

**BAZI 2-SÜBSTİTÜE 1H-FENANTRO [9,10-d] -İMİDAZOL
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZLERİ, YAPI AYDINLATMALARI VE
FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN TAYİNLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Ahmet ÖZDEMİR

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmasötik Kimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ

Eylül-1996

31

Ahmet Özdemir'in YÜKSEKLİSANS tezi olarak hazırladığı "BAZI 2-SÜBSTİTÜE-1H-FENANTRO [9,10-d] -İMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZLERİ, YAPI AYDINLATMALARI VE FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN TAYİNLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

02/09/1996

Üye: Prof. Dr. Ümit WELCU

Üye: Prof. Dr. İlhan İSİKDAĞ

Üye: Doç. Dr. Semih GÜNEŞ

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 07.07.1996 gün ve 15/4..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. İsmail H. ÖZDEMİR

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Merkez Kütüphane

ÖZET

Bu çalışmada yirmisekiz adet 2-süstitüe-1H-fenantro[9,10-d]imidazol bileşiği sentez edilmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin yapıları spektral metodlarla ve elementel analiz yöntemi ile aydınlatılmıştır. Sentezlerde, süstitüe ve süstitüe olmayan aldehid türevleri, 9,10-fenantrenkinon ile kondanse edilmiştir.

Bileşiklerin, literatürde kayıtları bulunmayan analjezik aktivitelerine yönelik çalışmalar, Tail-Clip metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Test sonuçlarına göre, 1. ve 17. türevler diğerlerine oranla daha etkili bulunmuşlardır.

Gelecekteki çalışmalara yardımcı olması amacı ile bileşiklere ait sterik, hidrofobik ve elektronik parametre değerleri teorik ve pratik olarak saptanmıştır.

SUMMARY

In this study, twentyeight of 2-substituted-1H- phenantro [9,10-d] imidazole compounds were synthesized and elucidated of their structures by using spectral methods and elementary analyses. During the synthesis process, substituted and nonsubstituted aldehyde derivatives were condensed with 9,10-phenanthrenequinone.

Biological activites (analgesic activity) of the compounds which could not be found in the literature were examined by using the Tail-Clip method. 1st and 17th derivatives were found more active than the others.

Theoretical and practical values of some steric, hydrophobic and electronic parameters of the compounds were determined for using further investigation in the future.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince her türlü yardım ve desteği esirgemeyen, yapıcı eleştirileri ile beni yönlendiren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ'a, değerli fikirlerinden daima yararlandığım Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya ve anabilim dalımızdaki diğer hocalarıma, arkadaşlarıma ve teknisyenimiz ile diğer çalışanlarına,

Tez kapsamında sentezlediğim orijinal bileşiklerin spektral analizlerinde Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Araştırma Merkezi (T.B.A.M.) olanaklarından yararlanmamı sağlayan Eczacılık Fakültesi Dekanı ve T.B.A.M. Müdürü Sayın Prof. Dr. K.Hüsnü Can BAŞER'e, ve tüm T.B.A.M. çalışanlarına,

Farmakolojik çalışmalarımı yönlendiren Sayın Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Süleyman AYDIN ile, toksikolojik çalışmalarımı yönlendiren Sayın Yrd. Doç. Dr. Bülent ERGUN'a,

Maddi ve manevi destekleri ile sürekli yanımda olan aileme,

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
SUMMARY	ii
TEŞEKKÜR	iii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK TARAMASI	4
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	10
3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler	10
3.1.1. Kimyasal Maddeler	10
3.1.2. Aletler	11
3.2. Yöntemler	12
3.2.1. Genel Sentez Yöntemi	12
3.2.2. Reaksiyon Mekanizması	13
3.2.3. Fizikokimyasal Parametreler	15
3.2.3.1. Hidrofobik Parametreler	15
3.2.3.1.1. Partisyon katsayısı	15
3.2.3.1.2. Parakor	21

3.2.3.1.3. Hidrofobik süstitüent katsayısı	22
3.2.3.2. Sterik Parametreler	23
3.2.3.2.1. Molekül ağırlığı	23
3.2.3.2.2. Moleküler refraksiyon	23
3.2.3.2.3. Moleküler hacim	25
3.2.3.2.4. Moleküler konnektivite indeksi	26
3.2.3.3. Elektronik parametre	28
3.2.3.3.1. Elektronik süstitüent katsayısı	28
3.2.4. Toksikolojik ve Farmakolojik Çalışmalar	29
3.2.4.1. Akut Letal Toksisite (LD₅₀) Testi	29
3.2.4.2. Analjezik Etki (Tail-Flick) Testi	29
4. DENEYSEL KISIM	32
4.1. 2-Süstitüe-1H-Fenantro[9,10-d]imidazol türevlerinin sentezi	32
4.1.1. 2-Fenil fenantroimidazol	32
4.1.2. 2-Metil fenantroimidazol	33
4.1.3. Fenantroimidazol	34
4.1.4. 2-(2-Hidroksi fenil) fenantroimidazol	35
4.1.5. 2-(3-Hidroksi fenil) fenantroimidazol	36

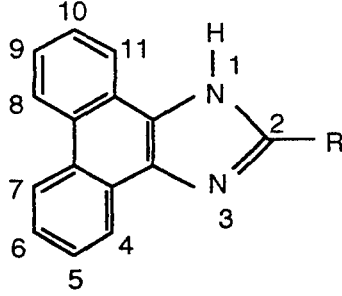
4.1.6.	2-(4-Hidroksi fenil) fenantroimidazol	37
4.1.7.	2-(2-Metoksi fenil) fenantroimidazol	38
4.1.8.	2-(3-Metoksi fenil) fenantroimidazol	39
4.1.9.	2-(4-Metoksi fenil) fenantroimidazol	40
4.1.10.	2-(2-Nitro fenil) fenantroimidazol	41
4.1.11.	2-(3-Nitro fenil) fenantroimidazol	42
4.1.12.	2-(4-Nitro fenil) fenantroimidazol	43
4.1.13.	2-(4-Dimetil amino fenil) fenantroimidazol	44
4.1.14.	2-(3,4-Metilendioksi fenil) fenantroimidazol	45
4.1.15.	2-(2-Kloro fenil) fenantroimidazol	46
4.1.16.	2-(3-Kloro fenil) fenantroimidazol	47
4.1.17.	2-(4-Kloro fenil) fenantroimidazol	48
4.1.18.	2-(2-Metil fenil) fenantroimidazol	49
4.1.19.	2-(3-Metil fenil) fenantroimidazol	50
4.1.20.	2-(4-Metil fenil) fenantroimidazol	51
4.1.21.	2-(2-Bromo fenil) fenantroimidazol	52
4.1.22.	2-(3-Bromo fenil) fenantroimidazol	53
4.1.23.	2-(4-Bromo fenil) fenantroimidazol	54
4.1.24.	2-(2-Furil) fenantroimidazol	55

4.1.25.	2-(4-Hidroksi-3-metoksi fenil) fenantroimidazol	56
4.1.26.	2-(3,4-Dimetoksi fenil) fenantroimidazol	57
4.1.27.	2-(2,4-Dimetil fenil) fenantroimidazol	58
4.1.28.	2-(2,3,4-Trimetoksi fenil) fenantroimidazol	59
4.2.	2-Süstitüe-1H-Fenantro[9,10-d]imidazol Türevlerinin Analizleri.	60
4.2.1.	IR ve NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	60
4.2.2.	Elementel Analiz Sonuçlarına Ait Tablo	62
4.3.	İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi ile ęalıřmalar	63
4.3.1.	R _f Değerinin Saptanması	63
4.3.2.	R _M Değerinin Saptanması	63
5.	SONUÇ VE TARTIşMA	66
	KAYNAKLAR DİZİNİ	67
	ÖZGEÇMİş	76

1. GİRİŞ

Tez kapsamında, literatürde kayıtlı olan onbeş adet 2-sübstitüe-1H-fenantro [9,10-d] imidazol türevi ile literatürde kayıtlı olmayan onüç adet 2-sübstitüe-1H-fenantro [9,10-d] imidazol türevi sentezlenmiştir. Çalışmalarda, literatürde kayıtlı olmayan türevlerin yapı aydınlatmaları spektral ve elementer analiz yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Literatürde kayıtlı olanların ise, literatür erime dereceleri, deneysel erime dereceleri ile karşılaştırılarak saflıklarına karar verilmiştir.

Sentezlerde; 9,10-fenantrokinon ile bazı alifatik ve aromatik aminler amonyum asetat ve asetik asitli ortamda reaksiyona sokularak 2-sübstitüe-1H-fenantro [9,10-d] imidazol bileşiklerine geçilmiştir. Sentezlenen bileşiklere ait genel formül aşağıda verilmiştir.



Genel Formül

Sentezlenen bileşiklere yönelik toksikolojik çalışmalarda, LD₅₀ değerleri saptanmış, farmakolojik araştırmalarda ise, seçilen bir grup bileşiğin analjezik etkileri incelenmiştir.

Bir ilacın etki mekanizmasını açıklayabilmek için, biyolojik etkisi ile fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında ilişkiler kurulur. Bu durumda, ilacın organizmaya verilisinden atılımına kadar geçen süre içinde ne gibi kimyasal olayların meydana geldiğini bilmek önem kazanmaktadır. Yapı-Etki çalışmaları adı altında yürütülen bu araştırmaların(Quantitative Structure Activity Relationships- QSAR), ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde önemli bir yeri vardır. Bu düşünceden hareket edilerek araştırmada, bileşiklerin bazı fizikokimyasal özellikleri (parametreleri) teorik ve pratik olarak tayin edilmiştir.

Fizikokimyasal parametreler olarak sterik (Molekül ağırlığı, Molar kırılma, Moleküler hacim, Moleküler konnektivite indeksi), hidrofobik(Absorbabilite katsayısı, Parakor, Partisyon katsayısı, π değerleri) ve elektronik (σ değerleri) özellikler hesaplanmıştır. Ayrıca, pratik olarak saptanan R_f değerlerinden logaritmali bir formül ile R_M değerlerine geçilmiştir.

Aşağıdaki tabloda bileşiklere ait fizikokimyasal parametre değerleri verilmiştir.

Bil.No	R	Sterik parametreler				Hidroforik parametreler				Elektronik parametre
		log M _w	log MR	log M _v	log MCI	R _M Ort	log Par	log P	π	σ
1	Ph	2.468	1.957	2.595	0.890	0.175	2.573	6.596	1.960	-0.010
2	CH ₃	2.366	1.850	2.495	0.786	0.618	2.458	5.457	0.560	-0.170
3	H	2.338	1.821	2.463	0.748	1.060	2.440	4.938	0.000	0.000
4	2-OH-Ph	2.491	1.957	2.603	0.898	-0.049	2.585	6.100	1.290	-0.370
5	3-OH-Ph	2.491	1.957	2.603	0.898	0.643	2.585	6.100	1.290	0.110
6	4-OH-Ph	2.491	1.957	2.603	0.898	1.061	2.585	6.100	1.290	-0.380
7	2-OCH ₃ -Ph	2.511	1.987	2.627	0.905	-0.171	2.598	6.619	1.940	-0.280
8	3-OCH ₃ -Ph	2.511	1.987	2.627	0.918	0.118	2.598	6.619	1.940	0.110
9	4-OCH ₃ -Ph	2.511	1.987	2.627	0.918	0.353	2.598	6.619	1.940	-0.280
10	2-NO ₂ -Ph	2.530	1.986	2.624	0.897	0.374	2.629	6.361	2.000	0.770
11	3-NO ₂ -Ph	2.530	1.986	2.624	0.896	0.137	2.629	6.361	2.000	0.700
12	4-NO ₂ -Ph	2.530	1.986	2.624	0.896	0.154	2.629	6.361	2.000	0.770
13	4-N(CH ₃) ₂ -Ph	2.528	2.016	2.660	0.944	0.282	2.614	6.523	2.140	-0.840
14	(3,4-metilendioksiPh)	2.529	1.985	2.627	0.933	0.148	2.589	5.873	1.910	-0.170
15	2-Cl-Ph	2.516	1.980	2.615	0.918	-0.134	2.617	7.338	2.670	0.220
16	3-Cl-Ph	2.516	1.980	2.615	0.918	-0.032	2.617	7.338	2.670	0.360
17	4-Cl-Ph	2.516	1.980	2.615	0.918	-0.025	2.617	7.338	2.670	0.220
18	2-CH ₃ -Ph	2.489	1.979	2.619	0.913	-0.005	2.617	7.115	2.520	-0.180
19	3-CH ₃ -Ph	2.489	1.979	2.619	0.912	-0.011	2.617	7.115	2.520	-0.080
20	4-CH ₃ -Ph	2.489	1.979	2.619	0.912	-0.003	2.617	7.115	2.520	-0.180
21	2-Br-Ph	2.572	1.992	2.620	0.938	-0.128	2.853	7.530	2.820	0.220
22	3-Br-Ph	2.572	1.992	2.620	0.938	-0.054	2.853	7.530	2.820	0.380
23	4-Br-Ph	2.572	1.992	2.620	0.938	-0.072	2.853	7.530	2.820	0.220
24	2-Furil	2.453	1.922	2.561	0.860	0.392	2.540	5.772	1.220	-0.044
25	4-OH-3-OCH ₃ -Ph	2.531	1.987	2.634	0.926	0.645	2.609	6.123	1.270	-0.260
26	3,4-di OCH ₃ -Ph	2.549	2.015	2.656	0.945	0.215	2.621	6.642	1.920	-0.160
27	2,4-di CH ₃ -Ph	2.508	1.999	2.642	0.934	-0.109	2.599	7.634	3.080	-0.350
28	2,3,4-tri OCH ₃ -Ph	2.584	2.027	2.684	0.971	-0.125	2.662	6.665	1.900	-0.430

2. KAYNAK TARAMASI

Literatürde, 1H-fenantro [9,10-d] imidazol türevlerinin sentezlerine, yapı aydınlatmalarına ve etkilerine ait bazı bilgiler kayıtlıdır. Aşağıda, 1940'lı yıllardan başlayan ve günümüze dek devam eden bu araştırmaların özetleri verilmiştir.

1941 yılında A.H. Cook ve D.G. Jones. tarafından yapılan bir araştırmada, fenantrakinon ve sübstitüe benzaldehid türevlerinden hareketle 2-sübstitüe fenantroimidazollere geçilmiştir (1).

1943 yılında Gerald M. Jaffe ve A.R. Day tarafından yapılan bir incelemede, 1-sübstitüe fenantraimidazoller ve bunların pikrat tuzları sentez edilmiştir (2).

1943 yılında E.A. Steck ve A.R. Day tarafından yapılan bir çalışmada ise, fenantrakinonların ve retenekinonların, aldehid ve amonyum asetatla asetik asit içerisindeki reflaksiyonuna dayanan bir yöntem verilmiştir (3).

1943 yılında G.Mc. Coy. ve A.R. Day tarafından yapılan bir sentezde, o-kinonlar ve o-kinoniminler ile primer aminlerin reaksiyonları incelenmiştir (4).

1946 yılında E.A. Steck ve A.R. Day. tarafından yapılan çalışmada ise, fenantrakinonların, aromatik aldehidlerle, amonyak ile bazik ortamdaki reaksiyonuna dayanılarak, 2-sübstitüe fenantroimidazol ve 2-sübstitüe fenantraoksazolün sentezi gerçekleştirilmiştir (5).

1951 yılında R. Epsztein tarafından yapılan bir araştırmada, fenantrenin bazı heterosiklik türevleri hazırlanmış, saflaştırılmış ve bunlardan fenantro [9,10-d] imidazol ve fenantro [9,10-d] imidazolün ; 1-Metil, 2-Metil ve 2-Fenil türevlerinin absorpsiyon eğrileri 5000-2142 Å arasında bulunmuştur (6).

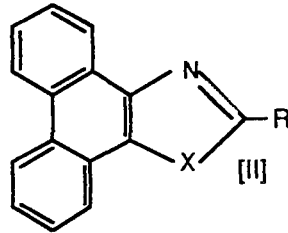
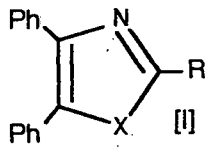
1955 yılında, R. Meier, W. Schuler ve R. Krueger tarafından yapılan çalışmada, bu grup bileşiklerin oluşturduğu bazı sitotoksik yapıların hücre metabolizmasına etkilerinin farmakolojik açıdan önemi üzerinde durulmuştur (7).

1955 yılında, C.M. Selwitz ve A.I. Kosak tarafından yapılan sentez, fenantrakinon monoksimin benzaldehid içerisindeki reflaksiyon işlemine dayanmaktadır. Buradan elde edilen katılaşımlı esmer renkli madde dietiloksid içinde çözülüp, çözelti %15 sulu sodyum hidroksid ve su ile yıkanır ve buharlaştırılmış, ve sonuçta 2-süstitüe fenantraimidazol türevleri ve pikrat tuzları elde edilmiştir (8).

1962 yılında O.A. Osipov, A.M. Simonov, V.I. Minkin ve A.D. Garnovskii tarafından yapılan bir incelemede, imidazol ve imidazol türevlerinin dipol momentleri incelenmiştir (9).

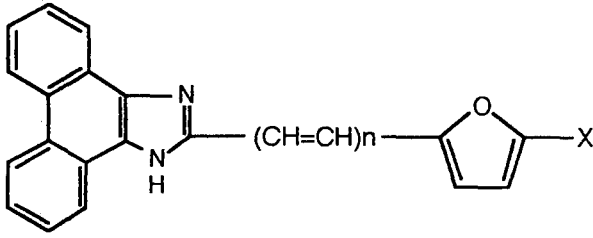
1964 yılında, K. Tada, H. Yokokawa, K. Shimazu, N. Tanaka ve M. Hata tarafından yapılan bir sentez çalışmasında, fenantrakinon ile aminlerin ve benzil aminlerin reaksiyonu üzerinde durulmuştur (10).

