çözeltisi püskürtülüp, kurutulur. İkinci kez potasyum bikromat çözeltisi püskürtülür. Kromatogram kurutulduktan sonra sodyum hidroksitin metanoldeki %2'lik çözeltisi püskürtülür.

## SPEKTROMETRİK KONTROLLER

### UV Spektrumları

Maddelerin metanoldeki  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarındaki çözeltileri hazırlanıp 1 cm'lik kuvars küvetlerde, PYE Unicam SP 1800 spektrofotometresinde alındı.

### IR Spektrumları

Spektrumlar yaklaşık %1 konsantrasyonda madde ve potasyum bromür karışımından  $10t/cm^2$  basınçta hazırlanan disklerle Perkin Elmer Model 457 IR spektrofotometresinde alındı.



Spektrumlar dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden değerlendirildi.

#### NMR Spektrumları

Spektrumlar, kloroform- $\text{d}_1$  (Aldrich) içinde maddelerin yaklaşık %10'luk çözeltileriyle alındı. NMR çalışmalarında Varian H60-T 60MHz spektrometresi kullanıldı. Spektrumlar  $\delta$  skalasında değerlendirildi.

#### ELEMAN ANALİZLERİ\*

Maddelerin eleman analizleri, Amerika Birleşik Devletleri Kansas Üniversitesinde yaptırıldı.

#### BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

##### Materyal

Çalışmalarımızda 125-250 g ağırlığında Sprague-Dawley türü erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, metal kafesler içerisinde normal oda sıcaklığında muhafaza edildi. Beslenmeleri için sıçan yemi (Yem Sanayii) kullanıldı.

Analiz çalışmalarında santrifüj (Wirowka typ WE-2), spektrofotometre (Bausch & Lomb), kapiler mikropipet (Cole-Palmer)

---

\*Analizler, Dr. Tarık Veysoğlu (The University of Kansas, Faculty of Pharmacy, Dept. of Medicinal Chemistry, Lawrence, Kansas) tarafından yaptırılmıştır.

den yararlanıldı. Standart olarak triolein(Baker), kolesterol(Merck) ve Türk Kodeksine uygunluğu laboratuvarımızda kontrol edilmiş saf zeytinyağı(Komili) kullanıldı. Kullandığımız diğer kimyasal maddelerden derişik sülfürik asit, orto fosforik asit, aktif alüminyum oksit, isopropanol, potasyum hidroksit, glasyal asetik asit, sodyum metaperiyodat, amonyum asetat, asetilaseton ve ferri klorür Merck firmasının, vanilin Bush firmasının mamulüdür. Sodyum klorür enjeksiyon mahlulü, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Döner Sermaye İşletmesi Serum Laboratuvarından, sodyum karboksimetilsellüloz(CMC) ise Selkim firmasından temin edilmiştir.

## Yöntem

### Deney hayvanlarının bakımı

Sıçanlar, laboratuvar şartlarına uyum sağlamaları için 10 gün gözleme alındı. Bu süre sonunda sıçanlar tartılıp her grupta 8 sıçan olacak şekilde ağırlıklarına göre 5 ayrı grupta kafeslendi. Vücut ağırlıkları her hafta saptandı. Deney boyunca beslenme rejimlerinde bir değişiklik yapılmadı.

### Kan numunelerinin alınışı

Gözlem sonunda (-14.gün), anestezi edilmemiş sıçanlardan intrakardiyak enjeksiyonla ilk kan numuneleri alındı. İlk kan numunesinin alınışından 14 gün sonra (0.gün) ve 21 gün sonra(7.gün) aynı şekilde kan numuneleri alındı.

### Maddelerin verilisi

Maddeler 0.günden itibaren 6 gün süreyle verildi. Standart(Madde XIII) ve etkisi araştırılan maddelerin(Madde VI,XII,XVIII) %0.5 CMC-su(w/v) daki süspansiyonları polietilen katater yardımıyla sıçanların midelerine uygulandı.

### Dozaj

Maddelerin dozajında 0.gün ağırlıkları esas alındı. Standart ve etkisi araştırılan maddeler günde bir seferde olmak üzere 50mg/kg/gün dozda verildi. Hesaplanan dozlar mililitresinde 5 mg etken madde içeren CMC süspansiyonu ile verildi. 8 Sıçandan oluşan bir kontrol grubuna ise sadece CMC çözeltisi verildi.

### Analiz

Kan numuneleri -14,0 ve 7.gün alındı. 20 Dakika 3500 devir/dakikada santrifüjlenerek serumlar ayrıldı ve +4°C de saklandı. Bu serum örneklerinde total lipit, trigliserit ve total kolesterol değerleri spektrofotometrik olarak saptandı (92,98,104).

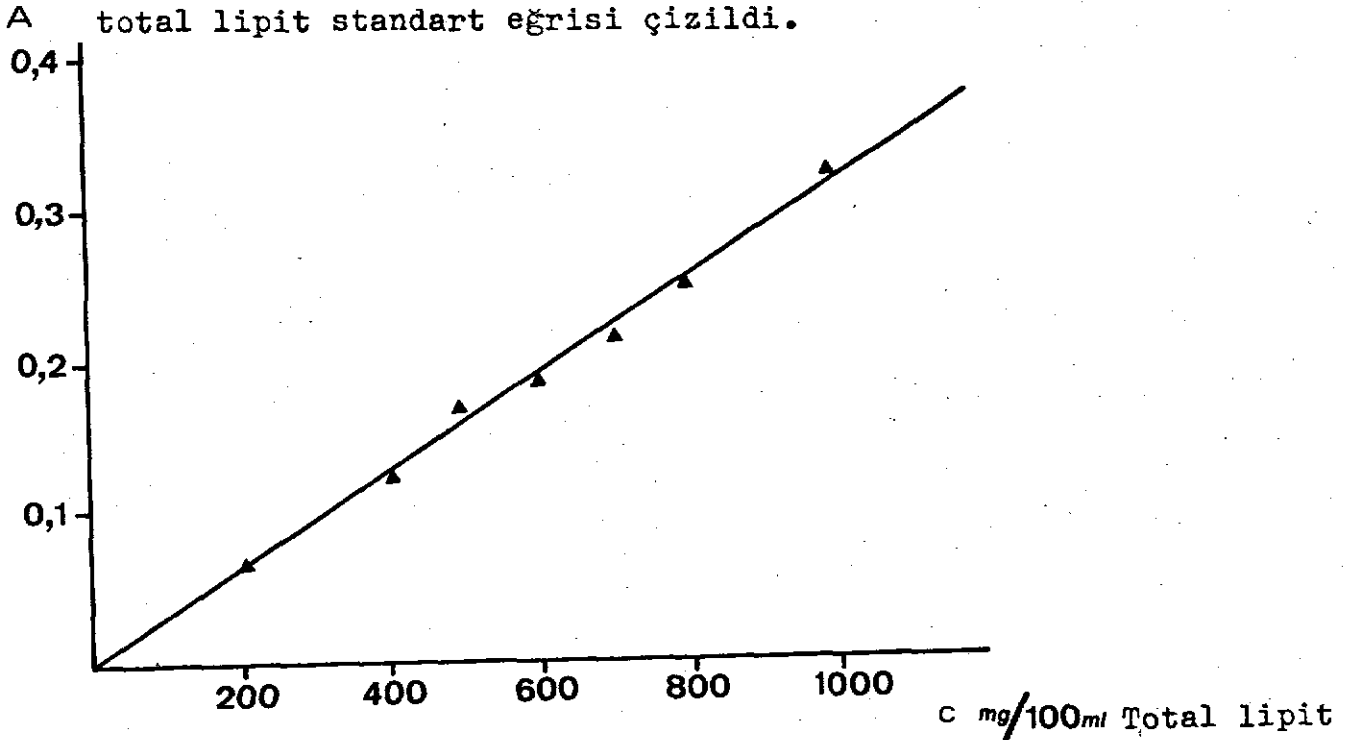
Bütün deney gruplarında elde edilen değerlerin ortalaması ve standart hataları hesaplandı. Ayrıca total lipit, trigliserit ve total kolesterol değerleri, her grup içerisinde eşler arası farkın önem kontrolü testi ile istatistiksel olarak incelendi (125).

Total lipit tayini:

1 g Saf zeytinyağı 100 ml mutlak alkolde çözülerek 1000 mg/100 ml konsantrasyonunda stok hazırlandı. Bu özel-

tiden hareketle 200,400,500,600,700,800mg/100 ml konsantrasyonlarında çözeltiler hazırlandı. Bir gram vanilin 100 ml sıcak suda çözüldü. Bu çözeltiliye dışarıdan soğutarak 400 ml %85'lik orto fosforik asit yavaş yavaş karıştırılarak ilave edildi.

Deneyin yapılışı: Her birine 2 ml derişik sülfürik asit konulan tüplere 200,400,500,600,700,800,1000mg/100 ml.konsantrasyonundaki zeytinyağı çözeltilerinden 0.05 ml ilave edildi. Su banyosunda 10 dakika ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra her birinden 0.2 ml alınarak başka tüplere konuldu. Üzerlerine 5 er ml vanilin belirteci konuldu. Bir başka tüpe 0.2 ml sülfürik asit ve 5 ml vanilin belirteci konularak karşılaştırma çözeltisi hazırlandı. Tüpler 30 dakika bekletildikten sonra karşılaştırma çözeltisine karşı 530 nm dalga boyunda absorbanları ölçüldü. Şekil I de görülen total lipit standart eğrisi çizildi.



ŞEKİL I: Total lipit standart eğrisi

(zeytinyağı olarak)

Konsantrasyonlarla bunlara karşı gelen absorbanans değerleri arasında doğrusal ilişki gözlemlendi.

Standart eğri çizimi için uygulanan yöntem 0.05 ml serum numunelerine de tatbik edildi. 600 mg/100 ml Konsantrasyonundaki zeytinyağı çözeltisinden yararlanarak aşağıdaki formül gereğince serum numunelerinin total lipit miktarı tayin edildi:

$$\frac{\text{Serum numunesinin absorbanansı}}{\text{Konsantrasyonu bilinen zeytinyağı çözeltisinin absorbanansı}} \times 600 = \dots \text{mg/100ml total lipit}$$

Trigliserit tayini:

300 mg Trioleinin 100 ml isopropanoldeki stok çözeltisi hazırlandı. Stok çözeltiden 75,150,200,225,250,300mg/100ml trigliserit konsantrasyonlarına karşı gelecek şekilde isopropanol ile seyreltmeler yapıldı.

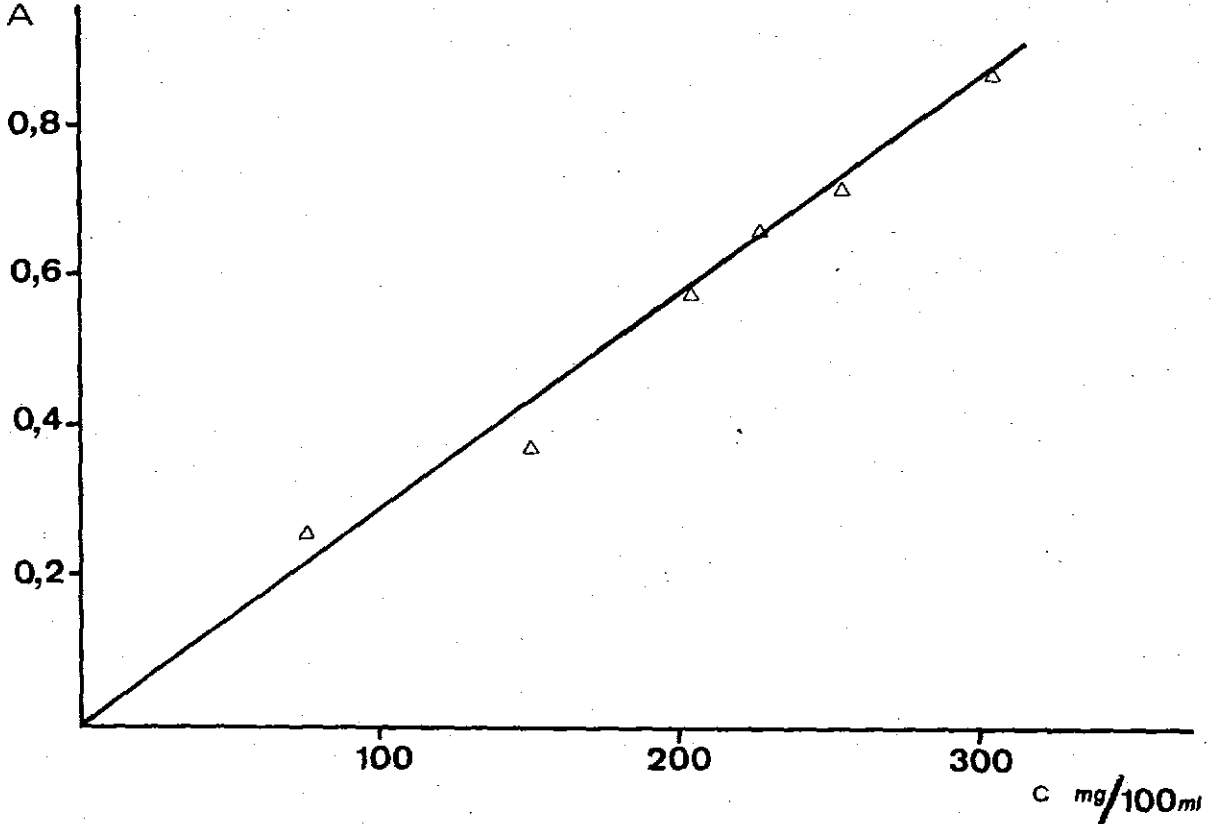
125 mg Sodyum metaperiyodat 50 ml 2N asetik asitte çözülerek periyodat çözeltisi hazırlandı.

20 ml 2M Amonyum asetat çözeltisi, 40 ml isopropanol ve 0.15 ml asetilaseton karıştırılarak renklendirme çözeltisi hazırlandı.

Deneyin yapılışı: Trigliserit konsantrasyonları bilinen triolein çözeltilerinin her birine 0.2 ml su konuldu. 5 ml Isopropanol ve 0.2 ml suyun karıştırılması ile hazırlanan karşılaştırma çözeltisi ve seyreltik triolein çözeltilerinin herbirine 0.8 g aktif alüminyum oksit konuldu, 5 dakika şalkalandı.

Adsorban çöktükten sonra 3000 devir/dakikada 5 dakika santri-

füjlendi. Üst kısımlardan 2 şer ml alınıp yeni tüplere konuldu. Üzerlerine 0.5 er ml N potasyum hidroksit çözeltisi konarak su banyosunda 60°C de 5 dakika ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra her tüpe 0.5 ml sodyum metaperiyodat çözeltisi konuldu. On dakika sonra her tüpe 3 ml renklendirme çözeltisi ilave edildi. Su banyosunda 60°C de 30 dakika ısıtıldı. Süratle oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Spektrofotometrede 410 nm dalga boyunda karşılaştırma çözeltisine karşı absorbanlar okundu. Şekil II de görülen trigliserit standart eğrisi çizildi.



ŞEKİL II: Trigliserit standart eğrisi

Trigliserid  
(triolein olarak)

Konsantrasyonlarla bunlara karşı gelen absorbands değerleri arasında doğrusal ilişki gözlemlendi.

