

***BAZI İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ,  
YAPI AYDINLATMALARI,  
FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN TAYİNLERİ VE  
ANALJEZİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI  
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR***

Uzm. Ecz. Asiye MERİÇ /

Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda  
***DOKTORA TEZİ***  
olarak hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ

Aralık 1997

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Asiye MERİÇ'in DOKTORA tezi olarak hazırladığı *BAZI İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ, YAPI AYDINLATMALARI, FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN TAYİNLERİ VE ANALJEZİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR* başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

...../...../.....

Üye: Prof. Dr. İsmail Nispetoğlu

Üye: Prof. Dr. Mustafa Kemal

Üye: Prof. Dr. İlhan Kızıldağ

---

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

---

## ÖZET

Bu araştırmada, analjezik etkiye yönelik çalışmalar yapmak üzere elliü adet 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol bileşiği sentezlenmiş ve bunlardan moleküler özelliklerine göre seçilen bazı türevler üzerinde deneyler yapılmıştır. İlaç olarak kullanılacak bileşiklerin kanserojen etkiyi içermemesi aranılan bir özelliktir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, mutajenite testleri ilk safhayı oluşturmaktadır. Tez kapsamında, benzer grupları içermeyen bileşiklerden seçilen bir seri üzerinde, mutajenite tayinine yönelik çalışmalar yapılmış ve seçilen türevlerden tümünün mutajenite göstermediği saptanmıştır. Analjezik etkiye yönelik çalışmalarda ise (Tail-Clip Yöntemi), seçilen türevlerden iki tanesinin morfine yakın etki içerdikleri gözlenmiştir.

Sentez edilen bileşiklerden, beşi literatüre kayıtlı, kırksekizi orijinaldir. Literatüre kayıtlı olan beş türevden dördü, literatüre göre farklı bir yöntemle; metalik sodyum/EtOH yerine NaH/THF kullanılarak sentez edilmişlerdir. Sentezlerde, bazı aldehid ve süstitüe aldehid türevlerinden benzoin kondensasyonu ile benzoin türevlerine, bu bileşiklerin oksitlenmesi ile de benzil türevlerine geçilmiştir. Elde edilen benzil türevleri; bazı süstitüe ve nonsüstitüe aldehid türevleri ile, amonyum asetat varlığında reaksiyona tabi tutularak, 2,4,5-trisüstitüe imidazol yapısı elde edilmiştir. Safılaştırılan trisüstitüe imidazol bileşiği; THF içerisinde ve NaH varlığında, alkil halojenürlerle etkileştirilerek 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol bileşiklerine geçilmiştir. Bu son kademedede NaH/THF yerine, NaNH<sub>2</sub>/THF veya metalik sodyum/EtOH kullanılarak yapılan çalışmalardan ise, istenilen sonuçlar alınamamıştır.

Kristalizasyon ve rekristalizasyon ile saf olarak elde edilen orijinal bileşiklerin yapıları, spektrometrik ve spektrofotometrik yöntemler ve ayrıca elementel analiz çalışmaları ile aydınlatılmış, literatüre kayıtlı olanlar ise literatürdeki erime dereceleri ile kıyaslanmıştır.

Bu araştırmanın devamı olarak yapılacak yapı-etki çalışmalarına baz oluşturması amacıyla, bileşiklerin bazı sterik (molekül ağırlığı, moleküler refraksiyon, moleküler hacim, moleküler konnektivite indeksi), hidrofobik (partisyon katsayısı, parakor, hidrofobik süstitüent katsayısı) ve elektronik (elektronik süstitüent katsayısı) parametreleri tayin edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Benzoin kondensasyonu, imidazol, trisüstitüe imidazol, tetrasüstitüe imidazol, Mutajenite testi, Analjezik etki (Tail-Clip) testi.

## SUMMARY

In this research, fiftythree 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazole derivatives were synthesized for their analgesic activity and some tests were performed on the compounds selected according to their molecular characteristics. Compounds to be used as drugs should contain no cancerogenic effect. Mutagenicity tests comprise the first step in the studies for this purpose. In this thesis, mutagenicity determination tests were done on the selected compounds which did not consist of similar functional groups and it was observed that none of the selected derivatives showed mutagenicity. In the analgesic activity studies (Tail-Clip method), it was observed that two of the selected derivatives were of similar activity as morphine.

Fourtyeight of the synthesized compounds were original and five of them were reported in the literature. Four of the five reported compounds were synthesized using a different method with NaH/THF instead of metallic sodium/EtOH. Benzoin derivatives were obtained by benzoin-condensation of some aldehyde and substituted aldehyde derivatives. Those derivatives were further oxidized to obtain benzil derivatives. 2,4,5-trisubstituted imidazole structure was obtained by reaction of benzil derivatives with some substituted or nonsubstituted aldehyde derivatives in the presence of ammonium acetate. 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazole compounds were obtained by the reaction with purified trisubstituted imidazole derivatives with alkyl halides in THF with the presence of NaH. At this last step of the reaction procedure,  $\text{NaNH}_2/\text{THF}$  or metallic sodium/EtOH were used instead of NaH/THF but no satisfactory results could be achieved.

Structures elucidations of original compounds which were purified by crystallization or recrystallization were performed by using spectrometric, spectrophotometric methods and elemental analyses. Melting points of the reported compounds were compared with melting point values in literature.

Some steric (molecular weight, molecular refraction, molecular volume, molecular connectivity index), hydrophobic (partition coefficient, parachor, hydrophobic substituent constant) and electronic (electronic substituent constant) parameters of compounds were determined for the SAR studies which will be done in the future.

**Key words:** Benzoin-condensation, imidazole, trisubstituted imidazole, tetrasubstituted imidazole, mutagenicity test, analgesic activity test (Tail-Clip method).

## TEŞEKKÜR

Tez konumun seçiminde ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde en büyük payı olan danışmanım Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ'a,

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

Yapıcı eleştirileri ve önerileri ile çalışmalarımı yönlendiren Eczacılık Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma,

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

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

Bileşiklerin mutajenite testlerini büyük bir özveri ile gerçekleştiren Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Ayşe MERCANGÖZ'e ve Arş. Gör. Ferhan AYDOĞDU'ya,

Maddi ve manevi destekleri ile yanımda olan aileme,

Tezimin hazırlanmasında diğer emeği geçen ve katkısı bulunanlara,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	i
SUMMARY.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
TERMINOLOJİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler.....	40
3.1.1. Kimyasal Maddeler.....	40
3.1.2. Aletler.....	42
3.2. Yöntemler.....	43
3.2.1. Trisübstitüe imidazol türevlerinin genel sentez yöntemi.....	43
3.2.2. Alkilasyon çalışmalarına yönelik genel sentez yöntemleri.....	43
3.2.2.1. Genel Sentez Yöntemi.....	44
3.2.2.2. Reaksiyon Mekanizması.....	44
3.2.3. Fizikokimyasal Parametreler.....	49
3.2.3.1. Hidrofobik Parametreler.....	49
3.2.3.1.1. Partisyon Katsayısı.....	49
3.2.3.1.2. Parakor (Par).....	52
3.2.3.1.3. Hidrofobik Sübstitüent Katsayısı ( $\pi$ ).....	54
3.2.3.2. Sterik Parametreler.....	56
3.2.3.2.1. Molekül Ağırlığı (MW).....	56
3.2.3.2.2. Moleküler Refraksiyon (Molar Kırılma, MR).....	56
3.2.3.2.3. Moleküler Hacim (Mv).....	59
3.2.3.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI).....	60
3.2.3.3. Elektronik Parametre.....	63

3.2.3.3.1.	Elektronik Sübstitüent Katsayısı ( $\sigma$ ).....	63
3.2.4.	Toksikolojik ve Farmakolojik Çalışmalar.....	67
3.2.4.1.	Akut Letal Toksisite (LD <sub>50</sub> ) Testi.....	67
3.2.4.2.	Analjezik Etki Testi.....	67
3.2.4.2.1.	Farelerde Kuyruk Kıstırma [Kuyruk-Kıskaç (The Tail-Clip) Yöntemi].....	67
3.2.4.3.	Mutajenite Testi.....	70
3.2.4.3.1.	Bileşiklerin mutajenik etkilerinin tayinine yönelik çalışmalar.....	73
3.2.4.3.2.	Mutajenite Testinin Uygulanışı.....	76
3.2.4.3.2.1.	Kullanılan Materyal.....	76
3.2.4.3.2.1.1.	Bakteriler.....	76
3.2.4.3.2.1.2.	Ortamlar.....	76
3.2.4.3.2.2.	Testin Uygulanması.....	77
3.2.4.3.2.3.	Sonuç.....	77
4.	DENEYSSEL KISIM.....	81
4.1.	Açiloin Türevlerinin Sentezi.....	81
4.1.1.	Benzoin Sentezi.....	81
4.1.2.	Anisoin Sentezi.....	82
4.1.3.	Furoin Sentezi.....	84
4.1.4.	p-Toluoin sentezi.....	85
4.2.	Açil Türevlerinin Sentezi.....	86
4.2.1.	Benzil Sentezi.....	86
4.2.2.	Anisil Sentezi.....	87
4.2.3.	Furil Sentezi.....	89
4.2.4.	p-Tolil Sentezi.....	91
4.3.	2,4,5-Trisüstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Sentezi.....	92
4.4.	1,2,4,5-Tetrasüstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Sentezi.....	92
4.4.1.	1-Etil-4,5-difenil-1H-imidazol.....	92
4.4.2.	1-Etil-2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol.....	94
4.4.3.	1-Etil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol.....	96
4.4.4.	1-Etil-2-(o-hidroksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	101

4.4.5.	1-Etil-2-(m-hidroksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	105
4.4.6.	1-Etil-2-(p-hidroksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	107
4.4.7.	1-Etil-2-(o-metoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	112
4.4.8.	1-Etil-2-(m-metoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	116
4.4.9.	1-Etil-2-(p-metoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	119
4.4.10.	1-Etil-2-(o-nitro fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	122
4.4.11.	1-Etil-2-(m-nitro fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	125
4.4.12.	1-Etil-2-(p-nitro fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	128
4.4.13.	1-Etil-2-(p-dimetilamino)fenil-4,5-difenil-1H-imidazol.....	130
4.4.14.	1-Etil-2-(3,4-metilendioksi)fenil-4,5-difenil-1H-imidazol.....	132
4.4.15.	1-Etil-2-(o-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	136
4.4.16.	1-Etil-2-(m-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	138
4.4.17.	1-Etil-2-(p-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	144
4.4.18.	1-Etil-2-(o-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	146
4.4.19.	1-Etil-2-(m-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	148
4.4.20.	1-Etil-2-(p-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	153
4.4.21.	1-Etil-2-(o-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	155
4.4.22.	1-Etil-2-(m-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	157
4.4.23.	1-Etil-2-(p-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	160
4.4.24.	1-Etil-2-(2-furil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	163
4.4.25.	1-Etil-2-(p-hidroksi-m-metoksi)fenil-4,5-difenil-1H-imidazol.....	166
4.4.26.	1-Etil-2-(m,p-dimetoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	168
4.4.27.	1-Etil-2-(o,p-dimetilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	170
4.4.28.	1-Etil-2-(o,m,p-trimetoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol.....	175
4.4.29.	1-Etil-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	178
4.4.30.	1-Etil-2-metil-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	180
4.4.31.	1-Etil-2-fenil-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	182
4.4.32.	1-Etil-2-(p-hidroksi fenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	184
4.4.33.	1-Etil-2-(p-metoksi fenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	186
4.4.34.	1-Etil-2-(p-nitrofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	188
4.4.35.	1-Etil-2-(p-dimetilamino fenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	191
4.4.36.	1-Etil-2-(o-klorofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	193



4.4.37. 1-Etil-2-(m-klorofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	196
4.4.38. 1-Etil-2-(p-klorofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	199
4.4.39. 1-Etil-2,4,5-tri-(p-tolil)-1H-imidazol.....	202
4.4.40. 1-Etil-2-(o-bromofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	206
4.4.41. 1-Etil-2-(m-bromofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	211
4.4.42. 1-Etil-2-(p-bromofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	214
4.4.43. 1-Etil-2-furil-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	217
4.4.44. 1-Etil-2-(p-hidroksi, m-metoksi fenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	219
4.4.45. 1-Etil-2-(m,p-dimetoksifenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol.....	221
4.4.46. 1-Etil-4,5-dianisil-1H-imidazol.....	223
4.4.47. 1-Etil-2-fenil-4,5-dianisil-1H-imidazol.....	226
4.4.48. 1-Etil-2,4,5-trianisil-1H-imidazol.....	232
4.4.49. 1-Etil-2-(p-bromofenil)-4,5-dianisil-1H-imidazol.....	237
4.4.50. 1-Etil-2-(p-hidroksi,m-metoksi fenil)-4,5-dianisil-1H-imidazol.....	239
4.4.51. 1-Etil-2-(o,p-dimetilfenil)-4,5-dianisil-1H-imidazol.....	241
4.4.52. 1-Etil-2-(3,4-metilendioksi)fenil-4,5-difuril-1H-imidazol.....	243
4.4.53. 1-Etil-2,4,5-trifuril-1H-imidazol.....	245
4.5. Sentezlenen Orijinal 2,4,5-tri- ve 1,2,4,5-tetrasübstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Analizlerine Ait Genel Değerlendirmeler.....	247
4.5.1. IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	247
4.5.2. NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	247
4.5.3. MASS Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	248
4.6. İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi İle Çalışmalar.....	255
4.6.1. R <sub>f</sub> Değerinin Saptanması.....	255
4.6.2. R <sub>M</sub> Değerinin Saptanması.....	255
4.6.2.1. Deneyin Yapılışı.....	255
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	257
6. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	260
ÖZGEÇMİŞ.....	291

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1.	2,4,5-Trisübstitüe-1H-imidazol türevlerine ait sentez şeması..... 1
1.2.	1,2,4,5-Tetrasübstitüe-1H-imidazol türevlerine ait sentez şeması..... 2
2.1.	Lophine tipi trisübstitüe türevler'in sentez şeması..... 5
2.2.	2-(R ile sübstitüe)-Lophine türevlerinin sentez şeması..... 5
2.3.	Lophine'in 1N atomu eliminasyonu ile sentezi..... 5
2.4.	1-Hidroksi-3-oksitimidazol türevlerinin sentezi..... 9
2.5.	2,4,5-Triarilimidazol türevlerinin S eliminasyonu ile sentezi..... 11
2.6.	2,4,5-Triarilimidazollerin, 2,4,6-triaril-4H-1,3,5-tiadiazin'lerden sentezi..... 12
2.7.	2,4,5-Trisübstitüeimidazollerin, nitrillerden sentezi..... 14
2.8.	2-[(Dimetilamino)-1-metil]etil-3-[2-(p-klorofenil)-4,5-bis(p-metoksifenil)imidazol-1-il]propiyonat.2HCl..... 15
2.9.	Azid nükleofili ile bir seri reaksiyonlar sonucunda Lophine sentezi..... 15
2.10.	Metildifenilimidazoller'in sentezi..... 16
2.11.	1-[(p-Tolil)metil]-2-(p-tolil)-4,5-difenil-1H-imidazol sentezi..... 16
2.12.	5,6-Diaril-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiyazoller..... 20
2.13.	2-Anisil-4,5-difenil-1-[2-anisil-4,5-difenil-1H-imidazol-1-il]imidazol..... 21
2.14.	1-Metil-2,4,5-trifenilimidazol'ün katım reaksiyonu..... 22
2.15.	Aromatik hidrokarbonlar'dan hareketle imidazol sentezi..... 26
2.16.	Mesoiyonik halka katım reaksiyonları ile imidazol sentezi..... 26
2.17.	2-(4,5-Diaril-2-imidazolil)-1,3-dioksan bileşiklerinin genel formülü..... 26
2.18.	3-[(2-{4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il}etil)]fenoksiasetik asit metil ester..... 27
2.19.	2-Sübstitüe-4,5-difenilimidazoller..... 27
2.20.	1-Br-4,5-difenilimidazol sentezi..... 28
2.21.	3-[[4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il]tiyometil]fenoksiasetik asit metilester..... 28
2.22.	4,5-Difenil-2-alkiltiyoimidazol bileşiklerinin genel formülü..... 28
2.23.	1-Kaprilik asit-2,4,5-trifenil-1H-imidazol..... 29
2.24.	4,5-Difenil-2-oksazolnonanoik asit..... 29
2.25.	2-[3-[2-(4,5-Difenil-2-oksazolil)etil]fenoksi]asetik asit..... 29
2.26.	N-Sübstitüe 5-(aminometil)-3,3-difenil-2(3H)-furanon yapısı..... 30
2.27.	(R)-5-[2-(İzopropil)-1H-imidazol-1-il]metil-3,3-difenil-2(3H)-furanon..... 30

2.28.	2-İmidazolil dioksan yapısı.....	30
2.29.	Azirin halkası.....	31
2.30.	1-[(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyopentil]-3,5-dimetilpirazol.....	32
2.31.	1-Benzoksi-2-metil-4-izopropil-5-(3,5-diflorofenilmetil) imidazol.....	33
2.32.	2-[7-(Dietoksifosfonil)-n-heptil]3,4,5-trifenil-1,3-dihidro imidazol-2-on.....	34
2.33.	Biyolojik olarak aktif bir sülfoksid'in asimetric sentez şeması.....	34
2.34.	5-Asetik asid-imidazol.....	35
2.35.	2,4,5-Triaril imidazol.....	35
2.36.	1,2,4-Triazin'lerin halka küçülmesinde gerekli arabasamak.....	36
2.37.	N-Süstitüe imidazol türevlerinin genel formülü.....	36
2.38.	1-[(2,3-Metilen dioksi fenil)oksi]propil-imidazol.....	37
2.39.	Antikanser ajanlar olarak kullanım için dizayn edilen imidazoller.....	37
2.40.	1-{5-[(p-Klorofenoksi)etilamin]pentil}imidazol.....	38
2.41.	ACAT İnhibitörü 4,5-difenil imidazol türevleri.....	38
3.2.2.1.	2,4,5-Trisüstitüe imidazol türevlerinin N-alkilasyon mekanizması.....	44
4.1.2.1.	Anisoin Kristali.....	83
4.2.2.1.	Anisil Kristali.....	88
4.2.3.1.	Furil Kristali.....	90
4.4.3.1.	Lophine Kristali.....	98
4.4.3.2.	Bileşik 3'ün 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	99
4.4.3.3.	Bileşik 3'e ait MASS Spektrumu.....	100
4.4.4.1.	Bileşik 4'ün kristali.....	103
4.4.4.2.	Bileşik 4'ün IR Spektrumu.....	104
4.4.6.1.a.	Bileşik 6'nın 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	109
4.4.6.1.b.	Bileşik 6'nın 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	110
4.4.6.1.c.	Bileşik 6'nın 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	111
4.4.7.1.	2-(o-Metoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol kristali.....	113
4.4.7.2.	Bileşik 7'nin kristali.....	113
4.4.7.3.	Bileşik 7'nin 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	115
4.4.8.1.	Bileşik 8'in 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	118
4.4.9.1.	Bileşik 9'un 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	121
4.4.10.1.	Bileşik 10'un 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	124

4.4.11.1.	Bileşik 11'in 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	127
4.4.13.1.	Bileşik 13'ün kristali.....	131
4.4.14.1.	Bileşik 14'ün kristali.....	133
4.4.14.2.	Bileşik 14'ün IR Spektrumu.....	134
4.4.14.3.	Bileşik 14'ün 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	135
4.4.16.1.	2-(m-Klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol kristalleri.....	139
4.4.16.2.	Bileşik 16'nın kristali.....	140
4.4.16.3.a.	Bileşik 16'nın 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	141
4.4.16.3.b.	Bileşik 16'nın 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	142
4.4.16.3.c.	Bileşik 16'nın 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	143
4.4.19.1.a.	Bileşik 19'un 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	150
4.4.19.1.b.	Bileşik 19'un 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	151
4.4.19.1.c.	Bileşik 19'un 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	152
4.4.22.1.	Bileşik 22'nin kristali.....	158
4.4.22.2.	Bileşik 22'nin 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	159
4.4.23.1.	Bileşik 23'ün 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	162
4.4.24.1.	Bileşik 24'ün 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	165
4.4.27.1.a.	Bileşik 27'nin 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	172
4.4.27.1.b.	Bileşik 27'nin 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	173
4.4.27.1.c.	Bileşik 27'nin 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	174
4.4.28.1.	Bileşik 28'in 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	177
4.4.31.1.	Bileşik 31'in kristali.....	183
4.4.34.1.	Bileşik 34'ün kristali.....	189
4.4.34.2.	Bileşik 34'ün 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	190
4.4.36.1.	Bileşik 36'nın 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	195
4.4.37.1.	Bileşik 37'nin 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	198
4.4.38.1.	Bileşik 38'in 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	201
4.4.39.1.	Bileşik 39'un 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	204
4.4.39.2.	Bileşik 39'a ait MASS Spektrumu.....	205
4.4.40.1.a.	Bileşik 40'in 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	208
4.4.40.1.b.	Bileşik 40'in 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	209
4.4.40.1.c.	Bileşik 40'in 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	210

4.4.41.1.	Bileşik 41'in kristali.....	212
4.4.41.2.	Bileşik 41'in 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	213
4.4.42.1.	Bileşik 42'nin 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	216
4.4.45.1.	Bileşik 45'in kristali.....	222
4.4.46.1.	Bileşik 46'nin 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	225
4.4.47.1.	Bileşik 47'nin kristali.....	228
4.4.47.2.a.	Bileşik 47'nin 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	229
4.4.47.2.b.	Bileşik 47'nin 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	230
4.4.47.2.c.	Bileşik 47'nin 250 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	231
4.4.48.1.	Bileşik 48'in IR Spektrumu.....	234
4.4.48.2.	Bileşik 48'in 90 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	235
4.4.48.3.	Bileşik 48'e ait MASS Spektrumu.....	236
4.5.3.1.	Bileşik 3 için önerilen MASS parçalanma şeması.....	248
4.5.3.2.	Bileşik 39 için önerilen MASS parçalanma şeması.....	249
4.5.3.3.	Bileşik 48 için önerilen MASS parçalanma şeması.....	250

## TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.2.2.2.1.	2-Sübstitüe-4,5-difenil imidazol ve 1-etil-2-sübstitüe-4,5-difenil imidazol türevlerinin Yöntem, Verim, Erime Dereceleri.....45
3.2.2.2.2.	2-Sübstitüe-4,5-di-(p-tolil) imidazol ve 1-etil-2-sübstitüe-4,5-di-(p-tolil) imidazol türevlerinin Yöntem, Verim, Erime Dereceleri.....46
3.2.2.2.3.	2-Sübstitüe-4,5-dianisil imidazol ve 1-etil-2-sübstitüe-4,5-dianisil imidazol türevlerinin Yöntem, Verim, Erime Dereceleri.....47
3.2.2.2.4.	2-Sübstitüe-4,5-difuril imidazol ve 1-etil-2-sübstitüe-4,5-difuril imidazol türevlerinin Yöntem, Verim, Erime Dereceleri.....48
3.2.3.1.1.1.	Bazı sübstitüentlerin log P değerleri.....51
3.2.3.1.2.1.	Atomik ve yapısal sabiteler.....53
3.2.3.1.3.1.	Bazı sübstitüentlerin $\pi$ değerleri.....55
3.2.3.2.2.1.	Bazı bağların “Molar Refraksiyon” değerleri.....58
3.2.3.2.3.1.	Atomik Hacim Değerleri.....59
3.2.3.2.4.1.	Heteroatomlar için valans delta değerleri.....62
3.2.3.3.1.1.	Bazı sübstitüentlerin $\sigma$ değerleri.....64
3.2.3.3.1.2.a.	Sentez edilen 1-etil-2-sübstitüe-4,5-difenil imidazol türevlerine ait fizikokimyasal parametre değerleri .....65
3.2.3.3.1.2.b.	Sentez edilen 1-etil-2-sübstitüe-4,5-diaril imidazol türevlerine ait fizikokimyasal parametre değerleri.....66
3.2.4.2.1.1.	2,4,5-Trisübstitüe-1H-imidazol türevlerinin Tail-Clip Yöntemi’ne göre Analjezik Aktivite Testi Sonuçları.....68
3.2.4.2.1.2.	1,2,4,5-Tetrasübstitüe-1H-imidazol türevlerinin Tail-Clip Yöntemi’ne göre Analjezik Aktivite Testi Sonuçları.....69
3.2.4.3.1.	Günümüzde kullanılan bazı kısa zamanlı test sistemleri.....71
3.2.4.3.2.	TA 98 ve TA 100 strain’lerinin mutasyon parametreleri.....72
3.2.4.3.2.3.1.	TA 100 suşu ile elde edilen sonuçlar.....78
3.2.4.3.2.3.2.	TA 98 suşu ile elde edilen sonuçlar.....79
4.5.4.1.	1-(R’)-2-(R)-4,5-Difenilimidazol’lerin kapalı formül, molekül ağırlığı, elementer analizleri.....251

4.5.4.2.	1-(R')-2-(R)-4,5-Di-(p-tolil)imidazol'lerin kapalı formül, molekül ağırlığı, elemanter analizleri.....	252
4.5.4.3.	1-(R')-2-(R)-4,5-Dianisilimidazol'lerin kapalı formül, molekül ağırlığı, elemanter analizleri.....	253
4.5.4.4.	1-(R')-2-(R)-4,5-Difurilimidazol'lerin kapalı formül, molekül ağırlığı, elemanter analizleri.....	254

## KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
ACAT	: Acyl CoA:cholesterol-O-acyl transferase
Bz	: Ph-CO-
BzH	: Benzaldehid
CCNU	: Cecenu <sup>®</sup> , Lomustine <sup>®</sup> veya Belustine <sup>®</sup> adlarını taşıyan antineoplastik etkili bileşik.
CoA-IT	: Coenzyme A-independent transacylase (Koenzim A'dan bağımsız transaçilaz)
Dek.	: Dekompoze
Desil	: Ph(Bz)CH-
HIV	: Human immunodeficiency virus
HTLV	: Human T lymphotropic virus
IC <sub>50</sub>	: (ACAT'ın) %50 inhibisyonunu sağlayan konsantrasyon
IgE	: İmmünglobulin E
I.R.	: Infrared Spektroskopisi
I.U.P.A.C.	: International Union of Pure and Applied Chemistry
MASS	: Kütle Spektroskopisi
N.M.R.	: Nuclear Magnetic Resonans Spektroskopisi (Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
OGÜ-FEFBB	: Osmangazi Üniv. Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü
PAF	: Platelet-Activating Factor
PGI <sub>2</sub>	: Prostaglandin
Q.S.A.R.	: Quantitative Structure-Activity Relationship (Kantitatif Yapı-Etki İlişkisi)
T.B.A.M.	: Tıbbi ve Aromatik Bitki ve İlaç Araştırma Merkezi
THF	: Tetrahidrofur
TxA <sub>2</sub>	: Tromboksan Sentetaz



## TERMİNOLOJİ

- Delesyon** : Silme, çizme, çıkarma.
- Excision** : Kesip çıkarma; bir oluşum veya parçayı kesip çıkarma.
- Fagositoz** : Bakteri veya diğer yabancı maddeleri içine alıp yoketmek.
- Farmakofor** : Belli bir aktiviteye yönelik olarak sentezlenen ilaç veya ilaç grubu, süstitüent (aktiviteden sorumlu grup).
- Floresans** : Bir cismin ışığa maruz kalışı nedeniyle kendisinin ışın çıkarma veya parıltı verme özelliği.
- Floresan** : Işığa maruz kaldığı zaman ışın çıkaran; parıltı veren; floresans özelliği gösteren.
- Fosforesans** : Fosfor ve benzeri diğer bazı maddelerin karanlıkta (ısı vermeksizin) ışıldama özellikleri.
- Fosforesan** : Karanlıkta fosfor gibi ışıldayan.
- Fotoindükleme** : Işığın neden olduğu, ışık kaynaklı (reaksiyonlar).
- Fotokromik** : Işığa bağlı olarak görülen renk.
- İmmünoregülatör** : İmmün sistemi düzenleyen.
- İmmünomodülatör** : İmmün sistemin çevresel değişimlere kendini uydurmasını, intibak etmesini sağlayan; bağışıklık sistemini düzenleyen.
- İmmünosupresör** : Vücudun antijene karşı göstereceği tepkiyi, cevabı, (antikor oluşmasını) önleyen; özellikle doku implantasyonunda vücudun dokuyu kabullenmesi için bağışıklığı ortadan kaldıran.
- İnteraksiyon** : Karşılıklı etki, etkileşim.
- Kemosensitizasyon** : Vücutta antijen niteliğindeki ilaca karşı -ikinci defa girişinde şiddetli reaksiyona sebep olacak şekilde- duyarlık oluşması; hassas hale gelme veya getirilme.
- Kemoluminesens** : 1. Kimyasal etki ile oluşan ışık veya parlaklık  
2. Kimyasal etkiye sahip ışık veya parlaklık
- Kolorasyon** : Maddenin, içinde bulunan renk veren maddeye (pigment'e) bağlı olarak renklenmesi.
- İnotropik etki** : Kalp kasım gücünün artmasını (veya azalmasını) belirten etki.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH),(COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	:Tıkayıcı müzmin akciğer hastalığı.
Nitril ylide	: Reaksiyona girdiğinde ortama nitril parçasını yeren yapı.
Nematosid	: Nematodları (yuvarlak solucanların bir türü) öldüren.
Obesite	: Vücutta aşırı yağ toplanması; yağlanma; şişmanlık.
Platelet	: Trombosit.
Platelet Agregasyon İnhibitörü: Trombosit Aktivasyon (kümelenme, toplanma) İnhibitörü.	
Polimorfik	: 1. Birkaç şekilde bulunan; çok şekilli. 2. Gelişiminin değişik devrelerinde farklı şekiller gösteren.
Polimorfizm	: 1. Birkaç şekilde bulunma hali; birkaç şekil gösterme niteliği; özellikle aynı canlının birkaç değişik tip gösterme hali. 2. Gelişiminin değişik devrelerinde farklı şekiller gösterme hali veya özelliği.
Protozoasid	: Protozoa'ları (tek hücreden oluşan hayvansal mikroorganizmaları içine alan canlılar kolu) öldüren.
Radyosensitizer	: Radyoaktif ışınlarla karşı duyarlı hale getirmek, hassaslaştırmak.
Sarcoma (Sarkom)	: Epitel dışı hücrelerden, bağ dokusundan gelişen kötü huylu tümör.
Sitostatik	: Hücre gelişimini durduran; hücrelerin çoğalmasını önleyen.
Süpernatant	: Santrifüj işlemi sonrası, çökeleğin üstünde kalan sıvı kısım.
Synthon	: Bir aromatik halka ile bir bağın, katım reaksiyonuna girmesi için gerekli elektrofil ve nükleofillere verilen ad.
Termoliz	: Isı etkisiyle görülen reaksiyon sonucu, bileşiğin değişime uğraması.
Tirostatik	: Tiroid bezinin fonksiyonu dışında, dengesiz çalışmasını önleyen.
Topoloji	: Molekülün yüzeysel yapısı.
Üriner mesane disfonksiyonu	: Mesane (idrar torbası)'nin fonksiyonunu tam olarak yerine getirememesi ile karakterize edilen hastalık.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ:

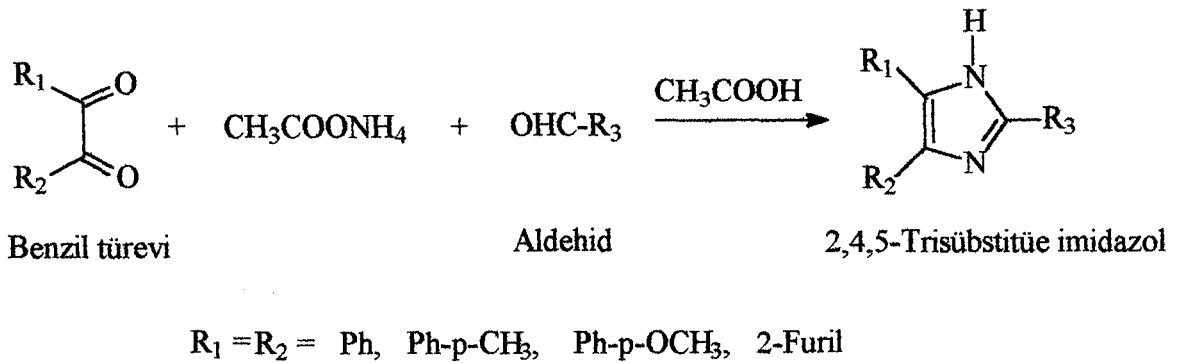
İmidazol çekirdeği, bazı endojen bileşiklerin ana yapısını oluşturan ve insan organizmasına yabancı olmayan kimyasal bir bileşiktir. Ayrıca, günümüzde kullanılan bir çok ilaç molekülünün yapısına da girmiş bulunmaktadır. Literatürde, özellikle analjezik (1) ve antiinflamatuar (2,3) etkileri içerdiği yönünde bulguların olması, bizi bu tür bileşiklerin sentezlerine yöneltmiştir.

Bu amaçla yapılan çalışmalarda bazı aldehid ve sübstitüe aldehid türevlerinden benzoin kondensasyonu ile benzoin türevlerine, bu bileşiklerin oksitlenmesiyle de benzil türevlerine geçilmiştir. Sentezlerde, önce 2,4,5-trisübstitüe imidazol yapısını oluşturmak üzere, benzil ve aldehid türevleri, amonyum asetat ile reaksiyona sokulmuş ve elde edilen 2,4,5-trisübstitüe imidazol türevleri, sodyum amid, metalik sodyum veya sodyum hidrür varlığında, alkil halojenürlerle etkileştirilerek 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazol bileşiklerine geçilmiştir. Bu amaçla, bazı türevlerin alkilasyonunda direkt olarak dialkil sülfatlar da kullanılmıştır. Çalışmalarda aldehid türevleri olarak benzaldehid, tolualdehid, anisaldehyd, piperonal, furfural v.b. kullanılmıştır.

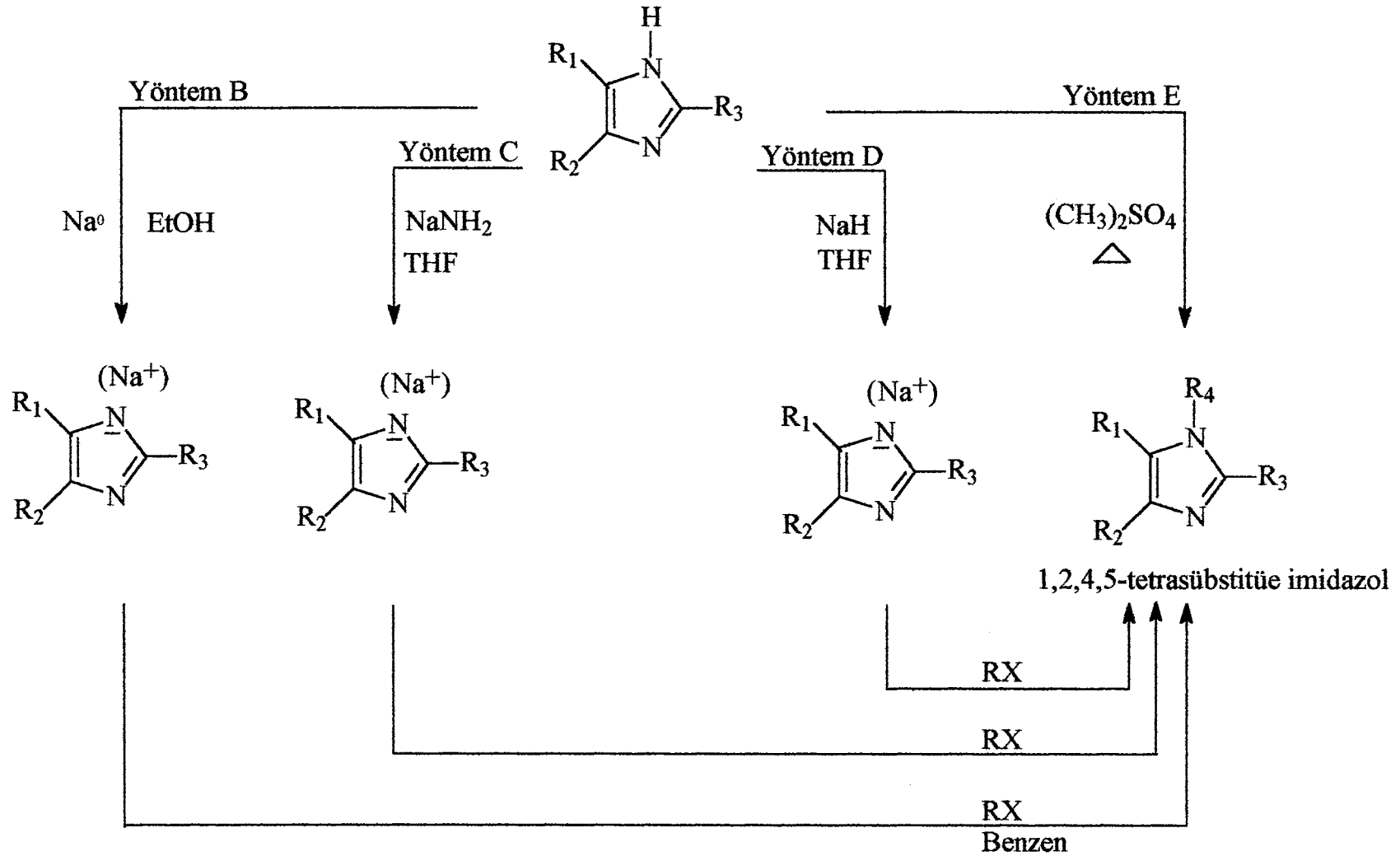
Sentezlenen bileşiklerden orijinal olanların yapıları, elementel analiz, IR, NMR, MASS verileri ile kanıtlanmıştır. Literatüre kayıtlı olanların ise, erime noktaları referanslarla karşılaştırılmıştır.

Deneylere ait reaksiyon akışları aşağıda verilmiştir (Şekil 1.1. ve Şekil 1.2.).

A Yöntemi:



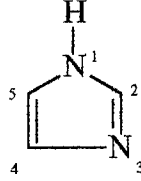
Şekil 1.1. 2,4,5-Trisübstitüe-1H-imidazol türevlerine ait sentez şeması



**Şekil 1.2.** 1,2,4,5-Tetrasübstitüe-1H-imidazol türevlerine ait sentez şeması

## 2. KAYNAK BİLGİSİ:

Merck İndeks'te imidazol'e; glioksalin; 1,3-diazol; iminazol; miazol; piro[b]monazol; 1,3-diaza-2,4-siklopentadien gibi isimler verilmiştir.



Glioksalin'ler; benzil ve aldehid'in alkoldeki solüsyonunun  $\text{NH}_3$  gazı ile doyurulması suretiyle hazırlanmıştır (4).

H. Staudinger'in çalışmasına göre, iki farklı aldehid; benzoin'in bir karışımını vermiştir. Örneğin;  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$  ve  $p\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CHO}$  ile ; benzoin ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{-COCH(OH)C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ ) elde edilmiştir (5).

J.S. Buck ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada,  $\alpha$ -diketonlar (benzil, anisil, furil) ve bunların türevleri, Pt-oksit ile katalitik redüksiyona uğramış ve karşı gelen açiloin ürünlerini (benzoin, anisoin, furoin vs. gibi) vermiştir (6).

Furoin sentezi ve bunun  $\text{CuSO}_4$  ile furil'e % 63 verimle oksidasyonu, W.W. Hartman ve arkadaşı tarafından gerçekleştirilmiştir (7).

P.P. Shoruiğın ve arkadaşları, aldehid'lere metallerin etkisini araştırmıştır:  $\text{Al}+\text{Mg}$ ; aktive edilen kristal(I) ve  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$  ile (PhMe içinde) şiddetle reaksiyona sokulmuş ve ekivalan miktarda Mg kullanılmıştır. Sonuçta  $\text{PhCH(OH)COPh}$  oluşmuştur. Mg yetersiz olduğu zaman ise,  $\text{BzOCH}_2\text{Ph}$  oluşmuştur. Benzer şekilde  $\text{MeO-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$ ; anisoine dönüşmüş, bu da anisil'e okside olmuştur. Piperonal bu reaksiyonu vermemiştir. BzH içinde Cu'nun etkisi ile oluşan ürün (yeşil kristaller); henüz araştırılmamıştır.  $\text{Zn}+\text{Fe}$ ; deneysel koşullar altında  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$  ile reaksiyon vermemiştir. Alifatik aldehid'ler;  $\text{Al}+\text{Mg}$ 'un etkisi ile kondanse olmuş;  $\text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{CHO}$  ve  $\text{Me}(\text{CH}_2)_6\text{CHO}$  da gösterildiği gibi iki misli mol ağırlıklı doymamış aldehidleri oluşturmuştur (8).

Anisoin grubunda stereokimyasal araştırmalar da, A. McKenzie ve arkadaşı tarafından yapılmış, optikçe aktif açiloin'lerin çalışması; anisoinle sürdürülmüştür. Optikçe aktif dl-anisoin'in hazırlanışı verilmiştir (9).

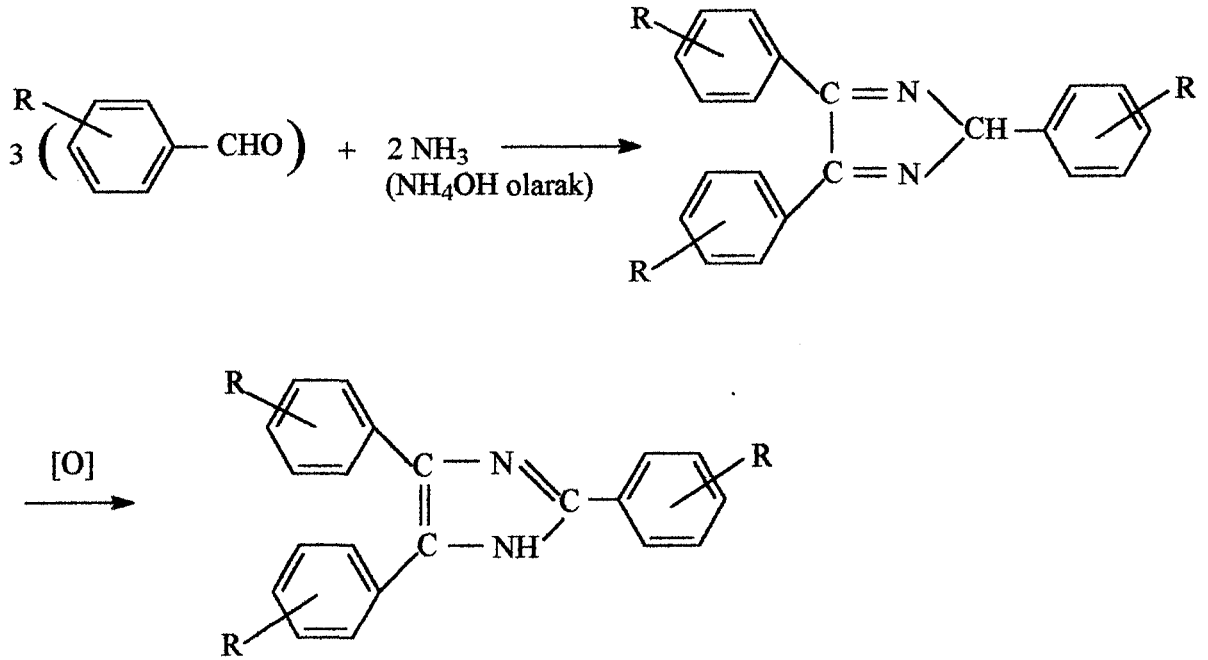
A.C. Sircar ve S.C. Guha'nın araştırmasında; Bz<sub>2</sub> gibi, furil de, NH<sub>4</sub>OH varlığında, aldehidler ile kondanse olmuş ve iminazol'leri oluşturmuştur (10).

Bazı yeni imidazol türevleri; R. Weidenhagen ve arkadaşları tarafından, şu yolla sentez edilmiştir: Kaynayan MeOH içindeki Furoin Cu(OAc)<sub>2</sub> ile muamele edilmiş ve kons. NH<sub>4</sub>OH içindeki formalin eklenmiştir. Su banyosu üzerinde ısıtıldıktan sonra, oluşan Cu tuzu % 50'lik sıcak alkol içinde H<sub>2</sub>S ile Cu'dan kurtarılmıştır. Ürün; 4,5-difuril imidazoldür. Benzer şekilde furoin ve furfural'den 2,4,5-trifuril imidazol elde edilmiştir (11).

Chr. Wiegand ve arkadaşının yaptığı kimyasal araştırmalar sırasında cis-trans konfigürasyonlar tayin edilmiş ve 4,5-difenil imidazol'ün sadece cis konfigürasyona sahip olabileceği ; absorpsiyon eğrilerinde gözlenmiştir. Max.'lar arasında yeterince büyük bir fark olduğu zaman; cis ve trans konfigürasyonu belirlemek mümkün olabilmektedir (12).

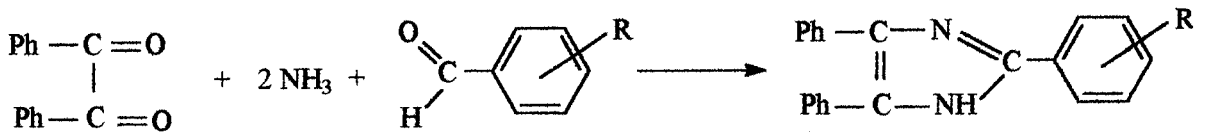
Laurent göstermiştir ki (13), NH<sub>3</sub> ve benzil; imabenzil, benzilimid (N-desil-benzamid) ve benzilam (trifenil oksazol) olarak adlandırılan 3 bileşik vermiştir. Henius'un bulgularına göre (14), imabenzil; 130 °C de ve EtOH içinde, 1 saat sonunda ortamda kalmamış, ısıtmaya devam edildiğinde benzilam ve lophine elde edilmiştir. Bu benzilimid (N-desil-benzamid), NH<sub>4</sub>OAc ile AcOH içinde 1 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırılmış ve % 93 verimle lophine elde edilmiştir. Burada benzil üzerine NH<sub>3</sub>'ün etkisi için D. Davidson ve arkadaşları tarafından bir mekanizma öne sürülmüştür (15a):  $\alpha$ -keto asidler üzerine NH<sub>3</sub>'ün etkisi suretiyle,  $\alpha$ -açilamino asidler'in oluşması gibi. Asid amidler'in N-desil türevleri; AcOH içinde NH<sub>3</sub>'ün etkisi ile glioksalin'lere kolayca çevrilmiştir. N-desil asetamid; NH<sub>4</sub>OAc veya PhNH<sub>2</sub> ile (AcOH içinde); 2-metil-4,5-difenil glioksalin'i vermiştir. Benzil ve NH<sub>4</sub>OAc, glasiyel AcOH içinde ve geri çeviren soğutucu altında 1 saat karıştırarak ısıtma sonucu, % 94 lophine vermiştir (15b).

E.W. Cottman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, Lophine tipi trisüstitüe türevleri elde etmek için, amonyum hidroksid varlığında süstitüe BzH türevleri kullanılmıştır (Şekil 2.1.).



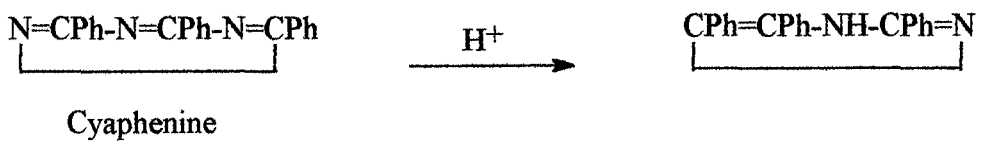
Şekil 2.1. Lophine tipi trisüstitüe türevler'in sentez şeması

Üstteki çalışmanın devamı olarak, monosüstitüe Lophine türevlerini elde etmek için, amonyum hidroksidli ortamda benzil ve süstitüe BzH türevleri reaksiyona sokulmuş ve 2-süstitüe Lophine bileşiklerine geçilmiştir (Şekil 2.2.) (16).



Şekil 2.2. 2-(R ile süstitüe)-Lophine türevlerinin sentez şeması

A.H. Cook ve arkadaşlarına göre, Cyaphenine'in asid rejanlarla redüksiyonu; 1N atomunun eliminasyonuna neden olmakta ve Lophine'i vermektedir (Şekil 2.3.) (17).



Cyaphenine

Şekil 2.3. Lophine'in 1N atomu eliminasyonu ile sentezi

M.V. Bhatt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bazı 2-merkapt-4,5-difenil imidazol türevleri, muhtemel sempatomimetikler olabileceği düşünülerek sentezlenmiştir (18, 19, 20).

B.N. Craver ve arkadaşları tarafından, 35 adet 4-metil, 5-etil, veya 2-sübstitüe imidazol bileşiğinin farmakolojik etkileri araştırılmış ve atropin ve antihistaminiklere karşı test edilmiştir. Buna göre histaminik etki; imidazol halkasının 4 pozisyonunda bir  $\beta$ -aminoetil grubu gerektirmektedir. Bu grubun bir veya bütün H grupları; organik gruplar ile yer değiştirebilmekte, fakat aktivite, sübstitüentlerin molekül ağırlığının artmasıyla azalmaktadır. Sekonder aminlerin, tersiyer olanlardan daha aktif olduğu gözlenmiştir. Histamin'in birini veren fakat histaminin diğer tipik etkilerini vermeyen hiçbir bileşik bulunamamıştır. Birkaç bileşik hafif antihistaminik bulunmuştur (21).

R.A. Jeffreys tarafından, fenaçil bromür ve  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 'den 2-metil-4,5-disübstitüe oksazollerin direk bir sentezi yapılmıştır. Davidson'un çalışması ile 4,5-diariloksazol'ler sentezlenmiş, diariloksazollerin sentezinde, reaksiyon periyodu uzatılarak oksazoller; tekabül eden glioksalin'lere çevrilmiştir (15, 22).

R.W. Cowgill'in yaptığı çalışmada, bazı imidazol bileşikleri; kağıt kromatografisi ile belirlenmiştir. Ayrıştırılan lekelerin belirlenmesi; UV ışığı altında görünmesi suretiyle gerçekleştirilmiştir (23).

M. Haring'in uyguladığı bir yöntemle göre imidazoller, NaOH varlığında, MeOH- $\text{H}_2\text{O}$  içinde; MeI ile reaksiyona sokulmuş ve 15 °C'de % 41 verimle 1-metilimidazol vermiştir. 30-40 ° de ise % 69 verimle 1-metilimidazol elde edilmiştir. 70-5 ° de, imidazol; Bu-bromür ile % 68.5 1-butil imidazol vermiştir (24).

A.-G. Kalle'nin yaptığı bir çalışmada, bazı 4,5-di, 2,4,5-tri- veya 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazoller; doğal veya sentetik reçineler ve sabitleyiciler ile birleştirilerek kserografik materyaller elde edilmiştir. Bunların fotokondüktif (ışık taşıyıcı özellikte) oldukları belirtilmiştir (25).



V.I. Minkin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, hazırlanan imidazol türevlerinin dielektrik sabiti  $\epsilon$ ;  $25 \pm 0.1^\circ$  de, rezonans ve süstitüsyon metodları yardımıyla belirlenmiştir. [ $\epsilon$ ; molar ekstinksiyon katsayısı (g-mol/L)] Dipol momenti;  $\mu=0.127 \times 10^{-18}[(p-pe)T]^{0.5}$  formülü ile hesaplanmıştır. Elektron polarizasyonu  $pe$ 'nin, mol. refraksiyon'a eşit (denk) olduğu kabul edilmiş ve refraksiyon bağlarının toplanması suretiyle hesaplanmıştır, (imidazol üzerindeki halkanın C-C bağı aromatikmiş gibi kabul edilmiştir). Sonsuz (sınırsız) dilüsyonlarda polarizasyon, P ; grafik olarak veya Hedestrand's metodu ile elde edilmiştir. İmidazol'lerin  $\mu$  değerleri; (dioksan içinde); 3.99 ve 4.34 arasında değişmektedir. Deneysel  $\mu$  nün, toplanabilirlikten sapması; C=N bağının yönlendirilmesinde, imidazol halkasının polarize olduğu varsayımı ile açıklanmıştır. Ancak bu polarizasyonun; bir iyonik yapı oluşması için yeterli olamayacağı vurgulanmıştır (26a, 26b).

Diğer bir çalışmada ise G.E. Philbrook ve arkadaşı, 14 Lophine türevinin kemoluminesens yoğunluklarını belirlemiştir (27).

J. Kinugawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1-butil-2-merkapt-4,5-difenil imidazol, 2-merkapt-4,5-difenil imidazol, 1-allyl-2-merkapt-4,5-difenil imidazol gibi bazı türevlerin antifungal aktiviteleri saptanmıştır (28).

G.E. Philbrook'un sonraki araştırmalarında, kimyasal enerjinin ışığa çevrilmesinde kimyasal ve enzimatik çalışmalar yapılmıştır. Burada amaç reaksiyon koşulları ve ışık yayma gücü arasındaki ilişkinin kurulması ve kemoluminesens reaksiyonun kimyasal doğasını çalışmaktır. Araştırmanın bir bölümü de, lophine ve türevlerinin kemoluminesens çalışmalarını kapsamaktadır (29).

T. Hayashi ve arkadaşı tarafından yapılan bir çalışmada, bazı 4 ve 5'te farklı süstitüent içeren aril-alkil imidazollerde, KBr pelletler içindeki IR spektrumları belirlenmiştir. Buna göre, spektrumun  $3100-2300 \text{ cm}^{-1}$  bölgesinde N-H bağına ait güçlü bandlar,  $1625-1475 \text{ cm}^{-1}$  bölgesinde aromatik C-C ve C-N gerilme bandları ve  $1470-1340 \text{ cm}^{-1}$  de zayıf olarak C-H deformasyon bandları gözlenmiştir. Benzenoid varlığının;  $960 \text{ cm}^{-1}$  deki keskin bir bandla ilgili olduğu düşünülmekte ve 1177, 1070, 1020, 915, 820, 770 ve

700  $\text{cm}^{-1}$  deki bandların muhtemelen; aromatik halkanın düzlem içi ve düzlem dışı CH deformasyon titreşimleri ile ilgili olduğu vurgulanmaktadır (30).

K. Maeda ve arkadaşlarınca Lophine'in kemoluminesens ve floresans spektrumu ölçülmüştür: 545 ve 555  $\text{nm}$  max dalga boyları ile; sırasıyla 470-660  $\text{nm}$  'nın üzerinde ışık yaydığı saptanmıştır (31).

Lophine ve türevleri ile ilgili kemoluminesens çalışmaları, I. Nicholson ve arkadaşları (32), E.H. White ve arkadaşı (33, 34), G.E. Philbrook ve arkadaşları (35) tarafından yapılan farklı çalışmalarda sürdürülmüştür.

H.A. Green tarafından, sentetik elastomerler (esnek dokular) ve reçineler; 2-(4-dimetilaminofenil)-4,5-difenil imidazol de içeren bazı imidazoller karışımı ile birleştirilerek; ışık ile olan bozunmaya karşı korunmuştur. Bu şekilde polimerler; UV ışığından korunabilmektedir (36).

J.H. Krause'un çalışmasında, bazı di ve triaril imidazollerin nematosid olduğuna dair kayıtlar bulunmuştur: % 0.05 lik 2-naftil-4,5-difenil imidazol ve 2,4,5-trifenil imidazollerini içeren formülasyon; meloidogyne incognita var acrita'nın % 100'ünü öldürmüştür. Bu tür bileşiklerin; bitki, böcek ve memelilere karşı düşük toksisite taşıyan güçlü nematosidler olduğu belirtilmiştir (37).

G. Weitzel ve arkadaşlarının araştırmasında, bazı imidazol türevleri tümör inhibitörleri olarak incelenmiştir. Otuz tane imidazol-2-tiyon türevi hazırlanmış ve bunların sitostatik etkileri için; farelerde; "Ehrlich ascites carcinoma"sına karşı ve "sarcoma 180"e karşı, sıçanlarda ise; "Walker carcinosarcoma" ve "Yoshida sarcoma"sına karşı test edilmiştir (38).

G.p. Ellis ve arkadaşları tarafından, bir seri 5(4)-nitro-4(5)-nitroarilimidazol sentezlenmiş ve bunların invitro antifungal ve antiprotozoal aktiviteleri çalışılmıştır (39).

A. Lespagnol ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, bazı imidazol ve 2-merkaptimidazol'lerin sedatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (40).

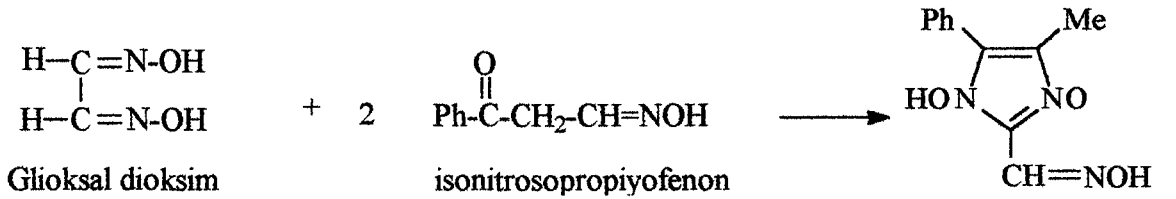
G. Weitzel ve arkadaşlarının, tümör inhibitörleri ile ilgili devam eden çalışmasında 2-merkaptimidazol'lerin tiyoeterlerinin sitostatik ve tirostatik etkileri araştırılmıştır (41).

Teikoku Hormone Manufg. Co.'in gerçekleştirdiği, imidazollerin değişik bir sentez yönteminde; 2,3-dihidropirazinlerin, fotoliz ile imidazollere dönüştüğü gözlenmiştir (42).

Badische Anilin-& Soda-Fabrik A.-G. tarafından yapılan bir araştırmada, piretrinler, karbamatlar ve organik fosfatlar gibi bileşiklerin aktivitelerinin; 1-alkil sübtitüe imidazol türevleri ile kombine edilerek artırıldığı saptanmıştır (43).

A. Lespagnol tarafından, 2-merkaptimidazoller ile ilgili olarak yapılan bir diğer çalışmada, bunların 2-SH grupları; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile muamele sonucu uzaklaştırılarak 2.konumunda sübtitüentsiz türevler elde edilmiştir (44).

H. Towliati'nin üzerinde çalıştığı, 1-hidroksi-3-oksitimidazol türevlerinin sentezinde; 1 mol gliksal dioksim ile 2 mol isonitrosopropiyofenon'un reaksiyonu; 1-hidroksi-4-metil-2-(hidroksiiminometil)-5-fenilimidazol-3-oksit'i vermiştir. Sadece 1 mol isonitrosopropiyofenon'un tüketilmesi, şu şekilde açıklanmıştır: Dioksim, yukardaki koşullar altında, syn ve anti konfigürasyonda bulunmaktadır, ve bunlardan sadece syn formu; reaksiyona katılmaktadır (Şekil 2.4.) (45).



Şekil 2.4. 1-Hidroksi-3-oksitimidazol türevlerinin sentezi

Etablissements Clin-Byla'da yapılan bir araştırmada, imidazol'lerin, kullandığımız yöntemden farklı bir sentez yöntemi de, R'COCHR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>H'nin HCl tuzlarının, alkalitiosiyonatlar ile reaksiyonu ve oluşan tiyoüre'nin siklizasyonu suretiyle olmaktadır.

Elde edilen 2-merkaptο-imidazol türevi; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile oksidasyon suretiyle SH' dan kurtarılmıştır. Bu şekilde sedatif ve analjezik imidazol türevleri hazırlanmıştır (46).

Y. Mori ve arkadaşının bildirdiğine göre, triarilimidazol türevleri; metal kompleksler yardımıyla da hazırlanabilmektedir. Benzilamin ve türevleri; CCl<sub>4</sub> ile (katalitik miktarda metal karbonil ve türevleri varlığında) reaksiyona girerek triarilimidazol'leri ve triarilimidazolin'leri vermektedir (47).

G.R.Coraor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 2,4,5-triarilimidazolil radikallerinin elektronik spektrumu; Ph halkası üzerindeki süstitüsyondan güçlü bir şekilde etkilenmiştir. 2,4,5-Triarilimidazolil radikalının ortadan kaybolma oranı (benzen içinde 27 °C de); Ph halkalarının süstitüsyonu ile 100 katın üzerinde çeşitlenmiştir. Aril grubundaki herhangi bir orto süstitüent, hız sabitini, pozisyon izomerlere göre artırmıştır (48).

R.L. Cohen'in çalışmasında, süstitüe triarilimidazolil serbest radikallerinin aktivitesi üzerine, aril süstitüentlerin etkisinin, fotolitik olarak, karşı gelen dimerlerinden meydana getirildiği belirtilmiştir. Reaksiyon hızının; imidazolil radikali üzerindeki elektron veren süstitüentler tarafından geciktirildiği, elektron çeken gruplar tarafından artırıldığı gözlenmiştir. Ayrıca imidazol halkasına göre orto olan hacimli süstitüentlerin de aktiviteyi artırdığı gözlenmiştir (49).

Y.Iwashita ve arkadaşının rapor ettiğine göre, imidazol halkası oluşumu için bir diğer yol; α-olefinler, karbonmonoksit ve amonyak ile gerçekleşmiştir. α-olefinlerin CO ve kons. NH<sub>3</sub> ile, Rodyum (Rh) katalizörlüğünde reaksiyonu; tek basamakta % 50-60 verimle 2,4,5-trialkilimidazolleri vermiştir (50).

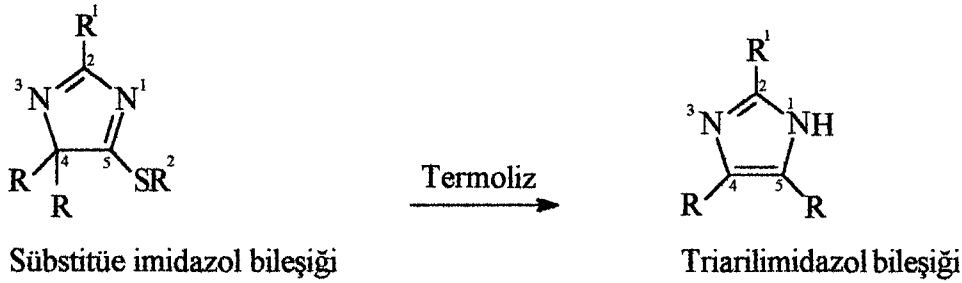
J.G. Lombardino'nun çalışmasında, sentezlenen 109 adet 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol; invitro ve invivo ortamda, antiinflamatuvar ve trombosit agregasyon inhibitörleri olarak test edilmişlerdir (2).

L. Giammanco ve arkadaşının yaptığı araştırmaya göre, pirimidin çekirdeğinin imidazol çekirdeğine transformasyonu suretiyle de imidazoller elde edilebilmiştir (51).

T. Kauffmann ve arkadaşları; 2,4,5-trisübstitüe imidazollerini, 2-azaallil lityum bileşiklerinin nitrillere 1,3-anyonik halka katılması suretiyle elde etmişlerdir (52).

T. Matsuura ve arkadaşları tarafından yapılan fotoindükleme reaksiyonları ile, imidazolinlerden, imidazoller elde edilmiştir (53).

J. Nyitrai ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada, termoliz yolu ile sübstitüe imidazol bileşiklerinden triaril imidazol bileşiklerine geçildiği bildirilmiştir (Şekil 2.5.) (54).



Şekil 2.5. 2,4,5-Triarilimidazol türevlerinin S eliminasyonu ile sentezi

J.G. Lombardino ve arkadaşı, bazı nonasidik trisübstitüe imidazollerin antiinflatuar aktiviteleri üzerinde çalışmıştır (3).

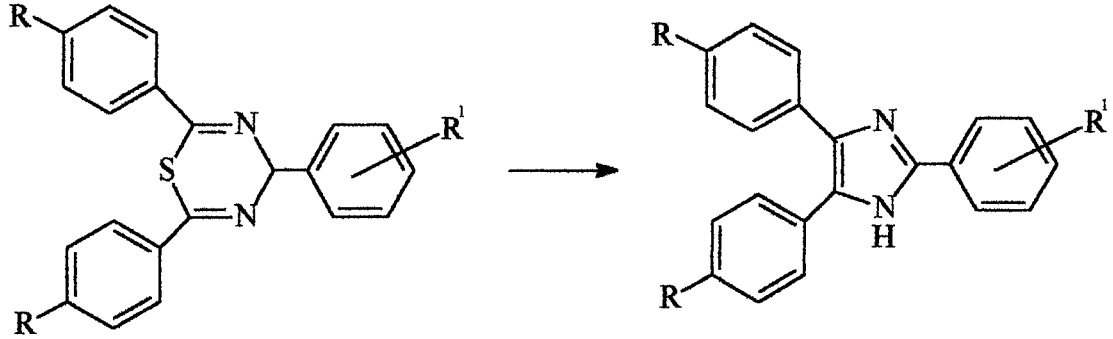
V. Stoeck ve arkadaşının çalıştığı N-sübstitüe imidazollerin bir sentez yönteminde; aldehidler, 1,2-diketonlar, primer aminler ve sıvı NH<sub>3</sub> kullanılmıştır (55).

D. Jorgensen'in çalışmasında, imidazol-1-alkanoik asitlerin analjezik aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır (56).

K. Wegner ve arkadaşı, imidatlardan hareketle imidazollerini % 90 verimle elde etmişlerdir (57).

V. Stoeck ve arkadaşının çalışmalarında, N-sübstitüe imidazollerin; imino esterler ve  $\alpha$ -sübstitüe karbonil bileşiklerin, sıvı NH<sub>3</sub> içinde reaksiyonu suretiyle hazırlanamayacağı belirtilmiştir (58).

C. Giordao ve arkadaşları; 2,4,5-triarilimidazoller; 2,4,6-triaril-4H-1,3,5-tiadiazin'lerden hareketle, alifatik aminler ile oda temperaturünde muamele ederek hazırlamıştır (Şekil 2.6.) (59).



Şekil 2.6. 2,4,5-Triarilimidazollerin, 2,4,6-triaril-4H-1,3,5-tiadiazin'lerden sentezi

J.H.M. Hill ve arkadaşlarına göre 4,5-difenil-2H-imidazoller, termal dönüşme sonucu 4,5-difenil-2-sübstitüe imidazollerini vermiştir (60).

N.G. Clark ve arkadaşınının 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazoller için uyguladığı bir sentez yolu da; siyanür iyonu ile nitron'lar arasındaki reaksiyon sonucu oluşan ürünün (siyanoimin), KOH ile tepkimesine dayanmaktadır (61).

K.H. Baggaley ve arkadaşları, bazı N-benzilimidazol türevlerinin hipolipidemik, hipokolesterolemik aktiviteye sahip olduklarını kaydetmiştir (62).

K. Fitzi ve arkadaşları, 4,5-bis(p-metoksifenil)-2-izopropil-imidazol'un antipiretik ve antiinflamatuvar olduğunu saptamıştır (63).

F. Abignente ve arkadaşlarının çalışması, imidazol halkası taşıyan antiinflamatuvar heteroarilasetik asitleri içermektedir (64).

K. Wegner ve arkadaşınının yaptığı bir çalışmada 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazoller; % 6-52 verimle iminoesterler ( $\alpha$ -amino veya  $\alpha$ -açilaminoketonlar) ve likid amonyaktan elde edilmiştir. Bu nedenle  $RC(=NH)OEt.HCl$  ;  $R^1COCHR^1N-R^2R^3$  ( $R^3=H, Ac$ ) ve  $NH_3$  ile kondanse edilmiştir (65).

V. Stoeck ve arkadaşına göre N-sübstitüe imidazoller; Weidenhagen sentezi yoluyla % 10-25 verimle elde edilebilir; R-COCHR-OH veya R-COCHR-Cl veya R-COCHR-OAc'nin R'CHO, R''NH<sub>2</sub> ve Cu(OAc)<sub>2</sub> varlığında NH<sub>3</sub> ile muamelesi suretiyle 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazoller elde edilmiştir (66).

R. Bartnik ve arkadaşlarının bir sentez çalışmasında 1,4,5-trisübstitüe-2-nonsübstitüe imidazol 3-oksit'ler; izonitroso ketonlar ve anhidr formaldehidoamin'lerden sentezlenerek redüklenmiş ve karşı gelen imidazolleri vermiştir (67).

İmidazollerin mikrozomal enzimler ile etkileşimlerinde, sterik faktörlerin önemi, T.D. Togerson ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. N-Metil imidazol gibi sübstitüe imidazollerin, sitokrom P-450'ye bağlanma yeteneği (tip II) ve mikrozomal ilaç metabolize eden enzim aktivitesini inhibe etme yeteneğinin; imidazol halkasındaki sübstitüent'in pozisyonuna büyük oranda bağlı olduğu vurgulanmıştır. 1-, 4(5)- ve 1,5-pozisyonlarında sübstitüent taşıyan bileşiklerin; sıçanlarda, karaciğer mikrozomlarında ve bir tür tırtılın bağırsak preparasyonunda; aldrin epoksidasyonunun güçlü inhibitörleri olduğu ve düşük spektral disosiasyon sabitleri (K<sub>s</sub>) gösterdiği saptanmıştır. Bunun zıddı olarak, 2- ve/veya 4-sübstitüentleri taşıyan bileşiklerin; inhibitör olarak inaktif olduğu ve yüksek K<sub>s</sub> değerleri gösterdiği belirtilmiştir. Bu nedenle bağlanma ve inhibisyonun; halkanın 3. pozisyonundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronların yanına yaklaşılabilmesine bağlı olduğu ifade edilmiştir (68).

K.A.M. Walker'a göre bazı N-sübstitüe imidazol türevleri; bakterisid, fungusid ve protozoasid karakterdedir (69).

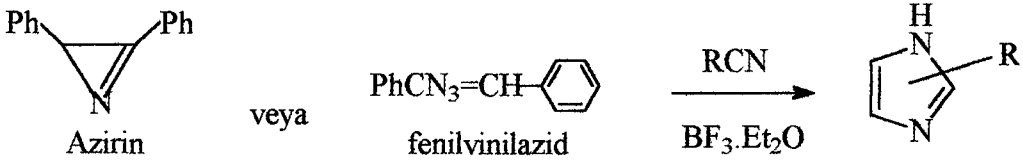
I. Matsuda ve arkadaşlarının bildirdiğine göre 2,4,5-triaril imidazol türevleri; 1,2-bis[(trimetilsilil)imino]-1,2-difeniletan'ın, RCHO ile reaksiyonu ve daha sonra, oluşan ara ürün'ün termolizi suretiyle hazırlanmıştır. Çalışmaya göre bu ara ürünün termal stabilitesinin; R'in elektronik karakterine bağlı olduğu belirtilmiştir (70).

J.J. Kabara ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; daha önce hipolipidemik aktivite için test edilen bazı imidazol türevleri; mikroorganizmaları inhibisyon için de teste

tabi tutulmuş ve hipolipidemik ve antimikrobiyal etkiler arasında, önemli bir yapı-etki ilişkisi bulunmamıştır. Bununla beraber 1-N-dodesil-imidazol'un en aktif lipid düşüren ajan olduğu; aynı zamanda en güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olduğu saptanmıştır (71).

R.L. Goldemberg ve arkadaşı, imidazol bileşiklerini; topik iritasyonun azaltılması amacıyla da kullanmıştır (72).