1969 yılında, Cooper, J.L., Wasserman, Harry H. tarafından yapılan bir araştırmada, 4,5-difeniloksazoller, tiyazoller ve imidazollerin fotolizi ile fenantro [9,10-d] heterosiklik sisteminin oluşumu üzerinde çalışılmıştır (11).



1970 yılında, Cooper, J.La Monte; Lipsky, Seymour R.; Mc Murray, Walter J. tarafından yapılan bir çalışmada, bazı fenantro [9,10-d] heterosiklik yapılarının Mass spektrumları ile ilgili incelemelerde bulunulmuştur (12).

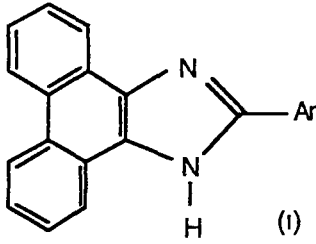
1971 yılında, Pozharskii, F.T., Oleinikova, L.Ya., Pupkova, L.G.'nin çalışmalarında ise, 9,10-fenantrakinon, furfural ve furfural türevleri ile amonyum asetat ve asetik asitli ortamda reaksiyona sokularak, 2-(2-furil) ve 2-[b-(2-furil)-vinil] fenantroimidazol türevleri elde edilmiştir. Bu araştırmada ayrıca, fenantren yapısının furan ve imidazol halkası üzerine olan sterik etkileri üzerinde çalışılmıştır (13).



I, $n=0$

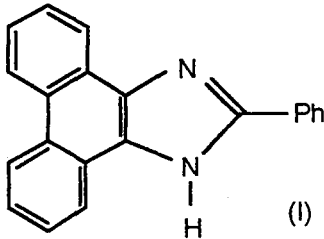
II, $n=1$

1971 yılında, Sakaino ve Yasuko tarafından yapılan bir araştırmada, süstitüe imidazollerin kloranil ile verdiği kompleksler incelenmiştir (14).

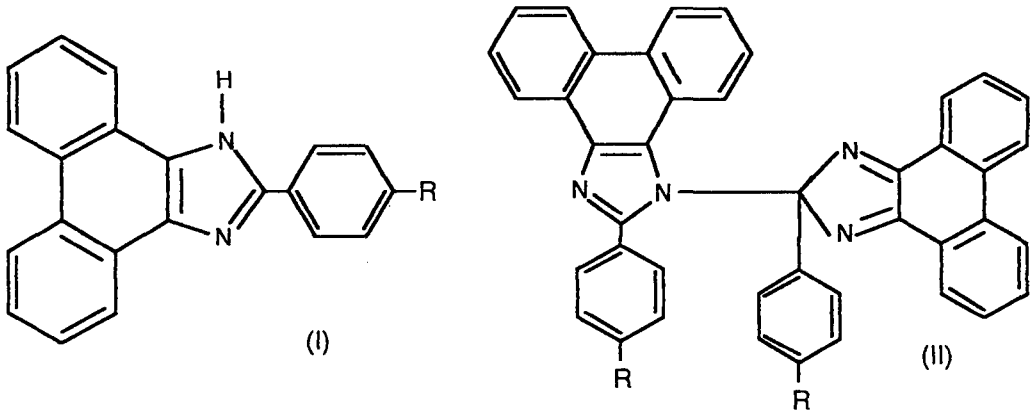


1972 yılında, Hennessy, Testa, A.C. tarafından yapılan bir yayında, fenilimidazollerin fotokimyası incelenmiştir (15).

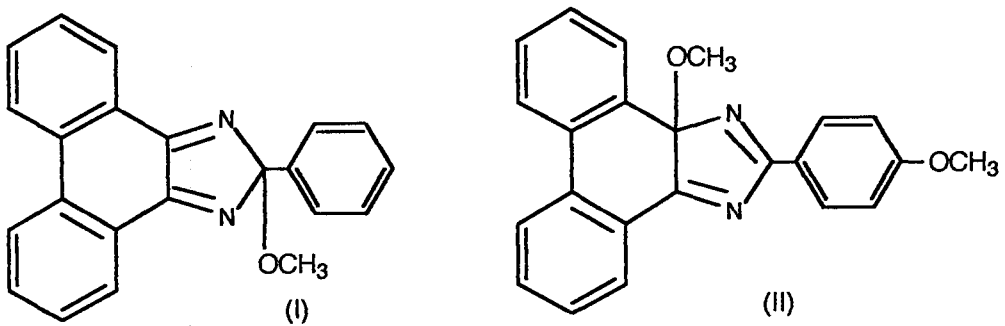
1972 yılında Volkamer, K. , Kiesele, H. , Zimmermann, H. tarafından yapılan bir çalışmada, lofinin, Na-K veya K karışımı ile THF veya 1,2-dimetoksietan içinde yapılan reaksiyonu sonucu 2-fenil-1H-fenantro [9,10-d] imidazole ulaşılmıştır (16).



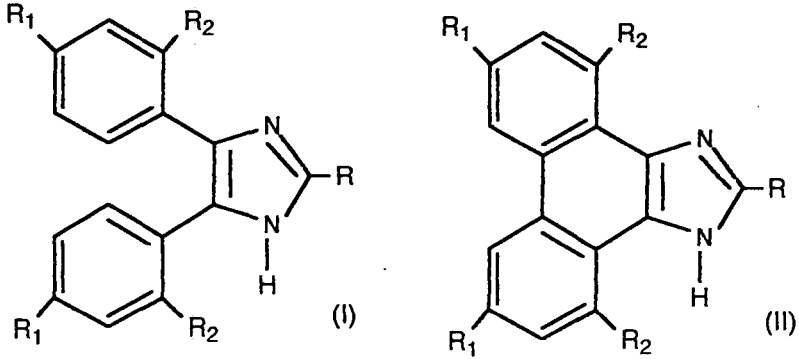
1975 yılında Sakaino, Y., Kakisawa, H., Kusumi, T., tarafından yapılan bir sentezde, 2-arilfenantro [9,10-d] imidazollerin (I) heksasiyano ferrat ile oksidatif dimerizasyonunun %35-95 arasında bir verimle dimerleri (II) verdiği ve oluşan bu dimerlerin ayrışmasının Para- > meta- > orto-sübstitüsyon sırasına göre gerçekleştiği bulunmuştur (19).



1975 yılında, Sakaino, Y., Kakisawa, H., Kusumi, T.'nin çalışmalarında, alisiklik, alifatik aminler ve karboksilik asitler gibi nükleofilik bileşiklerle, 2-aril-fenantro [9,10-d] imidazollerin dimerlerinin etkileşmesi, 2-sübstitüe 2H ve 4-sübstitüe 4H 2-aril-fenantro [9,10-d] isoimidazoller (I ve II) verdiği ve bu ürünlerin stabl imidazol radikalinin ayrılmasıyla karakteristik bir fotokromizm gösterdikleri saptanmıştır (20).



1978 yılında , Pillai, V.N.R., Purushothaman, E. tarafından yapılan bir araştırmada, fenantro [9,10-d] imidazollerin fotokimyasal ve ısı yoluyla sentezleri yapılmıştır (21).



1980 yılında Lloyd, J.B.F. tarafından yapılan bir çalışmada, fenantraimidazollerin floresan gösteren türevlerinin yağ asidleri içindeki analizleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile yapılmıştır (22).

1987 yılında, Takach, P., Testa, A.C. tarafından yapılan bir araştırmanın sonucunda, trifenilimidazolden hareket ile kademeli bir fotosiklizasyonla 2-fenil [9,10-d] fenantroimidazol elde edilmiştir (23).

1990 yılında Testa, A.C. tarafından yapılan bir çalışmada, Ar-ion lazerinin U.V. ışınları kullanılarak polivinilbütiral bir film içindeki trifenilimidazolden halografik fotokimyasal bir sinyal geçirilmesiyle oluşan siklizasyon ürününün stabl olduğu saptanmıştır (24).

1992 yılında Morita, H., Minagawa, S. tarafından yapılan bir araştırmada, sağlam yapılı polimer matrisleri içindeki hekसारilbiimidazoln fotokimyasal davranışı incelenmiş ve burada çeşitli imidazollere ait salınım bandlarının kaç nanometrede geldiği bulunmuştur (25).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler

3.1.1. Kimyasal Maddeler

Kloroform	(Merck)
Metanol	(Merck)
Etanol	(Merck)
Amonyak	(Merck)
Tetrametilsilan	(Aldrich)
DMSO-d ₆	(Aldrich)
Potasyum bromür	(Merck)
Amonyum asetat	(Merck)
Glasiyal asetik asit	(Merck)
9,10-Fenantrokinon	(Merck)
Benzaldehid	(Merck)
Paraldehid	(Merck)
Ürotropin	(Merck)
2-Hidroksi benzaldehid	(Merck)
3-Hidroksi benzaldehid	(Merck)
4-Hidroksi benzaldehid	(Merck)
2-Metoksi benzaldehid	(Merck)
3-Metoksi benzaldehid	(Merck)
4-Metoksi benzaldehid	(Merck)
2-Nitro benzaldehid	(Merck)
3-Nitro benzaldehid	(Merck)
4-Nitro benzaldehid	(Merck)
4-Dimetil amino benzaldehid	(Merck)
3,4-Metilen dioksi benzaldehid	(Merck)
2-Kloro benzaldehid	(Merck)
3-Kloro benzaldehid	(Merck)
4-Kloro benzaldehid	(Merck)
2-Metil benzaldehid	(Merck)
3-Metil benzaldehid	(Merck)
4-Metil benzaldehid	(Merck)
2-Bromo benzaldehid	(Merck)
3-Bromo benzaldehid	(Merck)

4-Bromo benzaldehid	(Merck)
Furfurol	(Merck)
4-Hidroksi-3-metoksi benzaldehid	(Merck)
3,4-Dimetoksi benzaldehid	(Merck)
2,4-Dimetil benzaldehid	(Merck)
2,3,4-Trimetoksi benzaldehid	(Merck)

3.1.2. Aletler

IR Spektrofotometresi (SHIMADZU-435)

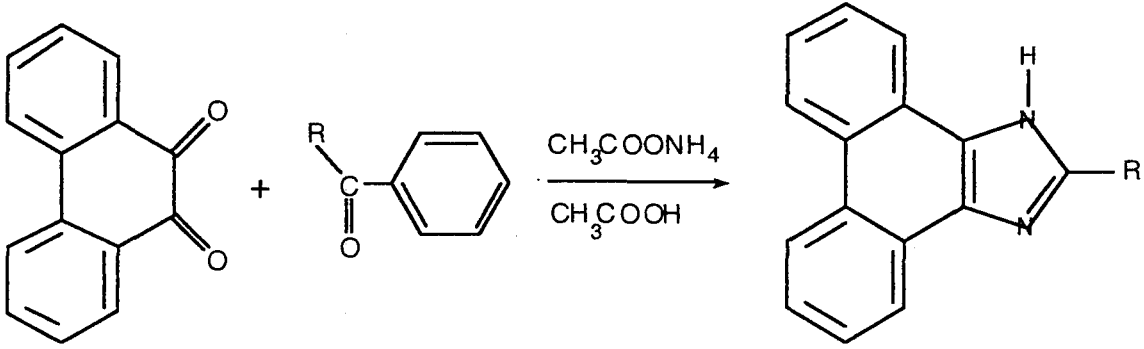
NMR Spektrometresi (JEOL-F.T.-EX90A)

Erime Derecesi Tayin Cihazı (STUART SCIENTIFIC MELTING POINT SMP1)

Isıtıcı Tabanlı Magnetik Karıştırıcı (HEIDOLPH MR 3003)

3.2. Yöntemler

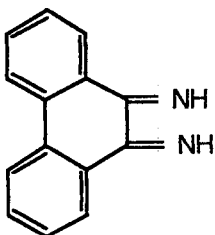
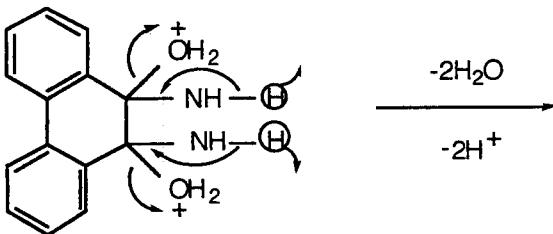
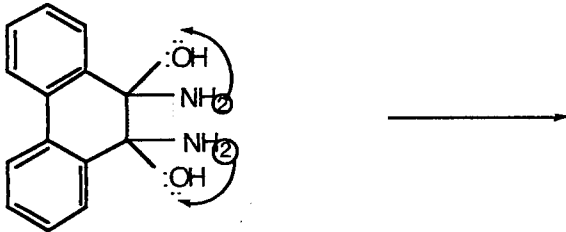
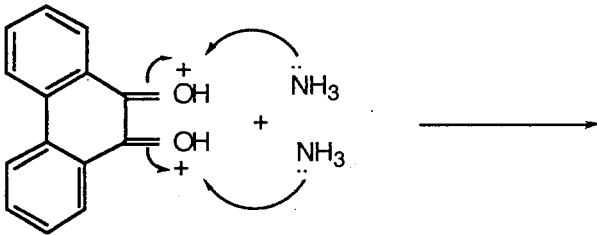
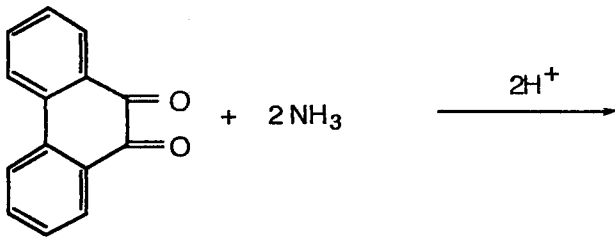
3.2.1. Genel Sentez Yöntemi.

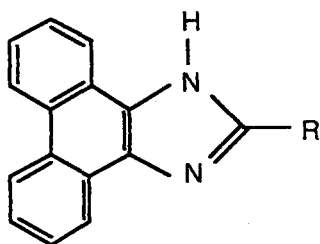
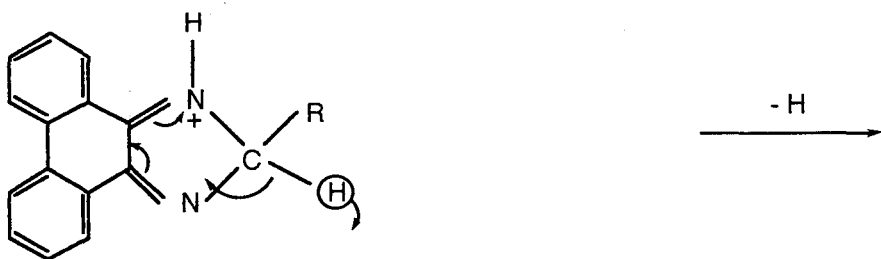
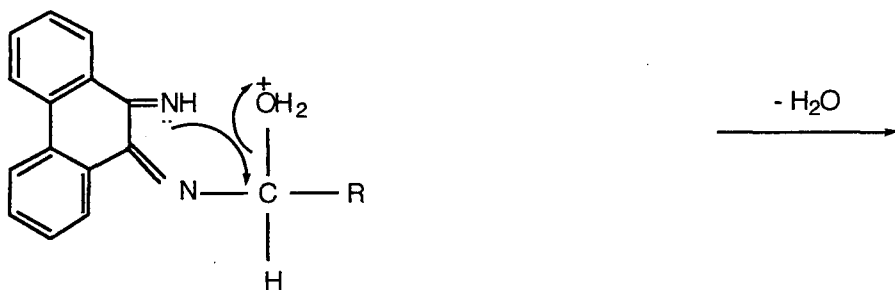
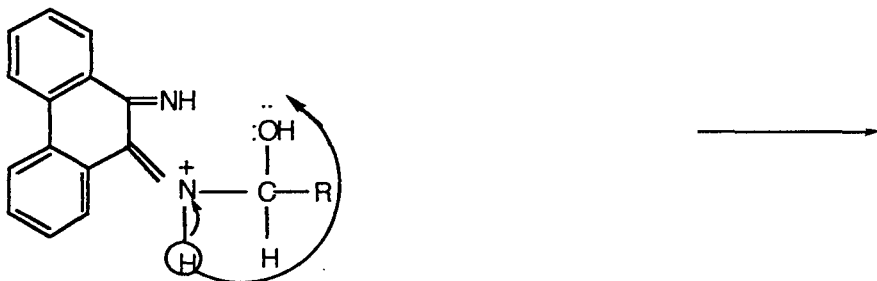
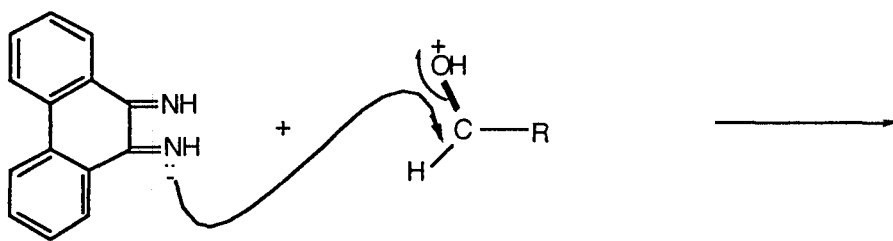


2-Süstitüe Fenantroimidazollerin eldesi için genel yöntem:

Reaksiyon, 0.01 mol. fenantrakinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,01-0,014 mol. arasında veya bu değerlere eşit düşecek miktarda benzaldehid ile glasiyal asetik asit içerisinde magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda iki saat ile yirmibir saat arasında değişen sürelerde reflaks işlemi sonucu gerçekleştirilmiştir. Bu sürenin bitiminde balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

3.2.2.Reaksiyon Mekanizması



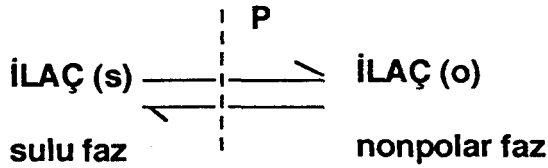


3.2.3. Fizikokimyasal Parametreler

3.2.3.1. Hidrofobik Parametreler

3.2.3.1.1. Partisyon katsayısı (log P) Hidrofobik Parametresinin Hesaplanması:

Partisyon katsayısı aktiviteye etki eden faktörlerden birisidir ve ilacın yağda çözünme eğiliminin bir ölçüsüdür. Bir ilacın birbiri ile karışmayan iki faz (sulu faz ve nonpolar organik faz) arasındaki dağılımını şu şekilde gösterebiliriz:



P denge sabitidir ve partisyon veya distribüsyon katsayısı olarak adlandırılır. İlacın denge halinde her iki fazdaki konsantrasyonlarının oranı olarak formüle edilir:

$$P = [\text{İLAÇ}]_o / [\text{İLAÇ}]_s$$

İlaç, organik çözücü-su (yağ/su) karışımında çalkalandığında, organik çözücü ve suya geçen miktarlarının yani denge konsantrasyonlarının oranı partisyon katsayısıdır. Bu, biyolojik etki ile grafiğe geçirildiğinde bir parabol elde edilir. Partisyon katsayısının logaritması alındığında bu ilişki doğrusal hale gelir (26,27).