Standart eğri çizimindeki yöntemde olduğu gibi, 0.2 ml serum numunelerine 5 er ml isopropanol ilave edildi. 0.15 ml Stok triolein çözeltisi, 4.85 ml isopropanol ve 0.2 ml su karışımı ile hazırlanan 225 mg/100 ml konsantrasyonundaki triolein çözeltisinden yararlanılarak aşağıdaki formül gereğince serum numunelerinin trigliserit miktarları tayin edildi:

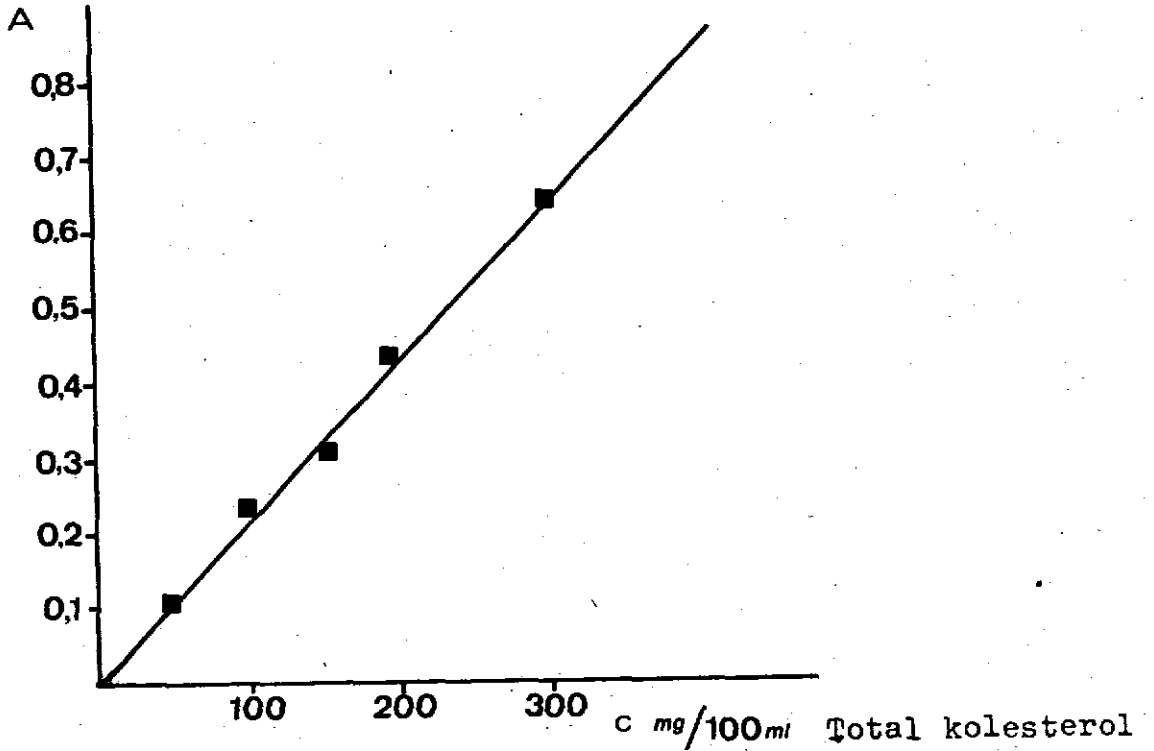
$$\frac{\text{Serum numunesinin absorbandsı}}{\text{Konsantrasyonu bilinen triolein çözeltisinin absorbandsı}} \times 225 = \dots \text{mg/100ml Trigliserit}$$

Total kolesterol tayini:

100 mg Kolesterolün 100 ml glasyal asetik asitteki stok çözeltisi hazırlandı. 840 mg Ferri klorür, 100 ml glasyal asetik asitte çözülerek stok ferri klorür çözeltisi; bu çözeltinin 10 ml si 90 ml glasyal asetik asitle seyreltilerek çöktürücü ferri klorür çözeltisi hazırlandı. Ayrıca stok ferri klorür çözeltisinin 8.5 ml si glasyal asetik asitle 100 ml ye tamamlanarak, karşılaştırma çözeltisi ve standart eğri çizimi için kullanılan 714 mg/100 ml konsantrasyonundaki ferri klorür çözeltisi hazırlandı.

Total kolesterol standart eğrisinin çizimi için, stok kolesterol çözeltisinin 1 ml si 714 mg/100 ml konsantrasyonundaki ferri klorür çözeltisiyle 10 ml ye tamamlandı. Ayrı tüplere bu çözeltinin 0.5, 1, 1.5, 2 ve 3 ml si konuldu. 714 mg/ml

Konsantrasyonundaki ferri klorür çözeltisiyle 4 ml ye tamamlandı. Karşılaştırma çözeltisi için aynı ferri klorür çözeltisinden 4 ml konuldu . Her tüpe 0.1 ml sodyum klorür enjeksiyonluk mahlülü ilave edilerek karıştırıldı. Bu karışımlardan ayrı tüplere 3 er ml alındı ve üzerine 2 şer ml derişik sülfürik asit konularak oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Spektrofotometrede 560 nm dalga boyunda kolesterol çözeltilerinin karşılaştırma çözeltisine karşı absorbansları okundu. Şekil III de görülen total kolesterol standart eğrisi çizildi.



ŞEKİL III: Total kolesterol standart eğrisi



Konsantrasyonlarla bunlara karşı gelen absorbands değerleri arasında doğrusal ilişki gözlemlendi.

Serum numunelerininin total kolesterol tayini için farklı tüplere 0.05 ml serum numunesi, 0.05 ml stok kolesterol çözeltisi, karşılaştırma çözeltisine ait tüpe ise 0.05 ml su konuldu. Her tüpe 2 ml çöktürücü ferri klorür çözeltisi ilave edildi. Karıştırıldıktan sonra 2500 devir/dakikada 5 dakika santrifüjlendi. Üst kısımlardan birer ml alınarak bunlara 0.67 ml derişik sülfürik asit ilave edildi. 30 Dakika bekletildikten sonra spektrofotometrede 560 nm dalga boyunda karşılaştırma çözeltisine karşı absorbandsları okundu. Serum numunelerininin total kolesterol değerleri aşağıdaki formül yardımıyla hesaplandı:

$$\frac{\text{Serum numunesinin absorbandsı}}{\text{Konsantrasyonu bilinen kolesterol çözeltisinin absorbandsı}} \times 100 = \dots \text{mg/100ml Total Kolesterol}$$

## B U L G U L A R

### KİMYASAL ÇALIŞMALAR

Etil 2-[4-(4,5-difenil-2-imidazolil)fenoksi]asetat (I)

4.20 g (0.02 mol) Benzil ve 4.16 g (0.02 mol) etil 2-(4-formilfenoksi)asetatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 6.90 g(%86.68). Alkol-su karışımıyla yıkandıktan sonra karbon tetraklorürden kristallendirildi.

Beyaz, kristalize, e.d.187-188°C olan bir maddedir. Suda çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, benzen, piridin ve sülfürik asitte çözünür; karbon tetraklorürde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15), benzen-etilasetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.18,0.36,0.58,0.83 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle açık sarı; gümüş nitrat-sodyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(omuz, log  $\epsilon$ : 4.25), 289(log  $\epsilon$ : 4.29) ve 304 nm de (log  $\epsilon$ :4.30) dir. IR spektrumunda 3250-2500

(N-H gerilim), 1735(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1220,1075(C-O gerilim), 840(1,4-disübstitüe benzen), 770 ve 700  $\text{cm}^{-1}$  de (monosübstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.29(3H; triplet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.42(2H;kuartet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.78(2H;singlet;  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COO}-$ ) ve 7.00-8.23 ppm de (15H;multiplet;benzen halkaları hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  için hesaplanan C,75.36;H,5.57;N,7.03  
bulunan C,75.21;H,5.40;N,6.90.

Etil 2- $\left[4-\left[4,5\text{-di-(4-metilfenil)-2-imidazolil}\right]\text{fenoksi}\right]$   
asetat (II)

4.76 g (0.02 mol) p-Tolil ve 4.16 g (0.02 mol) etil 2-(4-formilfenoksi)asetatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 7.05 g (%82.75). Alkol-su karışımıyla yıkandıktan sonra karbon tetraklorürden kristallendirildi.

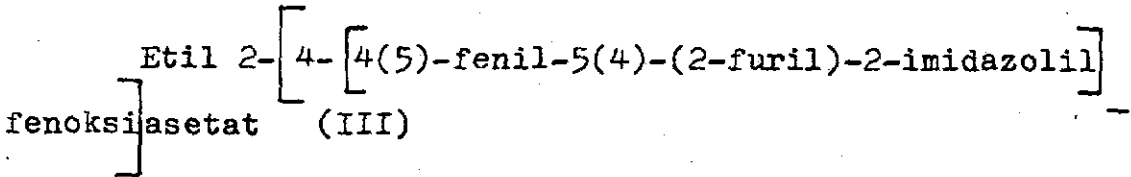
Açık gri, kristalize, e.d.209-210°C olan bir maddedir. Su ve benzende çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, piridin ve sülfürik asitte çözünür; karbon tetraklorürde sıcakta çözünür.

Ince tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.18,0.37,0.61,0.84 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-

potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı; iyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi-sarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(omuz;  $\log \epsilon: 4.25$ ), 289( $\log \epsilon: 4.29$ ), 305 nm de ( $\log \epsilon: 4.30$ )dir. IR spekturumun 3250-2500(N-H gerilim), 1730(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1230-1075(C-O gerilim), 820  $\text{cm}^{-1}$  de (1,4-disüstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.29(3H;triplet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.44(6H;singlet;fenil-4- $\text{CH}_3$ ), 4.44(2H;kuartet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.80(2H;singlet;  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COO}-$ ), 7.00-8.26 ppm de (13H;multiplet; benzen halkaları hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  için hesaplanan C,76.03;H,6.15;N,6.57 bulunan C,76.23;H,6.00;N,6.43.



4.00 g (0.02 mol) Benzfural ve 4.16 g (0.02 mol) etil 2-(4-formilfenoksi)asetatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 4.10 g (%52.83). Alkol-su karışımından kristallendirildi.

Açık kahverengi, kristalize, e.d.145-146°C olan bir maddedir. Su, karbon tetraklorür ve benzende çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.18,0.30,0.51, 0.77 dir.Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı; iyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi-sarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV Spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  290(omuz;log  $\epsilon$ :4.24), 304 nm de (log  $\epsilon$ :4.27)dir. IR spektrumunda 3500-2500 (N-H gerilim), 1730(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1205 ve 1075 (C-O gerilim), 835(1,4-disübstitüe benzen), 740 ve 695  $\text{cm}^{-1}$  de (monosübstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.30(3H;triplet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.47(2H;kuartet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.80(2H;singlet;-O-CH<sub>2</sub>-COO-), 6.60-8.25 ppm de (13H;multiplet; benzen halkaları hidrojenleri, furan halkası H<sup>3</sup>,H<sup>4</sup>,H<sup>5</sup> ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için hesaplanan C,71.12;H,5.19;N,7.21  
bulunan C,71.39;H,5.22;N,7.00.

Etil 2- $\left[4-\left[4,5\text{-di-(2-furil)-2-imidazolil}\right]\text{fenoksi}\right]$   
asetat (IV)

3.80 g (0.02 mol) Furil ve 4.16 g (0.02 mol) etil 2-(4-formilfenoksi)asetatın reaksiyonu sonucu elde edildi.

Verim 6.28 g (%83.06). Alkol-su karışımıyla yıkandıktan sonra karbon tetraklorürden kristallendirildi.

Kahverengi, kristalize, e.d.112-115°C olan bir maddedir. Su ve benzende çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, piridin ve sülfürik asitte çözünür; karbon tetraklorürde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), benzen-aseton(85:15), etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (50:50:1.5), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.21,0.50,0.62,0.75 dir. Potasyum ferrisiyanür,ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı; iyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi-sarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  270(omuz;log  $\epsilon$ :4.05), 290(omuz; log  $\epsilon$ :4.21), 315 nm de (log  $\epsilon$ :4.26)dir. IR spektrumunda 3500-2500(N-H gerilim), 1735(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1220 ve 1080(C-O gerilim), 835  $\text{cm}^{-1}$  de (1,4-disüstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$ .1.29 (3H;triplet- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.43(2H;kuartet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.80(2H; singlet; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COO}-$ ), 6.73-8.32 ppm de (11H; multiplet; furan halkaları  $\text{H}^3, \text{H}^4, \text{H}^5$ , benzen halkası hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  için hesaplanan C,66.66;H,4.79;N,7.40  
bulunan C,66.90;H,4.58;N,7.51.

Etil 2-[4-[4,5-di-(2-klorofenil)-2-imidazolil] fenoksi] -  
asetat (V)

5.58 g (0.02 mol) 2,2'-Diklorobenzil ve 4.16 g (0.02 mol) etil 2-(4-formilfenoksi)asetatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 7.45 g (%79.76). Alkol-su karışımıyla yıkandıktan sonra karbon tetraklorürden kristallendirildi.

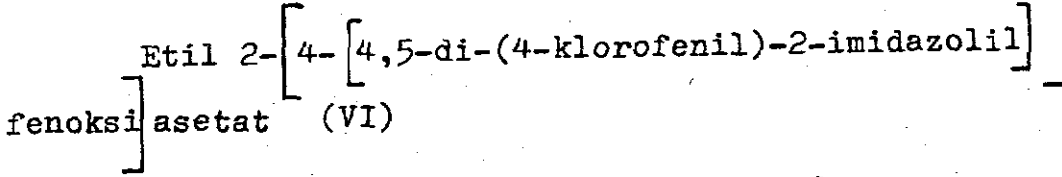
Beyaz, kristalize, e.d.175-176°C olan bir maddedir. Suda çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, benzen, piridin ve sülfürik asitte çözünür; karbon tetraklorürde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.23, 0.31, 0.58, 0.79 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi-yeşil; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  272(omuz; log  $\epsilon$ :4.26), 279(omuz; log  $\epsilon$ :4.28), 288(log  $\epsilon$ :4.30), 296 nm de (log  $\epsilon$ :4.31) dir. IR spektrumunda 3500-2500(N-H gerilim), 1750(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1200 ve 1065(C-O gerilim), 830(1,4-disübstitüe benzen), 760  $\text{cm}^{-1}$  de (1,2-disübstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.37(3H; triplet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.50(2H; kuartet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.85(2H; singlet;  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COO}-$ ), 7.05-8.35 ppm de (13H; multipler; benzen halka-

ları hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:  $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$  için hesaplanan C,64.25;H,4.31;N,5.99  
bulunan C,63.98;H,4.30;N,5.80.



5.58 g (0.02 mol) 4,4'-Diklorobenzil ve 4.16 g (0.02 mol) etil 2-(4-formil fenoksi)asetatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 7.60 g (%81.37). Alkol-su karışımından kristallendirildi.

Sarı, kristalize, e.d.217-218°C olan bir maddedir. Su ve benzende çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15), benzen-etilasetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.26,0.36,0.66,0.87 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(omuz;log  $\epsilon$ :4.24), 289(log  $\epsilon$ :4.28), 300 nm de (log  $\epsilon$ :4.30)dir. IR spektrumunda 3250-2500 (N-H gerilim), 1720(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1215 ve 1090(C-O gerilim), 830  $\text{cm}^{-1}$  de (1,4-disübstitüe benzen)



pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.33(3H;triplet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.45(2H;kuartet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.85(2H;singlet;-O-CH<sub>2</sub>-COO)7.10-8.25 ppm de (13H;multiplet benzen halkaları hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan C,64.25;H,4.31;N,5.99  
bulunan C,64.09;H,4.36;N,5.70.

Etil 2-[4-(4,5-difenil-2-imidazolil)fenoksi]propanoat (VII)

4.20 g (0.02 mol) Benzil ve 4.44 g (0.02 mol) etil 2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 6.10 g (%74.03). Alkol-su karışımıyla yıkandıktan sonra karbon tetraklorürden kristallendirildi.

Beyaz, kristalize, e.d.195-196°C olan bir maddedir. Su, petrol eterinde çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, piridin ve sülfürik asitte çözünür; karbon tetraklorürde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), sikloheksan-aseton(65:20), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.26,0.38,0.66,0.84 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle açık sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280 (omuz; log  $\epsilon$ :4.24), 289 (log  $\epsilon$ :4.28), 303 nm de (log  $\epsilon$ :4.30)dir. IR spektrumunda 3250-2500 (N-H gerilim), 1750 (C=O gerilim), 1620-1500 (C=C ve C-N gerilim), 1250 ve 1135 (C-O gerilim), 835 (1,4-disübstitüe benzen), 765 ve 695  $\text{cm}^{-1}$  de (monosübstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.27 (3H; triplet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.63 (3H; dublet;  $-\text{O}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ ), 4.40 (2H; kuartet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.97 (1H; kuartet;  $-\text{O}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ ), 6.86-8.33 ppm de (15H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  için hesaplanan C, 75.71; H, 5.86, N, 6.79 bulunan C, 75.80; H, 5.93, N, 6.77.