H. Bader ve arkadaşı, 2,4,5-trisüstitüe imidazollerin 2H-azirinlerden veya vinilazidler ve nitrillerden hareketle asid-katalizli oluşumunu çalışmıştır. 2,3-Difenil-2H-azirin veya fenilvinilazid'in RCN ile,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  varlığında muamelesi suretiyle, imidazoller elde edilmiştir (Şekil 2.7.) (73).



**Şekil 2.7.** 2,4,5-Trisüstitüeimidazollerin, nitrillerden sentezi

S.S. Sanders ve arkadaşları (74) ile, Y. Goto ve arkadaşı (75) tarafından yapılan iki ayrı çalışmada, imidazol ve türevlerinin gastrik sekresyon üzerine etkisi incelenmiş ve  $\text{H}^+$  sekresyonunu inhibe ettikleri bulunmuştur.

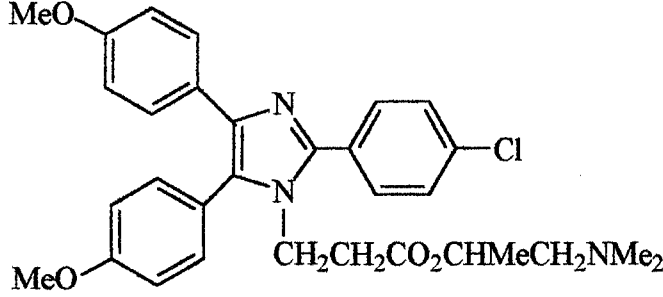
S.J. Hersey'in görüşüne göre de SCN ve imidazol'un gastrik sekresyon üzerine etkisi 2 basamaklı bir modeli gerektirmektedir. İmidazol buna göre sekresyonu inhibisyondan ziyade, oluşan asidi nötralize etmektedir (76).

R.G.G. Anderson ve arkadaşları, insan lökositlerinden histamin açığa çıkarılmasına aracılık eden (IgE'ye neden olan) antijeni inhibe eden ve trakeal düz kasların kasılmasını inhibe eden (bronşiyal düz kasları gevşeten) imidazolinlerin, astma gibi allerjik hastalıkların tedavisinde terapötik önemi olabileceğini vurgulamıştır (77).

V.G. Kirilicheva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2,4,5-triaril imidazol türevlerinin IR spektral verileri karşılaştırılmıştır (78).



T. Corell ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 2-[(dimetilamino)-1-metil]etil-3-[2-(p-klorofenil)-4,5-bis(p-metoksifenil)imidazol-1-il]propiyonat.2HCl in ülserojenitesi ve antiinflamatuvar etki mekanizması; indometazin'inki ile karşılaştırılmış ve indometazin'den daha az ülserojenik olduğu bulunmuştur (Şekil 2.8.) (79).

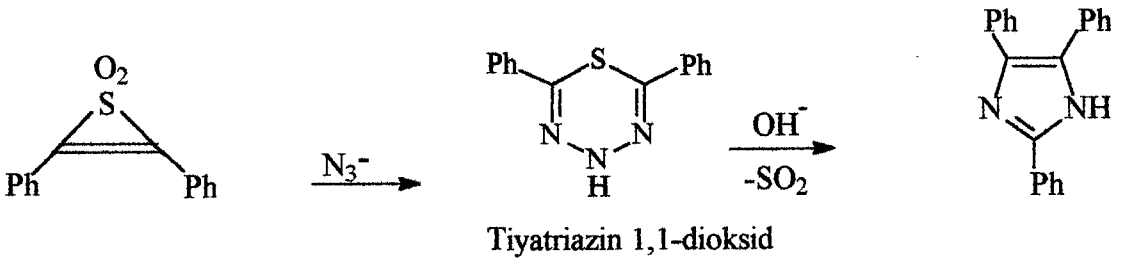


**Şekil 2.8.** 2-[(Dimetilamino)-1-metil]etil-3-[2-(p-klorofenil)-4,5-bis(p-metoksifenil)imidazol-1-il]propiyonat.2HCl

L. Citerio ve arkadaşları, bazı imidazol türevlerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarını ve kütle parçalanmalarını rapor etmişlerdir (80).

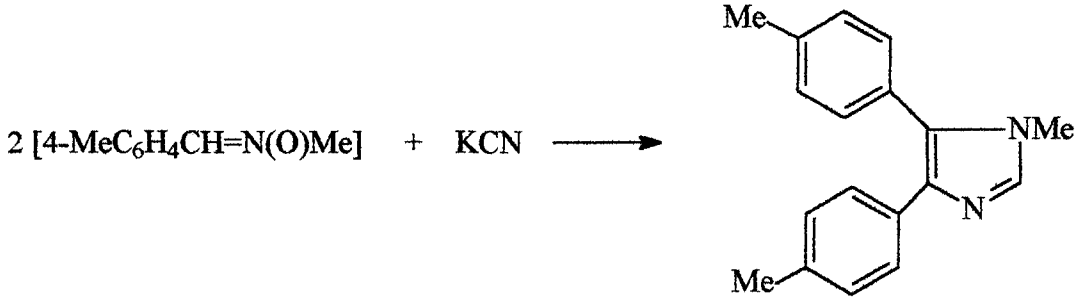
H. Dyrsting ve arkadaşı, 1H-2-(p-florofenil)-4,5-dianisil imidazol'ün analjezik ve antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır (81).

B.B. Jarvis ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada, bir seri nükleofil; dipolar aprotik solvanlar içinde, 2,3-difeniltiiren-1,1-dioksit türü bileşikler ile reaksiyon vererek değişik ürünler vermiştir. 2,3-difeniltiiren-1,1-dioksit; azid iyonu ile muamelede değişik ürünler vermiştir. Bunların içinde benzil ve Lophine de vardır. Ayrıca bu ürünlerden biri olan tiyatriazin 1,1-dioksit; kolay bir baz katalizi ile  $\text{SO}_2$  çıkartarak 2,4,5-trifenilimidazol'ü vermiştir (Şekil 2.9.) (82).



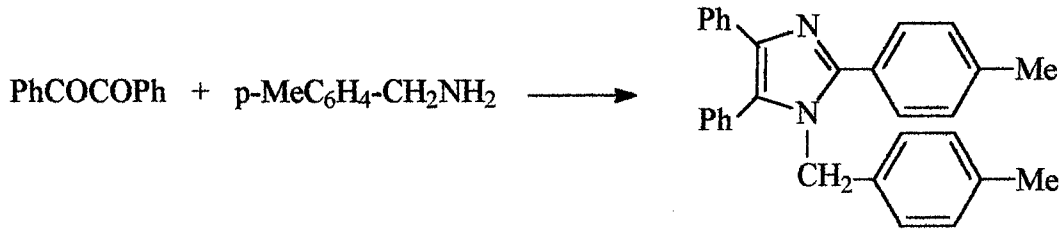
**Şekil 2.9.** Azid nükleofili ile bir seri reaksiyonlar sonucunda Lophine sentezi

E. Cawkill ve arkadaşının yaptığı bir sentez çalışmasında, N-metil-C-fenilnitronlar sulu etanollü ve soğuk ortamda, KCN ile reaksiyona sokularak, metildifenilimidazoller elde edilmiştir (Şekil 2.10.) (83).



**Şekil 2.10.** Metildifenilimidazoller'in sentezi

B.P. Giri'nin bulgularına göre PhCOCOPh; p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ile muamele edilerek 1-[(p-tolil)metil]-2-(p-tolil)-4,5-difenil imidazol elde edilmiştir (Şekil 2.11.) (84).



**Şekil 2.11.** 1-[(p-Tolil)metil]-2-(p-tolil)-4,5-difenil-1H-imidazol sentezi

J.G. Hamilton ve arkadaşları, obesite tedavisinde, tromboksan sentetaz'ı inhibe eden ve insülin düzeyini düşüren bileşikler içinde imidazollerin de bulunduğunu saptamıştır (85).

J.G. Whitney, bazı 4,5-diaril-alfa-(polihaloalkil)-1H-imidazol-2-metanol'lerin analjezik ve antiinflamatuvar etki gösterdiklerini saptamıştır (86).

Dainichi Nippon Cables Ltd.'deki bir araştırmada, radyasyona rezistanslı kauçuk (lastik) bileşikler içinde 2,4,5-trifenil imidazol de kullanılmıştır (87).

U. Niedballa ve arkadaşı ile (88), S.C. Cherkofsky (89) tarafından yapılan iki ayrı çalışmada, 1-alkil-2-sübstitüe SO<sub>n</sub>- 4,5-diaril imidazol türevlerinin artritte etkili olduğu bulunmuştur.

I.V. Komissarov ve arkadaşları 4,5-difenil imidazol ve 1-benzil-4,5-difenil imidazol türevi 6 imidazol bileşiğinin spazmolitik aktivitesini test etmişlerdir (90).

A. Sallmann, 2,4,5-trisübstitüe bileşiklerden bazılarının harici-inflamasyon inhibitörü, güneşten koruyucu, antitrombotik ve anti-herpes ajanlar olarak yararlı olabileceğini kaydetmiştir (91).

A. Koskinen tarafından, sübstitüe imidazollerin <sup>13</sup>C kimyasal kaymalarını değerlendirmek için basit bir denklemin kullanıldığı bir çalışma yapılmıştır (92).

R.P. Soni; 1-metil-4,5-di(sübstitüe)aril imidazol bileşiklerinin, siklizasyon suretiyle hazırlanmaları ve bakterisid, fungusid, insektisid aktiviteleri üzerinde çalışmıştır (93).

D.S. Wofford ve arkadaşlarının çalıştığı bazı azol bileşiklerinin <sup>15</sup>N NMR spektroskopisi de literatüre kayıtlıdır (94).

P. Workman ve arkadaşının yaptığı bir diğer çalışmada CCNU'nun antitümör etkisinin, elektron çeken ilaçlar tarafından artırılması için yapı-etki ilişkisi kurulmuştur. Buna göre C<sub>3</sub>H farelerinde KHT sarkomasına karşı nitrosoüre CCNU'nun yapı-etki ilişkileri; bir seri nötral 2-nitroimidazol ve imidazol bileşiklerine karşı araştırılmıştır (95).

Y. Suzuki ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir araştırmada, vasküler düz kaslar üzerinde, değişik agonistlerin kasıcı etkisini imidazol'ün potansiyelize ettiği öne sürülmüştür. İmidazol'ün bu etkisinin; Ca<sup>+2</sup> bağlanması üzerine katılımlı bir etki için, olası bir Ca<sup>+2</sup> permeabilitesindeki artışı akla getirdiği vurgulanmıştır (96).

H.M. Roushdy ve arkadaşı; radyasyona maruz bırakılmış farelerde karbohidrat metabolizması üzerine, radyasyondan koruyucu kimyasal bileşiklerin rolünü araştırmıştır. Sonuç olarak imidazol'ün, radyasyonun adrenerjik etki üzerine ve pankreatik β-hücreleri üzerine olan etkilerini az-çok iyileştirdiği gözlenmiştir (97).

M.F. Marshalkin ve arkadaşının bir çalışmasında, benzaldehid tiyosemikarbazon'un, potasyum etilat ile reaksiyonu sonucunda % 28 verimle Lophine elde edilmiştir (98).

E.P. Sanaeva ve arkadaşı tarafından, 1-metil-2,4,5-tri(sübstitüe)aril imidazoller; % 26-78.6 verimle, karşı gelen 1H-imidazol bileşiğinin, sulu KOH içeren Me<sub>2</sub>CO içindeki Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile metilasyonu suretiyle hazırlanmıştır (99).

J.G. Whitney'in yaptığı çalışma sonucuna göre 1H(veya 1-alkil)-4,5-diaril-2-metanol bileşiklerinin, BuLi ile sentezi üzerine ve antiinflamatuvar, analjezik olduklarına ait kayıtlara rastlanmıştır (100).

P. Workman ve arkadaşları; bazı nitro-imidazol bileşiklerinin, farelerde, ilaç-metabolize eden enzimleri inhibe ettiğini saptamıştır. Enzimin inhibisyonu, primer olarak lipofiliteye bağlıdır. Araştırmacılara göre bunun en önemli sonucu şudur; sitotoksik ilaç metabolizmasının inhibisyonu; kemosenstizasyonda önemli bir faktör olabilir (101).

W. Klose ve arkadaşının bildirdiğine göre 4,5-difenil(veya alkoksi-sübstitüe Ph)-2-alkil-1H (veya 1-alkil) imidazol'ler; inflamasyon inhibitörleri olarak yararlıdır (102).

T. Atsumi ve arkadaşlarının araştırmasında, 4(5)-sübstitüe BzO, 5(4)-H<sub>2</sub>NCO-imidazol'lerin ve non-toksik tuzlarının; antitümör ajan ve immünosupresör olarak yararlı olduğu kaydedilmiştir (103).

B.C. Chen ve arkadaşları tarafından, imidazollerin de içinde bulunduğu bazı azol serilerinin <sup>15</sup>N NMR spektrumu kaydedilmiştir (104).

A.A. Al. Badr, biyolojik olarak aktif bazı imidazollerin <sup>13</sup>C NMR spektroskopisi üzerinde çalışmıştır (105).

P.W. Scott ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada 2-(2,4-diflorofenil)-4,5-bis(4-metoksifenil)imidazol-2-<sup>14</sup>C 'ün sentezi; Li ve LiAl'lu bileşikler ve <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> ile % 99 radyokimyasal saflıkta gerçekleştirilmiştir (106).

M.L.S. Garcia ve arkadaşları tarafından süstitüe imidazoller üzerinde  $^{14}\text{N}$  ve  $^2\text{H}$  quadrupole (dörtlü) rezonans frekansları; double-rezonans teknikleri kullanılarak ölçülmüştür (107).

R. Faure ve arkadaşları bir araştırmada, imidazollerin de bulunduğu bazı azollerin  $^{13}\text{C}$  kimyasal kaymaları; annular (daireesel-yuvarlak) prototropik tautomerizm ile ilgili olarak çalışılmıştır (108).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar olarak U. Niedballa ve arkadaşları tarafından 4,5-bis(4-metoksifenil)-2-(sikloalkiltiy)imidazoller, W. Klose ve arkadaşları tarafından da 4,5-bis(4-metoksifenil)-2-(ariltiy)imidazoller sentezlenmiştir (109, 110).

A. Larena ve arkadaşları; Lophine'in kemoluminesens reaksiyonlarını, metal iyonları  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$  ve  $\text{Pb}^{+2}$  varlığında çalışmıştır (111).

P. Workman tarafından nitroimidazollerin antikanser ilaçlar ve radyosensitizerler olarak kullanımı üzerine çalışmalar yapılmıştır (112, 113).

D.G. Hirst ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada farklı partiyon katsayılı nitroimidazoller tarafından siklofosfamid'e, normal ve malignan dokuların duyarlılığı araştırılmıştır. Farelerde tümörlü ve normal dokularda, siklofosfamid'in sitotoksitesini artırmada, bazı 2-nitro-imidazol türevlerinin etkili olduğu bulunmuştur (114).

T.K. Sevast'yanova ve arkadaşlarınca 4,5-diaril-2-fenil imidazoller;  $\text{RCOCHR}'\text{N}(\text{O})'=\text{CHPh}$  'in  $\text{NH}_4\text{OAc}$  varlığında, geri çeviren soğutucu altında ısıtarak ve karıştırarak, alkol içinde siklizasyonu suretiyle hazırlanmıştır (115).

M.P. Spratt'ın vurguladığı üzere; p-florobenzoil klorür'ün baz katalizli reaksiyonları; alkollerin, fenollerin, karboksilik asidlerin, aminlerin ve tiyollerin  $^{19}\text{F}$  NMR analizi için uygun bir metod sağlamaktadır. Bu amaç doğrultusunda yaklaşık 100 p-florobenzoil türevinin  $^{19}\text{F}$  kimyasal kayması gösterilmiştir (116).

H. Shibata ve arkadaşlarının süstitüe imidazoller üzerinde yaptığı, Gram (+) ve (-) bakterilere ve mayalara karşı invitro antimikrobiyal çalışmalarda, imidazol halkasının 1. ve 2. konumundaki süstitüentlerin aktiviteyi etkilediği belirtilmiştir. Halkaya 3. süstitüentün girişi, özellikle mayalara karşı azalan aktiviteyle sonuçlanmaktadır (117).

Ajinomoto Co., Inc.'de yapılan bir çalışmada immün fonksiyonların aktivatörleri olarak imidazol türevleri araştırılmış; 1-alkil veya aril süstitüe-4,5-disiyano veya karboksil, alkoksi karbonil, halo durumlarında; invitro olarak E. Coli'nin insan lökositleri tarafından fagositozunda bir artış gösterdiği kanıtlanmıştır (118).

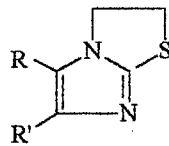
V.E. Blokhin ve arkadaşları tarafından 2-(2- $\alpha$ -furalvinil)-4,5-diaril imidazol'un sentezi; 2-furan akrolein'in,  $\text{NH}_4\text{OAc}$ -AcOH içinde,  $\alpha$ -diketonlar ile kondensasyonu yoluyla hazırlanmıştır (119).

J. Delarge ve arkadaşları; 1-metil-2-(ariltiyo)-1H-imidazol yapısındaki, imidazol halkası taşıyan sülfid'lerin antitiroid aktivite gösterdiğini saptamıştır (120).

W.W. Wilkerson, 4,5-diaril-1,2-haloimidazol'lerin antiinflatuar aktiviteye sahip olduğunu ve sıçanlarda tesbit edilmiş olan mycobacterium butyricum'un neden olduğu artrit'te etkili olduğunu göstermiştir (121).

W.L. Collibee ve meslekdaşının yaptığı araştırmada, benzil monodisüstitüe hidrazonlar ( $\text{PhCOCPh}=\text{NNR}'\text{CH}_2\text{R}$ ); siklohidrasyona maruz bırakılarak, 4,5-difenil imidazoller elde edilmiştir. 1-allyl lophine sentezi bu yolla gerçekleştirilmiştir (122).

P.E. Bender ve arkadaşları imidazol halkası taşıyan yeni bir sınıf immünoregülatör, antiinflatuar ajanlar olarak; 5,6-diaril-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiyazoller'i hazırlamıştır (Şekil 2.12.) (123).

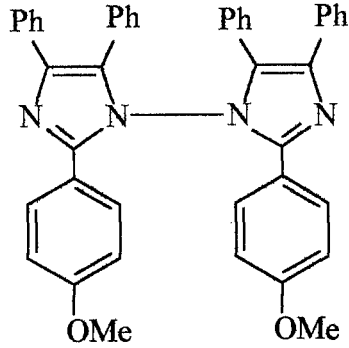


**Şekil 2.12.** 5,6-Diaril-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiyazoller

T.R. Sharpe ve arkadaşları, 4,5-diaril-2-(süstitüe tiyo)-1H-imidazol'ler ve bunların sülfoksid ile sülfonlarının, antiartritik ve analjezik aktiviteye sahip olduğunu saptamışlar ve pek çok analog'un yapı-etki ilişkileri üzerinde çalışmışlardır (124).

L. Giammanco ve arkadaşı, 4-azidopirimidin'lerin kolay bir termoliz ile, halka küçülmesi suretiyle, 1-siyanoimidazollerini verdiğini rapor etmişlerdir (125).

E.C. Chemical Industry Co., Ltd'de yapılan fotokromik bir polimer çalışmasında; 2-(p-metoksifenil)-4,5-difenil imidazol; MeOH içindeki %20'lik KOH ile karıştırılmış ve karışım; sulu  $K_3Fe(CN)_6$  ile tekrar karıştırıldığında; 2-(p-metoksifenil)-4,5-difenil-1-[2-(p-metoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol-1-il]imidazol (Şekil 2.13.) çökmüştür ( $\epsilon=206-10^6$ ). Daha sonra bu madde; akrilik bir polimer ile karıştırılarak polyester bir film üzerine tatbik edilmiş ve kurutulmuştur. Bu kaplanmış film; transparanlığını kaybetmeden, güneş ışığında 2-3 saniye sonra koyu mavi olmuş, karanlık bir yere geri götürüldüğünde ise renksiz hale dönmüştür (126).



**Şekil 2.13.** 2-Anisil-4,5-difenil-1-[2-anisil-4,5-difenil-1H-imidazol-1-il]imidazol

F.Ferrari, imidazol'ü, potansiyel bir antidepresan ajan olarak araştırmıştır (127).

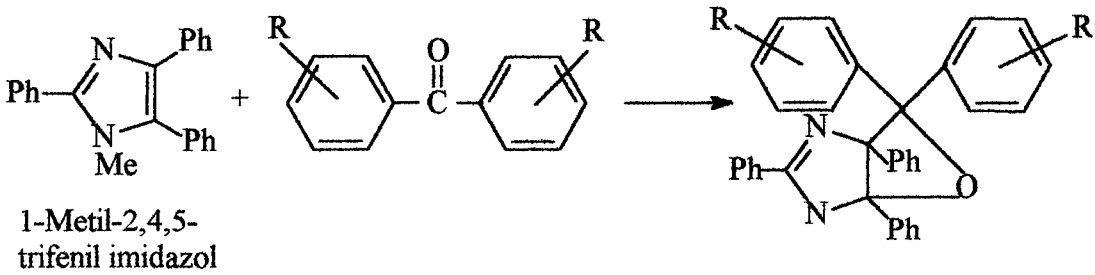
T. Taguchi ve arkadaşları tarafından 2-(o-klorofenil)-4,5-difenilimidazol dimeri içeren ışığa duyarlı bir polimer film, fotoğraf oluşum materyali olarak kullanılmıştır (128).

D.I. Edwards; antimikrobiyal ajan olan nitroimidazol ilaçların sitotoksik etkisini;  $NO_2$  grubunun redüksiyonu ve DNA hasarı yönünden araştırmıştır (129).

A.H. Thomas tarafından, bazı antibiyotikler ve N-sübstitüe imidazol'lerin, antimikotik aktivitesi için mekanizmalar önerilmiş ve daha ileri araştırma alanları gösterilmiştir (130).

S. Inoki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4,5-diaril imidazol'ler, RCOCHROH'ın pH=4-10'luk bir çözeltisi içindeki formamidler ile reaksiyonu sonucu hazırlanmıştır (131).

Y. Ito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1-metil-2,4,5-trifenil imidazol'ün (Şekil 2.14.), MeCN çözeltisi içindeki benzofenon türevleri varlığında, katım ürünü verdiği vurgulanmıştır (132).



Şekil 2.14. 1-Metil-2,4,5-trifenil imidazol'ün katım reaksiyonu

R.M. Claramunt ve arkadaşları tarafından; N-benzil, N-difenilmetil ve N-trifenilmetil imidazol'lerin, faz-transfer katalizörleri ile sentezleri çalışılmıştır (133).

M. Lissel; imidazol ve türevlerinin N-metilasyonunda Me<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'ü; Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>'tan daha az toksik olması nedeniyle, metilleme ajanı olarak tercih etmiştir (134).

V.G. Solomonova ve arkadaşları; kurbağa miyokardium'unun adrenalin'e duyarlılığında asetilkolin ve imidazol'ün inhibe edici etkisinin mekanizmasını araştırmıştır. Bulgular arasında; izole kurbağa kalpleri üzerinde adrenalin'in pozitif inotropik etkisinin; asetilkolin ve imidazol tarafından azaltıldığı bulunmuştur (135).

Y. Sakaino ve arkadaşlarının yaptığı, imidazol türevleri üzerindeki bir çalışmada; kristal haldeki 4,5-bis(4-metoksi-fenil)-2-(4-nitrofenil)imidazolyum asetat dihidratın; değişik



metodlar ile muamelede turuncu-sarı'dan kırmızıya kadar değişen duyarlı bir renk değişimi gösterdiği tesbit edilmiştir (136).

J. Meng ve arkadaşı; katı fazdaki 1-metil-2,4,5-trifenil imidazol'ün ışığa duyarlı oksijenasyonunu araştırmış, bu bileşiğin katı fazda ve 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Bz varlığında oksijenasyonunun; BzN=CPhNMeBz verdiğini bulmuştur (137).

W.L. Collibee ve arkadaşı, benzil-N-alkil monohidrazonların termal siklizasyonu ile 4,5-difenil imidazol'leri sentezlemiştir (138).

A.C. Jambut-Absil ve arkadaşları, imidazol'den türeyen ilaçların potansiyel antitiroid aktiviteli bileşikler olabileceğini öne sürmüştür (139).

İ. Işıkdag ve arkadaşları tarafından, bazı 2-süstitüe-4,5-difenil imidazol'lerin QSAR çalışması yapılmış ve Tubifex kurtlarına karşı antihelmentik aktivitesi tartışılmıştır (140).

J.P. Trzeciakowski'nin yaptığı çalışmada, kobay ileum kontraksiyonlarının inhibisyonunda, histamin H<sub>3</sub> reseptörüne benzeyen bir sınıfın aracılık ettiği düşünülmüş ve sıçan korteksinde bulunan presinaptik H<sub>3</sub> oto reseptörlerine farmakolojik olarak benzeyen ileum'da; inhibitör histamin reseptörlerinin varlığı kanıtlanmıştır (141).

U. Kempe ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 2-(2' -klorofenil)-4,5-difenilimidazol gibi triarilimidazol'lerin; iki fazlı bir solvan sisteminde, onium tuzları varlığında, oksidatif kenetlenme ile; hekसारil bis(imidazol)'leri oluşturduğu, bu türevlerin de ışığın önayak olduğu prekürsörler olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür (142).

M.L. Dahl.-Puustinen ve arkadaşları, yeni bir siklooksijenaz inhibitörü olarak kabul edilebilecek Fenflumizol'ün; tromboksan oluşumu ve trombosit agregasyonu üzerine etkilerini araştırmıştır. Çalışmaya göre araşidonik asid ve ADP'nin neden olduğu platelet agregasyonu boyunca TXB<sub>2</sub> oluşumu; Fenflumizol ile inhibe edilmiştir (143).

T. Hamazaki ve arkadaşları tarafından, analjezik-antiinflamatuvar ajanlar olarak imidazol-karboksamid türevleri hazırlanmıştır. Bu bileşikler içinde incelenen bir bileşik de; 4,5-bis(4-metoksifenil)-imidazol-2-karboksanilid'dir (144).

Y. Sakaino ve arkadaşlarının 4,5-bis(4-metoksifenil)-2-(3-nitrofenil)-1H-imidazol'un polimorfizm'leri ve kolorasyon'ları üzerine yaptığı bir çalışmada, bileşiğin değişik renklerde bulunmasının; kristallendirmede kullanılan çözücüye bağlı olduğu, ve bu olayın da H bağlarındaki farklılıklara dayandığı vurgulanmıştır (145).

J.L. Imbach ve arkadaşları tarafından, antitümör amaçlı ajanlar olarak nitroimidazollerden 1-[2-[3-(2-kloroetil)-3-nitrozoüreido]etil]-4-nitroimidazol incelenmiş ve sözü edilen bileşiğin antitümör etki için L 1210'a karşı, invivo bir testte, 25 mg/kg. da; % 83'lük bir hayatta kalma oranı sağladığı tesbit edilmiştir (146).

C. Yoshida ve arkadaşları 4,5-diaril, 1-alkil, 2-karbonil imidazol türevlerini, analjezik ve antiinflamatuvar etkili bileşikler olarak hazırlamışlar ve prostaglandin biyosentezinin invitro inhibisyon derecelerini karşılaştırmışlardır (147).

Y. Nomura ve arkadaşları, organik çözücülerde çözünen, ısıya dayanıklı polimerler olarak 4,5-bis(4-aminofenil)-2-fenil-imidazol'leri, bilinen yöntemlerle hazırlamışlardır (148).

C. Yoshida ve arkadaşları, antiinflamatuvar aktivite taşıyan 4,5-diaril 1-sübstitüe-2 vinil imidazollerini; imidazol 2-formil'in  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCN}$  ile reaksiyonu ile hazırlamışlardır (149).

Ü. Uçucu ve arkadaşları; 4,5-di ve 2,4,5-trisübstitüe imidazollerin antihelmentik aktivitesini Tubifex kurtları kullanarak saptamış ve yapı-etki ilişkilerini tartışmışlardır (150).

M. Tsuji ve arkadaşları tarafından, antiülser ve antiinflamatuvar olarak 2-(heterosiklil alkiltiyo- veya sülfenil)-4,5-diaril imidazol'ler hazırlanmıştır (151).

Y. Nomura ve arkadaşlarının, çözücülerde çözünebilen aromatik polimid'lerin sentezi çalışmasında; aromatik diaminler [2-süstitüe fenil, 4,5-bis(p-aminofenil)imidazol]; tetrakarboksilik dianhidrid'ler ile polikondensasyona tabi tutulmuştur (152).

C. Osada; hidrojen peroksid'in kolorimetrik tayini için 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol bileşiklerini kullanmıştır (153).

R. Buerstinghaus ve arkadaşları tarafından, insektisid olarak N-süstitüe azoller çalışılmış ve 4,5-dikloro-1-[(fenoksi-fenoksi)metil]-imidazol'ün, pestisid, özellikle insektisid aktivitesi tesbit edilmiştir (154).

A. Colombo Pinol ve arkadaşları, p-klorofenil-(1-[β-siyanoetil]imidazol-2-il keton ve benzeri türevleri analjezik olarak hazırlamışlardır (155).

İ. Işıkdag ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, bazı 4,5-di ve 2,4,5-trisüstitüe imidazol türevleri, bilinen yöntemlerle sentez edilmiştir (156).

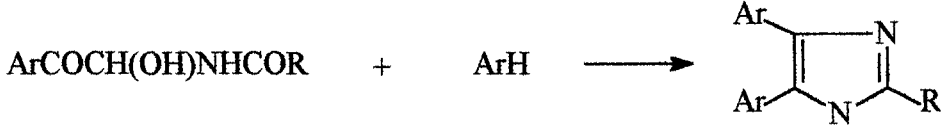
V. Dragisich ve arkadaşları; alkinler, alkenler, nitriller ve aldehidler ile reaksiyonlarda, nitril ylide'ler için synthon'lar olarak tungsten ve krom'un iminokarben komplekslerini kullanmıştır. İminokarben W komplekslerinin nitriller ile reaksiyonunun sentetik potansiyeli; bir nitril ylide ve bir nitril'in halka katımı için imkansız olan imidazol'lerin hazırlanmasında kanıtlanmıştır (157).

D.M. Bailey ve arkadaşı tarafından, 4,5-diaril-1H-imidazol-1-asetamid'ler; antiaritmikler olarak hazırlanmış ve incelenmişlerdir (158).

J. Nagy ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği N-heterosikliklerin fotokimyasal çalışmasında, 2(4),5-dihidro-1,2,4-triazinlerin fotokimyasal redüksiyonu ve halka daralması ile bazı imidazol türevlerine dönüştüğü saptanmıştır. Bu şekilde 2,4,5-trifenil imidazol sentez edilmiştir (159).

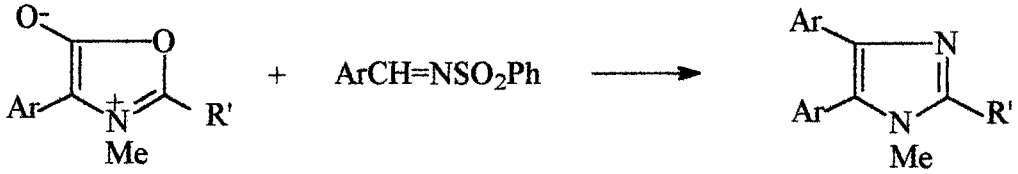
Y. Matsuura ve arkadaşları tarafından, sıçanlarda hepatik mikrozomal sitokrom P-450'nin indüklenmesinde; 2 veya daha fazla N atomu taşıyan 1-sübstitüe heteroaromatik bileşiklerin muhtemelen gerekli olduğu vurgulanmıştır. Bu amaçla test edilen bileşikler arasında; 1-feniletıl-, 1-benzıl-, 1-trıtıl- ve 1-difenılmetıl-imıdazol de vardır (160).

Ya.G. Bal'on ve arkadaşına göre, aromatik hidrokarbonlarla [alkıl(arıl)karbonıl amino]hidroksımetıl arıl ketonların reaksiyonu; imıdazollerı vermiştir (Şekıl 2.15.) (161).



**Şekıl 2.15.** Aromatik hidrokarbonlardan hareketle imıdazol sentezi

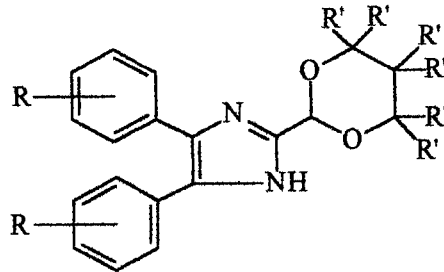
R. Consonni ve arkadaşlarının bildirdiğine göre sübstitüe imıdazol'lerin diğer bir sentez yöntemi de; 1,3-oksazolyum-5-olat'ların,  $\text{ArCH=NSO}_2\text{Ph}$  ile mesoıyonik halka katımı reaksiyonlarıdır (Şekıl 2.16.) (162).



1,3-Oksazolyum-5-olat bileşiği

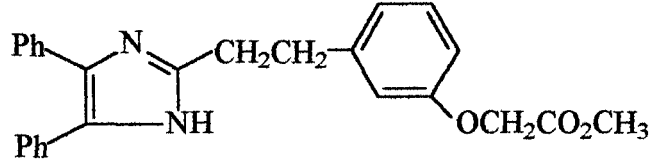
**Şekıl 2.16.** Mesoıyonik halka katım reaksiyonları ile imıdazol sentezi

N.V. Harris ve arkadaşı, 2-(4,5-diarıl-2-imıdazolil)-1,3-dioksan'ları (Şekıl 2.17.); antiaterosklerotik'ler olarak incelemiştir. Bu genel formüle uyan 2-(5,5-dimetıl-1,3-dioksan-2-il)-4,5-difenylimıdazol'ün, ACAT'ı inhıbe ederek, invitro testlerde kolesterol düzeyini % 105 düşürdüğü tesbit edilmiştir (163).



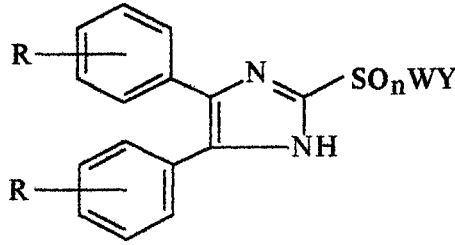
**Şekıl 2.17.** 2-(4,5-Diarıl-2-imıdazolil)-1,3-dioksan bileşiklerinin genel formülü

N.A. Meanwell; trombosit agregasyon inhibitörü olarak hazırladığı difenil imidazolil taşıyan karboksilik asid esterlerinden 3-[(2-{4,5-difenil-1H-imidazol-2-il}etil)] fenoksi asetik asid metil ester'in (Şekil 2.18.), 2,4 µg/mL'lik bir IC<sub>50</sub>'ye sahip olduğunu bulmuştur (164).



Şekil 2.18. 3-[(2-{4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il}etil)]fenoksi asetik asid metil ester

A.W. Bridge ve arkadaşları, bazı 2-sübstitüe-4,5-difenil imidazollerin (Şekil 2.19.); besinlere karıştırılarak sıçanlara verildiğinde, plazma kolesterolünü % 26-74 inhibe ettiğini göstermiştir (165).

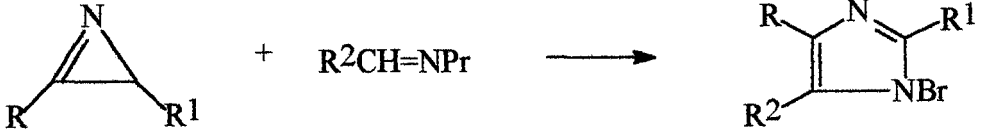


Şekil 2.19. 2-Sübstitüe-4,5-difenil imidazoller

Y. Yoshikawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 4-benzofuran-5-benzofuran(veya alkoksi fenil)-2-aril(veya alkil, halojen, SH) gibi trisübstitüe imidazol'lerin analjezik ve antiinflamatuvar etkili oldukları tesbit edilmiştir (166).

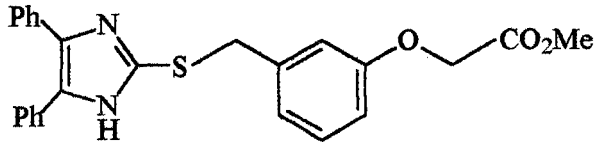
C.J. Spagnuolo ve arkadaşları tarafından antimuskarinikler olarak hazırlanan 5-[(1-imidazolil)metil]-2-(3H)-furanon'ların, kronik obstrüktif pulmoner hastalığı ve nörojenik mesane rahatsızlığı gibi hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği kaydedilmiştir (167).

F. Mueller ve arkadaşı, 1-Br-lophine ve 1-Br-4,5-difenil imidazol'ü; azirinin, R<sup>2</sup>CH=NPr ile fotokimyasal [3+2] halka katımı yoluyla hazırlamıştır (Şekil 2.20.) (168).



**Şekil 2.20.** 1-Br-4,5-difenil imidazol sentezi

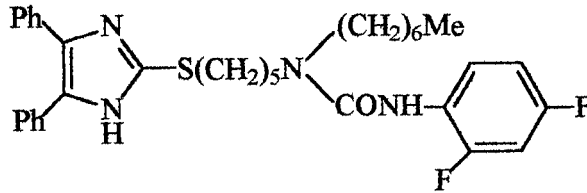
N. Meanwell'in çalışmasında, trombosit agregasyon inhibitörleri olarak, heterosiklik alkanat'lar hazırlanmıştır: 3-[[4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il]tiyometil]fenoksi asetik asid metil ester'in (Şekil 2.21.) trombosit agregasyonunu,  $IC_{50}=0.42 \mu g$ 'lık bir değer ile inhibe ettiği saptanmıştır (169).



**Şekil 2.21.** 3-[[4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il]tiyometil]fenoksiasetik asid metilester

Y. Yoshikawa ve arkadaşları, benzotienilimidazol türevlerinin analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik etki içerdiklerini saptamışlardır (170).

J.T. Billheimer ve arkadaşları, N-[(imidazoliltiyo)alkil]üre yapısındaki 4,5-difenil-2-alkiltiyo-imidazol bileşiklerinin (Şekil 2.22.); antikolesteremik olduğunu tesbit etmiştir (171).

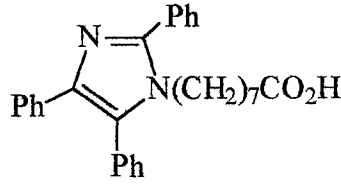


**Şekil 2.22.** 4,5-Difenil-2-alkiltiyo-imidazol bileşiklerinin genel formülü

A.A. Bakibaev ve arkadaşları tarafından, benzoin ve benzil'in reaksiyonları; imidazollerini (örneğin 4,5-difenil imidazol ve 2,4,5-trifenil imidazol) vermek üzere siklizasyon suretiyle yapılmıştır (172).

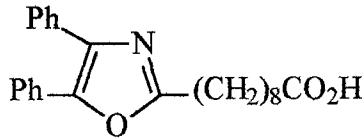
V.M. Stoyanov ve arkadaşları 2-sübstitüe imidazol'lerin 1-Me türevlerini hazırlamak için maddeyi KOH-dimetoksietan içinde MeI ile metillemişlerdir (173).

D.M.B. Hickey ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, PGI<sub>2</sub> agonistleri olarak ω-(diarilimidazolo)alkanoat'lar hazırlanmıştır. Bu amaçla hazırlanan 1-kaprilik asid-2,4,5-trifenil-1H-imidazol (Şekil 2.23.) ve analoglarının trombosit agregasyon inhibitörü oldukları saptanmıştır (174).

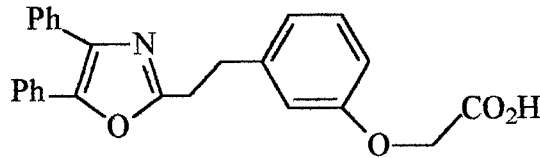


Şekil 2.23. 1-Kaprilik asid-2,4,5-trifenil-1H-imidazol

N.A. Meanwell ve arkadaşları, non-prostanoid prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) mimetikler olarak hazırladıkları 4,5-difenil-2-oksazolnonanoik asid (Şekil 2.24.) ve 2-[3-[2-(4,5-difenil-2-oksazolil)etil] fenoksi]asetik asid'in (Şekil 2.25.); ADP-kaynaklı trombosit agregasyonunu inhibe etmesi özelliğinden yararlanarak, difenil heterosiklik kısmın yapısal çeşitlemeleri üzerinde çalışmışlardır (175).

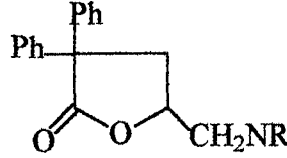


Şekil 2.24. 4,5-Difenil-2-oksazolnonanoik asid



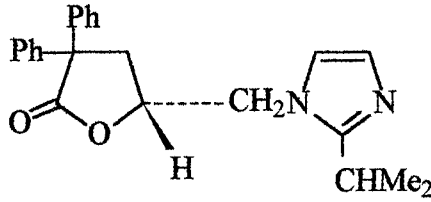
Şekil 2.25. 2-[3-[2-(4,5-Difenil-2-oksazolil)etil]fenoksi]asetik asid

C. Kaiser ve arkadaşları tarafından, bazı N-sübstitüe 5-(aminometil)-3,3-difenil-2(3H)-furanon'ların (Şekil 2.26. ) antimuskarinik özellikleri araştırılırken; NR süstitüentleri nin imidazol veya pirazol N'u olduğu durumlarda, potent ve selektif antimuskarinik ajanların elde edildiği görülmüştür. Hatta imidazol'un 2. pozisyonunun uygun bir alkille süstitüsyonu; özellikle M<sub>3</sub> reseptör aktivitesini önemli bir şekilde etkilediğini açığa çıkarmıştır (176).



**Şekil 2.26.** N-Sübstitüe 5-(aminometil)-3,3-difenil-2(3H)-furanon yapısı

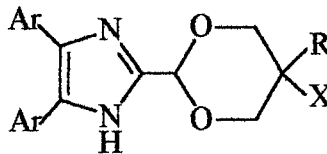
5-[2-(İzopropil)-1H-imidazol-1-il]metil-3,3-difenil-2(3H)-furanon bileşiğinin (R) izomeri (Şekil 2.27.); ‘‘üriner mesane disfonksiyonu’’ tedavisi için klinik bir aday olarak gösterilmiştir (176).



**Şekil 2.27.** (R)-5-[2-(İzopropil)-1H-imidazol-1-il]metil-3,3-difenil-2(3H)-furanon

R.V. Bensasson ve arkadaşlarınca gerçekleştirilen çalışmada, nonsteroid antiinflamatuvar imidazol türevleri tarafından, moleküler singlet oksijen'in (O<sub>2</sub>) giderilmesi için, ikinci sıra hız sabitleri belirlenmiş ve bu hız sabitleri ile antiinflamatuvar aktivite arasında korelasyonlar kurulmuştur (177).

N.V. Harris ve arkadaşlarının araştırmasında, ACAT inhibitörleri olarak yararlı olan imidazolil dioksan'lar (Şekil 2.28.) hazırlanmıştır (178).



**Şekil 2.28.** 2-İmidazolil dioksan yapısı



M. Staehelin ve arkadaşları tarafından, optik olarak nonlinear polimerik sistemlerin termal stabilitesi değerlendirilirken, Lophine ve türevlerinin de önemli bir kullanım alanı bulunduğu tesbit edilmiştir (179).

B.V. Trzhtinskaya ve arkadaşları, imidazol-2-tion türevlerinin tüberkülostatik aktivitesini tesbit etmişlerdir (180).

H. Morita ve arkadaşı tarafından, hekzaarilbiimidazol'lerin katı polimer matrikslerde fotokimyasal davranışı incelenmiş ve bis[2-(o-klorofenil)-4,5-difenilimidazol]'ün polimatriks içinde, UV ışığına maruz bırakılması sonucu, 2-(o-klorofenil)-4,5-difenilimidazolil radikali ürettiği tesbit edilmiştir. Bunun da 300 nm. de UV absorpsiyonu ve 389 nm. de emisyon bandı gösteren 2-(o-klorofenil)-4,5-difenil imidazol'e çevrildiği tesbit edilmiştir. Üstelik bu bileşiğin UV ışınlanmasının sürdürülmesi ile; 440 nm. de emisyon bandı gösteren 2-o-klorofenil-9,10-fenantroimidazol elde edilmiştir (181).

F. Ning ve arkadaşları 2,4,5-trifuranil imidazol'lerin sentezi ve yapılarının belirlenmesi ile ilgili çalışmalar yapmıştır (182).

F. Mueller ve arkadaşı, imidazol'lerin yeni bir sentez metodu için; azirinler (Şekil 2.29.) ile, ışık kaynaklı elektron transfer koşulları altında, [3+2] halka katılma reaksiyonları önermiştir.



Şekil 2.29. Azirin halkası

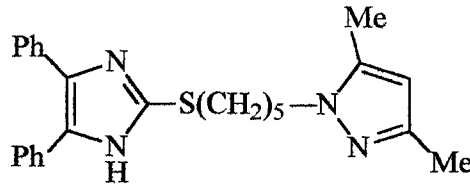
Çalışmaya göre azirin halkalarının, ışık kaynaklı elektron transferi koşulları altında açılması ile; heterosikliklerin sentezi için yeni bir synthon oluşmaktadır. Oluşan 2-azaallenil radikal katyonu; iminler ile kolayca reaksiyon vererek N-süstitüe imidazollerini oluşturmaktadır. Bu yöntemle 2,4,5-triaril-1-propil imidazol elde edilmiştir (183).

J. Nagy ve arkadaşları N-heterosikliklerinin fotokimyasını araştırırken, 1,2,4-triazin'lerin, irradiasyon sonucu tekabül eden imidazol'leri verdiğini saptamışlardır. 1-Etil-2,4,5-trifenilimidazol; bu yolla elde edilmiştir (184).

C. Kashima ve arkadaşları sterik olarak daha kalabalık olan 1,5-disüstitüe imidazol'leri; regioselektif N-alkilasyon suretiyle hazırlamışlardır (185).

F. Mueller ve arkadaşı, 2H-azirinler'in [3+2] halka katılımları üzerinde yaptıkları çalışmalara devam etmişlerdir. Işık kaynaklı elektron transfer koşulları altında, 3-aryl-süstitüe azirinler'in halka açılması ürününün; bir nitril ylidi'ni olamayacağı, fakat kısa ömürlü bir 2-azaallenil radikal katyonu olabileceği gösterilmiştir. Radikal katyonun, imin ile reaksiyonu; n-Bu-klorür içinde  $\gamma$ -radyoliz; N-alkil-imidazol'leri vermektedir (186).

M.J. Ashton ve arkadaşları tarafından, güçlü ACAT inhibitörü olarak hazırlanan 1-[(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyopentil]-3,5-dimetilpirazol'un (Şekil 2.30.), tavşanlarda, etkili bir hipokolesterolemik ajan olduğu saptanmıştır (187).



**Şekil 2.30.** 1-[(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)tiyopentil]-3,5-dimetilpirazol

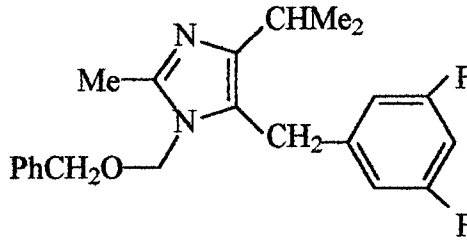
G.J. Isagulyants ve arkadaşları C-alkil imidazol'lerin sentez metodu olarak, 390-410 °C 'de H dilüsyonu ile, 4:1 molar oranlarda, Pt ve Cl içeren bir katalizör varlığında ( $Al_2O_3$  üzerinden), heterosiklizasyon yöntemi geliştirmişlerdir (188).

A.R. Neurath ve arkadaşları, glikoprotein gp 120'yi çepeçevre saran, "HIV" tip 1 ve tip 2'nin, oldukça kararsız-değişken  $V_3$  ilmiğine (kementine) hedeflenen ilaçların ön elemesi için metod geliştirmişlerdir. Bu metodun imidazollere de uygulanabileceği vurgulanmıştır (189).

L. Wang ve arkadaşının bir çalışmasında, imidazol'lerin KOH/Alüminyum oksid ile N-alkilasyonuna dair kayıtlar vardır (190).

T. Moulard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tiroid peroksidaz'a karşı aktif imidazol ve tiyazol türevi bileşiklerin etkileri, hidroperoksidaz, siklooksijenaz aktivitesi üzerine ve prostaglandin sentetaz kompleksi üzerine invitro test edilmiştir. Aktif bileşiklerin; siklooksijenaz fonksiyonu ve peroksidaz'ı inhibe ettikleri bulunmuştur. Böyle bileşiklerin aynı zamanda antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları da bulunmuştur. Benzer koşullar altında test edilen nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların, prostaglandin sentetaz kompleksinin oluşumunda peroksidaz fonksiyonundan ziyade siklooksijenaz fonksiyonuna inhibitör olarak etki ettikleri gösterilmiştir. Aktif bileşiklerin ortak bir özelliği; bir -NCS- köprüsünün veya serbest bir -SH grubunun mevcut olmasıdır (191).

H. Sugimoto ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada anti-HIV aktivitesi taşıyan imidazol türevleri saptamışlardır. Bu amaçla hazırlanan (diflorofenilmetil) imidazol'ün (Şekil 2.31.); HIV (HTLV-III B zinciri) ile infekte edilmiş insan T hücrelerine (MOLT-4 clone 8) karşı %50 inhibisyon sağladığı görülmüştür. Bu sebepten dolayı, sözü edilen bileşiğin AIDS gibi retrovirüs infeksiyonların tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (192).

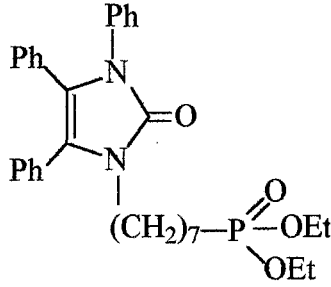


**Şekil 2.31.** 1-Benzoksi-2-metil-4-izopropil-5-(3,5-diflorofenilmetil) imidazol

I. Lantos ve arkadaşları, Cope çevrilmesi temeline dayanan ve imidazol parçası içeren heterosiklikler için yeni bir sentetik yaklaşım açıklamışlardır. Buna göre oksimler; benzenkarboksimidoil klorür'ler ile reaksiyon verirler. Bu reaksiyon ile, alçak sıcaklıkta, Cope çevrilmesine kolayca maruz kalabilen katım ürünleri elde etmişlerdir. Oluşan amidinlerin asid ile muamelesi; imidazol'lerin (örneğin 1-metil-2,4,5-trifenil-1H-imidazolün) yüksek verimlerle oluşumuna neden olmuştur (193).

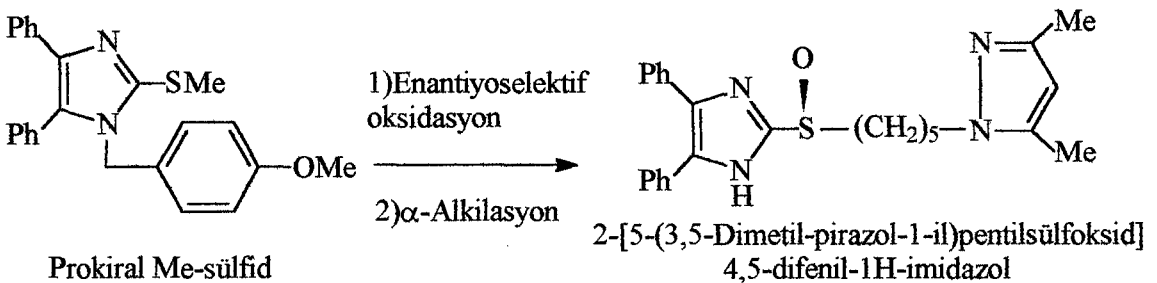
H. Ashitaka ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, trifenilimidazol türevi içeren 3. nonlinear optik materyal incelenmiştir. Bu materyal; yüksek 3. harmonik jenerasyon ve hızlı cevap göstermiştir (194).

J.D. Winkler ve arkadaşları tarafından, CoA-IT inhibitörleri olarak fenilazol'ler hazırlanmıştır. Bu amaçla hazırlanan 2-[7-(dietoksifosfonil) n-heptil]-3,4,5-trifenil-1,3-dihidroimidazol-2-on'un (Şekil 2.32.), fare kulaklarındaki, 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat-kaynaklı inflamasyonu, etkili biçimde inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu bileşiğe benzer pekçok türev; CoA-IT'ı inhibe etmektedir (195).



Şekil 2.32. 2-[7-(Dietoksifosfonil)-n-heptil]3,4,5-trifenil-1,3-dihidro imidazol-2-on

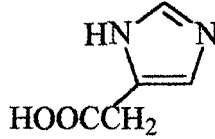
P. Pitchen ve arkadaşları tarafından, biyolojik olarak aktif bir sülfoksid'in asimetric sentezi açıklanmıştır. 2-[5-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)pentil sülfoksid]-4,5-difenil-1H-imidazol'un sentez stratejisi; uygun bir şekilde dizayn edilen prokiral Me-sülfid'in; enantiyoselektif oksidasyonuna, bunu takiben oluşan sülfoksid'in  $\alpha$ -alkilasyonuna dayanmaktadır (Şekil 2.33.) (196).



Şekil 2.33. Biyolojik olarak aktif bir sülfoksid'in asimetric sentez şeması

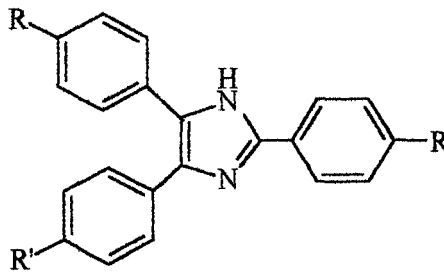
K. Morita ve arkadaşları tarafından, değişik organik moleküllerin, 3. sıra nonlinearite'leri değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre; aromatik asetilenler, imidazol'ler ve siyanin boyalar; büyük  $x^{(3)}$  değerli bileşikler olarak seçilmişlerdir (197).

H. Oomori'nin çalışmasında, aktif bileşen olarak imidazol veya türevlerini içeren allerji inhibitörleri dizayn edilmiştir. 5-Asetik asid-imidazol (Şekil 2.34.); immünize edilmiş farelerde, IgE oluşumu üzerine % 34 inhibisyon göstermiştir (198).



Şekil 2.34. 5-Asetik asid-imidazol

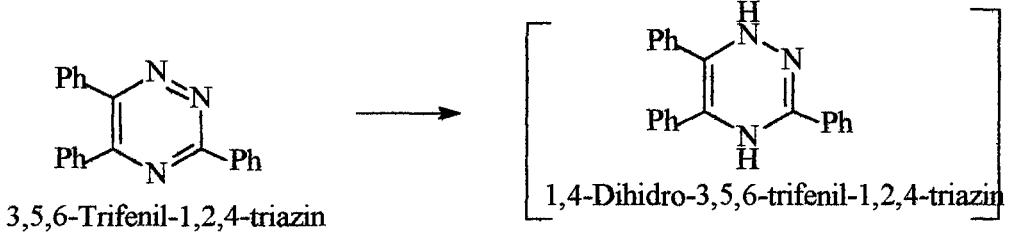
J.F. Hayes ve arkadaşları tarafından 2,4,5-triarilimidazol'lerin yeni bir sentezi ve bu reaksiyon için, olağandışı bir siklizasyon-eliminasyon mekanizması önerilmiştir. Aril siyanür ( $4-R-C_6H_4CN$  [ $R=H, MeO$ ]);  $\alpha, \alpha$ -dilyto arilnitrometan ( $4-R'-C_6H_4Cl:N^+(O^-)_2Li$  [ $R'=H, MeO$ ]) ile reaksiyona sokulmuş ve 2,4,5-triarilimidazol'ler (Şekil 2.35.) iyi verimlerle oluşturulmuştur (199).



Şekil 2.35. 2,4,5-Triaril imidazol

C.T. Supuran ve arkadaşları; bir seri azol'ler için, karbonik anhidraz II'yi aktive etme gücü ile  $pK_a$  değerleri arasında, bir korelasyon kurmuşlardır. Araştırmacılara göre  $pK_a$  6.5-8 arasındaki bileşikler, güçlü aktivatördürler. Bu durumdaki aktivatörler için etki mekanizması tartışılmıştır (200).

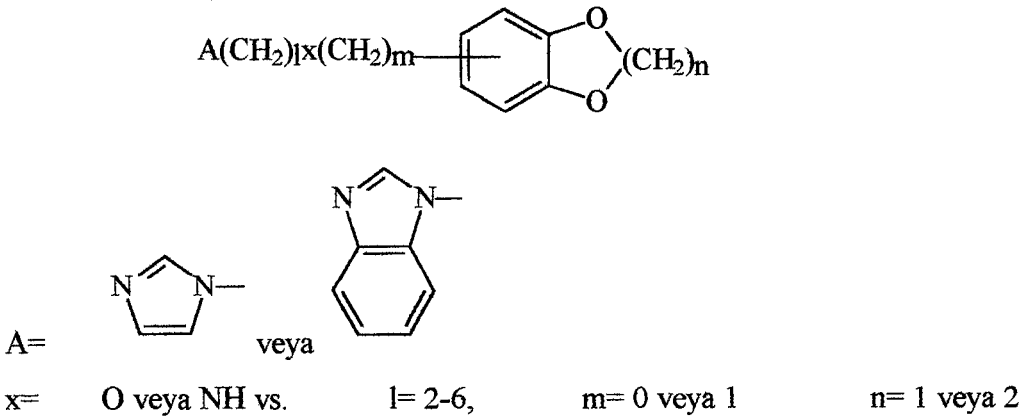
J. Nagy ve arkadaşlarının araştırmalarına göre, aromatik 1,2,4-triazin'lerin, fotokimyasal kaynaklı halka küçülmesinin mekanizması için kanıtlar bulunmuştur. 3,5,6-Trifenil-1,2,4-triazin bileşiğinin halka küçülmesi için; bir ara basamak olarak 1,4-dihidro-3,5,6-trifenil-1,2,4-triazin'in bulunması gerektiği vurgulanmıştır (Şekil 2.36.) (201).



**Şekil 2.36.** 1,2,4-Triazin'lerin halka küçülmesinde gerekli arabasamak.

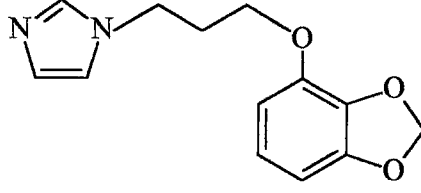
G. Shapiro ve arkadaşı tarafından, 4- ve 5-süstitüe N-alkil imidazol'lerin kolay bir regiospesific sentezi; N-(trimetilsilyletoksümetil)imidazol'lerden geliştirilmiştir. Metod; alkil triflat ile metalasyon'u yönlendirerek, imidazol katernizasyonuna aracılık etmiş ve (trimetilsilyletoksümetil) grubunun yarılması ile kombine edilmiştir (202).

J. Takashima ve arkadaşı; antihipertansifler, hipolipidemikler ve hipoglisemikler olarak N-süstitüe imidazol türevlerini (Şekil 2.37.) hazırlamışlardır (203).



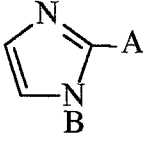
**Şekil 2.37.** N-süstitüe imidazol türevlerinin genel formülü

Bu genel formüle uyan 1-[(2,3-metilen dioksi fenil)oksi]propil-imidazol bileşiğinin (Şekil 2.38.), antihipertansif, hipolipidemik ve hipoglisemik aktivitesi tesbit edilmiştir (203).



**Şekil 2.38.** 1-[(2,3-Metilen dioksi fenil)oksi]propil-imidazol

E. Matsutani ve arkadaşı, glutaminaz inhibe eden imidazol türevlerini (Şekil 2.39.); antikanser ajan olarak hazırlamışlardır (204).



[A=(süstitüe)alkil, amino;

B=H, (süstitüe) hidrokarbil]

**Şekil 2.39.** Antikanser ajanlar olarak kullanım için dizayn edilen imidazoller

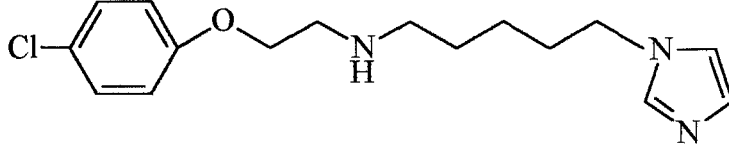
R.C. Vollinga ve arkadaşları tarafından, histamin H<sub>3</sub> reseptör agonistleri ve antagonistleri olarak 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol türevleri hazırlanmıştır (205).

İ. Işıkdag ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Tubifex kurtları üzerine inhibitör aktiviteye sahip 2,4,5-trisüstitüe imidazol türevlerinin QSAR'ı araştırılmıştır. Bu araştırmanın sonuçları, bileşiklerin reseptör ile etkileşiminde; C<sub>2</sub> ve C<sub>5</sub> konumlarındaki grupların önemini ortaya koymaktadır. Reseptöre bağlanmada bu gruplara ait özellikle sterik ve hidrofobik faktörlerin önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır (206).

F. Shinozoki, araştırmasında 2-(2-klorofenil)-4,5-difenil imidazol gibi süstitüe imidazoller; ayna materyali olarak kullanmıştır (207).

İ. Işıkdag ve Ü. Uçucu'nun diğer bir araştırmasında ise, Tubifex kurtları üzerine 2-süstitüe-4,5-difuril imidazol türevlerinin inhibitör aktivitesinin QSAR'ı çalışılmıştır. Test edilen bileşiklerin aktivitesinin, hidrofobik karakteristikler tarafından yönlendirildiği gözlenmiştir. Korelasyon; moleküllerin yüzey gerilimini ve molar volümlerini tanımlayan parakor değerlerinin alınması suretiyle kurulmuştur (208).

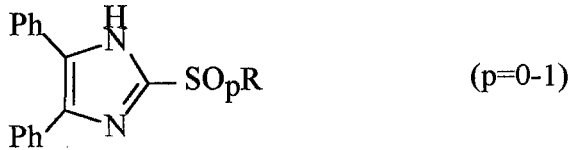
D.J. Calderwood ve arkadaşları tarafından antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünomodülatör ajanlar olarak imidazol türevleri hazırlanmış ve bunların aynı zamanda analjezik, antipiretik olarak yararlı olabileceği kaydedilmiştir. Bu bileşikler içinde; 1-{5-[(p-klorofenoksi)etilamin]pentil}imidazol (Şekil 2.40.) türü bileşikler vardır (209).



**Şekil 2.40.** 1-{5-[(p-Klorofenoksi)etilamin]pentil}imidazol

İ. Işıkdag ve arkadaşları tarafından 4,5-bis(4-metoksifenil)-2-(4-nitrofenil) imidazol gibi bazı 2,4,5-trisüstitüe imidazol türevlerinin sentezi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Süstitüe açiloin'ler; ilgili aldehyd'ler ile, AcONH<sub>4</sub> varlığında reaksiyona tabi tutulmuşlardır (210).

M. Gobetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ACAT inhibitörleri olarak 4,5-difenil imidazol türevleri (Şekil 2.41.) hazırlanmıştır. Sözü edilen bileşikler; aşağıdaki genel formüle uymaktadır. Etkili bir bileşik; 2-oksimino-1,3-bis(4,5-difenil imidazol-2-iltiyo)propan'dır (211).



**Şekil 2.41.** ACAT İnhibitörü 4,5-difenil imidazol türevleri

G. Zhao ve arkadaşının gerçekleştirdiği, biyoizosterik yer değiştirme ve ilaç dizaynında önder bileşiklerin geliştirilmesine yönelik çalışmada; antihistaminik imidazol bileşiklerinin dizaynına yer verilmiştir (212).

K. Halwe ve arkadaşı tarafından, imidazol ve benzimidazol'den türeyen bazı yeni farmakofor'[örneğin (benzotriazol asetil)imidazol]'ler sentez edilmiş ve antihelmentik, analjezik ve antimikrobiyal aktivite testleri gerçekleştirilmiştir (213).



W.M. Zhang ve arkadaşının çalışmasına göre, reaktif alkali metal hidrürler varlığında nitriller; 2,4,6-trisübstitüe-1,3,5-triazin'leri ve 2,4,5-trisübstitüe imidazol'leri, orta verimlerde vermek üzere siklotrimerize olabilmektedirler. Lophine ve 2,4,5-tris(4-metilfenil)imidazol bu yolla sentez edilmiştir (214).

Y. Yazan ve arkadaşlarının yaptığı bir formülasyon çalışmasında, bazı nematosidlere karşı kullanılmak üzere 2,4,5-trifenil-, 2,4,5-trianisil- ve 2,4,5-tritoluil-imidazollerin süspansiyonları hazırlanmıştır (215).

P.C. Astles ve arkadaşları, ACAT'ın güçlü inhibitörleri olarak 2-(1,3-dioksan-2-il)-4,5-difenil-1H-imidazol'leri hazırlamışlardır. Böyle bileşiklerin; oral antiaterosklerotik ajanlar olarak, daha ileri araştırmalar için muhtemel adaylar oldukları vurgulanmıştır (216).

H. Li ve arkadaşlarının 4,5-bis(4-metoksifenil)-2-(4-nitrofenil)imidazol'den hareketle hazırladıkları 1-(vinilbenzil) türevi bileşik sentez edilmiş ve nonlinear optik özellikler taşıyan bir kopolimer vermek üzere; Me-metakrilat ile polimerize edilmiştir (217).

E.W. Oliver ve arkadaşları, 2-(2-klorofenil)-4,5-difenil imidazol'den türeyen heksoarilbiimidazol üzerinde elektrokimyasal çalışmalar yapmıştır (218).

M. Sato ve arkadaşları, 2-(2-klorofenil)-4,5-difenil imidazol'ün de bileşenleri içinde bulunduğu, ışığa duyarlı bir reçine oluşturmuşlardır. Bu reçine kompozisyonun; renkli resim proses'inde kullanılabileceği belirtilmiştir (219).

Y. Sakaino ve arkadaşları tarafından, 4,5-bis(4-metoksifenil)-2-(3-nitrofenil)-1H-imidazol'ün polimorfik kristalleri hazırlanmıştır. Bu bileşiğin 1 formları; EtOAc, tert-BuOH ve benzen ile kompleksler vermiştir. Bu kompleksler; A,B,C,D polimorfik kristallerini oluşturmuştur. A; kırmızı plaklar, B; sarı iğneler, C; açık sarı, ipeksi iğneler, D; açık sarı, pamuksu iğneler halindedir. Kristal; organik buhar ile temasta; bir diğer polimorfik kristal'e dönmektedir. Reaktifliğin; B>D>C>A sırası ile azaldığı gözlenmiştir. Polimorfik kristallerin yapısı ve reaktifliği; H bağ tipleri üzerinde ve kristallerdeki mol. sıra, tertip, düzenleme üzerinde tartışılmıştır (220).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler:

##### 3.1.1. Kimyasal Maddeler:

Amonyak çözeltisi (% 25'lik)	(Merck)
” ” (% 25'lik analiz için)	(Carlo Erba)
Asetik asid (Glasiyel, % 100 saf)	(Merck)
” ” (Glasiyel, % 99.5)	(Carlo Erba)
Bakır II asetat	(Merck)
Bakır sülfat	(Merck)
Benzaldehid	(Merck)
2-Bromobenzaldehid	(Merck)
3-Bromobenzaldehid	(Merck)
4-Bromobenzaldehid	(Merck)
4-(Dimetilamino)benzaldehyd	(Merck)
2,4-Dimetil benzaldehid	(Merck)
Dimetilsülfat	(Hannover)
Dimetilsülfoksit	(Merck)
Dimetilsülfoksit -d <sub>6</sub>	(Aldrich)
Furfural	(Merck)
3-Hidroksibenzaldehid	(Merck)
4-Hidroksibenzaldehid	(Merck)
İyodoetan	(Merck), (Hannover)
2-Klorobenzaldehid	(Fluka)
3-Klorobenzaldehid	(Fluka)
4-Klorobenzaldehid	(Fluka)
Metil alkol	(Carlo Erba), (Merck)
2-Metilbenzaldehyd	(Merck)
3-Metilbenzaldehyd	(Merck)
4-Metilbenzaldehyd	(Merck)

3,4-Metilendioksi benzaldehid	(Merck)
Metil vanilin	(Merck)
2-Metoksibenzaldehid	(Merck)
3-Metoksibenzaldehid	(Merck)
4-Metoksibenzaldehid	(Merck)
2-Nitrobenzaldehyd	(Merck)
3-Nitrobenzaldehyd	(Merck)
4-Nitrobenzaldehyd	(Merck)
Paraldehid	(Hannover)
Piperonal, % 99	(Aldrich)
Potasyum bromür	(Merck)
Potasyum siyanür (% 96-98)	(Merck)
Salisilaldehid	(Merck)
Silikajel 60 GF <sub>254</sub>	(Merck)
Silikajel 60 G	(Merck)
Sodyum hidrür	(Merck)
Sodyum siyanür	(Merck)
Tetrahidrofuran	(Merck)
Ürotropin	(Merck)
Vanilin	(Labor-Teknik), (Merck)

### 3.1.2. Aletler:

Erime Derecesi	: Stuart Scientific Melting Point Smpl
Terazi	: LIBROR EB-330 HU (SHIMADZU) Terazi
Heidolph MR 3003 karıştırıcı-ısıtıcı	
Variomag Electronicrührer/monotherm ısıtıcı	
Electro-mag mantolu ısıtıcı	
Heidolph WB 2000 su banyosu	
Heidolph VV 2000 Rotavapor	
MK 318 Nüve karıştırıcı-ısıtıcı	
FN 400 Nüve Etüv	
UV Lamba	: Model UVGL-58 MINERALIGHT ® LAMP MULTIBAND UV-254/366 NM
IR Spektrofotometre	: Shimadzu 435 (Preparatların hazırlanması için KBr disk yönteminden yararlanılmıştır.) (TBAM)
<sup>1</sup> H-NMR Spektrometre	: Bruker 250 MHz NMR Spektrometresi (Çözücü olarak DMSO-d <sub>6</sub> kullanılmıştır.) (TÜBİTAK)
<sup>1</sup> H-NMR Spektrometre	: Jeol-JNM-EX 90 A FT NMR (Çözücü olarak DMSO-d <sub>6</sub> kullanılmıştır.) (TBAM)
Kütle Spektrometre	: VG Platform Kütle Spektrometre (TÜBİTAK)
Elementel Analiz	: Carlo Erba 1106 (TÜBİTAK)
Otoklav	: Medexport (OGÜ-FEFBB)
Deep-Freeze	: Heraeus (OGÜ-FEFBB)
Ultra Santrifüj	: Hermle (OGÜ-FEFBB)

### 3.2. *Yöntemler:*

#### 3.2.1. *Trisübstitüe imidazol türevlerinin genel sentez yöntemi:*

##### YÖNTEM A:

2,4,5-trisübstitüe imidazol türevlerinin sentezlerine ait bu yöntemde, gerekli miktarda benzil ve sübstitüe aldehid, amonyum asetat varlığında glasiyel asetik asid içerisinde 2-6 saat ısıtılıp karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon içeriği su-buz karışımı içerisine boşaltıldı ve amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Furl grubu içeren türevler butil asetat'tan, diğer türevler ise etanol-su karışımından kristallendirildi.