Tarihsel olarak biyolojik aktivite ve partisyon katsayısı arasındaki ilişki çok eskilere dayanır. İlk olarak Overton ve Meyer tarafından hipnotik ve narkotik ilaçların biyolojik aktiviteleri ile partisyon katsayıları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Meyer'in 1899 yılında ortaya attığı narkoz olayının teorisi şöyle özetlenebilir:

Kimyasal olarak reaktif olmayan hidrokarbonlar gibi bileşikler canlı dokularda narkotik aktivite göstermektedirler. Bu aktivite sinir hücresi gibi yağ karakteri baskın olan hücrelerdeki ilaç konsantrasyonu ile orantılıdır. Demek ki bunların hipnotik ve anestezik etkileri, dokuların yağ-su fazları arasındaki dağılımlarının ifadesi olan partiyon katsayısı ile yakından ilgilidir. Bu teori, bugün dahi geçerliliğini koruyan en önemli genel anestezi teorilerinden birisidir. Yapılan çalışmalar sonucunda narkotik aktivitenin görülebilmesi için, kullanılan kimyasal bileşiğin lipid hücrelerdeki konsantrasyonunun belirli bir seviyeye ulaşması gerektiği saptanmıştır (28).

Partiyon katsayısının tayininde kullanılan fazlardan birisi sudur. Bunun nedeni organizmada ekstraselüler sıvıların ortak özelliklerine hakim çözücünün su olmasıdır. Sulu fazın pH'sının vücut sıvılarının pH'sına (7.4) yakın olması gerekir. Diğer faz ise bir yağ (zeytin yağı gibi) veya kloroform, butanol, hekzanol, oktanol gibi bir organik çözücüdür. Çünkü biyolojik membranların en önemli özellikleri lipid karakterde ve seçici geçirgen olmasıdır (29).

Membranlar yağda çözünen (nonpolar özellikteki) maddelere karşı geçirgendir. Maddenin partiyon katsayısı (P) ne kadar büyükse, yağda çözünürlüğü o kadar fazla ve bunun sonucu olarak da lipid membranlarından geçişi o kadar kolay ve fazla olur. P değerleri oldukça büyük değerler olduğundan, genellikle logaritmik P değerleri kullanılır. Buna göre partiyon katsayısı eşitliği şu şekilde yazılır.

$$\log P = \log \frac{C_{\text{yağ}}}{C_{\text{su}}}$$

$$\log P = \log C_{\text{yağ}} - \log C_{\text{su}}$$

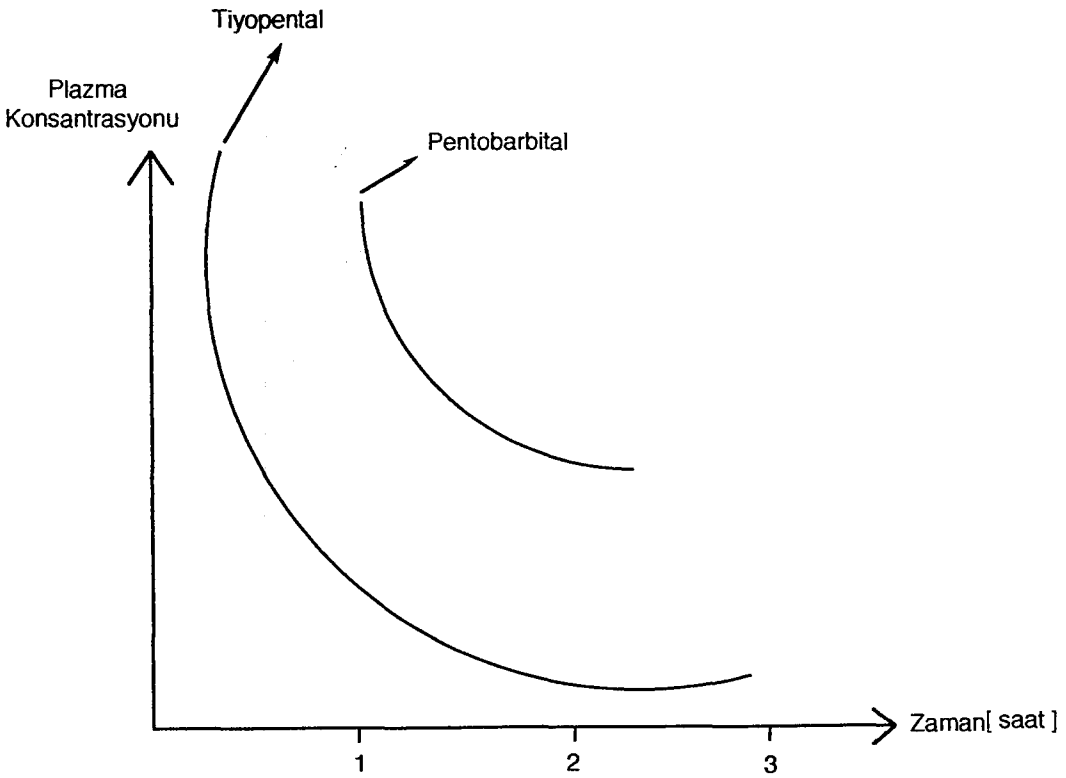
$C_{\text{yağ}}$ = Denge halinde yağ fazında ilaç konsantrasyonu.

C_{su} = Denge halinde sulu fazda ilaç konsantrasyonu.

Partisyon katsayısının hesaplanmasında yağ/su faz sistemi olarak en çok oktanol/su kullanılır. Biyolojik sisteme en yakın sonuçlar bu sistemle alınmaktadır (29,30).

Partisyon katsayısı ilacın absorpsiyonu açısından da önemli bir faktördür. Absorpsiyon olayında ilacın bir membranı geçişi söz konusudur. Ancak absorbe olan ilaç aktivite gösterebileceğinden, absorpsiyon önemli bir faktör görünümündedir.

Partisyon katsayısı ayrıca ilaçların etki süreleri bakımından da önemlidir. Örneğin; Partisyon katsayıları birbirinden farklı olan tiyopental ve pentobarbital'in zamana karşı plazma konsantrasyonları çizildiğinde durum aşağıdaki şekildeki gibi olur:



Tiyopental'in yağıdaki çözünürlüğü pentobarbitalden daha fazladır. Yani partiyon katsayısı daha büyüktür. Bu özelliğinden dolayı plazma konsantrasyonu hızla düşer ve vücudun yağ dokularında toplanır. Bu nedenle tiyopentalin etki süresi çok kısadır. Yağıdaki çözünürlüğün fazla olması ayrıca vücuttan uzun sürede atılmasına neden olur. Anestezi sonrası sersemlik halide bundan dolayıdır (27).

Oktanöl/su partiyon katsayısı kullanılarak birçok istatistiksel ilişki çalışması yapılmıştır. Ancak bu sistemin tüm model organik bileşikler için ideal solvan sistemi olduğu kesin değildir (31).

Organik moleküller, partiyon katsayılarının logaritması ile orantılı olarak hücreler arası yollarına devam ederler. 1960'lı yıllarda Hansch biyolojik aktivite ile partiyon katsayısı arasındaki ilişkinin kantitatif olarak kurulabileceği fikrini ortaya attı ve partiyonun aktiviteye katkısının kantitatif olarak saptanabileceği fikrini savundu (32,33).

Bir organik moleköl, yapısal özelliklerine bağılı olarak, hücre dışındaki seyreltik çözeltiden hücre içerisine yavaşça geçer. Bu durumda biyolojik yanıt için şu denklem yazılabilir:

$$\frac{D_{\text{yanıt}}}{D_t} = ACkx$$

kx = Denge sabiti.

A = Molekölün belli bir yöreye belirli bir zaman biriminde ulaşması için olasılık.

C = Bileşiğın hücre dışı konsantrasyonu.

Yapı-etki ilişkilerinde uygulanabilecek bir model varsa A ve kx deneysel olarak bulunabilir olmalıdır. A değeri için serbest enerjiye bağılı bir değişmez olan π seçilmiştir. Şöyle bir bağıntı vardır:

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

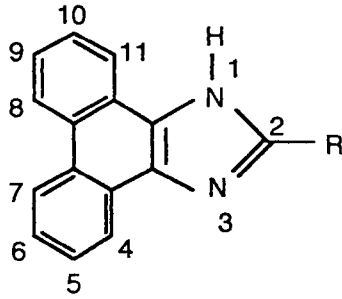
$\log P$ değeri molekülün tümünün partiyon katsayısının logaritmasıdır. π ise molekülün tek parçasına ait bir değerdir (27). π 'nin değeri pozitif ise, bu süstitüent bileşimin nonpolar çözücülerde ki yani yağdaki çözünlüğünü arttırıyor demektir. π 'nin negatif olması süstitüentin maddenin polar çözücülerdeki çözünlüğünü arttırması demektir. Bu da yağdaki çözünlüğün azalması anlamına gelir.

Madde ile su arasında hidrojen bağı oluşması halinde veya molekülde COOH ve OH gibi grupların bir arada olması ile hidrojen bağı oluşuyorsa $\log P$ değeri azalır. π değerleri katılımlı (additif) karakter gösterir. Molekülün parçalarına ait π değerlerinin toplamı molekülün $\log P$ 'sini verir. Bu özellikten hareketle bir seri bileşimin tümünü deney yapmadan yalnız tablo değerlerinden faydalanılarak gerekli hesaplamalar yapılabilir. Ancak burada yan yana bulunan iki grubun hesaplanması sırasında molekül içi hidrofobik bağ oluşumundan kaynaklanan etkileşimler, apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri göz ardı edilmemelidir. Bu çalışmada, teorik hesaplamalarda Rekker'in sayısal tablo değerleri kullanılmıştır (34). Teorik $\log P$ değerlerinin hesaplanmasında bazı özel durumlara dikkat edilmelidir:

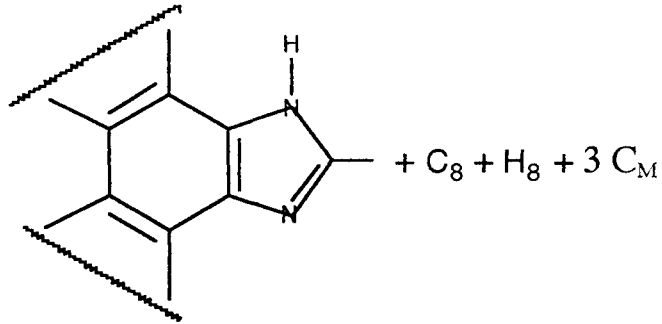
- 1) - OH, - O -, - COOH, -NH₂ gibi iki elektronegatif grup bir veya iki karbon ile ayrıldığında düzeltme faktörü 0.861 ve 0.574 katılmalıdır.
- 2) - H atomu, - COOH, -COOR, - COR, -CONH₂ gibi elektronegatif gruplara bağlı olduğunda $f_H = 0.175$ yerine $f_H = 0.462$ kullanılmalıdır.
- 3) Bifenil gibi konjuge veya benzofenon gibi kros konjuge aromatik halka sistemlerinde 0.28 değeri düzeltme faktörü olarak katılmalıdır.
- 4) Kondanse aromatik sistemlerde (naftalen gibi) herbir karbon atom çifti için 0.31 düzeltme faktörü kullanılır.

Düzeltilme faktörleri ve alifatik, aromatik f değerleri "Magic Constant" denilen ve $C_M = 0.28$ ile gösterilen bir değerle açıklanabilmektedir.

Teorik log P hesabına örnek:



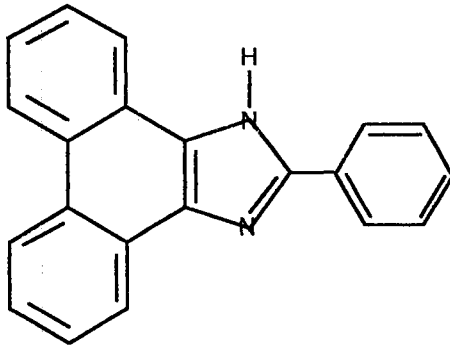
2-Süstitüe-1H-Fenantro[9,10-d]imidazol yapısı aşağıda verilmiştir..



$$\log P = 1.193 + (8 \times 0.155) + (8 \times 0.182) + (3 \times 0.289)$$

$$\log P = 1.193 + 1.24 + 1.456 + 0.867 = 4.756$$

2-Fenilfenantroimidazol



$$\log P = 4.756 + 1.840$$

$$\log P = 6.596$$

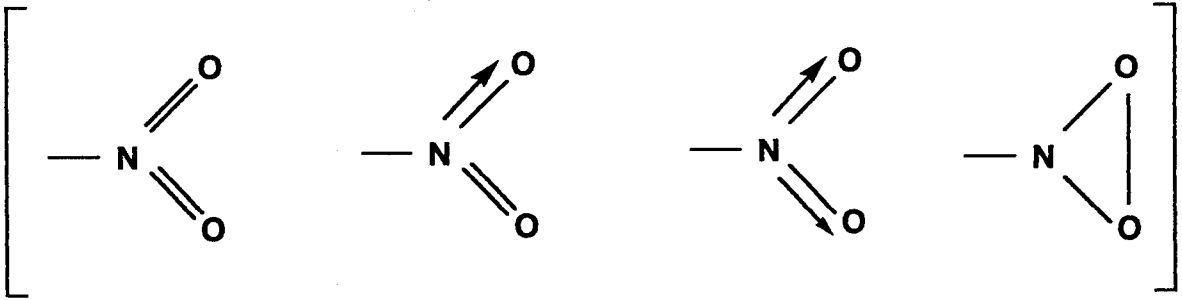
3.2.3.1.2. Parakor (Par) hidrofobik parametresi:

Molekülün molar hacmi ile yüzeysel gerilimini ifade eden ve hidrofobik bir parametre olan Parakor ilk kez Mc.Govan tarafından toksisite çalışmalarında kullanılmıştır. Bir molekülün biyolojik sistemde etki yöresine ulaşmaya kadar karşısına çıkan lipofilik ve hidrofobik engelleri aşmasında molekül hacminin, molekül içi çekici ve itici güçlerin bir ölçüsü durumunda olan yüzey geriliminin önemli rolleri üstlenmesi nedeni ile parakor, kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) çalışmalarında kullanılan bir parametre niteliğini kazanmıştır (35).

Bir molekülün parakor değeri, molekül hacmi ve yüzey gerilimi üzerinden yapılan bir takım deneyler sonucunda bulunur. Bunun yanında Sugden, Mumford, Phillips, Vogel ve Quayle'a ait atomik ve yapısal değerleri içeren tablolar yardımı ile de teorik olarak hesaplanabilir (35,36).

Teorik parakor hesaplamalarında göz önüne alınması gereken özellikler vardır:

- 1- Zincir dallanmaları
- 2- Etilenik ve karbonil bağlanmaları
- 3- Tersiyer dallanmalar
- 4- Semipolar bağlar

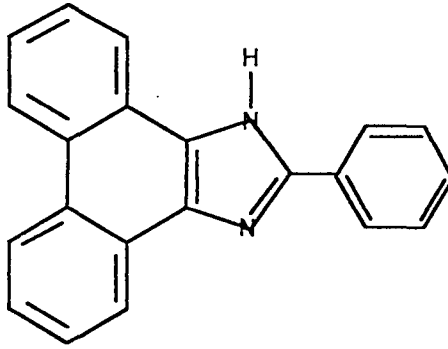


- 5- Hidrojen köprüsü
- 6- Halka kapanması
- 7- Alkil benzenlerde pozisyon izomerisi
- 8- Kritik temperatür, basınç, moleküler refraktivite ve vizkozite gibi açıklamaların sabiteleri de bulunmaktadır.

Bu çalışmalardaki bileşiklerin parakor değerleri Sugden'in atomik ve yapısal sabitelerinden yararlanılarak hesaplanmıştır.

Parakor değerinin hesaplanmasına ait örnek aşağıda gösterilmiştir:

2-Fenil fenantroimidazol



$$\text{Par} = (21 \times 9.200) + (2 \times 17.500) + (14 \times 15.400) + (1 \times 3.000) + (4 \times 0.800) + (-9.5 \times 30) + (19 \times 11.000)$$

$$\text{Par} = 193.200 + 215.600 + 3.000 + 3.200 + 209.000 - 285$$

$$\text{Par} = 374$$

$$\log \text{Par} = 2.5728$$

3.2.3.1.3. Hidrofobik süstitüent katsayısı (π):

P, partiyon katsayısı olarak tanınan değişmezdir. Belirli bir ısıda birbirleri ile ya hiç karışmayan ya da pek az karışan iki çözücü arasında, bir bileşiğin çözünmüş konsantrasyonlarının oranıdır. Bu değişmezin logaritması $\log P$ olarak verilir. Bu değer bir molekülün tümünün partiyon katsayısının logaritmasıdır. π ise molekülün bir grubuna özgü olan değerdir (26).