Etil 2- $\left[4-\left[4,5\text{-di-(4\text{-metilfenil})-2\text{-imidazolil}\right]\text{fenoksi}\right]$  propanoat (VIII)

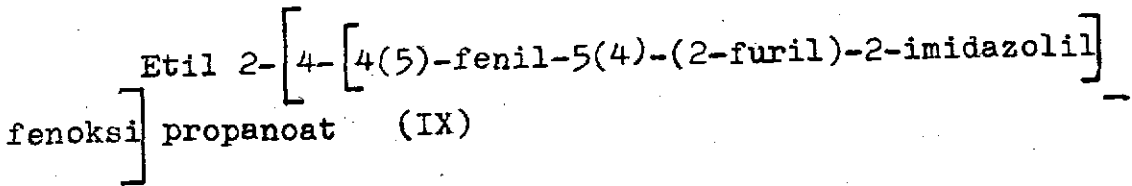
4.76 g (0.02 mol) p-Tolil ve 4.44 g (0.02 mol) etil 2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 6.75 g (%76.70). Madde alkol-su karışımından kristallendirildi. Kirli sarı renkte, kristalize, e.d. 190-191°C olan bir maddedir. Su ve karbon tetraklorürde çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, benzen, piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol (80:20), sikloheksan-aseton (65:30), benzen-aseton (85:15), benzen-etil asetat (50:50) solvan sistemlerinde sırasıyla 0.28, 0.40, 0.70, 0.86 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali

potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı; iyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengisarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(omuz; log  $\epsilon$ :4.24), 289(log  $\epsilon$ :4.28), 303 nm de (log  $\epsilon$ :4.30)dir. IR spektrumunda 3250-2400(N-H gerilim), 1730(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1240 ve 1130(C-O gerilim), 820  $\text{cm}^{-1}$  de (1,4-disübstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.29(3H;triplet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.63(3H;dublet;-O-CH-CH<sub>3</sub>), 2.44(6H;singlet;fenil-4-CH<sub>3</sub>) 4.36(2H;kuartet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 4.94(1H;kuartet;-O-CH-CH<sub>3</sub>), 6.58-8.27 ppm de (13H;multiplet;benzen halkaları hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan C,76.34;H,6.40;N,6.36  
bulunan C,76.10;H,6.50;N,6.30.



4.00 g (0.02 mol) Benzfuril ve 4.44 g (0.02 mol) etil 2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 5.90 g (%73.38). Alkol-su karışımından kristallendirildi. Açık kahverengi, kristalize, e.d.178-9°C olan bir maddedir. Suda çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, karbon tetra-klorür, benzen,piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.28,0.35,0.68,0.84 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı; iyot buharıyla kahverengi-sarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(omuz;log  $\epsilon$ :4.22), 289(log  $\epsilon$ : 4.27), 303 nm de (log  $\epsilon$ :4.29) dir. IR spektrumunda 3600-2500(N-H gerilim), 1725(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1240 ve 1130(C-O gerilim), 835(1,4-disübstitüe benzen), 765 ve 690  $\text{cm}^{-1}$  de (monosübstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spekturumunda  $\delta$  1.29(3H;triplet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.67(3H;dublet;-O-CH-CH<sub>3</sub>), 4.43(2H;kuartet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.00(1H;kuartet;-O-CH-CH<sub>3</sub>), 6.70-8.35 ppm de (12H,multiplet;benzen halkaları hidrojenleri, furan halkası H<sup>3</sup>,H<sup>4</sup>,H<sup>5</sup> ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için hesaplanan C,71.63;H,5.51;N,6,96  
bulunan C,71.50;H,5.80;N,6,44.

Etil 2-[4-[4,5-di-(2-furil)-2-imidazolil] fenoksi]-  
propanoat (X)

3.80 g (0.02 mol) Furil ve 4.44 g (0.02 mol) etil

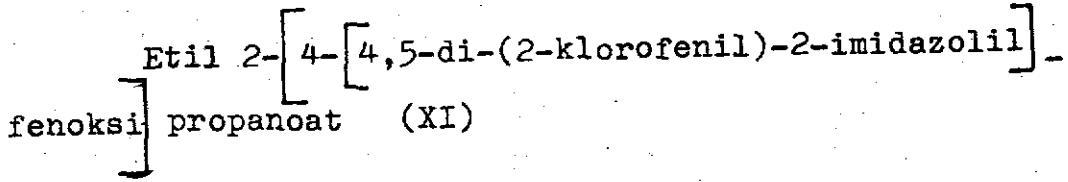
2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 5.50 g (%70.15). Alkol-su karışımından kristallendirildi.

Kahverengi, kristalize, e.d.214-215°C olan bir maddedir. Su ve karbon tetraklorürde çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, benzen, piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), benzen-aseton(85:15), etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit(50:50:1.5), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.30,0.56,0.66,0.78 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; iyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi-sarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  270(omuz;log  $\epsilon$ :4.12), 280(omuz; log  $\epsilon$ :4.19), 290(log  $\epsilon$ :4.25), 304 nm de (log  $\epsilon$ :4.29) dir. IR spekturumunda 3600-2500(N-H gerilim), 1730(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1240 ve 1130(C-O gerilim), 855  $\text{cm}^{-1}$  de (1,4-disüstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektzumunda  $\delta$  1.28(3H;triplet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.68(3H;dublet;-O-CH-CH<sub>3</sub>), 4.40(2H;kuartet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.00(1H;kuartet;-O-CH-CH<sub>3</sub>), 6.70-8.30 ppm de (11H;multiplet; furan halkaları H<sup>3</sup>,H<sup>4</sup>,H<sup>5</sup>, benzen halkası hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> için hesaplanan C,67.34;H,5.14;N,7.14  
bulunan C,67.20;H,5.24;N,6.96.



5.58 g (0.02 mol) 2,2'-Diklorobenzil ve 4.44 g (0.02 mol) etil 2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 6.80 g (%70.68). Karbon tetraklorürden kristallendirildi.

Sarı, kristalize, e.d.152-153°C olan bir maddedir. Suda çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, benzen, piridin ve sülfürik asitte çözünür; karbon tetraklorürde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde sikloheksan-aseton(65:20), benzen-metanol(80:20), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.23, 0.32, 0.68, 0.80 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle maviyeşil; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(omuz; log  $\epsilon$ :4.26). 289(log  $\epsilon$ : 4.29), 296 nm de(log  $\epsilon$ :4.29) dir. IR spektrumunda 3600-2500 (N-H gerilim), 1730(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1240 ve 1095(C-O gerilim), 840(1,4-disüstitüe benzen), 760 cm<sup>-1</sup> de (1,2-disüstitüe benzen)pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.29(3H; triplet; -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.69(3H; dublet; -O-CH-CH<sub>3</sub>), 4.43(2H; kuartet; -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.00(1H; kuartet; -O-CH-CH<sub>3</sub>),

6.69-8.43(12H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri), 10.00 ppm de (1H; yayvan ; imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:  $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_3$  için hesaplanan C, 64.87; H, 4.61; N, 5.82  
bulunan C, 63.98; H, 4.70; N, 5.60.

Etil 2-[4-[4,5-di-(4-klorofenil)-2-imidazolil]fenoksi]propanoat (XII)

5.58 g (0.02 mol) 4,4'-Diklorobenzil ve 4.44 g (0.02 mol) etil 2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 7.62 g (%79.20). Alkol-su karışımından kristallendirildi.

Açık sarı, kristalize, e.d.189-190°C olan bir maddedir. Suda çözünmez; benzende az çözünür; alkol, aseton, eter, kloroform, karbon tetraklorür, piridin ve sülfürik asitte çözünür. İnce tabaka kromatografisinde sikloheksan-aseton(65:20), benzen-metanol(80:20), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.32, 0.42, 0.77, 0.89 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(log  $\epsilon$ :4.27), 289(log  $\epsilon$ :4.29), 304 nm de (log  $\epsilon$ :4.30) dir. IR spektrumunda 3600-2500(N-H gerilim), 1730(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim),

1240 ve 1090(C-O gerilim), 830  $\text{cm}^{-1}$  de (1,4-disübstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.29(3H;triplet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.63(3H;dublet;  $-\text{O}-\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_3$ ), 4.40(2H;kuartet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.00(1H;kuartet;  $-\text{O}-\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_3$ ), 6.92-8.31 ppm de (13H;multiplet;benzen halkaları hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$  için hesaplanan C,64.87;H,4.60,N,5.82  
bulunan C,64.60;H,4.59,N,5.58.

Etil 2-metil-2-[4-(4,5-difenil-2-imidazolil)fenoksi] -  
propanoat (XIII)

4.20 g (0,02 mol) Benzil ve 4.72 g (0,02 mol) etil 2-metil-2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 7.00 g (%82.15). Alkol-su karışımından kristallen-  
dirildi.

Beyaz, kristalize, e.d.209-210°C olan bir maddedir. Suda çözenmez; benzen ve karbon tetraklorürde az çözünür; alkol, aseton, eter, kloroform, piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15),benzen-etil asetat(50:50).solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.27,0.32,0.75,0.88 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle açık sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla



turuncu zeminde kırmızı; iyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi-sarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan oluşturan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(omuz; log  $\epsilon$ :4.25), 289(log  $\epsilon$ :4.28), 304 nm de (log  $\epsilon$ :4.30)dir. IR spektrumunda 3240-2500(N-H gerilim), 1720(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1235 ve 1135(C-O gerilim), 840(1,4-disübsitüe benzen), 760 ve 690  $\text{cm}^{-1}$  de (monosübsitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.29(3H; triplet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.68(6H; singlet;  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COO}-$ ), 4.40(2H; kuartet;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.00-8.17(14H; multipler; benzen halkaları hidrojenleri), 10.20 ppm de (1H; yayvan; imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  için hesaplanan C, 76.04; H, 6.14; N, 6.57  
bulunan C, 76.43; H, 6.51; N, 6.38.

Etil 2-metil-2- $\left[4-\left[4,5\text{-di-(4-metilfenil)-2-imidazolil}\right]\right]$ -  
fenoksi] propanoat (XIV)

4.76 g (0.02 mol) p-Tolil ve 4.72 g (0.02 mol) etil 2-metil 2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 5.50 g (%60.57). Alkol-su karışımından kristallendirildi.

Beyaz, kristalize, e.d.197-198°C olan bir maddedir. Suda çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, karbon tetraklorür, benzen, piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20),

sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.25,0.40,0.77,0.89 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı; iyot buharlarıyla sarı zeminde kahve-rengi-sarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(omuz;log  $\epsilon$ :4.25), 289(log  $\epsilon$ : 4.29), 302 nm de (log  $\epsilon$ :4.32) dir. IR spektrumunda 3600-2500(N-H gerilim), 1730(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1240 ve 1130(C-O gerilim), 820  $\text{cm}^{-1}$  de (1,4-disübstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.25(3H;triplet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.65(6H;singlet;-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COO-), 2.42(6H;singlet;fenil-4-CH<sub>3</sub>), 4.40(2H;kuartet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.94-8.20(12H;multiplet benzen halkaları hidrojenleri), 10.35 ppm de (1H;yayvan ;imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan C,76.62;H,6.65;N,6.16  
bulunan C,75.50;H,6.63;N,5.97.

Etil 2-metil-2-[4-[4(5)-fenil-5(4)-(2-furil)-2-imida-  
zolil]fenoksi]propanoat (XV)

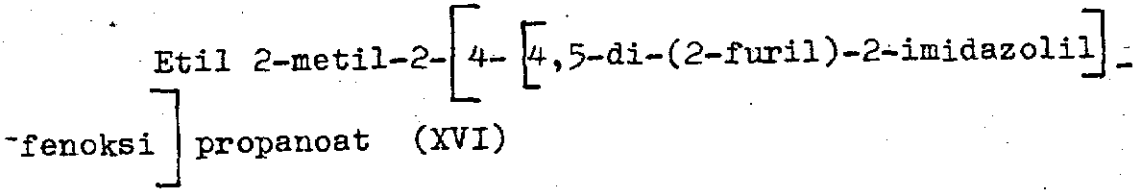
4.00 g (0.02 mol) Benzfuril ve 4.72 g (0.02 mol) etil 2-metil-2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 4.23 g (%50.78). Alkol-su karışımından kristallen-dirildi.

Beyaz, kristalize, e.d.195-196°C olan bir maddedir. Suda çözünmez; benzen ve karbon tetraklorürde az çözünür; alkol, aseton, eter, kloroform, piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.23,0.40,0.74,0.87 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı; iyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi-sarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(omuz;log  $\epsilon$ :4.24), 289(log  $\epsilon$ :4.28) 304 nm de (log  $\epsilon$ :4.30)dir. IR spektrumunda 3600-2500(N-H gerilim), 1730(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1240 ve 1140(C-O gerilim), 845(1,4-disübstitüe benzen), 765 ve 695  $\text{cm}^{-1}$  de (monosübstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda 1.26(3H;triplet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.66(6H;singlet;-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COO-), 4.40(2H;kuartet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.00-8.30(12H;multiplet; benzen halkaları hidrojenleri ve furan halkası H<sup>3</sup>,H<sup>4</sup>,H<sup>5</sup>), 10.30 ppm de (1H;yayvan ;imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için hesaplanan C,72.11;H,5.81;N,6.73  
bulunan C,74.53,H,5.99;N,6.87.



3.80 g.(0.02 mol) Furil ve 4.72 g (0.02 mol) etil 2-metil-2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 6,25 g (%76.97). Karbon tetraklorür-petrol eteri(40-60°C) karışımından kristallendirildi.

Açık yeşil, kristalize, e.d.52-53°C olan bir maddedir. Su, petrol eterinde çözünmez; alkol, aseton, eter, kloroform, benzen, karbon tetraklorür, piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20), sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15), benzen-etil aasetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.25,0.29,0.65,0.82 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı; iyot buharlarıyla sarı zeminde kahve-rengi-sarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  269(omuz;log  $\epsilon$ :4.08), 280(omuz; log  $\epsilon$ :4.18), 304 nm de (log  $\epsilon$ :4.29).dir. IR spektrumunda 3600-2500(N-H gerilim), 1720(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1240 ve 1135(C-O gerilim), 835  $\text{cm}^{-1}$  de(1,4-disüstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.26(3H;triplet; -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.66(6H;singlet;-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COO-), 4.40(2H;kuartet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.50-8.36(10H;multiplet;benzen halkası hidro-

jenleri ve furan halkaları hidrojenleri ( $H^3, H^4, H^5$ ), 8,66 ppm de (1H; yayvan; imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:  $C_{23}H_{22}N_2O_5$  için hesaplanan C, 67.97; H, 5.46; N, 6.89  
bulunan C, 68.07; H, 5.69; N, 6.49.

Etil 2-metil-2-[4-[4,5-di-(2-klorofenil)-2-imidazolil]  
fenoksi]propanoat (XVII)

5.58 g (0,02 mol) 2,2'-Diklorobenzil ve 4.72 g (0.02 mol) etil 2-metil-2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 7.10 g (%71.71). Alkol-su karışımından kristallendirildi.

Beyaz, kristalize, e.d.168-169°C olan bir maddedir. Suda çözünmez; karbon tetraklorür ve benzende az çözünür; alkol, aseton, eter, kloroform, piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol(80:20). sikloheksan-aseton(65:30), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.26, 0.31, 0.74, 0.86 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi-yeşil; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle kirli sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{maks}^{MeOH}$  280(omuz; log  $\epsilon$ :4.26), 289(log  $\epsilon$ :4.29), 295 nm de (log  $\epsilon$ :4.29) dir. IR spektrumunda 3600-2500(N-H geri-

lim), 1725(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1240 ve 1145(C-O gerilim), 840(1,4-disübstitüe benzen), 760  $\text{cm}^{-1}$  de (1,2-disübstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.26(3H;triplet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.66(6H;singlet;-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COO-), 4.40(2H;kuartet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.00-8.34 ppm de (13H;multiplet;benzen halkaları hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan C,65.46;H,4.88;N,5.65  
bulunan C,65.09;H,5.01;N,5.43.