#### 3.2.2. *Alkilasyon çalışmalarına yönelik genel sentez yöntemleri:*

##### YÖNTEM B:

Alkol içerisindeki hesaplı miktarda 2,4,5-trisübstitüe imidazol bileşiğine, önceden hazırlanan ekimolar sodyum etoksid ilave edildi, karıştırıldı, 5 dakika sonra karışımın solvanı uçuruldu. Susuz benzen içerisine alınan kalıntıya, yine benzen içerisine alınan alkil halojenür ilave edildi ve 3 saat ısıtılıp karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım soğutuldu, su ve eter ilave edildi. Ürün bu çözeltiden 2N HCl ile ekstre edildi. Asitli kısım alkali yapıldı ve eter-benzen (1:1) karışımından tekrar ekstre edildi. Çözelti uçuruldu, yöntem C'deki gibi kristallendirildi.

##### YÖNTEM C:

Hesaplı miktarda 2,4,5-trisübstitüe imidazol bileşiği, oda sıcaklığında berrak oluncaya kadar THF ilavesi ile çözüldü. Reaksiyon kabına, sodyum amid ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldı, bu sürenin sonunda, karıştırma işlemine devam edilerek, alkil halojenür ( $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$  v.b.) ilave edildi. 1 Saat sonra oluşan çökelti (NaI) süzülerek ayrıldı. Çözelti solvanından kurtarıldı, aktif kömür ilavesi ile isopropanol'den kristallendirildi.

##### YÖNTEM D:

Hesaplı miktar 2,4,5-triaril imidazol bileşiği, oda sıcaklığında berrak çözelti oluncaya kadar THF ilavesi ile çözüldü. NaH ilave edilerek 5-10 dakika karıştırıldı.  $\text{H}_2$  gazı çıkışı sağlandıktan sonra ortama eklenen  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$  ile 2-3 saat geri çeviren soğutucu altında

karıştırılarak ısıtıldı. Oluşan NaI süzülerek ayrıldı. Çözelti, evapore edilerek solvanından kurtarıldı, aktif kömür ile EtOH'den kristallendirildi.

### YÖNTEM E:

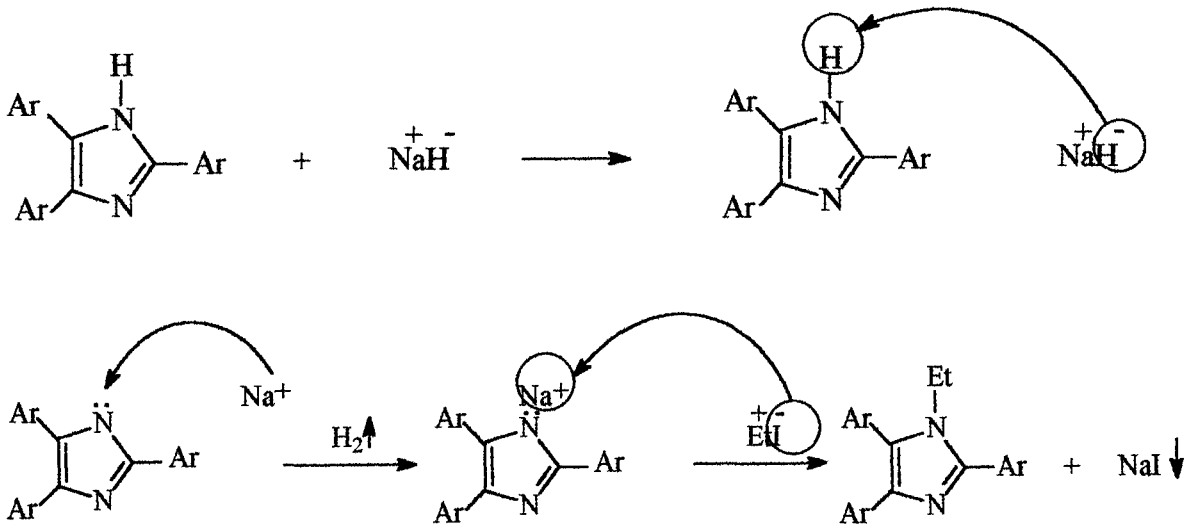
Hesaplı miktarda 2,4,5-trisübstitüe imidazol, oda sıcaklığında dialkilsülfat içerisinde, 100 °C'de 10 dakika ısıtılıp karıştırıldı. Bu süre sonunda, karışım soğutuldu, eterle yıkandı. Su içerisine alınan karışım, amonyum hidroksid çözeltisi ile alkali yapıldı ve kloroformla ekstre edildi. Kloroform uçuruldu. Elde edilen 1,3-dialkil imidazol türevi alçak basınçta ısıtılarak 1-alkil-imidazol'e geçildi. Madde yöntem C'ye göre kristallendirildi.

#### 3.2.2.1. Genel Sentez Yöntemi:

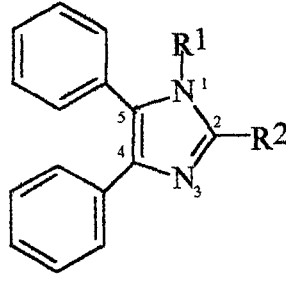
Genel sentez yöntemi olarak D Yöntemi kullanıldı:

Hesaplı miktar 2,4,5-triaril imidazol bileşiği, oda sıcaklığında berrak çözelti oluncaya kadar THF ilavesi ile çözüldü. NaH ilave edilerek 5-10 dakika karıştırıldı. H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandıktan sonra ortama eklenen C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I ile 2-3 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıtıldı. Oluşan NaI süzülerek ayrıldı. Çözelti, evapore edilerek solvanından kurtarıldı, aktif kömür ile EtOH'den kristallendirildi.

#### 3.2.2.2. Reaksiyon Mekanizması:

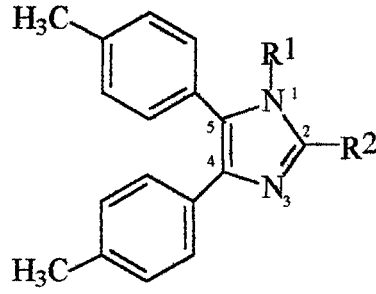


**Şekil 3.2.2.1.** 2,4,5-Trisübstitüe imidazol türevlerinin N-alkilasyon mekanizması



**Tablo 3.2.2.2.1.** 2-Süstitüe-4,5-difenil imidazol ve 1-etil-2-süstitüe-4,5-difenil imidazol türevlerinin Yöntem, Verim, Erime Dereceleri:

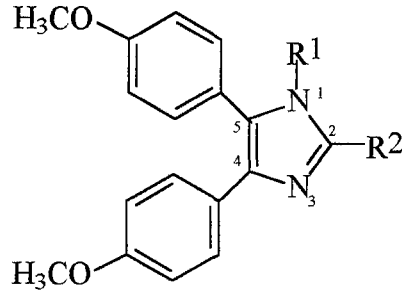
$R^2$ (2)	$R^1=H$		$R^1=Et$	
	E.d.(°C)deneysel/lit	Yöntem/Verim	E.d.(°C)deneysel/lit	Yöntem/Verim
H	225-7//231	(221) A,%50	218-20//221-3	(222) D,%69
CH <sub>3</sub>	235-7//240	(223) A,%59	119-20//132-4	(224) D,%65
Ph	272//274	(2) A,%62	127//126.5-7.5	(225) D,%70
Ph-o-OH	209-12//209	(17) A,%64	170//-	D,%72
<i>Ph-m-OH</i>	257-60//-	A,%67	232dek//-	D,%58
Ph-p-OH	257-60//256-8	(226) A,%71	222//-	D,%67
Ph-o-OCH <sub>3</sub>	208-9//207.5 -8.5	(227) A,%69	134//-	D,%65
Ph-m-OCH <sub>3</sub>	264-5//-	(194) A,%61	122-3//-	D,%59
Ph-p-OCH <sub>3</sub>	229-30//224-30	(35) A,%63	159//-	D,%75
Ph-o-NO <sub>2</sub>	230-2dek// 230	(17) A,%68	149//-	D,%64
Ph-m-NO <sub>2</sub>	321-2//309	(17) A,%60	179//-	D,%60
Ph-p-NO <sub>2</sub>	240-43 dek // 240	(17) A,%62	195-200//-	D,%73
Ph-p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	249-51//248-50	(25) A,%89	191//-	D,%78
Ph-3,4-(OCH <sub>2</sub> O)	249-50dek// 245	(25) A,%75	143//-	D,%69
Ph-o-Cl	190//196-7	(227) A,%72	97-8//-	D,%61
Ph-m-Cl	300//-	(194) A,%68	297//-	D,%64
Ph-p-Cl	267//258-9	(25) A,%63	225//-	D,%70
Ph-o-CH <sub>3</sub>	250-2//252	(4) A,%74	90//-	D,%58
Ph-m-CH <sub>3</sub>	307-8//300 civarı	(4) A,%70	103//-	D,%62
Ph-p-CH <sub>3</sub>	229-32//233	(4) A,%73	156//-	D,%74
Ph-o-Br	205-6// 205.5-6.5	(227) A,%69	61//-	D,%59
Ph-m-Br	306//-	(228) A,%65	139//-	D,%64
Ph-p-Br	260-2//260-1dek	(35) A,%68	149//146-9	(3) D,%82
2-füril	237-9//239-40	(229) A,%70	136 dek//-	D,%75
Ph-m-OCH <sub>3</sub> ,p-OH	249//243	(4) A,%65	175-8//-	D,%67
Ph-m,p-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	207-12//219-20	(35) A,%63	218-20//-	D,%51
Ph-o,p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	212-5//212-5	(156) A,%71	104//-	D,%60
Ph-o,m,p-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	142-5//142-5	(210) A,%65	170//-	D,%63



**Tablo 3.2.2.2.2.** 2-Substitüe-4,5-di-(p-tolil) imidazol ve 1-etil-2-süstitüe-4,5-di-(p-tolil) imidazol türevlerinin Yöntem, Verim, Erime Dereceleri:

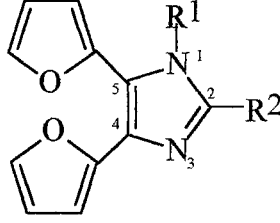
$R^2$ (2)	$R^1=H$		$R^1=Et$	
	<i>E.d.(°C)deneysel/lit</i>	<i>Yöntem/Verim</i>	<i>E.d.(°C)deneysel/lit</i>	<i>Yöntem/Verim</i>
H	273-5//275	(221, 230) A,%62	87-8//-	D,%74
CH <sub>3</sub>	220-2//220-2	(156) A,%70	148-9//-	D,%71
Ph	260-2//260-2	(156) A,%75	182-4//-	D,%67
Ph-p-OH	261-2dek//264-6(156)	A,%73	269dek//-	D,%70
Ph-p-OCH <sub>3</sub>	243//243	(156) A,%67	127//-	D,%74
Ph-p-NO <sub>2</sub>	293-5//293-5	(210) A,%85	164//-	D,%68
<i>Ph-p-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></i>	226-32//-	A,%75	186//-	D,%61
Ph-o-Cl	190//-	(207) A,%81	168//-	D,%73
<i>Ph-m-Cl</i>	288//-	A,%73	132//-	D,%69
Ph-p-Cl	267//-	(59) A,%79	158-60//-	D,%75
Ph-p-CH <sub>3</sub>	234-7//232-3	(231) A,%69	155//-	D,%78
<i>Ph-o-Br</i>	153-4//-	A,%72	178//-	D,%73
Ph-m-Br	283-4//-	(59) A,%70	120//-	D,%75
<i>Ph-p-Br</i>	263-4//-	A,%68	167//-	D,%77
2-furil	230-3dek//-	(156) A,%53	131//-	D,%65
Ph-m-OCH <sub>3</sub> ,p-OH	145-50//146-8	(156) A,%64	251dek//-	D,%69
Ph-m,p-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	125//125	(156) A,%67	123//-	D,%71





**Tablo 3.2.2.2.3.** 2-Süstitüe-4,5-dianisil imidazol ve 1-etil-2-süstitüe-4,5-dianisil imidazol türevlerinin Yöntem, Verim, Erime Dereceleri:

$R^2$	$R^1=H$		$R^1=Et$	
	<i>E.d. (°C)deneysel/lit</i>	<i>Yöntem/Verim</i>	<i>E.d. (°C)deneysel/lit</i>	<i>Yöntem/Verim</i>
H	181-3//183-4	<b>(221)</b> A,%53	81-3//80-82	<b>(1)</b> D,%71
Ph	99//99	<b>(232)</b> A,%54	197//-	D,%68
Ph-p-OCH <sub>3</sub>	99-100//98	<b>(232)</b> A,%57	148//-	D,%75
Ph-p-Br	102//-	<b>(194)</b> A,%55	171//-	D,%80
Ph-m-OCH <sub>3</sub> ,p-OH	139-42dek/139-42dek	<b>(156)</b> A,%59	150//-	D,%82
Ph-o,p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	177-9//177-9	<b>(156)</b> A,%68	58//-	D,%71



**Tablo 3.2.2.2.4.** 2-Süstitüe-4,5-difuril imidazol ve 1-etil-2-süstitüe-4,5-difuril imidazol türevlerinin Yöntem, Verim, Erime Dereceleri:

$R^2$	$R^1=H$		$R^1=Et$	
	<i>E.d.(°C)deneysel/lit</i>	<i>Yöntem/Verim</i>	<i>E.d.(°C) deneysel/lit</i>	<i>Yöntem/Verim</i>
<i>Ph-3,4-(OCH<sub>2</sub>O)</i>	203-4dek//-	A,%69	75//-	D,%42
2-furil	199-201// 202-3 (229)	A,%50	76-7//-	D,%40

Bu gruba (Tablo 3.2.2.4.) yönelik sentez çalışmalarına devam edilmektedir. (233-237).

### 3.2.3. Fizikokimyasal Parametreler:

#### 3.2.3.1. Hidrofobik Parametreler:

##### 3.2.3.1.1. Partisyon Katsayısı:

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

Partisyon katsayısı katımlı karakterli ve biyokimyasal sistemlerin yapı-etki çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir parametre türüdür. Belirli bir ısıda birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü sistemi arasında, bir bileşiğin çözülmüş konsantrasyonlarının oranı olarak genel tanımı yapılır ve “P” ile gösterilir. Burada çözücü sistemi olarak bir yağ, bir de su fazı kullanılır. Bileşiğin yağ fazı içindeki niceliğinin, su fazındaki niceliğe oranı, biyolojik etki ile grafiğe geçirildiğinde bir parabol elde edilir. Partisyon katsayısının logaritması alındığında bu ilişki doğrusal hale gelir (238, 239).

Partisyon katsayısı üzerine ilk çalışmaları Meyer ve Overton yapmışlardır. Bu çalışmalarda birçok basit organik bileşiğin narkotik aktivitesinin yağ/su partisyon katsayısı (P) ile paralel olduğu gösterilmiş, bu nedenle organik bileşiklerin biyolojik aktivitesini saptamak için yağdaki çözünürlükleri incelenmiştir. Overton ve Meyer’in yaptıkları çalışmalardaki amaç organik bileşiklerin yağlı sinir hücrelerine etkileyen karakteristikleri geliştirmektir. Bunun için model sistem olarak yağ/su sistemini seçmişlerdir (240). Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda biyosistemle etkileşen model lipofilik maddelere en iyi uyan solvanın polar, hidrojen bağlı solvanlar olduğu saptanmıştır.

Oktanöl/su partisyon katsayısı kullanılarak birçok istatistiksel ilişki çalışmaları yapılmaktadır. Ancak bu sistemin tüm model organik bileşikler için ideal solvan sistemi olduğu kesin değildir (241).

Pratikte uygulanan partisyon katsayısı tayini çalışmalarında su fazı olarak pH’sı 7.4 civarında olan tampon çözeltiler, yağ fazı olarak da, biyolojik ortama en uygun sistem kabul edilen n-oktanöl kullanılmaktadır (242, 243).

Partisyon katsayıları ilaçların (özellikle zar geçirgenliğinin önde geldiği durumlarda) biyolojik etkinlikleri ve etki süreleri ile ilgilidir. Tiyopental’in yağda çözünürlüğü pentobarbital’den fazladır. Bu yüzden kan plazmasından hızla yok olur ve nötral yağ

dokularına yerleşir. Onun için etki kısadır, kısa süreli genel anestezi olarak kullanılır. Ancak yağdaki çözünürlüğünün fazla olması nedeni ile vücutta depolandığı yerlerden atılımı uzun süreceğinden, kullanımından uzun süre sonra bile uyku verici özellik gösterir (238).

Organik moleküller, partiyon katsayılarının logaritması ile orantılı olarak hücreler arası yollarına devam ederler. Hansch'a göre (244, 245), bir organik molekül, yapısal özelliklerine bağlı olarak, hücre dışındaki seyreltik çözeltilerden hücre içine yavaşça geçer. Bu durumda biyolojik yanıt için şu denklem yazılabilir:

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

$k_x$  = Denge değişme hızı

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

C = Bileşiğin hücre dışı konsantrasyonu

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

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


log P değeri molekülün tümünün partiyon katsayısının logaritmasıdır.  $\pi$  ise molekülün tek bir parçasına ait bir değerdir (238). Negatif  $\pi$  değerinin süstitüentin ana yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini azalttığı, pozitif  $\pi$  değerinin ise süstitüentin ana yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini arttırdığı bilinmektedir. Madde ile su arasında hidrojen bağı meydana geliyorsa, molekülde COOH ve OH gibi grupların birarada olması ile hidrojen bağı meydana geliyorsa log P değeri azalır.  $\pi$  değerleri katımlı karakter gösterir. Molekülün parçalarına ait  $\pi$  değerlerinin toplamı molekülün log P'sini vermektedir. Bu özellikten hareketle bir seri bileşiğin tümünü deney yapmaksızın yalnız tablo değerlerinden faydalanarak gerekli hesaplamalar yapılabilir, ancak burada yanyana bulunan iki grubun hesaplanması sırasında molekül içi hidrofobik bağ oluşumundan kaynaklanan etkileşimler,

apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmada, teorik hesaplamalarda Rekker'in sayısal tablo değerleri kullanılmıştır (246). Teorik olarak log P değerlerinin hesaplanmasında bazı özel durumlara dikkat etmek gerekir:

- -OH, -O-, -COOH, -NH<sub>2</sub> gibi iki elektronegatif grup bir veya iki C atomu ile ayrıldığında düzeltme faktörü 0.861 ve 0.574 katılmalıdır.
- H atomu, -COOH, -COOR, -COR, -CONH<sub>2</sub> gibi elektronegatif gruplara bağlı olduğunda  $f_H=0.175$  yerine  $f_H=0.462$  kullanılmalıdır. (Burada “ $f_H$ ” Rekker'e göre hidrojen atomunun lipofilite değeridir.)
- Bifenil gibi konjuge veya benzofenon gibi kros konjuge aromatik halka sistemlerinde 0.28 değerindeki düzeltme faktörü katılmalıdır.
- Kondanse aromatik sistemlerde (naftalen gibi) herbir C atom çifti için 0.31 düzeltme faktörü kullanılır.

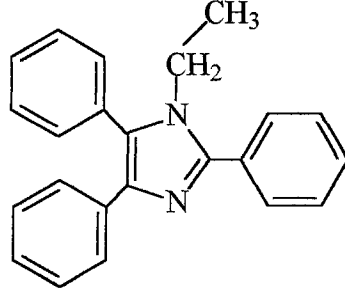
Düzeltilme faktörleri ve alifatik, aromatik f değerleri “magic constant” denilen ve  $C_M=0.28$  ile ifade edilen bir değerle açıklanabilmektedir.

<i>Molekül</i>	<i>log P</i>
	1.840
H	-0.182
CH <sub>3</sub>	0.701
O(Aromatik)	-0.439
İmidazolil	-0.081
-N (aromatik)	-0.929
Furil	1.002

**Tablo 3.2.3.1.1.1.** Bazı süstitüentlerin log P değerleri

Teorik hesaplamada H'ler çıkarılıp yerine gelen grup ilave edilir. (Ana yapının belli bir değeri vardır, burada imidazolil yapısı ana yapıdır). Bundan çıkan her grubun yerine, gelen grubun değeri eklenir. Bu değerler toplanır ve en sonunda çıkan değer logaritması alınır.

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



$$\begin{aligned}\log P &= f_{\text{imidazolil}} - 2f_{\text{H}} + 3f_{\text{Ph}} - f_{\text{H}} + f_{\text{CH}_2} + f_{\text{CH}_3} \\ &= -0.081 - (2 \times 0.182) + (3 \times 1.840) - (1 \times 0.182) + 0.519 + 0.701 \\ &= -0.081 - 0.364 + 5.52 - 0.182 + 1.22 \\ &= 6.113\end{aligned}$$

### 3.2.3.1.2. Parakor (Par) :

İlk kez Mc Govan tarafından toksisite çalışmalarında kullanılan ve hidrofobik bir parametre olan parakor, molekülün molar hacmi ile yüzeysel gerilimini ifade etmektedir. Bir molekülün biyolojik sistemde etki yöresine ulaşmaya kadar karşısına çıkan lipofilik ve hidrofilik engelleri aşmasında molekül hacminin, molekül içi çekici ve itici güçlerin bir ölçüsü durumunda olan yüzey geriliminin önemli rolleri üstlenmesi nedeni ile parakor, kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) çalışmalarında kullanılan bir parametre niteliğini kazanmıştır (247).

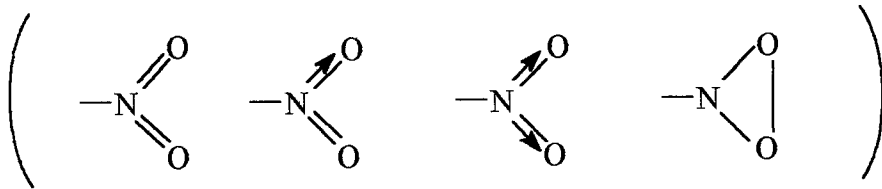
Bir molekülün parakor değeri, molekül hacmi ve yüzey gerilimi üzerinden yapılan bir takım deneyler sonucu bulunur. Bunun yanısıra Sugden, Mumford, Phillips, Vogel ve Quayle'a ait atomik ve yapısal değerleri içeren tablolar yardımıyla da teorik olarak hesaplanabilmektedir (248, 249).

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

**Tablo 3.2.3.1.2.1.** Atomik ve yapısal sabiteler

Teorik parakor hesaplamalarında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır:

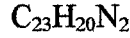
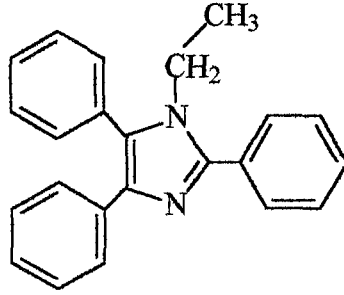
- Zincir dallanmaları
- Etilenik ve karbonil bağlanmaları
- Tersiyer dallanmalar
- Semipolar bağlar



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

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

1-Etil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol



$$\begin{aligned} \text{Par} &= (23 \times 9.2) + (20 \times 15.4) + (2 \times 17.5) + (3 \times 0.8) + 3.0 + [37 \times (-9.5)] + (11 \times 19) \\ &= 211.6 + 308 + 35 + 2.4 + 3 + (-351.5) + 209 \\ &= 417.5 \end{aligned}$$

$$\log \text{Par} = 2.6206565$$

**3.2.3.1.3. Hidrofobik Sübstitüent Katsayısı ( $\pi$ ):**

Bir molekülün parçalarına özgü olan  $\pi$  değerleri katımlı özellik gösterir ve bu  $\pi$  değerlerinin toplamı o molekülün  $\log P$ 'sini verir. Bu nedenle bir seri bileşiğin tümünü deneymeden yalnız  $\pi$  değerlerinden yararlanarak gerekli hesaplamaları yapmak mümkündür. Ancak  $\pi$  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 (238).

$\pi$  değerleri hesaplamalarında tablo değerlerinden yararlanılmıştır (243):

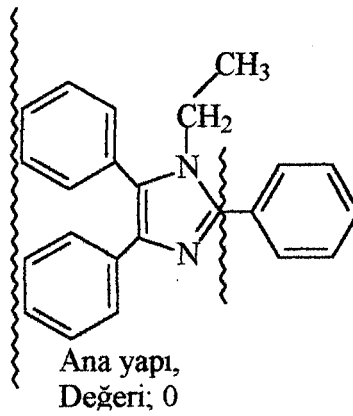


<i>Gruplar</i>	$\pi$	<i>Gruplar</i>	$\pi$
Ph	1.96	o-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.18
o-CH <sub>3</sub>	0.56	m-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.18
m-CH <sub>3</sub>	0.56	p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.18
p-CH <sub>3</sub>	0.56	2-fünil	1.22
o-OH	-0.67	o-NO <sub>2</sub>	0.04
m-OH	-0.67	p-NO <sub>2</sub>	0.04
p-OH	-0.67	o-Cl	0.65
o-OCH <sub>3</sub>	-0.02	p-Cl	0.89
m-OCH <sub>3</sub>	-0.02		
p-OCH <sub>3</sub>	-0.02		

**Tablo 3.2.3.1.3.1.** Bazı süstitüentlerin  $\pi$  değerleri

Örnek:

1-Etil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol



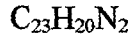
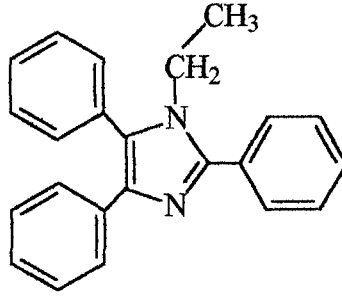
Bileşiğin  $\pi$  değeri; süstitüent olan fenil'in  $\pi$  değerine eşit:

$$\pi = 1.96$$

### 3.2.3.2. Sterik Parametreler:

#### 3.2.3.2.1. Molekül ağırlığı (MW):

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



$$\begin{aligned} MW &= (23 \times 12) + 20 + (2 \times 14) \\ &= 276 + 20 + 28 \\ &= 324 \end{aligned}$$

$$\log MW = 2.510545$$

#### 3.2.3.2.2. Moleküler Refraksiyon (Molar Kırılma, MR):

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

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

d: cismin kırılma indisinin ölçüldüğü temperatürdeki yoğunluğudur.

n: kırılma indisi

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

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

n = Kırılma indisi

d = Yoğunluk

MW = Molekül ağırlığı

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

Molar kırılma (MR), katımlı etki gösteren sterik bir fizikokimyasal parametredir. Bu katımlı özelliğinden dolayı molekülün her bir parçasının refraktivitesinin hesaplanmasına olanak tanımış ve bu değerlerle ilgili olarak geniş tablolar hazırlanmıştır (250). Bu sonuçlar kullanılarak herhangi bir grubun o moleküle katkısı hesaplanabilir ve buradan yola çıkarak da o bileşiğin biyolojik etkisi ile korelasyonunu kurmak mümkün olur.

MR’in toplamsal ve yapısal özelliği şu şekilde formüle edilir:

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

r = Atomik kırılma

n = Atom sayısı

$\sum l$  = Yapıya ait değer

MR’in London dispersiyon kuvvetleri ile olan ilişkisi şu denklemlerle ifade edilebilir:

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

E = İki atom (a, b atomları) arasındaki yaklaşıtrıcı (cohesive) enerji

$\alpha$  = a ve b atomlarının polarizabiliteleri

r = a ve b atomları arasındaki uzaklık

I = İyonizasyon potansiyeli

N = Avogadro sayısı

$\pi = 3.14$

London Dispersiyon veya Apolar Kuvvetleri:

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

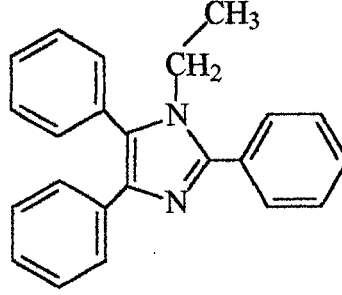
Yapı-etki ilişkilerini geliştirmek amacıyla Agin ve arkadaşlarının geliştirdiği MR parametresi (251), molar hacmin tam olarak düzeltilmiş formudur (252).

Bağ şekli	Bağ değerleri	Bağ şekli	Bağ değerleri
C-H	1.676	C-F	1.45
C-C	1.296	C-I	14.61
C=C	4.17	C=O	3.32
C-N	1.57	C-S	4.61
C=N	3.75	C=S	11.91
N-H	1.76	O-H (asid)	1.80
C-S	4.61	S-S	8.11
N-O	2.43	S-O	4.94
N=O	4.00	N-H	1.76
C-Cl	6.51	N-N	1.99
C-O	1.54	N=N	4.12
C-Br	9.39	S-H	4.80
C $\equiv$ C	5.87	C $\equiv$ N	4.82
O-H (alkol)	1.66		

**Tablo 3.2.3.2.2.1.** Bazı bağların “Molar Refraksiyon” değerleri

Bağ sayısı ile bu değerler çarpılır, hepsi toplanır.

MR hesabına örnek; 1-etil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol



$$MR = [20x(C-H)] + [13x(C-C)] + [10x(C=C)] + [4x(C-N)] + [1x(C=N)]$$

$$MR = (20x1.676) + (13x1.296) + (10x4.17) + (4x1.57) + (1x3.75)$$

$$= 33.52 + 16.848 + 41.7 + 6.28 + 3.75$$

$$= 102.098$$

$$\log MR = 2.0090172$$

### 3.2.3.2.3. Moleküler Hacim (Mv):

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

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

Molar hacim de toplamsal ve yapısal bir özelliktir, atomik hacimlerin toplamına eşittir (253).

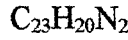
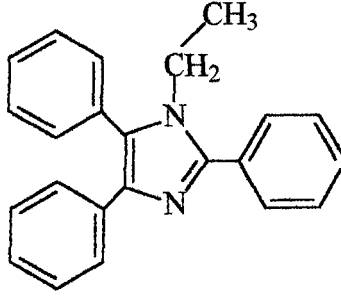
Atom	Hacim (cm <sup>3</sup> )
H	3.7
C	14.8
Cl	22.2
Br	27
I	37
N	15.6
-O-	7.4
=O	12.0
-S-	15.51

Tablo 3.2.3.2.3.1. Atomik Hacim Değerleri

Kapalı formülde atom sayısı ile bu değerler çarpılıp, toplanıyor.

Örnek:

1-Etil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol



$$\begin{aligned} MV &= (23 \times 14.8) + (9 \times 3.7) + (2 \times 15.6) \\ &= 340.4 + 33.3 + 31.2 \\ &= 404.9 \end{aligned}$$

$$\log MV = 2.6073478$$

#### 3.2.3.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI) :

Biyolojik sistem aktivasyonunda kimyasal yapı-etki etkileşiminde rol oynayan klasik termodinamik faktörlerin yanı sıra moleküllerin topolojik özelliklerinin de önemli olduğu ortaya konulmuştur (254, 255). İlaçların etki mekanizmalarının aydınlatılmasında yeni bir boyut kazandıran ve moleküler yapının rölatif bir ölçütü olarak açıklanan topolojik parametreler, reseptör yapısı söz konusu olmadığı durumlarda, reseptör tarafından tanınmayı ya da reseptöre bağlanmayı karakterize etmek amacıyla kullanılmaktadır (256).

Moleküler konnektivite indeksi, topolojik bir parametre olup Randić (257) tarafından çeşitli aşamalarla açıklanmış ve Kier, Hall (258) tarafından teorisi geliştirilerek Medisinal Kimya araştırmalarında çeşitli moleküler yapılara ve biyolojik aktivitelere uygulanmıştır (259, 260). Bu parametre moleküler yapının büyüklüğü, biçimi, bağ tipleri, doymamışlığı, siklizasyonu, dallanması ve hetero element içeriği ile açıklanmaktadır (261, 262).

Randić'in ilk geliştirdiği parametre, esas olarak molekülün dallanma özelliklerini ilgilendiren molekül dallanma indeksi idi. Bu indeksin, homolog serilerde belli fiziksel

özelliklerle (kaynama derecesi, yüzey alanı gibi) önemli istatistiksel ilişkiler göstermesi üzerine, bu fiziksel özelliklerle yakın ilişkisi olan biyolojik özelliklerin de bu parametre ile ilişkisi olup olmadığını düşündürmüştür. Çok önemli bulunması ile bu konudaki çalışmaların sayısı artmış, ayrıca kolay hesaplanabilir bir parametre olması da konuyu cazip hale getirmiştir (263).

Moleküler konnektivite indeksi (X), Kier ve Hall'ın heteroatom içeriği gözönüne alınarak ortaya koydukları modifiye yöntem ile MCI alogaritması olarak hesaplanmıştır (264, 265).

Buna göre moleküler iskelet, hidrojen atomları ihmal edilmek üzere ele alınabilir. Her bir karbon atomu, komşu karbonlara bağlanma sayısına göre 1,2,3,4 ( $\delta_i\delta_j$ ) şeklinde numaralandırılır. Heteroatoma bağlı hidrojen sayısının da çıkarılmasından sonra valans elektron sayısına eşit olan değer heteroatoma ait olarak ele alınır. Daha sonra her bağ için, bağı oluşturan atomların almış oldukları sayıların çarpımı ile bir değer bulunur. Bu değerlerin toplanması ile de molekülün valans konnektivite indeksi ( $^1X^v$ ) elde edilir. Bu hesaplar aşağıdaki formül ile gösterilebilir:

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

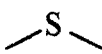


X=Konnektivite indeksi

$\delta_i$ =Molekül iskeletindeki herbir köşeyi (atomu) ve bunun diğer köşelerle bağlantısının sayısal değeri

N=Bağ (yani iskelettteki kenar) sayısı

$C_k$ =Bağlantıların toplamı

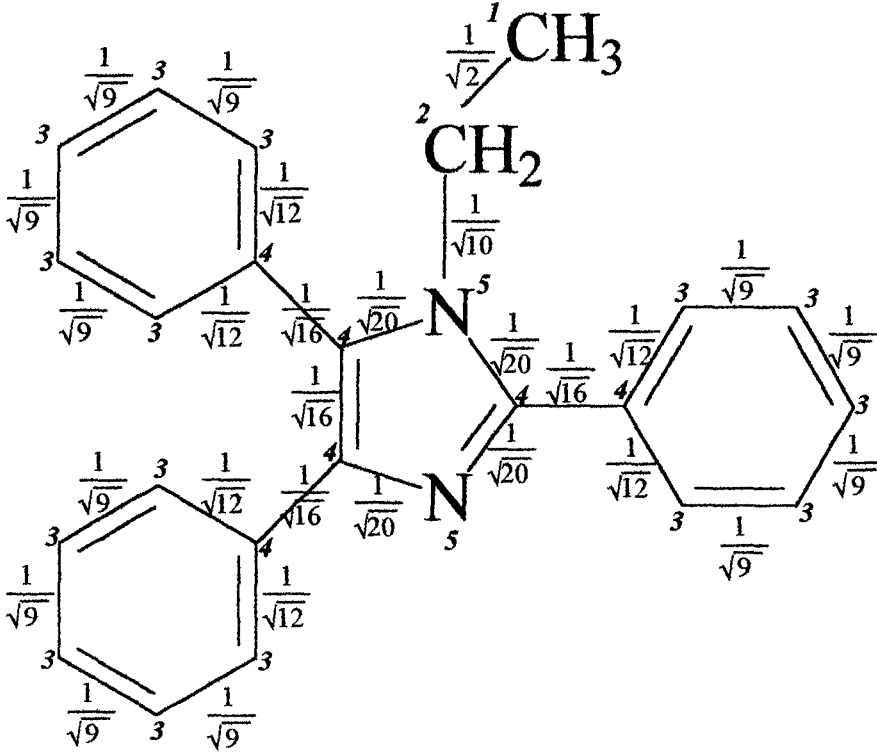
Heteroatomlar için alınması gereken değerler ( $\delta^v$ ) Kier ve Hall tarafından tablolar halinde verilmiştir (264, 266).

<i>ATOM</i>	$\delta$	<i>ATOM</i>	$\delta$
-NH <sub>2</sub>	3		6
-NH	4	-O-	6
	5	-C=O	6
-C=NH	4	Furan O	6
-C≡N	5	O=N-O	6
Pyridin N	5	H <sub>2</sub> O	4
Nitro N	6	H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	3
NH <sub>3</sub>	2	F	7
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	1	Cl	0.690
=NH <sub>2</sub>	3	Br	0.254
	6	I	0.085
-OH	5		

**Tablo 3.2.3.2.4.1.** Heteroatomlar için valans delta değerleri



Moleküler konnektivite indeksi hesaplanmasına örnek:



$$\begin{aligned}
 {}^1X^v &= 12(1/\sqrt{9}) + 6(1/\sqrt{12}) + 4(1/\sqrt{16}) + 4(1/\sqrt{20}) + 1(1/\sqrt{10}) + 1(1/\sqrt{2}) \\
 &= 4 + 1.7320508 + 1 + 0.8944271 + 0.3162277 + 0.7071067 \\
 &= 8.6498123
 \end{aligned}$$

$$\log \text{MCI} = 0.9370066$$

### 3.2.3.3. Elektronik Parametre:

#### 3.2.3.3.1. Elektronik Süstitüent Katsayısı ( $\sigma$ ):

$\sigma$  bir elektronik parametredir. Hammett'in çalışmalarından yararlanılarak bir çok süstitüent değışmezi bulunmuştur. Bunlar özel elektronik ve bazen de sterik etkenleri açıklarlar (238).

Reaksiyon merkezleri ile diğler süstitüentlerin doğrudan etkileşimleri için  $\sigma^-$  ve  $\sigma^+$  değışmezi kullanılmıştır. Bu işaretler reseptör yöresinin nükleofilik ya da elektrofilik olmasına dayanmaktadır. Böylece  $\sigma$  değierinin işareti saptanarak reseptör ile etkileşme

mekanizması ortaya konulabilir. Ayrıca meta ve para'da bulunan sübstitüentler için  $\sigma_m$  ve  $\sigma_p$  değişmezleri kullanılır (238).

Alifatik seride rezonans ve sterik etkileri Taft'ın  $\sigma^*$  değişmezi ile incelemek mümkündür. Yine Taft tarafından ortaya atılan  $\sigma_1$ ,  $E_s$  ve  $\sigma_R$  değişmezleri, polar, sterik ve rezonans etkilerinin ayrılmasını sağlar.  $E_s$  basit organik moleküller için çözelti içinde saptandığında bulunan değerler enzimatik reaksiyonlar ile çok iyi korele olduğu bilinmektedir (238).

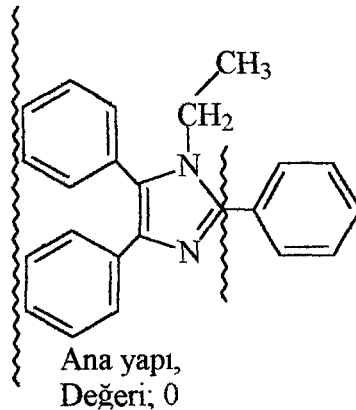
$\sigma$  değerleri, konu ile ilgili tablolardan alınmıştır (238).

Gruplar	$\sigma$	Gruplar	$\sigma$
Ph	-0.01	o-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0.83
o-CH <sub>3</sub>	-0.17	m-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0.15
m-CH <sub>3</sub>	-0.07	p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0.83
p-CH <sub>3</sub>	-0.17	2-fürl	-0.044
o-OH	-0.36	2-piridinil	0.17
m-OH	0.12	o-NO <sub>2</sub>	0.78
p-OH	-0.37	p-NO <sub>2</sub>	0.78
o-OCH <sub>3</sub>	-0.27	o-Cl	0.23
m-OCH <sub>3</sub>	0.12	p-Cl	0.23
p-OCH <sub>3</sub>	-0.27		

Tablo 3.2.3.3.1.1. Bazı sübstitüentlerin  $\sigma$  değerleri

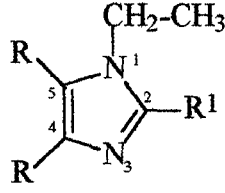
Örnek:

1-Etil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol



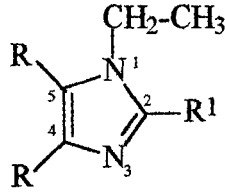
Bileşiğin  $\sigma$  değeri; sübstitüent olan fenil'in  $\sigma$  değerine eşittir:

$$\sigma = -0.01$$



Bil.	R	R'	Sterik Parametreler				Hidroforik parametreler				El.par.
			log MW	log MR	log MV	log MCI	RM (ort)	logPar	log P	$\pi$	
1	Ph	H	2.3950	1.8904	2.5340	0.8168	-0.135	2.5036	4.455	0	0
2	Ph	Me	2.4189	1.9156	2.5613	0.8444	0.064	2.5190	4.974	0	0
3	Ph	Ph	2.5111	2.0090	2.6489	0.9370	-0.408	2.6206	6.113	1.96	-0.01
4	Ph	Ph-o-OH	2.5320	2.0154	2.6561	0.9440	-0.515	2.6314	5.617	1.29	-0.37
5	Ph	Ph-m-OH	2.5320	2.0154	2.6561	0.9437	-0.329	2.6314	5.617	1.29	0.11
6	Ph	Ph-p-OH	2.5320	2.0154	2.6561	0.9437	-0.280	2.6314	5.617	1.29	-0.38
7	Ph	Ph-o-OCH <sub>3</sub>	2.5495	2.0355	2.6769	0.9629	-0.255	2.6429	6.193	1.94	-0.28
8	Ph	Ph-m-OCH <sub>3</sub>	2.5495	2.0355	2.6769	0.9625	-0.334	2.6429	6.193	1.94	0.11
9	Ph	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	2.5495	2.0355	2.6769	0.9625	-0.417	2.6429	6.193	1.94	-0.28
10	Ph	Ph-o-NO <sub>2</sub>	2.5675	2.0288	2.6742	0.9592	-0.427	2.6440	5.878	1.68	0.77
11	Ph	Ph-m-NO <sub>2</sub>	2.5675	2.0288	2.6742	0.9589	-0.545	2.6440	5.878	1.68	0.7
12	Ph	Ph-p-NO <sub>2</sub>	2.5675	2.0288	2.6742	0.9589	-0.305	2.6440	5.878	1.68	0.77
13	Ph	Ph-p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.5652	2.0614	2.7070	0.9858	-0.337	2.6574	6.404	2.14	-0.84
14	Ph	Ph-3,4-(OCH <sub>2</sub> O)	2.5663	2.0344	2.6769	0.9760	-0.454	2.6352	5.39	1.91	-0.17
15	Ph	Ph-o-Cl	2.5549	2.0291	2.6666	0.9623	-0.140	2.6600	6.855	2.67	0.22
16	Ph	Ph-m-Cl	2.5549	2.0291	2.6666	0.9620	-0.540	2.6600	6.855	2.67	0.36
17	Ph	Ph-p-Cl	2.5549	2.0291	2.6666	0.9620	-0.498	2.6600	6.855	2.67	0.22
18	Ph	Ph-o-CH <sub>3</sub>	2.5295	2.0283	2.6700	0.9574	-0.244	2.6294	6.632	2.52	-0.18
19	Ph	Ph-m-CH <sub>3</sub>	2.5295	2.0283	2.6700	0.9571	-0.335	2.6294	6.632	2.52	-0.08
20	Ph	Ph-p-CH <sub>3</sub>	2.5295	2.0283	2.6700	0.9571	-0.450	2.6294	6.632	2.52	-0.18
21	Ph	Ph-o-Br	2.6056	2.0406	2.6711	0.9804	-0.425	2.6731	7.047	2.82	0.22
22	Ph	Ph-m-Br	2.6056	2.0406	2.6711	0.9801	-0.505	2.6731	7.047	2.82	0.38
23	Ph	Ph-p-Br	2.6056	2.0406	2.6711	0.9801	-0.456	2.6731	7.047	2.82	0.22
24	Ph	Furil	2.4974	1.9780	2.6191	0.9103	-0.333	2.5916	5.338	1.22	-0.044
25	Ph	Ph-m-OCH <sub>3</sub> ,p-OH	2.5687	2.0416	2.6836	0.9691	0.063	2.6532	5.697	1.27	-0.26
26	Ph	Ph-m,p-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.5848	2.0605	2.7031	0.9868	-0.380	2.6642	6.273	1.92	-0.16
27	Ph	Ph-o,p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.5471	2.0469	2.6902	0.9767	-0.503	2.6439	7.151	3.08	-0.35
28	Ph	Ph-o,m,p-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.6175	2.0842	2.7279	1.0102	-0.273	2.6844	6.353	1.9	-0.43

**Tablo 3.2.3.3.1.2.a.** Sentez edilen 1-etil-2-sübstitüe-4,5-difenil imidazol türevlerine ait fizikokimyasal parametre değerleri



Bil.	R	R'	Sterik Parametreler				Hidrofofik parametreler				EL.par.
			log MW	log MR	log MV	log MCI	RM (ort)	logPar	log P	$\pi$	
29	Ph-p-CH <sub>3</sub>	H	2.4415	1.9395	2.5870	0.8048	-0.012	2.5339	5.493	1.12	-0.34
30	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Me	2.4630	1.9621	2.6113	0.8927	0.096	2.5483	6.012	1.12	-0.34
31	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph	2.5471	2.0469	2.6902	0.9764	-0.482	2.6439	7.151	3.08	-0.35
32	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-p-OH	2.5664	2.0528	2.6967	0.9825	-0.085	2.6542	6.655	2.41	-0.72
33	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	2.5826	2.0712	2.7157	0.9997	-0.445	2.6651	7.231	3.06	-0.62
34	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-p-NO <sub>2</sub>	2.5993	2.0650	2.7132	0.9965	-0.578	2.6661	6.916	2.8	0.43
35	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.5972	2.0951	2.7433	1.0212	-0.213	2.6789	7.442	3.26	-0.48
36	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-o-Cl	2.5876	2.0653	2.7063	0.9995	-0.294	2.6786	7.893	3.79	-0.12
37	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-m-Cl	2.5876	2.0653	2.7063	0.9993	-0.486	2.6786	7.893	3.79	0.02
38	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-p-Cl	2.5876	2.0653	2.7063	0.9993	-0.484	2.6786	7.893	3.79	-0.12
39	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-p-CH <sub>3</sub>	2.5641	2.0646	2.7094	0.9948	-0.362	2.6551	7.67	3.64	-0.52
40	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-o-Br	2.6348	2.0759	2.7104	1.0162	-0.307	2.6938	8.085	3.94	-0.12
41	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-m-Br	2.6348	2.0759	2.7104	1.0159	-0.477	2.6938	8.085	3.94	0.04
42	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-p-Br	2.6348	2.0759	2.7104	1.0159	-0.489	2.6938	8.085	3.94	-0.12
43	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Furil	2.5346	2.0185	2.6631	0.9521	-0.286	2.6165	6.376	2.34	-0.384
44	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-m-OCH <sub>3</sub> ,p-OH	2.6004	2.0768	2.7218	1.0058	0.176	2.6749	6.735	2.39	-0.6
45	Ph-p-CH <sub>3</sub>	Ph-m,p-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.6154	2.0943	2.7397	1.0221	-0.263	2.6853	7.311	3.04	0.5
46	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	H	2.4891	1.9569	2.6034	0.8811	-0.298	2.5598	4.615	-0.04	-0.54
47	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	Ph	2.5848	2.0605	2.7031	0.9866	-0.240	2.6642	6.273	1.92	-0.55
48	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	2.6175	2.0842	2.7279	1.0094	-0.121	2.6844	6.353	1.9	-0.82
49	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	Ph-p-Br	2.6659	2.0887	2.7227	1.0252	-0.341	2.7119	7.207	2.78	-0.32
50	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	Ph-m-OCH <sub>3</sub> ,p-OH	2.6340	2.0896	2.7338	1.0153	-0.512	2.6937	5.857	1.23	-0.8
51	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	Ph-o,p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.6154	2.0943	2.7397	1.0221	-0.430	2.6853	7.311	3.04	-0.89
52	Furil	Ph-3,4-(OCH <sub>2</sub> O)	2.5420	1.9212	2.6191	0.9259	-0.244	2.5771	3.84	0.43	-0.228
53	Furil	Furil	2.4688	1.9085	2.5524	0.8515	-0.432	2.5270	3.788	-0.26	-0.112

**Tablo 3.2.3.3.1.2.b.** Sentez edilen 1-etil-2-sübstitüe-4,5-diaril imidazol türevlerine ait fizikokimyasal parametre değerleri

### **3.2.4. Toksikolojik ve Farmakolojik Çalışmalar:**

#### **3.2.4.1. Akut Letal Toksikite (LD<sub>50</sub>) Testi:**

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklere ait seriden, moleküler özelliklerine göre seçilen beş adet bileşiğe fareler üzerinde akut letal toksisite testi uygulanmıştır. Kullanılan metod Lorke (267) tarafından yapılan testin aynısıdır (268). Seçilen bileşikler 100 mg/kg (i.p.) dozlarda farelere verilmiş ve deney sonucu elde edilen LD<sub>50</sub> değerlerinden, bileşiklerin düşük toksisiteye sahip oldukları gözlenmiştir.

#### **3.2.4.2. Analjezik Etki Testi:**

Aljezi ve analjezinin deneysel ölçümü için yaygın olarak şu yöntemler kullanılır:

- Sıcak Levha (Hot-plate)
- Kıvrınma Cevabı (Writing response)
- Randall-Stellito Analjezimetresi
- Tail-Clip 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 (269).

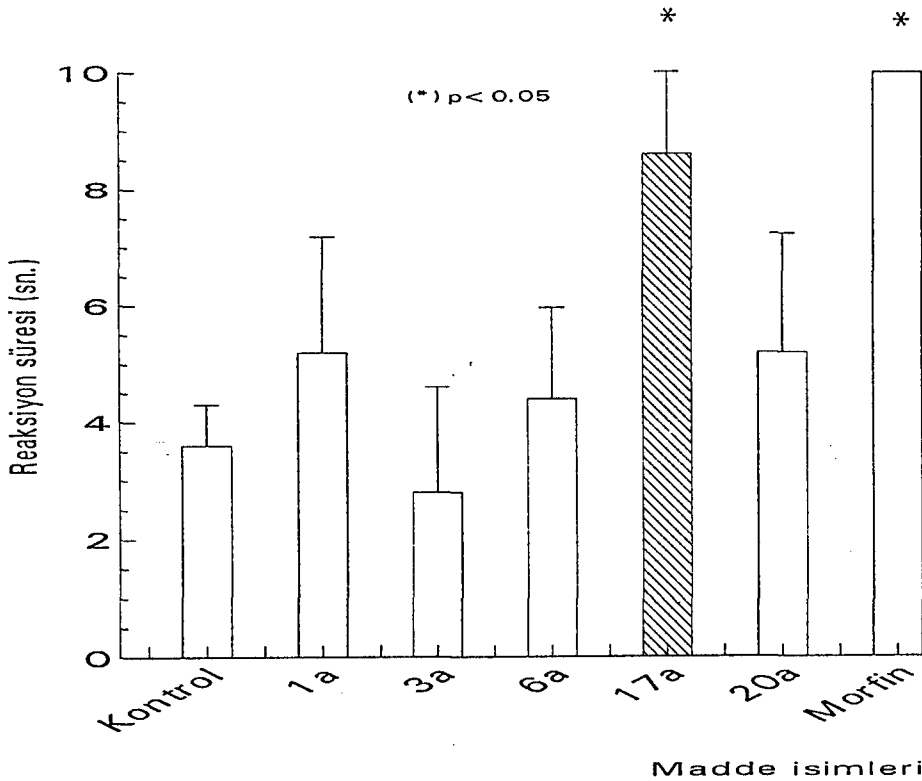
Bu teori son zamanlarda Jessel tarafından endojen opiyatların etkileşim mekanizmasını açıklamak için ortaya konan modele uyar (270).

#### **3.2.4.2.1. Farelerde Kuyruk Kıstırma [Kuyruk-Kıskaç (The Tail-Clip) Yöntemi]:**

“Tail-Clip”, aljezi ve analjezinin ölçümü için kullanılan deneysel yöntemlerden birisidir.

Bu testte, beşli gruplar halinde seçilen, 30 g ağırlığındaki erişkin farelere (Swis albino) DMSO içinde çözülmüş olan 2,4,5-tri- ve 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol 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. İnjesiyonlardan 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 (271, 272).

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 uzatırlar.



Kontrol :DMSO

1a :4,5-difenil-1H-imidazol

3a :2,4,5-trifenil-1H-imidazol

6a :2-(p-hidroksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol

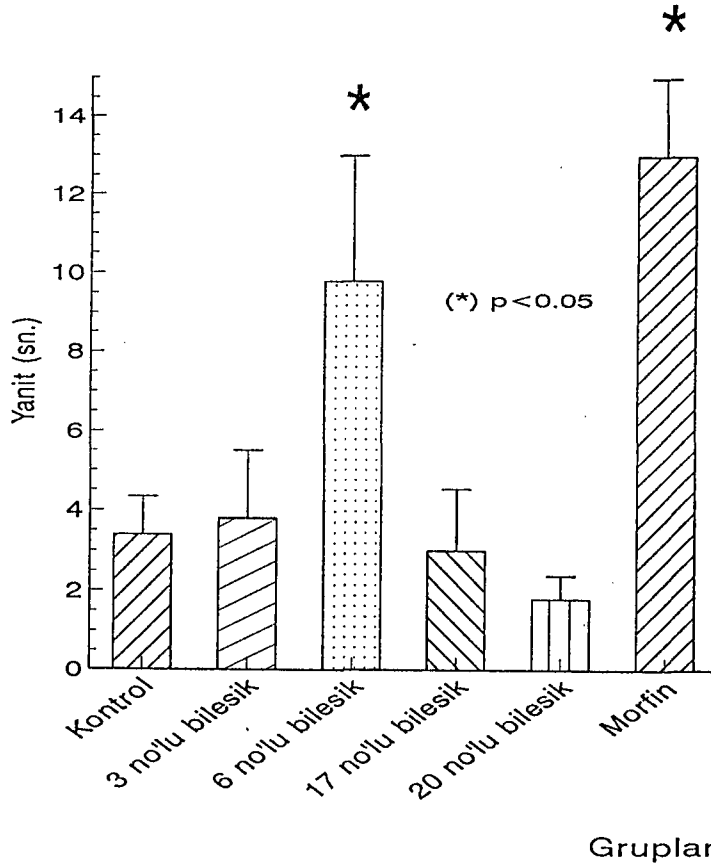
17 a :2-(p-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol

20 a :2-(p-tolil)-4,5-difenil-1H-imidazol

Madde isimleri

n= 5

**Tablo 3.2.4.2.1.1.** 2,4,5-Trisüstitüe-1H-imidazol türevlerinin Tail-Clip Yöntemi'ne göre Analjezik Aktivite Testi Sonuçları



Kontrol	:DMSO
3 no'lu bileşik	:1-Etil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol
6 no'lu bileşik	:1-Etil-2-(p-hidroksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
17 no'lu bileşik	:1-Etil-2-(p-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
20 no'lu bileşik	:1-Etil-2-(p-tolil)-4,5-difenil-1H-imidazol

**Tablo 3.2.4.2.1.2.** 1,2,4,5-Tetrasübstitüe-1H-imidazol türevlerinin Tail-Clip Yöntemi'ne göre Analjezik Aktivite Testi Sonuçları

**Sonuç:** *Tablo 3.2.4.2.1.1.* ve *Tablo 3.2.4.2.1.2.* den de anlaşılacağı gibi test edilen maddeler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 17a ve 6 numaralı türevler, analjezik etki göstermektedirler.

### 3.2.4.3. *Mutajenite Testi:*

DNA'da hasara yol açan etkenlerin başında sayıları milyonları bulan kimyasal maddeler gelmektedir. American Chemical Society (ACS) raporlarına göre, çeşitli şekillerde günlük kullanımda yer alan kimyasal madde sayısı 65 000 civarındadır (273). Bu maddelerin bu güne kadar mutajenik potansiyelleri araştırılanların sayısı ise 20 000 civarındadır.

Daha önceki yıllarda yapılan mutajenite testleri, genellikle hayvan deneyleri kapsamında idi. Bu yöntemlere göre, bir tek maddenin mutajenitesinin araştırılması aylarca sürmekte ve pahalı olmaktadır. Bundan dolayı, çok daha kısa sürede sonuç verebilecek, daha ucuz mutajenite test sistemlerinin geliştirilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır (274).

Günümüzde geliştirilen test sistemleri kısa sürede sonuç vermektedir. Bu testlerde, kimyasal maddenin genetik madde üzerine etkisi incelenmektedir. Pozitif sonuç verenler mutajenik olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, bu sistemler memelilerde oluşan metabolit aktivasyon olayları göz önüne alınarak ve çeşitli enzim sistemleri ilave edilerek de kullanılma yoluna gidilmektedir.

İmidazol çekirdeği, günümüzde başta antihistaminikler, antifungaller, analjezikler ve antiinflamatuvarlar vs. olmak üzere, çok sayıda ilacın ana yapısını oluşturmaktadır. Bu nedenle, yapının mutajenite yönünden kapsamlı olarak incelenmesine gereksinim vardır. Yapı üzerinde mutajenik etkiye yönelik bazı araştırmalar yapılmıştır (275-279). Sınırlı olarak yapılan bu çalışmalarda, önceden tasarlanmış ve süstitüe edilmiş türevler üzerinde sistemli olarak mutajenik testler yapılmamıştır.

Mutajeniteye yönelik çalışmalarda, günümüzde kullanılan bazı kısa zamanlı test sistemleri aşağıdaki, Tablo 3.2.4.3.1.de verilmiştir (280).

Bu araştırmada, Salmonella/Mikrozom/Ames testi kullanılmıştır. Bu test, kısa zamanlı test sistemleri içinde bugün dünyada kullanımı en yaygın olanıdır. Dr. Bruce. N. Ames tarafından geliştirilen testin uygulamadaki avantajları bir çok teknik üstünlüklerinin yanı sıra, çok çabuk sonuç alınması ve ucuz olmasıdır.

Salmonella/Mikrozom/Ames testinden, mutajen/kanserojen özelliği bilinen kimyasal maddeler geçirilerek bu testin geçerliliği kabul edilmiş ve tüm parametreleri en iyi şekilde standardize edilmiştir.



<b>TEST SİSTEMİ</b>	<b>GEREKLİ ZAMAN</b>
<b>Bakterial Testler</b>	
Salmonella/Mikrozom/Ames Testi	2-3 gün
Escherichia Coli Testi	2-3 gün
<b>Fungal Testler</b>	
Neurospora crassa	1-3 hafta
Saccharomyces cerevisia	3-5 gün
<b>Bitkisel Testler</b>	
Vicia faba	3-8 gün
Tradescantia paludosa	2-5 hafta
<b>Bocek Testleri</b>	
Drosophila melanogaster	2-7 hafta
<b>Memeli Test Sistemleri</b>	
Dominant Lethal Mutasyon i.	2-4 ay
Translokasyon	5-7 ay

**Tablo 3.2.4.3.1.** Günümüzde kullanılan bazı kısa zamanlı test sistemleri

Salmonella/Mikrozom/Ames testinde kullanılan bakteri atesal strainleri, Salmonella typhimurium LT-2 suşundan çeşitli mutasyonlarla elde edilen TA 1535, TA 1537, TA 97, TA 98, TA 100, TA 102 ve TA 104 strainleridir. Bu strainlerin herbirinin histidin operonunda çeşitli tiplerde mutasyonlar oluşturulduğundan hepsi his<sup>-</sup> (histidin sentezi yapamayan histidin oksotrofu) dur. Bu test sisteminin ana prensibi ise his<sup>-</sup> bakterilerinin, test edilen kimyasal madde tarafından, minimal ortamda geri mutasyon ile his<sup>+</sup> şekline (histidin sentezleyebilen) dönüştürülmesidir.

Bu test yöntemi 1975 yılında kanserojenik etkiye sahip oldukları canlı hayvan deneyleri ile ispatlanmış olan 300 değişik kimyasal maddenin mutajenik özelliklerinin araştırılması için kullanılmış ve bu kanserojenik maddelerin % 90'ı Salmonella/Mikrozom Testinde mutajenik bulunmuştur.

İlk kez Salmonella/Mikrozom Testi ile mutajen olduğu saptanmış kimyasal maddeler, daha sonra aynı oranlarda canlı hayvanlarda denenmiş ve % 80'inin hayvanlar üzerinde kanserojenik etki gösterdiği bulunmuştur.

Polinükleer aromatik ve heterosiklik hidrokarbonlar gibi diğer bir çok prokanserojen maddelerin metabolik aktivasyon gerektirdiği bilinmektedir. Bu tür kimyasal maddeler ancak bu reaksiyonlar sonucu aktif forma dönüşerek etkilerini gösterebilmektedirler. Salmonella test bakterilerinin bu enzim sistemleri yoktur. Bu nedenle bunun gibi kimyasal maddelerin mutajenitelerinin tayini için karaciğer mikrozomu kullanılmaktadır. Bu test sistemi geliştirildiği günden beri tüm dünyada çok değişik amaçlar için yaygın olarak kullanılmakta olup çeşitli materyallere bazı değişiklikler yapılarak uygulanmaktadır.

Bu test sisteminde kullanılan Salmonella mutantları, histidin operonun çeşitli yerlerinde ve farklı tiplerde mutasyonlara sahip olduklarından minimal ortamda (histidinsiz ortamda) üreyemezler. Ayrıca histidin mutantlarına ek olarak bu mutantlara bazı diğer mutasyonlar ilave edilir.

<i>BAKTERİ</i>	<i>HİSTİDİN</i>	<i>LİPOLİSAKKARİD</i>	<i>DNA ONARIM</i>	<i>DİRENÇ PLAZMİD</i>
<i>KODU</i>	<i>MUTASYON</i>	<i>MUTASYONU</i>	<i>MUTASYONU</i>	<i>TÜRÜ</i>
TA 98	HisD 3052	rfa	$\Delta$ uvrB	pKM101
TA 100	HisG 46	rfa	$\Delta$ uvrB	pKM101

**Tablo 3.2.4.3.2.** TA 98 ve TA 100 strain'lerinin mutasyon parametreleri

Test bakterilerinin baz dizilerinin biyokimyasal analizleri yapılarak bu mutasyonların histidin operonundaki yerleri ve karakterleri ortaya konulmuştur.

HisG 46 mutasyonu: HisG geni bakterileri tarafından histidin sentezinde kullanılan ilk enzimi kodlayan genidir. Bu mutasyon TA 1535 ve TA 100 mutantlarında vardır. HisG geninde lösin amino asidinin kodonu -GAG- baz çifti değişimi sonucu prolin amino asidi kodonu olan -GGG- dönüşmüştür. Bu mutasyon her iki mutantta da baz çifti değişimine neden olan mutajenik kimyasallar tarafından geri dönüştürülür.

HisD 3052 mutasyonu: HisD geni de histidin sentezinde kullanılan histidinol dehidrogenaz enzimini kodlamaktadır. Bu mutasyon gendeki tek bir nükleotidin eksikliği sonucu ortaya çıkmış olan çerçeve kayması tipinde bir mutasyondur. TA 98 ve TA 1538 mutantlarında vardır.

Plazmidler: Bu test sisteminin ilk geliştirilen bakterileri olan TA 1535, TA 1537, TA 1538 mutantları, baz çifti değişim ve çerçeve kayması tipinde mutasyona sebep olan

mutajenleri çok iyi şekilde tayin etmelerine rağmen, bazı mutajenleri çok az veya hiç tayin edememektedir. pKM101 plazmidi ampisiline karşı direnç geni taşıyan ve hücrede çok sayıda bulunabilen bir plazmid türüdür. Bu plazmid normal olarak bakteri hücrelerinde bulunan ve hata frekansı yüksek olan DNA onarım yolunu aktive ederek kimyasal mutajenlerin etkisi ile kendiliğinden oluşan mutasyonları arttırmaktadır.

rfa mutasyonu: Salmonella/Mikrozom testi ile mutajenitesi araştırılacak kimyasal maddeler bazen çok büyük moleküller olmaktadır. Bu büyük moleküller normalde bakteri hücre duvarından hücre içine geçemezler. Bundan dolayı test maddesi bakteri DNA'sı ile karşılaşamaz. Büyük molekül kimyasal maddelerin bakteri hücrelerine girmelerini sağlamak amacıyla bu mutasyon oluşturulmuştur. Bakteri hücre yüzeyindeki lipopolisakarid örtü bu mutasyon ile zayıflatılmış, benzo(a) pyrene gibi büyük moleküllerin test bakterilerine girmesi sağlanmıştır.

$\Delta$ uvrB mutasyonu:  $\Delta$ uvrB geni bakteri hücrelerinde "excision onarım" denilen DNA onarım mekanizmasında görevli olan enzimi kodlamaktadır. Bu enzimin yokluğu ise excision onarım sistemini çalışmaz hale getirir. Dolayısıyla kimyasal mutajenlerle DNA'da oluşturulan hasarlar düzeltilmediğinden bu mutasyona sahip mutantların kimyasal mutajenleri tesbit etme şansları daha da artmaktadır.  $\Delta$ uvrB mutasyonu, bu gen üzerinde delesyon ile oluşturulmuştur. Bu işlemde chl be bio genleri de çıkarılmıştır. Bio geni bakterinin biotin sentezinden sorumlu bir enzimi kodlamaktadır. Dolayısıyla bakterilerin üreyebilmeleri için histidin amino asidinde olduğu gibi biotin amino asidine ihtiyaç vardır.

#### 3.2.4.3.1. *Bileşiklerin mutajenik etkilerinin tayinine yönelik çalışmalar:*

Salmonella/Mikrozom Testinin Uygulanışı: Önce mutajenitesi araştırılacak olan kimyasal madde belirli bir miktarda uygun çözücüde çözülür. Deneyden bir gün önce kullanılacak test bakterisinden over-night kültür hazırlanır. Deneyde kullanılacak minimal glukoz agar plakları 30 dakika süre ile 37 °C de ısıtılır. 2'şer ml top agar içeren tüpler eritilip 45 °C deki sıcak su banyosuna yerleştirilip üzerlerine 0.2 ml histidin/biotin çözeltisi konur. Şayet test bakterileri uzun süredir kullanılmıyorsa genotip kontrollerinin yapılması testin güvenilirliği açısından gereklidir.

Bu test 3 şekilde uygulanabilir:

Plate Invorporation Yöntemi: İçinde 2 ml top agar + 0.2 ml histidin/biotin çözeltisi bulunan ve 45 °C deki su banyosunda tutulan tüplere sıra ile 0.1 ml test edilecek kimyasal madde, 0.1 ml over-night bakteri kültürü ve gerektiğinde 0.5 ml S-9 karışımı konur. Hafifçe el ile çalkalanıp önceden ısıtılmış MGA plaklarına dökülür. Plak sağa ve sola hafifçe çevrilerek karışımın plak üzerinde uniform dağılımı sağlanır. Plaklarda agarın donması beklenerek, ters çevrilip 37 °C deki etüve yerleştirilir. 48 saat süre ile inkübe edilir. Bu süre sonunda his<sup>+</sup> koloniler sayılır. Koloni sayısına göre, test edilen kimyasal maddelerin mutajenik olup olmadığına karar verilir.

Pre-İnkübasyon Yöntemi: Bu yöntemde 0.5 ml S-9 karışımı + 0.1 ml bakteri + 0.1 ml test maddesi bir tübe konup 37 °C de 20-30 dakika inkübe edilir. Bu süre sonunda bu karışım 45 °C deki top agar karışımına ilave edilir. Aynı şekilde el ile çalkalayıp MGA plaklarına dökülür. Homojen şekilde yayılması sağlanarak donması beklenir. Daha sonra 37 °C deki etüve ters çevrilerek yerleştirilir. 48 saat inkübe edildikten sonra his<sup>+</sup> koloniler sayılarak testin değerlendirilmesi yapılır.

Spot Yöntemi: Bu testte ise 0.1 ml bakteri, 0.5 ml S-9 karışımı sıra ile 45 °C deki erimiş 2 ml top agar'a konur. Bu karışım MGA plaklarına homojen bir şekilde yayılır. Agarın donmasından sonra plağın ortasına 6 mm çaplı kağıt disk yerleştirilir. Üzerine mikropipet ile belirli dozda test edilecek kimyasal madde çözeltisi konur. Şayet test maddesi kristal parçacıklar halinde ise belirli bir miktarı direkt olarak bu plak üzerine konur. Burada kağıt diske emdirilmiş veya katı haldeki test maddesi difüzyonla plak üzerinde yayılırken aynı plakta his<sup>-</sup> bakterileri his<sup>+</sup> haline çevrilecektir.

Bakterilerin bilinen standart mutajenlere karşı tepkilerini saptamak: Bu işlem bir yerde deneyin doğruluğunu sınamak için yapılmaktadır. Pozitif kontrol olarak deneye paralel bir şekilde yapılmaktadır. Pozitif mutajenlerden en çok kullanılanlar sodyum azid, 2-aminofluoren, Benzo(a)piren'dir. 2-aminofluoren ve benzopiren metabolik aktivasyon gerektirdiğinden ayrıca poliklorlu bifenillerle uyarılmış sıçanlardan elde edilen S-9 (20 µ litre/plak) kullanılır. Sodyum azid ise S-9 katılmasını gerektirmez.

Spontan olarak geriye dönüş sıklığı: Yukarıda açıklanan deneye ilave olarak, his<sup>-</sup> bakterilerin his<sup>+</sup> yapar duruma geçmesi uyarılmadan spontan olarak belirli sınırlar içinde olmalıdır. Bu sınırlar; TA 98 için 30-50 revertant/plak, TA 100 için 120-200 revertant/plak dır. Bunun için Oxoid No 2 nutrient broth'ta 12-14 saat süre ile 37 °C de büyütülen test

bakterilerinden 0.1 ml alınarak 45 °C de tutulan histidin-biotin içeren top agar içine eklenir. Tüp, elle veya vorteksle çalkalanır ve tüp içeriği 37 °C de yarım saat tutularak ısıtılan MGA plaklarına eklenir. Eklenen agar ince ve düzgün bir tabaka oluşturana kadar plak döndürülür. Plaklar ters çevrilerek 37 °C ye ayarlı inkübatöre yerleştirilir. 48 saat sonunda his revertantların sayısı belirlenir. Her bir suş için 3 ayrı plak dökmek ve bunların ortalamalarını almak gerekir.

**Test Bakterilerinin Saklanması:** Deneylede kullanılacak test bakterileri genotiplerinde bozulma olmadan uzun süre saklanabilir. Bunun için birkaç yol vardır:

**Frozen Permanent Kopyalar:** Daha çok bakteri suşlarının orijinallerinin saklanmasında kullanılan yöntemdir. Saklanacak bakteri nutrient broth'da 37 °C de  $1-2 \times 10^9$  bakteri/ml konsantrasyonunda büyütülür. Büyütülen bakteriler küçük tüplere aktarılıp 1 ml bakteriye 0.09 ml DMSO (Dimetil sülfoksit) olacak şekilde ilave edilir, karıştırılır. Kuru buz üzerinde dondurulduktan sonra -80 °C lik deep-freez de saklanır. Tekrar kullanmak için deep-freez den alınıp 37 °C de çözüldükten sonra uygun besi yerlerinde üretilip kullanılabilir.