π değerleri katımlı özellik gösterir. Bir molekülün parçalarına özgü olan π değerlerinin toplamı o molekülün $\log P$ 'sini verir. Bu nedenle bir seri bileşiğin tümünü deneyemeden yalnız π değerlerinden yararlanarak gerekli hesaplamaları yapmak mümkündür. Ancak π değerlerinin hesaplanmasında dikkatli olmak gerekir. Yan yana bulunan iki grubun

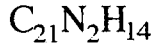
hesaplanması sırasında, molekül içi hidrofobik bağ oluşumu ile etkileşimler, apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri dikkate alınmalıdır (26).

π değerleri hesaplamalarında tablo değerlerinden yararlanılmıştır (29).

3.2.3.2. Sterik Parametreler

3.2.3.2.1. Molekül ağırlığı (Mw) :

Örnek: 2-Fenil Fenantroimidazol



$$MW = 294.359$$

$$\log MW = 2.4688$$

3.2.3.2.2. Molar kırılma sterik parametresi (Moleküler refraksiyon veya Molar refraktivite, MR):

Bir ortama gelen ışının, gelme ve kırılma açılarının sinüslerinin oranına " Kırılma İndisi " denir. Bir sıvının belli bir dalga boyundaki ışın için kırılma indisi "n" ise, spesifik kırılma:

$$r = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times \frac{1}{d}$$

bağıntısı ile gösterilir.

d: Cismin kırılma indisinin ölçüldüğü temperatürdeki yoğunludur.

n: Kırılma indisi.

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

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times \frac{Mw}{d}$$

n: Kırılma indisi

d: Yoğunluk

Mw: Molekül ağırlığı

Molar Kırılma (MR), katılımlı etki gösteren sterik bir fizikokimyasal parametredir. Bu katılımlı özelliğinden dolayı molekülün her bir parçasının refraktivitesinin hesaplanmasına olanak tanımış ve bu değerler ile ilgili olarak geniş tablolar hazırlanmıştır (37). Bu sonuçlar kullanılarak herhangi bir grubun o moleküle katkısı bulunabilir. Buradan da o bileşiğin biyolojik etkisi ile korelasyonunu kurmak mümkün olur.

MR'in toplamsal (additive) ve yapısal (constitutive) özelliği şu şekilde formüle edilir:

$$MR = \epsilon nr + \epsilon I$$

- r: Atomik kırılma
I: Yapıya ait değer
n: atom sayısı

MR'nin London dispersiyon kuvvetleri ile olan yakın bir ilişkisi ise şöyle bir denklem ile ifade edilir:

$$E = \frac{3\alpha_a \cdot \alpha_b}{2 \cdot r^6} \cdot \frac{I_a \cdot I_b}{I_a + I_b}$$

$$MR = \frac{4 \cdot \pi \cdot N \cdot \alpha}{3}$$

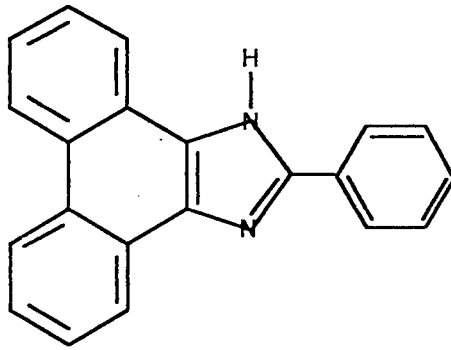
- E: a ve b atomları arasındaki yaklaşımcı enerji
 α : a ve b atomlarının polarizabiliteleri
r: a ve b atomları arası uzaklık
I: iyonizasyon potansiyeli
N: Avagadro sayısı
 π : 3.14

London Dispersiyon veya Apolar Kuvvetleri:

Bunlar birbiri ile etkileşen moleküllerde geçici dipollerin değişimi sonucu ortaya çıkan kuvvetlerdir. Bu kuvvetler hep mevcuttur. İki apolar molekülün birbirini çekmesine dayanır.

Ağın ve arkadaşlarının geliştirmek amacı ile yapı-etki ilişkilerine soktuğu MR parametresi, molar hacmin tam olarak düzeltilmiş formudur. Bu çalışmada, bileşiklerin molar kırılmaları tablo değerlerinden yararlanılarak hesaplanmıştır.

Örnek : 2-Fenil fenantroimidazol



C-H bağı	1.676
C-C bağı	1.296
C=C bağı	4.170
C-N bağı	1.570
C=N bağı	3.750
N-H bağı	1.760

$$MR = (13 \times 1.676) + (13 \times 1.296) + (10 \times 4.170) + (3 \times 1.570) + (1 \times 3.750) + (1 \times 1.760)$$

$$MR = 21.788 + 16.848 + 41.700 + 4.710 + 3.750 + 1.760$$

$$MR = 90.556$$

$$\log MR = 1.9569$$

3.2.3.2.3. Moleküler hacim (Mv):

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

$$\text{Molar hacim} = Mv = Vm = M/d$$

d: yoğunluk

Molar hacim de toplamsal ve yapısal bir özelliktir. Molar hacim atomik hacimlerin toplamına eşittir (38).

Örnek: 2-Fenil fenantroimidazol
 $C_{21}N_2H_{14}$

$$MV = (21 \times 14.800) + (2 \times 15.600) + (14 \times 3.700)$$

$$MV = 310.800 + 31.200 + 51.800$$

$$MV = 393.800$$

$$\text{Log MV} = 2.5952$$

3.2.3.2.4. Moleküler konnektivite indeksi (MCI):

Moleküler Konnektivite İndeksi topolojik bir parametre olup Randic (39) tarafından çeşitli aşamalarla açıklanmış, Kier, Hall (40) tarafından da teorisi gerçekleştirilerek Medisinal Kimya araştırmalarında çeşitli moleküler yapılara ve biyolojik aktivitelere uygulanmıştır (41). Bu parametre moleküler yapının büyüklüğü, biçimi, bağ tipleri, doymamışlığı, siklizasyonu, dallanması ve heteroelement içeriği ile ifade edilmektedir (42,43).

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

Moleküler konnektivite indeksi, Kier ve Hall'in heteroatom içeriği göz önüne alınarak ortaya koydukları modifiye yöntemi ile Moleküler konnektivite indeksi'nin alogaritması olarak hesaplanır.

Buna göre moleküler iskelet, hidrojen atomları ihmal edilerek ele alınır. Her bir karbon atomu, komşu karbonlara bağlanma sayısına göre 1,2,3,4 (δ_i , δ_j) şeklinde numaralandırılır. Heteroatoma bağlı hidrojen sayısının da çıkarılmasından sonra valans elektron sayısına eşit olan değer,

heteroatoma ait olarak ele alınır. Daha sonra her bağ için, bağı oluşturan atomların almış oldukları sayıların çarpımı ile bir değer bulunur. Bu değerlerin toplanması ile molekülün valans konnektivite indeksi ($1x^V$) elde edilir.

Bu hesaplamalarda kullanılan formül ve bileşiklere ait bir örnek şu şekilde gösterilebilir:

$$X = \sum_{k=1}^N C_k$$

$$X = \sum_k \frac{1}{(\sqrt{\delta_i \cdot \delta_j})} \cdot k$$

X: Konnektivite indeksi

δ_i : Molekül üzerindeki her bir köşeyi (atomu) ve bunun diğer köşeler ile bağlantısının sayısal değeri

N: Bağ (yani iskelettteki kenar) sayısı

C_k : Bağlantıların toplamı

Heteroatomlar için alınması gereken değerler Kier ve Hall tarafından tablolar halinde verilmiştir.

MCI

Örnek: 2-Fenil fenantroimidazol

Reaksiyon merkezleri ile diğer süstitüanların doğrudan etkileşimleri için σ^- ve σ^+ değışmezi kullanılmıştır. Bu işaretler reseptör yöresinin nükleofilik ya da elektrofilik olmasına dayanmaktadır. Böylece σ değerinin işareti saptanarak reseptör ile etkileşme mekanizması ortaya konulabilir. Ayrıca meta ve para da bulunan süstitüanlar için σ_m ve σ_p değışmezleri kullanılır (26).

Alifatik seride rezonans ve sterik etkileri TAFT'in σ^* değışmezi ile incelemek mümkündür. Yine TAFT tarafından ortaya atılan σ_1 , E_s ve σ_R değışmezleri, polar, sterik ve rezonans etkilerinin ayrılmasını sağlar. E_s basit organik moleküller için çözeltili içinde saptandığında bulunan değerler enzimatik reaksiyonlar ile çok iyi korrele olduğu bilinmektedir (26).

σ değeri konu ile ilgili tablolardan alınmıştır (26).

3.2.4. Toksikolojik ve Farmakolojik Çalışmalar

3.2.4.1. Akut Letal Toksisite (LD_{50}) Testi

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklere ait seriden, moleküler özelliklerine göre seçilen beş adet bileşiğe fareler üzerinde akut letal toksisite testi uygulanmıştır. Kullanılan metod Lotke (44,45) tarafından yapılan testin aynısıdır. Seçilen bileşikler 100 mg/kg (i.p) dozlarda farelere verilmiş ve deney sonucu elde edilen LD_{50} değerlerinden, bileşiklerin düşük toksisiteye sahip oldukları gözlenmiştir.

3.2.4.2. Analjezik Etki

“Tail-Flick”, aljezi ve analjezinin ölçümü için kullanılan deneysel yöntemlerden birisidir. Aljezi ve analjezinin deneysel olarak ölçümü için yaygın olarak şu yöntemler kullanılır:

- 1- Sıcak Levha (Hot-plate),
- 2- Kıvrınma Cevabı (Writing response)
- 3- Randall-Stellito Analjezimetresi
- 4- Tail-Flick Yöntemi

Her testin farklı analjezik ve aljezik mekanizmaların değerlendirilmesi için kullanıldığı belirtilmektedir.

Ağrının oluşum ve önlenmesi için çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Ancak bunlardan en önemli olanı ve günümüze kadar geçerliliğini koruyanı 1965 yılında Melzak ve Wall tarafından geliştirilen ‘‘Kapı Kontrol Teorisi’’ ‘dir (46).

Bu teori son zamanlarda Jessel tarafından substans P ve endojen opiyatların etkileşim mekanizmasını açıklamak için ortaya konan modele uyar (47).

3.2.4.2.1. Farelerde Kuyruk Kıstırma (The Tail-Clip) Testi:

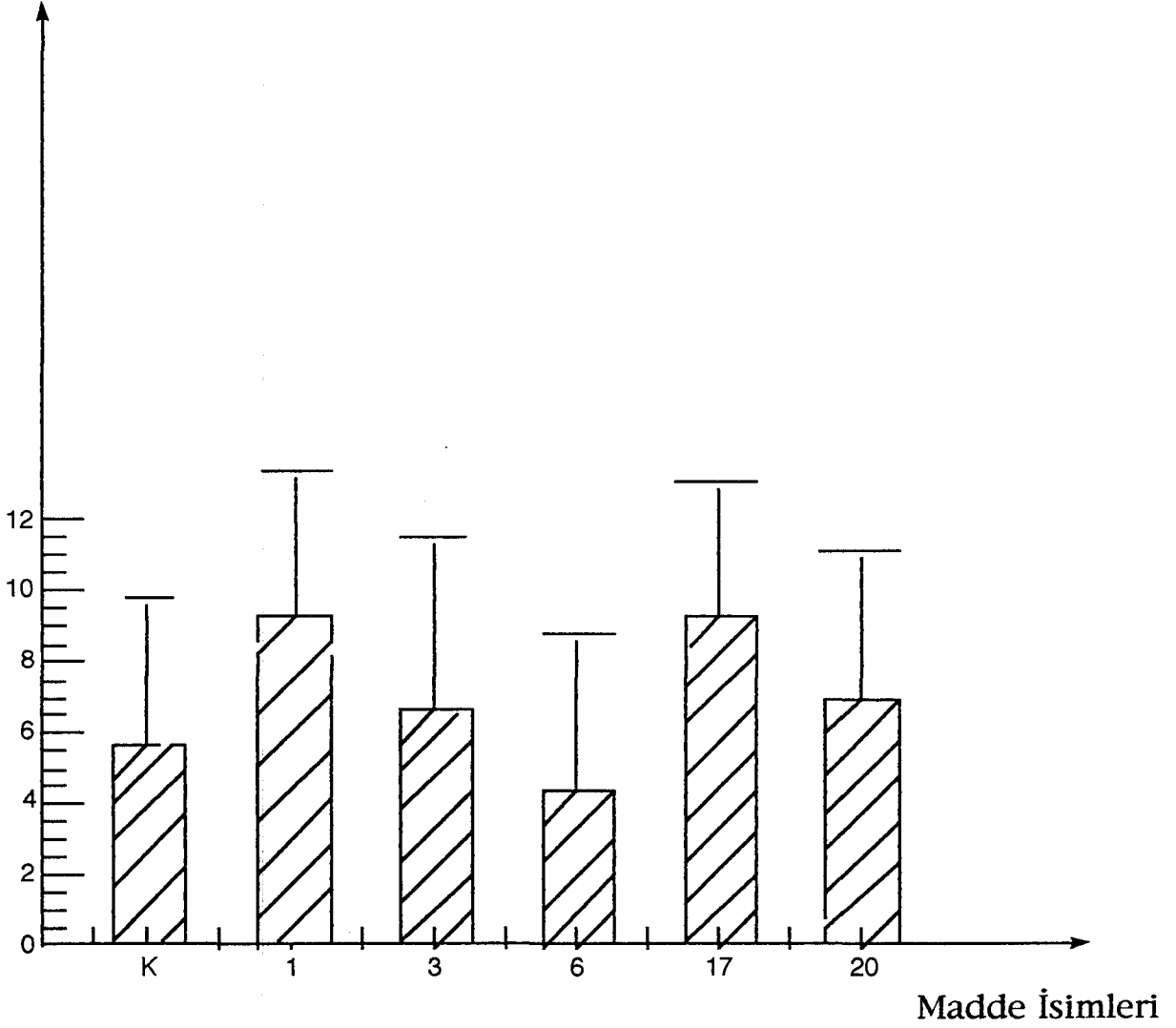
Bu testte, beşli gruplar halinde seçilen, 30 gram ağırlığındaki erişkin farelere (Swis albino); DMSO içinde çözülmüş olan 2-fenantroimidazol türevlerinden seçilen beş adet madde 100 mg/kg dozlarda intraperitoneal (i.p.) olarak verildi. Kontrol grubuna ise sadece 0.1 ml. DMSO intraperitoneal (i.p.) injeksiyonu yapıldı. İnjeksiyonlardan yarım saat sonra farelerin kuyruklarına birer tane damar pensi (Bull clamp) tutturuldu ve hayvanın reaksiyon gösterme zamanı kronometre ile ölçüldü. Her grup için reaksiyon sürelerinin ortalamaları hesaplandı (48,49).

Yukarıda anlatımı yapılan deneyde farelerin beklenen reaksiyonu, kuyruklarındaki pensi algılamaları ve dönerek ısırma yolu ile pensten kurtulmaya çalışmalarıdır. Analjezikler farelerin bu algılamalarını geciktirerek reaksiyon verme sürelerini arttıırlar.

Sonuç:

şekil-1’den de anlaşıldığı gibi test edilen maddeler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1 ve 17 nolu türevleri, kuvvetli olmamakla beraber analjezik etki göstermektedirler.

leaksiyon
süresi

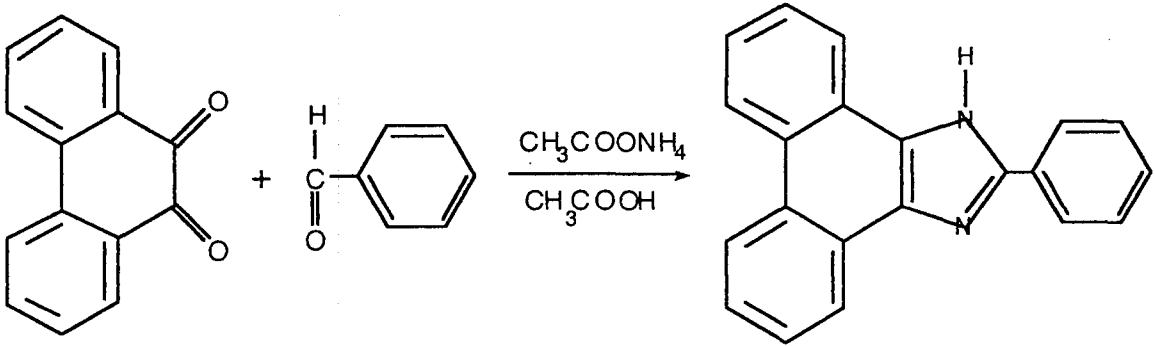


Şekil 1. 1, 3, 6, 17 ve 20 numaralı maddelerin kontrol (DMSO) grubuna göre analjezik etkileri (n=5)

4. DENEYSEL KISIM

4.1. 2-Sübstitüe-1H-Fenantro[9,10-d]imidazol türevlerinin sentezi

4.1.1. 2-Fenil fenantroimidazol



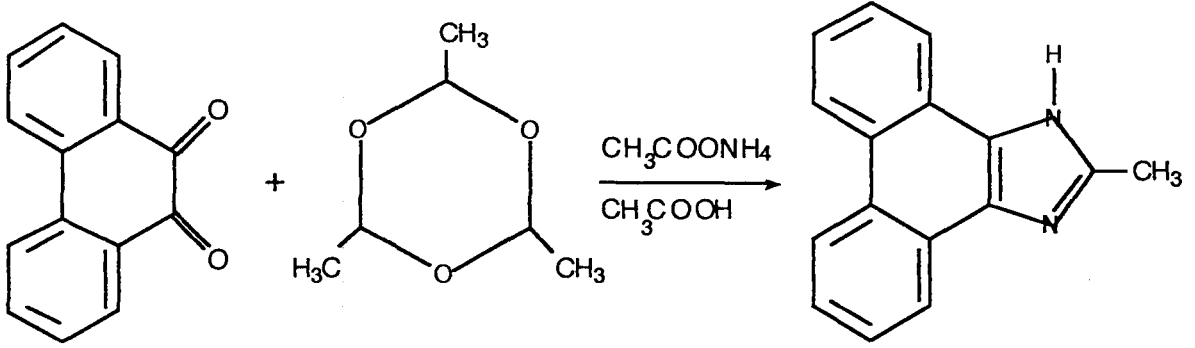
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda üç saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü, ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 314 °C 'de dekompozisyon görüldü.