Etil 2-metil-2-[4-[4,5-di-(4-klorofenil)-2-imidazolil]  
fenoksi]propanoat (XVIII)

5.58 g (0.02 mol) 4,4'-Diklorobenzil ve 4.72 g (0.02 mol) etil 2-metil-2-(4-formilfenoksi)propanoatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 8.45 g (%85.35). Alkol-su karışımından kristallendirildi.

Açık sarı, kristalize, e.d.218<sup>o</sup>C olan bir maddedir. Suda çözünmez; karbon tetraklorür ve benzende az çözünür; alkol, aseton, eter, kloroform, piridin ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde sikloheksan-aseton (65:20), benzen-metanol(80:20), benzen-aseton(85:15), benzen-etil asetat(50:50) solvan sistemlerinde Rf değerleri

sırasıyla 0.32,0.41,0.85,0.93 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; alkali potasyum permanganatla sarı zeminde mor; iyot-potasyum iyodürle sarı; gümüş nitrat-potasyum bikromatla turuncu zeminde kırmızı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan lekeler halinde görülür.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  280(omuz;log  $\epsilon$ :4.24), 289(log  $\epsilon$ :4.28), 304 nm de (log  $\epsilon$ :4.30) dir. IR spektrumunda 3600-2500(N-H gerilim), 1720(C=O gerilim), 1620-1500(C=C ve C-N gerilim), 1230 ve 1130(C-O gerilim), 830  $\text{cm}^{-1}$  de (1,4-disüstitüe benzen) pikleri görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1.26(3H;triplet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.66(6H;singlet;-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COO-), 4.40(2H;kuartet;-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.00-8.40 ppm de (13H;benzen halkaları hidrojenleri ve imidazol-NH) pikleri görülür.

Analiz:C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan C,65.46;H,4.88;N,5.65  
bulunan C,66.09;H,5.10;N,5.60.

## BIYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Kan numunelerinin alınışından itibaren belirli aralıklarla sıçanlar tartılarak vücut ağırlıkları belirlendi. 7.Gün değerlerinin 0.güne göre yüzde değişimleri ve her gruptaki sıçanların ağırlıkları Tablo I de görülmektedir.

Gruplar	Denek sayısı (n)	Hayvan ağırlıkları (g)				% Değişme
		-14.gün	-7.gün	0.gün	7.gün	
Kontrol	7	227.90 <sup>±</sup> 12.05	236.30 <sup>±</sup> 11.85	237.00 <sup>±</sup> 14.16	230.10 <sup>±</sup> 14.17	-2.90
Standart	5	242.00 <sup>±</sup> 18.93	255.80 <sup>±</sup> 18.11	262.00 <sup>±</sup> 18.19	255.60 <sup>±</sup> 18.21	-2.50
Madde VI	5	158.00 <sup>±</sup> 20.70	168.20 <sup>±</sup> 19.44	185.80 <sup>±</sup> 17.98	184.40 <sup>±</sup> 23.86	-0.76
Madde XII	6	170.00 <sup>±</sup> 24.31	194.00 <sup>±</sup> 22.04	206.50 <sup>±</sup> 20.03	215.30 <sup>±</sup> 18.12	+4.30
Madde XVIII	5	128.00 <sup>±</sup> 11.61	150.00 <sup>±</sup> 12.07	165.00 <sup>±</sup> 10.28	185.80 <sup>±</sup> 9.36	+12.60

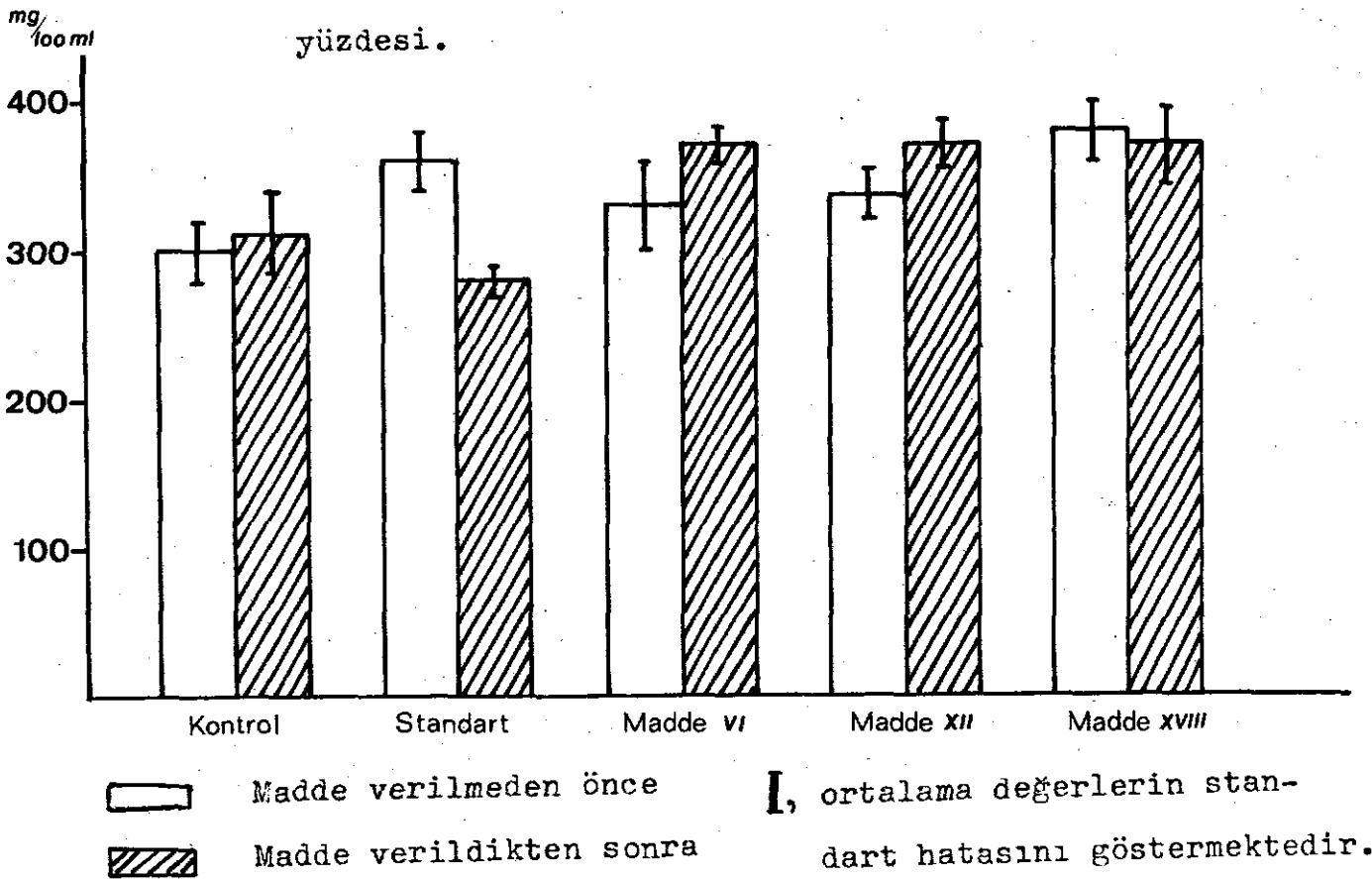
Tablo I: Deney süresince sıçanların ağırlıkları ve son iki ağırlık arasındaki değişme.

Bütün deney gruplarında -14,0 ve 7.gün alınan serum numunelerinin ortalama total lipit, trigliserit ve total kolesterol değerleri Tablo II,III ve IV de gösterilmiştir. 0 ve -14. Günkü değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir değişme bulunamamıştır. Bu nedenle -14 ve 0.gün değerleri bir grup altında toplanarak, madde verilmeden önceki değerler olarak bildirilmiştir. Böylece madde verilmeden önceki değerler, madde verildikten sonraki (7.gün) değerler ile karşılaştırılmış ve bu değerler histogram şeklinde Şekil IV,V,VI da grafiklenmiştir. Madde verilmeden önce ve verildikten sonraki total lipit, trigliserit ve total kolesterol değerleri her grup içinde karşılaştırılarak, bu değerler arasındaki değişimler istatistiksel olarak incelenmiştir. Bulunan değişimler Tablo II,III ve IV de gösterilmiştir.



Zaman aralıkları ve incelemeler	Gruplar				
	Kontrol	Standart	Madde VI	Madde XII	Madde XVIII
-14.gün	325.90 <sup>±</sup> 25.40	349.60 <sup>±</sup> 16.70	371.60 <sup>±</sup> 8.20	366.00 <sup>±</sup> 16.90	339.50 <sup>±</sup> 22.86
0.gün	276.40 <sup>±</sup> 24.40	366.00 <sup>±</sup> 40.10	291.00 <sup>±</sup> 50.30	306.30 <sup>±</sup> 22.50	438.75 <sup>±</sup> 10.10
Madde verilmeden önce	301.14 <sup>±</sup> 18.26	357.80 <sup>±</sup> 20.70	331.30 <sup>±</sup> 27.64	336.00 <sup>±</sup> 15.73	389.10 <sup>±</sup> 22.03
Madde verildikten sonra(7.gün)	314.40 <sup>±</sup> 23.40	279.80 <sup>±</sup> 10.20	369.00 <sup>±</sup> 8.80	369.60 <sup>±</sup> 16.05	371.00 <sup>±</sup> 22.10
Eşler arası farkın önem kontrolü	p) 0.05 (önemsiz)	p < 0.05 (önemli)	p) 0.05 (önemsiz)	p) 0.05 (önemsiz)	p) 0.05 (önemsiz)
% Değişme	+4.40	-21.80	+11.34	+10.00	-4.70

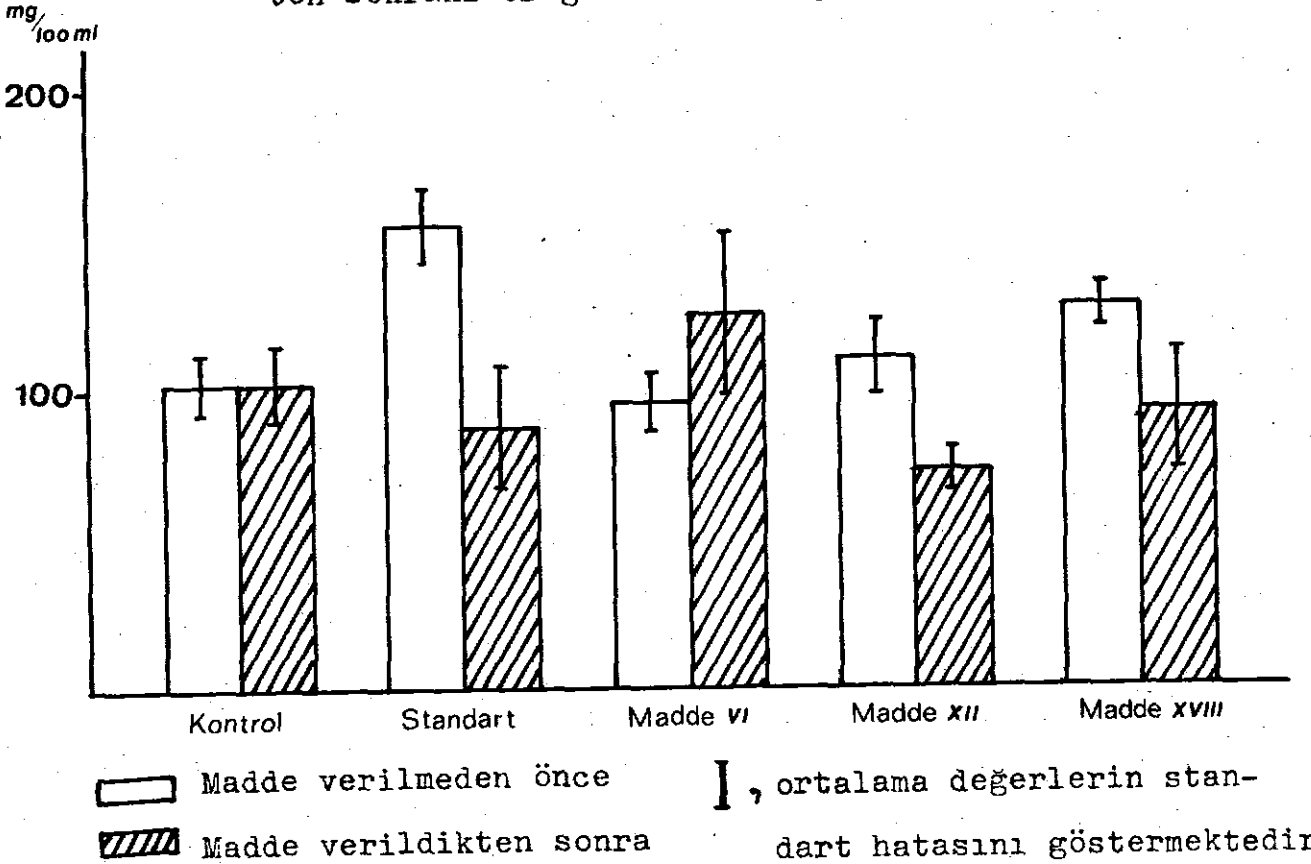
Tablo II: Deney hayvanlarından -14,0 ve 7.gün alınan serum numunelerinde mg/100ml olarak ortalama total lipit seviyeleri; madde verilmeden önce ve madde verildikten sonraki total lipit seviyelerindeki değişme yüzdesi.



Şekil IV: Madde verilmeden önce ve verildikten sonra serum örneklerinin ortalama total lipit seviyeleri.