**Master Plate (Kalıp Plak) Yöntemi:** Bu yöntemle test bakterilerinin orijinallerinin bir kopyası da normal buzdolabında 0 °C de 1,5-2 ay saklanabilmektedir. Böylece hem saklamak kolay olmakta hem de sık sık kullanılabilen bir kaynak oluşturmaktadır.

Master Plate yapmak için frozen permanent örneklerden biri deep-freez'den çıkartılıp 37 °C de suda çözülür. Çözülmüş bu bakteri süspansiyonundan bir damla alarak steril şartlarda histidin/biotin plaklarına ekim yapılır. Tek koloni elde etmek için plak yüzeyine iyice yayılır, 37 °C de 48 saat inkübe edilir. Büyüyen kolonilerden iyi izole olmuş biri steril şartlarda 3 ml fosfat tamponlu 0.15 M NaCl içeren tüpe aktarılır. İyice süspense edilir. Bu bakteri süspansiyonuna ucu pamuklu steril bir kürdan (ekiviyon) batırılarak ampisilinli veya ampisilin/tetrasiklinli MGA plaklarına ekim yapılır. Plaklar 37 °C de 16 saat inkübe edilir. Bu süre sonunda hazır duruma gelen Master Plate'ler buzdolabında saklanabilir.

**Memeli Karaciğer Mikrozomlarının Hazırlanması:** Karaciğer mikrozomları alınacak sıçanların mikrozomal enzimlerini uyarmak için 5 gün boyunca içme suyu olarak 0.1 % Sodyum Fenobarbitalli su verilir ya da öldürülmeden 5 gün önce intraperitoneal olarak 3-metil-kolantren ya da Araclor 1254 injekte edilir.

Deneyde kullanılan tüm malzemeler steril edilir, 0-4 °C de soğutulur ve soğuk tutulur. Diseksiyon tahtaları alkol ile silinerek steril edilir. Sıçanlar boynu kırılarak öldürülür. Steril diseksiyon tahtasına tesbit edilen sıçanın % 70 lik izopropanol ile karnı silinir. Çabuk bir şekilde zedelemekten karaciğer çıkarılır. Önceden tartılıp soğutulmuş steril behere konur, tartılır ve 1 g karaciğere 1 ml soğuk 0.15 M KCl hesabı ile KCl ilave edilir. Bu işlem bir kaç kez tekrar edilir. Hemoglobinden temizlenir. Karaciğer makasla küçük parçalara ayrılır. Bu parçalar buz içindeki homojenizatör tüpüne aktarılır, teflon başlıklı homojenizatör ile homojenize edilir. Homojenizatör tüpünde koyu pembe renk alana kadar 2400 rpm de homojenizasyona devam edilir. Homojenize edilen karaciğer, soğuk, steril cam kaptan toplanır. Daha sonra santrifüj tüplerine aktarılarak homojenat steril ve soğuk santrifüj tüplerinde 20 dakika 9000 devirde santrifüj edilir. Süpernatant kısımlar başka steril soğuk kaptan toplanır. Protein miktarı Lowry metoduna göre tayin edilir. Uzun süreli saklamalarda 20 ml lik plastik tüp steril edilip soğutulur. İçlerine 1'er ml saf gliserin konur. Sonra aynı tüplere 5'er ml mikrozom fraksiyonu ilave edilir. Gliserin-mikrozom karışımının homojen olması için hafifçe sallanır. Bu karışım hemen sıvı azotta dondurularak -80 °C de deep-freeze de saklanır. 3-5 Ay süresince muhafaza etmek mümkündür (281-282).

#### **3.2.4.3.2. Mutajenite Testinin Uygulanışı:**

##### **3.2.4.3.2.1. Kullanılan Materyal:**

###### **3.2.4.3.2.1.1. Bakteriler:**

Salmonella typhimurium bakterisinin TA 98 mutant suşları kullanılmıştır. Bu bakteriler Bruce N. Ames'ten (Kaliforniya, Berkeley/Amerika) sağlanmıştır.

###### **3.2.4.3.2.1.2. Ortamlar:**

Minimal Glukoz Agar, Nutrient Agar, Üst (Yumuşak) Agar, Nutrient Broth (Sıvı) Ortamları; Maron and Ames 1983'e göre hazırlanmıştır.

### 3.2.4.3.2.2. *Testin Uygulanması:*

Uygulanan testin amacı, histidin aminoasidi yapamayan oksotrof suşların prototrof suşlar haline getirilmesidir. Deneyler bu amaç doğrultusunda sentez edilen bileşiklerden seçilenlere uygulanmış ve mutajen karakterleri sınanmıştır.

İlk işlem olarak bileşiklerin toksik olmayan dozları bulundu. Bunun için, 1 gece kültürde büyüttüğümüz bakterilerin 0.1 ml'si test bileşiğinin 5000µg/plak ve daha üst dozundan 0.1 ml Nutrient Agar'lı plaklara ekilerek 1 gün büyütülmeye bırakıldı. Alınan sonuçlara göre mutajenite testlerine geçildi ve toksik olmayan dozdan 5 ayrı doz seviyesi belirlenip, dimetilsülfoksit'de çözülerek hazırlandı. Bu işlem tüm bileşiklerin doz seviyelerini saptamak için tatbik edildi.

### 3.2.4.3.2.3. *Sonuç:*

İmidazol türevlerinin mutajenik potansiyelleri Ames/Salmonella/Mikrozom kısa zamanlı test yöntemi ile denenmiştir. Çalışmalarda, maddelerin sadece direkt mutajen etkileri araştırılmış ve test sisteminde kullanılan iki ayrı mutant tip bakteriye göre sonuçları yorumlanmıştır. Mutant suşların her ikisi de histidin aminoasidi sentezleyemeyen his<sup>-</sup> oksotrof suşlardır. Ancak aradaki fark, histidin sentezleyen operon içinde farklı genler üzerinde farklı değişimler yapılmış olmasıdır. TA 100 olarak adlandırılan suş *HisG 46* gen yapısına sahiptir. Bu mutasyon histidin biyosentezinde rol oynayan ilk enzimi kodlayan

GAG GGG  
gende lösin GTC yerine prolin CCC gelmesine sebep olmaktadır. Eğer bu suş kullanılarak yapılan deneyde, suşun normal ortamda (atesal tiplerin yaşadığı) yaşaması sağlanabiliyorsa o takdirde denenene kimyasal bileşik, özellikle nokta mutasyona sebep olacak potansiyele sahip değildir. Yani TA 100 suşunun 120-200 tane normal ortamda oluşturduğu koloni kendiliğinden oluşan geri dönüşüm sayıları, kullanılan imidazol türevleri ile 2 veya daha fazla katlarda aşma göstermediği için, bu türevler 5 ayrı dozda denenmiştir.

Dozlar: 5000 mg , 2500 mg, 1000 mg, 100 mg, 10 mg.

<i>Doz</i>	<i>(Koloni/plak)</i>							
<i>(mg/plak)</i>	<i>Bil.3</i>	<i>Bil.6</i>	<i>Bil.9</i>	<i>Bil.14</i>	<i>Bil.16</i>	<i>Bil.20</i>	<i>Bil.23</i>	<i>Bil.28</i>
5000	110	70	70	100	122	100	96	124
2500	92	65	50	120	120	82	87	124
1000	104	100	70	95	137	110	90	130
100	88	84	80	115	130	119	70	110
10	105	100	84	110	116	104	84	131

Bileşik 3	1-Etil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol
Bileşik 6	1-Etil-2-(p-hidroksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 9	1-Etil-2-(p-metoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 14	1-Etil-2-(3,4-metilendioksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 16	1-Etil-2-(m-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 20	1-Etil-2-(p-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 23	1-Etil-2-(p-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 28	1-Etil-2-(o,m,p-trimetoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol

**Tablo 3.2.4.3.2.3.1.** TA 100 suşu ile elde edilen sonuçlar

Görüldüğü gibi koloni sayıları doza bağlı olarak farklılık göstermemekte ve spontan sonuçları aşmamaktadır.

TA 98 suşu ise histidin amino asidi sentezleyen operonda farklı bir mutasyon bulundurmaktadır. Bu nedenle, gen yapısı *HisD 3052* olarak gösterilmiş bir lokalite de oluşturulmuş ve histidinol dehidrojenaz enzimi kodlayan gende çerçeve kayması şeklinde mutasyon oluşturulmuştur. Burada denenen bileşiğin interaksiyon yeteneği bu alanda etkili olup, mutasyonu tersine çevirip, his<sup>-</sup> suşu atesal tipe çeviriyorsa, o zaman kullanılan kimyasal bileşiğin çerçeve kayması mutasyona sebep olması, spontan olarak 21-25 sayı vermiştir. TA 98 suşu ile denenen 8 ayrı imidazol türevi yine spontan sonuçları aşmış değildir ve doza bağlı bir değişim yoktur. Bu nedenle denediğimiz 8 ayrı imidazol türevi hem TA 98, hem de TA 100 ile farklı koloni sayıları yaratmamıştır. Yani direkt olarak aktif bir mutajen potansiyel taşımamaktadır. Diğer bir deyişle imidazol türevleri hem nokta mutasyon hem de çerçeve kayması mutasyon yapacak mutajenik potansiyele sahip değildir.



<i>Doz</i>	<i>(Koloni/plak)</i>							
<i>(mg/plak)</i>	<i>Bil.3</i>	<i>Bil.6</i>	<i>Bil.9</i>	<i>Bil.14</i>	<i>Bil.16</i>	<i>Bil.20</i>	<i>Bil.23</i>	<i>Bil.28</i>
5000	19	20	14	31	26	20	10	25
2500	14	20	14	27	21	16	17	30
1000	22	22	23	22	16	17	14	25
100	20	21	32	20	22	24	18	25
10	17	18	27	27	23	25	16	25

Bileşik 3	1-Etil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol
Bileşik 6	1-Etil-2-(p-hidroksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 9	1-Etil-2-(p-metoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 14	1-Etil-2-(3,4-metilendioksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 16	1-Etil-2-(m-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 20	1-Etil-2-(p-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 23	1-Etil-2-(p-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol
Bileşik 28	1-Etil-2-(o,m,p-trimetoksifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol

**Tablo 3.2.4.3.2.3.2.** TA 98 suşu ile elde edilen sonuçlar

Çalışmalarımızın ikinci aşamasında ksenobiyotik olarak kabul ettiğimiz, canlı için yabancı kimyasal maddelerin, insan vücudundaki durumu düşünülerek yapılan modellemeye yakın bir yöntem denenmiştir. Burada, deneylerimize memeli karaciğer mikrozomu ilave edilmiş ve yine aynı bakteri suşları kullanılmıştır. Denediğimiz bileşiklerin hücre makromolekülleri ile ve özellikle nükleik asitle interaksiyona girmesi, bir kez de metabolize edildikten sonra ölçülmüştür. Burada TA 100+S9 suşu ile oluşturulan geri dönüşümlü koloni sayıları, spontan sonuçları (181-186) aşmamıştır. 3, 6, 9, 14, 16, 20, 23, 28 Nolu bileşikler ve bunların beş ayrı dozu, 186 sayısının üstüne çıkmamıştır.

TA 98+S9 ile yapılan deneylerde, 3, 6, 9, 14, 16, 20, 23, 28 nolu bileşikler ve 5 ayrı dozu TA 98 suşunu geri dönüştürerek, spontan koloni sayılarını çok fazla aşmamıştır. Spontan sonuçlar 41-51'dir.

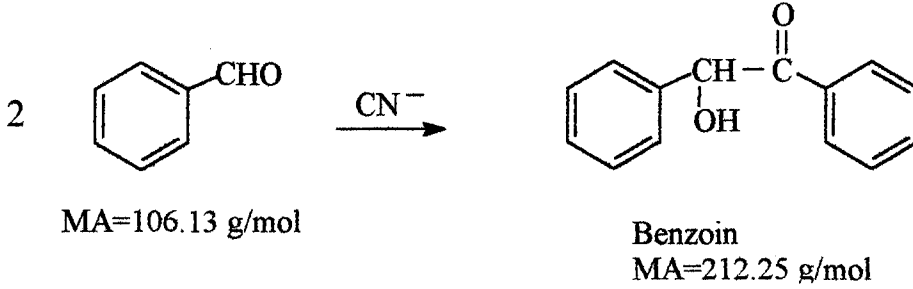
Buna göre TA 98 ve TA 100 suşları kullanılarak yapılan deneylerde yine 3, 6, 9, 14, 16, 20, 23, 28 nolu türevlerin, direkt ve indirekt mutajen potansiyellerine rastlanmamıştır.

Bileşikler, ne çerçeve kayması şeklinde mutasyona uğratacak şekilde mutajen, ne de nokta mutasyon şeklinde bir baz değişikliğine sebep olacak mutajenik potansiyele sahip değildir. Kısa zamanlı testler içinde güvenilir bir test olan Ames/Salmonella/Mikrozom test sistemi, bir bakıma bu bileşiklerin interaksiyona girebilme yani belli koşullarda bazı potansiyellerini sergileme yeteneklerini en güvenilir şekilde ortaya koymakta ve bileşiklerin genotoksik potansiyellerini açığa çıkarmaktadır. Ancak, uzun zamanlı testler ile de bu maddelerin toksisitesi, sitotoksik ve sitostatik etkileri araştırılabilir ve Ames/Salmonella/Mikrozom test sayıları ile desteklenebilir.

#### 4. DENEYSEL KISIM:

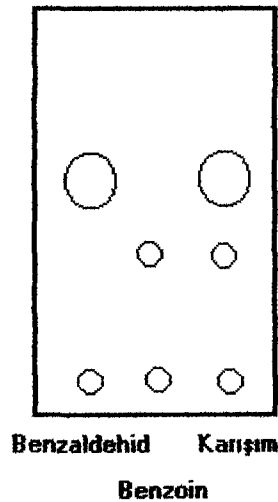
##### 4.1. Açiloin Türevlerinin Sentezi:

##### 4.1.1. Benzoin (6, 283- 291) sentezi: $(C_{14}H_{12}O_2)$



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

Karışım 30 dakika geri çeviren soğutucu altında, karıştırarak ısıtıldı. Soğuk suya dökülüp süzüldü. Açık sarı renkli ham benzoin çökeltisi, EtOH'den kristallendirildi.



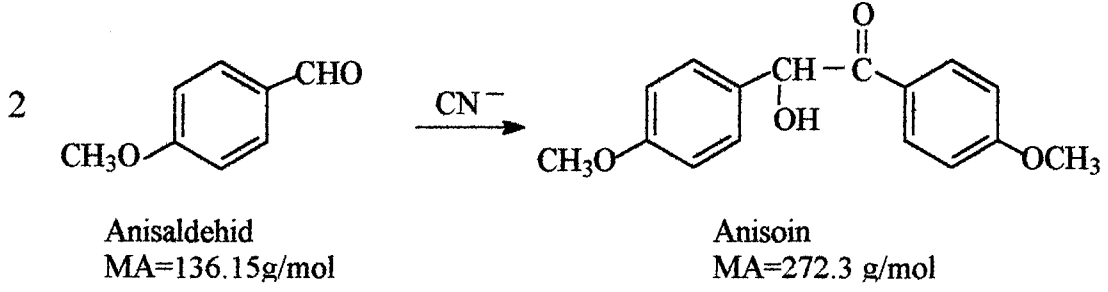
Kromatografi solvanı: Benzen

Rf=0.2

Deneysel erime derecesi : 134-6°C

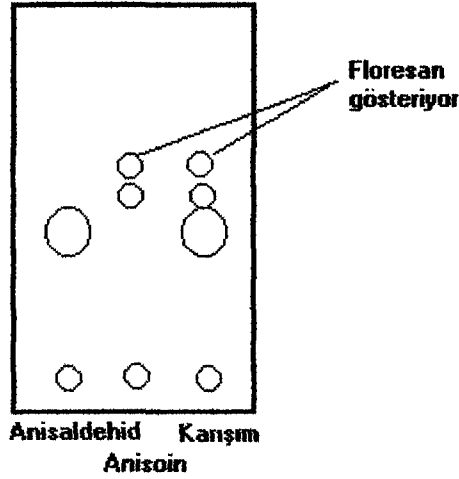
Literatür erime derecesi : 129 °C (286)

## 4.1.2.

**Anisoin (6, 8, 9, 285, 292-296) sentezi:**

					5 katı çalışıldı
Anisaldehyd (d=1.12 kg/lt)	0.2 mol	27.23 g	24.3 ml	121.5 ml	
NaCN	0.1 mol		4.9 g	24.5 g	
Alkol			24 ml	120 ml	
Su			20 ml	100 ml	

Anisaldehyd alkol içinde, NaCN ise su içinde ayrı ayrı çözüldü ve büyük bir balon içinde birleştirildi. Karışım; 6-8 saat geri çeviren soğutucu altında, karıştırarak ısıtıldı. Çözelti sıcakken ayırma hunisine alınıp, alttaki anisoin tabakası alındı. Hemen soğuk suya döküldü ve birkaç saat bekletildi. Oluşan sarı kristaller alındı ve alkolden kristallendirildi.



Kromatografi solvanı=(CHCl<sub>3</sub>:MeOH) (98:2)

Rf=0.7 ve 0.738

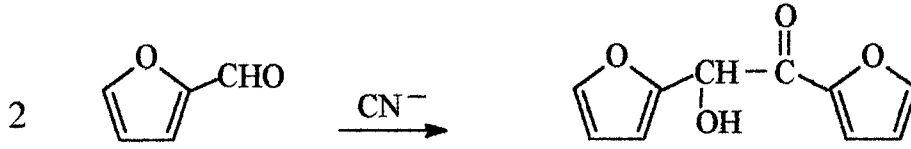
DeneySEL erime derecesi : 133-4 °C

Literatür erime derecesi : 113 °C (296), 132-3 °C (9)



***Şekil 4.1.2.1.*** Anisoin Kristali

4.1.3. **Furoin (6, 7, 10, 229, 286) sentezi:**  $(C_{10}H_8O_4)$



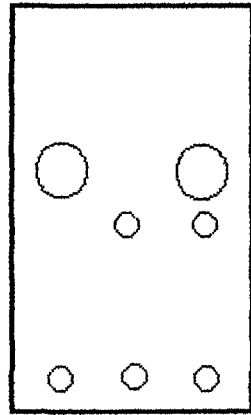
Furfural  
MA=96.09 g/mol

Furoin  
MA=192 g/mol

5 katı çalışıldı:

Furfural(d=1.16 g/ml) 20 g (17.25 ml)	86.25 ml
EtOH 15 ml	75 ml
Distile su 20 ml	100 ml
KCN 1 g	5 g
Distile su 3 ml	15 ml

Furfural, etanol ve su karışımı 2 boyunlu bir balona konuldu. Karışım kaynama noktasına kadar ısıtıldı. Isı kesilerek karışıma damla damla 1 g KCN'ün 3 ml sudaki çözeltisi ilave edildi. İlaveler sırasında renk koyu kırmızı oldu, karışım 5 dakika kaynatıldı. Asetik asitle asidlendirildi ve 1 gece buzdolabında bekletildi. Bu süre sonunda süzüldü. Sarı-kahverenkli çöktelti; sulu alkolden kristallendirildi. Açık kahverenkli ürün elde edildi.



Furaldehid Karışım  
Furoin

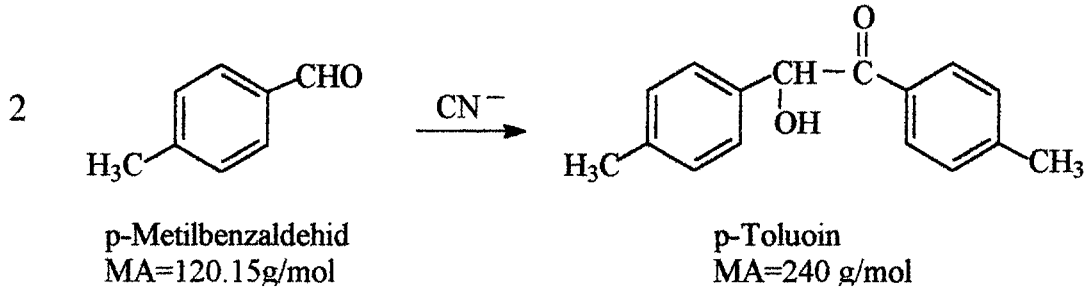
Kromatografi solvanı:  $(CHCl_3:MeOH)$  (98:2)

$R_f=0.466$

Deneyisel erime derecesi : 125-7 °C (amorf madde)

Literatür erime derecesi : 134 °C (286), 139-40 °C (229)

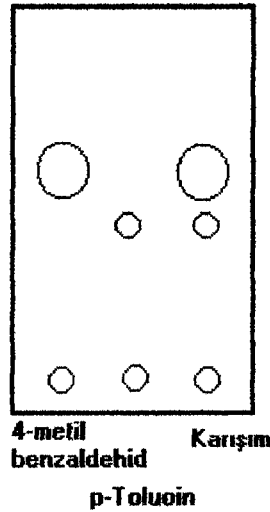
4.1.4. *p*-Toluoin (297, 298) sentezi: ( $C_{16}H_{16}O_2$ )



4 katı çalışıldı:

p-Metil benzaldehyd(d=1.019 kg/lt)	0.051 mol	6.114 g	6 ml	24 ml
Sodyum siyanür			0.542 g	2.168 g
Alkol			6.5 ml	26 ml
Su			5 ml	20 ml

Karışım 12 saat geri çeviren soğutucu altında, karıştırarak ısıtıldı. Karışım soğutuldu. Yoğun, kırmızı renkli alttaki tabaka ayırma hunisinden alındı. Soğuk suda bekletildi, ayrılan sarı çökelti alındı, suyla yıkandı ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: ( $CHCl_3$ :MeOH) (98:2)

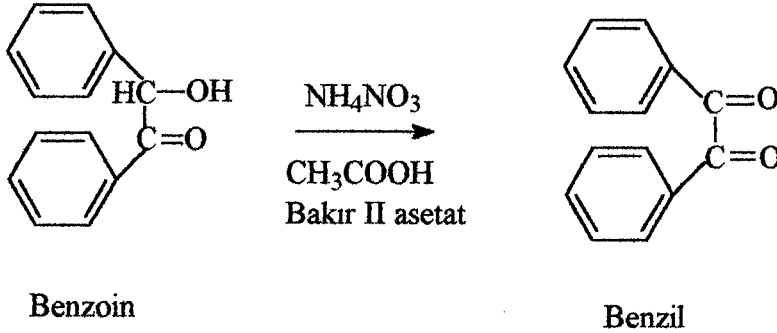
$R_f=0.599$

DeneySEL erime derecesi : 88 °C

Literatür erime derecesi : 88-9 °C (297), 87 °C (298)

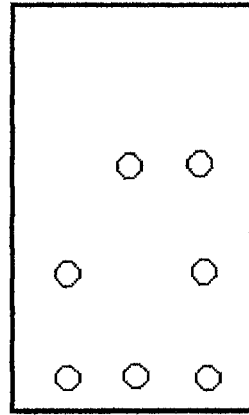
## 4.2. Açıl Türevlerinin Sentezi:

### 4.2.1. Benzil (82, 286, 299) sentezi:



		30 katı çalışıldı
Benzoin	4 g	120 g
%80 CH <sub>3</sub> COOH	12 ml	360 ml
NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	2 g	60 g
Bakır II asetat	50 mg	1.5 g

Karışım, kaybolan yeşil renk tekrar çıkıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında, karıştırarak ısıtıldı. Daha sonra 1-2 saat daha ısıtma işlemine devam edildi. Karışım kendi halinde bekletilerek kristallerin oluşumu sağlandı ve süzülerek kristaller ayrıldı. Su ile yıkandı. EtOH-Su karışımından tekrar kristallendirildi.



**Benzoin**  **Karışım**  
**Benzil**

Kromatografi solvanı: Benzen

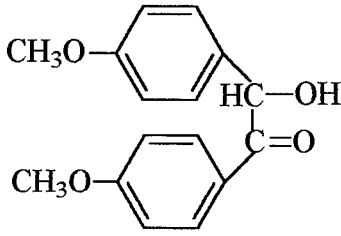
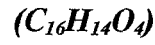
R<sub>f</sub>=0.53

Deneysel erime derecesi : 91-2 °C

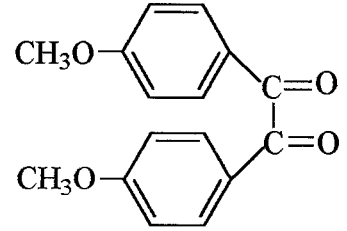
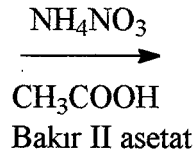
Literatür erime derecesi : 93-4 °C (299), 95 °C (286)



## 4.2.2.

**Anisil (8, 300-301) sentezi:**

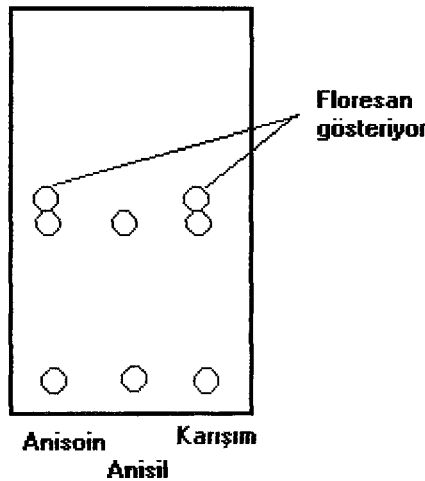
Anisoin  
MA=272 g/mol



Anisil

			7.35 katı çalışıldı:
Anisoin	0.01 mol	2.72 g	19.992=20 g elde edildi.
%80 CH <sub>3</sub> COOH		6 ml	44 ml
NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>		1 g	7.35 g
Bakır II asetat		25 mg	183.75 mg

Karışım, kaybolan yeşil renk tekrar oluşuncaya kadar geri çeviren soğutucu altında, karıştırarak 2-3 saat ısıtıldı. Bu işlemden sonra biraz soğuyan balon içeriği hemen buzlu suya döküldü. Oluşan kristaller süzülerek ayrıldı, suyla yıkandı. Kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH) (98:2)

R<sub>f</sub>=0.666

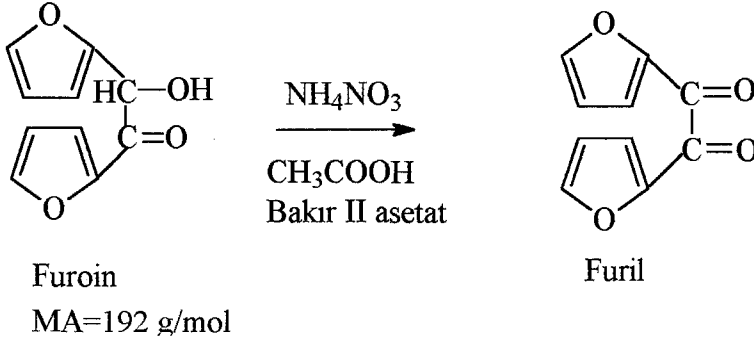
Deneysel erime derecesi : 132-3 °C

Literatür erime derecesi : 132-3 °C (301)



*Şekil 4.2.2.1.* Anisil Kristali

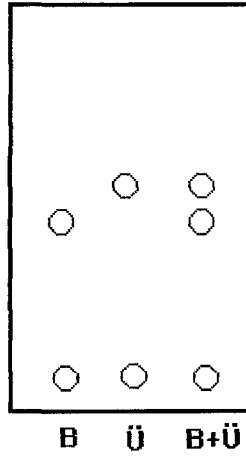
## 4.2.3.

**Furil (7, 10, 229, 286, 302) sentezi:****(C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)**

50 katı olarak çalışıldı:

Furoin	0.0026 mol	0.499 g	24.95 g
CuSO <sub>4</sub>		1.4 g	70 g
Py		2 ml	100 ml
Dist. su		1 ml	50 ml

Bakır sülfat, piridin ve distile su karışımı çözününceye kadar ısıtılıp karıştırıldı. Karışıma furoin ilave edildi ve 2 saat geri çeviren soğutucu altında, karıştırarak ısıtıldı. Karışım soğutuldu, su ile seyreltildi. Çökelek, su ve MeOH ile yıkandı ve aktif kömür ilavesiyle MeOH'den kristallendirildi. Sarı renkli kristaller elde edildi.

Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH) (98:2)R<sub>f</sub>=0.615

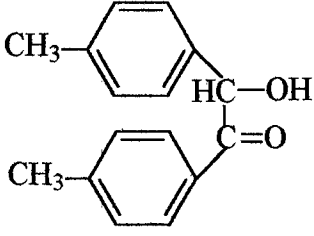
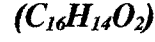
Deneysel erime derecesi : 165 °C

Literatür erime derecesi : 164-65 °C (229), 165 °C (286), 164 °C (302)

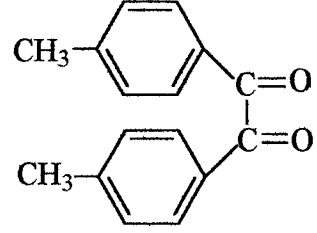
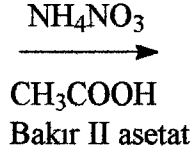


***Şekil 4.2.3.1.*** Furil Kristali

4.2.4. *p*-Tolil (297, 303-305) sentezi:



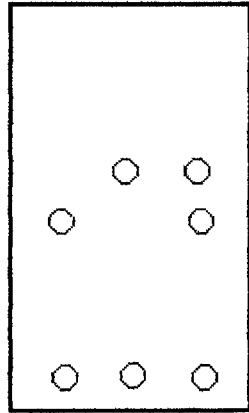
*p*-Toluoin  
MA=240 g/mol



*p*-Tolil  
MA=238 g/mol

<i>p</i> -Toluoin	60 g
%80 CH <sub>3</sub> COOH	120 ml
NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	20 g
Bakır II asetat	0.5 g

*p*-Toluoin ve diğer maddeler balona kondu. 8 Saat geri çeviren soğutucu altında, karıştırarak ısıtıldı. Soğuyan karışımda oluşan açık sarı renkli kristaller, süzülerek ayrıldı.



*p*-Toluoin      Karışım  
p-Tolil

Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH) (98:2)

R<sub>f</sub>=0.742

DeneySEL erime derecesi : 104°C

Literatür erime derecesi : 104-5°C (297), 103-4°C (303), 106-7°C(EtOH)(304), 105°C (305)

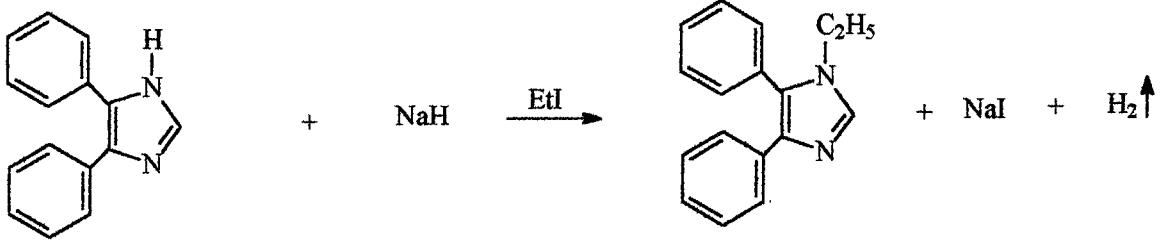
### 4.3. 2,4,5-Trisübstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Sentezi:

YÖNTEM A'daki gibi hareket edildi.

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

YÖNTEM B, C ve D denendi, bileşiklerin hepsi YÖNTEM D'ye göre elde edildi.

#### 4.4.1. 1-Etil-4,5-difenil-1H-imidazol (222)



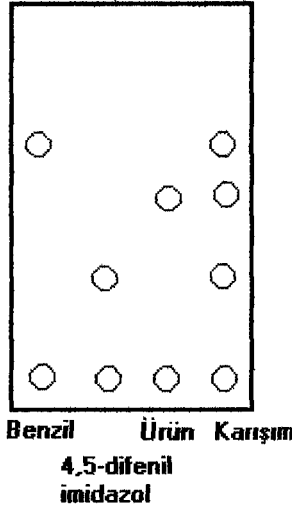
4,5-Difenil imidazol

MA=220 g/mol

(12, 15a, 15b, 26, 30, 57, 90, 131, 140, 150, 172, 221-222, 229, 232, 234, 236, 306-318)

4,5-Difenil imidazol	0.01 mol	2.2 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI	0.015 mol	1.212 ml

Başlangıç maddesi [deneysel ed=230-1 °C (kristal), deve tüyü renginde][ed=227-8 °C (229), 231-2 °C (222), 229-30 °C (308), 231 °C (221 (Bu asetat'tan), 234, 235, 309), 230-2 °C (Et malonat'tan) (313), 233-4 °C (sulu EtOH'den) (315), 165 °C (316)], THF içinde oda sıcaklığında çözünmedi. Geri çeviren soğutucu altında 5 dakika ısıtılıp karıştırılarak çözünme sağlandı ve berrak açık turuncu renkteki çözeltiliye ılık durumda iken NaH eklendi, bu esnada değme yüzeyi hafif gri oldu. H<sub>2</sub> gazı çıkışından sonra çözeltilinin rengi kirli sarıya döndü. Karışıma EtI eklendi ve önce oda sıcaklığında kısa bir müddet tutuldu. Sonra geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılıp karıştırma işlemine geçildi. 2 Saat sonunda kromatografi alındı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi, balon içeriği soğutulularak süzüldü. Süzüntü evapore edildi, bakiye üzerine su eklendi. Oluşan yağimsı madde buzdolabında 10-15 dakika bekletince sertleşti. Koyu sarı renkli çökelek süzüldü ve kurutuldu. MeOH'den kristallendirildi. Sarı renkte, plaklar halinde ürün elde edildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH) (98:2)

R<sub>f</sub>=0.5769

Deneysel erime derecesi : 90-3 °C (Benzil'in erime derecesi: 93-4°C)

Literatür erime derecesi : Erime derecesi kayıtlı değil.

Literatür kaynama noktası : b<sub>8</sub>=221-3 °C (222)

IR (KBr)v<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>):

3100-3059 : Aromatik C-H gerilme bandları

2980-2882 : Alifatik C-H gerilme bandları

1570-1450 : C=N ve C=C gerilme bandları

1339 : C-N gerilme bandı

697, 750 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar.

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) σ (ppm):

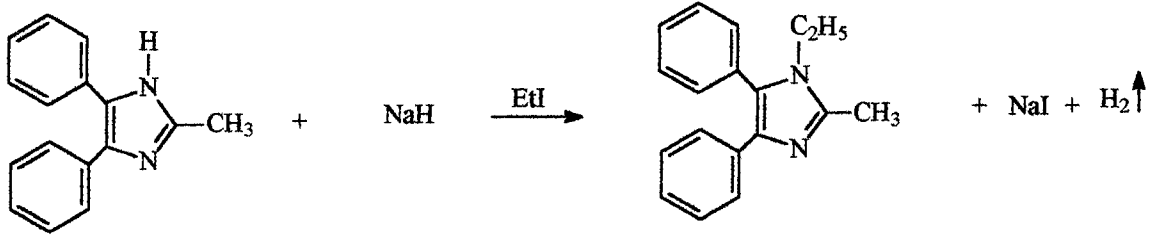
1.11 : Alifatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,t)

4.05 : Alifatik CH<sub>2</sub> protonları (2H,q)

7.81 : Benzen'e ait protonlar (10H,m)

8.02 : İmidazol(C<sub>2</sub>) protonu (1H,s)

#### 4.4.2. 1-Etil-2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol (102, 224)



2-Metil-4,5-difenil imidazol

MA=234 g/mol

(15, 15b, 22, 65, 73, 102, 140, 150, 164, 223, 224b, 232, 235, 306-307, 316-317, 319-320)

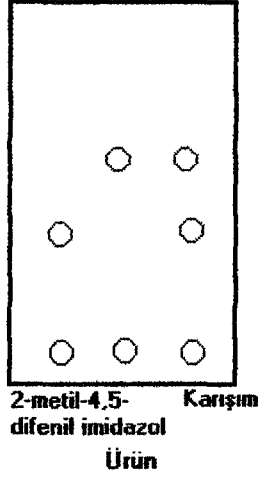
2-Metil-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	2.34 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI	0.015 mol	1.212 ml

Sarı-bej renkli 2-metil-4,5-difenil imidazol bileşiği kristali [deneysel  $t_m=232-5$  °C][ $t_m=240$  °C (15b, 223, 306), 243 °C (15), 244 °C (15), 241 °C (235), 216-7 °C (316), 239 °C (320)], THF içinde çözüldü. (Oda sıcaklığında çözünmedi, geri çeviren soğutucu altında, ısıtıp karıştırdıktan sonra çözüldü ve soğutuldu). NaH eklenerek H<sub>2</sub> gazı çıkışı gözlemlendi. NaH'ün değme yüzeyinde çözeltide beyaz bulanıklık oldu. Daha sonra bu bulanıklık kayboldu, renk koyu sarıya döndü. Reaksiyon bittikten sonra (5 dakika sonra) EtI eklenerek 2 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıtıldı. Kromatografide tek leke görüldü. Çözelti soğuduktan sonra süzüldü, süzüntü evapore edilerek THF'den kurtarıldı. Kalan bakiye suda karıştırılarak 10-15 dakika buzdolabında bekletildi, yıkandı ve süzüldü. Kuruduktan sonra MeOH'den kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi : 119-20 °C

Literatür erime derecesi : 132-4 °C (224)





Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.463

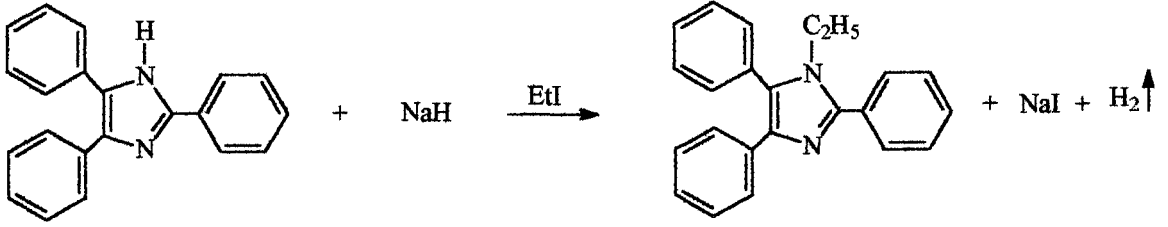
IR (KBr)v<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>):

- 3098-3065 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2987-2890 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1530-1487 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1332 : C-N gerilme bandı  
692, 753 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar.

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) σ (ppm):

- 1.11 : Alifatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,t)  
1.32 : İmidazol (C<sub>2</sub>) CH<sub>3</sub> protonları (3H,s)  
3.9-4.2 : Alifatik CH<sub>2</sub> protonları (2H,q)  
7.73 : Benzen'e ait protonlar (monosüstitüe benzen)(10H,s)

#### 4.4.3. 1-Etil-2,4,5-trifenil-1H-imidazol (73, 98, 184, 225, 321-322)



2,4,5-Trifenil imidazol(Lophine)

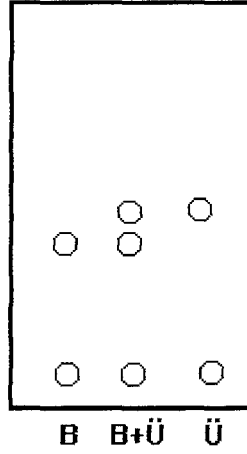
MA=296 g/mol

(15, 17, 27, 29-35, 37, 51-52, 54, 57-59, 65, 70, 73, 82, 87, 98-99, 111, 115, 140, 159, 172, 174, 179, 194, 199, 214-215, 221, 230-232, 236-237, 286, 292, 307, 310-312, 314, 316-317, 320, 322-337)

2,4,5-Trifenil imidazol	0.01 mol	2.96 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	2.34 g=1.212 ml

2,4,5-Trifenil imidazol bileşiği [ed=271 °C (324), 272-4 °C (292), 273-4 °C (311, 312, 325), 270-1 °C (231), 274 °C (221), 272 °C (EtOH) (320), 274-6 °C (286), 270-2 °C (EtOH) (327), 284 °C (EtOH) (328), 274-5 °C (EtOH) (316), 273.5-4 °C (34), 274-5 °C (35)], THF içinde çözüldü. NaH konduğunda kırmızı renkli çözeltili gözlemlendi (NaH; nem çekici bir madde olduğu için hemen reaksiyona başlandı). EtI bu aşamada eklendi. 45 Dakika oda sıcaklığında karıştırılıp, kromatografi tatbik edildiğinde ürün oluşmadığı gözlemlendi. Daha sonra 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı, tekrar kromatografi alındı. Ürün tek leke olarak görüldü. Soğuyan çözeltili süzüldü, evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı. Kalan yağimsı madde su ile karıştırıldı, buzdolabında bekletildi. 24 Saat sonra sertleştiiği görüldü, su ile yıkanarak süzgeç kağıdından süzüldü ve kurumaya bırakıldı. Bakiye EtOH'den kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi	: 127 °C
Literatür erime derecesi	: 126.5-7.5 °C (225)



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2) R<sub>f</sub>=0.719

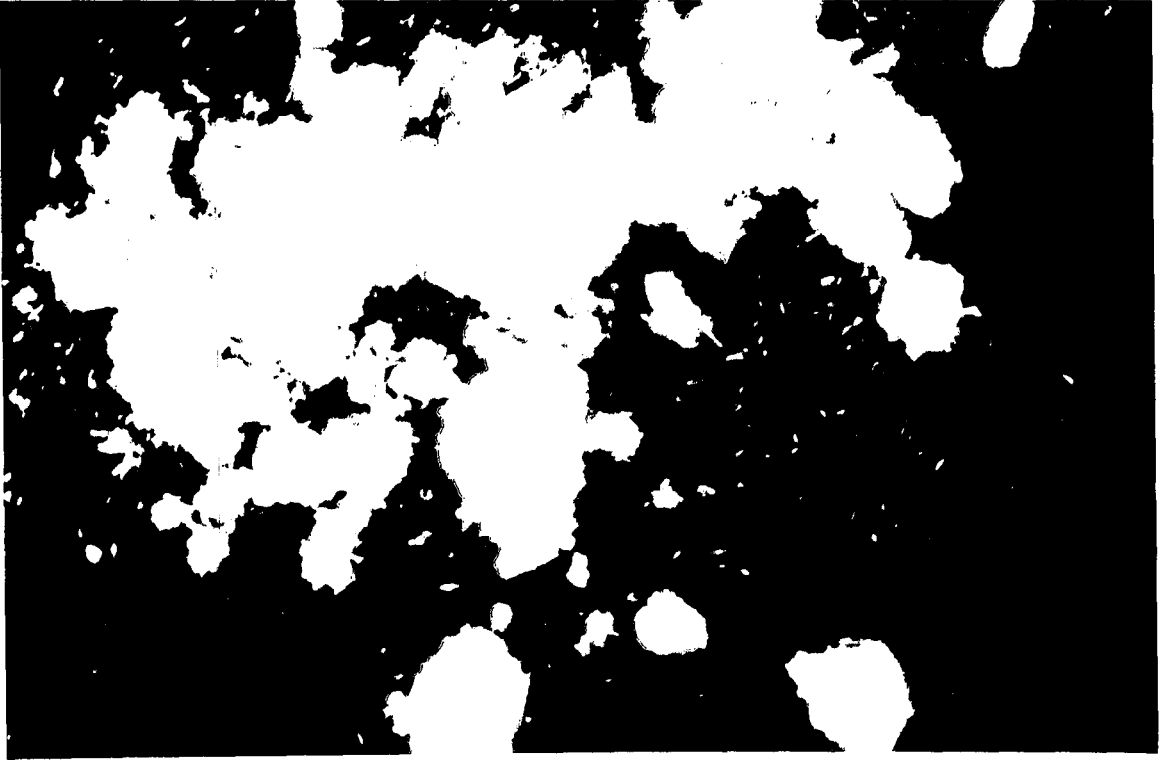
(Tank solvanı olarak benzen kullanıldığı zaman sürüklenme iyi gözlenmedi.)

IR (KBr)v<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>):

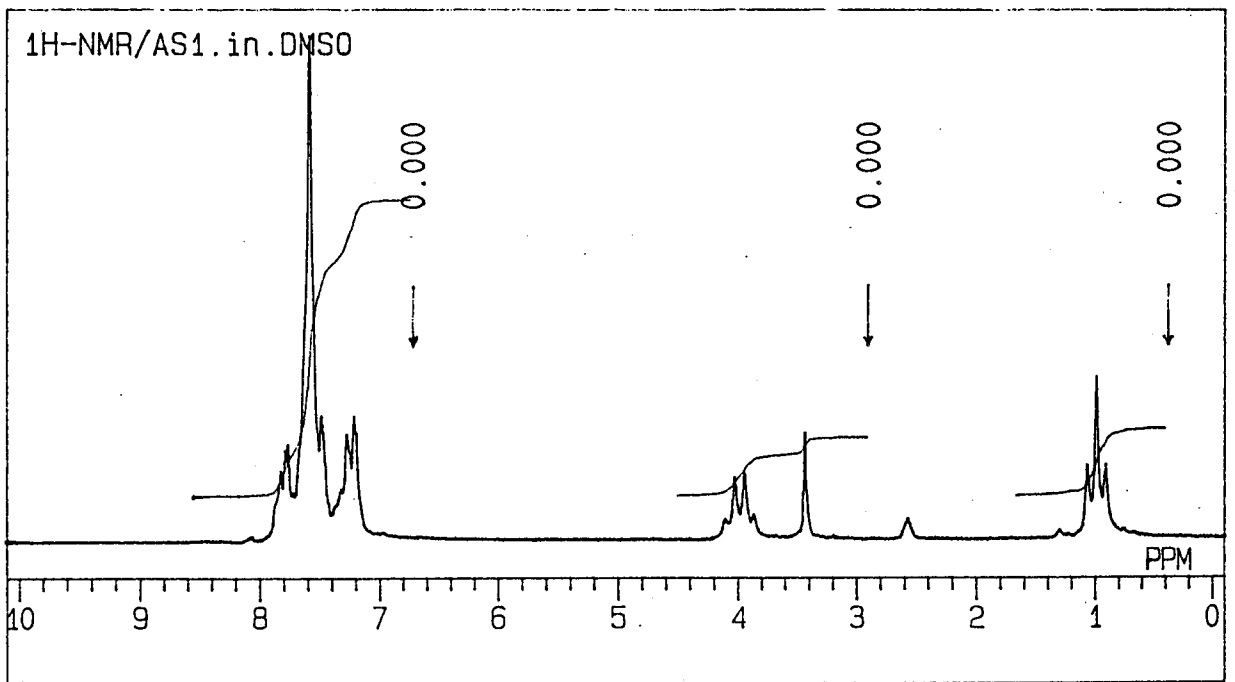
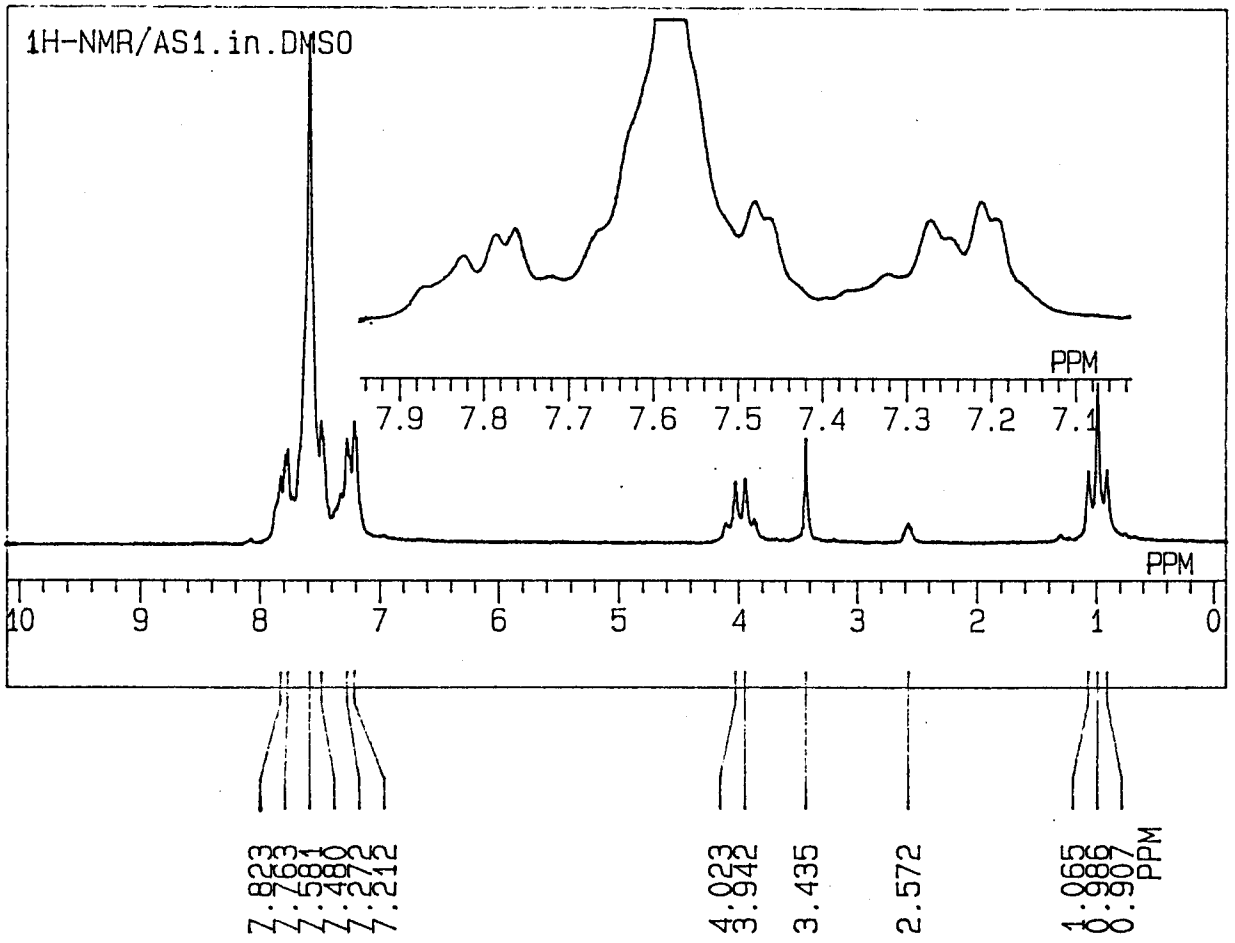
- 3050 : Aromatik C-H gerilme bandı
- 2990 : Alifatik C-H gerilme bandı
- 1600-1420 : C=N ve C=C gerilme bandları
- 1320 : Aromatik C-N gerilme bandı
- 700-760 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar.

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\sigma$  (ppm):

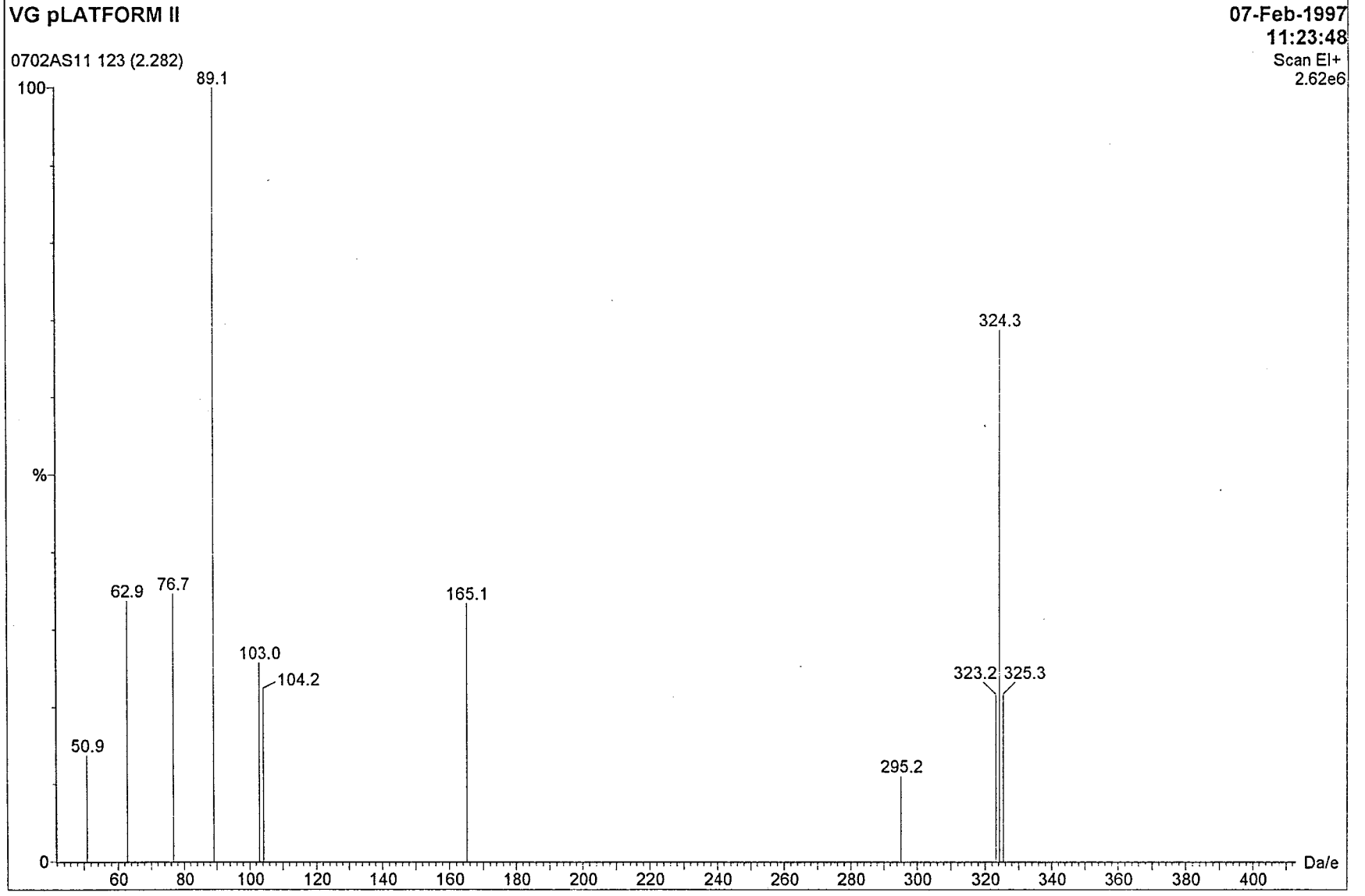
- 1.06-0.90 : Alifatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,t)
- 4.02-3.94 : Alifatik CH<sub>2</sub> protonları (2H,q)
- 7.82-7.21 : Benzene ait protonlar (15H,m)



*Şekil 4.4.3.1.* Lophine Kristali

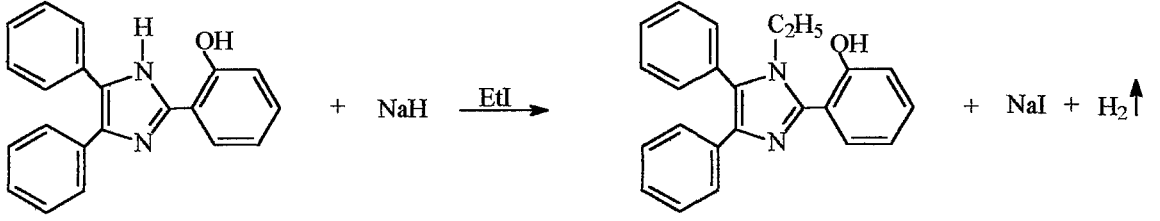


Şekil 4.4.3.2. Bileşik 3'ün 90 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 4.4.3.3. Bileşik 3'e ait MASS Spektrogramu

4.4.4. 1-Etil-2-(o-hidroksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



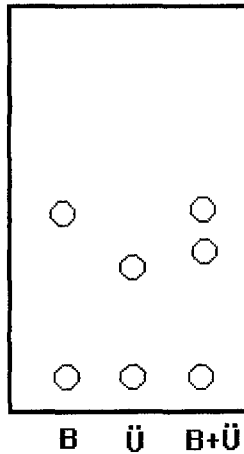
2-(o-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol

MA=312 g/mol

(17, 232)

2-(o-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.12 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

Krem renkli, 2-(o-hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [ $n_D^{20}=1.529$ ]; THF içinde berrak çözelti olana dek karıştırıldı. Çözelti üzerine yavaş yavaş NaH eklendiğinde koyu kahverenkli bir çözelti ve değme noktasında yeşil bir tabaka oluştuğu gözlemlendi. Balon içeriği bir süre karıştırıldı ve EtI eklenerek geri çeviren soğutucu altında ısıtmaya başlandı. 2 Saat sonunda kahverenkli bir çözelti ve dipte krem renkli bir çökelti oluştu. Kromatografiye göre reaksiyon sona erdirildi, balon içeriği süzüldü. Berrak açık turuncu renkteki süzüntüden THF; evapore edilerek uzaklaştırıldı. Bakiye suyla yıkanıp kurutuldu. Deve tüyü renginde bir çökelti elde edildi, EtOH'den kristallendirildi. Beyaz-krem renkli, hafif görünümüne kristaller elde edildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.766

Deneysel erime derecesi : 170 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3408 : O-H gerilme bandı
- 3049 : Aromatik C-H gerilme bandı
- 2883 : Alifatik C-H gerilme bandı
- 1602-1439 : C=N ve C=C gerilme bandları
- 1391 : C-N gerilme bandı
- 1228-1198 : C-O gerilme bandları
- 1208 ve 1125 : O-H eğilme bandları
- 774 : 1,2-Disüstitüe benzen varlığını gösteren band
- 709, 745 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar.

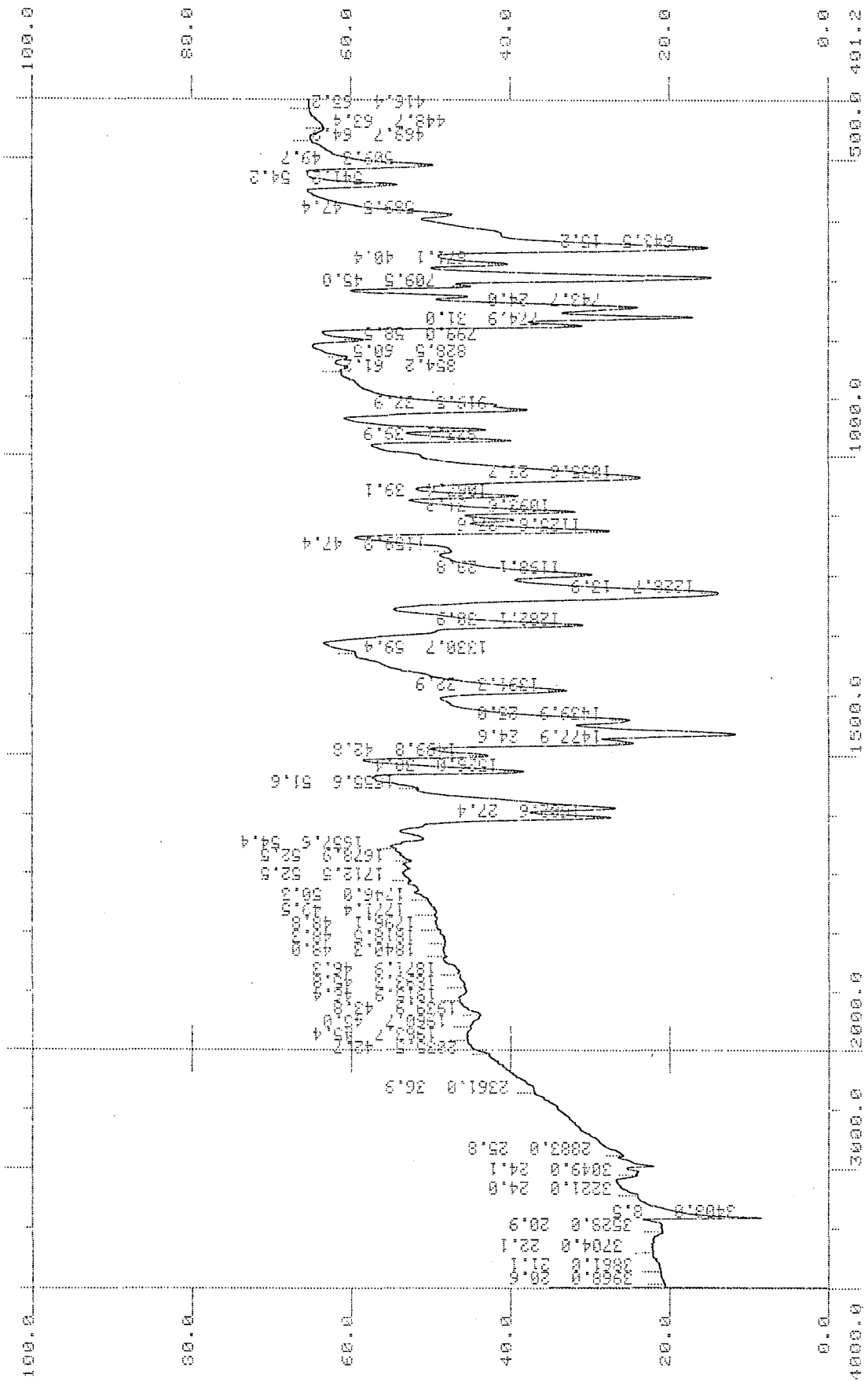
$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.70-1.52 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,m)
- 3.99-4.34 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)
- 6.86-7.62 : Aromatik halka protonları (13H,m)
- 7.95-8.05 : Aromatik OH'ı taşıyan C'a komşu C'un protonu (1H,d)
- 11.71 : Aromatik OH protonu (1H,s)



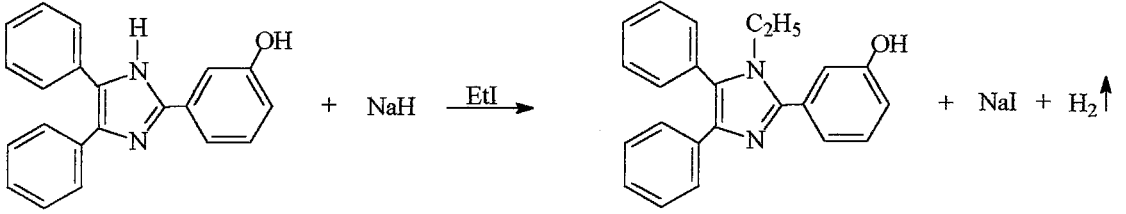


*Şekil 4.4.4.1.* Bileşik 4'ün kristali



Şekil 4.4.4.2. Bileşik 4'ün IR Spektrumu

4.4.5. 1-Etil-2-(m-hidroksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



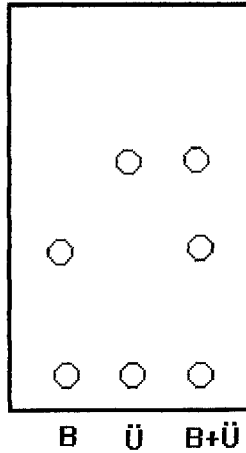
2-(m-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol

MA=312 g/mol

1/8 oranında:

2-(m-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.12 g	0.39 g
THF		60 ml	7.5 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.045 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.15 ml

Kirli beyaz renkte 2-(m-hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [deneysel ed=257-60 °C]; THF içinde çözüldü. Çözeltiye NaH eklendi, biraz karıştırıldı ve oda sıcaklığında EtI eklendi. 2-3 Saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı, soğutuldu. Soğuduktan sonra süzüldü. Süzüntü evapore edildi, bakiye suyla yıkandı, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

Rf=0.681

Deneyisel erime derecesi : 232 °C (dekompoze)

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

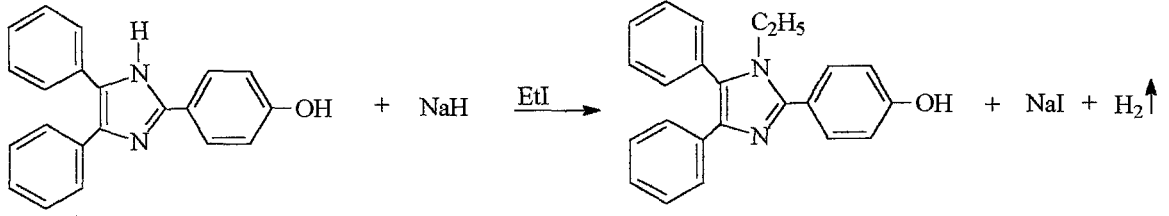
IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

- 3610 : O-H gerilme bandı  
3055 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2879 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1593-1480 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1350 : C-N gerilme bandı  
1213, 1150 : C-O gerilme bandları  
1200 ve 1130 : O-H eğilme bandları  
930, 857, 794 : 1,3-Disübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
700, 740 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.68-1.5 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,m)  
3.8-4.2 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
6.7-7.6 : Aromatik halka protonları (12H,m)  
7.8-8.1 : Aromatik  $OH$ 'ı taşıyan C'a komşu C'ların protonları (2H,d)  
11.65 : Aromatik OH protonu (1H,s)

#### 4.4.6. 1-Etil-2-(p-hidroksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



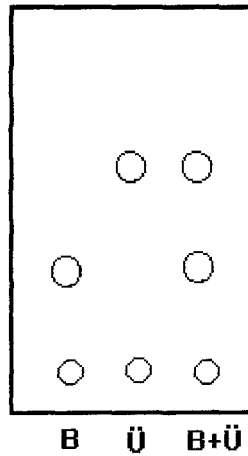
2-(p-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol

MA=312 g/mol

(34-35, 226)

2-(p-Hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.12 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

Krem renkli 2-(p-hidroksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşigi [deneysel ed=257-60°C] [ed=256-8 (226), 259 (34), 259-60 (35)]; THF içinde çözüldü. NaH'ün fazlası ilave edildi. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI eklenerek oda sıcaklığında tutuldu. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılıp karıştırıldı. Soğutulan karışımda, üstte turuncu renkli çözelti ve altta beyaz-krem renkli çökelti görüldü. Reaksiyon karışımı süzüldü ve süzüntü evapore edildi. Bakiye, suyla berrak bir süzüntü verinceye kadar yıkandı ve kurumaya bırakıldı. EtOH'den kristallendirildi. Parlak sarı renkli kristaller elde edildi. Kristallere kromatografi tatbik edildi.