Literatür erime derecesi : 314 °C

Benzaldehid	:1,274 g. ; 1,21 ml. ; 0,012 mol. ; d=1,05 ; m.wt= 106.13
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 55

4.1.2. 2-Metil fenantroimidazol



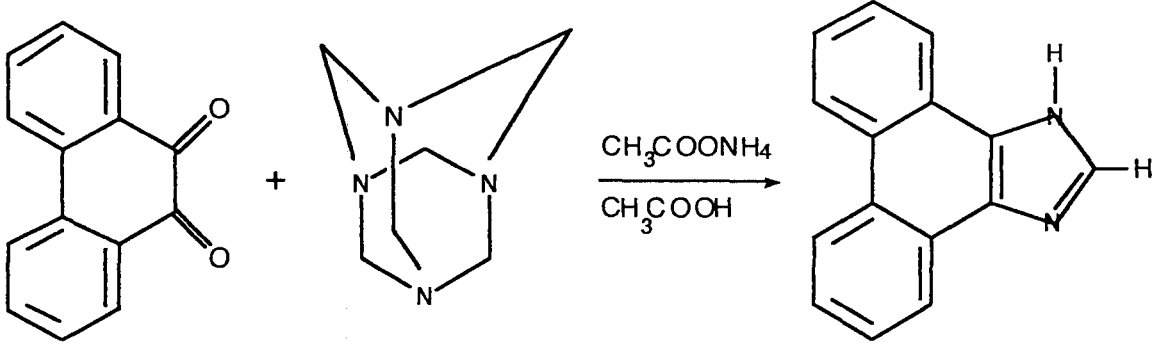
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol paraldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda yedi saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 250 °C

Literatür erime derecesi : 253 °C

Paraldehid	:0,6608 g. ; 2,082 ml. ; 0,005 mol. ; d=0,99 ; m.wt= 132,16
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 48

4.1.3. Fenantroimidazol



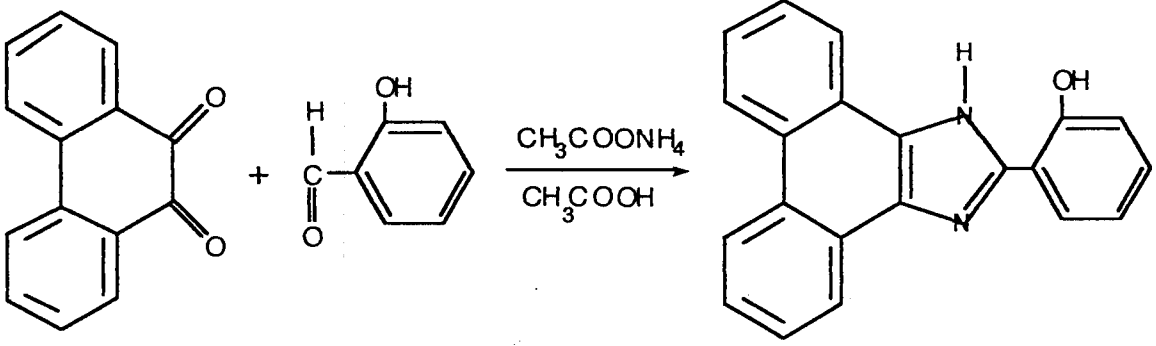
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol ürotropin, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda altı saat yirmi dakika reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı , kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

DeneySEL erime derecesi : 293 °C

Literatür erime derecesi : 292 °C

Ürotropin :	:0,3505 g. ; 0,015 mol ; m.wt= 140,19
9,10-Fenantrokinon :	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 35

4.1.4. 2-(2-Hidroksi fenil) fenantroimidazol



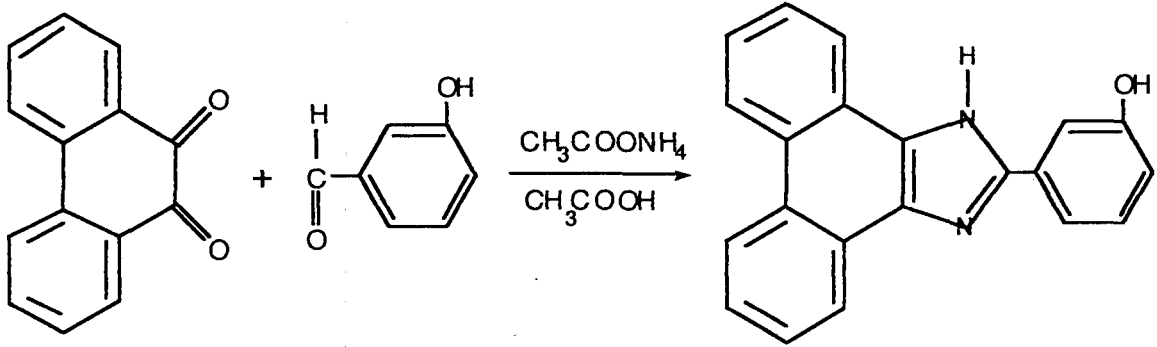
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol 2-Hidroksi benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda üç saat elli dakika reflaks edildi. Reaksiyona başlandıktan yirmibeş dakika sonra çökme meydana geldi. Bunu çözmek için, 25 ml. daha glasiyel asetik asit azar azar ilave edildi. Reaksiyonun devamı sağlandı. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 287 °C

Literatür erime derecesi : 287-287,5 °C

o-Hidroksi benzaldehid	:1,8318 g. ; 1,565 ml. ; 0,015 mol. ; d=1,17 ; m.wt= 122,12
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 23.5

4.1.5. 2-(3-Hidroksi fenil) fenantroimidazol



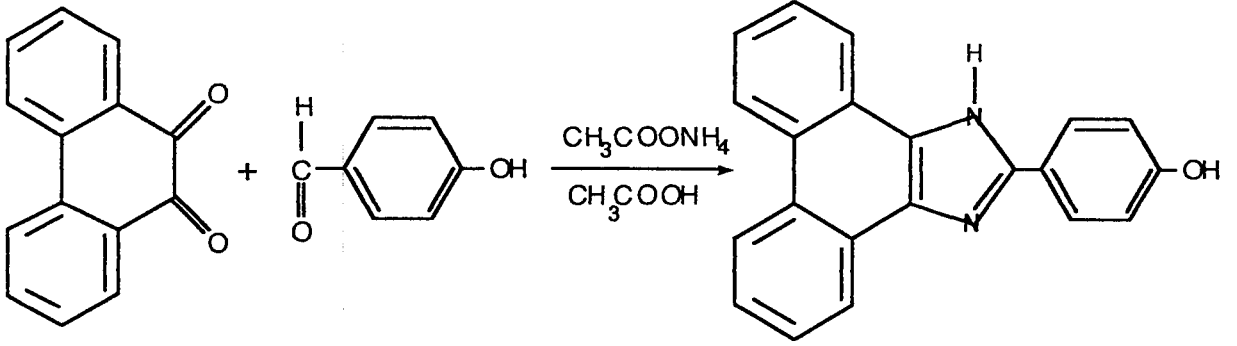
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol. 3-Hidroksi benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda iki saat otuz dakika reflaks edildi. Reaksiyona başlandıktan onbeş dakika sonra çökme meydana geldi. Bunu çözmek için, 25 ml. daha glasiyel asetik asit azar azar eklendi ve reaksiyonun devamı sağlandı. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 343 °C

Literatür erime derecesi : 343-344 °C

3-Hidroksi benzaldehid	:1,8318 g. ; 0,015 mol. ; m.wt= 122,12
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 40

4.1.6. 2-(4-Hidroksi fenil) fenantroimidazol



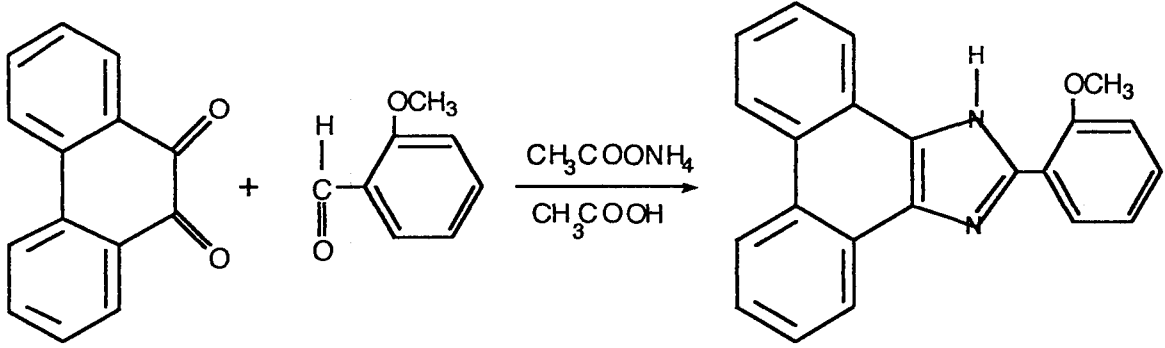
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol 4-Hidroksi benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda yedi saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 358 °C 'de dekompozisyon görüldü.

Literatür erime derecesi : 360 °C'nin üzerinde.

4-Hidroksi benzaldehid	:1,4654 g. ; 0,012 mol. ; m.wt= 122,12
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 42

4.1.7. 2-(2-Metoksi fenil) fenantroimidazol



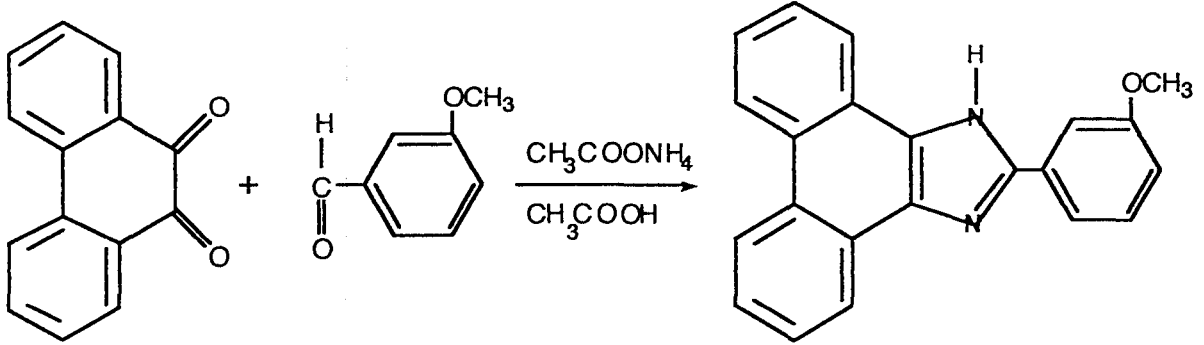
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol 2-Metoksi benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda iki saat onbeş dakika reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneyisel erime derecesi : 215 °C 'de dekompozisyon görüldü.

Literatür erime derecesi : 214-215 °C

2-Metoksi benzaldehid	:2,04225 g. ; 1,807 ml. ; 0,015 mol. ; d=1,12 m.wt=136,15
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 46

4.1.8. 2-(3-Metoksi fenil) fenantroimidazol



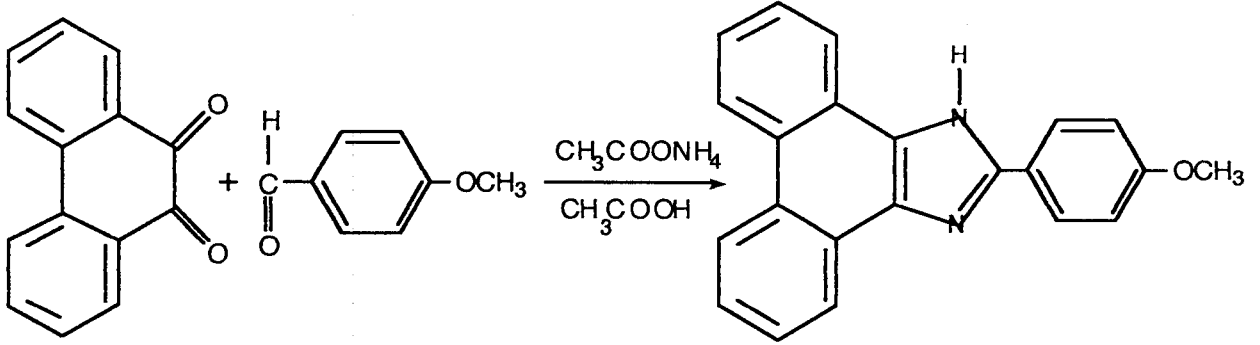
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol. 3-Metoksi benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda sekiz saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneyisel erime derecesi : 243 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

3-Metoksi benzaldehid	:2,04225 g. ; 1,807 ml. ; 0,015 mol. d=1,12 m.wt=136,15
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 43.2

4.1.9. 2-(4-Metoksi fenil) fenantroimidazol



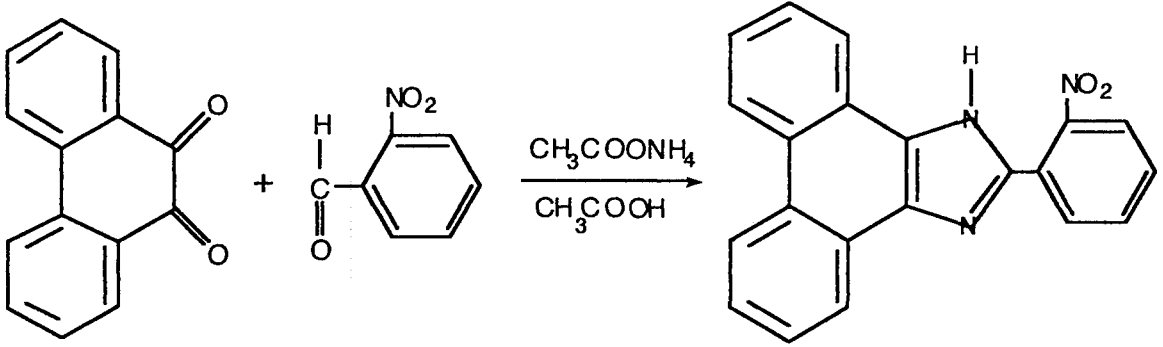
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 4-Metoksi benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda beş saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 254 °C

Literatür erime derecesi : 254-255 °C

4-Metoksi benzaldehid	:1,6338 g. ; 1,4587 ml. ; 0,012 mol. ; d=1,12 m.wt=136,15
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 41

4.1.10. 2-(2-Nitro fenil) fenantroimidazol



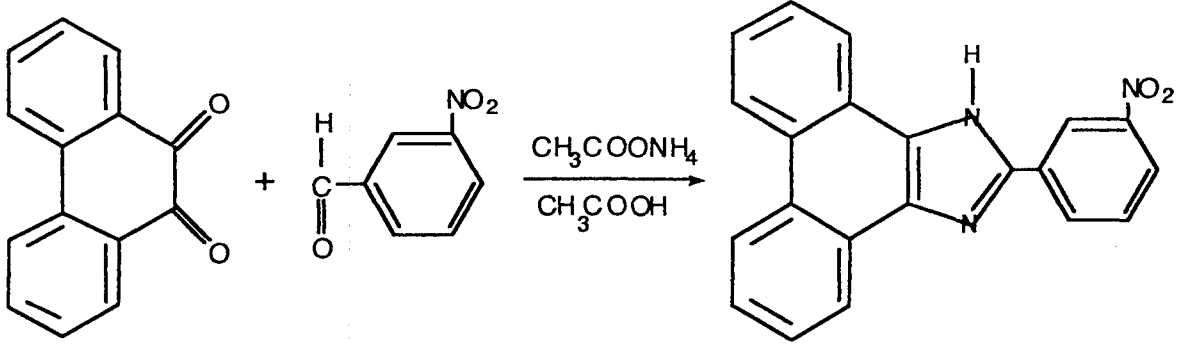
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 2-nitro benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda üç saat onbeş dakika reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 271 °C

Literatür erime derecesi : 267 °C

2-Nitro benzaldehid	:1,8134 g. ; 0,012 mol. ; m.wt= 151,12
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 72

4.1.11. 2-(3-Nitro fenil) fenantroimidazol



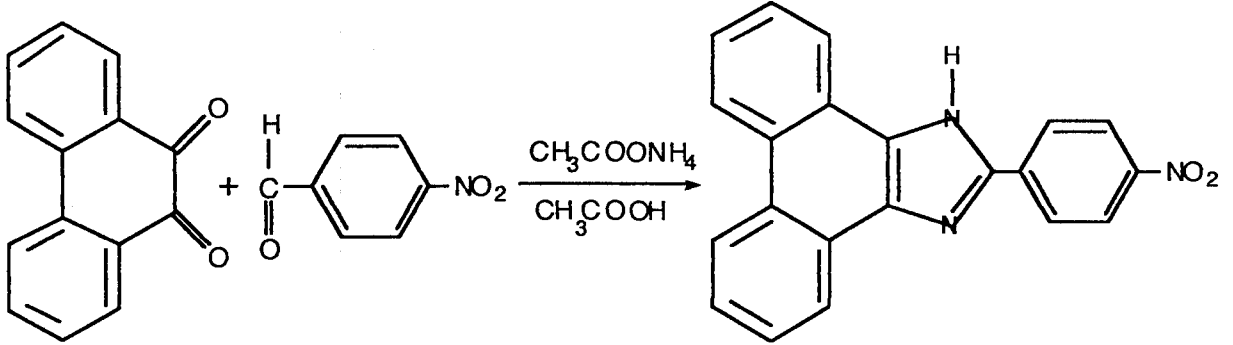
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 3-Nitro benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda üç saat reflaks edildi, Reaksiyona başlandıktan onbeş dakika sonra çökme meydana geldi. Bunu çözmek için, 25 ml. daha glasiyel asetik asit azar azar ilave edildi, reaksiyonun devamı sağlandı. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 274 °C'de dekompozisyon görüldü.