Zaman aralıkları ve incelemeler	Gruplar				
	Kontrol	Standart	Madde VI	Madde XII	Madde XVIII
-14.gün	114.30 $\pm$ 15.30	153.80 $\pm$ 20.90	101.20 $\pm$ 12.90	110.00 $\pm$ 21.00	118.50 $\pm$ 8.40
0.gün	90.10 $\pm$ 10.90	155.40 $\pm$ 15.90	92.00 $\pm$ 13.80	110.50 $\pm$ 11.00	135.80 $\pm$ 17.20
Madde verilmeden önce	102.20 $\pm$ 9.60	154.60 $\pm$ 12.37	96.60 $\pm$ 9.05	110.80 $\pm$ 11.28	127.10 $\pm$ 6.78
Madde verildikten sonra(7.gün)	102.10 $\pm$ 12.60	87.20 $\pm$ 21.80	126.30 $\pm$ 22.90	72.50 $\pm$ 8.50	92.00 $\pm$ 18.70
Eşler arası farkın önem kontrolü	p) 0.05 (önemsiz)	p < 0.05 (önemli)	p) 0.05 (önemsiz)	p < 0.05 (önemli)	p < 0.05 (önemli)
% Değişme	-0.10	-43.60	+30.60	-34.56	-27.63

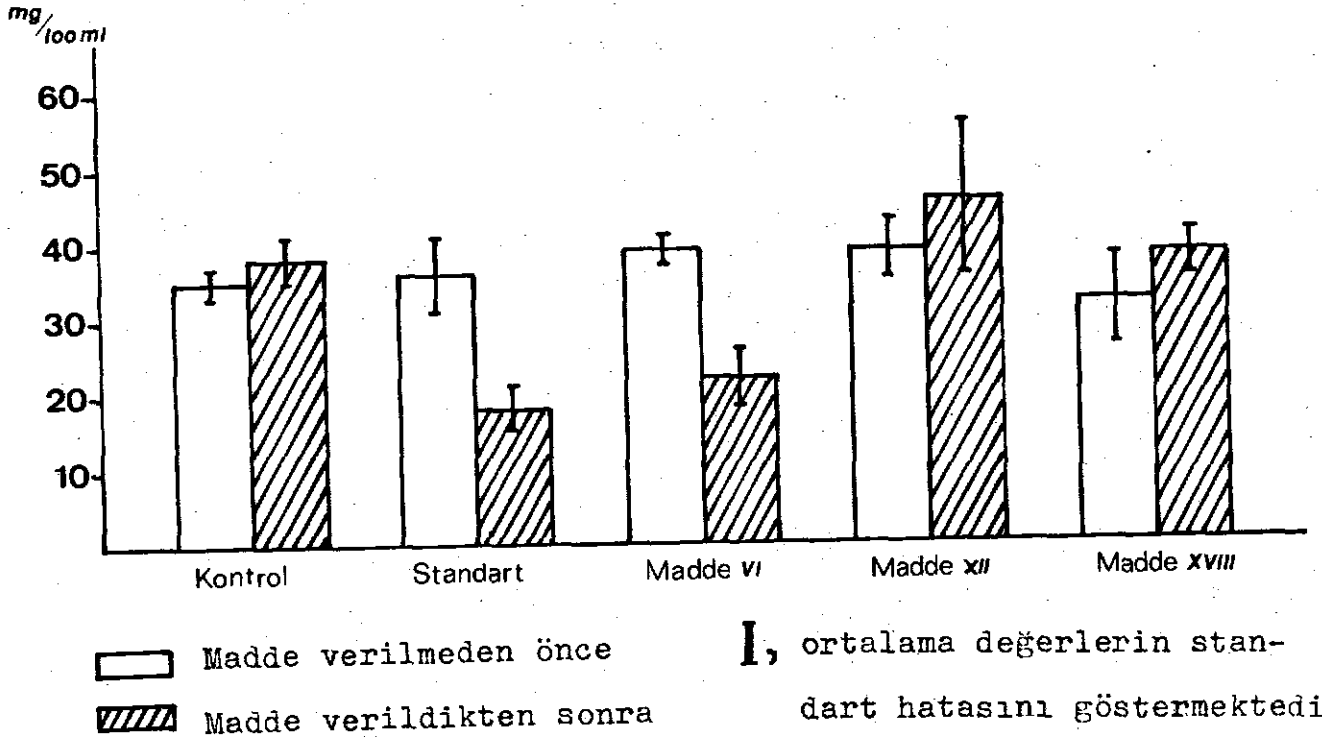
Tablo III: Deney hayvanlarından -14,0 ve 7.gün alınan serum numunelerinde mg/100ml olarak ortalama trigliserit seviyeleri; madde verilmeden önce ve madde verildikten sonraki trigliserit seviyelerindeki değişme yüzdesi.



Şekil V: Madde verilmeden önce ve verildikten sonra serum örneklerinin ortalama trigliserit seviyeleri.

Zaman aralıkları ve incelemeler	Gruplar				
	Kontrol	Standart	Madde VI	Madde XII	Madde XVIII
-14.gün	39.10 $\pm$ 1.90	35.00 $\pm$ 9.00	39.60 $\pm$ 4.40	34.20 $\pm$ 5.00	21.30 $\pm$ 7.60
0.gün	31.40 $\pm$ 3.50	38.00 $\pm$ 8.40	39.20 $\pm$ 1.50	44.00 $\pm$ 6.80	43.50 $\pm$ 8.00
Madde verilmeden önce	35.28 $\pm$ 2.21	36.50 $\pm$ 5.72	39.40 $\pm$ 2.19	39.08 $\pm$ 4.14	32.34 $\pm$ 6.61
Madde verildikten sonra(7.gün)	38.30 $\pm$ 3.20	18.50 $\pm$ 2.95	22.20 $\pm$ 4.40	45.50 $\pm$ 10.10	38.30 $\pm$ 3.20
Eşler arası farkın önem kontrolü	p>0.05 (önemsiz)	p<0.05 (önemli)	p<0.05 (önemli)	p>0.05 (önemsiz)	p>0.05 (önemsiz)
% Değişme	-8.50	-49.30	-43.70	+16.40	+18.60

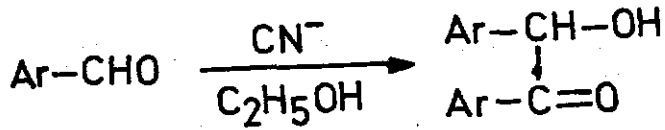
Tablo IV: Deney hayvanlarından -14,0 ve 7.gün alınan serum numunelerinde mg/100ml olarak ortalama total kolesterol seviyeleri; madde verilmeden önce ve madde verildikten sonra total kolesterol seviyelerindeki değişme yüzdesi.



Şekil VI: Madde verilmeden önce ve verildikten sonra serum örneklerinin ortalama total kolesterol seviyeleri.

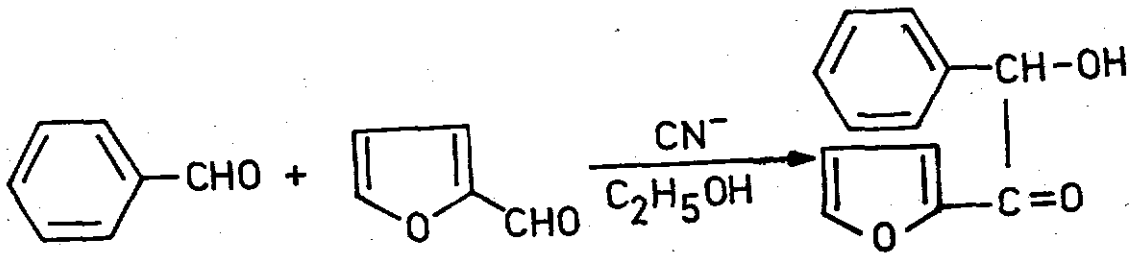
## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmalarımızda önce benzaldehit, furfural, 4-metilbenzaldehit, p-kloro ve o-klorobenzaldehit gibi aromatik aldehitlerden yararlanılarak, açiloin kondenzasyonu şartlarında, simetrik benzoin türevleri hazırlandı.

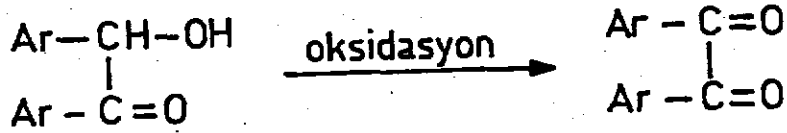


Ar: Fenil, süstitüe fenil, 2-furil

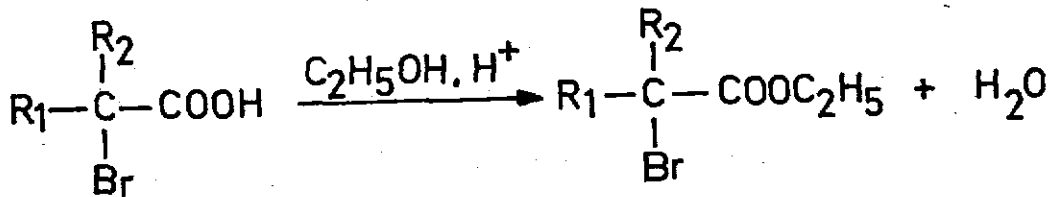
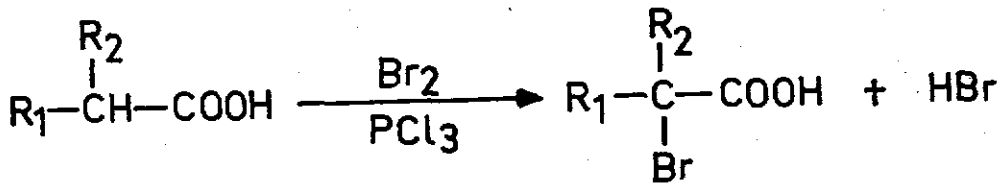
Benzaldehit ile furfural aynı reaksiyon şartlarında simetrik olmayan benzoin türevlerini vermektedir.

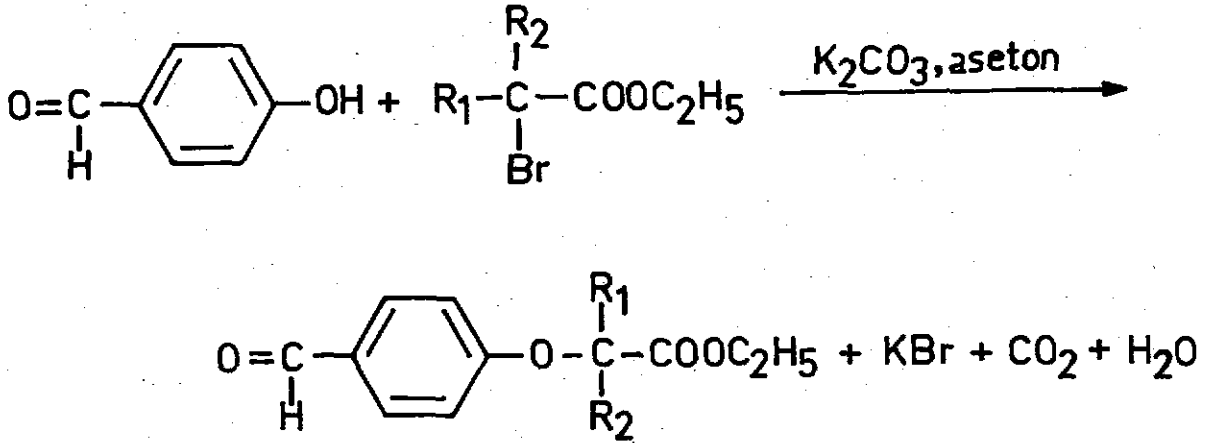


Hazırlanan benzoin türevleri, uygun oksidanlarla reaksiyona sokularak benzil türevlerine geçildi.



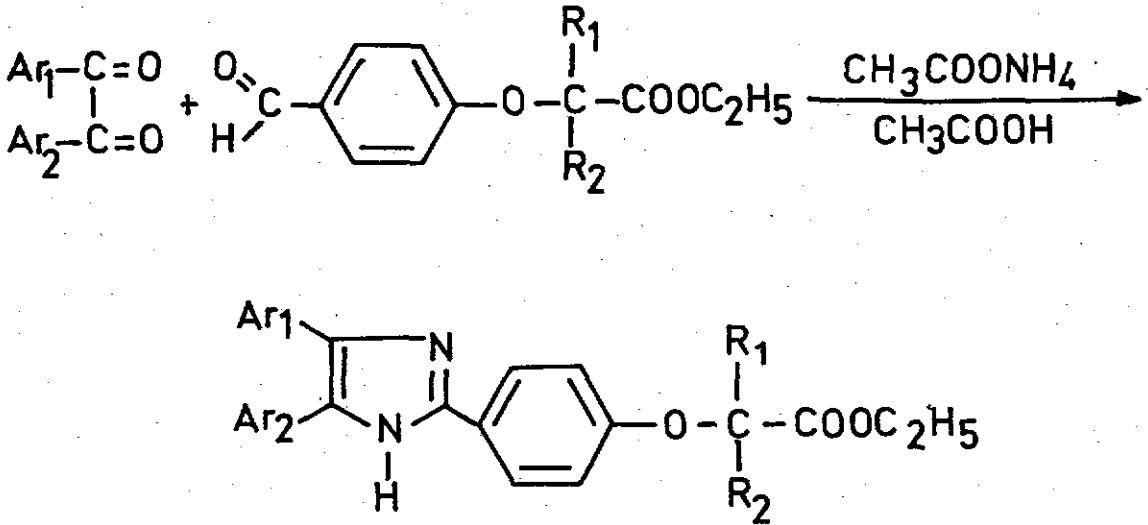
Diğer taraftan, benzil türevlerinden hareketle, imidazol halkasının siklizasyonunda kullanılacak olan  $\alpha$ -(4-formilfenoksi)alkanoatların sentezi yapıldı. Bu işlem için hazır olarak temin ettiğimiz kloroasetik asit ve  $\alpha$ -bromlamasını yaptığımız propanoik ve 2-metilpropanoik asiti, absolu alkol ile sülfürik asit katalizörlüğünde esterleştirdik. Elde edilen  $\alpha$ -haloalkanoatlar, Williamson sentezi gereğince, 4-hidroksibenzaldehit ile reaksiyona sokularak etil  $\alpha$ -(4-formilfenoksi)alkanoatlar hazırlandı.



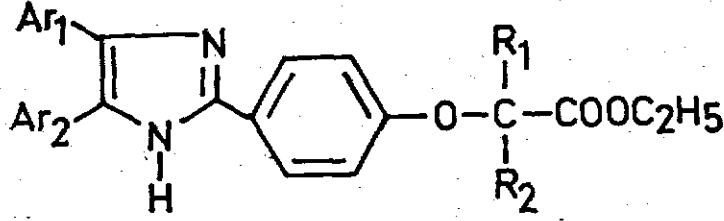


$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3$

Çalışmalarımızın bundan sonraki aşamasında benzil bileşiklerini, etil  $\alpha$ -(4-formilfenoksi)alkanoatlarla glasyal asetik asitli ortamda, amonyum asetat karşısında ısıtarak (2-6 saat) 4 ve 5 no'lu mevkilerde değişik aromatik sübstitüentler içeren 2,4,5-triarilimidazol yapısında 18 bileşiğin sentezini yaptık.



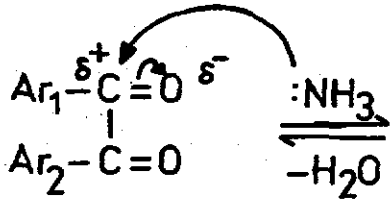
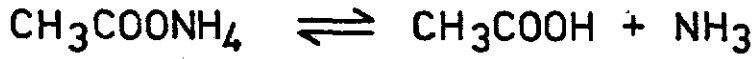
Bu bileşikler ile reaksiyon süreleri ve verimleri Tablo V de gösterilmiştir.



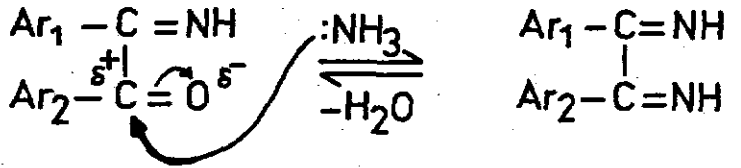
Madde	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Süre (saat)	% Verim
I			H	H	2	86.68
VII	Fenil	Fenil	H	CH <sub>3</sub>	2	74.03
XIII			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4	82.15
II	4-Metilfenil	4-Metilfenil	H	H	2	82.75
VIII			H	CH <sub>3</sub>	2	76.70
XIV			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6	60.57
III	Fenil	2-Furil	H	H	2	52.83
IX			H	CH <sub>3</sub>	4	73.38
XV			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	50.78
IV	2-Furil	2-Furil	H	H	2	83.06
X			H	CH <sub>3</sub>	2	70.15
XVI			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6	76.97
V	2-Klorofenil	2-Klorofenil	H	H	2	79.76
XI			H	CH <sub>3</sub>	6	70.68
XVII			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6	71.71
VI	4-Klorofenil	4-Klorofenil	H	H	2	81.37
XII			H	CH <sub>3</sub>	2	79.20
XVIII			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6	85.35

Tablo V: Sentezi yapılan 2,4,5-triarylimidazol yapısındaki bileşikler.