Kromatografi solvanı : (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.656

Deneysel erime derecesi : 222 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

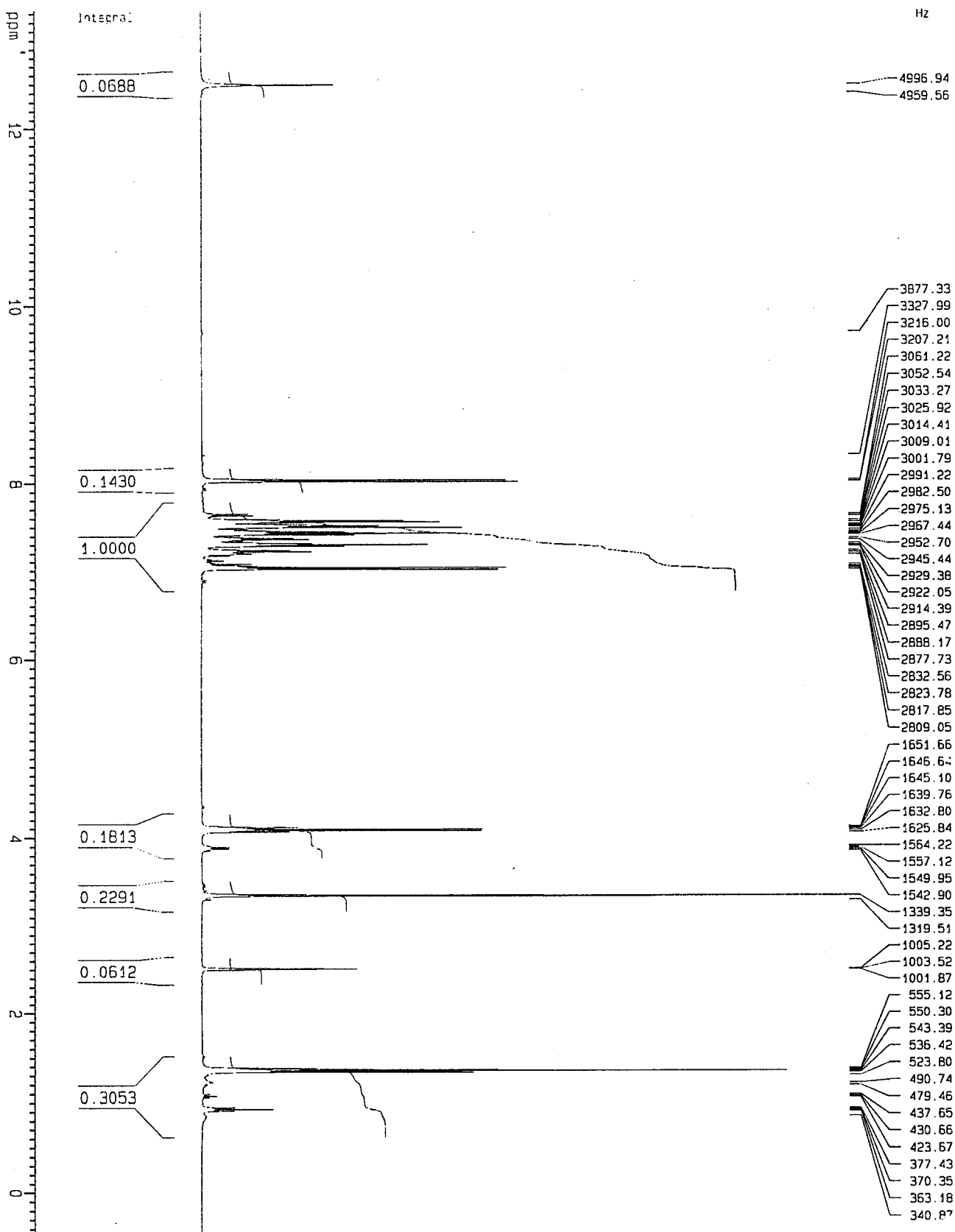
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3705 : O-H gerilme bandı  
3050 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2885 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1585-1470 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1373 : C-N gerilme bandı  
1230, 1187 : C-O gerilme bandları  
1180-1150 : O-H eğilme bandları  
760 : Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
695-750 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

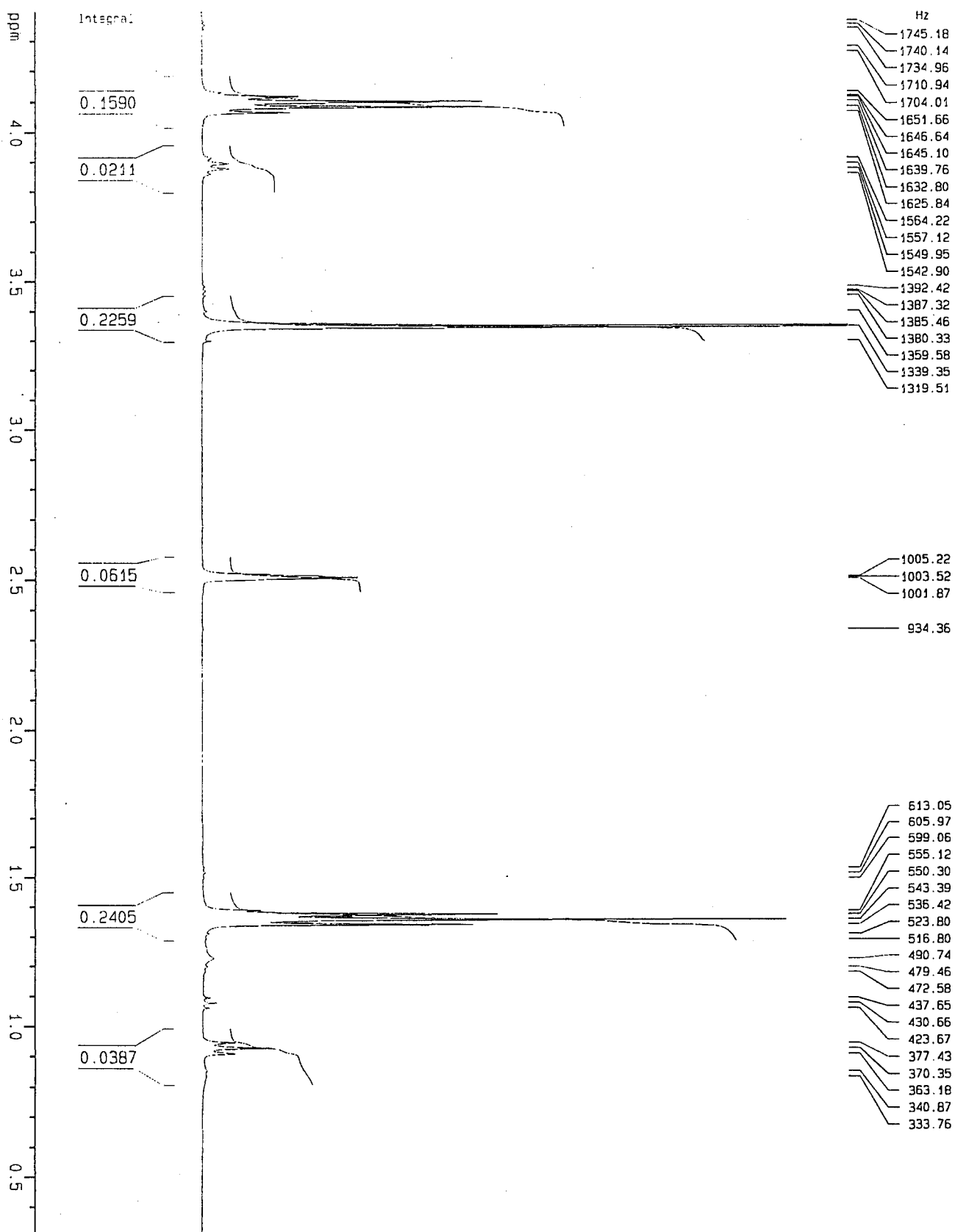
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

1.34-1.37 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
4.06-4.11 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.02-7.53 : Aromatik halka protonları (10H,m)  
7.56-7.58 : O-H'ı taşıyan halka protonları ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ )(2H,d)  
8.01-8.03 : Aromatik OH'a komşu ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ) protonlar (2H,d)  
12.39-12.48 : Aromatik OH protonu (1H,s)

Bileşik 6'ın 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektromu Şekil 4.4.6.1.a

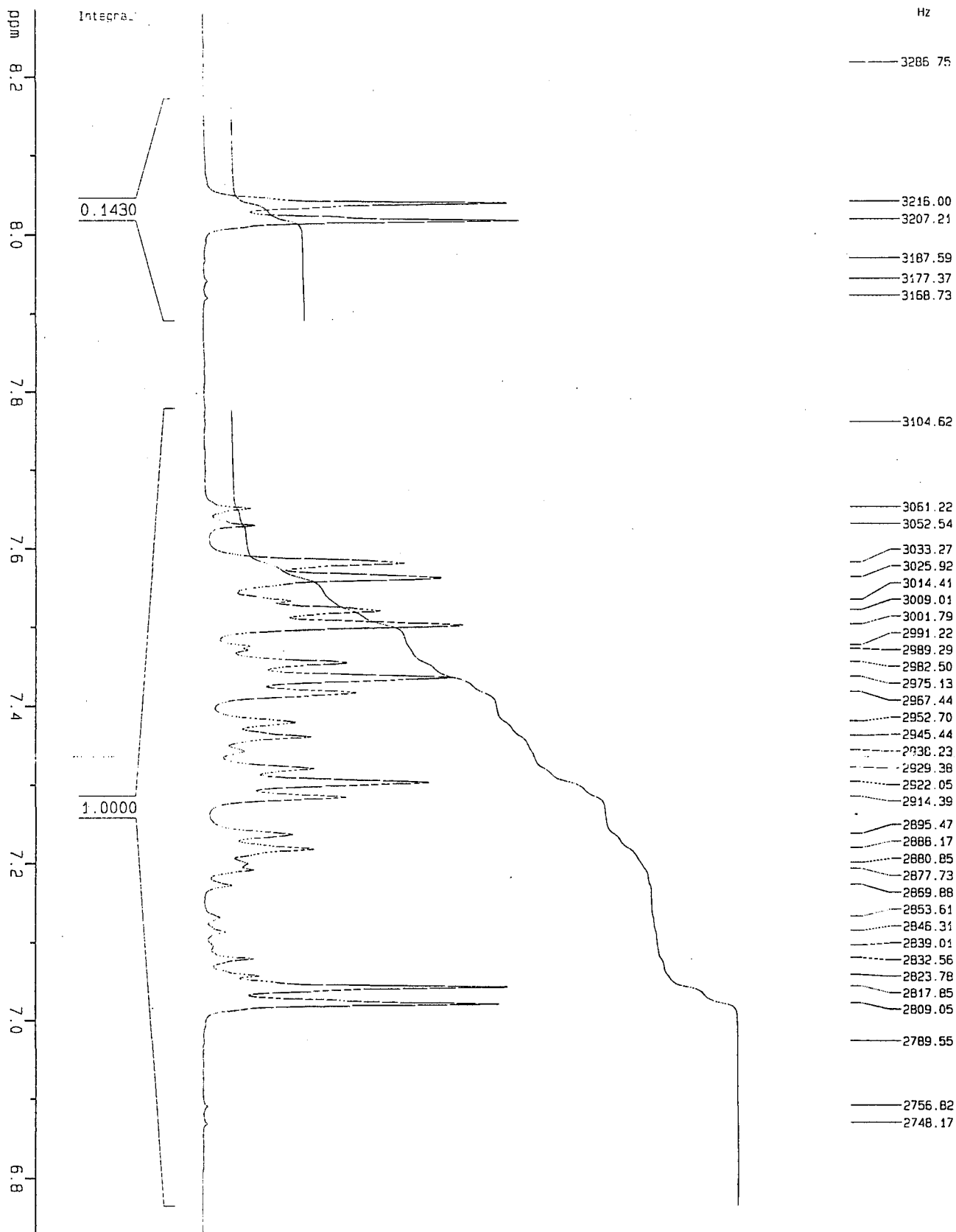


*Sekil 4.4.6.1.b.* Bileşik 6'nın 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrogramu

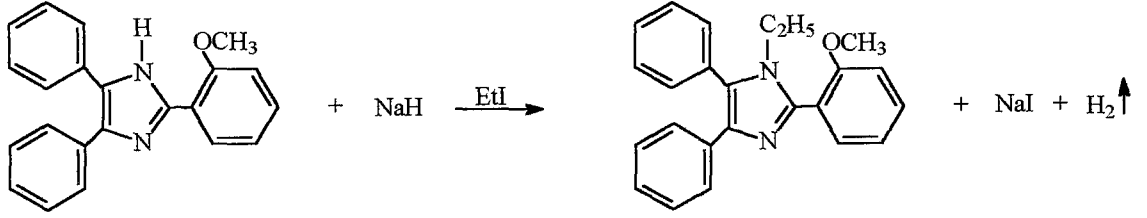




Bileşik 4.4.6.1.c 6"mm 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektromu



4.4.7. 1-Etil-2-(o-metoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(o-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol

MA=326 g/mol

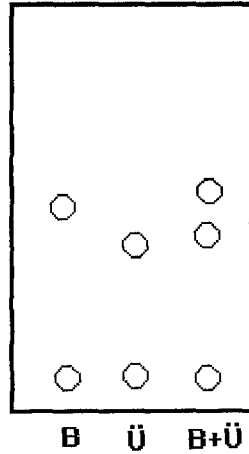
(194, 227)

1/4 oranında:

2-(o-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.26 g	0.815 g
THF		60 ml	15 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.09 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.3 ml

Kirli beyaz renkli 2-(o-metoksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [deneysel ed=208-9 °C][ed=207.5-8.5 °C (227)], THF içinde çözüldü. Çözeltiye önce NaH, H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra da EtI eklendi, oda sıcaklığında karıştırıldı. Geri çeviren soğutucu altında karıştırarak 2 saat ısıtıldı. Soğuduktan sonra süzüldü, berrak sarı çözelti elde edildi. THF, evapore edilerek uzaklaştırıldı.

Madde suyla yıkandı ve kuruduktan sonra EtOH'den kristallendirildi.

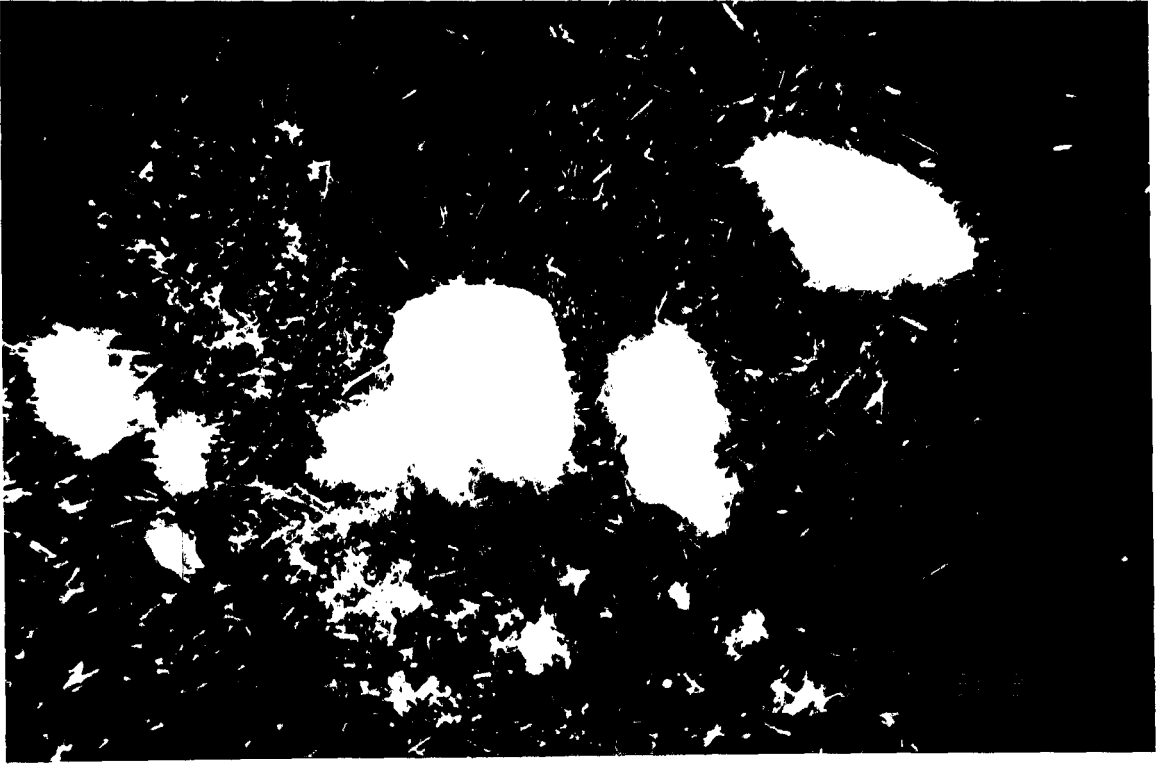


Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

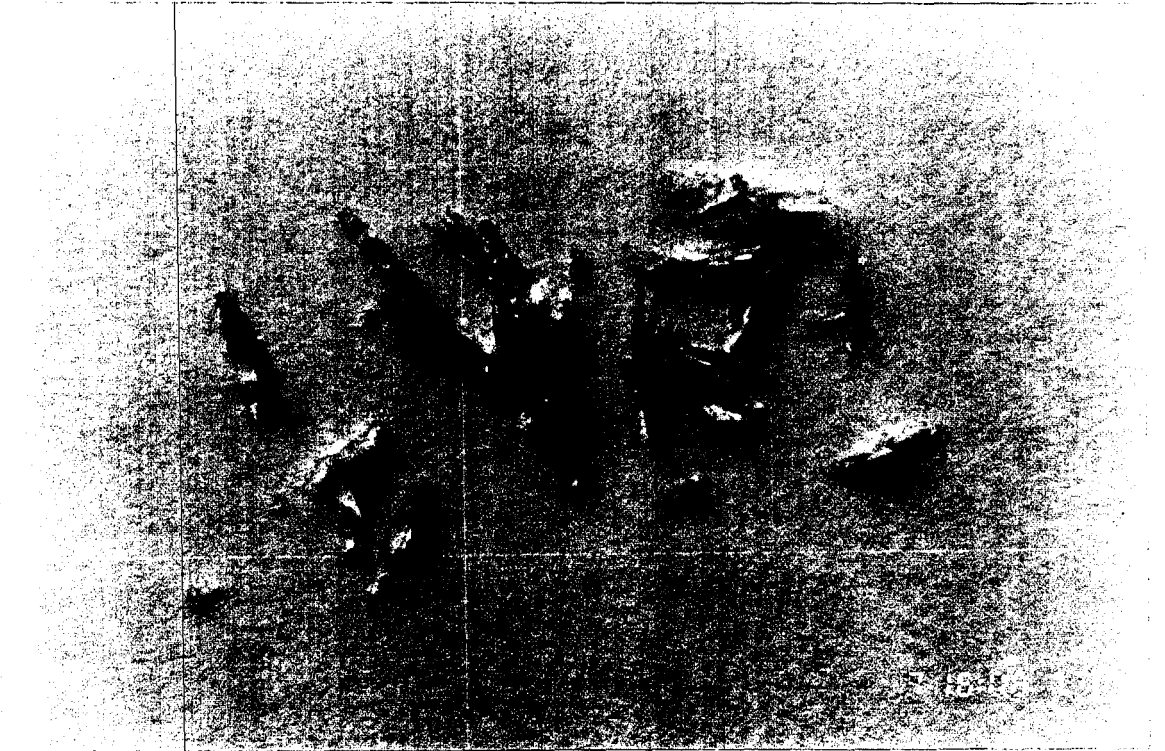
R<sub>f</sub>=0.643

Deneysel erime derecesi : 134 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.



*Şekil 4.4.7.1.* 2-(o-Metoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol kristali



*Şekil 4.4.7.2.* Bileşik 7'nin kristali

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

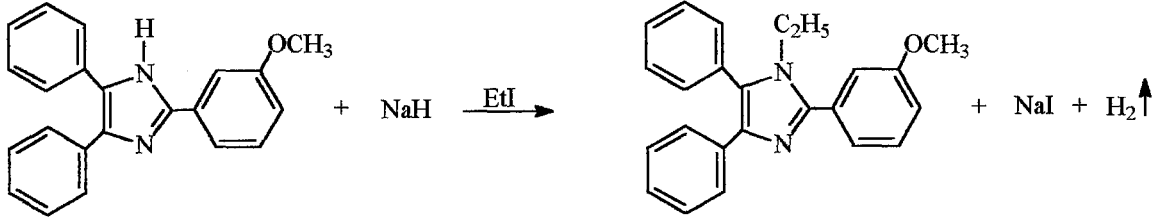
- 3026 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2832 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1579-1434 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1321 : C-N gerilme bandı  
1260, 1173 : C-O-C gerilme bandları  
771 : Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
732, 700 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.80-0.95 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.70-3.78 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
3.89 : Aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (3H ,s)  
7.18-7.57 : Aromatik halka protonları (14H,m)



#### 4.4.8. 1-Etil-2-(m-metoksi fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



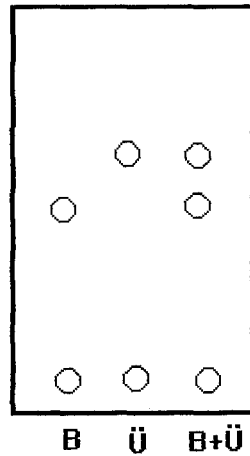
2-(m-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol

MA=326 g/mol

(194)

2-(m-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.26 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

Krem renkli 2-(m-metoksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [deneysel ed=264-5 °C]; THF içinde çözüldü, bulanık beyaz renk gözlendi. Tamamen çözünmediği için biraz ısıtıldı, berrak açık sarı renkli çözelti elde edildi. NaH ilave edilince renkli bir çözelti oluştu. EtI eklenerek geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. 2 Saat sonunda karışım süzöldü, evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı. Kalıntı suyla yıkandı, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı:(CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.6832

Deneysel erime derecesi : 122-3 °C

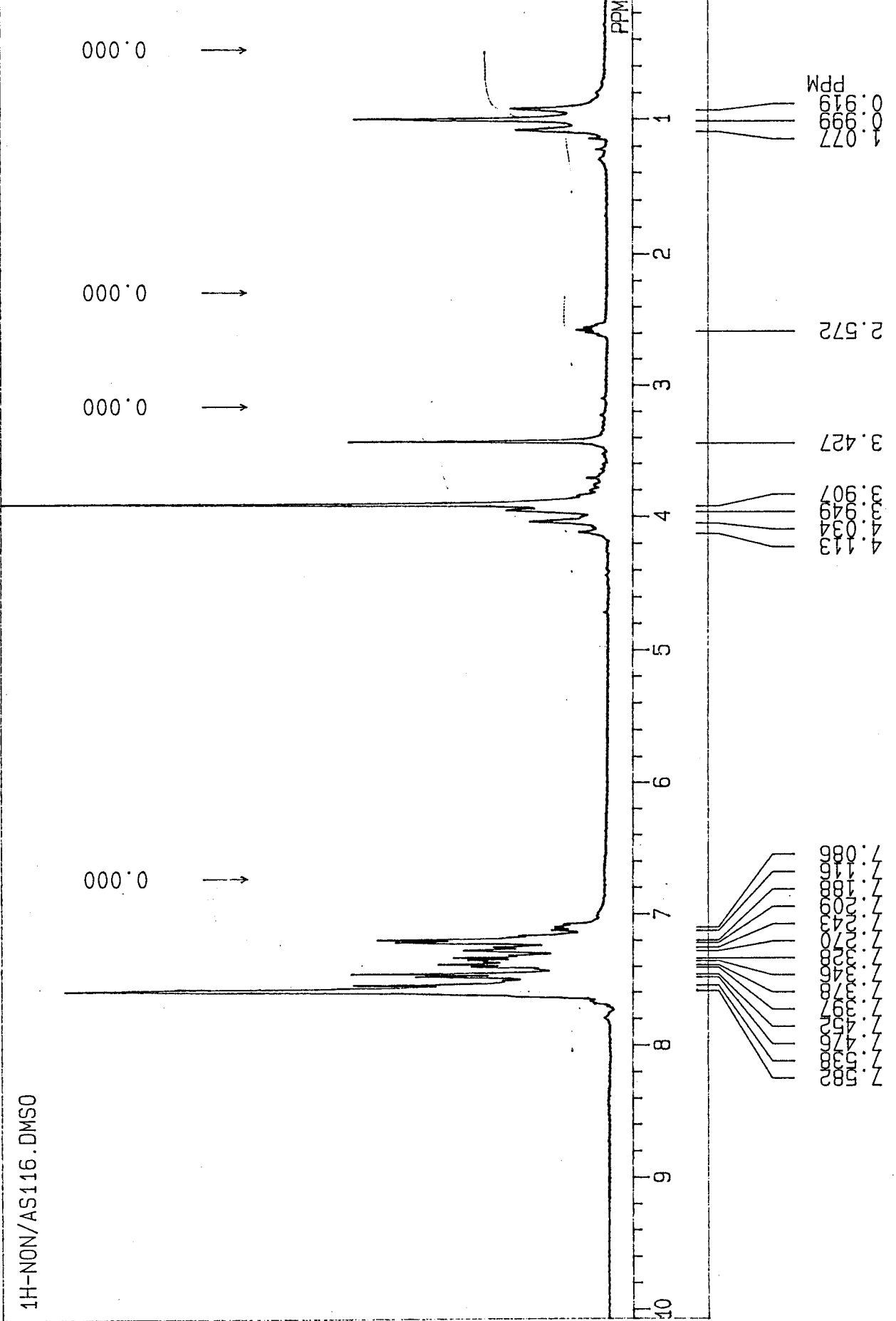
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3081 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2959 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1598-1441 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1325 : C-N gerilme bandı  
1241, 1274 : C-O-C gerilme bandları  
926, 866, 768 : 1,3-Disübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
721, 702 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

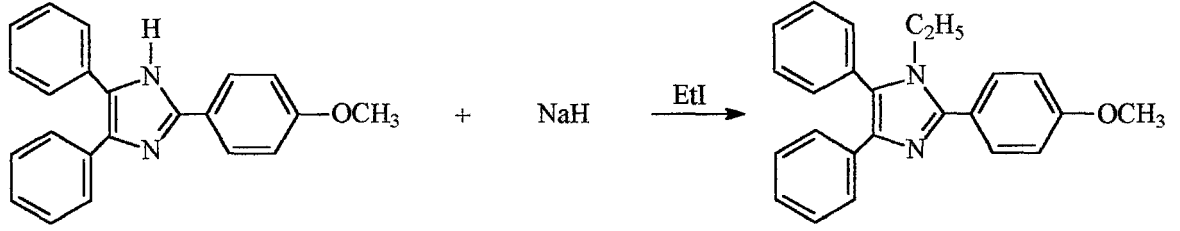
- 0.91-1.07 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.90 : Aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (3H,s)  
3.94-4.11 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H ,q)  
7.08-7.58 : Aromatik halka protonları (14H,m)



Şekil 4.4.8.1. Bileşik 8'in 90 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



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



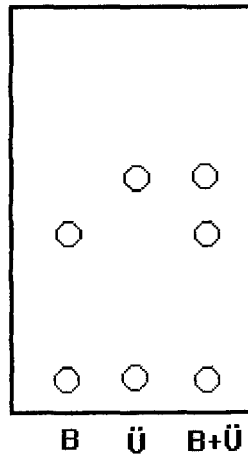
2-(p-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol

MA=326 g/mol

(16, 17, 25, 34, 35, 59, 65, 78, 126, 194, 199, 215, 228, 338)

2-(p-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.005 mol	1.63 g
THF	30 ml	
NaH	0.0075 mol	0.18 g
EtI	0.0075 mol	0.6 ml

2-(p-Metoksifenil)-4,5-difenil imidazol [ed=202 °C (**16**), 229 °C (**17**), 216-7 °C (**25**), 233-3.5 °C (**34**), 224-30 °C (**35**), 245-8 °C (**338**)] [deneysel ed=223-4 °C]; THF içinde berrak sarı çözelti oluncaya kadar karıştırıldı. NaH eklenerek oda sıcaklığında karıştırmaya devam edildi. Bu arada H<sub>2</sub> gazı çıkışı gözlemlendi. EtI eklenerek yine oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılıp karıştırıldı. Balon içeriği soğuduktan sonra süzüldü, süzüntü evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı. Bakiye su ile yıkandı, EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.723

Deneysel erime derecesi : 159 °C

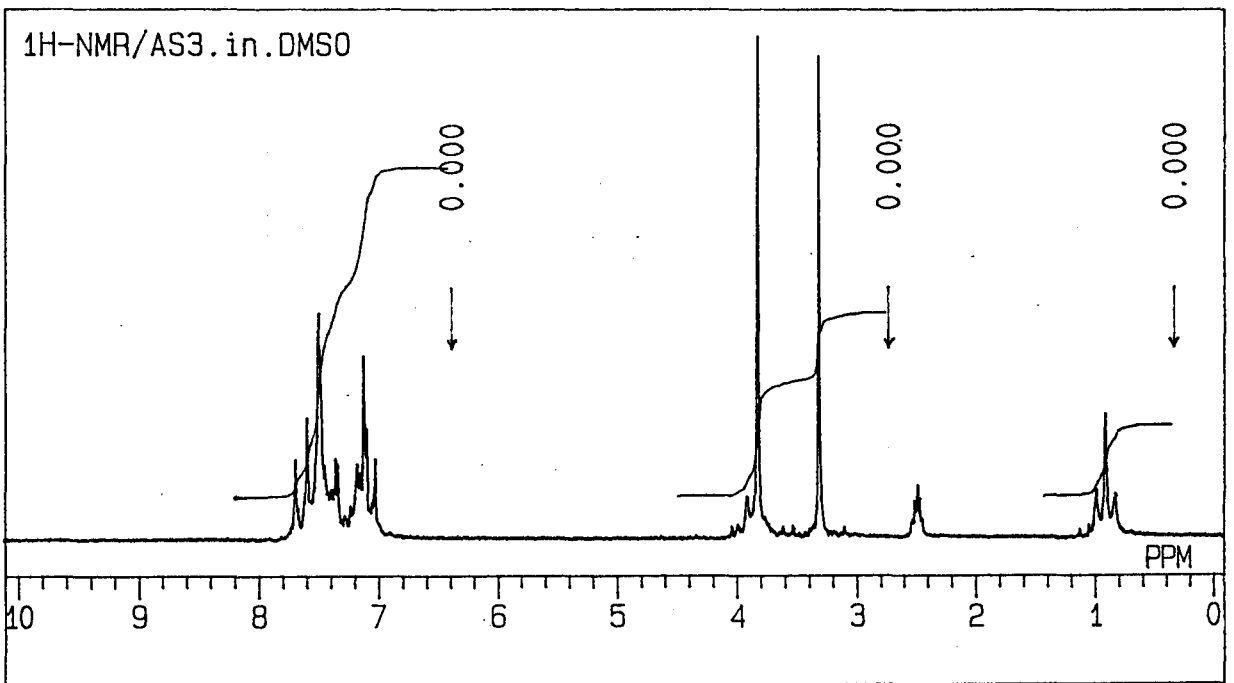
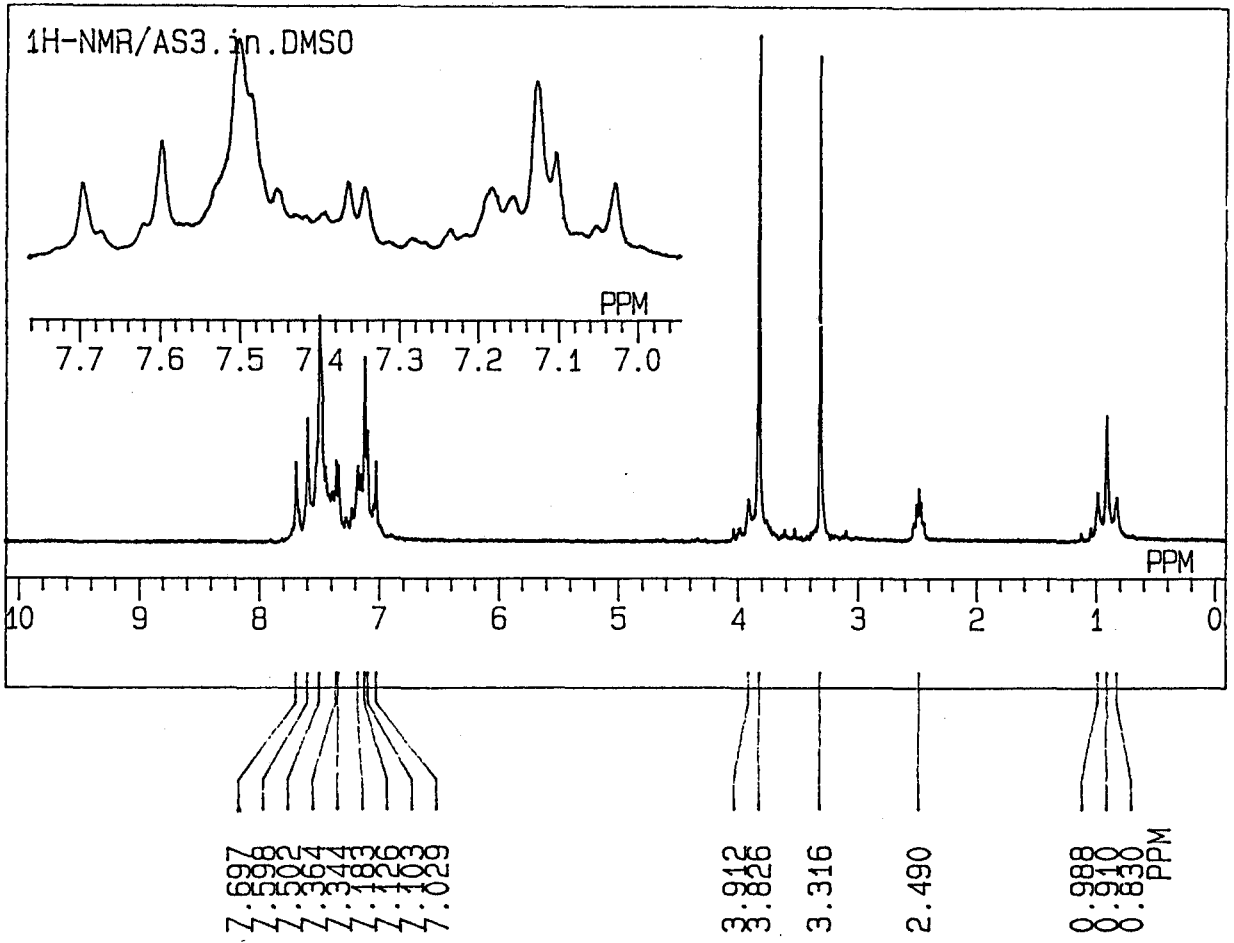
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3000 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2985 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1610-1420 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1225-1300 : C-N gerilme bandları  
1185, 1015 : C-O-C gerilme bandları  
765 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
755, 695 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

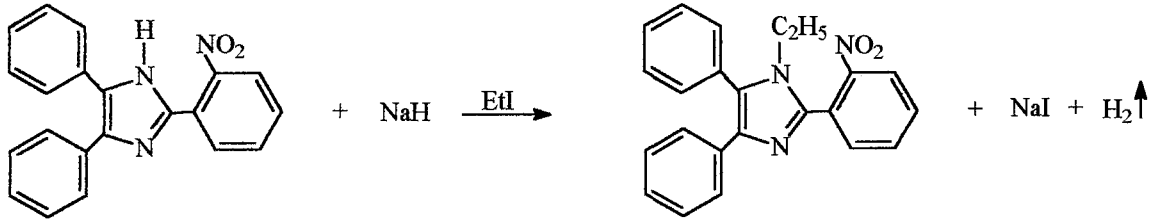
$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.83-0.98 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.82 : Aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (3H,s)  
3.82-3.91 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.02-7.69 : Aromatik halka protonları (14H,m)



Şekil 4.4.9.1. Bileşik 9'un 90 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

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



2-(o-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol

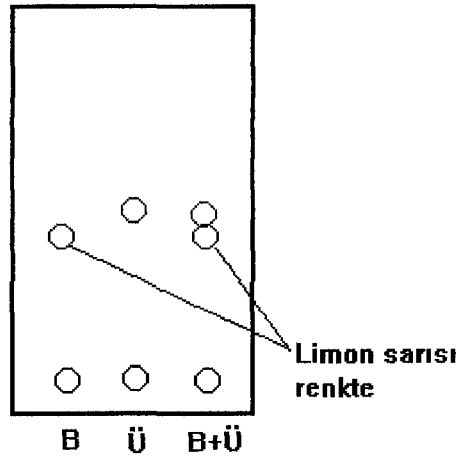
MA=341 g/mol

(17, 194, 232)

1/6 oranında:

2-(o-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.41 g	0.5683 g
THF		60 ml	10 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.06 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.2 ml

Amorf, sarı renkteki 2-(o-nitrofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [deneysel ed=230-2 °C dekompoze][ed=230 °C (17)]; THF içinde çözüldü. Berrak turuncu çözelti elde edildi. NaH'ün fazlası ilave edildi, kırmızı renk oluştu. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI eklenerek oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılıp karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve kromatografi tatbik edildi.



Kromatografi solvanı:(CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.728

Kromatografi sonucuna göre balon içeriği süzüldü, evapore edildi. Kalıntı suyla yıkandı ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi, açık kahverenkli prizmatik kristaller elde edildi.

Deneysel erime derecesi : 149 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

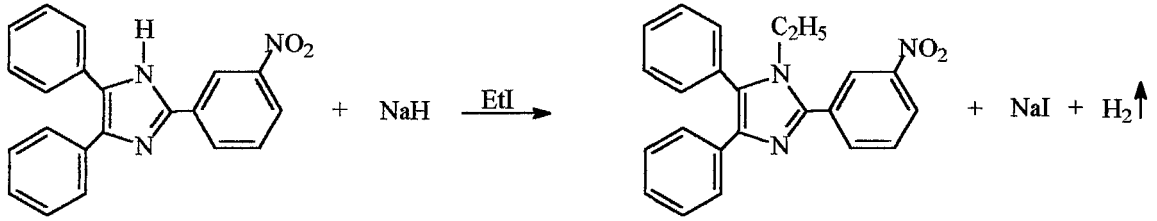
3114 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2967 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1613-1573 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1518 : N=O Asimetrik gerilme bandı  
1372 : N=O Simetrik gerilme bandı  
1326 : C-N gerilme bandı  
772 : 1,2-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
727, 696 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.91-1.21 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.74-3.98 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.19-7.61 : Aromatik halka protonları (12H,m)  
7.77-8.00 : 2. Konumdaki fenil halkasının p-konumundaki proton (1H,m)  
8.17-8.31 : 2. Konumdaki  $\text{NO}_2$  ye yakın C'daki proton (1H,m)



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



2-(m-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol

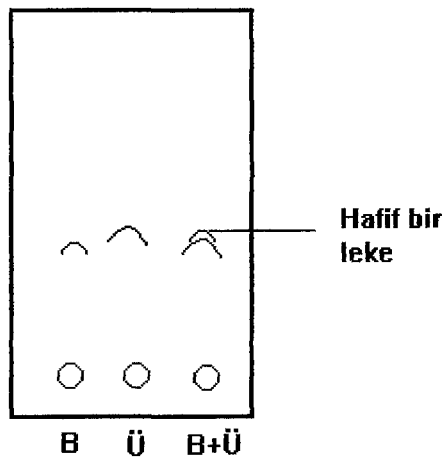
MA=341 g/mol

(16, 17, 35, 78, 99, 194, 228)

1/8 oranında:

2-(m-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.41 g	0.426
THF		60 ml	7.5 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.045 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.15 ml

Limon sarısı renkteki 2-(m-nitrofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [ed=309 °C (17), 309-10 °C (dekompoze) (35)][deneysel ed=321-2 °C]; THF içinde çözüldü. Üzerine NaH eklenip oda sıcaklığında 5-10 dakika karıştırıldı. Bu süre sonunda EtI eklenip oda sıcaklığında bir müddet daha karıştırıldı. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat ısıtılıp karıştırıldı. Karışım soğutuldu ve süzüldü. Süzüntü evapore edildi, kalıntı suyla yıkandı, kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi. Sarı parlak, yassı ve değişik şekilli kristaller elde edildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.778

Deneysel erime derecesi : 179 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3101 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2999 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1616-1533 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1508 : N=O Asimetrik gerilme bandı  
1347 : N=O Simetrik gerilme bandı  
1335 : C-N gerilme bandı  
970, 880, 800 : 1,3-Disübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
772, 705 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

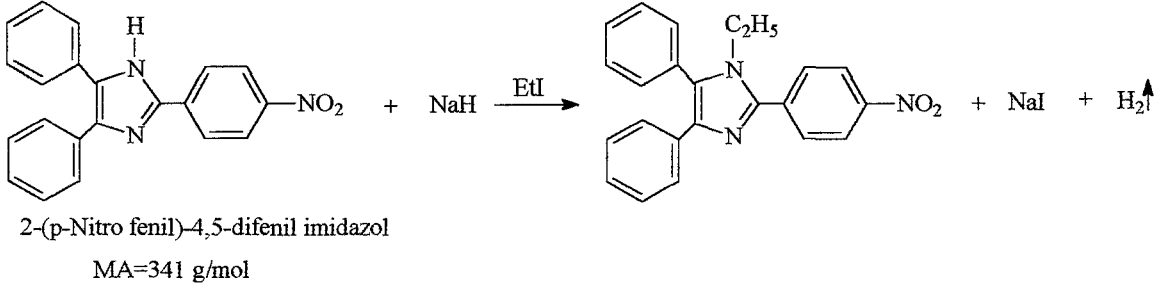
$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.89-1.04 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.86-4.02 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.13-8.57 : Aromatik halka protonları (14H,m)





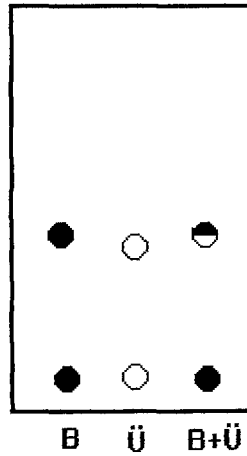
#### 4.4.12. 1-Etil-2-(p-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



(17, 35, 78, 99, 194, 228)

2-(p-Nitrofenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.41 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

Turuncu renkli 2-(p-nitrofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [ed=240 °C (17), 239-40 °C (35)][deneysel ed=240-43 °C dekompoze]; THF içinde, berrak çözelti oluncaya kadar oda sıcaklığında karıştırarak çözüldü. NaH ilave edilince renk koyu kahverengine dönüştü. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bitinceye kadar beklendi. Balona EtI eklendikten sonra oda sıcaklığında karıştırma işlemine devam edildi. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı, karıştırıldı. Bu süre sonunda balon içeriği süzülde, evapore edildi. Kalıntı su içinde ve buzdolabında 15 dakika bekletildi. Sertleşen çökelek, süzülde, kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

Rf=0.669

Deneysel erime derecesi : 195-200 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

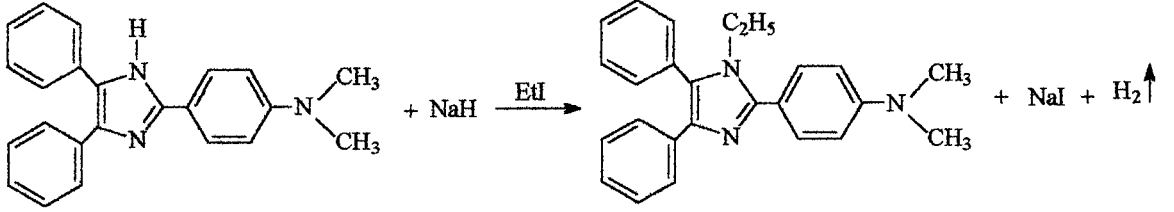
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3115 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2980 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1612-1550 : Alifatik C=N ve C=C gerilme bandları  
1517 : N=O Asimetrik gerilim bandı  
1358 : N=O Simetrik gerilim bandı  
1330 : C-N gerilim bandı  
780 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
697, 745 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.92-1.06 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.84-3.93 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.12-7.95 : Aromatik halka protonları (14H,m)

#### 4.4.13. 1-Etil-2-(p-dimetilamino)fenil-4,5-difenil-1H-imidazol



2-(p-Dimetilamino)fenil-4,5-difenil imidazol

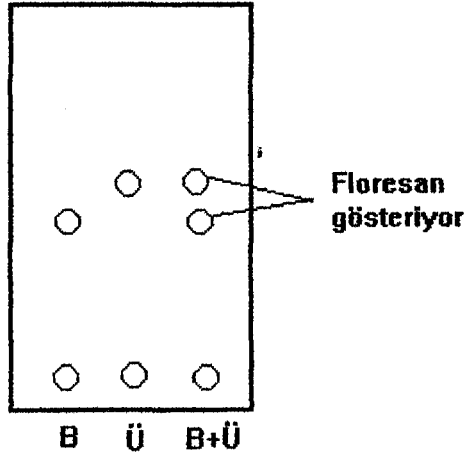
MA=339 g/mol

(25, 34-36, 99, 221, 228, 232, 237)

1/6 oranında:

2-(p-Dimetilamino)fenil-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.39 g	0.565 g
NaH		60 ml	10 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.06 g
EtI	0.015 mol	1.212 ml	0.2 ml

2-(p-Dimetilamino)fenil-4,5-difenil imidazol bileşiği [ed=248-50 °C (25), 256-6.5 °C (34), 210-11 °C (35), 250 °C (221), 257 °C (232)][deneysel ed=249-51°C], THF içinde çözüldü, NaH eklenerek H<sub>2</sub> gazı çıkışı gözlemlendi, EtI eklenerek önce oda sıcaklığında karıştırıldı, daha sonra 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyona son verilip karışım soğuduktan sonra süzülde. Süzüntü evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı. Bakiye su ile yıkandı ve EtOH'den kristallendirildi.

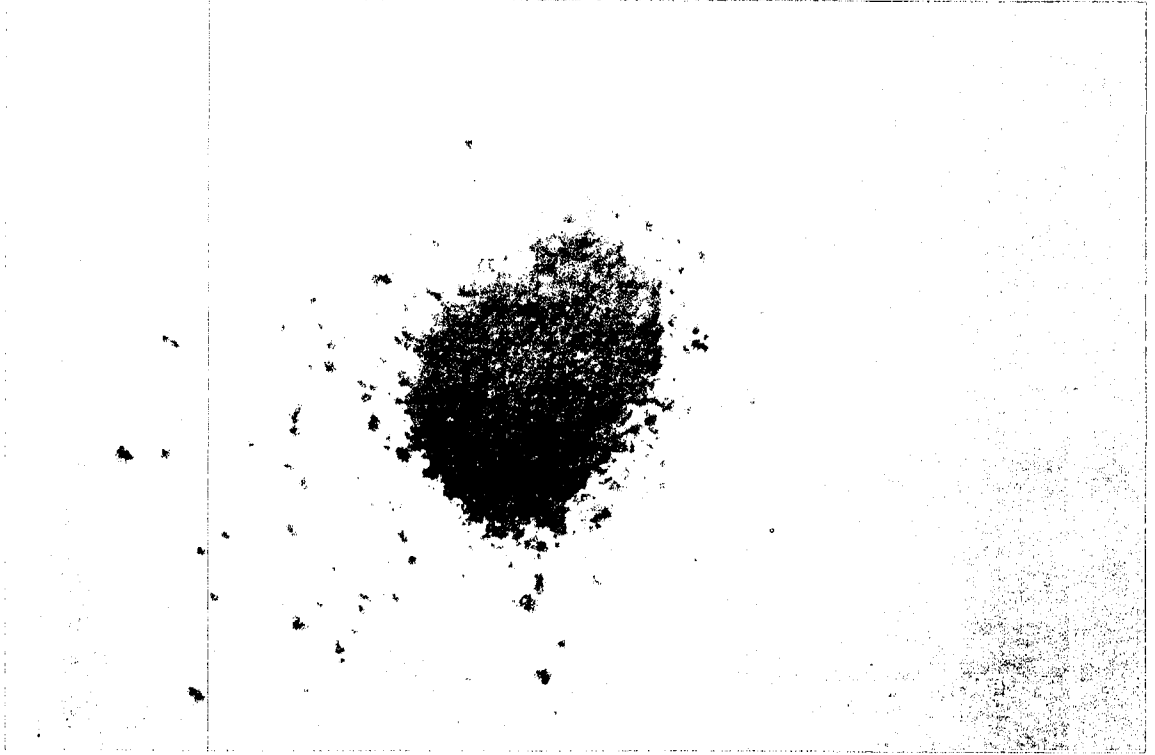


Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.685

Deneysel erime derecesi : 191 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.



**Şekil 4.4.13.1.** Bileşik 13' ün kristali

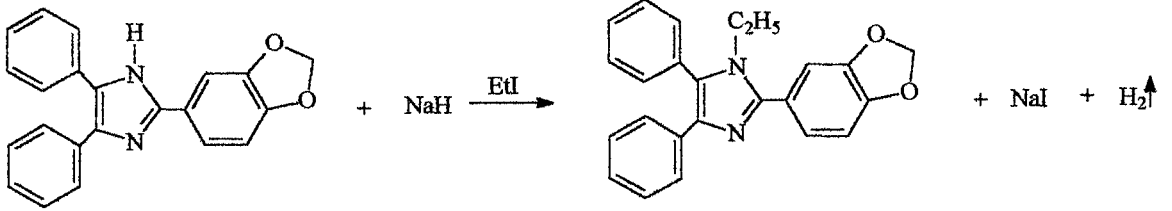
IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

- 3000 : Aromatik C-H gerilme bandı
- 2980 : Alifatik C-H gerilme bandı
- 1605, 1490 : C=N ve C=C gerilme bandları
- 1330 : C-N gerilme bandı
- 790 : 1,4-Disüstitüe benzen varlığını gösteren band
- 740, 700 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.83-0.99 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)
- 2.97-3.06 :  $N(CH_3)_2$  protonları (6H,s)
- 3.83-3.91 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)
- 6.77-7.57 : Aromatik halka protonları (14H,m)

#### 4.4.14. 1-Etil-2-(3,4-metilendioksi)fenil-4,5-difenil-1H-imidazol



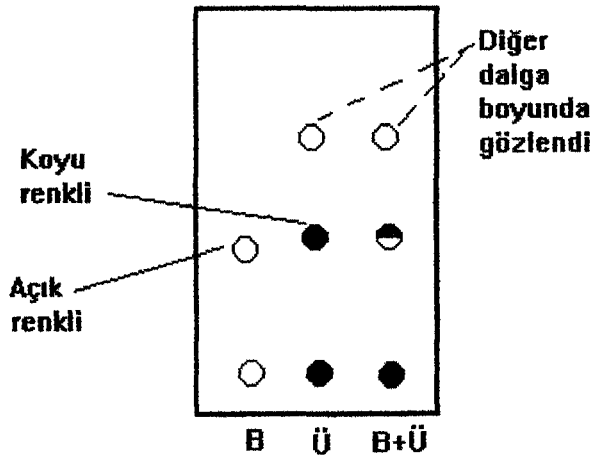
2-(3,4-Metilendioksi)fenil-4,5-difenil imidazol

MA=340 g/mol

(25)

2-(3,4-Metilendioksi)fenil-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.4 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

Krem renkli 2-(3,4-metilendioksi)fenil-4,5-difenil imidazol bileşigi [ed=245 °C (25)][deneysel ed=249-50 °C dekompoze]; THF içinde berrak çözelti olana dek karıştırıldı. Sarı renkli çözelti meydana geldi ve NaH yavaş yavaş eklendi. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI eklenerek 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Bu işlem sonunda çözelti soğutuldu, kromatografi alındı. Reaksiyonun bittiğine karar verilerek balon içeriği süzülde ve evapore edildi. Bakiye üzerine su dökülüp buzdolabında 15 dakika bekletildi. Katılaşılan madde süzülde, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.740

Deneysel erime derecesi : 143 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.



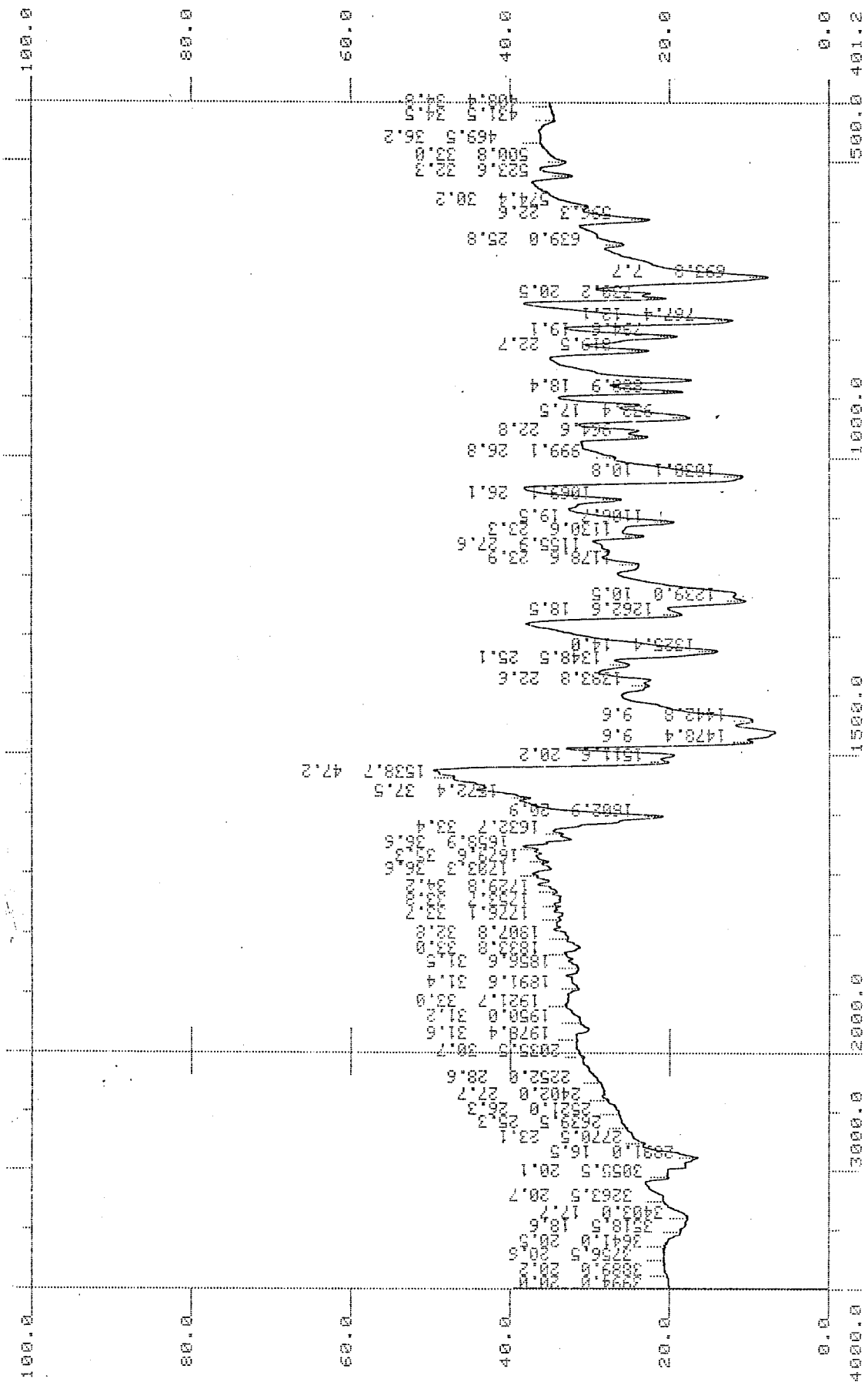
*Şekil 4.4.14.1.* Bileşik 14'ün kristali

IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

3055	: Aromatik C-H gerilme bandı
2891	: Alifatik C-H gerilme bandı
1602, 1478, 1442	: C=N ve C=C gerilme bandları
1325	: C-N gerilme bandı
1239, 1030	: C-O-C gerilme (siklik eter) bandları
888, 767	: 1,2,4-Trisüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar
767, 693	: Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.91-1.07	: Alifatik $CH_3$ protonları (3H,t)
3.92-4.00	: Alifatik $CH_2$ protonları (2H,q)
6.19	: ( $OCH_2O$ ) protonları (2H,s)
7.08-7.58	: Aromatik halka protonları (13H,m)

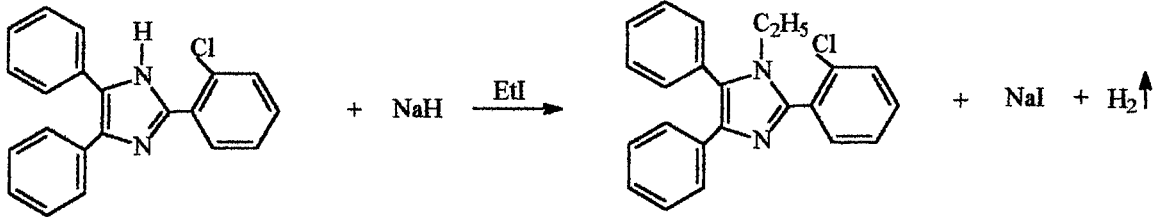


**Şekil 4.4.14.2.** Bileşik 14'ün IR Spektrumu





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



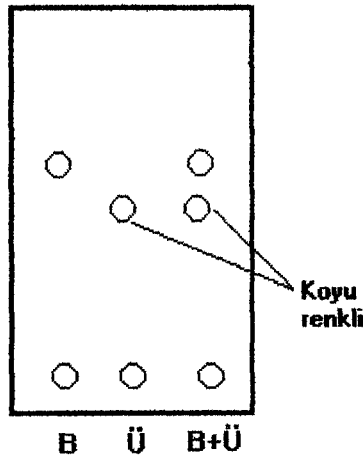
2-(o-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol

MA=330.5 g/mol

(142, 181, 194, 207, 218-219, 221, 227)

2-(o-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.305 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

Beyaz, ince iğneler halindeki 2-(o-klorofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği, [ed=192 °C (221), 196-7 °C (227)][deneysel ed=190 °C], THF içinde çözüldü, berrak sarı çözelti elde edildi. NaH azar azar ilave edildi. H<sub>2</sub> gazı çıkışı sona erdikten sonra EtI eklendi ve geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıtma işlemine başlandı. Klorlu maddeler; kimyasal reaksiyon ve kristallendirme sırasında göz yaşartıcı olduğu için çeker ocak altında çalışıldı. Geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılıp karıştırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan balon içeriği süzülde, evapore edildi, kalıntı 24 saat su içinde ve buzdolabında bekletildikten sonra ancak sertleşebildi. Kurutulan bileşik EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.580

Deneyisel erime derecesi : 97-8 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

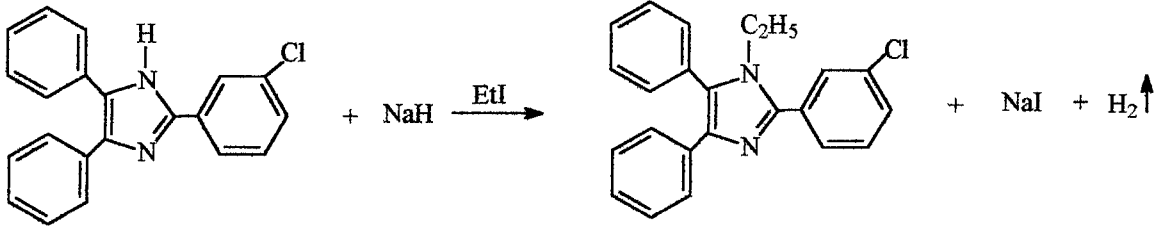
IR (KBr) $v_{maks}$  (cm<sup>-1</sup>):

3050 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2990 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1580-1450 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1332 : C-N gerilme bandı  
1045 : C-Cl gerilme bandı  
760, 695 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
750 : 1,2-Disüstitüe benzen varlığını gösteren band

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\sigma$  (ppm):

0.93-1.09 : Alifatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,t)  
3.82-3.93 : Alifatik CH<sub>2</sub> protonları (2H,q)  
7.05-7.82 : Aromatik halka protonları (14H,m)

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



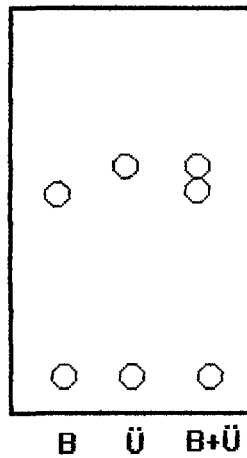
2-(m-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol

MA=330.5 g/mol

(194)

2-(m-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.305 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

2-(m-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [deneysel ed=300 °C], THF içinde çözülmeye çalışıldı, çözümedi. Geri çeviren soğutucu altında ısıtılınca çözüme gerçekteşti. Oda sıcaklığına kadar soğutup azar azar NaH ilave edildi. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI eklendi. Çeker ocakta ve geri çeviren soğutucu altında karıştırarak 2 saat ısıtıldı. Balon içeriği süzöldü, süzöntü evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı. Bakiye su ile yıkanarak süzöldü ve kurutuldu, EtOH'den kristallendirildi.



Krom. solvanı:(CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.776

Deneysel erime derecesi :297 °C

Literatür erime derecesi :Bileşik literatüre kayıtlı değil.



*Şekil 4.4.16.1.* 2-(m-klorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol kristalleri

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3020-3000 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2900 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1600-1440 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1325 : C-N gerilme bandı  
1080 : C-Cl gerilme bandı  
900, 820, 790 : 1,3-Disübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
770, 700 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

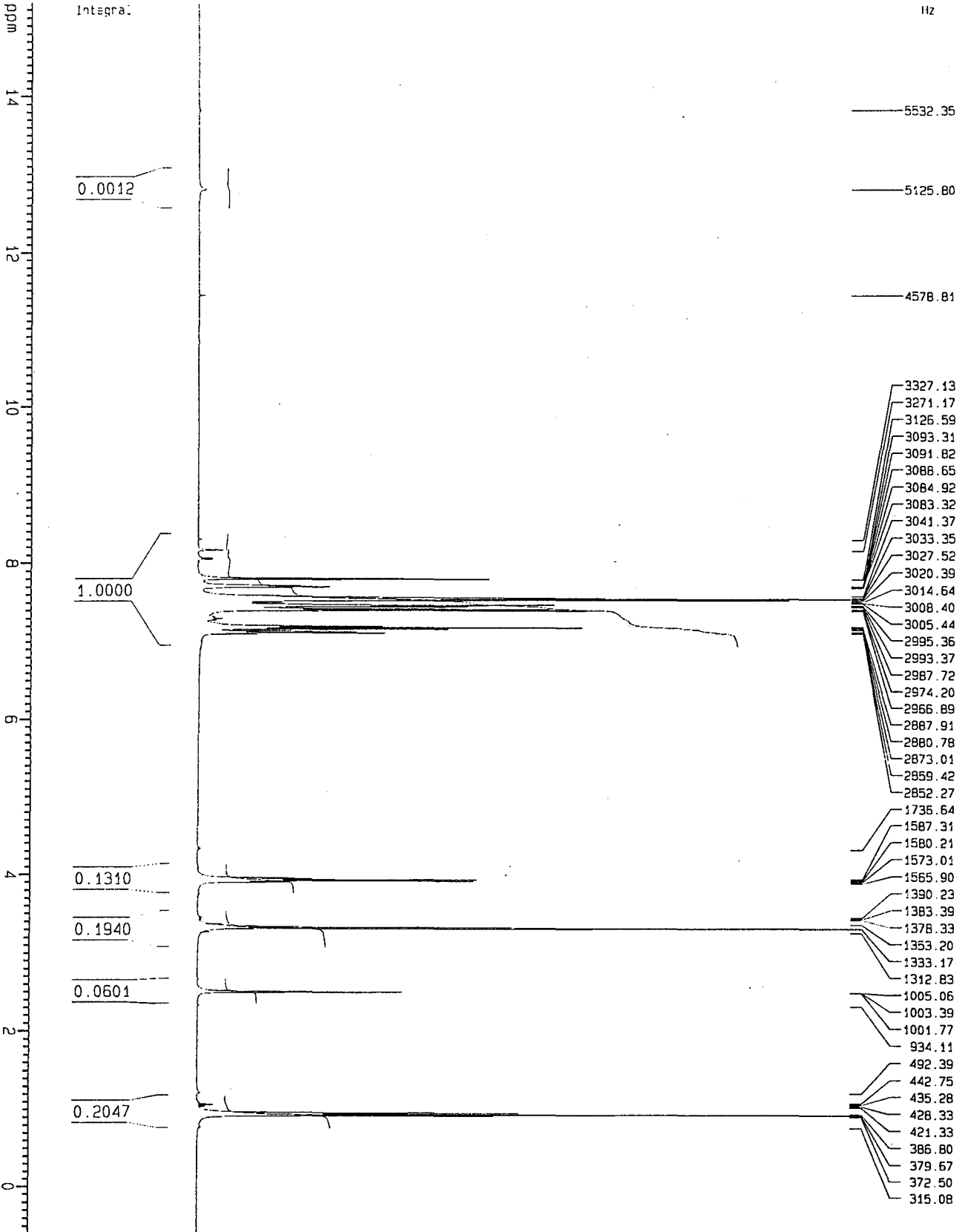
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.93-1.10 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.91-3.96 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.11-7.21 : Aromatik halka protonları (2H,m)  
7.41-7.60 : Aromatik halka protonları (10H,m)  
7.73 : 2. Konumda Cl'a komşu  $\text{C}_4$ 'un protonu (1H,d)  
7.81 : 2. Konumda Cl'a komşu  $\text{C}_2$ 'un protonu (1H,s)

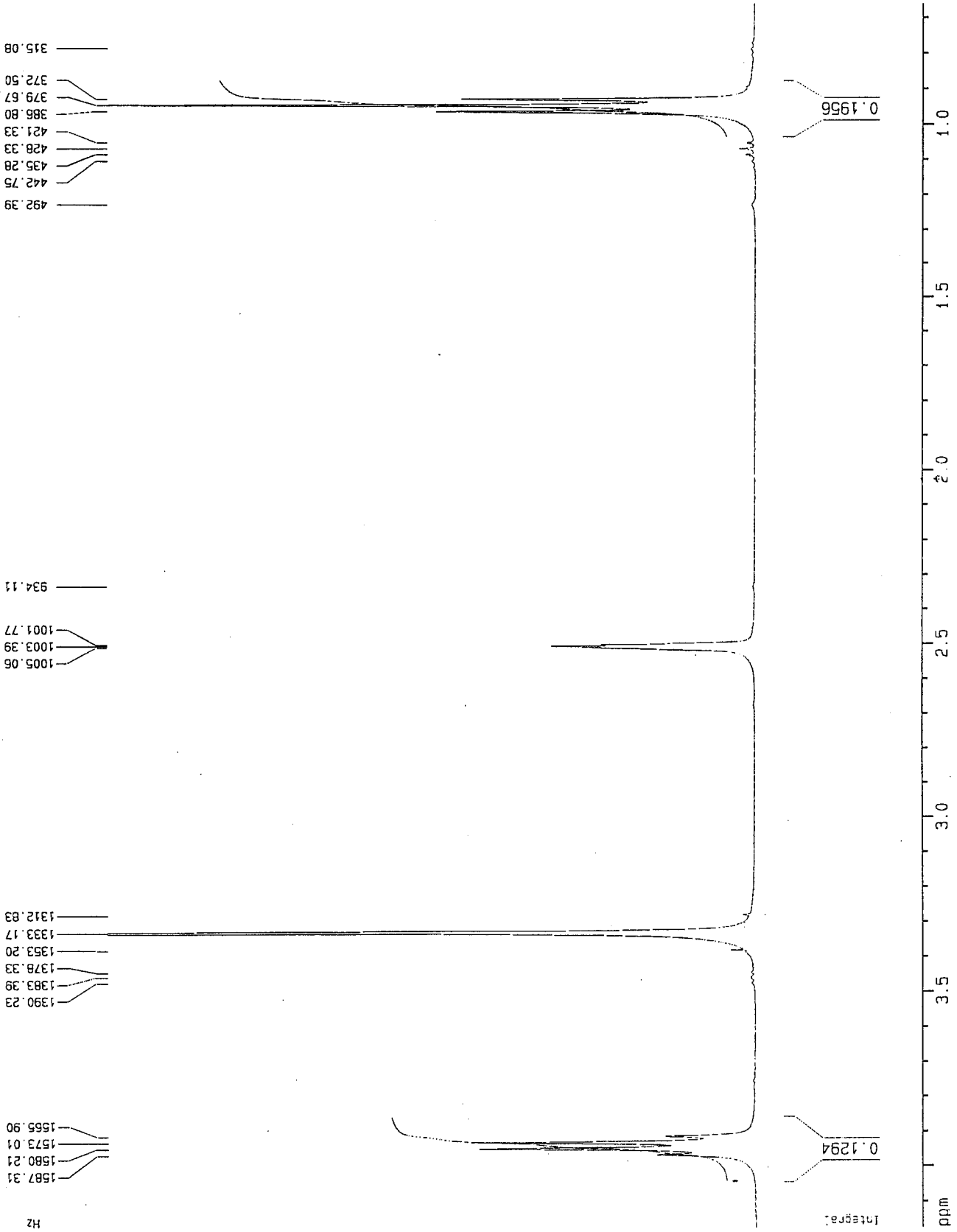


Şekil 4.4.16.2. Bileşik 16'nın kristali

Sekil 4.16.3.a. Bileşik 16'nın 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



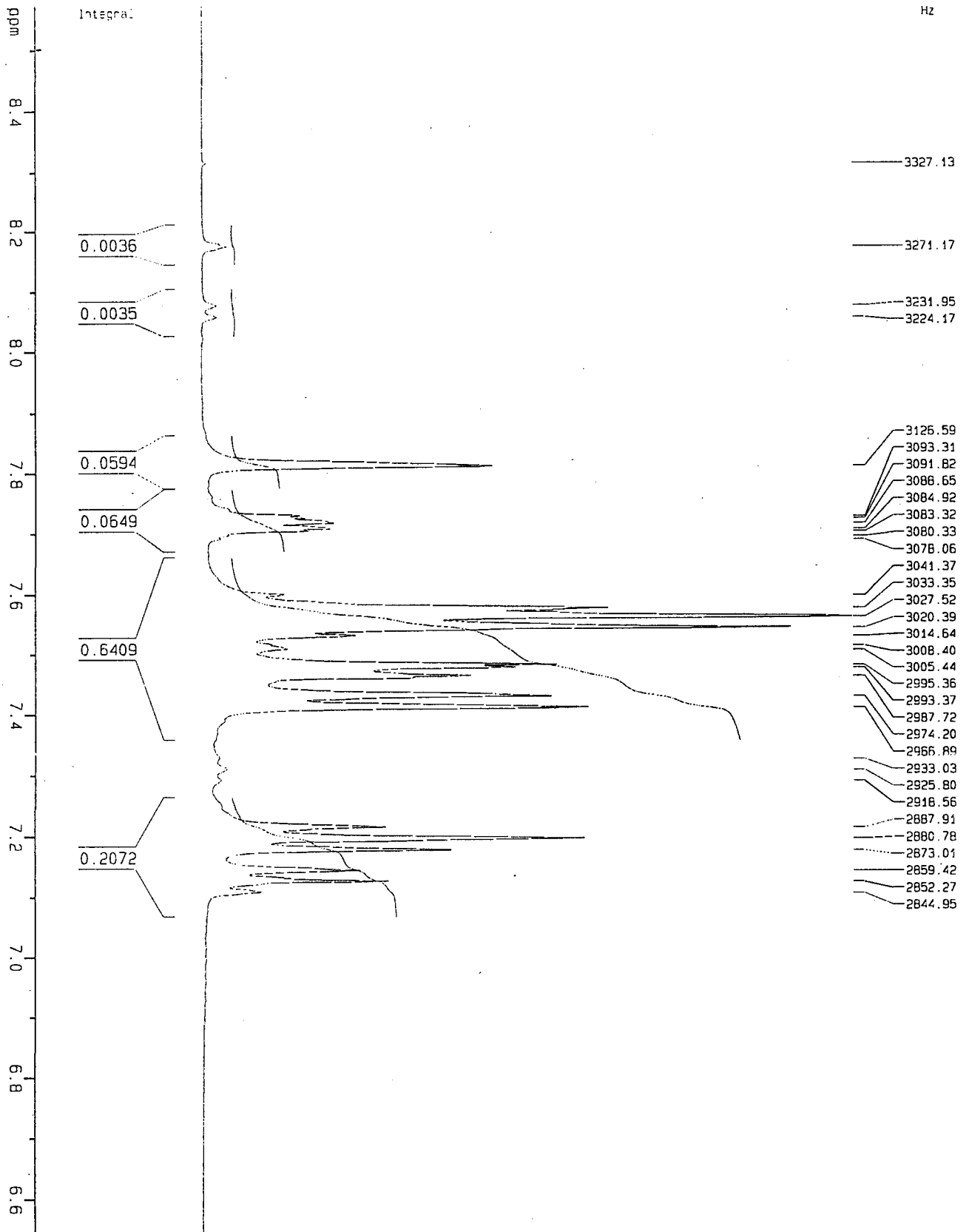
AS-18



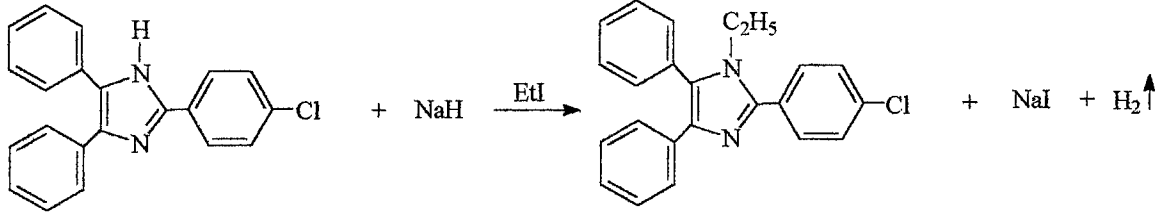
Şekil 4.4.16.3.b. Bileşik 16'nın 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Sekil 4.4.16.3.c. Bileşik 16'nın 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



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



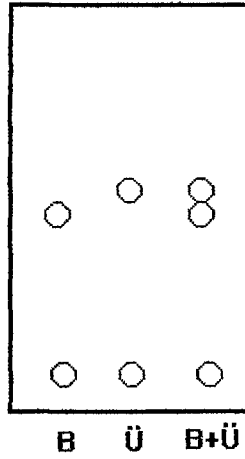
2-(p-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol

MA=330.5 g/mol

(25, 35, 59, 194)

2-(p-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.305 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

2-(p-Klorofenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [ed=258-9 °C (25), 284-6 °C (35)] [deneysel ed=267 °C], THF içinde çözüldü, berrak sarı çözeltilde elde edildi. NaH azar azar ilave edildi, H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI eklendi ve geri çeviren soğutucu altında karıştırarak 2 saat ısıtıldı, kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Balon içeriği süzöldü, süzöntü evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı. Kalıntı suda yıkanarak süzöldü ve kurutulduktan sonra EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.759

Deneysel erime derecesi : 225 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

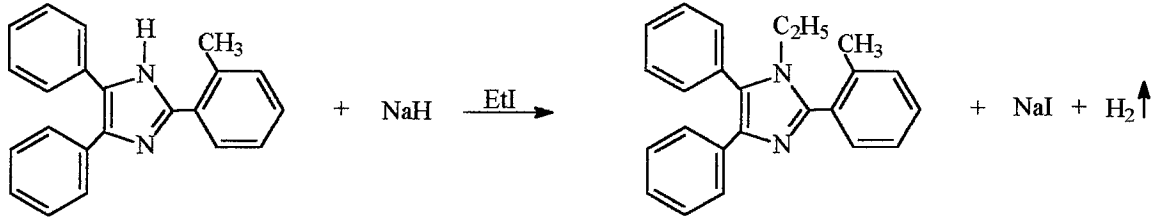
IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

- 3010 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2980 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1600-1460 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1320 : C-N gerilme bandı  
1090 : C-Cl gerilme bandı  
770 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
730-690 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1H$ -NMR (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.98-1.02 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)  
3.87-3.99 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
7.77 : 2. Konumda Cl'a komşu C'ların ( $C_3$ ,  $C_5$ ) protonları (2H,d)  
7.68 : 2. Konumdaki fenil halkasının  $C_2$ ,  $C_6$  protonları (2H,d)  
7.33-7.58 : Aromatik halka protonları (10H,m)