Literatür erime derecesi : 271,5-272 °C

3-Nitro benzaldehid	:1,8134 g. ; 0,012 mol. ; m.wt= 151,12
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 60

4.1.12. 2-(4-Nitro fenil) fenantroimidazol



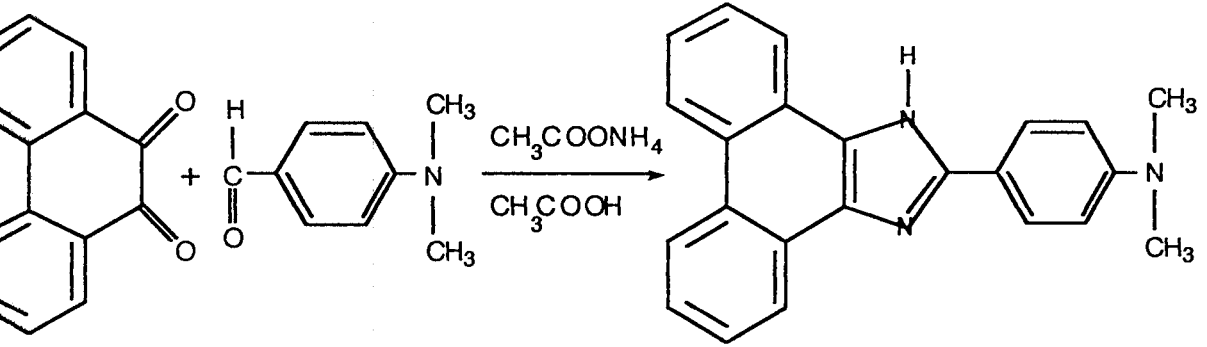
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. miktarında 4-Nitro benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda dört saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu. 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 340 °C

Literatür erime derecesi : 341 °C

4-Nitro benzaldehid	:1,8134 g. ; 0,012 mol. ; m.wt= 151,12
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 61

4.1.13. 2-(4-Dimetil amino fenil) fenantroimidazol



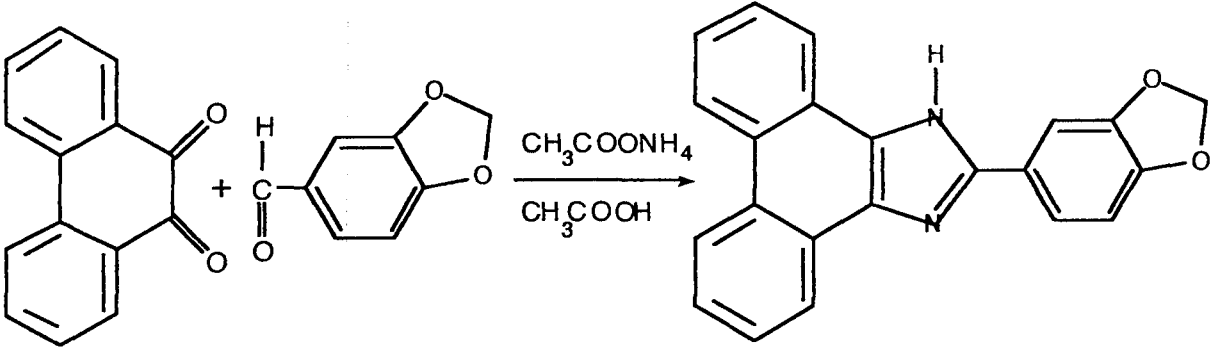
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol. miktarında 4-Dimetil amino benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda yedi saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 257 °C

Literatür erime derecesi : 259-260 °C

4-Dimetil amino benzaldehid	:2,2378 g. ; 0,015 mol. ; m.wt= 149,19
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 52

4.1.14. 2-(3,4-Metilen dioksi fenil) fenantroimidazol



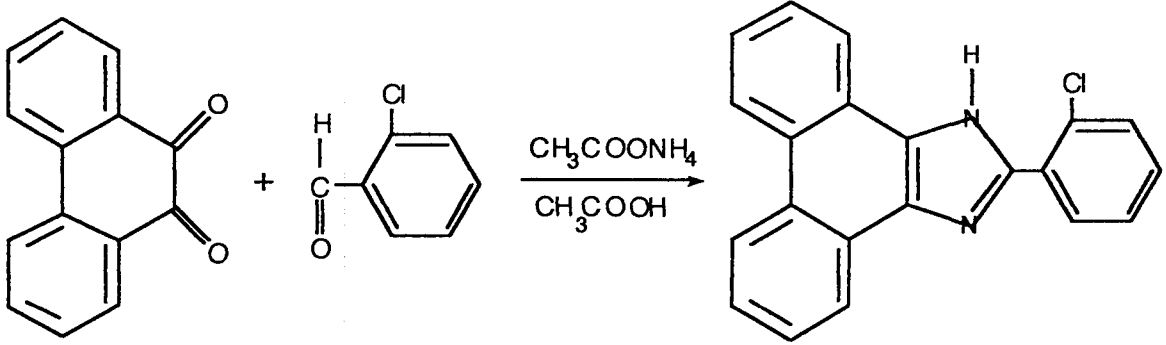
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol. 3,4-Metilen dioksi benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda dört saat onbeş dakika reflaks edildi. Reaksiyona başladıktan oniki dakika sonra çökme meydana geldi. Bunu çözmek için, 25 ml. daha glasiyel asetik asit azar azar ilave edildi. Reaksiyonun devamı sağlandı. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 265 °C'de dekompozisyon görüldü.

Literatür erime derecesi : 257-257,5 °C

3,4-Metilen dioksi benzaldehid	:2,2521 g. ; 0,015 mol. ; m.wt= 150,14
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 63

4.1.15. 2-(2-Kloro fenil) fenantroimidazol



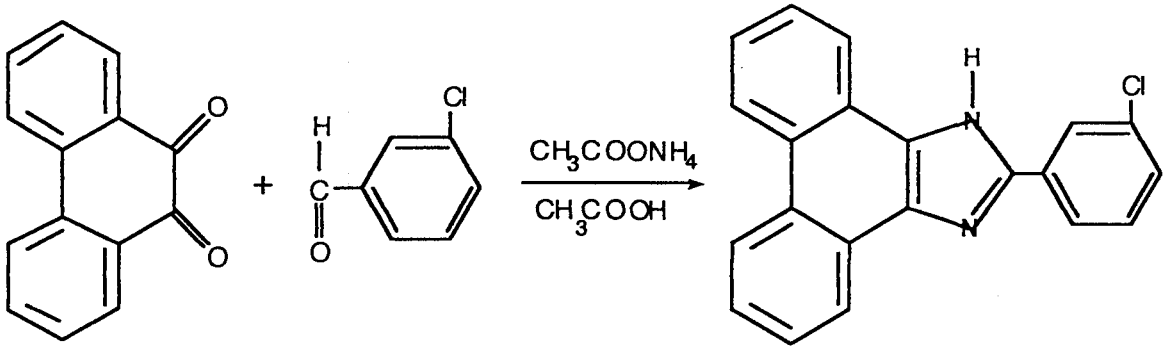
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 2-Kloro benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda beş saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu. 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneysel erime derecesi : 234 °C

Literatür erime derecesi : 235-235,5 °C

2-Kloro benzaldehid	:1,6868 g. ; 1,3495 ml. ; 0,012 mol. ; d=1,25 ; m.wt=140,57
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 68

4.1.16. 2-(3-Kloro fenil) fenantroimidazol



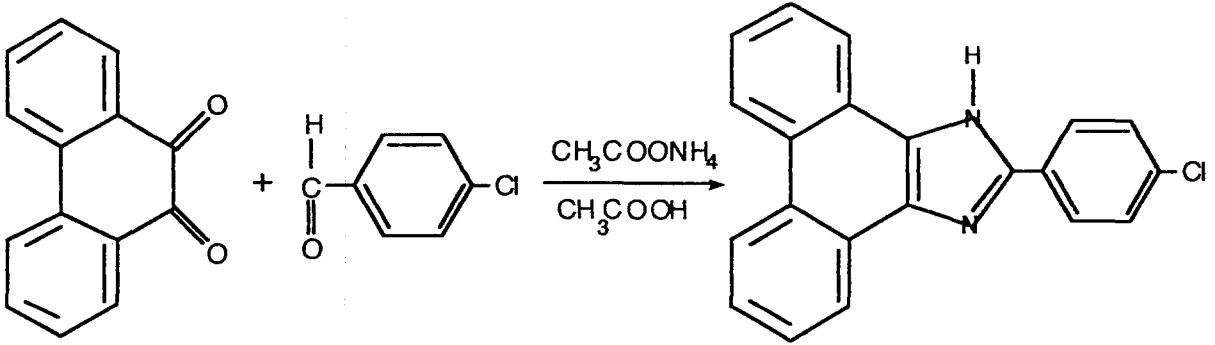
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 3-Kloro benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda iki saat reflaks edildi. Reaksiyona başladıktan beş dakika sonra çökme meydana geldi. Bunu çözmek için, 25 ml. daha glasiyel asetik asit azar azar ilave edildi. Reaksiyonun devamı sağlandı. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi : 206 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

3-Kloro benzaldehid	:1,6868 g. ; 1,3495 ml. ; 0,012 mol. ; d=1,25 m.wt=140,57
9,10-Fenantrokinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 57

4.1.17. 2-(4-Kloro fenil) fenantroimidazol



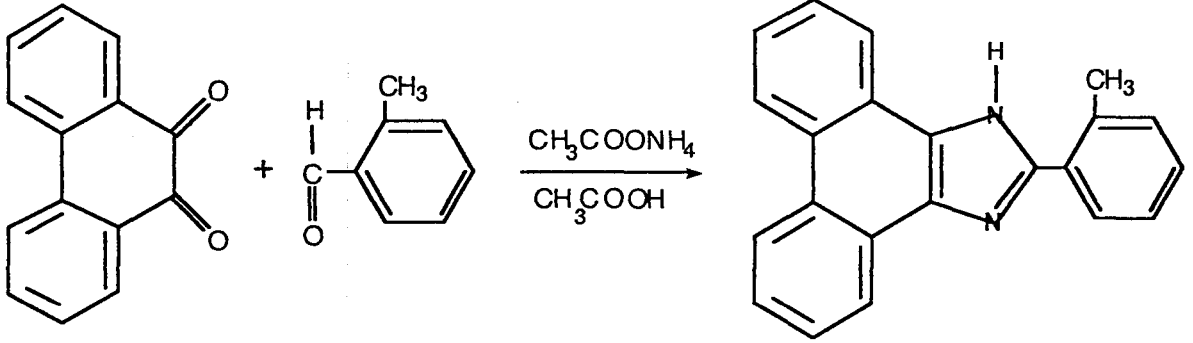
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 4-Kloro benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda dört saat reflaks edildi. Reaksiyona başladıktan sekiz dakika sonra çökme meydana geldi. Bunu çözmek için, 25 ml. daha glasiyel asetik asit azar azar ilave edildi. Reaksiyonun devamı sağlandı. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneyisel erime derecesi : 261 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

4-Kloro benzaldehid	:1,6868 g. ; 0,012 mol. ; m.wt= 140,57
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 70

4.1.18. 2-(2-Metil fenil) fenantroimidazol



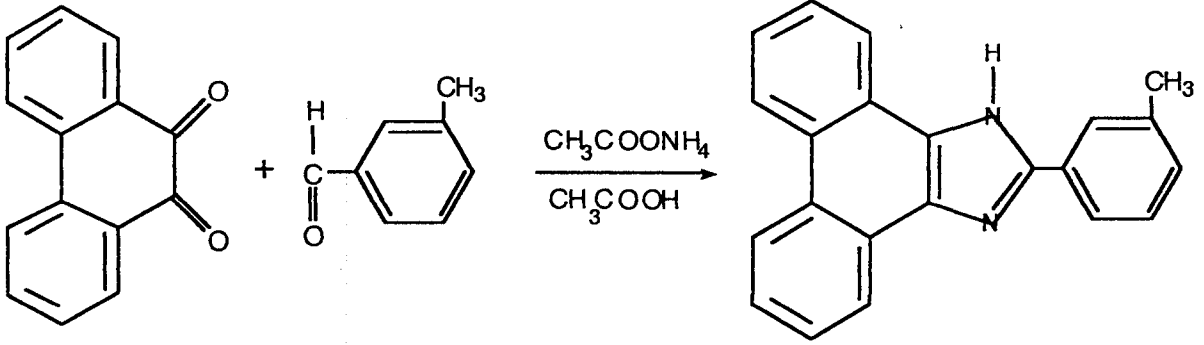
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 2-Metil benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda ondokuz saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi : 258 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

2-Metil benzaldehid	:1,4418 g. ; 1,4135 ml. ; 0,012 mol ; d=1,02 m.wt=120,15
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 80

4.1.19. 2-(3-Metil fenil) fenantroimidazol



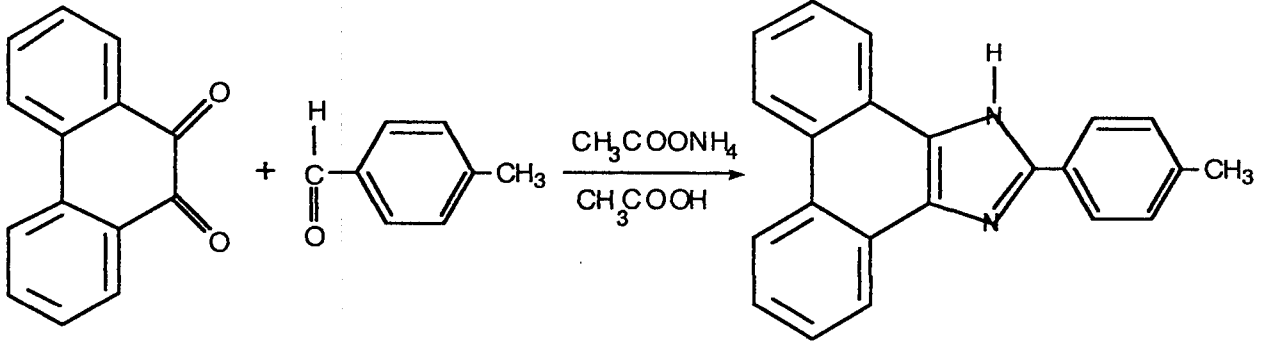
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 3-Metil benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda on saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneyisel erime derecesi : 260 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

3-Metil benzaldehid	:1,4418 g. ; 1,4135 ml. ; 0,012 mol ; d=1,02 m.wt=120,15
9,10-Fenantrokinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol.; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 63

4.1.20. 2-(4-Metil fenil) fenantroimidazol



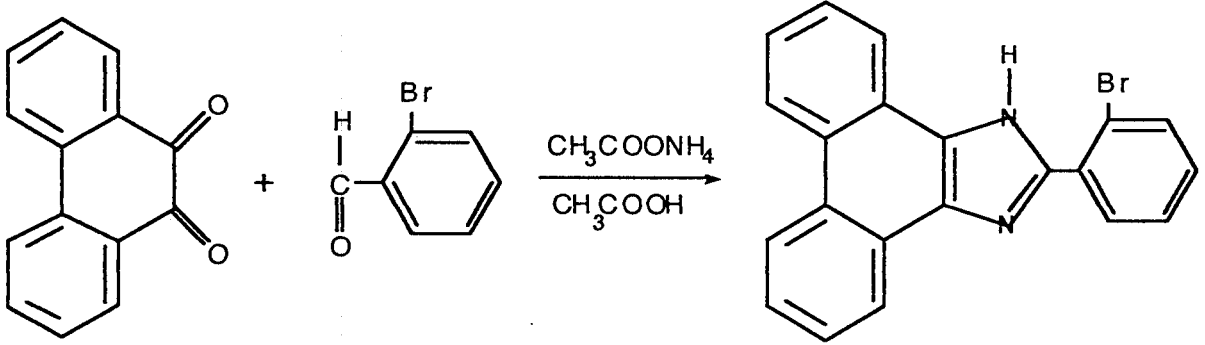
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 4-Metil benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda yirmibir saat reflaks edildi. Reaksiyona başladıktan onüç dakika sonra çökme meydana geldi. Bunu çözmek için, 25 ml. daha glasiyel asetik asit azar azar ilave edildi. Reaksiyonun devamı sağlandı. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi : 290 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

4-Metil benzaldehid	:1,4418 g. ; 1,4135 ml. ; 0,012 mol ; d=1,02 m.wt=120,15
9,10-Fenantrokinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 69