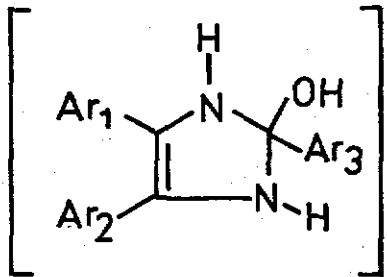
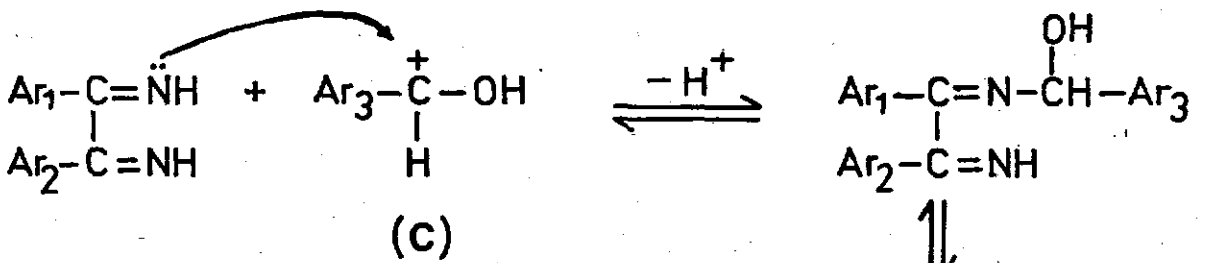
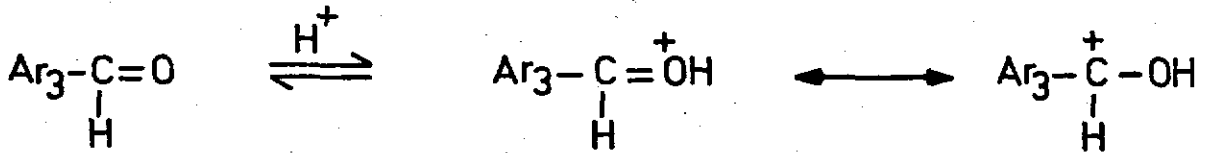
Imidazol halkasının siklizasyonunda kullandığımız reaksiyonun mekanizması Ogata ve arkadaşları (126) tarafından yapılan kinetik çalışmalar sonucu ortaya konmuştur. Amonyum asetatın disosiyasyonu ile oluşan amonyak, benzil karbonillerine (A) önce nükleofilik katım, sonra eliminasyonla diimin yapısını (B) meydana getirmektedir. Oluşan diimin, ortamda protonize olan aromatik aldehidin (C) karboniline nükleofilik katım yaparak, amit-imidik asit dengesine sahip yapıyı (D-E) verir. Bu aşamada, amit karboniline diğer imin azotunun nükleofilik süstitüsüyonu sonucu, imidazolin (F) ara ürününü takiben 2,4,5-triarylimidazol (G) yapısı kazanılmaktadır.



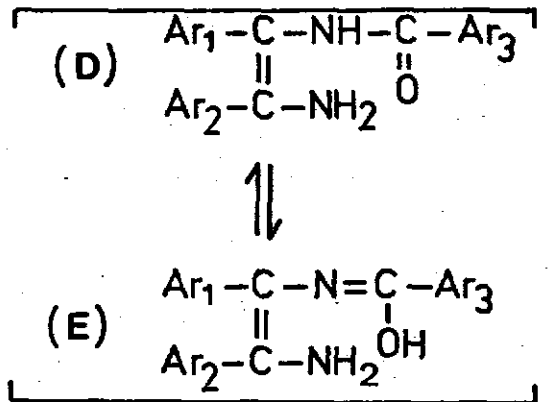
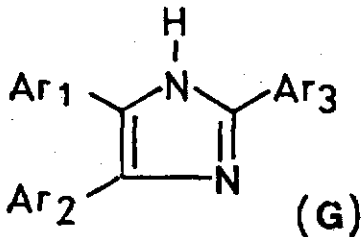
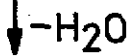
(A)



(B)



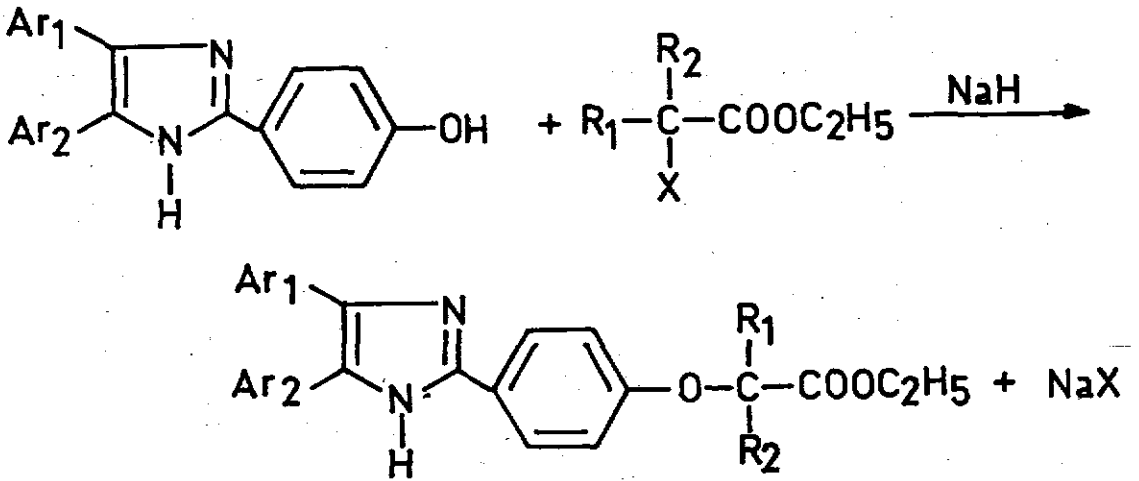
(F)



Tablo V de gösterilen bileşiklerden Madde XIII'ün bizden önce Griot (38) tarafından da sentezi yapılmış ve



antilipidemik özellikte olduğu gösterilmiştir. Ancak bu araştırmacı, hazırladığı bileşiğin sentez yöntemini yeterince açıklamamış ve verim, fiziksel, kimyasal özellikleri hakkında verileri bildirmemiştir. Çalışmasında 2-(4-hidroksifenil)-4,5-difenilimidazol ve etil  $\alpha$ -haloalkanoatdan yararlandığını ve dimetilformamit içinde sodyum hidrür karşısında yürüttüğünü ifade etmekle beraber, etil  $\alpha$ -haloalkanoatı reaksiyonun hangi aşamasında ortama ilave ettiğini bildirmemektedir.

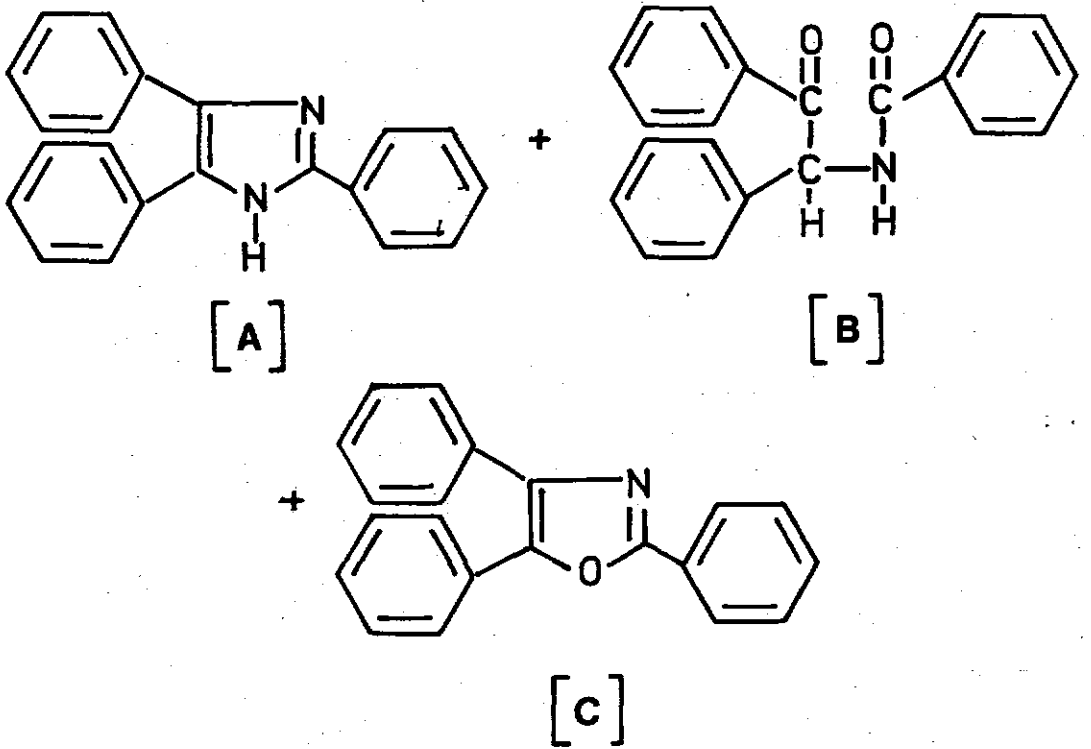
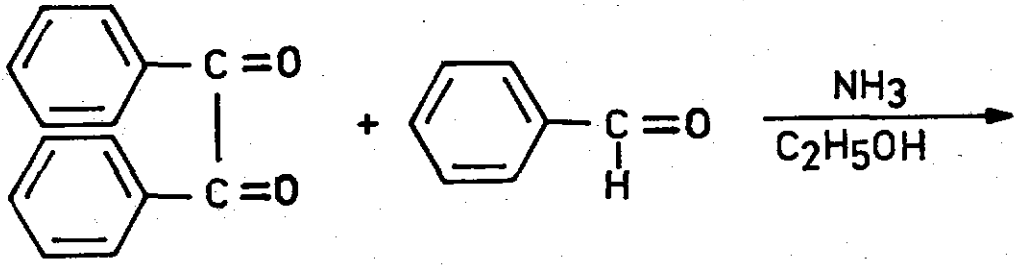


Biz de Griot'un uyguladığı sentez yöntemini, klasik Williamson sentezi şartlarında denedik. Fakat reaksiyon süresinin uzun oluşu (24 saat) ve elde ettiğimiz verimin düşüklüğü (%28-35) nedeniyle bu yöntemi uygulamaktan vazgeçtik. Bizim uyguladığımız yöntemde ise, bu maddenin, 2 saatlik ısıtma ile %82.15 verimle sentezi başarılmıştır.

Genel bilgiler kısmında belirttiğimiz hidrobenezamit ve triariltriazinlerden hareketle yapılan sentez yöntemle-

rinde, imidazol halkasının 2,4 ve 5 no'lu mevkilerinde aynı sübstitüenti içeren bileşiklerin kazanılması, bu metodları tasarladığımız maddelerin sentezine uygulamamıza olanak tanımamaktadır. Benzoinlerden hareketle yapılan sentez yöntemlerinde ise bildirilen reaksiyon verimlerinin düşük oluşu, bu yöntemleri tercih etmememize neden olmuştur. Benzil bileşiklerinin formamit içerisinde bir aromatik aldehitle ısıtılmasıyla, %27-67 arasında değişen verimle, 2,4,5-triarilimidazol kazanıldığı bildirilmektedir (52). Araştırmacılar, bu yöntemin alifatik aldehitlere uygulanması halinde daha yüksek verimle yürüdüğünü bildirmekte ve daha ziyade 4,5-difenil-2-alkilimidazollerin sentezi için önermektedirler (53). Verimin aromatik aldehitlerle düşük olması nedeniyle bu yöntemle 2,4,5-triarilimidazol yapmayı düşünmedik.

Benzil bileşiklerinin aromatik aldehitlerle glasyal asetik asit içerisinde ve amonyum asetat karşısında ısıtılmasıyla reaksiyonun kantitatifine yakın yürüdüğü bildirilmektedir (51). Reaksiyonun amonyum asetat yerine amonyakla yapılması halinde ise 2,4,5-trifenilimidazol [ A ] yanında N-desilbenzamid [ B ] ve 2,4,5-trifeniloksazol [ C ] oluşmasıyla verimin düştüğü bildirilmektedir (46). Amonyakla siklizeasyonun, verim düşüklüğü yanısıra basınç uygulanması gibi pratik zorlukları da vardır.



Bu nedenle 2,4,5-triarilimidazollerin sentezlerinde asetik asit içerisinde, amonyum asetatın kullanıldığı ve bizim de çalışmalarımızda uyguladığımız yöntem tercih edilmektedir.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde; ester, eter ve süstitüe benzen pikleri, klasik kaynaklarda belirtilen karakteristik frekanslarda gözlenmiştir. İmidazol halkası için araştırmacıların bildirdiği asosiye NH'ı karakterize eden  $3600-2200\text{ cm}^{-1}$  deki

pik, bütün bileşiklerimizde bulunmaktadır. Aynı şekilde 1620-1500  $\text{cm}^{-1}$  arasında 2,4,5-triarilimidazol yapısını karakterize eden C=C ve C-N gerilimleri bileşiklerimizde de gözlenmektedir. Maddelerimizin NMR spektrumlarında aromatik halkalar ve alkil köklerindeki protonlar beklenen kimyasal kayma ve uygun entegral değerlerindedir. İmidazol halkasının bir numaralı azotuna bağlı proton, Madde XI, XIII, XIV, XV ve XVI da gözlenmiştir. Bilindiği gibi azota bağlı protonun NMR daki durumu çözücü, sıcaklık, konsantrasyon gibi şartlara bağlıdır. Bu nedenlerle diğer bileşiklerde tanımlanamamıştır. Bu spektroskopik bulguların yanısıra maddelerimizin eleman analizleri sonuçları da yapılarını doğrulamaktadır.

Sentezini yaptığımız ve yapılarını aydınlattığımız bileşiklerin antilipidemik aktiviteleri hakkında bilgi edinebilmek için ön deneme niteliğinde bir çalışma yaparak Madde VI, XII, XVIII'in Sprague-Dawley türü sıçanlarda total lipit, trigliserit ve total kolesterol seviyeleri üzerine etkilerini inceledik. Çalışmalarımızda, ayrıca daha önce Griot'un antilipidemik aktivitesini bildirdiği Madde XIII'ü standart olarak aldık. Madde VI, XII ve XVIII'in seçilme nedeni ise, 4 ve 5 nolu mevkilerinde p-klorofenil sübstitüenti taşımaları dolayısıyla Klofibrat'a olan benzerlikleridir.

Antilipidemik aktivite araştırmalarında deney hayvanı olarak tavşan, köpek, kobay, sıçan ve fare kullanılmaktadır (127,128). Bunlardan ilk üçünün bakım zorluğu, temin güçlüğü,

fazla ağır olmalarından dolayı gerekli madde miktarının fazla oluşu gibi nedenlerle; fareleri ise gerekli miktarda kan alınmadığı için uygun görmedik, sıçanı tercih ettik.

Klasik kaynaklarda bildirildiğine göre sıçanlarla yapılan araştırmalarda intrakardiyak enjeksiyonla ya da kuyruk ve bacak venasından kan alınması önerilmektedir. İlk denemelerimizde, bütün gayretlerimize rağmen kuyruk ve bacak venasından analizlere yetecek miktarda kan alamadık. Ancak intrakardiyak enjeksiyonla analizlere yetecek miktarda kan sağlayabildik. Intrakardiyak enjeksiyonla kan alınmasının sakıncalı yanı, kan alınışı sırasında deney hayvanlarının bir kısmının ölebilmesidir. Biz de çalışmalarımızda bu sakınca ile karşılaştık. Başlangıçta her grup için eşit sayıda tuttuğumuz denek sayısını, kan alınışı sırasındaki ölümler ve deneyin sürekliliği nedeniyle yerlerine yenilerinin konulmamasının sonucu olarak sabit tutamadık.

Bileşiklerimizin suda çözünmemeleri bunların deney hayvanlarının içme sularına karıştırılarak veya intravenöz ya da intraperitoneal verilmesini engellemektedir. Hayvanların yemine karıştırılarak verilmesi yolu ise her deney hayvanı için ayrı kafes gerektirdiği için kullanılamamıştır. Maddelerimizi, %0.5 CMC-su (W/V) daki süspansiyonları şeklinde katekter yardımıyla sıçanların midelerine verdik. Griot (38)'un biyolojik çalışma şartlarına sadık kalınarak, maddeler, 50 mg/kg/gün dozda 6 gün süreyle sıçanlara verilmiştir. Kontrol gurubuna sadece süspansiyon yapıcı ajan olarak kullanılan

karboksimetilselüloz %0.5 (w/v) çözeltisi verilmiştir.