#### 4.4.18. 1-Etil-2-(o-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



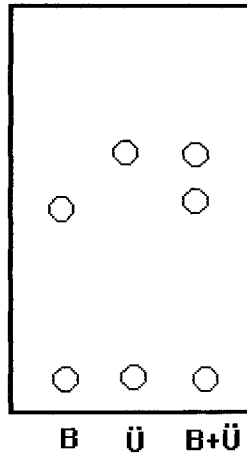
MA=310 g/mol

(4, 194)

1/2 oranında:

2-(o-Metilfenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.1 g	1.55 g
THF		60 ml	30 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.18 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.6 ml

Kirli beyaz renkli 2-(o-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol bileşiği [ed=252 °C (4)][deneysel ed=250-52 °C]; THF içinde çözüldü, NaH ilave edilerek H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandı. Oda sıcaklığında EtI eklenerek bir süre karıştırıldı ve geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılıp karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutulup süzüldü. Süzüntü evapore edildi ve kalıntı suyla yıkandı. Bu şekilde EtI'nin fazlası uzaklaştırıldı. Ürün kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı:(CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.637

Deneysel erime derecesi : 90 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

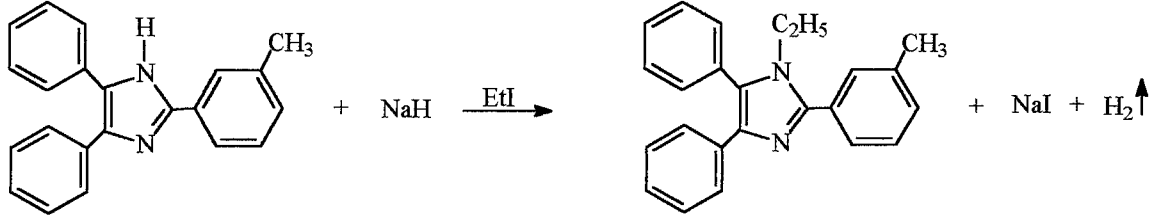
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3025 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2970 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1580-1490 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1340 : C-N gerilme bandı  
760 : 1,2-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
740-700 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.93-1.07 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
2.52 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s)  
3.82-3.97 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.01-7.72 : Aromatik halka protonları (14H,m)

#### 4.4.19. 1-Etil-2-(m-metilfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



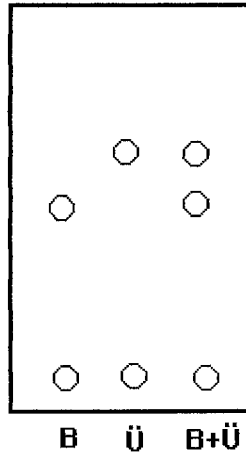
2-(m-Metilfenil)-4,5-difenil imidazol

MA=310 g/mol

(4, 194, 228)

2-(m-Metilfenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.1 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

Kirli beyaz renkli 2-(m-metilfenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [ed=300 °C civarı (4)][deneysel ed=307-8 °C]; THF içinde sıcakken, dikkatle ve azar azar NaH ilave edildi. Bu sırada karışımın kabarması önlendi. Daha sonra EtI eklendi ve 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan balon içeriği süzüldü. Süzüntü evapore edilerek THF uzaklaştırıldı. Sarımsı renkteki bakiye suyla yıkandı, kurutuldu, EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.684

Deneysel erime derecesi : 103 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

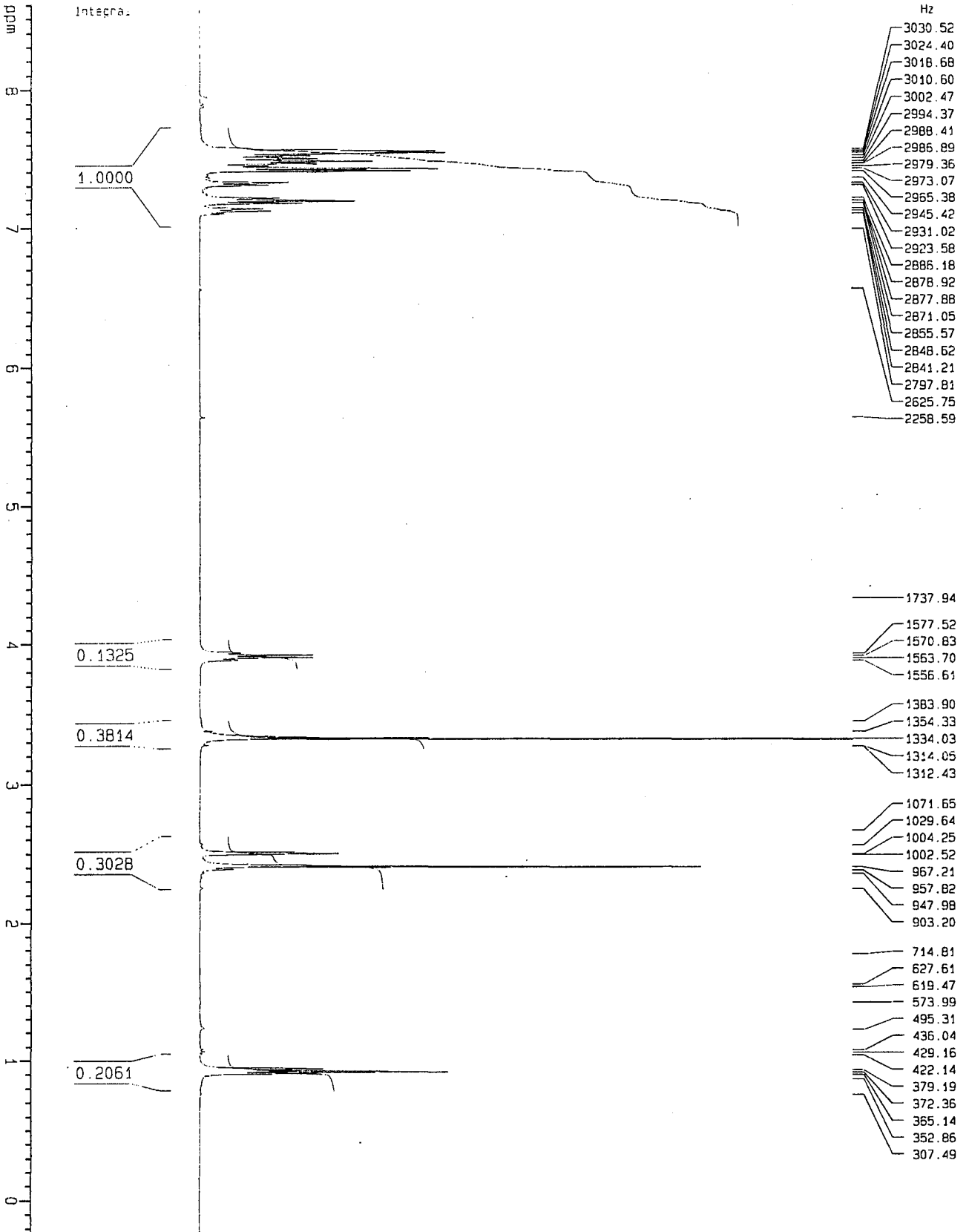
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3040 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2897-2985 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1560-1470 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1335 : C-N gerilme bandı  
950, 840, 795 : 1,3-Disübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
735-690 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

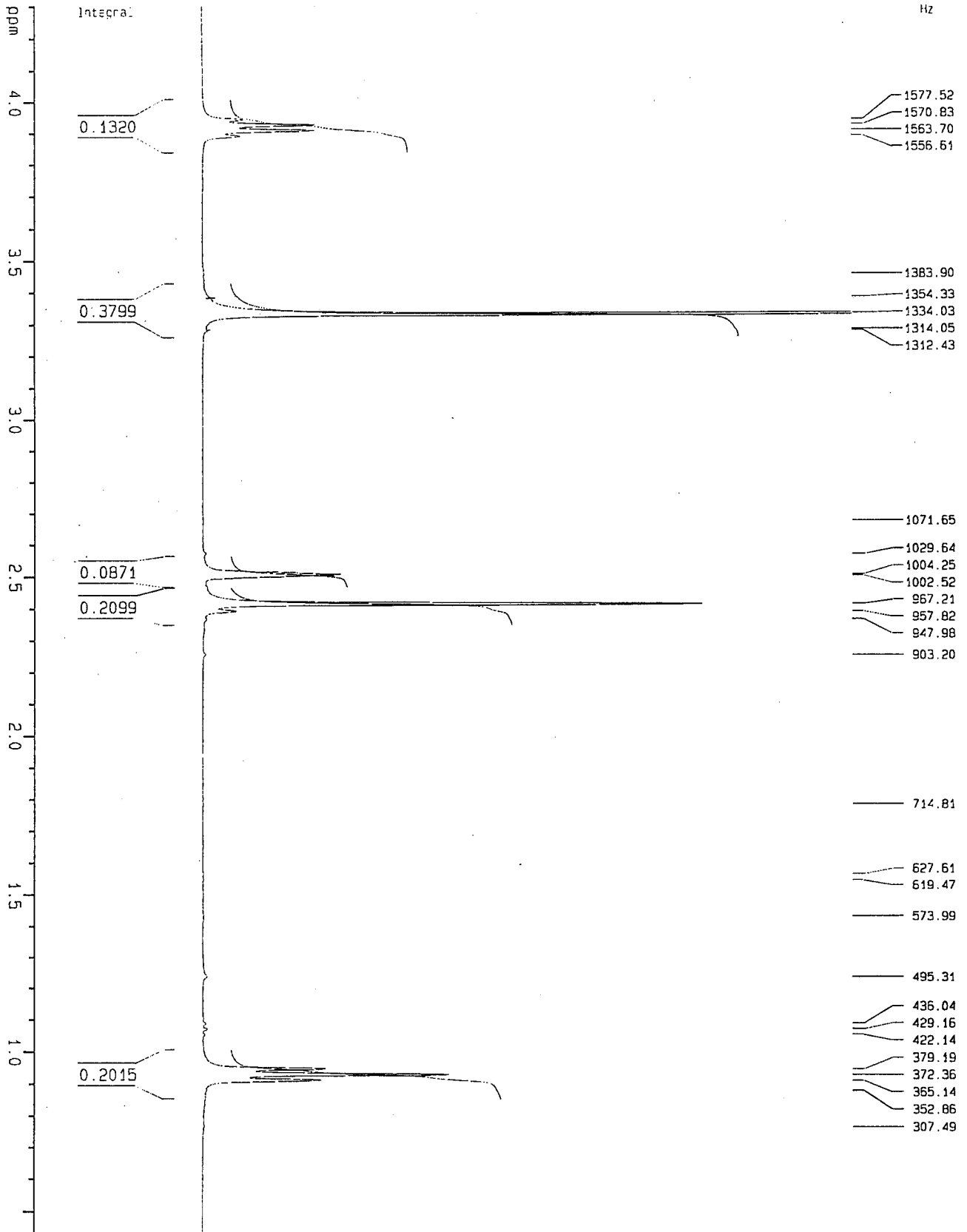
- 0.91-0.94 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
2.41 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s)  
3.89-3.94 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.10-7.57 : Aromatik halka protonları (14H,m)

*Şekil 4.4.19.1.a* Bileşik 19'un 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

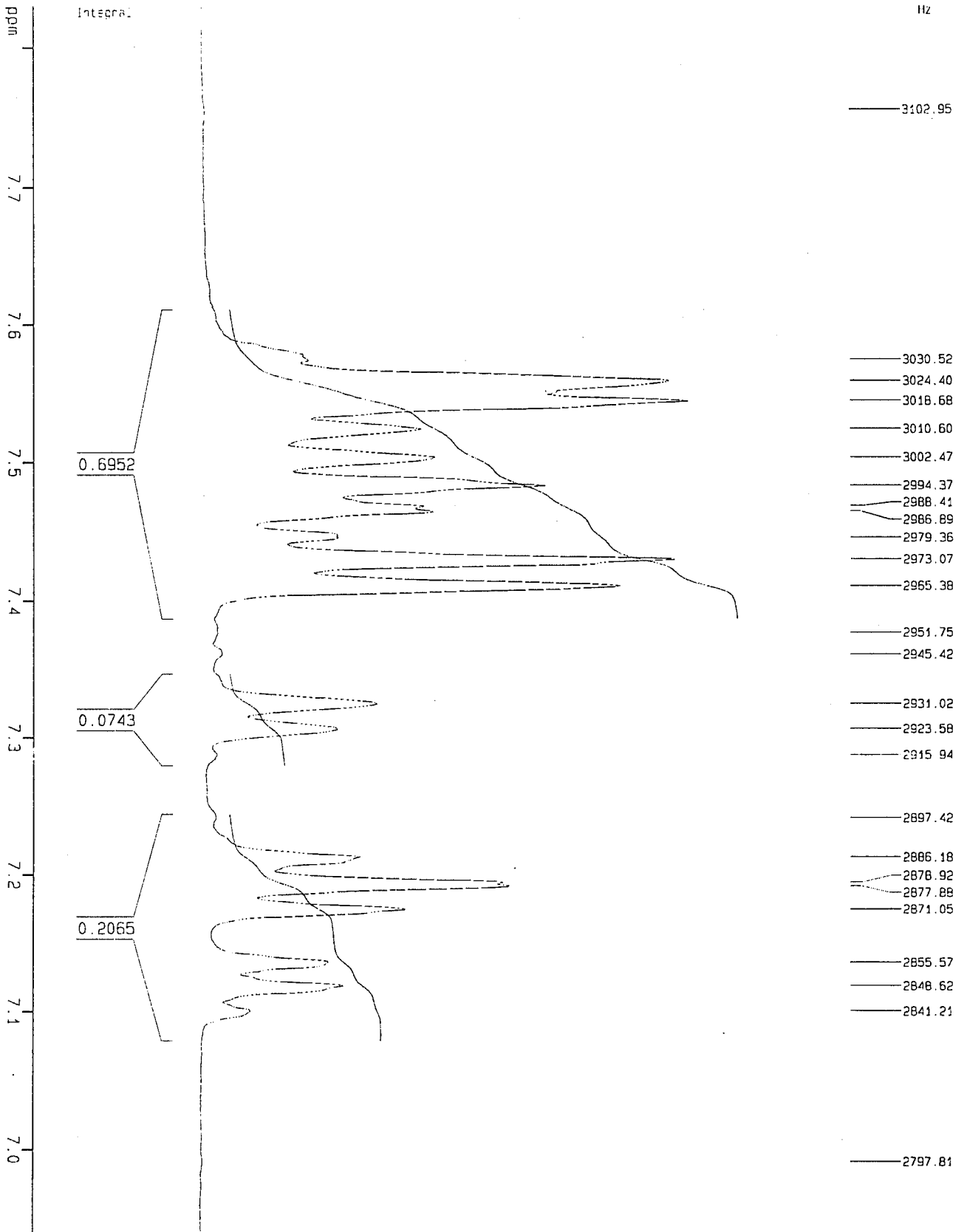




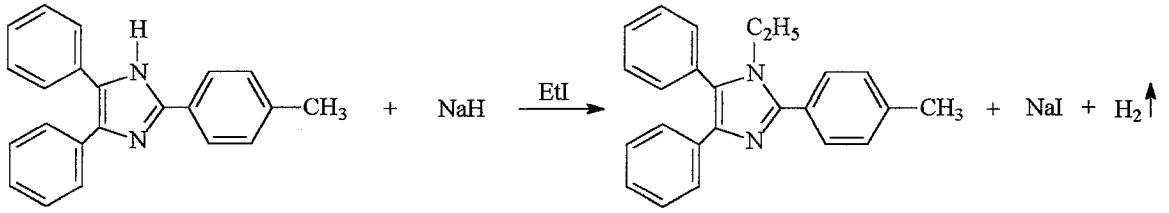
*Şekil 4.4.19.1.b.* Bileşik 19'un 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



*Sekil 4.4.19.1.c* Bileşik 19'un 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



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



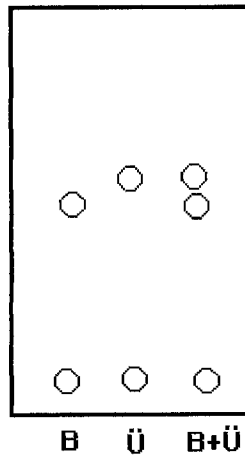
2-(p-Metilfenil)-4,5-difenil imidazol

MA=310 g/mol

(4, 25, 35, 57, 59, 78, 99, 194, 215, 228)

2-(p-Metilfenil)-4,5-difenil imidazol	0.005 mol	1.550 g
THF		30 ml
NaH	0.0075 mol	0.18 g
EtI(d=1.93 g/ml)	0.0075 mol	0.6 ml

2-(p-Metilfenil)-4,5-difenil imidazol [ed=233 °C (**4**), 284-6 °C (**25**), 234-5 °C (**35**)] [deneysel ed=229-32 °C (kristal), 234-5 °C (amorf)]; THF içinde berrak sarı bir çözelti oluncaya dek karıştırarak çözüldü. NaH eklenerek oda sıcaklığında karıştırmaya devam edildi. Bu arada H<sub>2</sub> gazı çıkışı olduğu gözlemlendi. EtI eklenerek karıştırmaya işlemine devam edildi. Daha sonra karışım geri çeviren soğutucuya bağlanıp 2 saat daha ısıtılarak karıştırıldı. Karışım soğuduktan sonra süzülde. Süzüntü evapore edildi. Kalıntı su ile yıkandı. Süzgeç kağıdından süzülde ve desikatörde kurutuldu, EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.738

Deneysel erime derecesi : 156 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

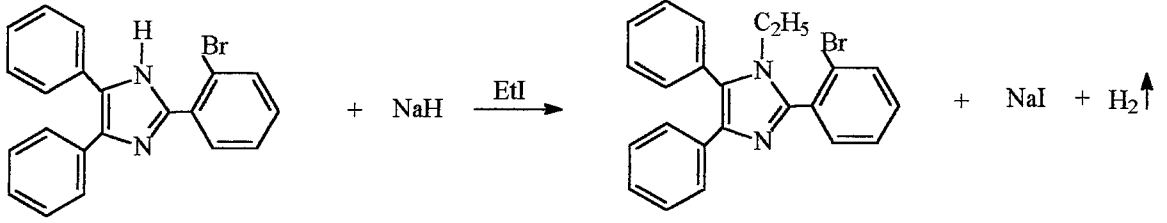
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3100 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2980-2850 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1600, 1500, 1440 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1245 : C-N gerilme bandı  
765 : 1,4-Disüstitüe benzen varlığını gösteren band  
730-695 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.99 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.39 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s)  
3.90 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.21-7.58 : Aromatik halka protonları (14H,m)

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



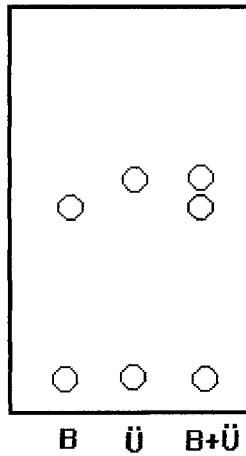
2-(o-Bromofenil)-4,5-difenil imidazol

MA=374.9 g/mol

(194, 227)

2-(o-Bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol	0.01 mol	3.749 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

Krem renkli 2-(o-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol bileşigi [ed=205.5-6.5 °C (227)][deneysel ed=205-6 °C], THF' de tamamen çözünerek koyu sarı renk elde edildi, üzerine azar azar NaH eklendi, H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI ilave edilip bir müddet oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, geri çeviren soğutucuya bağlandı ve ısıtmaya başlandı. 2-3 Saat sonra kromatografi alındı ve reaksiyonun bittiğine karar verildi. Madde süzüldü, süzüntü evapore edilerek THF'den kurtarıldı. Yağimsı bakiye su ile karıştırıldı, 24 saat buzdolabında bekletildi, sertleştikten sonra yıkanarak kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı:(CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.727

Deneysel erime derecesi : 61 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

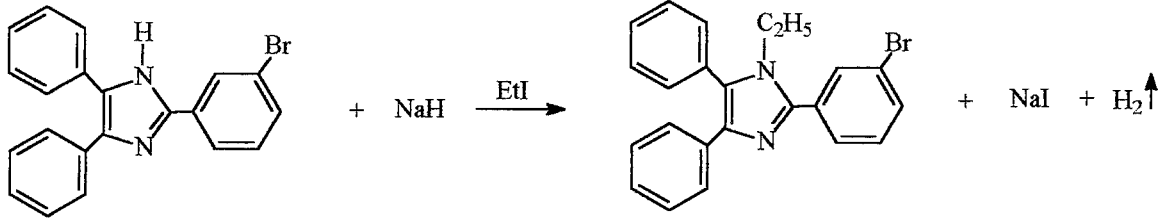
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3115-3020 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2978-2850 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1583-1490 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1337 : C-N gerilme bandı  
1050 : Aromatik C-Br gerilme bandı  
755 : 1,2-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
730-700 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.97-1.12 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.84-4.02 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.15-7.97 : Aromatik halka protonları (14H,m)

#### 4.4.22. 1-Etil-2-(m-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol



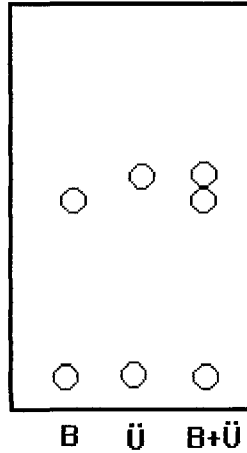
2-(m-Bromofenil)-4,5-difenil imidazol

MA=374.9 g/mol

(59, 78, 194, 228)

2-(m-Bromofenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.749 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

2-(m-Bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol bileşiği [deneysel ed=306 °C], THF içinde çözülmeye çalışıldı (meta-halo-süstitüe türevler; THF içinde oda sıcaklığında çözünmedi). Sıcakta çözüldükten sonra NaH eklendi, H<sub>2</sub> gazı çıkışı bitmeden EtI eklendi ve 2-3 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıtıldı. Kromatografi alındı, reaksiyona son verildi. Oda sıcaklığına kadar soğutulan balon içeriği, süzöldü. Süzöntü evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı. EtOH-su ile yıkandı ve kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.762

Deneysel erime derecesi : 139 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.



*Sekil 4.4.22.1.* Bileşik 22'nin kristali

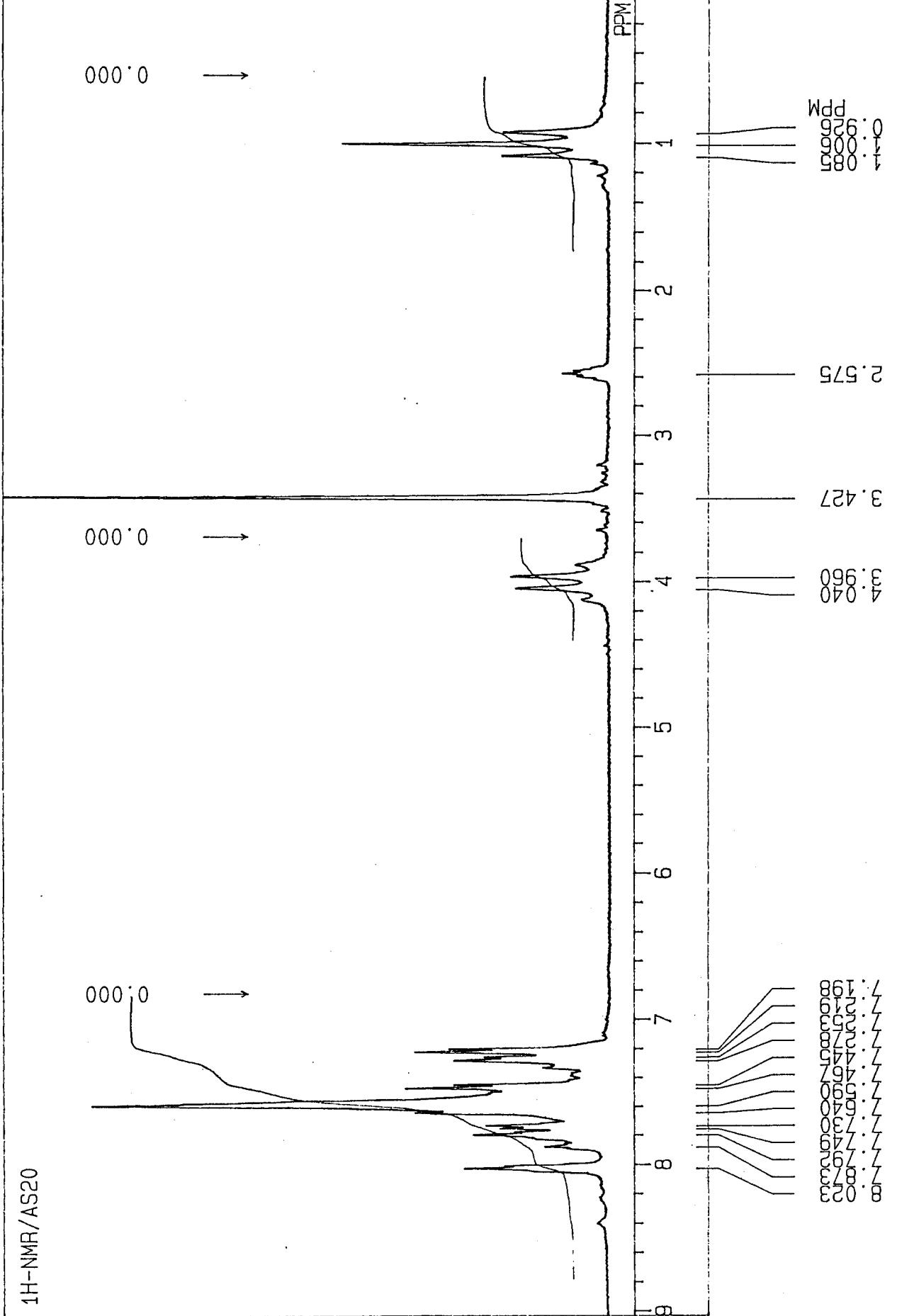
IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

- 3015-3000 : Aromatik C-H gerilme bandları
- 2900 : Alifatik C-H gerilme bandı
- 1595-1430 : C=N ve C=C gerilme bandları
- 1331 : C-N gerilme bandı
- 1075 : Aromatik C-Br gerilme bandı
- 940, 840, 760 : 1,3-Disüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar
- 735-700 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

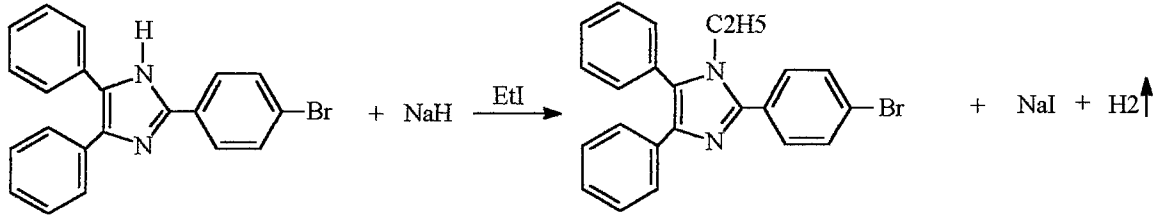
- 0.92-1.08 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)
- 3.96-4.04 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)
- 7.19-8.02 : Aromatik halka protonları (14H,m)





Şekil 4.4.22.2. Bileşik 22'nin 90 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

#### 4.4.23. 1-Etil-2-p-(bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (2, 3)



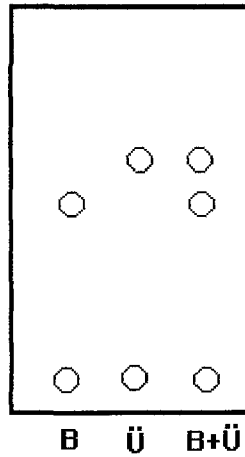
MA=374.9 g/mol

(35, 78, 99, 194, 228)

1/2 oranında:

2-p-Bromofenil-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.749 g	1.874 g
THF		60 ml	30 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.18 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.606 ml

2-p-Bromofenil-4,5-difenil imidazol bileşiği [ed=260-1 °C (decompoze) (35)] [deneysel ed=260-2 °C]; THF içinde çözüldü. NaH eklenerek H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandı. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI eklendi ve 2-3 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıtıldı. Kromatografide reaksiyonun bittiğine karar verildi. Çözelti soğutulup süzüldü. Süzüntü evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı. Bakiye distile su ile karıştırıldı ve yıkandı. Kurumaya bırakıldı. EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.741

Deneysel erime derecesi : 149 °C

Literatür erime derecesi : 146-9 °C (3)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

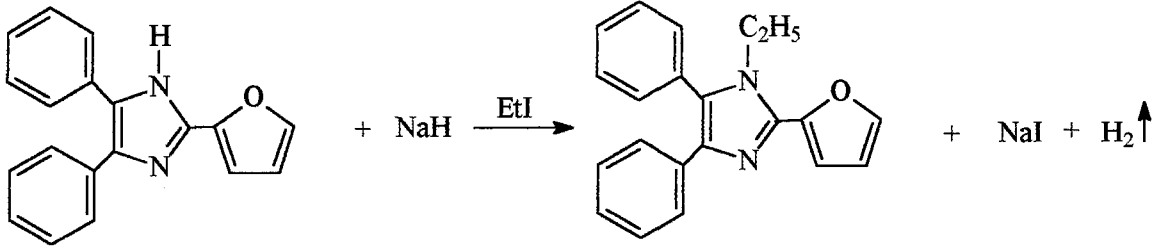
3100-3050	: Aromatik C-H gerilme bandları
2980-2850	: Alifatik C-H gerilme bandları
1600, 1520, 1440	: C=N ve C=C gerilme bandları
1390	: C-N gerilme bandı
1070	: Aromatik C-Br gerilme bandı
820	: 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band
765-690	: Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.85-1.22	: Alifatik $\text{CH}_3$ protonları (3H,t)
3.78-4.03	: Alifatik $\text{CH}_2$ protonları (2H,q)
7.11-7.98	: Aromatik halka protonları (14H,m)



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



2-(2-Furil)-4,5-difenil imidazol

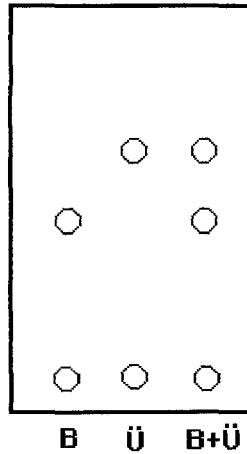
MA=286 g/mol

(25, 216, 229, 286, 311-312, 339)

1/10 oranında:

2-(2-Furil)-4,5-difenil-1H-imidazol	0.01 mol	2.86 g	0.286 g
THF		60 ml	6 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.036 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.121 ml

2-(2-Furil)-4,5-difenil-1H-imidazol bileşiği [ed=234-6 °C (25), 188-9 °C (311, 312), 233-5 °C (286), 239-40 °C (dekompoze) (Sulu EtOH'den) (229)][deneysel ed=237-39 °C]; THF içinde çözüldü. Berrak çözelti olduktan sonra NaH eklendi. Gaz çıkışı bittikten sonra EtI ilave edilip 2 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıtıldı. Bu işlem sonunda, kromatografi sonucuna göre balon içeriği süzüldü, süzüntü evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı. Bakiye su ile yıkandı ve kurutuldu, EtOH'den kristallendirildi. Pamuk görünümünde, beyaz, hafif kristaller elde edildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

Rf=0.683

Deneysel erime derecesi : 136 °C dekompoze  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

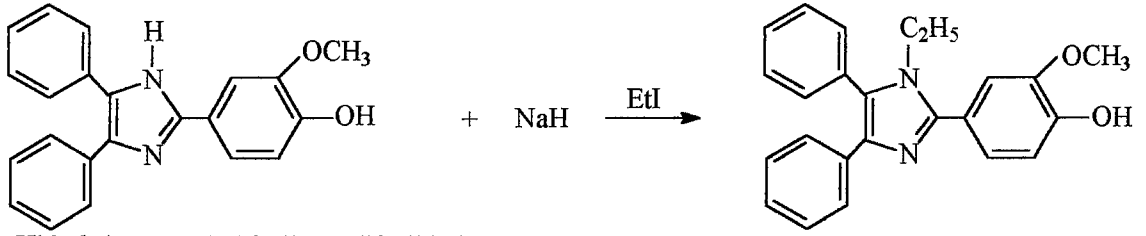
3100 : Aromatik C-H gerilme bandı  
3000-2900 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1520-1425 : C=N ve C=C gerilme bandı  
1335 : C-N gerilme bandı  
1020 : Firil halkasının C-O gerilme bandı  
760-700 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

1.01-1.17 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.86-4.10 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
6.66 -7.88 : Aromatik halka protonları (13H,m)



4.4.25. 1-Etil-2-(p-hidroksi-m-metoksi)fenil-4,5-difenil-1H-imidazol



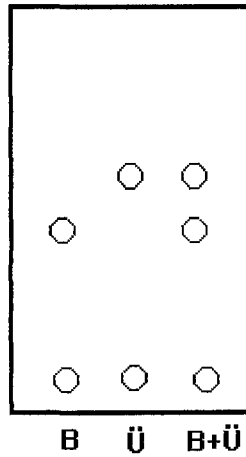
2-(p-Hidroksi-m-metoksi)fenil-4,5-difenil imidazol

MA=342 g/mol

(4)

2-(p-Hidroksi-m-metoksi)fenil-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.42 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI	0.015 mol	1.212 ml

2-(p-Hidroksi-m-metoksi)fenil-4,5-difenil imidazol bileşiği [ed=243 °C (4)][deneysel ed=249 °C]; THF içinde berrak sarı çözelti oluncaya kadar karıştırıldı, NaH eklenerek oda sıcaklığında karıştırmaya devam edildi. Bu arada H<sub>2</sub> gazı çıkışı oldu. EtI eklenerek oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Geri çeviren soğutucu altında 2 saat karıştırarak ısıtma işlemi sonunda kromatografi alındı ve reaksiyonun bittiğine karar verildi. Balon içeriği süzülerek NaI'den kurtarıldı. Süzüntü evapore edildi, bakiye su ile yıkandı, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.464



Deneysel erime derecesi : 192-3 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

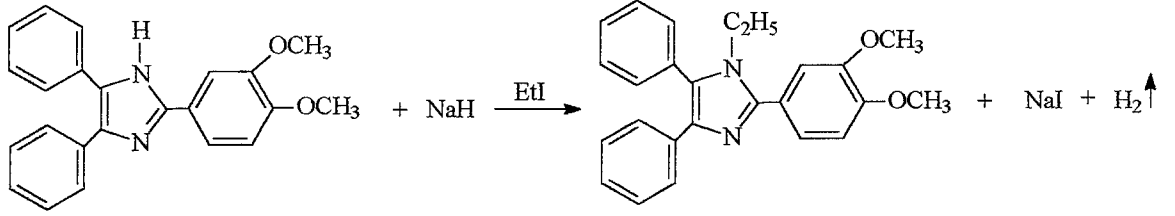
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3600 : O-H gerilme bandı  
3100-3030 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2975-2850 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1580-1450 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1339 : C-N gerilme bandı  
1300, 1230, 1175 : Fenol'e ait C-O gerilme bandları  
1260 : Aromatik eter'e ait C-O gerilme bandı  
890, 780 : 1,2,4-Trisüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
750, 700 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\sigma$  (ppm):

0.92-0.98 : Alifatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,t)  
3.75 : Aromatik OCH<sub>3</sub> protonları (3H,s)  
3.87-3.92 : Alifatik CH<sub>2</sub> protonları (2H,q)  
6.98-7.42 : Aromatik halka protonları (13H,m)  
13.2 : OH protonu (1H,s)

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



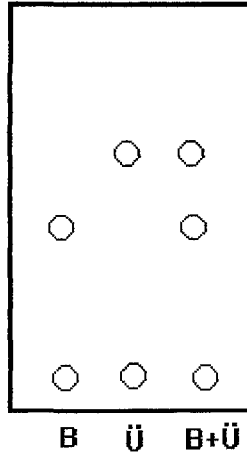
MA=356 g/mol

(16, 35, 194)

1/2 oranında:

2-(m,p-Dimetoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.56 g	1.78 g
THF		60 ml	30 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.18 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.6 ml

Krem renkli 2-(m,p-dimetoksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [ed=219-20 °C (35)][deneysel ed=207-12 °C]; THF içinde ısıtılarak çözüldü. Berrak sarı çözelti elde edildi. Çözelti sıcakken yavaş yavaş NaH eklenerek H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandı. Bu aşamada EtI eklendi ve geri çeviren soğutucu altında 3.5 saat ısıtılıp karıştırıldı. Daha sonra balon içeriği süzülde, evapore edildi. Kalıntı su ile yıkama suyu berrak olana dek yıkandı. Elde edilen parlak, hafif sarı renkteki bileşik kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.706

Deneysel erime derecesi : 218-20 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

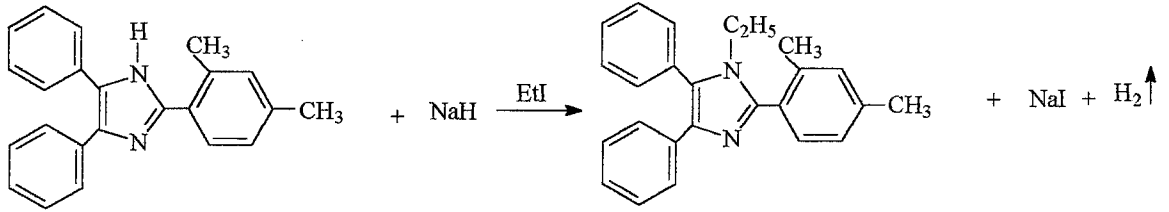
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3100-3050 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2985 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1636-1438 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1318 : C-N gerilme bandı  
1264, 1242 : Aromatik eter C-O gerilme bandları  
870, 797 : 1,2,4-Trisübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
770, 697 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.93-0.96 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.84 : Aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (6H,s)  
3.88-3.94 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.10-7.56 : Aromatik halka protonları (13H,m)

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



2-(o,p-Dimetil)fenil-4,5-difenil imidazol

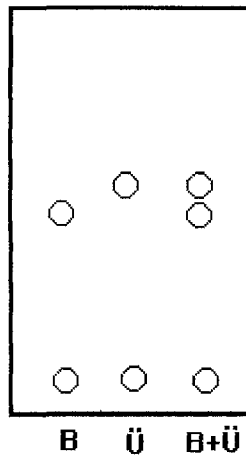
MA=352 g/mol

(156, 194)

1/3 oranında:

2-(o,p-Dimetil)fenil-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.52 g	1.173 g
THF		60 ml	20 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.12 g
EtI	0.015 mol	1.212 ml	0.4 ml

2-(o,p-Dimetil)fenil-4,5-difenil imidazol bileşiği [ed=212-5 °C (156)][deneysel ed=212-5 °C]; THF içinde berrak çözelti oluncaya dek çözüldü. NaH eklenerek H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandı. Daha sonra EtI eklenerek karıştırmaya başlandı. Geri çeviren soğutucu altında 2 saat karıştırarak ısıtıldı. Bu süre sonunda balon içeriği, soğuduktan sonra süzüldü. Süzüntü evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı. Bakiye su ile yıkandı ve süzüldü. EtOH'den kristallenmeye bırakıldı. Kırılgan plaklar halinde kristaller elde edildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.761

Deneysel erime derecesi : 104 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3052 : Aromatik C-H gerilme bandı

2945 : Alifatik C-H gerilme bandı

1598-1449 : C=N ve C=C gerilme bandları

1325 : C-N gerilme bandı

835, 767 : 1,2,4-Trisüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

730, 697 : Monosüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.78-0.82 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)

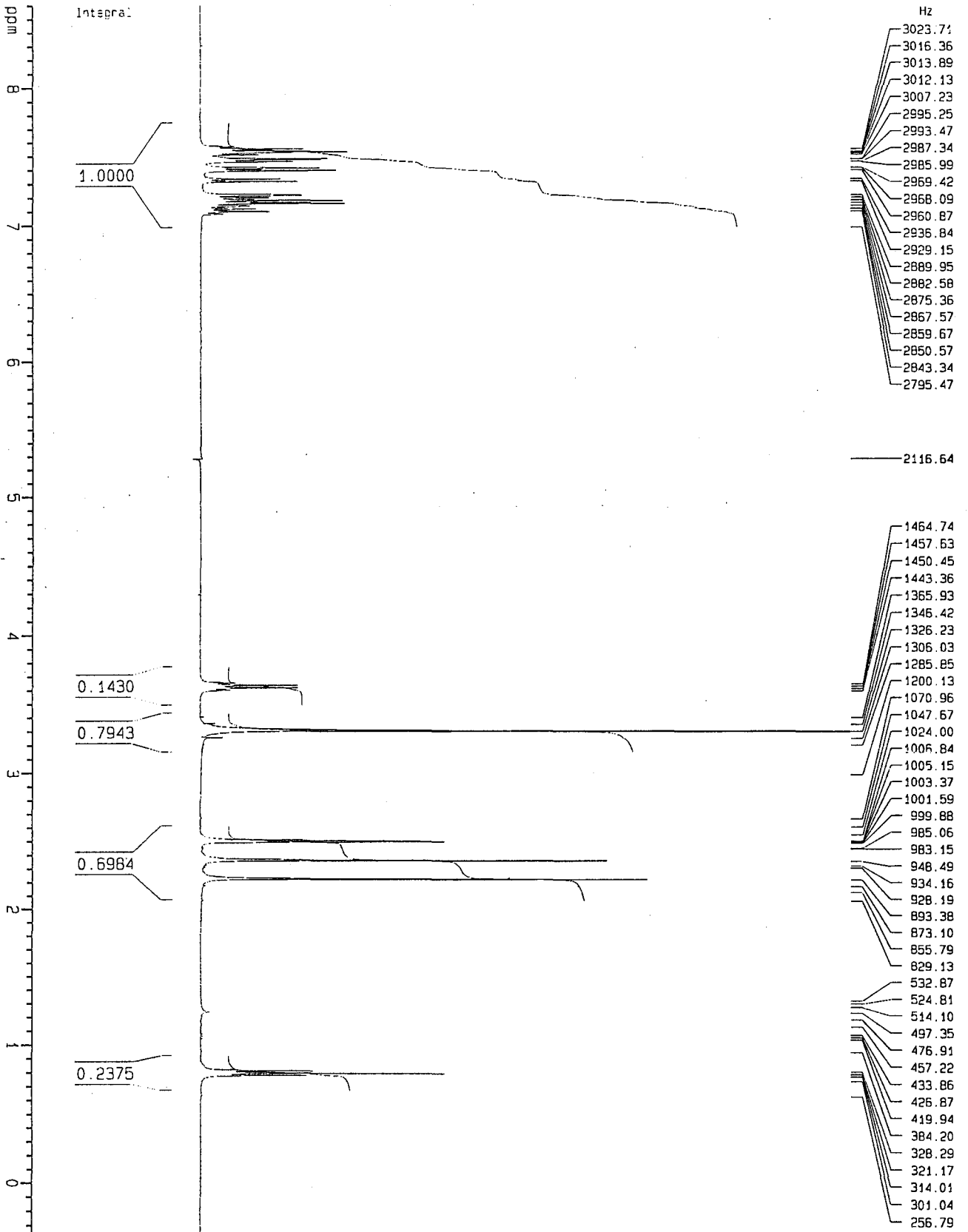
2.23 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s)

2.37 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s)

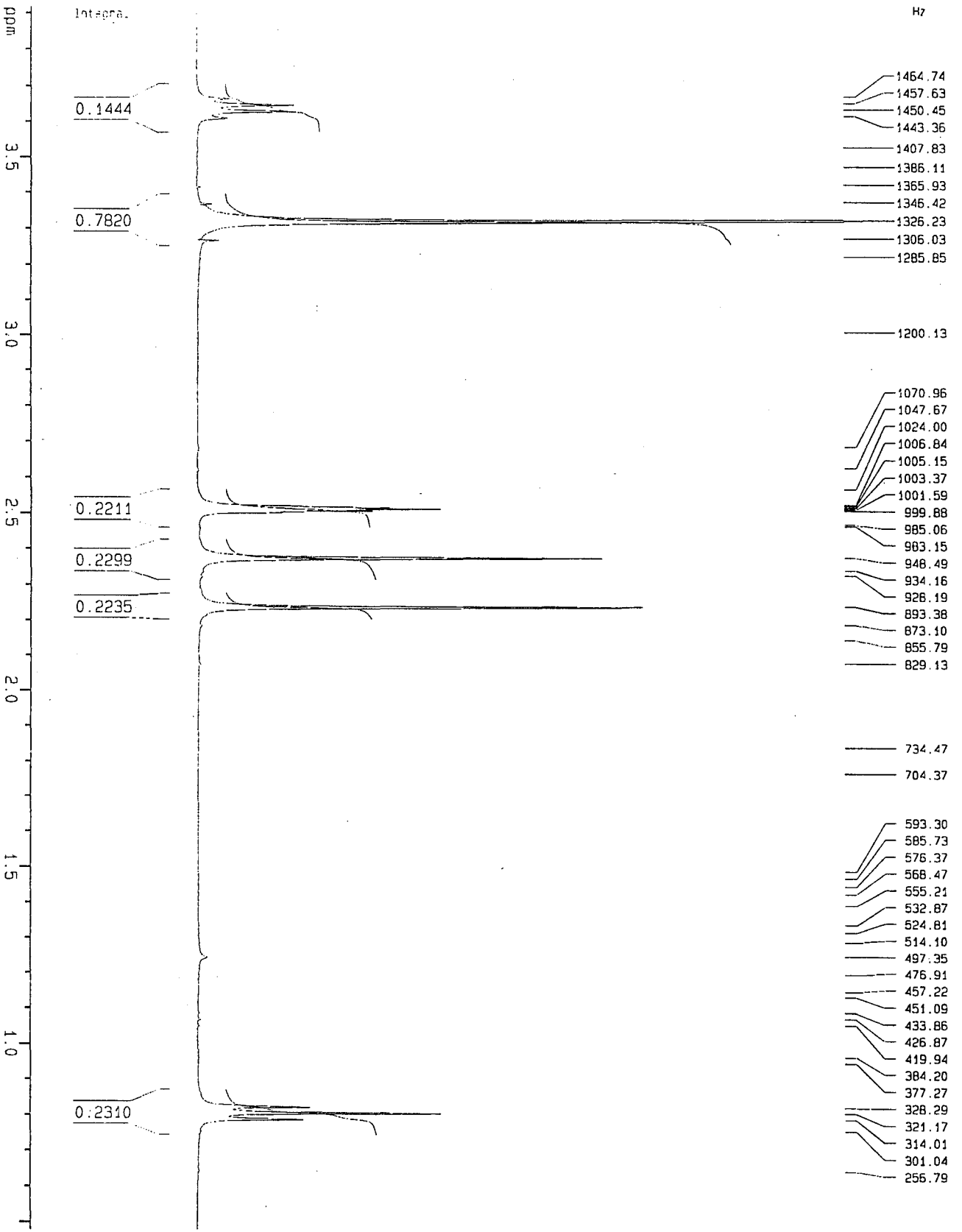
3.60-3.66 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)

7.08-7.57 : Aromatik halka protonları (13H,m)

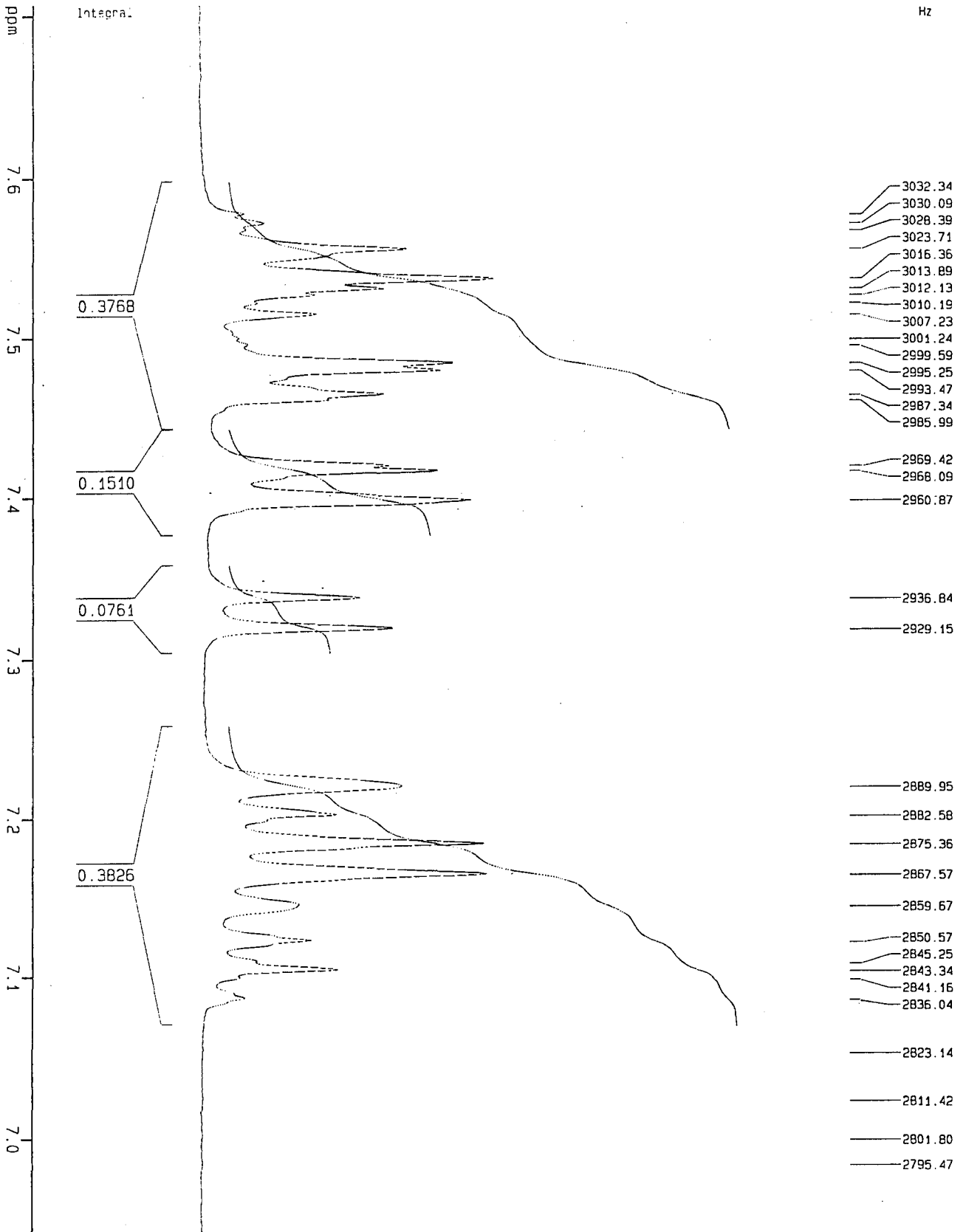
Şekil 4.4.27.1.a. Bileşik 27'nin 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



*Sekil 4.4.27.1.b.* Bileşik 27'nin 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

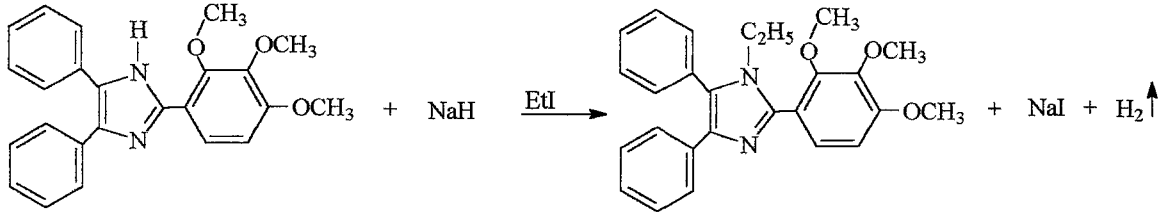


Bileşik 27'nin 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu Şekil 4.4.27.1.c





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



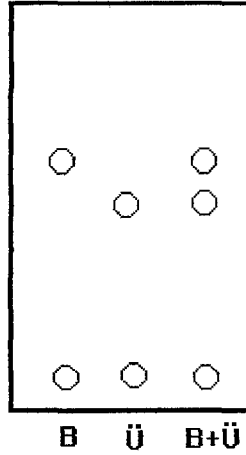
2-(o,m,p-Trimetoksifenil)-4,5-difenil imidazol

MA=386 g/mol

(194, 210)

2-(o,m,p-Trimetoksifenil)-4,5-difenil imidazol	0.01 mol	3.86 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

Krem renkli 2-(o,m,p-trimetoksifenil)-4,5-difenil imidazol bileşiği [ed=142-5 °C (210)][deneysel ed=142-5 °C]; THF içinde çözülen berrak sarı renkli çözelti elde edildi. NaH ilave edilince renk, pembeden turuncuya ve en son kiremit rengine dönüştü. EtI eklenerek geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıldı. 2 Saat sonra kromatografi alındı. Kromatografi sonucu balon içeriği süzöldü, berrak sarı çözelti elde edildi. Çözelti evapore edildi, bakiye suyla yıkandı, süzöldü, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.652

Deneysel erime derecesi : 170 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

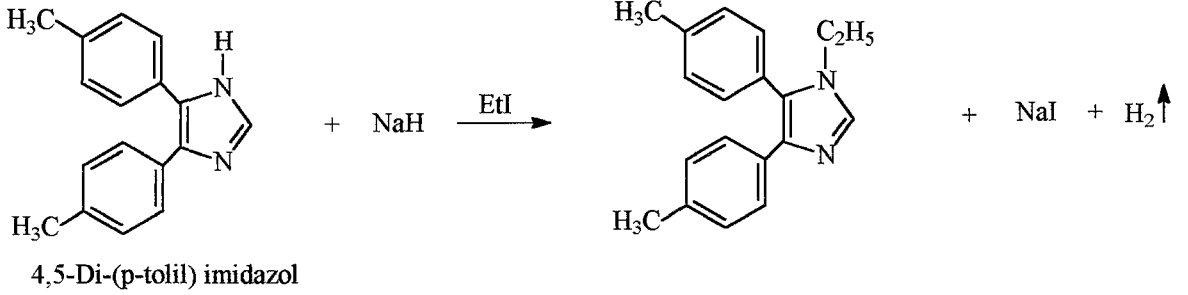
- 3109 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2966-2833 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1599-1489 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1345 : C-N gerilme bandı  
1293, 1213 : C-O gerilme bandları  
859 : 1,2,3,4-Tetrasübstitüe benzen varlığını gösteren band  
768, 714 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.80-0.96 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.72-3.94 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
3.94 : Aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (9H,s)  
6.96-7.58 : Aromatik halka protonları (12H,m)



4.4.29. 1-Etil-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



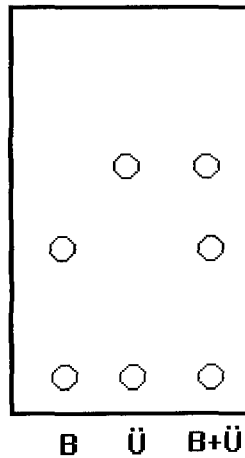
MA=248 g/mol

(230)

1/3 oranında:

4,5-Di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	2.48 g	0.83 g
THF		60 ml	20 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.12 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.404 ml

Sarı-bej renkli 4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [ed=275-6 °C (230)][deneysel ed=238-42 °C (MeOH)(kristal)], THF içinde oda sıcaklığında çözünmedi, 25 ml daha THF eklendi. İlkten berrak bej renkli bir çözelti elde edildi. NaH eklenerek H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandı. EtI ilavesinden sonra geri çeviren soğutucu altında 2 saat karıştırarak ısıtıldı. Çözelti soğuduktan sonra süzüldü. Süzüntü evapore edilerek THF'den kurtarıldı. Krem-yeşil arası renkteki bakiye, su ile hemen katılaştı. Suyu yıkandı ve süzüldü. Kuruduktan sonra EtOH'den kristallendirildi.



Krom. solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.5069

Deneysel erime derecesi : 87-8 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

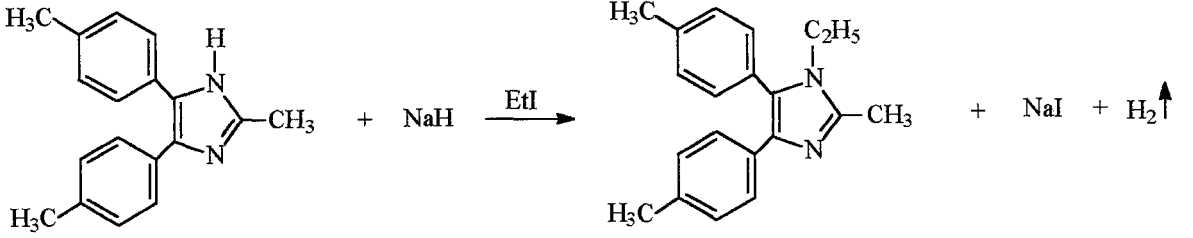
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3119-3072 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2970-2900 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1535-1483 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1342 : C-N gerilme bandı  
834 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\sigma$  (ppm):

0.85-0.99 : Alifatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,t)  
2.67 : Aromatik CH<sub>3</sub> protonları (6H,s)  
3.75-3.82 : Alifatik CH<sub>2</sub> protonları (2H,q)  
7.02-7.85 : Aromatik halka protonları (9H,m)

4.4.30. 1-Etil-2-metil-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



2-Metil-4,5-di-(p-tolil) imidazol

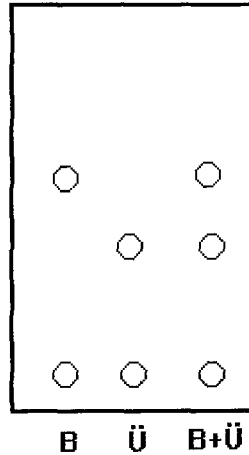
MA=262 g/mol

(22, 156)

1/10 oranında:

2-Metil-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	2.62 g	0.262 g
THF		60 ml	6 ml 10 ml konu
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.036 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.12 ml

2-Metil-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [deneysel ed=220-2 °C (dekompoze) (kristal)][ed=220-2 °C (156)]; THF içinde çözüldü. NaH eklendi ve H<sub>2</sub> gazı çıkışı gözlemlendi. EtI ilave edilerek 2-3 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırıp ısıtıldı. Çözelti soğuduktan sonra süzüldü. Süzüntü evapore edildi. Bakiye su ile yıkandı ve süzüldü. Kuruduktan sonra EtOH'den kristallendirildi.



Krom. solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

Rf=0.445

Deneysel erime derecesi : 148-9 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

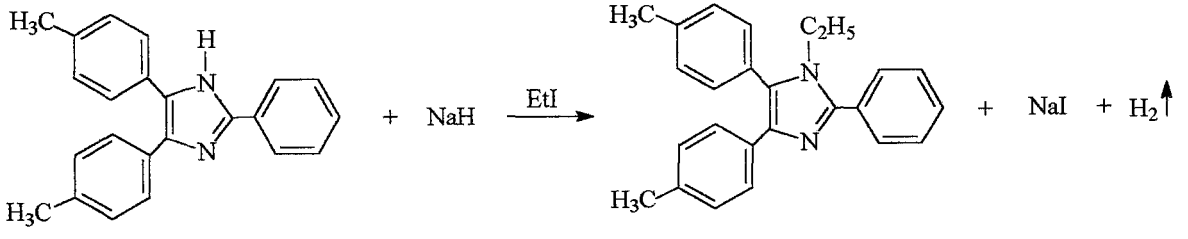
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3098-3030 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2980-2900 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1580-1470 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1330 : C-N gerilme bandı  
805 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.87-1.00 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
2.33-2.52 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (6H,m)  
2.67 : İmidazol'ün 2. konumundaki  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s)  
3.82-3.91 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
6.98-7.56 : Aromatik halka protonları (8H,m)

#### 4.4.31. 1-Etil-2-fenil-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



2-Fenil-4,5-di-(p-tolil) imidazol

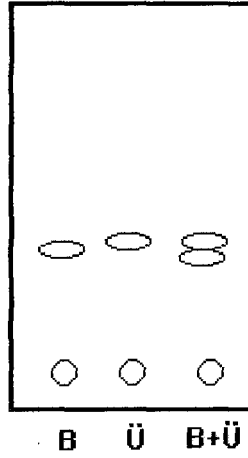
MA=324 g/mol

(54, 59, 156)

1/3 oranında:

2-Fenil-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	3.24 g	1.08 g
THF		60 ml	20 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.120 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.5 ml

2-Fenil-4,5-di-(p-tolil)-imidazol bileşiği [deneysel ed=260-62 °C][ed=260-2 °C (156)]; THF içinde çözüldü, NaH eklenerek H<sub>2</sub> gazı çıkışı gözlemlendi. EtI eklendikten sonra geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat karıştırarak ısıtıldı. Karışım soğuduktan sonra süzülde, süzüntü evapore edildi. Kalıntı suyla yıkanıp kurutuldu, EtOH'den kristallendirildi.



Krom. solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.752

Deneysel erime derecesi : 182-4 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

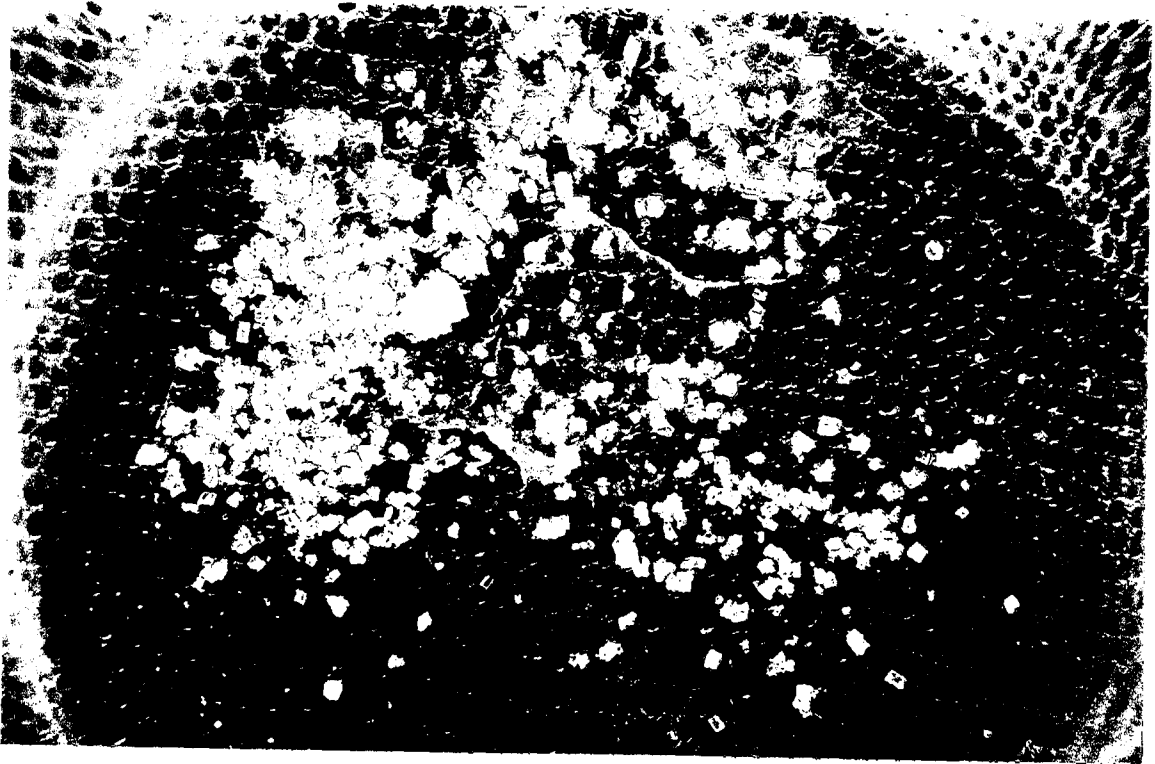


IR (KBr) $\nu_{maks}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3051 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2911 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1613-1443 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1359 : C-N gerilme bandı  
842 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
768, 700 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

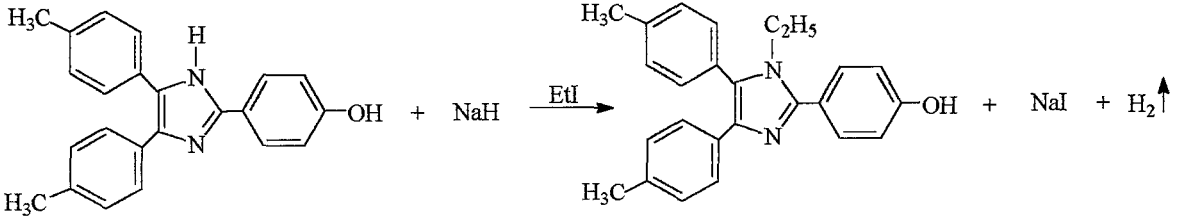
$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.91-1.06 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
2.29-2.57 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (6H,m)  
3.93-4.01 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.02-7.73 : Aromatik halka protonları (13H,m)



*Şekil 4.4.31.1.* Bileşik 31'in kristali

#### 4.4.32. 1-Etil-2-(p-hidroksi fenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



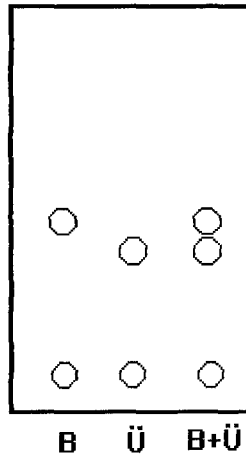
MA=340 g/mol

(156)

1/4 oranında:

2-(p-Hidroksi fenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	3.40 g	0.85 g
THF		60 ml	15 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.09 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.3 ml

2-(p-Hidroksi fenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol bileşiği [ed=264-6 °C (dekompoze) (156)][deneysel ed=261-2 °C], THF içinde çözüldü, NaH azar azar ilave edildi, H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI konarak geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıtma işlemine başlandı. Reaksiyon başlayınca muhtemelen p-OH türevi nedeniyle dimerleşme sonucu bir bulanıklık oldu. Solvan ilavesi ve tekrar ısıtma işleminin başlaması ile, normalde sarı olan çözelti rengi, koyulaşarak hafif kahverengine dönüştü. Reaksiyonun sona erdiği, alınan kromatografiye göre belirlendi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.549

Balon içeriği soğutulup süzüldü, süzüntü evapore edilerek THF'den kurtarıldı. Bakiye, üzerine su konunca bulandı ve madde yağımsı bir hal aldı, bu halde 1-2 saat buzdolabında bekletildi. Karışım süzüldü, çökelti kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.

Deneysel erime derecesi : 269 °C dekompoze  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

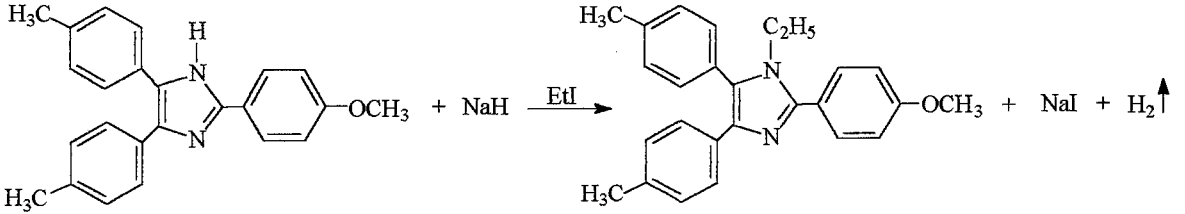
IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

3410 : O-H gerilme bandı  
3100-3073 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2925 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1590-1512 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1344 : C-N gerilme bandı  
1250, 1175 : C-O gerilme bandları  
805 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.95-1.01 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)  
2.37 : Aromatik  $CH_3$  protonları (6H,s)  
3.72-3.93 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
7.22-7.81 : Aromatik halka protonları (12H,m)  
9.21 : Aromatik O-H protonu (1H,s)

#### 4.4.33. 1-Etil-2-(p-metoksi fenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



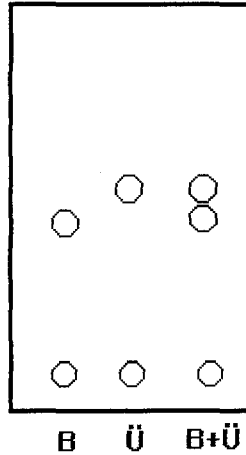
MA=354 g/mol

(59, 156)

1/30 oranında:

2-(p-Metoksi fenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	3.54 g	0.118 g
THF		60 ml	2 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.012 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.04 ml

Beyaz ve çok hafif kristaller halindeki 2-(p-metoksi fenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [deneysel ed=243 °C][ed=243 °C (156)]; yaklaşık 10 ml THF içinde tamamen çözülerek beyaz berrak bir çözelti elde edildi. Çözeltiyeye NaH eklendi ve H<sub>2</sub> gazı çıkışı bitiminde, EtI ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat ısıtılıp karıştırıldı. Karışım kromatografik kontrol sonucu süzüldü, süzüntü evapore edildi, çökelti su ile yıkanınca, krem renkli madde elde edildi. Bakiye kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Krom. solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.736

Deneysel erime derecesi : 127 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

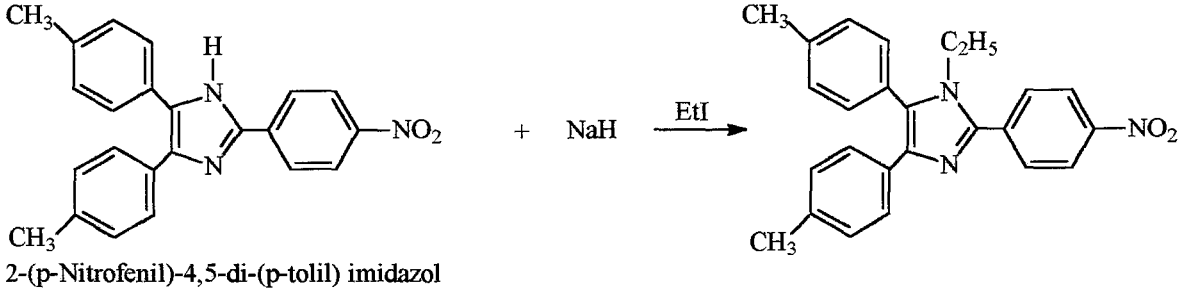
IR (KBr) $v_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3405 : O-H gerilme bandı  
3069 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2947 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1636-1461 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1327 : C-N gerilme bandı  
1252, 1172 : C-O gerilme bandları  
821 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.82-0.98 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
2.21-2.39 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s) (3H,s)  
2.46-2.53 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
3.82 : Aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (3H,s)  
6.93-7.67 : Aromatik halka protonları (12H,m)

#### 4.4.34. 1-Etil-2-(p-nitrofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol

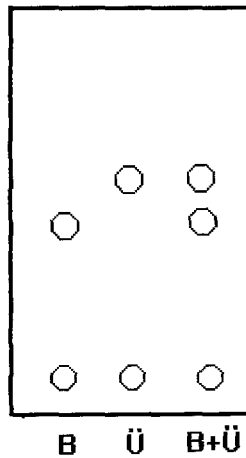


MA=369 g/mol

(210)

2-(p-Nitrofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.0025 mol	0.9225 g
THF		15 ml
NaH	0.00375 mol	0.09 g
EtI	0.00375 mol	0.3 ml

Sarı renkli 2-(p-nitrofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [ed=293-5 °C (210)] [deneysel ed=293-5 °C]; THF içinde çözüldü, NaH ilavesi ile H<sub>2</sub> gazı çıkışı oldu ve parlak koyu kırmızı renkli bir çözeltinin oluştuğu gözlemlendi. Ardından EtI eklenip bir süre oda sıcaklığında bekletildikten sonra geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtılıp karıştırıldı. Kromatografik kontrol sonucu çözelti süzüldü. Süzüntü evapore edildi, bakiye su ile yıkandı ve süzüldü, kurutuldu. Kuruyan turuncu renkli bileşik EtOH içinde kristallenmeye bırakıldı. Turuncu, uzun iğnemsiz kristaller elde edildi.