4.1.21. 2-(2-Bromo fenil) fenantroimidazol



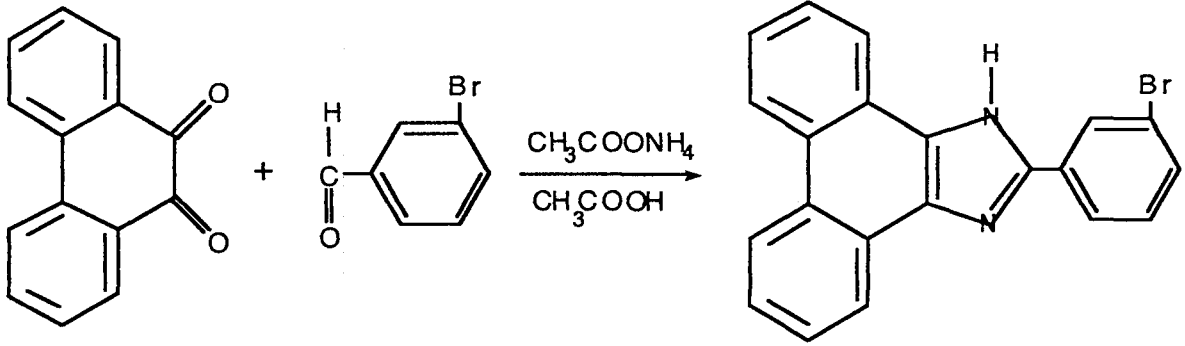
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol. 2-Bromo benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda altı saat otuz dakika reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi : 230-232 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

2-Bromo benzaldehid	:2,7754 g. ; 1,734 ml. ; 0,015 mol. ; d=1,6 m.wt=185,02
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 72

4.1.22. 2-(3-Bromo fenil) fenantroimidazol



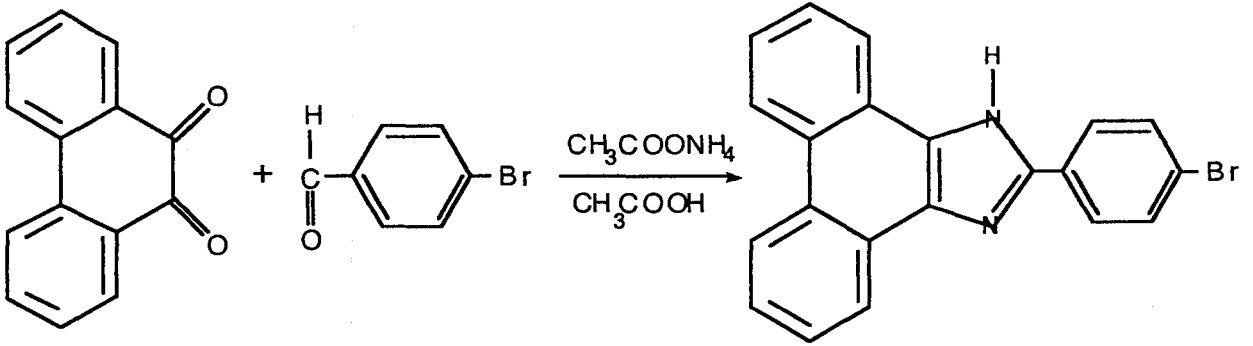
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol. 3-Bromo benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda beş saat reflaks edildi. Reaksiyona başladıktan yirmi dakika sonra çökme meydana geldi. Bunu çözmek için 25 ml. daha glasiyel asetik asit azar azar ilave edildi. Reaksiyonun devamı sağlandı. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi : 214 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

m-Bromo benzaldehid	:2,7753 g. ; 1,7565 ml. ; 0,015 mol. ; d=1,5 m.wt=185,02
9,10-Fenantrokinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 75

4.1.23. 2-(4-Bromo fenil) fenantroimidazol



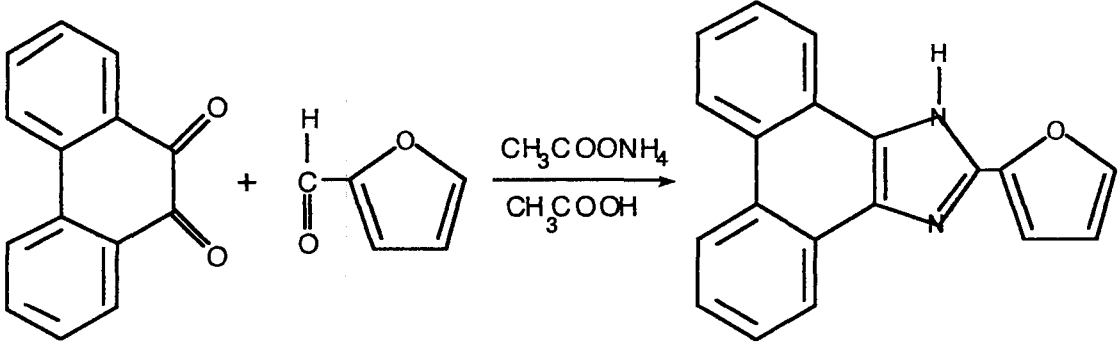
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol. 4-Bromo benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda oniki saat reflaks edildi. Reaksiyona başladıktan onbeş dakika sonra çökme meydana geldi. Bunu çözmek için, 25 ml. daha glasiyel asetik asit azar azar ilave edildi. Reaksiyonun devamı sağlandı. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi : 270 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

4-Bromo benzaldehid	:2,7753 g. ; 0,015 mol. ; m.wt= 185,02
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol.; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 78

4.1.24. 2-(2-Furil) fenantroimidazol



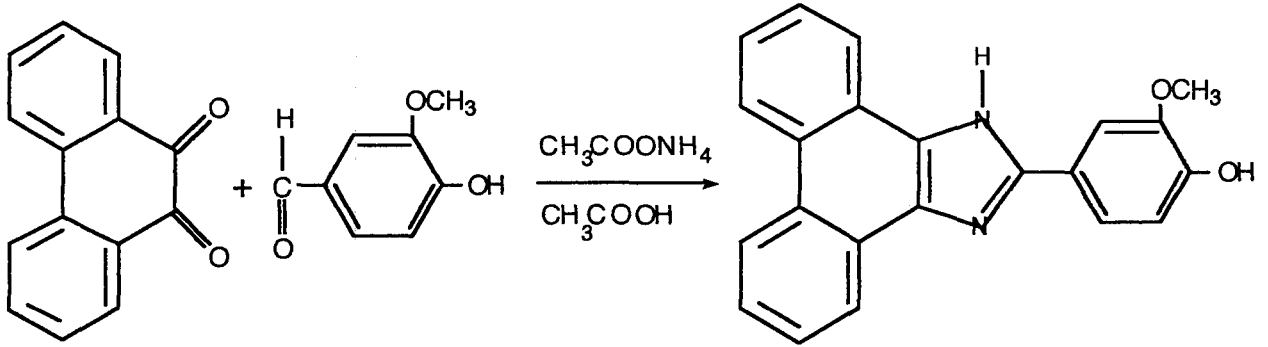
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. Furfurol, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda onbir saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi (3).

Deneyisel erime derecesi : 281 °C

Literatür erime derecesi : 279,5-280,5 °C

Furfurol	:1,15308 g. ; 0,012 mol. ; m.wt= 96,09
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 43.3

4.1.25. 2-(4-Hidroksi-3-metoksi fenil) fenantroimidazol



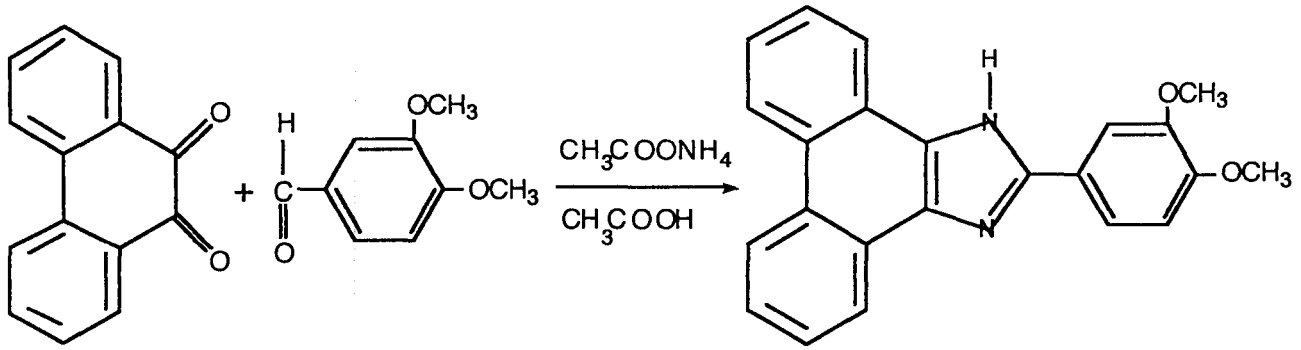
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol. 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda üç saat otuz dakika reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneyssel erime derecesi : 183-185 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

4-Hidroksi-3-metoksi benzaldehid	:2,2821 g. ; 0,015 mol. ; m.wt= 152,14
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 30

4.1.26. 2-(3,4-Dimetoksi fenil) fenantroimidazol



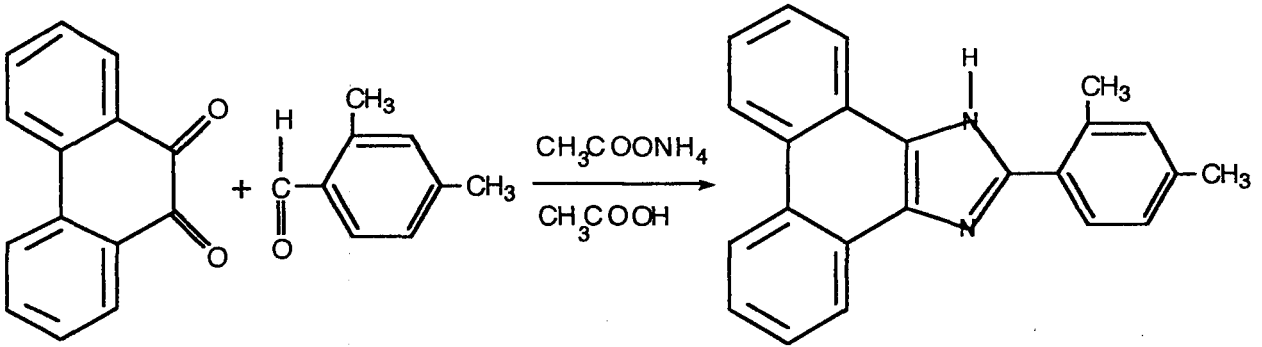
0,01 mol. fenantrenkinon, 0,2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 3,4-Dimetoksi benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda beş saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneyisel erime derecesi : 150-153 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

3,4-Dimetoksi benzaldehid	:1,994 g. ; 0,012 mol. ; m.wt= 166,17
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 39

4.1.27. 2-(2,4-Dimetil fenil) fenantroimidazol



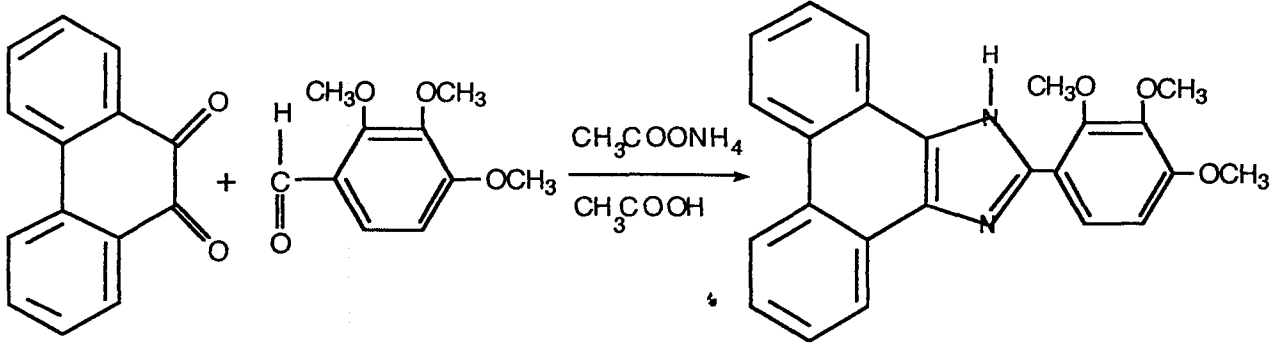
0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,015 mol. 2,4-Dimetil benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda yirmi saat reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötralize edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi : 284 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

2,4-Dimetil benzaldehid	:2,7753 g. ; 1,7565 ml. ; 0.015 mol. ; d=1,58 m.wt=185,02
9,10-Fenantrenkinon	:2,082 g. ; 0,01 mol. ; m.wt= 208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 48.43

4.1.28. 2-(2,3,4-Trimetoksi fenil) fenantroimidazol



0.01 mol. fenantrenkinon, 0.2013 mol. amonyum asetat, 0,012 mol. 2,3,4-Trimetoksi benzaldehid, 55 ml. glasiyel asetik asit içerisinde, magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda iki saat otuz dakika reflaks edildi. Sürenin sonunda balon içeriği soğutuldu, 150 ml. buzlu distile suya döküldü ve amonyum hidroksit ile nötrale edilerek çöktürüldü. Çökelti toplandı, distile su ile yıkandı, kurutuldu. Etanol içerisinde aktif kömürden geçirilerek kristallendirildi.

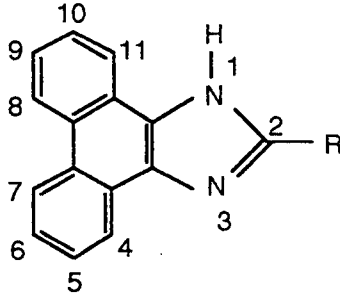
Deneysel erime derecesi : 213 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde kayıtlı değildir.

2,3,4-Trimetoksi benzaldehid	:2,352 g. ; 0,012 mol. ; m.wt=196
9,10-Fenantrenkinon	:2,0822 g. ; 0,01 mol. ; m.wt=208,22
Amonyum asetat	:15.5 g. ; 0.2013 mol. ; m.wt= 77.08
Asetik asit	:55 ml.
Kristallendirme solvanı	:Etanol
Verim	:% 39.5

4.2. 2-Süstitüe-1H-Fenantro[9,10-d]imidazol Türevlerinin Analizleri

4.2.1. IR ve NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi



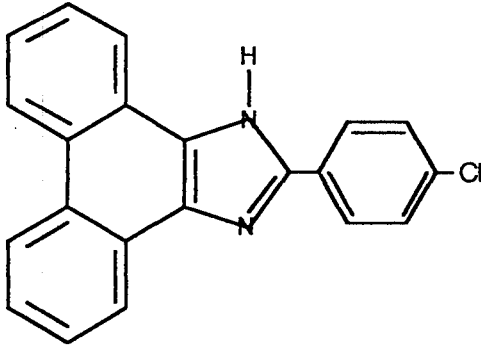
Genel Formül

Araştırma kapsamında sentezlenen orjinal bileşiklerin aynı homolog seri içerisinde bulunmaları nedeni ile IR ve NMR verileri aşağıda toplu olarak değerlendirilmiş ve 17 nolu bileşik örnek olarak verilmiştir.

3500 - 3220 cm^{-1}	(N-H gerilme bandı)
3100 - 3000 cm^{-1}	(Aromatik C-H gerilme bandı)
1640 - 1420 cm^{-1}	(Aromatik C=C ve C=N gerilme bandları)
1320 - 1220 cm^{-1}	(Aromatik C-N gerilme bandları)
880 - 720 cm^{-1}	(Aromatik düzlem dışı deformasyon bandları)

2.60 - 2.75 δ ppm	(Ar-CH ₃ protonları, s)
3.40 - 3.60 δ ppm	(Ar-OCH ₃ protonları, s)
7.40 - 8.85 δ ppm	(fenil protonları, m)
13.40 - 13.50 δ ppm	(N—H protonları, yaygın s)
13.60 δ ppm	(- OH protonları, yaygın double s)

Örnek : Bileşik No 17



2-(4-Kloro fenil) fenantroimidazol

IR (KBr) Spektrum Verileri (cm^{-1}) :

3500 - 3220 cm^{-1}	(N-H gerilme bandı)
3100 - 3000 cm^{-1}	(Aromatik C-H gerilme bandı)
1620 - 1500 cm^{-1}	(Aromatik C=C ve C=N gerilme bandları)
1240 - 1220 cm^{-1}	(Aromatik C-N gerilme bandları)
1100 - 1080 cm^{-1}	(Aromatik klorürün gerilme bandı)
840 - 720 cm^{-1}	(Aromatik C-H düzlem dışı deformasyon bandları).