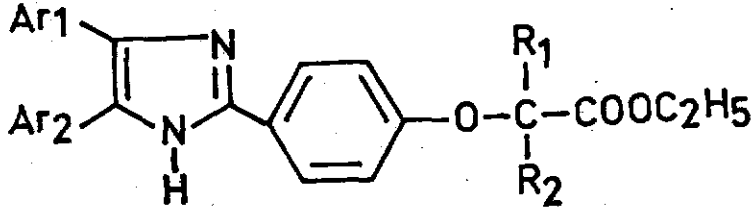
Total lipit tayini için uygulanan yöntemlerden, volumetrik yöntemin indirekt bir yöntem olarak kabul edilmesi; türbidimetrik yöntemin partikül büyüklüğü ve sıcaklıktan etkilenmesi; gravimetrik yöntemin ise lipit olmayan bileşiklerin sonucu etkilemesi nedeniyle spektrometrik yöntem tercih edilmiştir. Trigliserit tayininde sabunlaştırma sonucu oluşan gliserin üzerinden yapılan enzimatik yöntemler ekonomik ve teknik olanaklar gerektirdiğinden tercih edilmemiştir. Sabunlaştırma işlemi sonucu oluşan gliserinin formaldehite oksidasyonu ve formaldehitin de genel bilgiler kısmında açıklandığı gibi, çeşitli kimyasal maddelerle reaksiyonlara sonucu oluşan değişik türevleri halinde spektrofotometrik tayinler uygulanmaktadır. Sabunlaştırma ve takiben oksidasyon sonucu oluşan formaldehitin amonyaklı ortamda asetilaseton ile yapılan spektrofotometrik tayini, laboratuvar olanaklarımızın elvermesi bakımından tercih edilmiştir. Total kolesterol tayini için ferri iyonlarıyla oluşturulan kompleksin spektrofotometrik ölçümüne dayanan yöntemin öncelikle laboratuvar olanaklarımıza uygunluğu, süratli ve güvenilir olması nedeniyle benimsenmiştir. Biyolojik çalışmalar sonucu elde edilen bulgular irdelendiğinde, kontrol grubuna ait total lipit, trigliserit ve total kolesterol seviyelerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Standart madde (Madde XIII) verilen

grupta; total lipit, trigliserit ve total kolesterol seviyelerindeki madde verildikten sonraki azalmalar sırasıyla %21.80, 43.60, ve 49.30 olarak bulunmuştur. Bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Madde VI'nın total kolesterol seviyesinde neden olduğu %43.70; madde XII ve XVIII'nin trigliserit seviyesinde neden olduğu sırasıyla %34.56 ve %27.63 lük azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Madde VI, XII ve XVIII'in total lipit seviyesinde neden olduğu değişimler, Madde VI'nın trigliserit seviyesinde neden olduğu artış, Madde XII ve XVIII'in total kolesterol seviyelerinde neden olduğu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Sonuç olarak, Griot'un aktivitesini belirttiği ve bizinde biyolojik çalışmalarımızda standart olarak kullandığımız Madde XIII'ün total lipit, trigliserit ve total kolesterol seviyelerini düşürücü etkisini bir kez daha gösterdik. Sentezini yaptığımız bileşiklerden Madde VI'nın total kolesterol; Madde XII ve XVIII'in ise trigliserit seviyelerini önemli oranlarda düşürdüğü gözlenmiştir. Bu nedenle sentezini yaptığımız  $\alpha$ -[4-(4,5-diaril-2-imidazolil)fenoksi]alkanoat yapısında diğer bileşiklerimizin de anti-lipidemik etkisinin araştırmaya değer olacağı kanısındayız. Bu amaçla sentezini yaptığımız diğer maddelerin ilgili bilim dalı uzmanlarıyla ekip çalışması halinde ayrıntılı olarak incelenmesini planlamaktayız.

Ö Z E T

Bu çalışmada, benzil, 4,4'-dimetilbenzil, 2,2'-dikloroben-  
zil, 4,4'-diklorobenzil, furil ve benzfuril ile etil 2-(4-formil-  
fenoksi)alkanoatlar asetik asit içerisinde amonyum asetatla 2-6  
saat ısıtılarak aşağıdaki listede gösterilen onsekiz bileşiğin  
sentezi yapılmıştır.



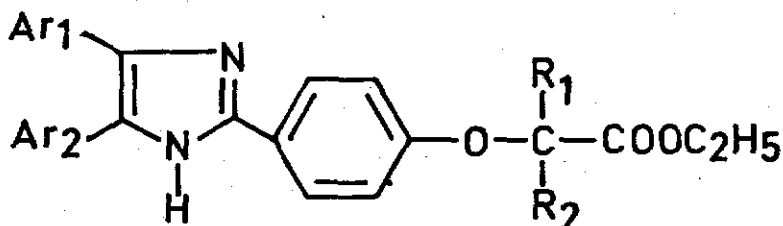
Madde	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Kristalizasyon çözücüsü	e.d.(° C)	Verim %
I	Fenil	Fenil	H	H	Karbon tetraklorür	187-188	86.68
II	4-Metilfenil	4-Metilfenil	H	H	Karbon tetraklorür	209-210	82.75
III	Fenil	2-Furil	H	H	Alkol-su	145-146	52.83
IV	2-Furil	2-Furil	H	H	Karbon tetraklorür	112-115	83.06
V	2-Klorofenil	2-Klorofenil	H	H	Karbon tetraklorür	175-176	79.76
VI	4-Klorofenil	4-Klorofenil	H	H	Alkol-su	217-218	81.37
VII	Fenil	Fenil	H	CH <sub>3</sub>	Karbon tetraklorür	195-196	74.03
VIII	4-Metilfenil	4-Metilfenil	H	CH <sub>3</sub>	Alkol-su	190-191	76.70
IX	Fenil	2-Furil	H	CH <sub>3</sub>	Alkol-su	178-179	73.38
X	2-Furil	2-Furil	H	CH <sub>3</sub>	Alkol-su	214-125	70.15
XI	2-Klorofenil	2-Klorofenil	H	CH <sub>3</sub>	Karbon tetraklorür	152-153	70.68
XII	4-Klorofenil	4-Klorofenil	H	CH <sub>3</sub>	Alkol-su	189-190	79.20
XIII	Fenil	Fenil	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Alkol-su	209-210	82.15
XIV	4-metilfenil	4-Metilfenil	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Alkol-su	197-198	60.57
XV	Fenil	2-Furil	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Alkol-su	195-196	50.78
XVI	2-Furil	2-Furil	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Karbon tetraklorür- Petrol eteri 40-60°	52-53	76.97
XVII	2-Klorofenil	2-Klorofenil	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Alkol-su	168-169	71.71
XVIII	4-Klorofenil	4-Klorofenil	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Alkol-su	218	85.35

Sentezi yapılan bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince  
tabaka kromatografisinde R<sub>f</sub> değerleri ve UV absorpsiyon özellik-  
leri saptanmıştır. IR, NMR spektroskopik yöntemleri ve eleman  
analizleri ile yapıları kanıtlanmıştır. Sprague-Dawley türü sı-  
çanlar kullanılarak yapılan biyolojik çalışmalarda Madde VI, XII,  
XIII, XVIII'nın total lipit, trigliserit ve total kolesterol se-  
viyeleri üzerine etkileri incelenmiştir. Madde VI; XII ve XVIII;  
XIII sırasıyla total kolesterol; trigliserit; total lipit, trigli-  
serit ve total kolesterol seviyelerini önemli derecede azaltmış-  
tır (p < 0.05).



## S U M M A R Y

In this study, eighteen compounds, shown below list, have been synthesized by heating benzil, 4,4'-dimethylbenzil, 2,2'-dichlorobenzil, 4,4'-dichlorobenzil, furil and benzfuril with ethyl 2-(4-formylphenoxy)alkanoates in acetic acid with ammonium acetate for 2-6 hours.



Compound	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Crystallization solvent	m.p.(° C)	Yield %	
I	Phenyl	Phenyl	H	H	Carbon tetrachloride	186-188	86.68	
II	4-Methylphenyl	4-Methylphenyl	H	H	Carbon tetrachloride	209-210	82.75	
III	Phenyl	2-Furyl	H	H	Alcohol-water	145-146	52.83	
IV	2-Furyl	2-Furyl	H	H	Carbon tetrachloride	112-115	83.06	
V	2-Chlorophenyl	2-Chlorophenyl	H	H	Carbon tetrachloride	175-176	79.76	
VI	4-Chlorophenyl	4-Chlorophenyl	H	H	Alcohol-water	217-218	81.37	
VII	Phenyl	Phenyl	H	CH <sub>3</sub>	Carbon tetrachloride	195-196	74.03	
VIII	4-Methylphenyl	4-Methylphenyl	H	CH <sub>3</sub>	Alcohol-water	190-191	76.70	
IX	Phenyl	2-Furyl	H	CH <sub>3</sub>	Alcohol-water	178-179	73.38	
X	2-Furyl	2-Furyl	H	CH <sub>3</sub>	Alcohol-water	214-215	70.15	
XI	2-Chlorophenyl	2-Chlorophenyl	H	CH <sub>3</sub>	Carbon tetrachloride	152-153	70.68	
XII	4-Chlorophenyl	4-Chlorophenyl	H	CH <sub>3</sub>	Alcohol-water	189-190	79.20	
XIII	Phenyl	Phenyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Alcohol-water	209-210	82.15	
XIV	4-Methylphenyl	4-Methylphenyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Alcohol-water	197-198	60.57	
XV	Phenyl	2-Furyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Alcohol-water	195-196	50.78	
XVI	2-Furyl	2-Furyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Carbon tetrachloride-Petroleum ether	40-60	52-53	76.97
XVII	2-Chlorophenyl	2-Chlorophenyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Alcohol-water	168-169	71.71	
XVIII	4-Chlorophenyl	4-Chlorophenyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Alcohol-water	218	85.35	

Physical properties, R<sub>f</sub> values in thin-layer chromatography and UV absorption properties of synthesized compounds have been determined. Structure of these compounds have been elucidated by IR, NMR spectroscopic methods and their elementary analysis. In the biological studies, using Sprague-Dawley rats the effects of compounds VI, XII, XIII and XVIII on the levels of total lipid, triglyceride and total cholesterol have been screened. Compound VI, XII and XVIII, XIII have significantly decreased the levels of total cholesterol; triglyceride; total lipid, triglyceride, total cholesterol respectively (p < 0.05).

## L I T E R A T U R

1. Bach, F.L., Antilipemic agents, Burger, A., Medicinal Chemistry, Wiley Interscience, New York, cilt II (1970).
2. Witte, E.C., Antihyperlipideamic agents, Ellis, G.P., West, G.B., Progres in Medicinal Chemistry, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, cilt XI(1975).
3. Jepson, E.M., The prevention of ischaemic heart disease- Clinical management, Harper, N.J., Simmonds, A.B., Advances in Drug Research, Academic Press, Londra, cilt IX(1974).
4. Starr, P., Liebhold-Schueck, R., Theory of thyroid hormone action, Arch.Intern.Med., 92, 880(1953).
5. Altschul, R., Lowering of serum cholesterol by ultraviolet irradiation, Geriatr., 10, 208(1955).
6. Oliver, M.F., Boyd G.S., The effect of estrogens on the plasma lipids in coronary artery disease, Am.Heart J., 47, 348(1954).
7. Starr, P., Roen, P., Frieburn, J.L., Schleissner, L.A., Reduction of serum cholesterol by sodium dextrothyroxine, Arch. Intern.Med., 105, 830(1960).
8. Howard, R.P., Brusco, O.J., Furman, R.H., Effect of cholestyramine administration on serum lipids and on nitrogen balance in familial hypercholesterolemia, J.Lab.Clin. Med., 68, 12(1966).
9. Cottet, J., Mathivat, A., Redel, J., Étude thérapeutique

- d'un hypocholestérolémiant de synthèse: L'acide phényl -éthyl-acétique, Presse Med., 62,939(1954).
10. Cottet, J., Redel, J., Krumm-Heller, C., Tricaud, M.E., Pouvoir hypocholestérolémiant du phényl -éthyl-acétate de sodium(22 TH) sur le rat, Bull.Acad. Natl.Med., 137,441(1953).
  11. Julia, M., Ballarge, M., Tchernoff, G., Sur quelques nouveaux dérivés aryloxyisobutyriques et apparentés Bull.Soc.Chim.Fr., 776(1956).
  12. Thorp, J.M., Waring, W.S., Modification of metabolism and distribution of lipids by ethyl chlorophenoxyisobutyrate, Nature, 194,948(1962).
  13. Sodium salt of 2-(p-chlorophenoxy)-2-methylpropionic acid, Span.Pat. 375,610(1972);ref.C.A. 78,29425p(1973).
  14. Calcium salt of 2-(p-chlorophenoxy)-2-methylpropionic acid, Span.Pat.375,609(1972);ref.C.A. 78,29424n(1973).
  15. Salts of p-chlorophenoxyisobutyric acid, Neth.Pat. 6.606,073(1966);ref.C.A. 67,2899g(1967).
  16. Griot, R.G., Hypocholesterolemic  $\alpha$ -(p-chlorophenoxy) isobutyric acid 1-methyl-4-piperidyl ester, U.S.Pat. 3,448,110(1966);ref.C.A. 71,49788i(1969).
  17. Alburn, H.E., Dwanch, W., Grant, N.H., 2-(p-Chlorophenoxy)-2-methylpropionic acid fatty acid glycerides, U.S. Pat.3,652,609(1972); ref.C.A.77,19370 g(1972).
  18. Physiologically active aryloxyisobutyric acid derivatives, Belg.Pat.739,305(1970);ref.C.A. 73,98801s(1970).

19. Foldes, A., Delmar, G., Hypocholesterolemic amine salts of p-chlorophenoxyisobutyric acid, Ger.Pat.2,105,418(1971);ref.C.A. 75,101290y(1971).
20. Griot, R.G., 3,4-Diphenyl-1-[4-(carboxyalkoxy)phenyl]cyclopentane, U.S.Pat.3,703,560(1972);ref.C.A. 78,29481d(1973).
21. Bulteau, G., Pharmacologically active alkyl esters of 4-substituted phenoxyisobutyric acid, U.S.Pat.3,632,629(1972);ref.C.A. 76,112918f(1972).
22. Griot, R.G., 2-[4-(3,5-Diphenylcyclohexyl)phenoxy] aliphatic monocarboxylic acids and esters as hypolipidemics, U.S.Pat.3,598,862(1971);ref.C.A. 75,98325f(1971).
23. idem., 2-(5-Phenyl-m-terphenyl-4-yloxy)aliphatic monocarboxylic acids and esters as hypolipidemics, U.S.Pat.3,598,861(1971);ref.C.A. 75,98326g(1971).
24.  $\alpha$ -(1-Naphthyloxy)isobutyric acids with choleric and hypocholesteremic action, Fr.Pat.6601(1969);ref.C.A. 74,57323q(1971).
25. Dorn, H., Ozegowski, R., 3-(1-Carboxyalkoxy)pyrazole derivatives, Ger.Pat.2,809,183(1978);ref.C.A. 90,23045r(1979).
26. Hardtmann, G.E., Hypolipidemic 5-phenyl-2-pyrimidinyl-oxyacetic and -2-mercaptoacetic acids and esters, U.S.Pat.3,920,648(1975); ref.C.A. 84,121887n(1976).
27. Schacht, E., Mehrhof, W., Kayser, D., Indole derivatives, Ger.Pat. 2,517,659(1976);ref.C.A. 86,72438x(1977).