Krom. solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.791

Deneysel erime derecesi : 164 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3020 : Aromatik C-H gerilme bandı  
3000-2980 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1620-1550 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1515 : N=O Asimetrik gerilme bandı  
1340 : N=O Simetrik gerilme bandı  
1285 : C-N gerilme bandı  
820 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.97-1.13 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
2.30-2.49 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s) (3H,s)  
4.03-4.11 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.04-7.43 : Aromatik halka protonları (8H,m)  
8.08-8.18 : 2. Konumdaki fenil' in  $\text{C}_2, \text{C}_6$  ( $\text{NO}_2$ 'a göre meta C protonları)(2H,d,j=8.9)  
8.40-8.50 : 2. Konumdaki fenil' in  $\text{C}_3, \text{C}_5$  ( $\text{NO}_2$ 'a komşu C protonları)(2H,d,j=8.9)

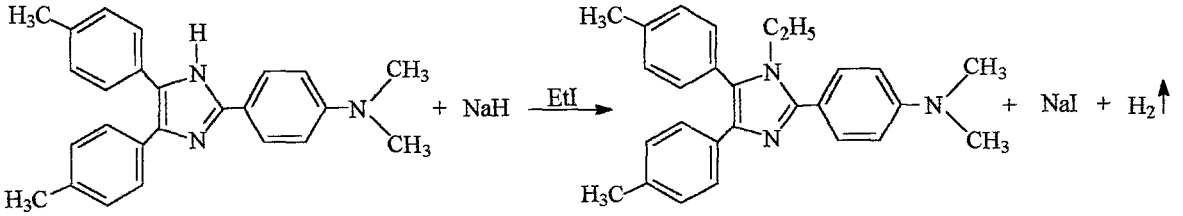


*Şekil 4.4.34.1.* Bileşik 34'ün kristali





4.4.35. 1-Etil-2-(p-dimetilamino fenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol

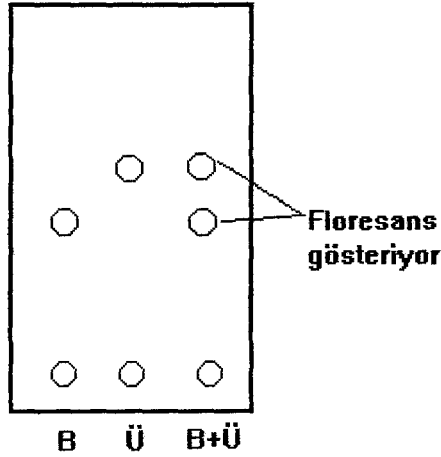


MA=367 g/mol

1/6 oranında:

2-(p-Dimetilamino fenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	3.67 g	0.611g
THF		60 ml	10 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.06 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.2 ml

2-(p-Dimetilamino fenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [deneysel ed=226-32 °C], berrak çözelti oluncaya dek THF içinde çözüldü. NaH eklendi, H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra oda sıcaklığında EtI ilave edildi, hemen geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıtma işlemine başlandı. Bu şekilde, 2-3 saat ısıtıldıktan sonra balon içeriği soğutuldu, süzülde. Berrak kahverengi olan süzüntü, evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı, bakiye su ile yıkanıp süzülde ve kurutuldu, kuruduktan sonra EtOH'den kristallendirildi.



Krom. solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.620

Deneysel erime derecesi : 186 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

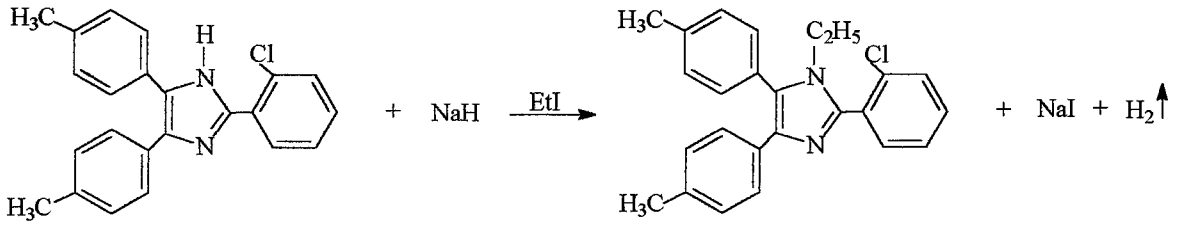
IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

- 3052 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2975-2850 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1540-1453 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1342 : C-N gerilme bandı  
760 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.93-1.07 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)  
2.39-2.61 : Aromatik  $CH_3$  protonları (3H,s)(3H,s)  
2.96-3.07 :  $N(CH_3)_2$  protonları (6H,s)  
3.72-3.81 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
6.98-7.61 : Aromatik halka protonları (12H,m)

#### 4.4.36. 1-Etil-2-(o-klorofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



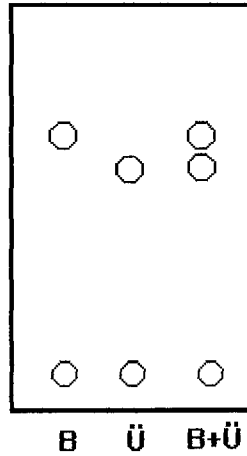
MA=358.5 g/mol

(207)

1/6 oranında:

2-(o-Klorofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	3.585 g	0.5975 g
THF		60 ml	10 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.06 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.202 ml

2-(o-Klorofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [deneysel  $ed=190$  °C], THF içinde çözüldü. NaH azar azar ilave edildi,  $H_2$  gazı çıkışı bitinceye kadar karıştırıldı. EtI eklenerek oda sıcaklığında 5-10 dakika karıştırıldı. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat ısıtılıp karıştırıldı. Bu işlem sonunda balon içeriği süzüldü, berrak sarı renkli süzüntü evaporasyon ile kurutuldu, su içinde bir gece buzdolabında bekletildi. Süzüldü, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Krom. solvanı:  $(CHCl_3:MeOH)(98:2)$

$R_f=0.663$

Deneysel erime derecesi : 168 °C

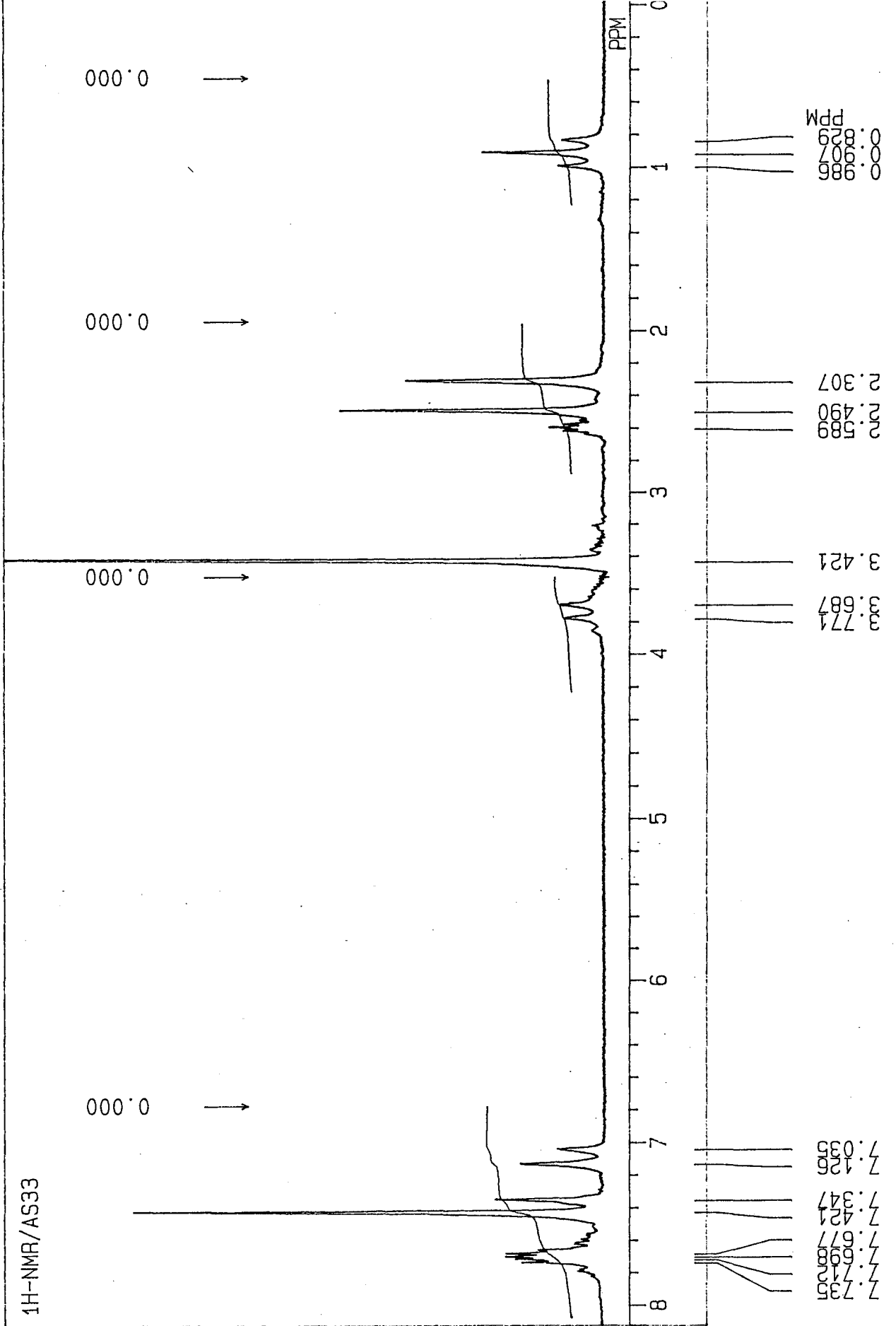
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

- 3051 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2944 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1665-1402 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1307 : C-N gerilme bandı  
1106 : Aromatik C-Cl gerilme bandı  
821 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
761 : 1,2-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

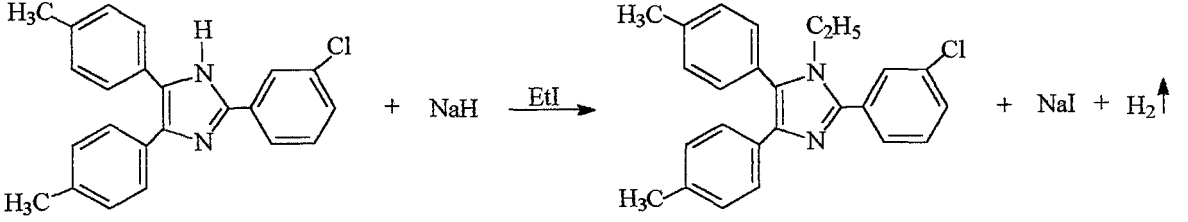
$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.82-0.98 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)  
2.30-2.49 : Aromatik  $CH_3$  protonları (3H,s) (3H,s)  
3.68-3.77 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
7.03-7.73 : Aromatik halka protonları (12H,m)



Şekil 4.4.36.1. Bileşik 36'nın 90 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

4.4.37. 1-Etil-2-(m-klorofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



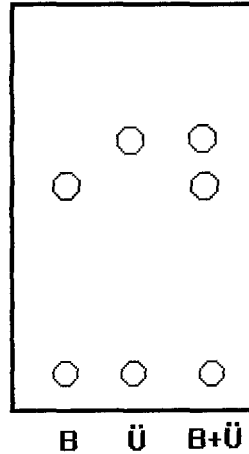
2-(m-Klorofenil)-4,5-di-(p-tolil)imidazol

MA=358.5 g/mol

1/8 oranında:

2-(m-Klorofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol	0.01 mol	3.585 g	0.448 g
THF		60 ml	7.5 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.045 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.15 ml

2-(m-Klorofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol bileşiği [deneysel ed=288 °C], THF içinde çözüldü. Oda sıcaklığında NaH eklendi ve H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra yine oda sıcaklığında EtI ilave edildi. Geri çeviren soğutucu altında ve çeker ocakta 3 saat ısıtıldı, soğutuldu. Balon içeriği süzüldü, süzüntü evapore edildi. Bakiye üzerine su döküldü ve 24 saat buzdolabında bekletildi. Önceden yağmsı olan madde sonradan su içinde homojen hale geldi, süzüldü, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Krom. solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.754

Deneysel erime derecesi : 132 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

3114 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2968-2054 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1613-1451 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1326 : C-N gerilme bandı  
1093 : Aromatik C-Cl gerilme bandı  
899, 842, 807 : 1,3-Disüstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
782 : 1,4-Disüstitüe benzen varlığını gösteren band

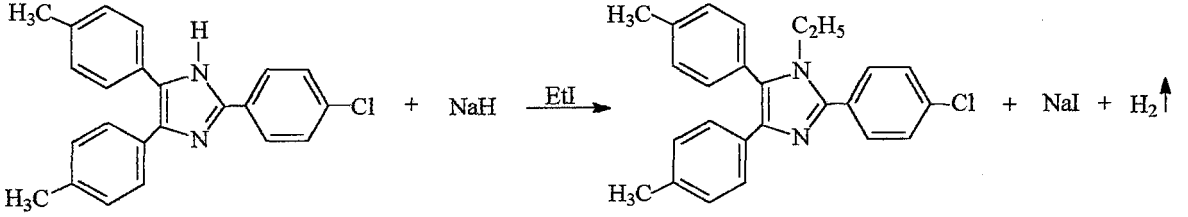
$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.91-1.07 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)  
2.29-2.47 : Aromatik  $CH_3$  protonları (3H,s) (3H,s)  
3.94-4.02 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
7.02-7.86 : Aromatik halka protonları (12H,m)





#### 4.4.38. 1-Etil-2-(p-klorofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



2-(p-Klorofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol

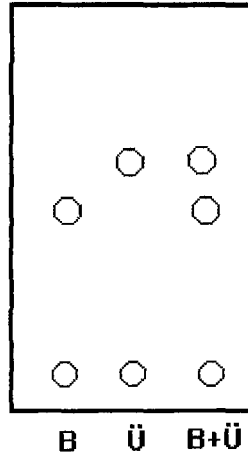
MA=358.5 g/mol

(59)

1/8 oranında:

2-(p-Klorofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	3.585 g	0.448 g
THF		60 ml	7.5 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.045 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.15 ml

2-(p-Klorofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [deneysel  $\text{ed}=267$  °C], THF'nin fazlasında çözüldü. NaH eklenerek H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandı. 5-10 dakika sonra EtI ilave edildi, oda sıcaklığında karıştırıldı. Geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Sarı renkli bir çözelti oluştu. Balon içeriği soğutulup süzüldü, süzüntü evapore edildi. Bakiye su ile yıkandı ve 24 saat sulu halde, buzdolabında bekletildi. Daha sonra süzüldü, bakiye kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.753

Deneysel erime derecesi : 158-60 °C

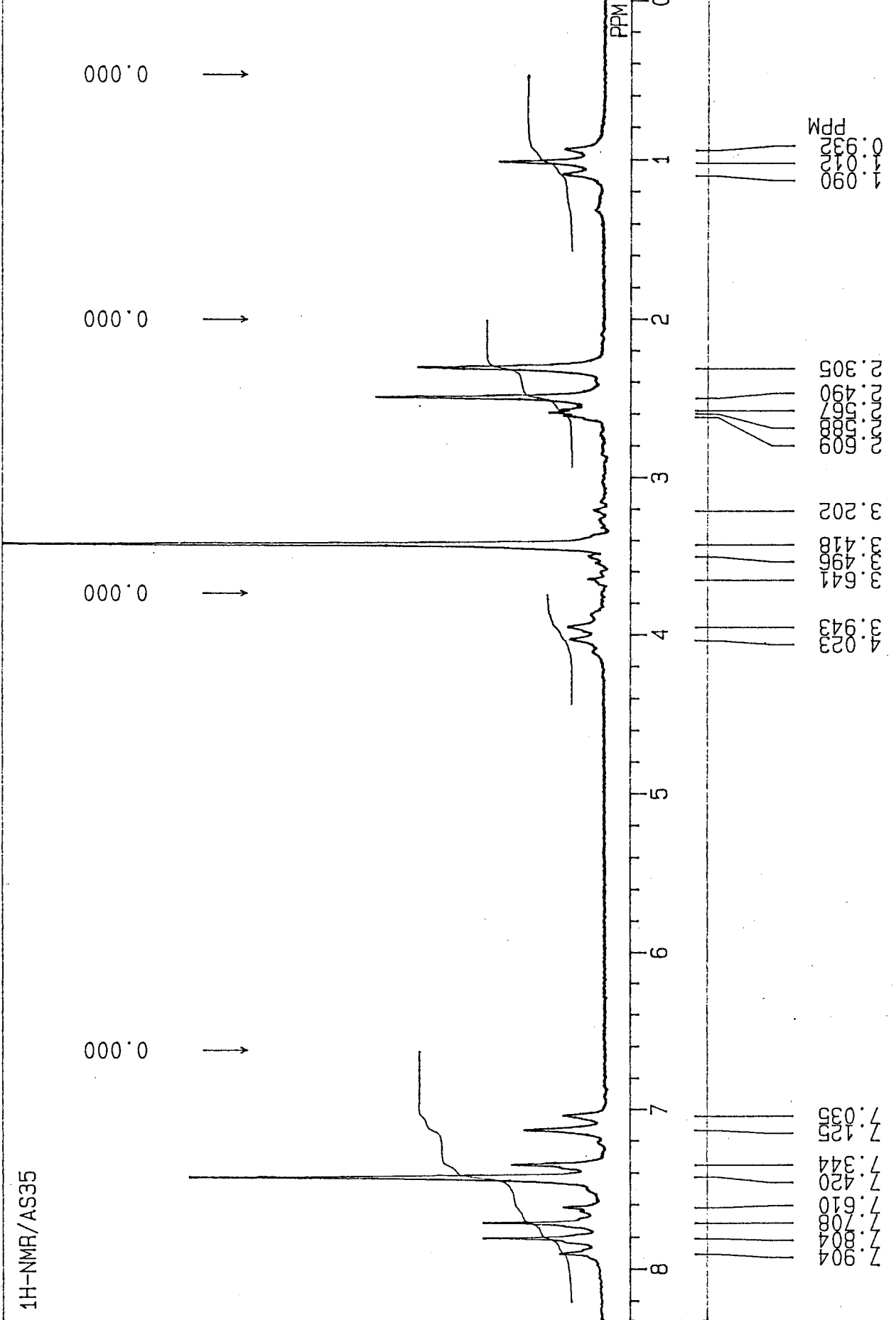
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3050 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2909 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1613-1415 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1345 : C-N gerilme bandı  
1100 : Aromatik C-Cl gerilme bandı  
837 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

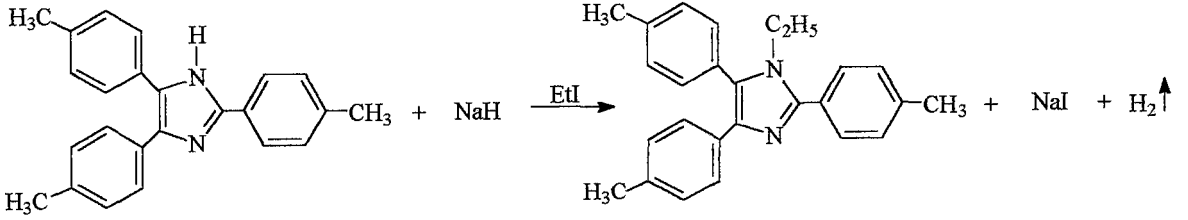
$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.93-1.09 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
2.30-2.49 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s) (3H,s)  
3.94-4.02 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.03-7.42 : Aromatik halka protonları (8H,m)  
7.61-7.70 : 2. Konumdaki fenil'in Cl'a göre m konum  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ -H'ları (2H,d,j=8.79 Hz)  
7.80-7.90 : 2. Konumdaki fenil'in Cl'a komşu  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ -H'ları (2H,d,j=8.91 Hz)



Şekil 4.4.38.1. Bileşik 38'in 90 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

#### 4.4.39. 1-Etil-2,4,5-tri-(p-tolil)-1H-imidazol



2,4,5-Tri-(p-tolil) imidazol

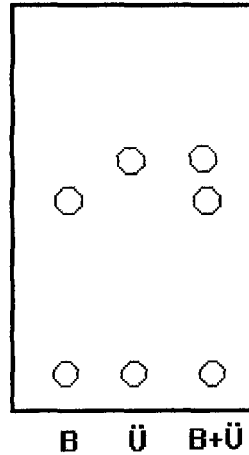
MA=338 g/mol

(59, 214, 231)

1/3 oranında:

2,4,5-Tri-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	3.38 g	1.126 g
THF		60 ml	20 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.12 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.4 ml

Başlangıç maddesinin [ed=232-3 °C (231)][deneysel ed=234-7 °C], THF içinde berrak çözeltisi elde edildikten sonra oda sıcaklığında azar azar NaH ilave edildi, H<sub>2</sub> gazı çıkışı beklendi. Daha sonra EtI eklenerek geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılıp karıştırıldı. Balon içeriği süzüldü. Süzüntü evapore edildi, bakiye suyla yıkandı, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.697

Deneysel erime derecesi : 155 °C

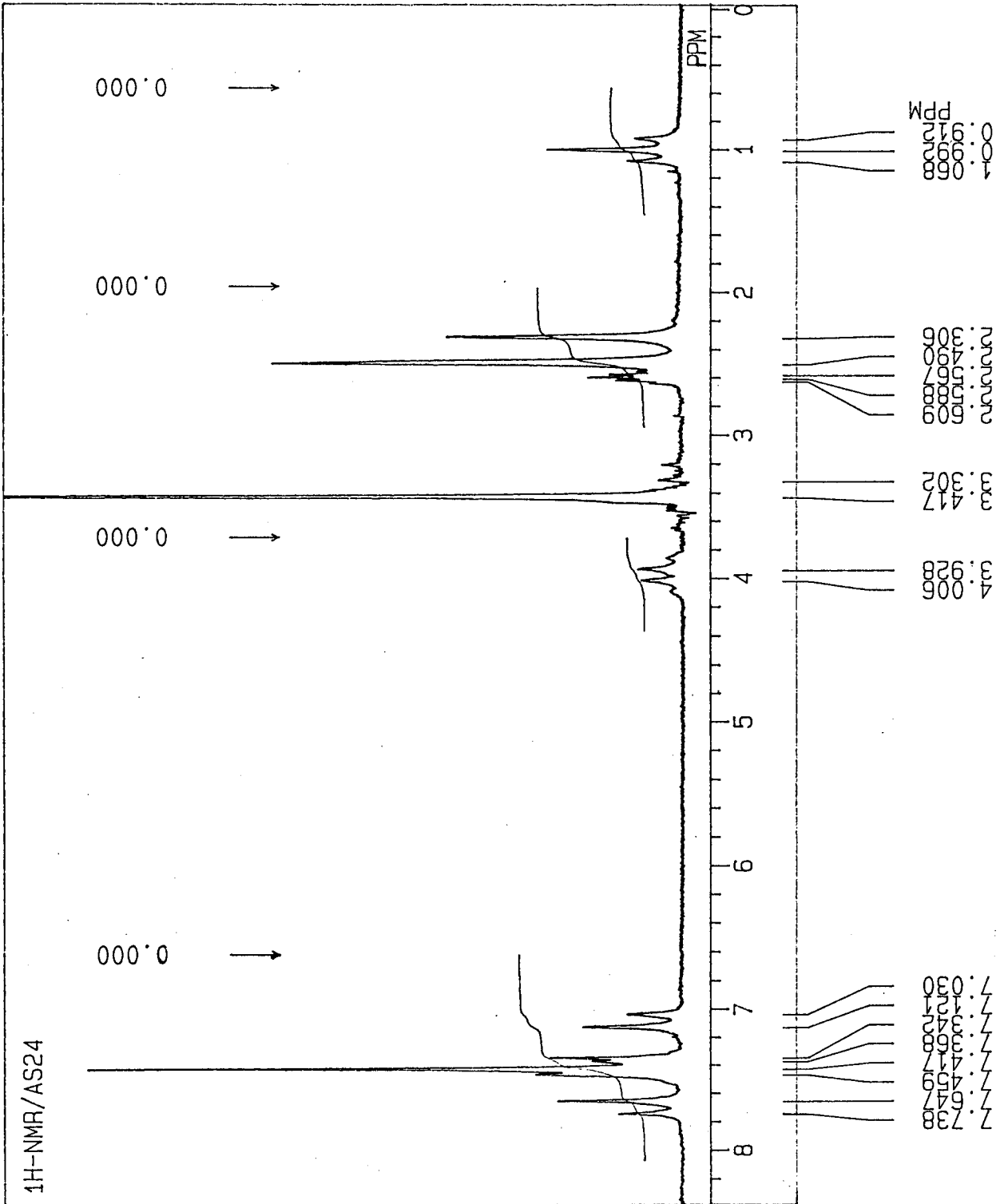
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

- 3077 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2913 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1614-1493 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1328 : C-N gerilme bandı  
842 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.91-1.06 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
2.30-2.49 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s) (3H,s)  
2.56-2.60 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s)  
3.92-4.00 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
7.03-7.12 : 2,4,5. Konumlardaki fenil'lerin protonları (2H,d, $j=8.13$ )  
7.34-7.45 : Aromatik halka protonları (8H,m)  
7.64-7.73 : 2,4,5. Konumlardaki fenil'lerin protonları (2H,d, $j=8.13$ )



Şekil 4.4.39.1. Bileşik 39'un 90 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

VG pPLATFORM II

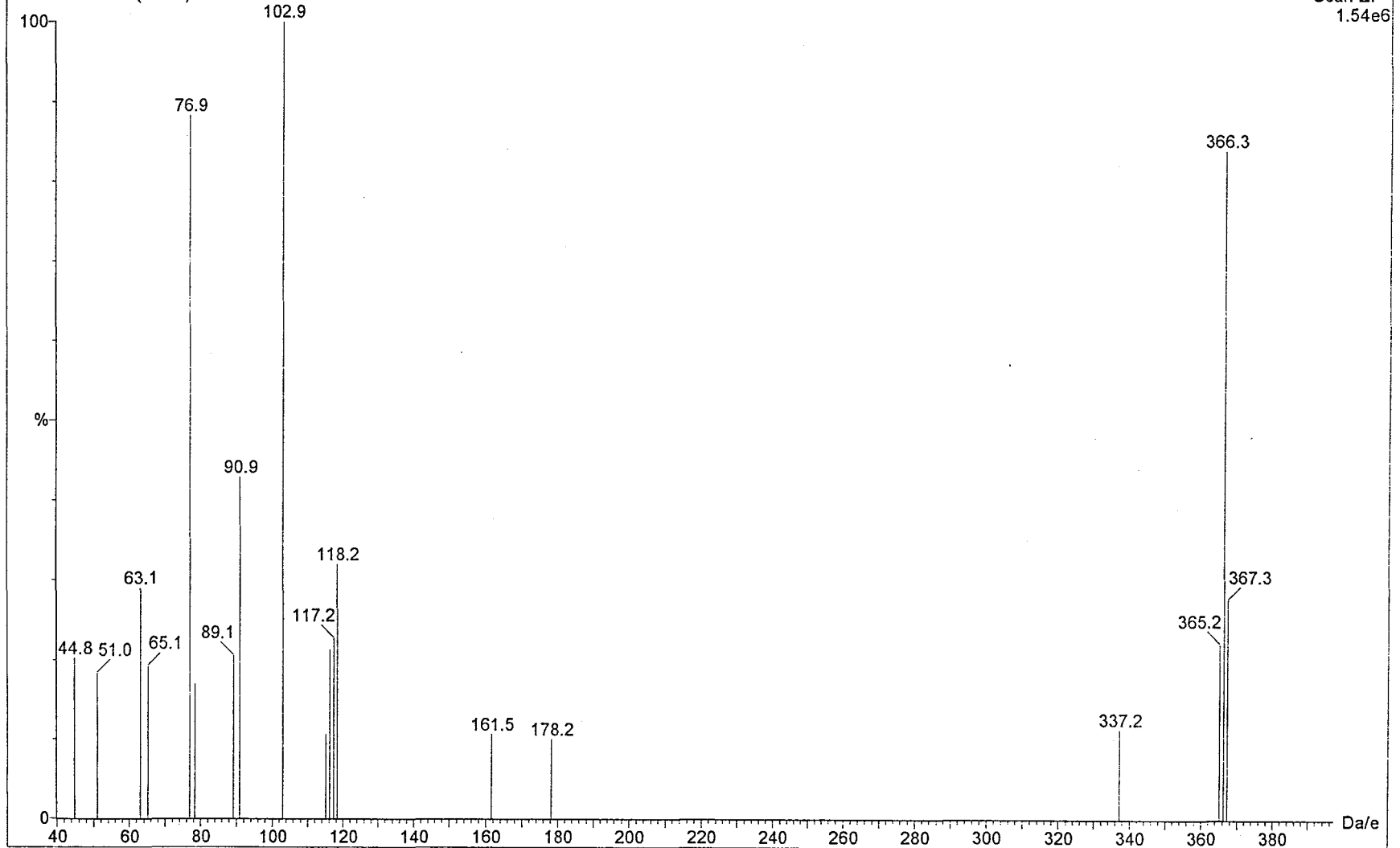
0702AS24 105 (1.955)

07-Feb-1997

12:30:50

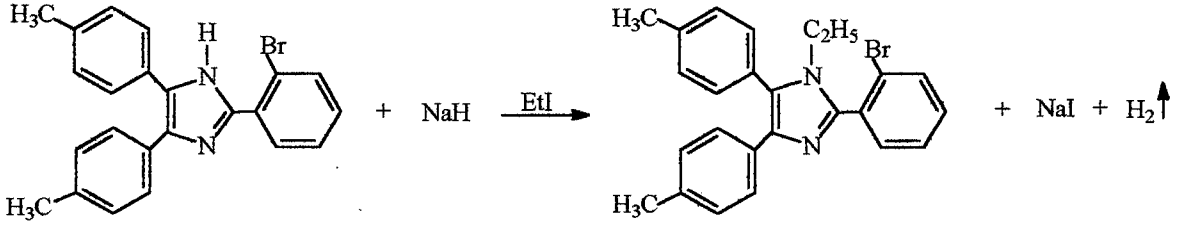
Scan EI+

1.54e6



Şekil 4.4.39.2. Bileşik 39'a ait MASS Spektrumu:

4.4.40. 1-Etil-2-(o-bromofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



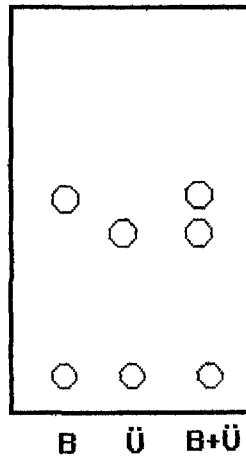
2-(o-Bromofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol

MA=402.9 g/mol

1/4 oranında:

2-(o-Bromofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	4.03 g	1.0075 g
THF		60 ml	15 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.09 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.3 ml

2-(o-Bromofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [deneysel ed=153-4 °C], THF içinde kolayca çözüldü ve berrak sarı çözelti oluştu. NaH eklendi, H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra oda sıcaklığında karıştırarak EtI ilave edildi. Oda sıcaklığında 5-10 dakika karıştırıldı, 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Kromatografi alındı ve reaksiyona son verildi. Balon içeriği süzüldü, süzüntü evapore edildi. Bakiye üzerine su dökülüp karıştırıldı ve bir gün buzdolabında bekletildi. Daha sonra bu karışım süzüldü, suyla yıkandı ve kurutuldu, EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.670



Deneysel erime derecesi : 178 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

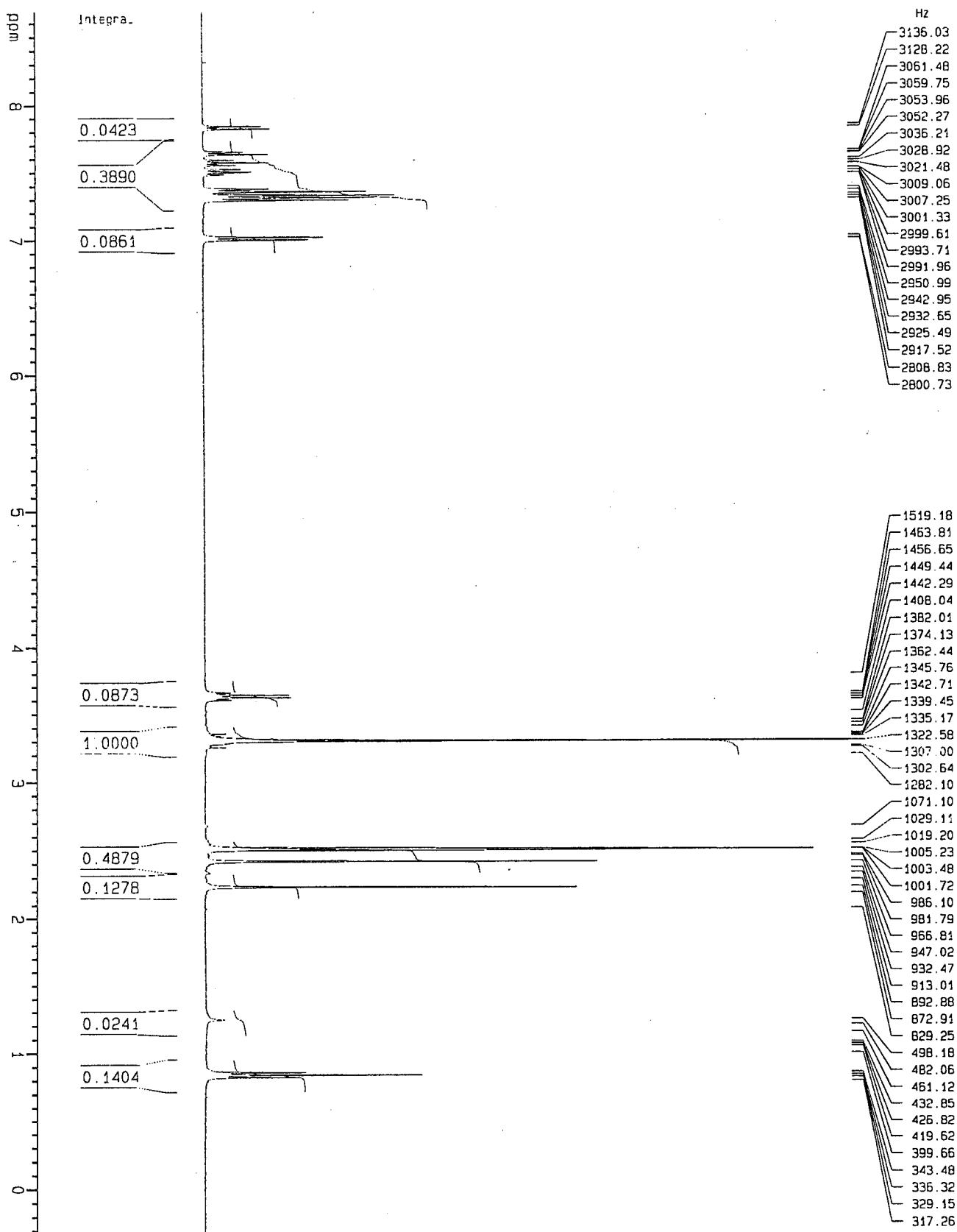
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3019 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2916-2797 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1637, 1615, 1459 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1330 : C-N gerilme bandı  
1022 : Aromatik C-Br gerilme bandı  
829 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
766 : 1,2-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

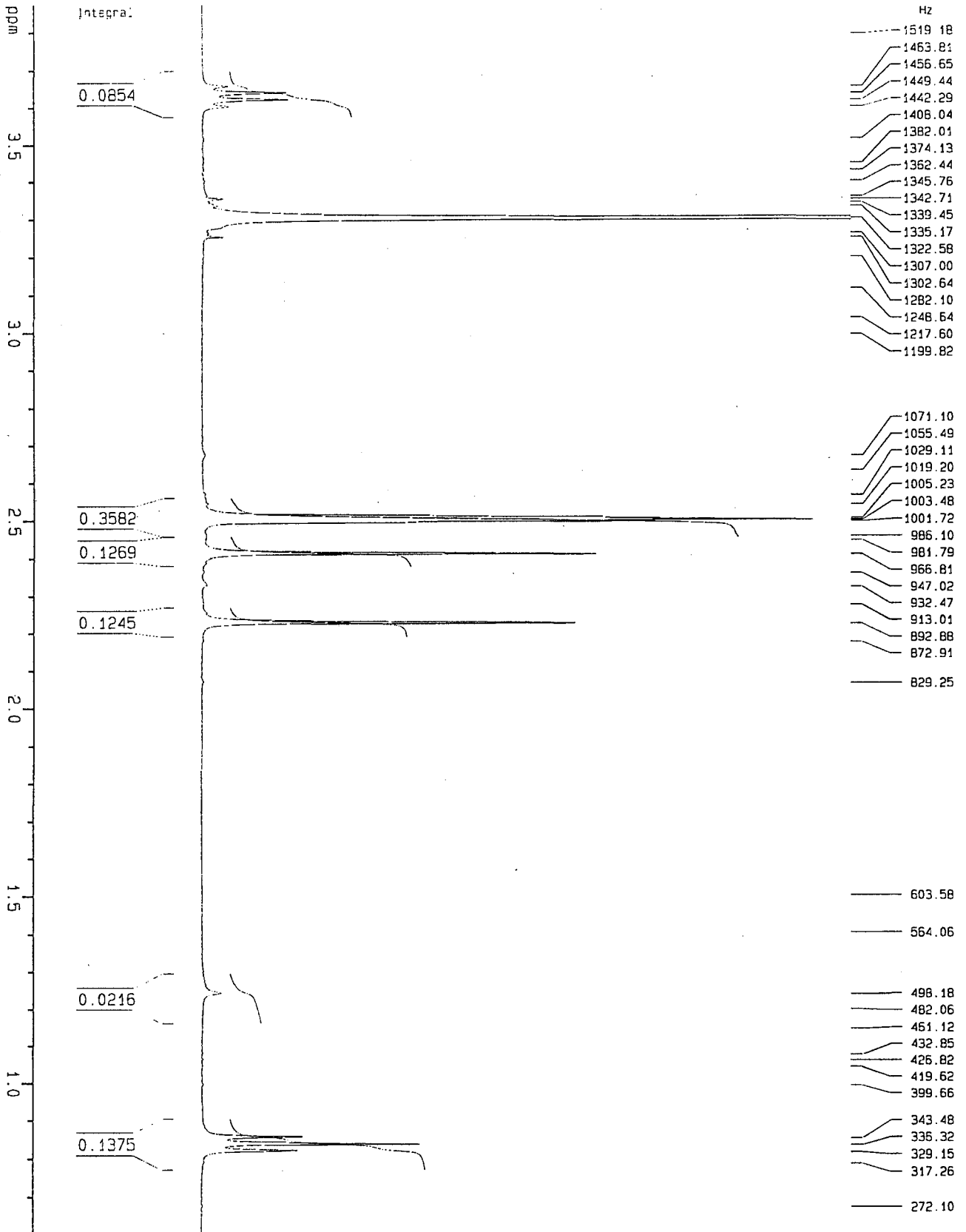
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.82-0.85 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
2.23 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s)  
2.41 : Aromatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,s)  
3.60-3.65 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
6.99-7.01 : 2. Konumdaki fenil'in o-konum protonu (1H, $d_j=8.11$  Hz)  
7.29-7.65 : Aromatik halka protonları (10H,m)  
7.81-7.83 : 2. Konumda Br'a komşu C protonu ( $\text{C}_3\text{-H}$ ) (1H, $d_j=7.814$  Hz)

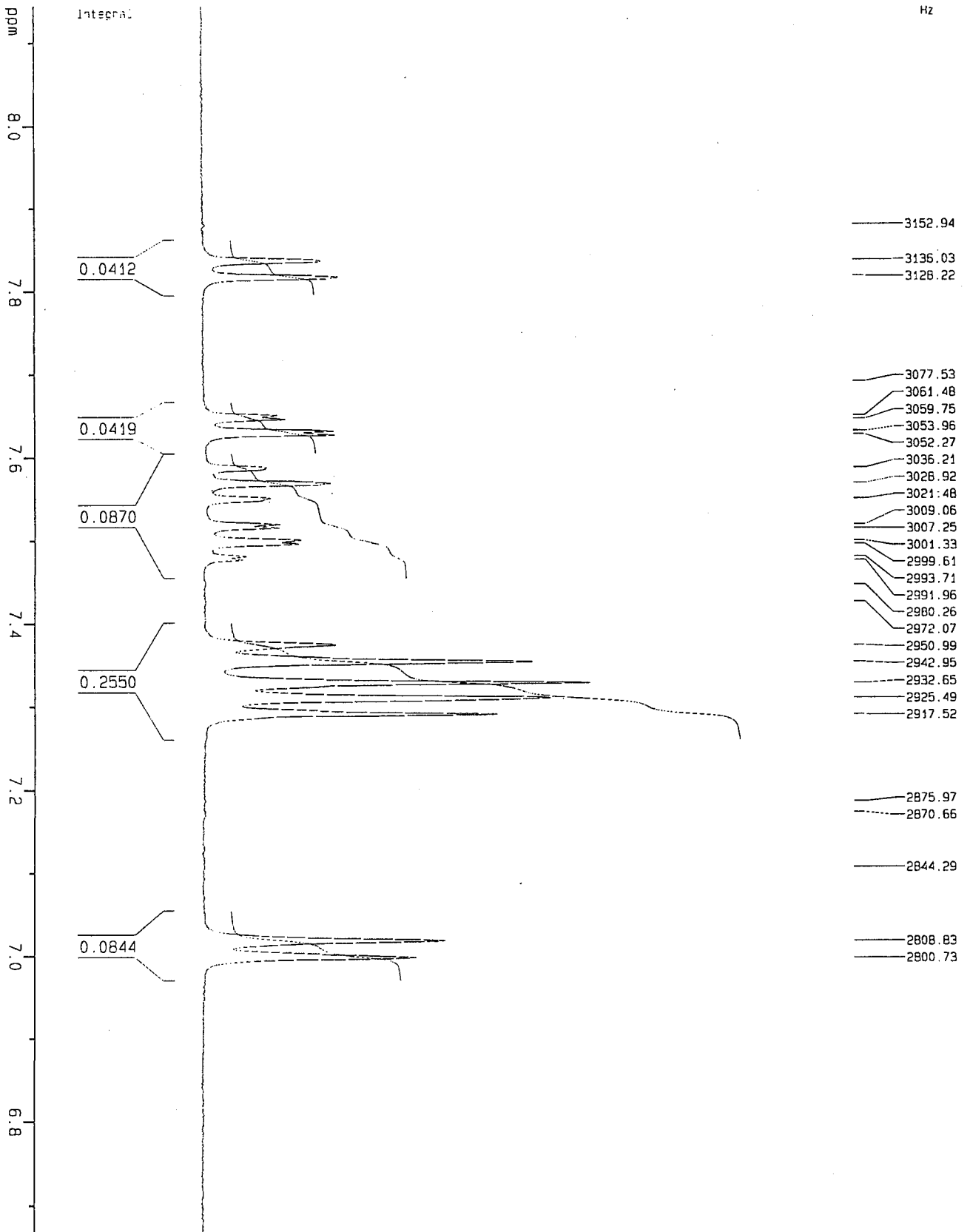
*Sekil 4.4.40.1.a.* Bileşik 40' in 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrogramu



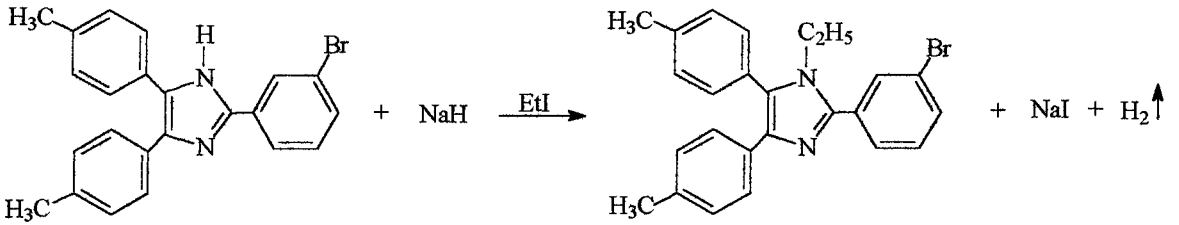
Şekil 4.4.40.1.b. Bileşik 40'ın 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 4.4.40.1.c. Bileşik 40'ın 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



4.4.41. 1-Etil-2-(m-bromofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



2-(m-Bromofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol

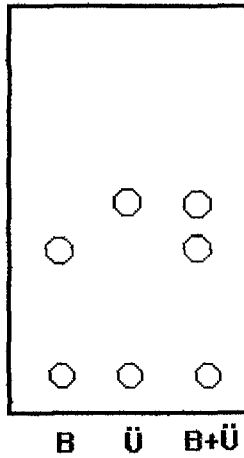
MA=402.9 g/mol

(59)

1/4 oranında:

2-(m-Bromofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	4.03 g	1.0075 g
THF		60 ml	15 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.09 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.3 ml

2-(m-Bromofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [deneysel  $ed=283-4$  °C], THF içinde çözüldü. NaH'ün fazlası eklendi. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI'ün de fazlası kondu. Soğukta 5-10 dakika karıştırdıktan sonra 3 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıtıldı. Kromatografik kontrolden sonra çözelti süzüldü ve süzüntü evapore edildi. Bakiye suyla yıkandı ve sulu iken 1 gün buzdolabında bekletildi. Daha sonra süzüldü, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

Rf=0.75

Deneysel erime derecesi : 120 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

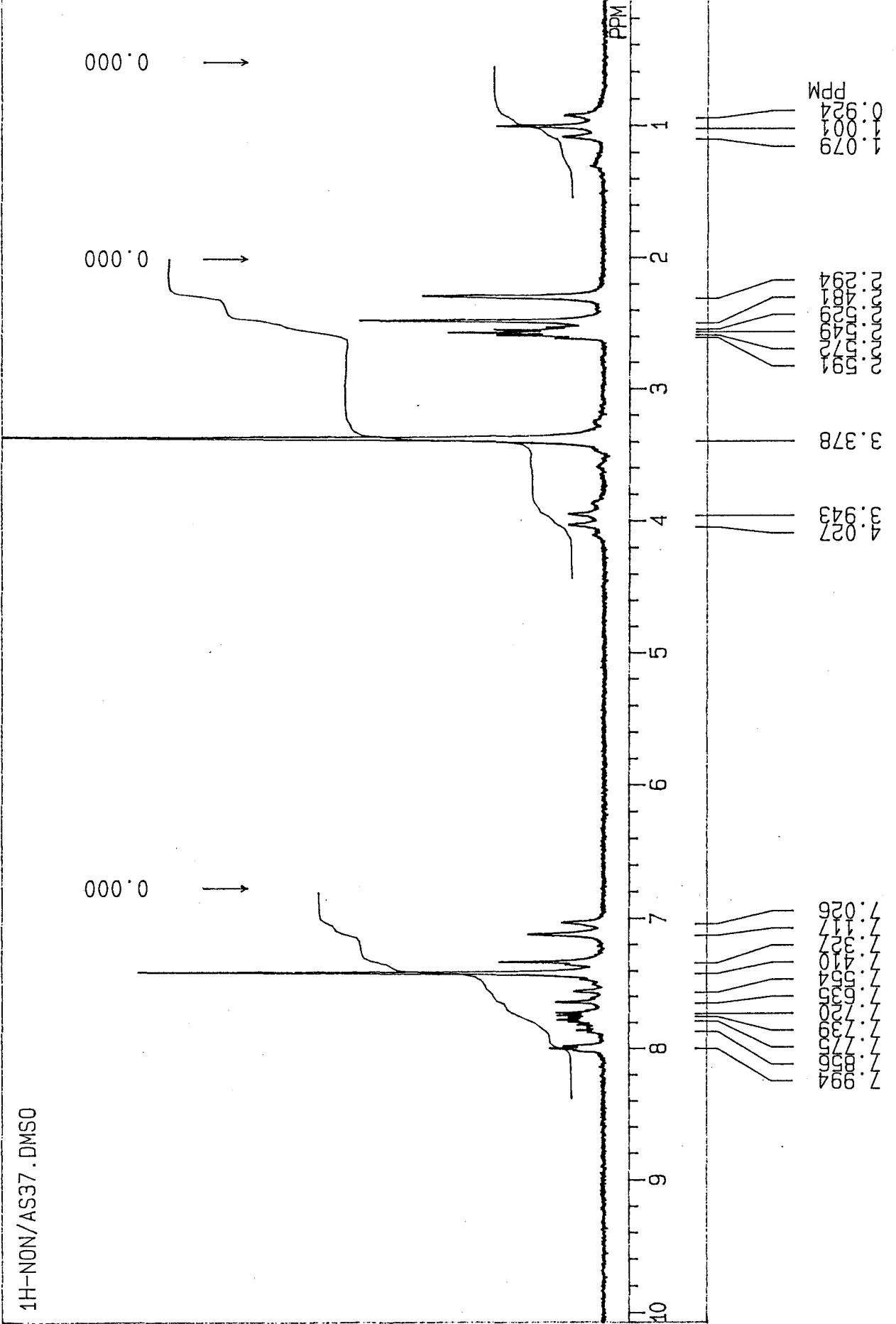
- 3100 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2914 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1636-1517 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1323 : C-N gerilme bandı  
1080 : Aromatik C-Br gerilme bandı  
945, 822, 781 : 1,3-Disübstiüte benzen varlığını gösteren bandlar  
755 : 1,4-Disübstiüte benzen varlığını gösteren band

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.92-1.07 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)  
2.29-2.48 : Aromatik  $CH_3$  protonları (3H,s) (3H,s)  
3.94-4.02 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
7.02-7.85 : Aromatik halka protonları (10H,m)  
7.99 : 2. Konumdaki fenil'de Br'un her iki yanındaki  $C_2$ ,  $C_4$  protonları (2H,m)

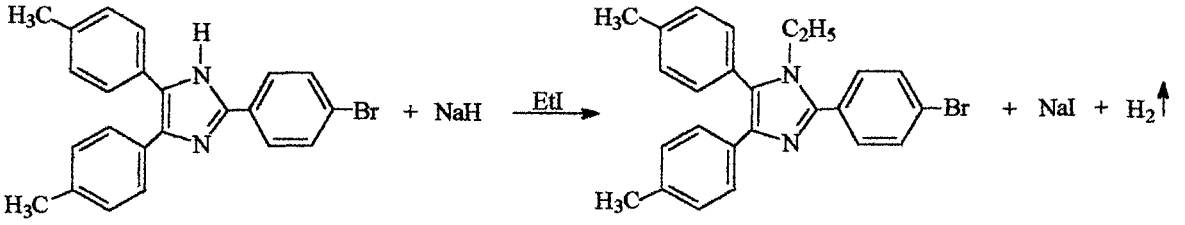


*Şekil 4.4.41.1.* Bileşik 41'in kristali



Şekil 4.4.41.2. Bileşik 41'in 90 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

4.4.42. 1-Etil-2-(p-bromofenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



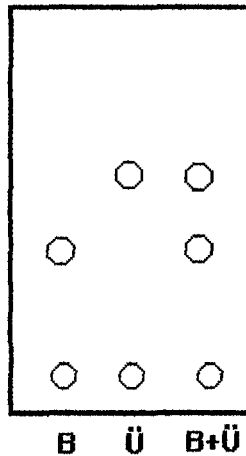
2-(p-Bromofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol

MA=402.9 g/mol

1/10 oranında:

2-(p-Bromofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	4.03 g	0.403 g
THF		60 ml	6 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.036 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.12 ml

2-(p-Bromofenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [deneysel ed=263-4 °C], THF içinde çözüldü. Berrak sarı renkli çözelti oluştu. NaH ilavesi ile H<sub>2</sub> gazı çıkışı bitiminden sonra, reaksiyon kabına EtI eklendi ve oda sıcaklığında 5-10 dakika karıştırıldı. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtılıp karıştırıldı. Balon içeriği soğuduktan sonra, kromatografi alındı ve reaksiyonun bittiğine karar verildi. Çözelti süzüldü, evapore edildi, açık sarı renkli bakiye suyla yıkandı, kurutuldu, EtOH'den kristallendirildi. Kristaller soğuk EtOH ile yıkanarak temizlendi ve kurutuldu.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.755

Deneysel erime derecesi : 167 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.



IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

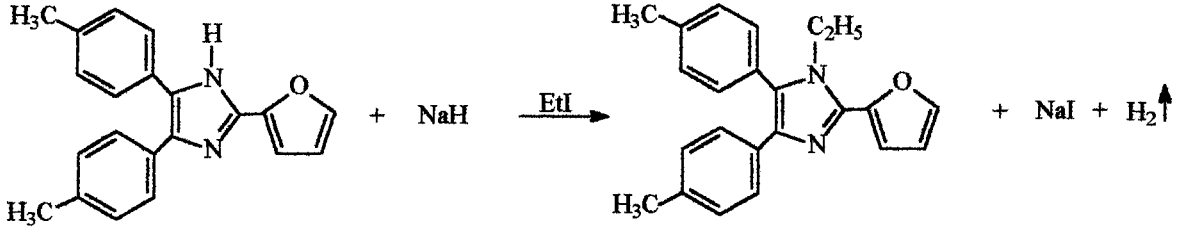
- 3085 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2965-2855 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1612-1414 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1355 : C-N gerilme bandı  
1006 : Aromatik C-Br gerilme bandı  
824 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.91-1.07 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)  
2.28-2.47 : Aromatik  $CH_3$  protonları (3H,s) (3H,s)  
3.92-4.00 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
7.01-7.40 : Aromatik halka protonları (10H,d)  
7.77 : 2. Konumda fenil halkasında Br'a komşu aromatik halka protonları (2H,s)



4.4.43. 1-Etil-2-furil-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



2-Furil-4,5-di-(p-tolil) imidazol

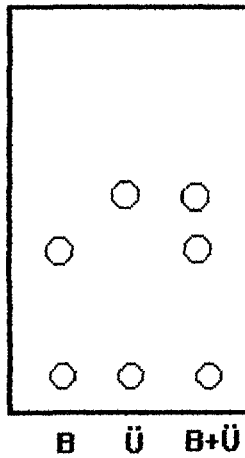
MA=314 g/mol

(156)

1/6 oranında:

2-Furil-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol	0.01 mol	3.14 g	0.5233 g
THF		60 ml	10 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.06 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.202 ml

2-Furil-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol bileşiği [deneysel ed=230-3 °C dekompoze] [ed=230-3 °C dekompoze (156)], THF içinde çözüldü. Oda sıcaklığında azar azar NaH ilave edildi ve magnetik karıştırıcı ile 5-10 dakika karıştırılarak H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandı. Ardından EtI ilave edilip 5 dakika daha karıştırıldı, sonra geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat ısıtılıp karıştırıldı. Çözelti süzüldü. Süzüntü evapore edildi ve kalıntı suyla yıkandı, 1 gün buzdolabında bekletilip süzüldü ve kurutuldu. Koyu renkli madde EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.659

Deneysel erime derecesi : 131 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

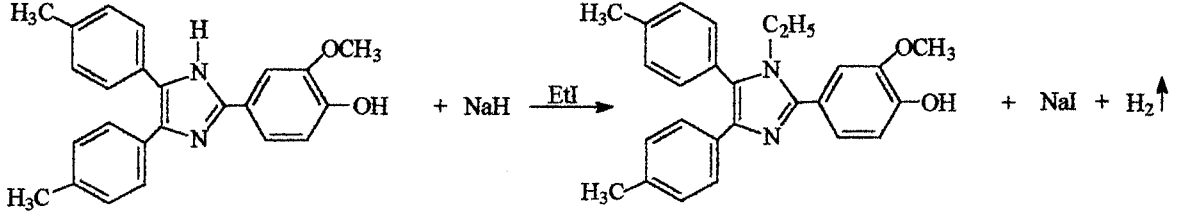
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3102 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2964 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1636-1448 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1330 : C-N gerilme bandı  
1179 : C-O gerilme bandı  
755 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\sigma$  (ppm):

1.09-1.25 : Alifatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,m)  
2.30-2.49 : Aromatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,s) (3H,s)  
4.01-4.09 : Alifatik CH<sub>2</sub> protonları (2H,q)  
6.74-7.40 : Aromatik halka protonları (10H,m)  
7.93-7.94 : 2. Konumdaki furan O'ine komşu aromatik halka protonu (1H,d,j=1.1 Hz)

4.4.44. 1-Etil-2-(p-hidroksi, m-metoksi fenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



2-(p-Hidroksi, m-metoksi fenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol

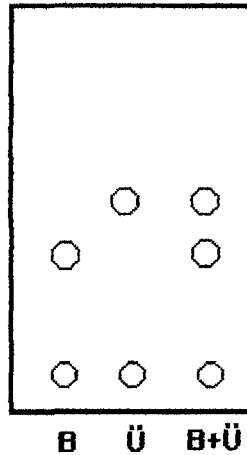
MA=370 g/mol

(156)

1/10 oranında:

2-(p-Hidroksi, m-metoksifenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	3.70 g	0.370g
THF		60 ml	6 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.036 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.121 ml

2-(p-Hidroksi, m-metoksifenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [deneysel ed=145-50 °C][ed=146-8 °C (156)], THF içinde çözününceye kadar karıştırıldı. Çözelti berrak sarı-kahverengi oldu. Azar azar NaH ilave edilerek, 10-15 dakika oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı ile karıştırarak H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandı. EtI eklendi ve geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat ısıtılıp karıştırıldı ve reaksiyona kromatografik olarak son verildi. Balon içeriği süzüldü, evapore edilerek yoğunlaştırıldı. Yağimsı turuncu-kahve renkli kalıntı suyla karıştırıldı, 24 saat buzdolabında bekletildikten sonra süzüldü. Turuncu renkli madde, yıkama suyu berrak olana dek yıkandı, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi. Amorf, kirli beyaz renkli kristaller elde edildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.4

Deneysel erime derecesi : 251 °C dekompoze  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

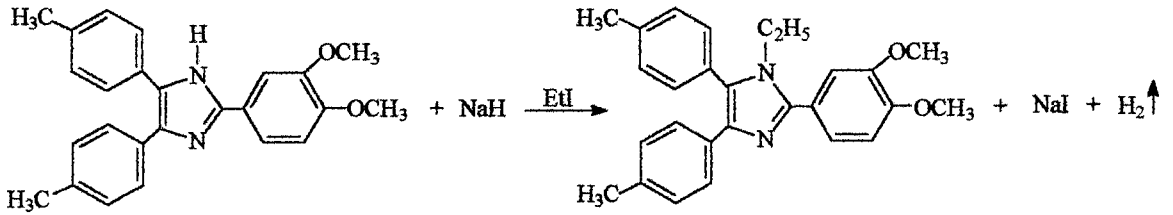
IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

3405 : O-H gerilme bandı  
3018 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2739 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1613-1421 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1301 : C-N gerilme bandı  
1267 : C-O-C gerilme bandı  
890, 833 : 1,2,4-Trisübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
786 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.90 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)  
2.20-2.39 : Aromatik  $CH_3$  protonları (3H,s) (3H,s)  
3.51 : Aromatik  $OCH_3$  protonları (3H,s)  
3.82 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
6.93-7.31 : Aromatik halka protonları (11H,m)  
9.30 : Aromatik -OH protonu (1H,s)

4.4.45. 1-Etil-2-(m,p-dimetoksifenil)-4,5-di-(p-tolil)-1H-imidazol



2-(m,p-Dimetoksi fenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol

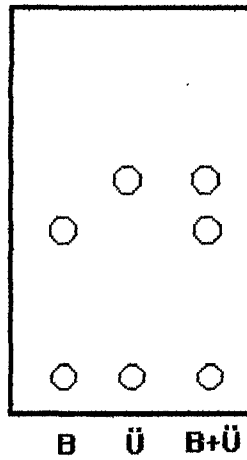
MA=384 g/mol

(156)

1/8 oranında:

2-(m,p-Dimetoksifenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol	0.01 mol	3.84 g	0.48g
THF		60 ml	7.5 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.045 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.15 ml

2-(m,p-Dimetoksifenil)-4,5-di-(p-tolil) imidazol bileşiği [deneysel ed=125 °C] [ed=125 °C (156)], THF içinde çözüldü. Azar azar NaH ilave edildi ve 5-10 dakika oda sıcaklığında magnetik karıştırıcıda karıştırarak H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandı. EtI eklendi ve geri çeviren soğutucu altında karıştırarak 2-3 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda alınan kromatografiye göre madde süzüldü. Süzüntü evapore edilerek kurutuldu, bakiye suyla yıkandı, kurutuldu, EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

Rf=0.647

Deneysel erime derecesi : 123 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

- 3056 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2914 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1612-1424 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1330 : C-N gerilme bandı  
1266, 1246 : C-O-C gerilme bandları  
875, 817 : 1,2,4-Trisübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
761 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

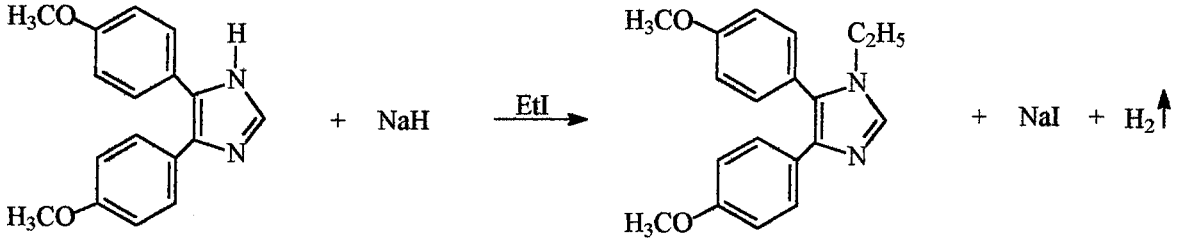
- 0.92-1.08 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)  
2.30-2.49 : Aromatik  $CH_3$  protonları (3H,s)(3H,s)  
3.61 : Aromatik  $OCH_3$  protonları (6H,s)  
3.91-4.01 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
7.02-7.41 : Aromatik halka protonları (11H,m)



*Şekil 4.4.45.1.* Bileşik 45'in kristali



#### 4.4.46. 1-Etil-4,5-dianisil-1H-imidazol (**1**)



4,5-Dianisil imidazol

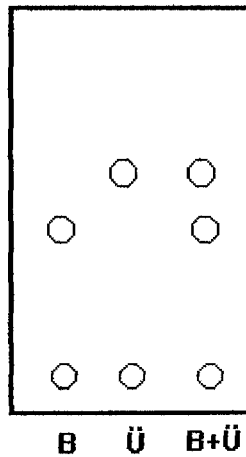
MA=280 g/mol

(**1**, **25**, **144**, **221**, **230**, **306**)

1/6 oranında:

4,5-Dianisil imidazol	0.01 mol	2.8 g	0.466 g
THF		60 ml	10 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.06 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.2 ml

4,5-Dianisil imidazol bileşiği [ed=183-4 °C (**230**), 183 °C (**306**), 184-5 °C (**25**), 184 °C (**221**)][deneysel ed=181-3 °C]; THF içinde çözüldü, berrak beyaz çözelti elde edildi. NaH konduğu zaman gri bulanık çözelti oldu, H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI eklendi ve oda sıcaklığında 5-10 dakika karıştırıldı. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat ısıtılıp karıştırmaya devam edildi. Kromatografi sonucuna göre reaksiyon sona erdirildi. Çözelti süzüldü ve süzüntü evapore edilerek THF'den kurtarıldı. Bakiye suyla yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. Elde edilen ürün EtOH'den kristallendirilerek temizlendi. Çok parlak, renksiz, iri prizmatik kristaller elde edildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.665

Deneysel erime derecesi : 81-3 °C

Literatür erime derecesi : 80-2 (*1*)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

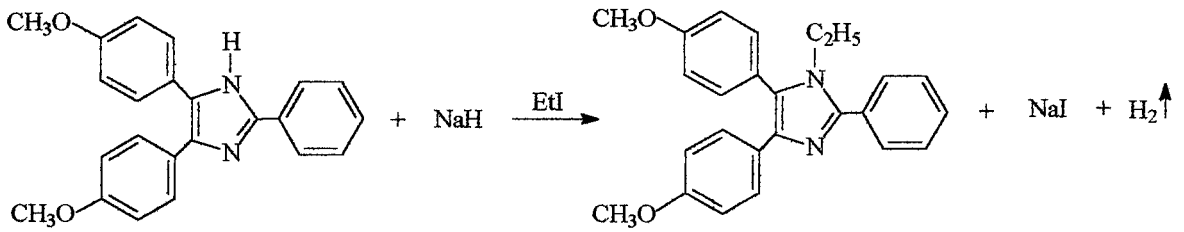
- 3133 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2999-2832 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1605-1439 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1346 : C-N gerilme bandı  
1290, 1247, 1171 : C-O-C gerilme bandları  
769 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

- 0.91-1.07 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.91 : Aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (6H,s)  
4.00 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q) ( $\text{OCH}_3$  protonları ile beraber)  
7.11-7.68 : Aromatik halka protonları (8H,m)  
7.78 : İmidazol'ün 2. konumundaki  $\text{C}_2$  protonu (1H,s)



4.4.47. 1-Etil-2-fenil-4,5-dianisil-1H-imidazol



2-Fenil-4,5-dianisil imidazol

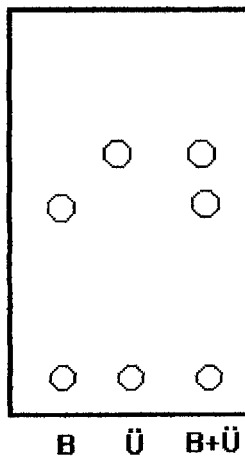
MA=356 g/mol

(34, 54, 59, 194, 199, 232)

2/3 oranında:

2-Fenil-4,5-dianisil imidazol	0.01 mol	3.56 g	2.373 g
THF		60 ml	40 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.24 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.808 ml

2-Fenil-4,5-dianisil imidazol bileşiği [ed=99 °C (232), 197 °C (34), 198-9 °C (136)][deneysel ed=117-119 °C], THF içinde çözüldü. NaH azar azar ilave edildi, renk pembeye dönünce H<sub>2</sub> gazı çıkışı sona erdi. EtI konarak 2-3 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırarak ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre, madde süzüldü. Süzüntü evapore edilerek çözücüsünden kurtarıldı, kalıntı su ile karıştırılarak yıkandı ve süzgeç kağıdından süzüldü. Kuruduktan sonra EtOH'den kristallendirildi. Ürün, beyaz iğnemsiz uzun kristaller halinde elde edildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.635

Deneysel erime derecesi : 197 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $v_{maks}$  (cm<sup>-1</sup>):

3020-3000 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2950-2900 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1620-1440 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1295 : C-N gerilme bandı  
1240, 1175 : C-O gerilme bandları  
840 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band  
770, 750 : Monosübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

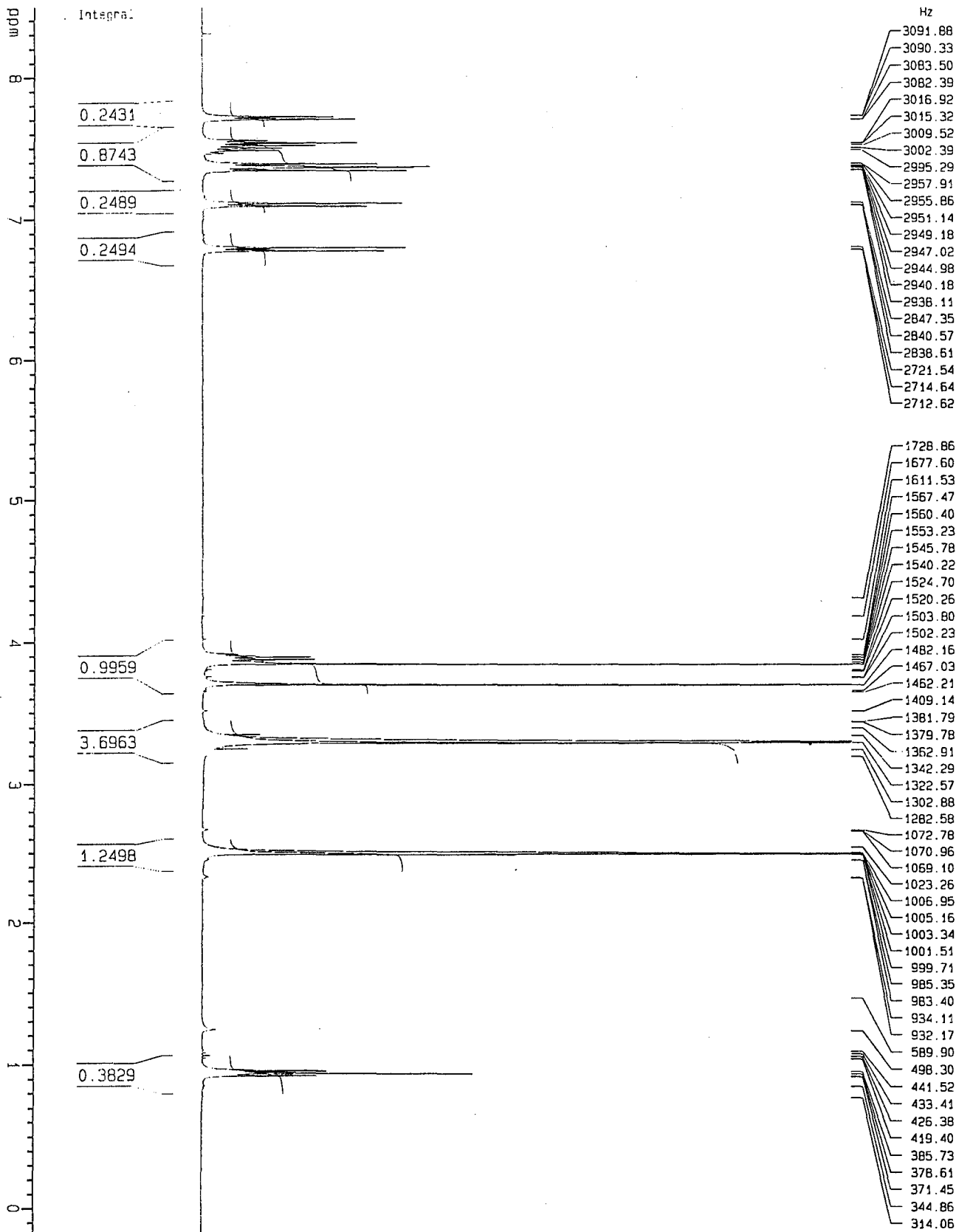
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\sigma$  (ppm):