NMR Spektrum Verileri (δ ppm) :

7.50 - 8.85 δ ppm	(12 H , m)
13.50 δ ppm	(1 H, yaygın s)

4.2.2. Literatürde kayıtlı olmayan bileşiklerin elementel analiz sonuçları

ELEMENTEL ANALİZ SONUÇLARI

Madde No	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı	Hesaplanan			Bulunan		
			C	H	N	C	H	N
8	$C_{22}N_2H_{16}O$	324.39	81.46	4.97	8.63	81.38	5.08	8.71
16	$C_{21}N_2H_{13}Cl$	328.80	76.71	3.98	8.51	76.63	3.88	8.60
17	$C_{21}N_2H_{13}Cl$	328.80	76.71	3.98	8.51	76.77	3.92	8.47
18	$C_{22}N_2H_{16}$	308.39	85.68	5.22	9.08	85.61	5.29	9.13
19	$C_{22}N_2H_{16}$	308.39	85.68	5.22	9.08	85.63	5.30	9.05
20	$C_{22}N_2H_{16}$	308.39	85.68	5.22	9.08	85.57	5.15	9.16
21	$C_{21}N_2H_{13}Br$	373.26	67.57	3.51	7.50	67.65	3.59	7.43
22	$C_{21}N_2H_{13}Br$	373.26	67.57	3.51	7.50	67.61	3.47	7.45
23	$C_{21}N_2H_{13}Br$	373.26	67.57	3.51	7.50	67.68	3.55	7.58
25	$C_{22}N_2H_{16}O_2$	340.39	77.63	4.73	8.22	77.70	4.80	8.17
26	$C_{23}N_2H_{18}O_2$	354.41	77.94	5.11	7.90	77.99	5.18	7.83
27	$C_{23}N_2H_{18}$	322.41	85.68	5.62	8.68	85.60	5.71	8.75
28	$C_{24}N_2H_{20}O_3$	384.44	74.98	5.24	7.28	75.05	5.30	7.22

4.3. İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi ile Çalışmalar

4.3.1. R_f Değerinin Saptanması

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

4.3.2. R_M Değerinin Saptanması

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

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

R_M değeri, bileşiğin absorblanabilirliğinin ölçüsü durumundadır. Bileşiğin etki yerine bağlanması bir absorpsiyon olayına dayandığından bu parametre yapı-etki ilişkilerinde kullanım alanı bulmuştur (50).

Deneyin Yapılışı

Bu çalışma kapsamındaki bazı 2-süstitüe fenantroimidazol türevi bileşikler, çok sayıda solvan sistemleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda ortalama R_f değerlerine ulaşıldı. Deneylerde kullanılan plaklar 20x20 cm boyutlarında olup kalınlıkları 0.25 mm'dir. Adsorban olarak Kieselgel 60 G ve Kieselgel 60 GF₂₅₄ kullanıldı ve bu plaklar 110 °C'de bir

saat etüvde aktive edildi. Aktive edilen plaklar Kloroform : Metanol (98:2), Kloroform : Metanol (98.5:1.5), Kloroform : Metanol (99:1) , Kloroform : Metanol (99.5:0.5) , Kloroform : Metanol (99.75:0.25) solvan sistemlerinde boş olarak doyurulup tekrar kurutuldu (51). Madde çözeltileri alkolde hazırlanıp plaklara 0.01 ml. civarında uygulandı. Developman işlemi en iyi neticelerin alınabilmesi amacı ile birçok kez tekrarlandı. Buradan R_f değerlerine, matematiksel işlem sonucu da R_M değerlerine ulaşıldı. R_M değerlerinin kullanılma nedeni, negatif veya birden büyük sayıların elde edilebilmesidir. Elde edilen R_M değerleri tabloda verilmiştir.

Bileşik No	R _{f1}	R _{f2}	R _{f3}	R _{f4}	R _{f5}	ORT R _f	ORT R _M
1	0.2471	0.4419	0.5294	0.4176	0.3647	0.4001	0.1759
2	0.0882	0.2155	0.3000	0.1893	0.1775	0.1941	0.6183
3	0.0588	0.0884	0.1118	0.0706	0.0710	0.0801	1.0601
4	0.4353	0.5304	0.5941	0.5444	0.5385	0.5285	-0.0496
5	0.1294	0.1823	0.2706	0.1429	0.2012	0.1853	0.6431
6	0.0592	0.1049	0.1471	0.0888	0.0888	0.0800	1.0607
7	0.4588	0.6298	0.6706	0.5988	0.6272	0.5970	-01707
8	0.4972	0.5529	0.2765	0.4176	0.4192	0.4327	0.1176
9	0.2308	0.0409	0.5118	0.4048	0.3471	0.3071	0.3534
10	0.2485	0.3812	0.4647	0.3869	0.3609	0.2973	0.3736
11	0.2544	0.4419	0.5357	0.4583	0.4176	0.4216	0.1373
12	0.2426	0.4365	0.5089	0.4464	0.4260	0.4121	0.1543
13	0.2367	0.3481	0.4142	0.3750	0.3432	0.3434	0.2815
14	0.2559	0.4111	0.5179	0.4551	0.4379	0.4156	0.1480
15	0.4762	0.5556	0.6369	0.5893	0.6235	0.5763	-0.1336
16	0.5649	0.6059	0.4235	0.5059	0.4910	0.5182	-0.0316
17	0.5763	0.6000	0.4118	0.5000	0.4850	0.5146	-0.0254
18	0.5706	0.5882	0.4000	0.4882	0.4671	0.5028	-0.0049
19	0.5819	0.5882	0.4059	0.4941	0.4611	0.5062	-0.0108
20	0.5932	0.5824	0.3941	0.4706	0.4671	0.5015	-0.0026
21	0.6497	0.6235	0.4824	0.5706	0.5389	0.5730	-0.1277
22	0.6215	0.6000	0.4353	0.5000	0.4970	0.5308	-0.0536
23	0.6215	0.5941	0.4588	0.5235	0.5089	0.5414	-0.0721
24	0.2294	0.3833	0.4524	0.3713	0.3882	0.2884	0.3922
25	0.2259	0.2529	0.1647	0.1176	0.1617	0.1846	0.6451
26	0.4689	0.5235	0.2588	0.2706	0.3713	0.3786	0.2152
27	0.6271	0.6294	0.5059	0.5294	0.5209	0.5625	-0.1092
28	0.6667	0.6765	0.5176	0.5176	0.4790	0.5715	-0.1251

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu tez kapsamında yirmisekiz adet 2-sübstitüe-1H-fenantro[9,10-d]imidazol bileşiğinin sentezi yapılmıştır. Sentezlerde, ana başlangıç maddesi olarak 9,10-fenantrenkinon alınmış ve bazı sübstitüe ve nonsübstitüe aldehid türevleri ile amonyum asetat varlığında glasiyel asetik asit içerisinde reaksiyona sokulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerden orijinal olanların yapıları spektrometrik, spektrofotometrik ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Literatüre kayıtlı olan türevlerin ise saptanan erime noktaları, literatür erime noktaları ile karşılaştırılarak saflıklarına karar verilmiştir.

Bu araştırmanın devamı olarak yapılacak yapı-etki çalışmalarına baz oluşturmak üzere tüm bileşiklerin bazı sterik, hidrofobik ve elektronik parametreleri tayin edilmiştir.

Sterik parametreler olarak, molekül ağırlığı, moleküler refraksiyon, moleküler hacim, moleküler konnektivite indeksi; Hidrofobik parametreler olarak, partiyon katsayısı, parakor, hidrofobik sübstitüent katsayısı; Elektronik parametre olarak, elektronik sübstitüent katsayısı değerleri saptanmıştır.

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

Toksikolojik ve farmakolojik çalışmalarda, seriden seçilen beş adet bileşiğin LD_{50} değerleri saptanarak bu türevlerin analjezik etkileri Tail-Clip metodu ile araştırılmıştır. Test bileşikleri seçilirken, molekül yapıları, yağda ve sudaki çözünürlükleri ile sübstitüentlerin konumları göz önüne alınmıştır. Test edilen maddeler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1 ve 17 nolu türevlerin, kuvvetli olmamakla beraber analjezik etki içerdikleri gözlenmiştir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. A.H.COOK and D.G.JONES

Triazine and glyoxaline series.
J. Chem. Soc. 278-82 (1941).
Ref: C.A. : 35, 58977,8 (1941).

2. G.M.JAFFE and A.R.DAY

Reactions of phenanthraquinone and retenequinone with amines under pressure.
J. Org. Chem. 8, 43-51 (1943).
Ref: C.A. : 37, 23684 (1943).

3. E.A.STECK and A.R.DAY

Reactions of phenanthraquinone and retenequinone with aldehydes and ammonium acetate in acetic acid solutions.
J. Am. Chem. Soc.65, 452-6 (1943).
Ref: C.A. : 37, 23689 (1943).

4. G.MC COY and A.R.DAY

Reaction of o-quinones and o-quinonimines with primary amines.
J. Am. Chem. Soc.65, 1956-9 (1943).
Ref : C.A. : 38, 997 (1944).

5. E.A.STECK and A.R.DAY

Reaction of phenanthraquinone with aromatic aldehydes and ammonia in alkaline media.
J. Am. Chem. Soc.68, 771-2 (1946).
Ref : C.A. : 40, 405658 (1946).

6. R.EPSZTEIN

Structure and absorption of nitrogen compounds derived from phenanthrene. I. Phenanthrenequinone oximes, aminophenanthrenes and derivatives.

Mem. services chim. etat (Paris) 36, 235-55 (1951).

Ref : C.A. : 48, 8205 a,d (1954).

7. R.MEIER, W.SCHULER and R.KRUEGER

Pharmacological significance of the action of cytotoxic substances on cell metabolism.

Naunyn -Schmiedebergs Arch. exptl. Pathol. Pharmakol. 224, 206-23 (1955).

Ref : C.A. : 49, 6468f (1955).

8. C.M.SELWITZ and A.I.KOSAK

The synthesis of imidazoles and oxazoles from α -diketone monoximes.

J. Am. Chem. Soc. 77, 5370-3 (1955).

Ref : C.A. : 50, 8606d (1956).

9. O.A.OSIPOV, A.M.SIMONOV, V.I.MINKIN and A.D.GARNOVSKII

Dipole moments of imidazole and its derivatives.

Zh. Fiz. Khim. 36, 1466-71 (1962). ; cf. C.A. 57, 1677i.

Ref : C.A. : 57,13262b (1962).

10. K.TADA, H.YOKOKAWA, K.SHIMAZU, N.TANAKA and M.HATA

Reaction of phenanthrenequinone with amines. II. Reaction of phenanthrenequinone with benzylamine.

Kyoritsu Yakka Daigaku Kenkyo Nempo. 8-9, 40-4(1964); cf. ibid. 6-7, 73-6 (1962).

Ref : C.A. : 61,13297d (1964).

11. COOPER, J.L.; WASSERMAN, HARRY H.

Photolysis of 4,5-diphenyloxazoles, -thiazoles, and -imidazoles. Formation of phenanthro [9,10-d] heterocyclic systems. Chem. Commun. 1969,(5), 200-1 (Eng).
Ref : C.A. 70, 87677t (1969).

12. COOPER, J. LA MONTE; LIPSKY, SEYMOUR R.; MC MURRAY, WALTER J.

Mass spectra of some phenanthro [9,10-d] heterocycles. Org. Mass Spectrom. 1970, 3 (11), 1355-7 (Eng).
Ref : C.A. : 74, 31320m (1971).

13. POZHARSKII, F.T.; OLENIKOVA, L. YA.; PUPKOVA, L.G.

Syntheses and reactions of 2-(2-furyl)- and 2-[b-(2-furyl)vinyl]phenanthro [9,10] imidazoles. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1971, 7(8), 1014-16 (Russ).
Ref : C.A. : 76,153672q (1972).

14. SAKAINO, YASUKO

Complexes of substituted imidazoles with chloranil. Nippon Kagaku Zasshi 1971, 92(4), 365-70 (Japan).
Ref : C.A. : 77, 5406m (1972).

15. HENNESSY, J.; TESTA, A.C.

Photochemistry of phenylimidazoles. J. Phys. Chem. 1972, 76(23), 3362-5 (Eng). Ref : C.A. : 78, 10108r (1973).

16. VOLKAMER, K.; KIESELE, H.; ZIMMERMANN, H.

Cyclization of lophine to 2-phenyl-1H-phenanthro-[9,10-d]-imidazole by reaction with alkali metal. Radical dianion of aryl-substituted phenanthro-imidazole. Tetrahedron 1972, 28(22), 5667-70 (Ger).
Ref : C.A. : 78, 71039r (1973).

17. SAKAINO, Y.; KAKISAWA, H.; ARITA, K.; KOUNO, M.; MORISHIMA, H.

Oxidation products of 2-arylphenanthro[9,10-d]imidazoles. II. Structure and photochromism of oxidation products of 2-(4-methoxyphenyl) phenanthro-[9,10-d]-imidazole.

Tetrahedron 1973, 29(9), 1185-91 (Eng).

Ref : C.A. : 79, 92101r (1973).

18. LANTOS, IVAN.

Reaction of phenanthrenequinone with ammonium acetate.

J. Org. Chem. 1975, 40(11), 1641-2 (Eng).

Ref : C.A. : 83, 193170a (1975).

19. SAKAINO, Y.; KAKISAWA, H.; KUSUMI, T.

Synthesis of new photochromic compounds from the dimer of aryl phenanthroimidazoles.

J. Heterocycl. Chem. 1975, 12(5), 953-6 (Eng).

Ref : C.A. : 84, 30966w (1976).

20. SAKAINO, Y.; KAKISAWA, H.; KUSUMI, T.

Structure of the chromotropic dimers produced from 2-arylphenanthro [9,10-d] imidazoles.

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1975, (22), 2361-4 (Eng).

Ref : C.A. : 84, 59306s (1976).

21. PILLAI, V.N.R. ; PURUSHOTHAMAN, E.

Photochemical and thermal synthesis of phenanthro [9,10-d] imidazoles.

Curr. Sci. 1978, 47(17), 627-9 (Eng).

Ref : C.A. : 89, 197412c (1978).

22. LLOYD, J. B. F.

Phenanthrimidazoles as fluorescent derivatives in the analysis of fatty acids by high-performance liquid chromatography.

J.Chromatogr. 1980, 189(3), 359-73 (Eng).

Ref : C.A. : 93, 18606g (1980).

23. TAKACH, P.; TESTA, A.C.

Flash photolysis study of triphenylimidazole.

J.Photochem. 1987, 37(2), 347-54 (Eng).

Ref : C.A. : 107, 86964e (1987).

24. TESTA, A.C.

Observation of an inefficient photocyclization with a holographic method.

Spectrochim. Acta, Part A 1990,46A (9), 1391-3 (Eng).

Ref : C.A. :113, 201176n (1990).

25. MORITA, H.; MINAGAWA, S.

Photochemical behavior of hexaaryl biimidazole in solid polymer matrixes.

J. Photopolym. Sci. Technol. 1992, 5(3), 551-6 (Eng).

Ref : C.A. : 118, 254246v (1993).

26. NOYANALPAN, N.

Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı, A.Ü. Basımevi, Ankara (1978).

27. MURRAY, W.J., HALL, L.H., KIER, L.B.

Molecular Connectivity III: Relationship to Partition Coefficients.

J.Pharm.Sci. 64, 1978-81 (1975).

28. HANSCH, C., LEO, A.

Substituent Constants for Correlation Analysis Chemistry and Biology
Hydrophobic Parametres. John Wiley & Sons. New York February 13-
37 (1979).

29. HANSCH, C., LEO, A., UNGER, S.H., KIM, K.H., NIKAITANI, D.,
LIEN, E.J.

Aromatic Substituent Constant for Structure Activity Correlations.
J. Med. Chem. 16, 1207-26 (1973).

30. HANSCH, C., DUNN, W.J.

Linear Relationships Between Liphophylic Character and Biological
Activity of Drugs
J. Pharm. Sci. 61, 1 (1972).

31. LEO, A., JOW, P.Y.C., SILIPO, C., HANSCH, C.

Calculation of Hydrophobic Constant(log P) from and f Constants.
J. Med. Chem. 18, 865-8 (1975).

32. HANSCH, C., LIEN, E.J., HELMER, F.

Arch. Biochem. Biophys. 128, 319. (1968).

33. LEO, A., HANSCH, C., CHURCH, C.

J. Med. Chem. 12, 766 (1969).

34. REKKER, R.F., DE KORK, H.M.

The Hydrophobic Fragmental Constant, An Extension to a 1000 Data
Point Set.

Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 14, No:6, pp 479-488 (1979).

35. SUGDEN, S.
J. Chem. Soc. 125, 1177 (1924).
36. VOGEL, A.I.
J. Chem. Soc. 133 (1946).
37. VOGEL, A.I.
J. Chem. Soc. 1833 (1948).
38. BERKEM, A.R., BAYKUT, S.
Fizikokimya Kitabı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, Sayı:2735.
39. RANDIC, M.
On Characterization of Molecular Branching.
J.Am.Chem.Soc.97, 6609-6615 (1975).
40. KIER, L.B., HALL, L.H.
Derivation and significance of Valence Molecular Connectivity.
J.Pharm.Sci.70, 583-589 (1981).
41. KIER, L.B., HALL, L.H.
Molecular Connectivity Study of Muscarinic Receptor Affinity of
Acetylcholine Antagonists.
J.Pharm.Sci. 67, 1408-1412 (1978).
42. HALL, L.H., KIER, L.B.
Molecular Connectivity and Substructure Analysis.
J.Pharm.Sci. 67, 1743-1747 (1978).

43. HALL, L.H., KIER, L.B.

Molecular Connectivity VII: Specific Treatment of Heteroatoms.
J.Pharm.Sci. 65, 1806-1809 (1976).
44. LORKE D.

Arch. Toxicol., 54, 275-287 (1983).
45. LENK W.

Z. Phytother., 10, 49-51 (1989).
46. BAXTER, K.G.

Transcutaneous nerve stimulation
J. Kansas Med. Soc. 84, 18-26, (1983).
47. JESSEL, T.M.

Opiate inhibition of substance P release from the rat trigeminal nucleus,
invitro
J. Physiol. 270, 50-57P, (1977).
48. D'AMOUR, F.E., SMITH, D.L.

A method for determining loss of pain sensation.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 72 : 74-79, (1941).
49. KUNIHARA, M., OHYAMA, M., NAKANO, M.

Central monoaminergic mechanisms in mice and analgesic activity of
spiradoline mesylate, a selective kappa-opioid receptor agonist.
Eur. J. Pharmacol, 214 : 111-118, (1992).
50. BOYCE, C.B.C. , MILBORROW, R.V.
Nature, 208, 537 (1965).

51. KLEIR, H.R. and MADER, W.J.
J.Pharm.Sci. 60, 448 (1971).