28. Nakaishi, M., Kobayashi, R., 7-(1-Methyl-1-carboxyethoxy)  
coumarin and its derivatives, Japan.Pat.72 47,390(1972);  
ref.C.A. 78,124446e(1973).
29. Binon, F., Tondeur, R., Cholesterolemic benzofurans, Brit.  
Pat.1.122,706(1968);ref.C.A. 69,96450v(1968).
30. Arakawa, M., Miyasaka, T., Endo, A., Benzothiazolylthioalkanoic  
acid derivatives, Japan.Pat.79.03.064(1979); ref.C.A.  
90,186930g(1979).
31. Nakanishi, M., Tsuda, Y., Nakao, T., Phenoxyacetic acids,  
Japan.Pat.74 13,182(1974);ref.C.A. 81,25571x(1974).
32. Griot, R.G., 2-[4-(2,6-Diphenyl-4-pyridyl)phenoxy] and  
2-[4-(4,6-diphenyl-2-pyridyl)phenoxy] aliphatic mono-  
carboxylic acids and esters as hypolipidemic agents,  
U.S.Pat.3,563,998(1971);ref.C.A. 75,5711r(1971).
33. Nakanishi, M., Kobayashi, R., Naka, Y., Pyrazolilphenoxyacetic  
acid esters and amides, Japan.Pat.74 20,170(1974);ref.  
C.A. 81,105497t(1974).
34. Griot, R.G., 2-[4-(Diphenyl-2pyrimidinyl)phenoxy] propionic  
acids and esters, useful as hypolipidemics, U.S.Pat.  
3,558,626(1971);ref.C.A. 74,141865a(1971).
35. Yurugi, S., Miyake, A., 1,2,4-Oxadiazoles, Japan.Pat.72  
00,272 (1977); ref.C.A. 87, 85011, (1977).
36. Bernasconi, R., Ferrini, P.G., Heterocyclic substituted  
alkanecarboxylic acid compounds, Ger.Pat.2.724,  
043(1977);ref.C.A. 88,105120j(1978).

37. Nakamura, Y., Wagatsuma, K., Tanaka, Y., Aono, S., Substituted phenoxyacid derivatives, Japan. Pat. 71 41.540(1971); ref. C.A. 76, 46196r(1972).
38. Griot, R.G., 2-[4-(4,5-Diphenyl-2-imidazolyl)-phenoxy] lower aliphatic monocarboxylic acids, U.S. Pat. 3,558, 645(1971).
39. Zinin, N., Ueber einige Zersetzungsprodukte des Bittermandelöls, Ann., 34, 186(1840).
40. Laurent, V., Ueber das Lophin, eine neue organische Base, J.Pr.Chem., 35, 455(1845).
41. Radziszewski, B., Ueber die Constitution des Lophins und verwandter Verbindungen, Ber., 15, 1493(1882).
42. Japp, F., R., Constitution des Lophins, des Amarins und des Glyoxalins, ibid., 15, 2410(1882).
43. Debus, H., Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal, Ann., 107, 199(1858).
44. Wyss, G., Zur Kenntniss des Glyoxalins, Ber., 10, 1365(1877).
45. Wallach, O., Ueber Oxaline und Glyoxaline II., ibid., 16, 534(1883).
46. Hofmann, K., Imidazole and its derivatives, Weissberger, A., The Chemistry of Heterocyclic compounds, Interscience Publishers Inc., Easton PA, cilt I(1953).
47. Loudon, J.D., Compounds containing a five membered ring with two hetero atoms. Pyrazole and iminazole groups, Rodd, E.H., Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, cilt IVA(1957).

48. Franklin, E.C., Bergstrom, F.W., Heterocyclic nitrogen compounds, Chem.Rev., 16, 305(1936).
49. Schipper, E.S., Day, A.R., Imidazoles and Condensed imidazoles, Elderfield, C.R., Heterocyclic Compounds. John Wiley and Sons, New York, cilt V(1957).
50. Grimmett, M.R., Advances in imidazole chemistry, Katritzky, A.R., Boulton, A.J., Advances in Heterocyclic Chemistry. Academic Press, New York, cilt XII(1970).
51. Davidson, D., Weiss, M., Jelling, M., The action of ammonia on benzil, J.Org.Chem., 2, 319(1938).
52. Bredereck, H., Gompper, R., Hayer, D., Imidazole aus  $\alpha$ -Diketonen, Ber., 92, 338(1959).
53. Weidenhagen, R., Herrmann, R., Eine neue Synthese von Imidazolderivaten, Angew.Chem., 48, 596(1935).
54. idem., Eine neue Synthese von Imidazol-derivaten, Ber., 68, (1953(1935)).
55. Weidenhagen, R., Herrman, R., Wegner, H., Über neue Abkömmlinge des Imidazols (IV.Mitteil.) über Imidazole, ibid., 70, 570(1937).
56. Weidenhagen, R., Weeden, U., Über neue Imidazolverbindungen der heterocyclischen Reihe (VII.Mitteil.) über Imidazole, ibid., 71, 2347(1938).
57. Kulisch, V., Zur Kenntniss des Lophins und der Glyoxaline, Monatsh., 17, 300(1896).
58. Radziszewski, B., Untersuchungen über Hydrobenzamid, Amarin und Lophin, Ber., 10, 70(1877).

59. Cook, A.H., Jones, D.G., Experiments in the triazine and the glyoxaline series, *J.Chem.Soc.*, 278(1941).
60. Green, H., Day, A.R., The tautomeric character of the imidazole ring, *J.Am.Chem.Soc.*, 64, 1167(1942).
61. Goldschmidt, H., Ueber Glyoxalin, *Ber.*, 14, 1844(1881).
62. Finner, A., Ueber Glyoxaline, *ibid.*, 35, 4131(1902).
63. Gerngross, O., Über die Benzoylierung von Imidazol-Derivaten, *ibid.*, 46, 1908(1913).
64. Reddy, G.S., Mandell, L., Goldstein, J.H., The preparation and nuclear magnetic resonance spectra of the N-acetyl derivatives of imidazoles, benzimidazoles, and purines, *J.Chem.Soc.*, 1414(1963).
65. Grindley, R., Pyman, F.L., The condensation of glyoxalines with formaldehyde, *ibid.*, 3128(1927).
66. Giesemann, V.H., Die Einwirkung von Bromcyan auf Imidazol und 4(5)-methylimidazol, *J.Pr.Chem.*, I, 345(1955).
67. Ruggli, P., Henzi, E., Über die Gewinnung von Imidazol-Lösungen und Imidazol-Spaltungsprodukten, *Helv. Chim.Acta*, 12, 362(1929).
68. Hamano, H., Hamaka, H.F., On the dipole moments and chemical properties of pyrazole and imidazole, *Tetrahedron*, 18, 985(1962).
69. Adam, W., Grimison, A., Rodriguez, G., Effects of protonation on electron densities in nitrogen heterocyclic molecules, *ibid.*, 23, 2513(1967).



70. Fargher, R.G., Pyman, F.L., Nitro-, arylazo-, and aminoglyoxalines, *J.Chem.Soc.*, 115, 217(1919); ref.C.A. 10, 1631(1919).
71. Pauly, H., Gundermann, K., Über Jodbindende Systeme in der Eiweiss-Spaltkörpern, *Ber.*, 41, 3999(1908).
72. Brown, R.D., Duffin, H.C., Maynard, J.C., Ridd, J.H. The mechanism of the coupling of diazonium salts with heterocyclic compounds. Part I. Glyoxaline, *J.Chem.Soc.*, 3937(1953).
73. Brunings, K.J. Preparation and properties of the iodohistidines, *J.Am.Chem.Soc.*, 69, 205(1947).
74. Radziszewski, B., Ueber die Oxydation mittelst Wasserstoff-superoxyds, *Ber.*, 17, 1289(1884).
75. Li, N.C., White, J.M., Doody, E., Cadmium and copper complexes of imidazole and 1-methylimidazole, *J.Am.Chem.Soc.*, 76, 6219(1954).
76. Sandmark, C., Brönden, C., The crystal structure of hexaimidazole zinc(II) dichloride tetrahydrate,  $Zn(C_3H_4N_2)_6Cl_2 \cdot 4H_2O$ , *Acta Chem.Scand.* 21, 993(1967).
77. Li, N.C., Chu, T.L., Fujii, C.T., White, J.M., Association of imidazole with nickel (II) and alkaline earth ions, *J.Am.Chem.Soc.*, 77, 859(1955).
78. Fischer, E., Troschke, H., Ueber Amarin und Lophin, *Ber.*, 13, 706(1880).

79. Wasserman, H.H., Stiller, K., Floyd, M.B., The reactions of heterocyclic systems with singlet oxygen. Photo-sensitized oxygenation of imidazoles, *Tetrahedron Lett.*, 3277(1968).
80. Maeda, K., Ojima, H., Hayashi, T., The chemiluminescence, fluorescence and absorption spectra of 2,4,5-triphenylimidazole, *Bull.Chem.Soc.Japan*, 38,76(1965).
81. White, D.M., Sonnenberg, J., Infrared spectra of arylimidazoles and arylisoimidazoles, *J.Org.Chem.*, 29, 1926(1964).
82. Bassignana, P., Cogrossi, C., Gandino, M., Merli, P., Étude des spectres d'absorption dans dérivés du cycle imidazolique et sélénazolique. Examen de la liason C=N, *Spectrochim. Acta*, 21,605(1965).
- 83., The infrared studies and normal vibrations of imidazole, *ibid.* 24A,237(1968).
84. Perchard, C., Novak, A., Far-infrared spectra and hydrogen-bond frequencies of imidazole, *J.Chem.Phys.*, 48,3079 (1968).
85. Wang, S.M., Li, N.C., Proton magnetic resonance studies of metal complexes of imidazole, purine, and pyrimidine derivatives, *J.Am.Chem.Soc.*, 88,4592(1966).
86. Natelson, S., *Techniques of Clinical Chemistry*, Charles C Thomas Publisher, Springfield Illinois 3.baski (1971).
87. Sperry, W.M., *Lipide analysis*, Glick, D., *Methods of Biochemical Analysis*, Interscience Publishers Inc., Easton PA, cilt II (1955).

88. Atasagünil, M., Klinik laboratuvar ve Araştırma Metodları, Güzel İstanbul Matbaası, Ankara (1962).
89. Aras, K., Erşen, G., Klinik Biyokimya, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara (1970).
90. Kremmer, T., Ferenczy, E., Posch, E., Quantitative determination of serum lipid fractions by TLC and dichromate oxidation, *Chromatographia*, 4, 142 (1969); ref. C.A. 71, 19406<sub>2</sub> (1969).
91. Lazaroff, N., Turbidimetric method for microdetermination of total fat in serum, *Z. Med. Labortech.*, 7, 242 (1966); ref. C.A. 66, 35334<sub>b</sub> (1967).
92. Bauer, J. D., Ackerman, P. G., Toro, G., Clinical Laboratory Methods, The C. V. Mosby Company, Saint Louis 8. baskı (1974).
93. Lloyd, M. R., Goldrick, R. B., A simplified method for estimating plasma triglycerides: their stability during cold storage, *Med. J. Aust.*, 2, 493 (1968).
94. Carlson, L. A., Wadström, L. B., Determination of glycerides in blood serum, *Clin. Chim. Acta*, 4, 197 (1959).
95. Lofland, H. B., A semiautomated procedure for the determination of triglycerides in serum. *Anal. Biochem.*, 9, 393 (1964).
96. Sardesai, V. M., Manning, J. A., The determination of triglycerides in plasma and tissues, *Clin. Chem.*, 14, 156 (1968).
97. Royer, M. E., Ko, H., A simplified semiautomated assay for plasma triglycerides, *Anal. Biochem.*, 29, 405 (1969).

98. Sigma Technical Bulletin No.405, The quantitative colorimetric determination of triglycerides in serum or plasma, Sigma Chemical Company, Saint Louis, Missouri, U.S.A.(1978).
99. Kabara, J.J., Determination and microscopic localization of cholesterol, Flick, D., Methods of Biochemical Analysis, Interscience Publishers Inc., Easton PA, cilt X(1962).
100. Zak, B., Ressler, N., Methodology in determination of cholesterol, Am.J.Clin.Path., 25, 433(1955).
101. Pollak, O.J., Wadler, B., Rapid turbidimetric assay of cholesterols, J.Lab.Clin.Med., 39, 791(1952).
102. Pearson, S., Stern, S., McGavack, T.H., A rapid, accurate method for the determination of total cholesterol in serum, Anal.Chem., 813(1953).
103. Zlatkis, A., Zak, B., Boyle, A.J., A new method for the direct determination of serum cholesterol, J.Lab. Clin.Med., 41, 486(1953).
104. Meites, S., Faulkner, W.R., Manual of Practical Micro and General Procedures in Clinical Chemistry, Charles C Thomas Publisher, Springfield Illinois (1962).
105. Auwers, K., Bernhardt, R., Ueber Structurbestimmung aliphatischer Säuren durch Bromirung, Ber., 24, 2209(1891).
106. Conrad, M., XLI. Ueber Acetsuccinsäureester und dessen Derivate, Ann., 188, 217(1877).

107. Zelinsky, N., Ueber eine bequeme Darstellungsweise von  $\alpha$ -Brompropionsäureester, Ber., 20, 2026 (1887).
108. Michael, A., Zur Kenntniss der Substitutionsvorgänge in der Fettreihe, ibid., 34, 4028 (1901).
109. Robertson, D.N., Ethyl 4-formylphenoxyacetate, J. Org. Chem., 21, 1190 (1956).
110. Krassowska, B., Mankowska, U., Eckstein, Z., Reakcje i przemiany pochodnych formylowych kwasów fenoksyalkanokarboksylowych, Przem. Chem., 52, 741 (1973).
111. Sprenger, W.K., Methyl 2- [p-(N-phenylformimidoyl)phenoxy] propionic acid esters and congeners, U.S. Pat 3,842, 120 (1974).
112. Adams, R., Marvel, C.S., Benzoin-Blatt, A.H., Organic Syntheses, Coll., Vol. I, John Wiley and Sons, New York (1964).
113. Sterlin, R., Zur Kenntniss der Benzile, Ber., 22, 376 (1889).
114. Fischer, E., Ueber das Furfurol, Ann., 211, 214 (1882).
115. Hartman, W.W., Dickey, J.B., The preparation of furil, J. Am. Chem. Soc., 55, 1228 (1933).
116. Hodgson, H.H., Rosenberg, W., The influence of substituents on the benzoin reaction, J. Chem. Soc., 14 (1930).
117. Lutz, R.E., Murphey, R.S., Substituted-amino ketones and alcohols related to 4,4'-dichlorobenzoin, J. Am. Chem. Soc., 71, 478 (1949).

118. Gomberg, M., Van Natta, F.J., Reduction of aromatic 1,2-diketones by the binary system magnesium iodide (or bromide)+magnesium, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 2238 (1929).
119. Clarke, H.T., Dreger, E.E., Benzil, Blatt, A.H., *Organic Syntheses, Coll., Vol. I*, John Willey and Sons, New York (1964).
120. Gillio-Tos, M., Previtera, S.A., Vimercati, A., Separation of some aromatic amines by thin-layer chromatography, *J. Chromatog.*, 13, 571 (1964).
121. Hay, G.W., Lewis, B.A., Smith, F., Thin-film chromatography in the study of carbohydrates, *ibid.*, 11, 479 (1963).
122. Barrett, G.C., Iodine as a non-destructive colour reagent in paper-and thin-layer chromatography, *Nature*, 194, 1171 (1962).
123. Zaffaroni, A., Burton, R.B., Keutmann, E.H., Adrenal cortical hormones: Analysis by paper partition chromatography and occurrence in the urine of normal persons, *Science*, 111, 6 (1950).
124. Krebs, K.G., Heusser, D., Wimmer, H., Spray reagents, Stahl, E., *Thin-layer Chromatography*, Springer-Verlag, Berlin, 2. baskı (1969).
125. Sümbüloğlu, K., Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, Çağ Matbaası, Ankara (1978).
126. Ogata, Y., Kawasaki, A., Sugura, F., Kinetics of the formation of triphenylimidazoles from benzils, *J. Org. Chem.*, 34, 3981 (1969).

127. Kritchevsky, D., Experimental atherosclerosis, Paoletti, R.,  
Medicinal Chemistry, Lipid Pharmacology, Academic  
Press, New York, cilt II (1964).
128. idem., Animal models for atherosclerosis research,  
Kritchevsky, D., Handbook of Experimental Pharmacology,  
Hypolipidemic Agents, Springer-Verlag, Heidelberg,  
cilt XLI (1975).

## Ö Z G E Ç M İ Ş

1951 Yılında Ankara'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1968 Yılında başladığım Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesindeki öğrenimimi 1973 yılında tamamlayarak Amasya Ruhi Tingiz Devlet Hastanesinde Eczacı olarak görev aldım. 1977 Yılında bu görevden ayrılarak Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Bölümüne asistan olarak girdim. Halen bu görevi sürdürmekteyim. Evliyim.