0.92-0.96 : Alifatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,t)  
3.70 : Aromatik OCH<sub>3</sub> protonları (3H,s)  
3.84 : Aromatik OCH<sub>3</sub> protonları (3H,s)  
3.86-3.91 : Alifatik CH<sub>2</sub> protonları (2H,q)  
6.77-6.80 : Aromatik halka protonları (2H,d,j=14.633 Hz)  
7.08-7.12 : Aromatik halka protonları (2H,d,j=14.291 Hz)  
7.29-7.39 : Aromatik halka protonları (4H,m)  
7.46-7.56 : Aromatik halka protonları (3H,m)  
7.70-7.72 : Aromatik halka protonları (2H,d,j=9.485 Hz)

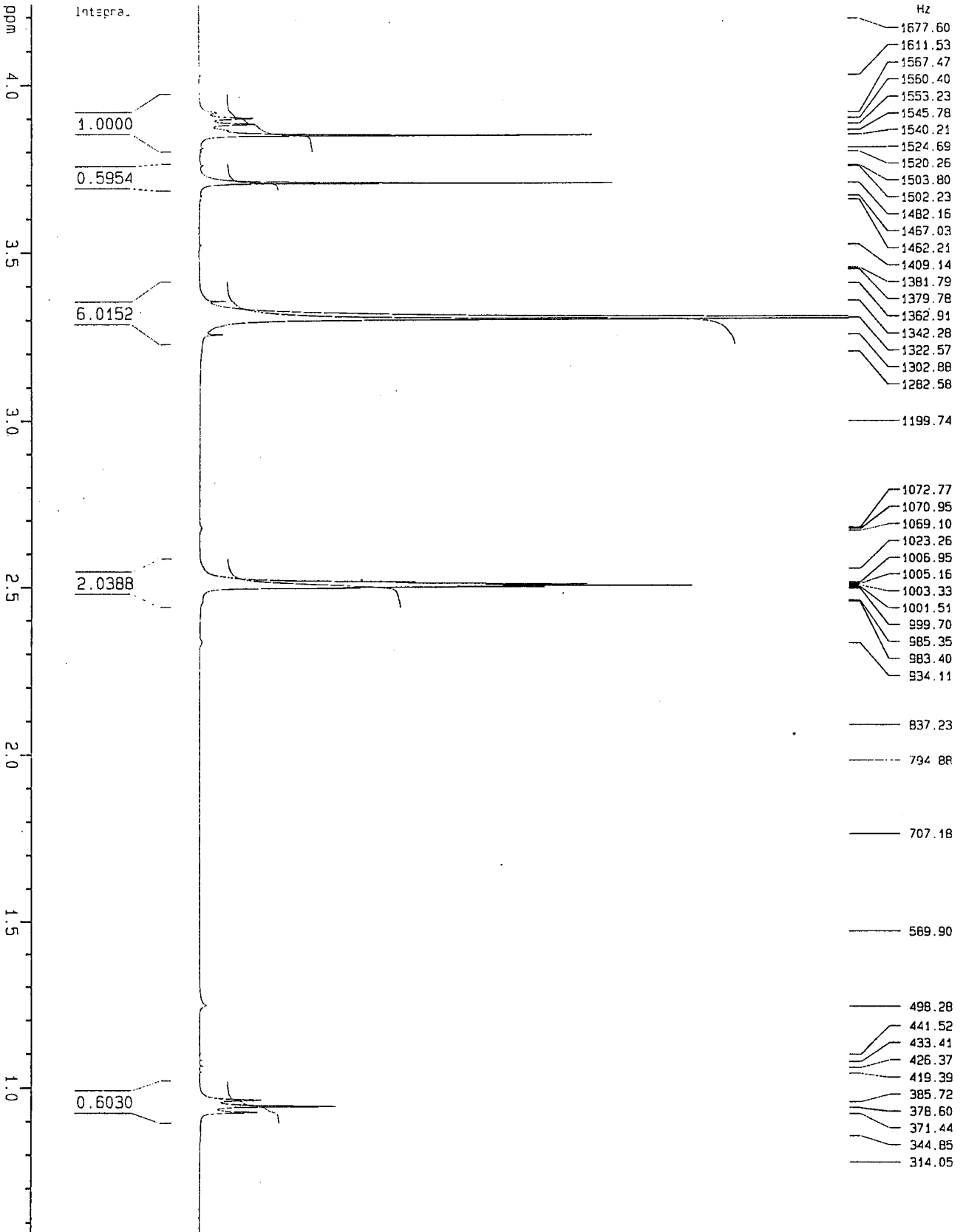


*Şekil 4.4.47.1.* Bileşik 47'nin kristali

*Şekil 4.4.47.2.a* Bileşik 47'nin 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

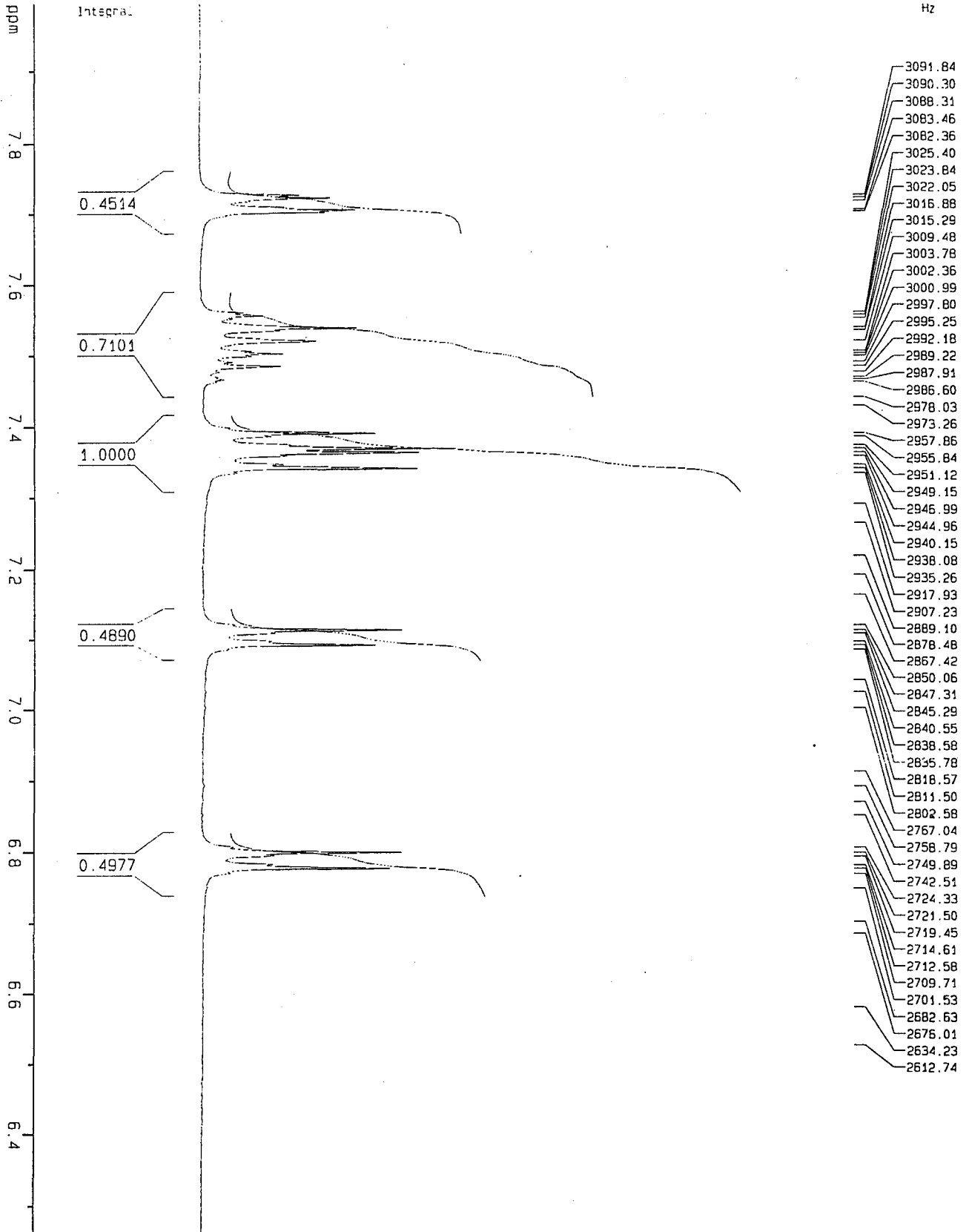


*Şekil 4.4.47.2.b.* Bileşik 47'nin 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

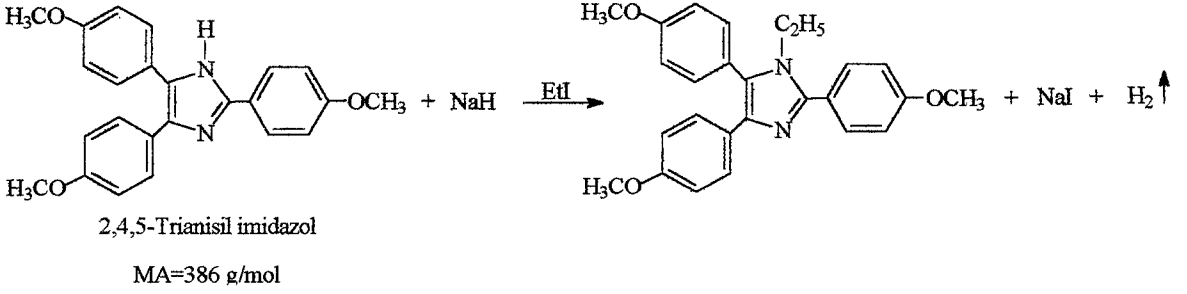




Bileşik 47'nin 250 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu Şekil 4.47.2.c



#### 4.4.48. 1-Etil-2,4,5-trianisil-1H-imidazol

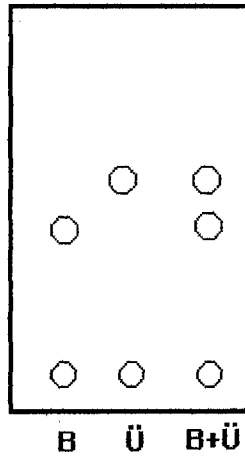


(16, 34, 59, 194, 199, 232, 311, 312)

1/4 oranında:

2,4,5-Trianisil imidazol	0.01 mol	3.86 g	0.965 g
THF		60 ml	15 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.09 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.3 ml

2,4,5-Trianisil imidazol bileşiği [ed=127 °C (16), 82 °C (311, 312), 98 °C (232), 88 °C (34)] [deneysel ed=99-100 °C], THF içinde çözüldü. Açık turuncu renkli çözelti elde edildi. Bu çözeltiliye oda sıcaklığında azar azar NaH ve ardından EtI eklendi. Geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat ısıtılıp karıştırıldı. Bu işlem sonunda yapılan kromatografik kontrolde, tek leke gözlemlendi ve balon içeriği süzüldü, süzüntü evapore edilerek kurutuldu. Kalıntı suyla yıkandı, süzüldü ve kurutuldu, EtOH'den kristallendirildi. Sarı, prizmatik iri kristaller elde edildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.569

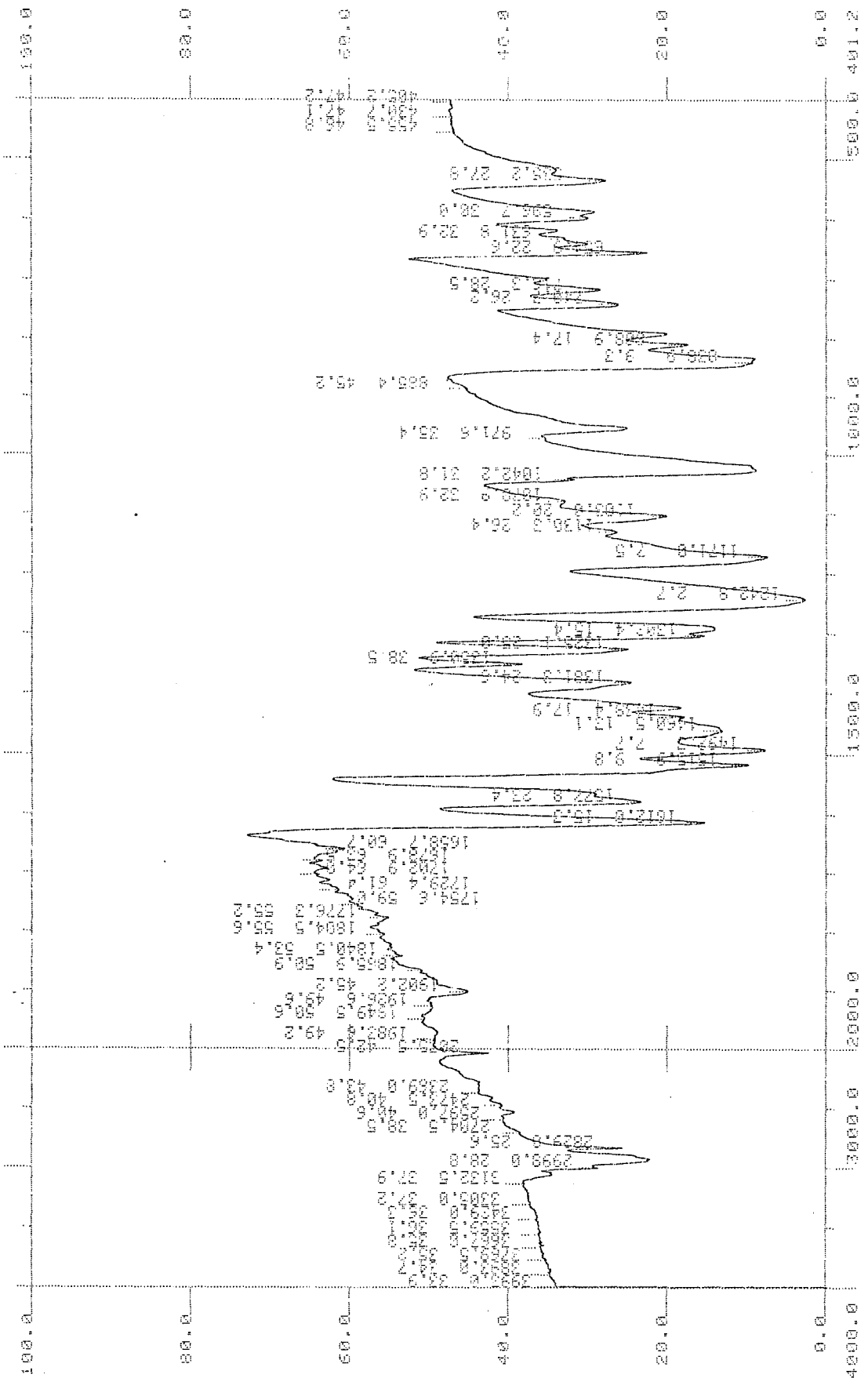
Deneysel erime derecesi : 148 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

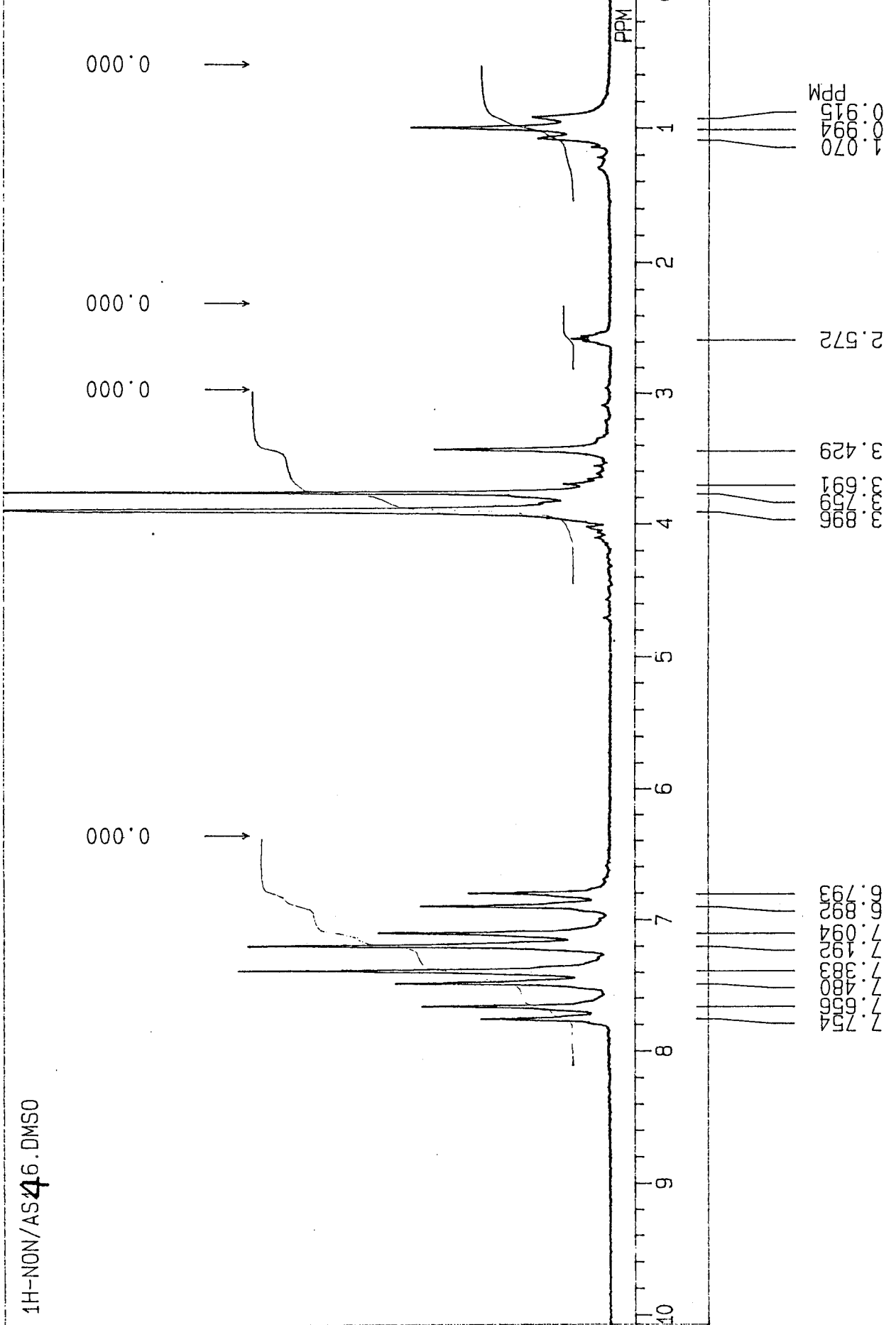
3132-2998 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2829 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1612-1438 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1302 : C-N gerilme bandı  
1242, 1171, 1030 : C-O-C gerilme bandları  
838 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.91-1.07 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.69-3.75 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
3.89 : Aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (9H,s)  
6.79-7.75 : Aromatik halka protonları (12H,m)  
7.65-7.75 : 2. Konumdaki fenil'in  $\text{C}_3, \text{C}_5$  protonları (2H,d,j=8.79 Hz)  
7.38-7.48 : 4 ve 5. Konumlardaki fenil'lerin  $\text{C}_3, \text{C}_5$  protonları (4H,d,j=8.68 Hz)  
7.09-7.19 : 4 ve 5. Konumlardaki fenil'lerin  $\text{C}_2, \text{C}_6$  protonları (4H,d,j=8.79 Hz)  
6.79-6.89 : 2. Konumdaki fenil'in  $\text{C}_2, \text{C}_6$  protonları (2H,d,j=8.9 Hz)

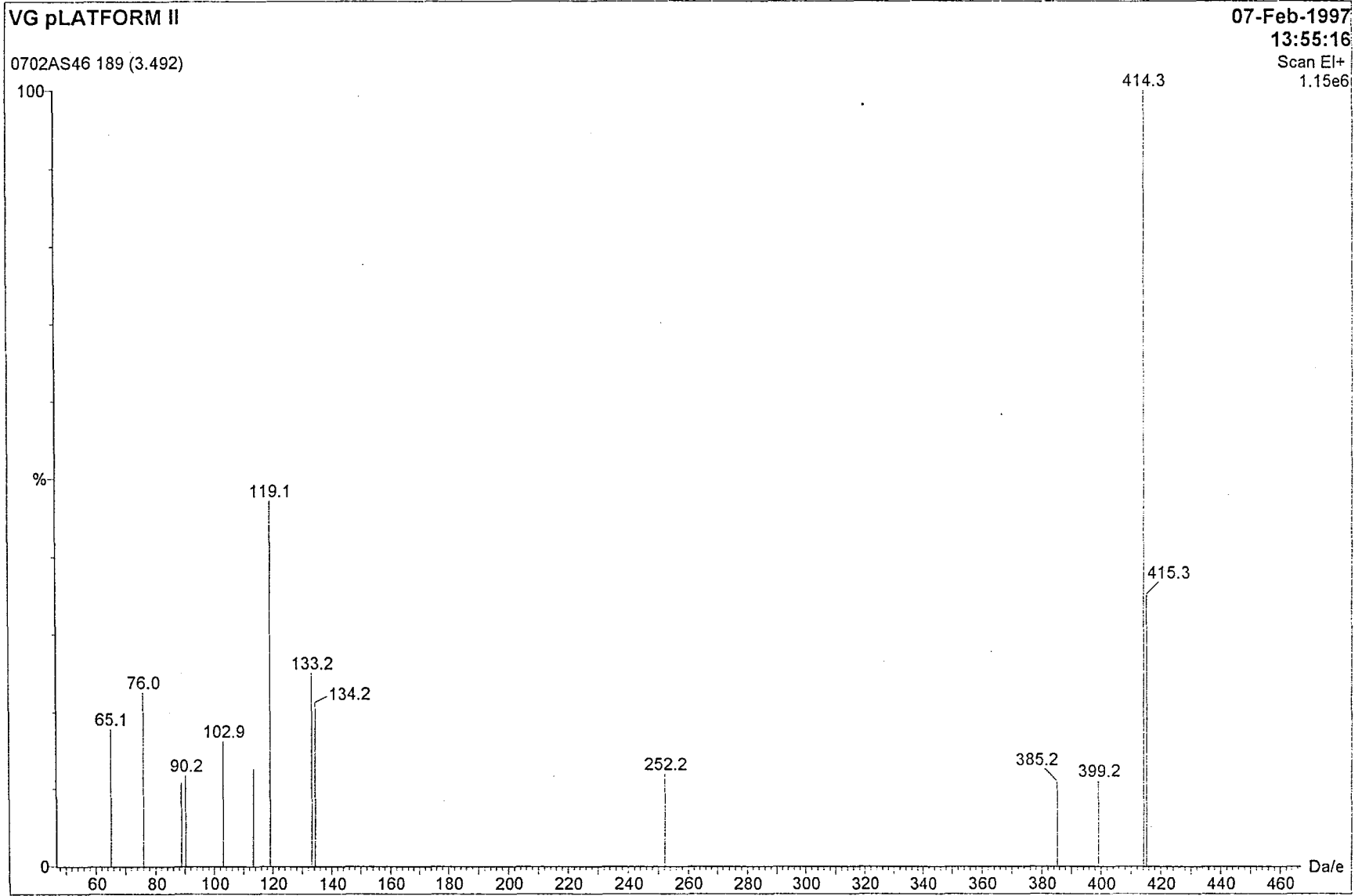


Şekil 4.4.48.1. Bileşik 48'in IR Spektrumu

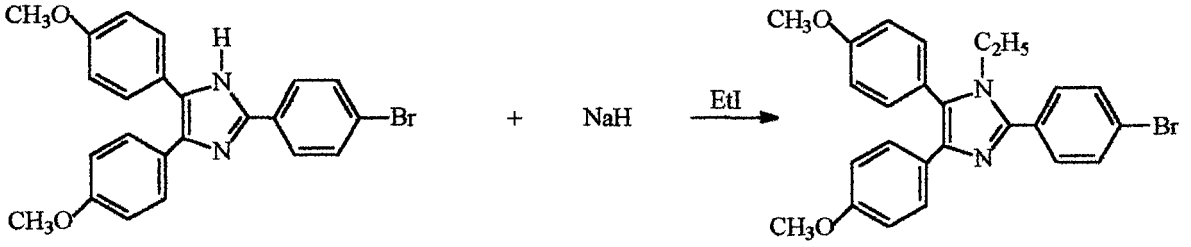


Şekil 4.4.48.2. Bileşik 48'in 90 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Şekil 4.4.48.3. Bileşik 48 ait MASS Spektrogramu



4.4.49. 1-Etil-2-(p-bromofenil)-4,5-dianisil-1H-imidazol



2-(p-Bromofenil)-4,5-dianisil imidazol

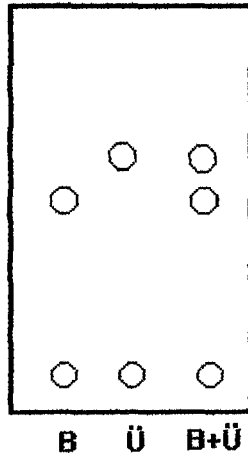
MA=435 g/mol

(194)

1/4 oranında:

2-(p-Bromofenil)-4,5-dianisil imidazol	0.01 mol	0.36 g	1.0875 g
THF		60 ml	15 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.09 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.3 ml

2-(p-Bromofenil)-4,5-dianisil imidazol bileşiği [deneysel ed=102 °C], THF içinde berrak sarı oluncaya kadar karıştırıldı. NaH eklenerek oda sıcaklığında karıştırmaya devam edildi. Bu arada H<sub>2</sub> gazı çıkışı gözlemlendi. EtI eklenerek oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra reaksiyona 2 saat süre ile ısıtılıp karıştırılarak devam edildi. Kromatografi sonucundan, reaksiyonun bittiğine karar verildi. Oda sıcaklığına kadar soğutulan çözelti süzüldü, süzüntü evapore edildi. Kalıntı su ile yıkandı, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.687

Deneysel erime derecesi : 171 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

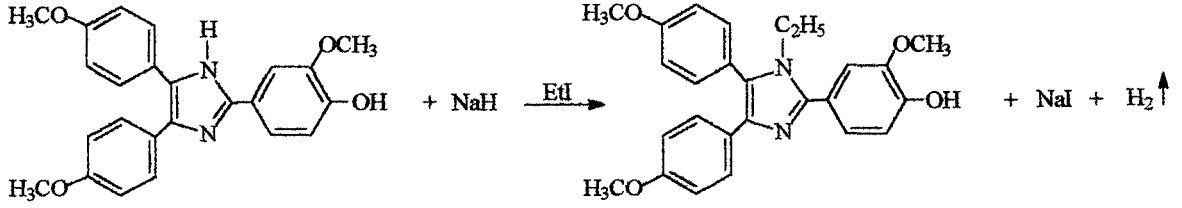
3100-3000 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2990-2900 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1615-1420 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1322 : C-N gerilme bandı  
1250, 1170, 1020 : C-O-C gerilme bandları  
1070 : Aromatik C-Br gerilme bandı  
825 : 1,4-Disüstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.85-1.01 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.68 : Aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (3H,s)  
3.82 : Aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (3H,s)  
4.27-4.38 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
6.71-7.40 : Aromatik halka protonları (10H,m)  
7.68 : 2. Konumdaki fenil'de Br'a komşu  $\text{C}_3, \text{C}_5$  protonları (2H,s)



**4.4.50. 1-Etil-2-(p-hidroksi, m-metoksifenil)-4,5-dianisil-1H-imidazol**



2-(p-Hidroksi, m-metoksifenil)-4,5-dianisil imidazol

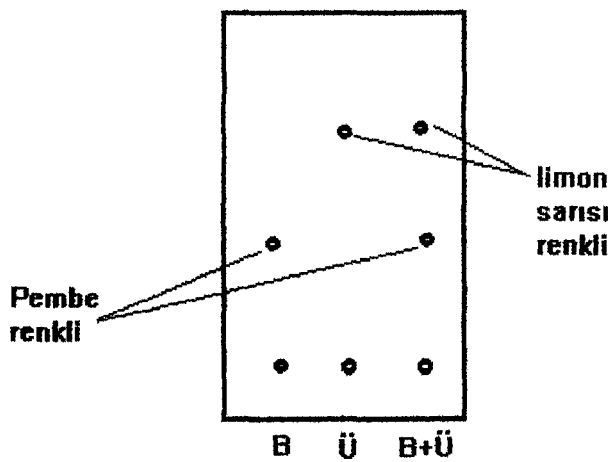
MA=402 g/mol

**(156)**

1/4 oranında:

2-(p-Hidroksi, m-metoksifenil)-4,5-dianisil imidazol	0.01 mol	4.02 g	1.005 g
THF		60 ml	15 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.09 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.303 ml

Koyu pembe renkte, parlak, ağır toz halindeki 2-(p-hidroksi, m-metoksifenil)-4,5-dianisil imidazol bileşiği [ed=139-42 °C **(156)**][deneysel ed=139-42 °C], THF içinde çözüldü, azar azar NaH eklendi. Oda sıcaklığında karıştırarak H<sub>2</sub> gazı çıkışı sağlandı ve EtI ilave edilerek 5-10 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyona geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat ısıtılıp karıştırılarak devam edildi, bu süre sonunda karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu, kromatografi alındı. Kromatografi sonucuna göre çözelti süzülde. Koyu sarı renkli süzüntü evapore edildi, kalıntı suyla yıkandı, kurutuldu ve EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.765

Deneyisel erime derecesi : 150 °C  
Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

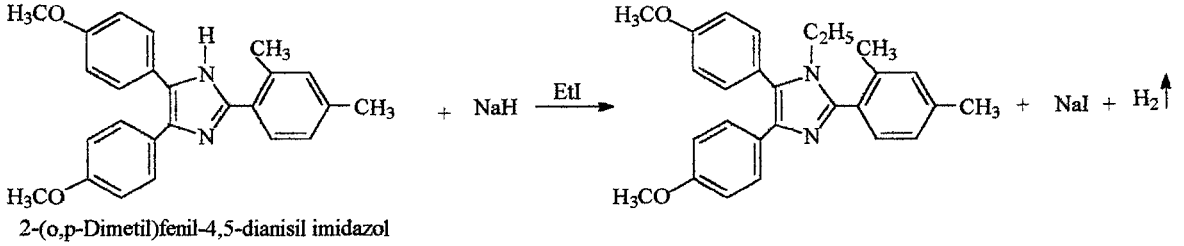
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3453 : O-H gerilme bandı  
3124 : Aromatik C-H gerilme bandı  
2917 : Alifatik C-H gerilme bandı  
1609-1425 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1320 : C-N gerilme bandı  
1245, 1142, 1027 : C-O-C gerilme bandları  
872, 833 : 1,2,4-Trisübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar  
772 : 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.94-1.09 : Alifatik  $\text{CH}_3$  protonları (3H,t)  
3.77 : İmidazol'ün 2. konumundaki aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (3H,s)  
3.91 : İmidazol'ün 4 ve 5. konumlarındaki aromatik  $\text{OCH}_3$  protonları (6H,s)  
4.04-4.20 : Alifatik  $\text{CH}_2$  protonları (2H,q)  
6.80-7.48 : Aromatik halka protonları (11H,m)  
9.20 : O-H protonu (1H,s)

#### 4.4.51. 1-Etil-2-(o,p-dimetilfenil)-4,5-dianisil-1H-imidazol



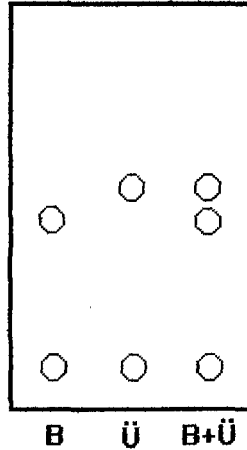
MA=384 g/mol

(156, 194)

1/4 oranında:

2-(o,p-Dimetilfenil)-4,5-dianisil imidazol	0.01 mol	3.84 g	0.96 g
THF		60 ml	15 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g	0.09 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml	0.303 ml

2-(o,p-Dimetilfenil)-4,5-dianisil imidazol bileşiği [ed=177-9 °C (156)][deneysel ed=177-9 °C], THF içinde çözüldü. Hesaplı miktar NaH eklendi, bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı, karışıma EtI eklenip 5-10 dakika süre ile karıştırmaya devam edildi. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat karıştırarak ısıtılan karışım, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve kromatografi alındı. Kromatografi sonucuna göre çözelti süzüldü, evapor edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu, EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

Rf=0.729

Deneyisel erime derecesi :58 °C

Literatür erime derecesi :Bileşik literatüre kayıtlı değil.

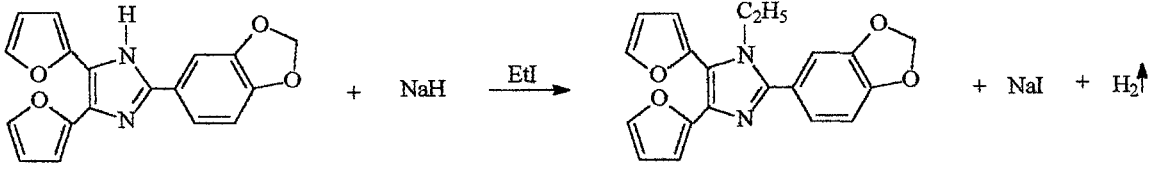
IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

3098-3025	: Aromatik C-H gerilme bandları
2983-2880	: Alifatik C-H gerilme bandları
1590-1450	: C=N ve C=C gerilme bandları
1347	: C-N gerilme bandı
1263, 1185, 1076	: C-O-C gerilme bandları
885, 772	: 1,2,4-Trisübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar
780	: 1,4-Disübstitüe benzen varlığını gösteren band

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.92-0.99	: Alifatik $CH_3$ protonları (3H,t)
2.67	: Aromatik $CH_3$ protonları (6H,s)
3.84	: Aromatik $OCH_3$ protonları (6H,s)
4.17	: Alifatik $CH_2$ protonları (2H,q)
6.90-7.35	: Aromatik halka protonları (11H,m)

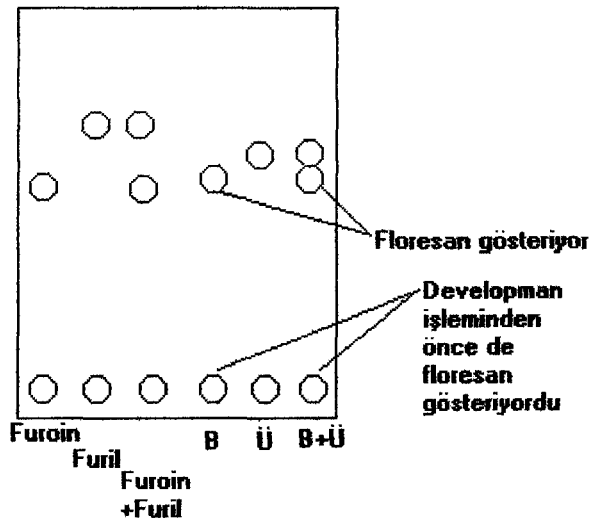
4.4.52. 1-Etil-2-(3,4-metilendioksi)fenil-4,5-difuril-1H-imidazol



2-(3,4-Metilendioksi)fenil-4,5-difuril imidazol  
MA=320 g/mol

2-(3,4-Metilendioksi)fenil-4,5-difuril imidazol	0.01 mol	3.2 g
THF		60 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

Sarı kristal haldeki 2-(3,4-metilendioksi)fenil-4,5-difuril imidazol bileşiği [deneysel  $t_d=203-4$  °C]; THF içinde çözüldü. NaH ilave edildi ve H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI eklendi, oda sıcaklığında bir süre karıştırıldı. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 2 saat süre ile ısıtılıp karıştırılmaya devam edildi. Yapılan kromatografik kontrolle işleme son verildi. THF evapore edildi, sarı-yağimsı bakiye su ile yıkandı, kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.637

Deneysel erime derecesi	: 75 °C
Literatür erime derecesi	: Bileşik literatüre kayıtlı değil.
Deneysel kaynama noktası	: 132 °C
Literatür kaynama noktası	: Bileşik literatüre kayıtlı değil.

Furil için deneysel erime derecesi : 166 °C  
Furoin için deneysel erime derecesi : 125-7 °C (amorf)  
Furoin için literatür erime derecesi : 134-5 °C

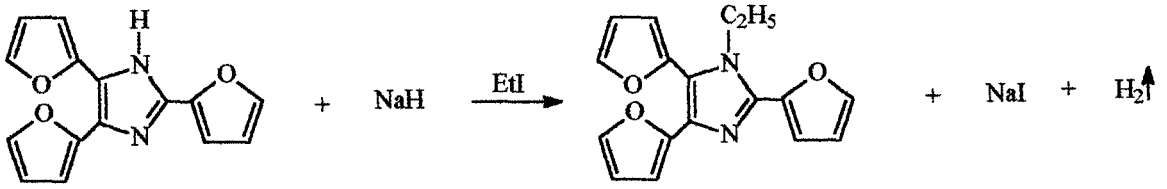
IR (KBr) $v_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ):

3107-3022 : Aromatik C-H gerilme bandları  
2991-2903 : Alifatik C-H gerilme bandları  
1580-1437 : C=N ve C=C gerilme bandları  
1345 : C-N gerilme bandı  
1280, 1135 : C-O-C gerilme bandları  
900, 790 : 1,2,4-Trisübstitüe benzen varlığını gösteren bandlar

$^1H$ -NMR (90 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm):

0.91-1.02 : Alifatik  $CH_3$  protonları (3H,t)  
3.81-3.95 : Alifatik  $CH_2$  protonları (2H,q)  
6.12 : Metilendioksi grubuna ait alifatik  $CH_2$  protonları (2H,s)  
6.51 : Furan halkalarındaki  $C_4$  protonları (2H, d,  $j_{3,4}=3.5$  Hz,  $j_{4,5}=2$  Hz)  
6.7-7.1 : Aromatik halka protonları (3H,m)  
7.19 : Furan halkalarındaki  $C_3$  protonları (2H, d,  $j_{3,4}=3.5$  Hz,  $j_{3,5}=1$  Hz)  
7.64 : Furan halkalarındaki O'e komşu  $C_5$  protonları (2H, d,  $j_{3,5}=1$  Hz,  $j_{4,5}=2$  Hz)

#### 4.4.53. 1-Etil-2,4,5-trifuril-1H-imidazol



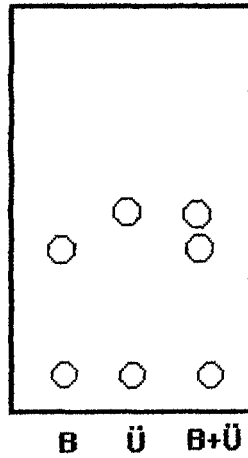
2,4,5-Trifuril imidazol

MA=266 g/mol

(11, 229, 233, 236)

2,4,5-Trifuril imidazol	0.01 mol	2.66 g
THF		40 ml
NaH	0.015 mol	0.36 g
EtI (d=1.93 g/ml)	0.015 mol	1.212 ml

2,4,5-Trifuril imidazol bileşiği [ed=202 °C (11), 202-203 °C (229), 199-200 °C (233)] [deneysel ed=199-201 °C]; THF içinde çözüldü. NaH ilave edildi, H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra EtI eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılıp karıştırıldı. Bu süre sonunda THF evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu. EtOH'den kristallendirildi.



Kromatografi solvanı: (CHCl<sub>3</sub>:MeOH)(98:2)

R<sub>f</sub>=0.730

Deneysel erime derecesi : 76-7 °C

Literatür erime derecesi : Bileşik literatüre kayıtlı değil.

Deneysel kaynama noktası : 142 °C

Literatür kaynama noktası : Bileşik literatüre kayıtlı değil

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3115-3050 : Aromatik C-H gerilme bandları

2997-2892 : Alifatik C-H gerilme bandları

1572-1480 : C=N ve C=C gerilme bandları

1334 : C-N gerilme bandı

1230, 1181, 1073 : C-O-C gerilme bandları

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\sigma$  (ppm):

1.11-0.97 : Alifatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,t)

3.92-4.01 : Alifatik CH<sub>2</sub> protonları (2H,q)

6.62 : Furan halkarındaki C<sub>4</sub> protonları (3H, d, j<sub>3,4</sub>=3.5 Hz, j<sub>4,5</sub>=2 Hz)

7.21 : Furan halkarındaki C<sub>3</sub> protonları (3H, d, j<sub>3,4</sub>=3.5 Hz, j<sub>3,5</sub>=1 Hz)

7.56 : Furan halkarındaki O'e komşu C<sub>5</sub> protonları (3H, d, j<sub>3,5</sub>=1 Hz, j<sub>4,5</sub>=2 Hz)



#### 4.5. Sentezlenen Orijinal 2,4,5-tri- ve 1,2,4,5-tetrasübstitüe-1H-imidazol Türevlerinin Analizlerine Ait Genel Değerlendirmeler:

##### 4.5.1. IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi:

3550-3359 cm <sup>-1</sup>	Aromatik N-H gerilme bandları
3120-3000 cm <sup>-1</sup>	Aromatik C-H gerilme bandları
1665-1450 cm <sup>-1</sup>	C=N ve C=C gerilme bandları
1520 cm <sup>-1</sup>	N=O Asimetrik gerilme bandları
1350 cm <sup>-1</sup>	N=O Simetrik gerilme bandları
1260-1050 cm <sup>-1</sup>	C-O gerilme bandları
835-695 cm <sup>-1</sup>	Benzen halkasının C-H düzlem dışı deformasyon bandları, 2,4,5-trisübstitüe-1H-imidazol türevleri için göze çarpan titreşimlerdir.

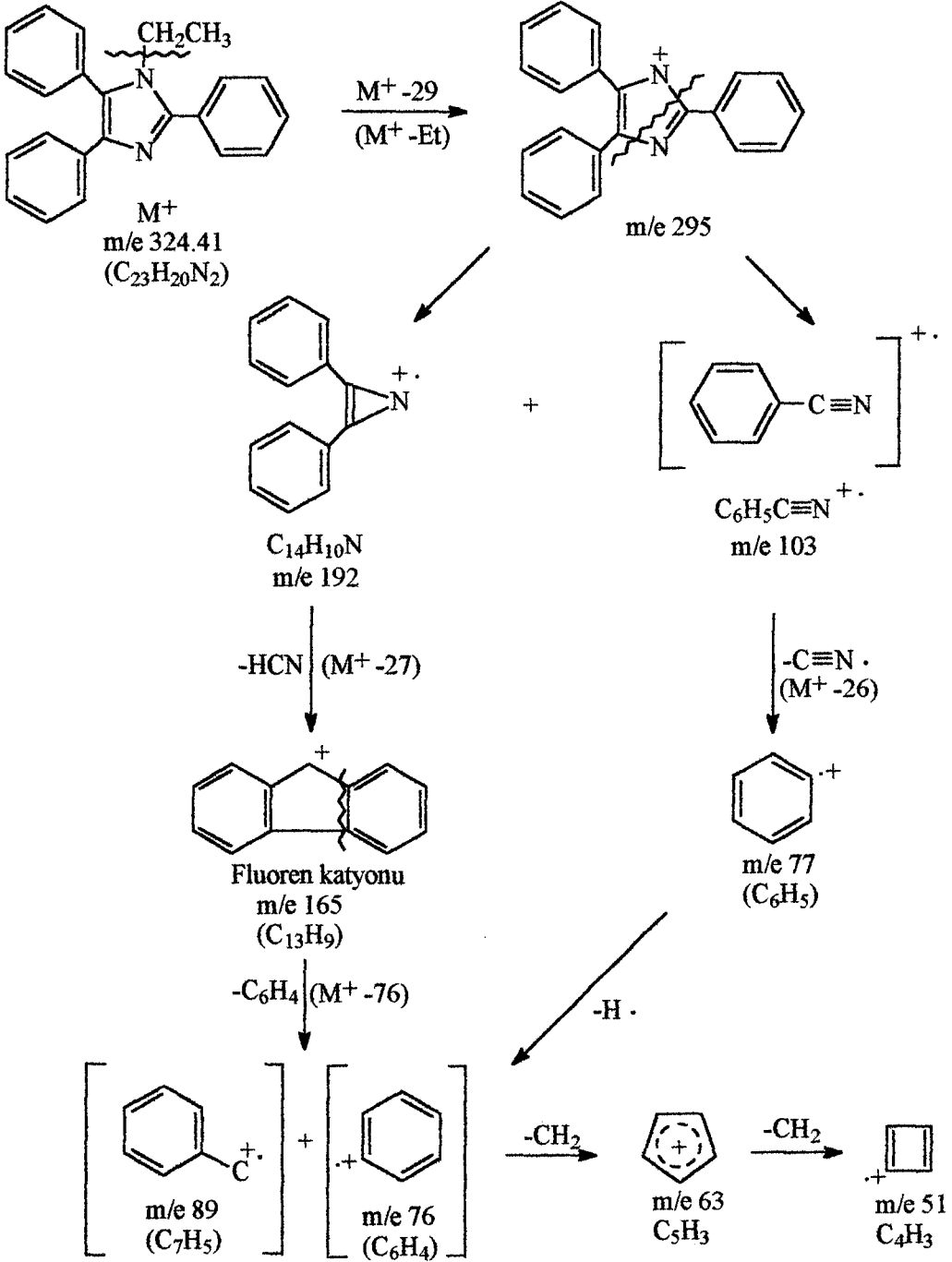
1. Konumun etillenmesi ile kazanılan 1,2,4,5-tetrasübstitüe-1H-imidazol bileşiklerinde, yukarıda bahsedilen tüm titreşimler sözü edilen bölgelerde gözlenmiştir. Buna karşılık 3550-3359 cm<sup>-1</sup> civarında aromatik N-H pikleri gözlenmemiş, bunun yerine 3000-2850 cm<sup>-1</sup> civarında alifatik C-H gerilme bandları gözlenmiştir.

##### 4.5.2. NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi:

2.25-2.45 ppm.	Benzen halkasına sübstitüe edilmiş CH <sub>3</sub> protonları (3H,s)
2.42-2.60 ppm.	İmidazol'ün 2. konumundaki CH <sub>3</sub> protonları (3H,s)
2.95-3.05 ppm.	Benzen halkasına sübstitüe edilmiş N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> protonları (6H,s)
3.4-3.60 ppm.	Benzen halkasına sübstitüe edilmiş OCH <sub>3</sub> protonları (3H,s)
6.65-7.10 ppm.	2-Furil protonları (3H,m)
7.10-7.75 ppm.	Benzen halkalarına ait aromatik protonlar (m)
7.70-7.75 ppm.	İmidazol'ün 2. konumundaki H (1H,s)
12.00-13.00 ppm.	N-H piki (1H, s)
13.20 ppm.	-OH protonları (1H,s), 2,4,5-trisübstitüe-1H-imidazol bileşiklerinde ortak olarak bulunan değerlerdir.

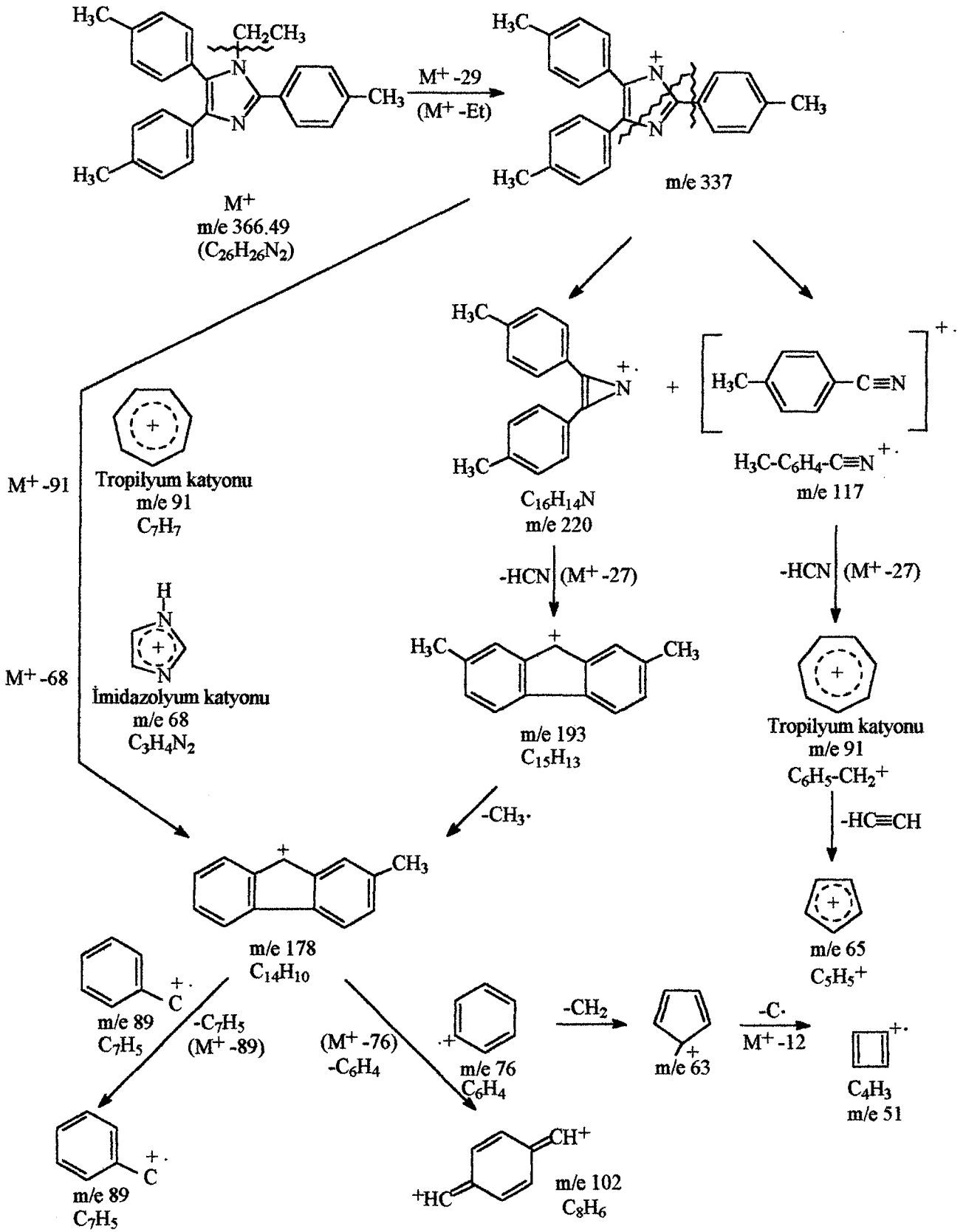
1. Konumun etillenmesi ile elde edilen türevlerde, 12.00-13.00 ppm arasında gözlenmesi gereken N-H piki yerine, 1.00 ppm. civarında gözlenen alifatik CH<sub>3</sub> protonları (3H,t) ile 3.80-4.20 ppm. civarında gözlenen alifatik CH<sub>2</sub> protonları (2H,q) dikkati çekmektedir.

4.5.3. MASS Spektrumlarının Değerlendirilmesi:

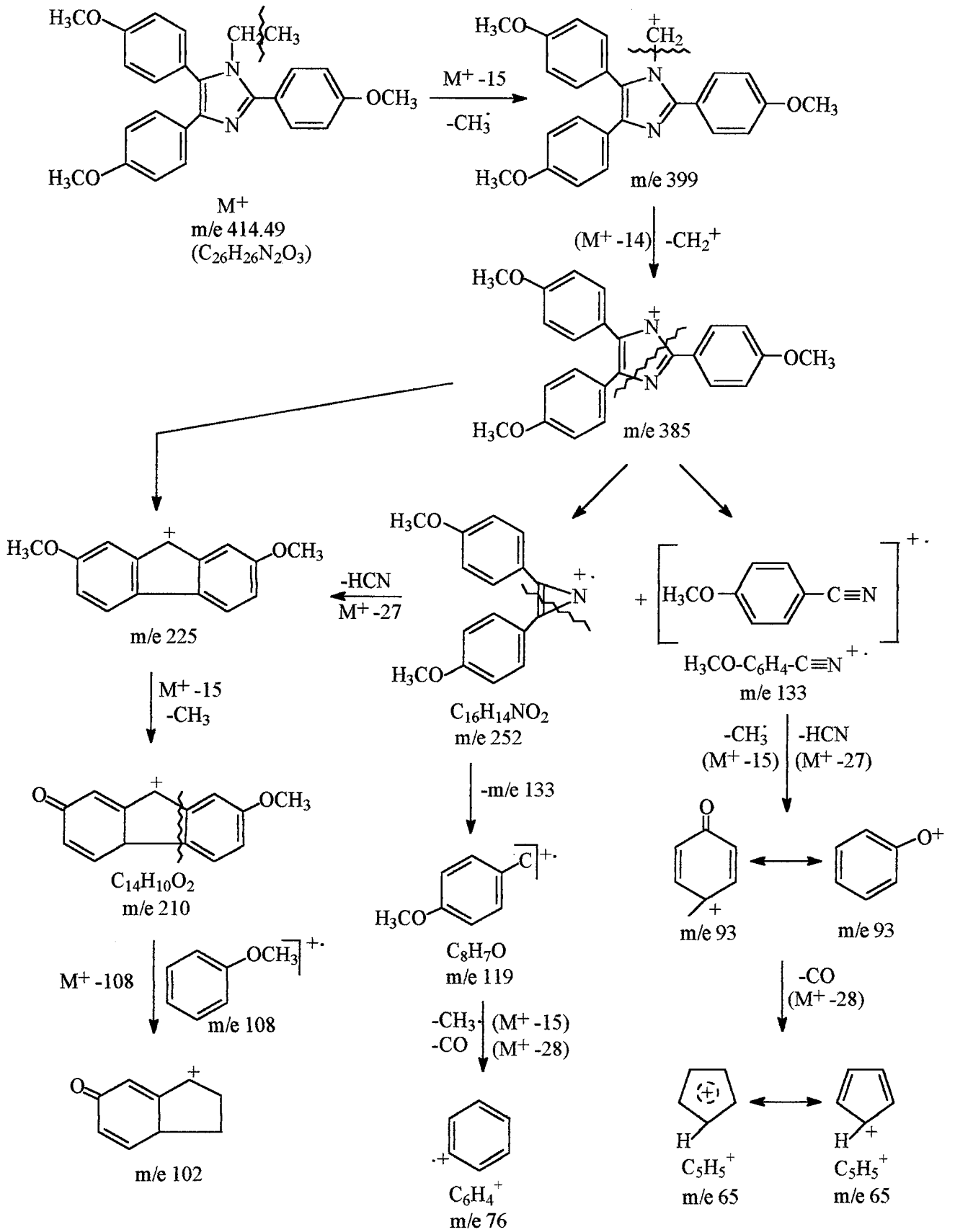


Şekil 4.5.3.1. Bileşik 3 için önerilen MASS parçalanma şeması

Literatür'e göre (340) 4,5-difenil-1H-imidazol'ün MASS parçalanmasında m/e 165 ve 89 parçaları görülmüştür. Burada da 89 parçası, bağıl bolluğu en fazla olan piki vermektedir.



**Şekil 4.5.3.2.** Bileşik 39 için önerilen MASS parçalanma şeması



**Şekil 4.5.3.3.** Bileşik 48 için önerilen MASS parçalanma şeması

Bileşik No	R (2)	R' (1)	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı	Elementer Analiz(Hesaplanan/Bulunan)		
					%C	%H	%N
1	H	H	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	220.27	81.78/82.03	5.49/5.37	12.72/12.60
		Et	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	248.32	82.22/82.58	6.49/6.08	11.28/11.32
2	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	234.29	82.01/82.15	6.02/6.18	11.95/11.65
		Et	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	262.34	82.40/82.07	6.91/7.45	10.68/10.47
3	Ph	H	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	296.36	85.10/85.34	5.44/5.83	9.45/8.82
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	324.41	85.14/85.39	6.21/6.40	8.63/8.44
4	Ph-o-OH	H	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	312.36	80.74/80.31	5.16/5.22	8.97/8.56
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	340.41	81.14/81.54	5.92/6.15	8.23/7.93
5	Ph-m-OH	H	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	312.36	80.74/81.10	5.16/5.29	8.97/8.66
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	340.41	81.14/80.86	5.92/5.94	8.23/8.35
6	Ph-p-OH	H	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	312.36	80.74/80.26	5.16/5.41	8.97/9.14
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	340.41	81.14/81.40	5.92/5.79	8.23/8.30
7	Ph-o-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	326.38	80.95/80.68	5.55/5.92	8.58/8.27
		Et	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	354.44	81.32/81.08	6.25/6.38	7.90/7.61
8	Ph-m-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	326.38	80.95/81.14	5.55/5.69	8.58/8.33
		Et	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	354.44	81.32/81.72	6.25/6.44	7.90/7.56
9	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	326.38	80.95/80.47	5.55/5.78	8.58/8.67
		Et	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	354.44	81.32/81.44	6.25/5.88	7.90/7.82
10	Ph-o-NO <sub>2</sub>	H	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	341.35	73.88/73.40	4.42/4.89	12.30/12.11
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	369.40	74.77/74.53	5.18/5.62	11.37/11.15
11	Ph-m-NO <sub>2</sub>	H	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	341.35	73.88/74.06	4.42/3.94	12.30/12.79
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	369.40	74.77/75.14	5.18/5.23	11.37/11.16
12	Ph-p-NO <sub>2</sub>	H	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	341.35	73.88/73.55	4.42/4.92	12.30/11.96
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	369.40	74.77/74.48	5.18/5.43	11.37/11.42
13	Ph-p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	339.42	81.38/81.53	6.23/6.30	12.37/12.16
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub>	367.47	81.70/81.82	6.85/7.03	11.43/11.39
14	Ph-3,4-(OCH <sub>2</sub> O)	H	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	340.37	77.62/77.27	4.73/5.12	8.23/8.16
		Et	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	368.42	78.23/77.93	5.47/5.83	7.60/7.34
15	Ph-o-Cl	H	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> Cl	330.803	76.24/76.36	4.57/4.14	8.47/8.98
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Cl	358.853	76.97/76.50	5.33/5.71	7.80/7.93
16	Ph-m-Cl	H	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> Cl	330.803	76.24/75.82	4.57/4.82	8.47/8.45
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Cl	358.853	76.97/76.78	5.33/5.65	7.80/7.69
17	Ph-p-Cl	H	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> Cl	330.803	76.24/76.63	4.57/4.27	8.47/8.53
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Cl	358.853	76.97/77.38	5.33/5.36	7.80/7.83
18	Ph-o-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	310.38	85.12/85.57	5.84/5.70	9.02/9.33
		Et	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	338.44	85.16/85.42	6.55/6.54	8.27/7.94
19	Ph-m-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	310.38	85.12/84.82	5.84/5.67	9.02/9.50
		Et	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	338.44	85.16/85.39	6.55/6.93	8.27/7.68
20	Ph-p-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	310.38	85.12/84.77	5.84/5.85	9.02/8.94
		Et	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	338.44	85.16/85.42	6.55/6.13	8.27/7.86
21	Ph-o-Br	H	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> Br	375.259	67.20/67.33	4.02/4.45	7.46/7.24
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Br	403.309	68.49/68.12	4.74/4.98	6.94/7.13
22	Ph-m-Br	H	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> Br	375.259	67.20/67.55	4.02/4.34	7.46/7.07
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Br	403.309	68.49/68.44	4.74/5.02	6.94/6.78
23	Ph-p-Br	H	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> Br	375.259	67.20/66.81	4.02/4.44	7.46/7.54
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Br	403.309	68.49/69.18	4.74/4.89	6.94/6.84
24	2-furil	H	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	286.32	79.69/79.83	4.92/4.57	9.78/9.84
		Et	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	314.37	80.22/80.51	5.77/5.99	8.91/8.42
25	Ph-m-OCH <sub>3</sub> , p-OH	H	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	342.38	77.17/77.52	5.29/5.32	8.18/8.11
		Et	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	370.44	77.81/77.50	5.98/6.14	7.56/7.53
26	Ph-m,p-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	356.41	77.50/77.33	5.65/5.70	7.86/7.70
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	384.46	78.09/78.65	6.29/7.04	7.28/6.56
27	Ph-o,p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	324.41	85.14/84.81	6.21/6.27	8.63/8.66
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub>	352.46	85.18/85.48	6.86/6.49	7.94/7.90
28	Ph-o,m,p-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	386.44	74.58/74.33	5.73/5.52	7.25/7.21
		Et	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	414.49	75.33/74.88	6.32/6.65	6.76/6.34

Tablo 4.5.4.1. 1-(R')-2-(R)-4,5-Difenilimidazol'lerin kapalı formül, molekül ağırlığı, elementer analizleri

Bil No	R (2)	R' (1)	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı	Elementer Analiz(Hesaplanan/Bulunan)		
					%C	%H	%N
29	H	H	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	248.32	82.22/81.96	6.49/7.07	11.28/11.05
		Et	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	276.37	82.56/82.13	7.29/7.60	10.13/10.27
30	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	262.34	82.40/82.41	6.91/7.35	10.67/10.12
		Et	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	290.40	82.71/82.55	7.63/7.96	9.64/9.47
31	Ph	H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	324.41	85.14/85.00	6.21/6.22	8.63/8.45
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub>	352.46	85.18/85.13	6.86/6.41	7.94/8.26
32	Ph-p-OH	H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	340.41	81.14/81.01	5.92/5.81	8.23/7.96
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	368.46	81.48/81.64	6.56/6.49	7.60/7.63
33	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	354.44	81.32/81.18	6.25/6.32	7.90/7.86
		Et	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	382.49	81.63/81.57	6.85/6.93	7.32/7.46
34	Ph-p-NO <sub>2</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	369.40	74.77/74.69	5.18/5.23	11.37/11.45
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	397.45	75.54/75.61	5.83/5.70	10.57/10.48
35	Ph-p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub>	367.47	81.70/81.68	6.85/6.71	11.43/11.25
		Et	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub>	395.52	81.98/81.84	7.39/7.42	10.62/10.50
36	Ph-o-Cl	H	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Cl	358.853	76.97/77.14	5.33/5.44	7.80/7.62
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> Cl	386.903	77.60/77.25	5.99/6.36	7.24/7.13
37	Ph-m-Cl	H	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Cl	358.853	76.97/76.95	5.33/5.48	7.80/7.54
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> Cl	386.903	77.60/77.28	5.99/6.19	7.24/6.93
38	Ph-p-Cl	H	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Cl	358.853	76.97/76.69	5.33/5.43	7.80/7.78
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> Cl	386.903	77.60/77.42	5.99/6.27	7.24/7.53
39	Ph-p-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	338.44	85.16/85.07	6.55/6.63	8.27/8.21
		Et	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub>	366.49	85.20/84.92	7.15/7.48	7.64/7.56
40	Ph-o-Br	H	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Br	403.309	68.49/68.93	4.74/4.56	6.94/6.88
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> Br	431.359	69.60/69.71	5.37/5.60	6.49/6.37
41	Ph-m-Br	H	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Br	403.309	68.49/68.29	4.74/4.56	6.94/6.88
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> Br	431.359	69.60/69.48	5.37/5.57	6.49/6.51
42	Ph-p-Br	H	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Br	403.309	68.49/68.29	4.74/4.92	6.94/6.66
		Et	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> Br	431.359	69.60/69.55	5.37/5.75	6.49/6.34
43	2-furil	H	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	314.37	80.22/80.61	5.77/5.40	8.91/8.62
		Et	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	342.43	80.66/80.81	6.47/6.54	8.18/8.05
44	Ph-m-OCH <sub>3</sub> , p-OH	H	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	370.44	77.81/77.40	5.98/5.98	7.56/7.12
		Et	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	398.49	78.36/78.13	6.57/6.45	7.03/7.22
45	Ph-m,p-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	384.46	78.09/78.02	6.29/6.14	7.28/6.92
		Et	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	412.51	78.60/78.24	6.84/7.10	6.79/6.55

Tablo 4.5.4.2. 1-(R')-2-(R)-4,5-Di-(p-tolil)imidazol'lerin kapalı formül, molekül ağırlığı, elementer analizleri

Bil. No	R (2)	R' (1)	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı	Elemantar Analiz(Hesaplanan/Bulunan)		
					%C	%H	%N
46	H	H	$C_{17}H_{16}N_2O_2$	280.32	72.83/72.75	5.75/5.79	9.99/9.87
		Et	$C_{19}H_{20}N_2O_2$	308.37	73.99/74.06	6.53/6.62	9.08/8.91
47	Ph	H	$C_{23}H_{20}N_2O_2$	356.41	77.50/77.27	5.65/6.01	7.86/7.73
		Et	$C_{25}H_{24}N_2O_2$	384.46	78.09/77.76	6.29/6.68	7.28/7.19
48	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	H	$C_{24}H_{22}N_2O_3$	386.44	74.58/74.25	5.73/5.88	7.25/7.14
		Et	$C_{26}H_{26}N_2O_3$	414.49	75.33/75.60	6.32/6.26	6.76/6.78
49	Ph-p-Br	H	$C_{23}H_{19}N_2O_2Br$	435.309	63.45/63.37	4.39/4.60	6.43/6.76
		Et	$C_{25}H_{23}N_2O_2Br$	463.359	64.79/64.29	5.00/5.59	6.04/5.74
50	Ph-m-OCH <sub>3</sub> , p-OH	H	$C_{24}H_{22}N_2O_4$	402.44	71.62/70.90	5.51/5.79	6.96/6.58
		Et	$C_{26}H_{26}N_2O_4$	430.49	72.53/72.18	6.08/6.22	6.50/6.35
51	Ph-o,p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	$C_{25}H_{24}N_2O_2$	384.46	78.09/77.68	6.29/5.97	7.28/7.10
		Et	$C_{27}H_{28}N_2O_2$	412.51	78.60/78.39	6.84/6.91	6.79/6.59

Tablo 4.5.4.3. 1-(R')-2-(R)-4,5-Dianisilimidazol'lerin kapalı formül, molekül ağırlığı, elemantar analizleri

Bil. No	R (2)	R <sup>1</sup> (1)	Kapalı	Molekül Ağırlığı	Elementer Analiz(Hesaplanan/Bulunan)		
			Formül		%C	%H	%N
52	Ph-3,4-(OCH <sub>2</sub> O)	H	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	320.30	67.49/67.15	3.77/3.92	8.74/8.96
		Et	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	348.35	68.95/68.71	4.63/4.23	8.04/8.17
53	2-furil	H	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	266.25	67.66/67.28	3.78/3.73	10.52/10.59
		Et	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	294.3	69.37/69.12	4.79/4.92	9.52/9.66

Tablo 4.5.4.4. 1-(R<sup>2</sup>)-2-(R)-4,5-Difurilimidazol'lerin kapalı formül, molekül ağırlığı, elementer analizleri



#### 4.6. İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi İle Çalışmalar:

##### 4.6.1. $R_f$ Değerinin Saptanması:

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

##### 4.6.2. $R_M$ Değerinin Saptanması:

Absorblanabilirlik katsayısı  $R_M$ , hidrofobik bir parametre olup, kromatografik 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 (341).

##### 4.6.2.1. Deneyin Yapılışı:

Bu çalışma kapsamındaki bazı 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol türevi bileşikler, çok sayıda solvan sistemleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda seçilen Kloroform:Metanol (98:2) karışımında developpe edilerek  $R_f$  değerlerine ulaşıldı. Deneylerde kullanılan plaklar 20x20 cm boyutlarında olup kalınlıkları 0.25 mm'dir. Adsorban olarak Silikajel 60GF<sub>254</sub> ve Silikajel 60G kullanıldı ve bu plaklar 110 °C'de 1 saat etüvde aktive edildi. Aktive edilen

plaklar Kloroform:Metanol (98:2) solvan sisteminde boş olarak doyurulup tekrar kurutuldu (342).

Madde çözeltileri alkolde hazırlanıp plaklara 0.01 ml civarında tatbik edilerek çalışıldı. 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 alınma nedeni, negatif veya birden büyük sayıların elde edilebilmesidir. Elde edilen  $R_M$  değerleri, *Tablo 3.2.3.3.1.2.a* ve *Tablo 3.2.3.3.1.2.b* de verilmiştir.

## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA:

Tez kapsamında elliüç (53) adet 1,2,4,5-tetrasübstitüe-1H-imidazol bileşiği sentez edilmiştir. Sentezlerde, ana başlangıç maddesi olarak alınan 2,4,5-trisübstitüe imidazol türevlerinin bir bölümü, daha önceki araştırmalarımız sırasında sentez edilmiş ve yapısı aydınlatılmış saf bileşiklerdir. Diğer bir bölümü ise, bu tez kapsamında sentez edilerek saflaştırılmış ve yapıları aydınlatılmıştır.

Adı geçen başlangıç maddelerinin sentezlerinde, aldehid türevlerinden hareketle önce benzoin kondensasyonu yolu ile açiloin (6, 7, 10, 229, 283-298), daha sonra ise oksidasyon yöntemi ile açıl (7, 8, 10, 82, 140, 150, 156, 229, 286, 297, 299-303, 305) türevlerine geçilmiştir. Son olarak bu türevler yine değişik aldehid türevleri ile kondensasyona sokularak başlangıç bileşikleri (10, 15) kazanılmıştır.

2,4,5-Trisübstitüe imidazol türevlerinin 1 nolu konumdan süstitüsüyonu için değişik yöntemler denenmiştir (1, 3, 24, 55, 66, 69, 90, 99, 134, 173, 222, 224, 225). Şekil 1.2. de görüldüğü gibi, bu sentezler sırasında değişik reaktifler kullanılmıştır. Reaktiflerin denenmesi sırasında Lophine (2,4,5-trifenil imidazol), baz olarak alınmıştır. Buna göre, ilk yöntem olarak Na<sup>o</sup>/EtOH etkileşmesi ile elde edilen NaOEt ve RX; lophine ile reaksiyona sokulmuş ve kromatografik olarak takip edilen reaksiyonun sonunda başlangıç maddesi (lophine) ve ürün yaklaşık % 50 oranlarında görülmüştür.

İkinci yöntem (222), NaNH<sub>2</sub>/THF karışımına lophine ve RX bileşiği ilave edilerek gerçekleştirilmiş ve reaksiyon sonunda oluşan ürün, kromatografik olarak kontrol edilmiştir. Ortamda yine başlangıç bileşiği ve ürün birlikte gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak ilk etapta 1 nolu konumdaki serbest hidrojen ile reaksiyona giren NaNH<sub>2</sub>, sodyum'unu bu serbest hidrojen ile değiştirmekte, NH<sub>2</sub> grubu ise, bu serbest hidrojenle NH<sub>3</sub> haline geçmekte ve ortamı bazik yapmaktadır. Bu tip reaksiyonların bazik ortamda iyi yürümediği bilinmekte olduğundan, bu sonuç tarafımızdan normal karşılanmaktadır. Lophine dışında deneğimiz 4,5-disübstitüe imidazol bileşiklerinin, yine NaNH<sub>2</sub> kullanılarak yapılan alkilasyonunda, literatürde de belirtildiği gibi (222), tarafımızdan istenmeyen 2-amino imidazol türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir.

Son yöntem (3) olarak deneğimiz NaH/THF karışımına yine lophine ve RX bileşiği eklenmiş ve reaksiyon sonunda ekimolar olarak kullanılan başlangıç maddesinin tamamen reaksiyona girdiği, kromatografik olarak saptanmıştır. Daha sonraki alkilasyon

çalışmalarımıza, başarılı olduğumuz bu yöntem üzerinden devam edilmiştir. Lophine yerine kullanılan diğer 2,4,5-trisübstitüe imidazol türevleri ile yapılan sentezlerde de, karşımıza hidroksil grubunu içeren türevler dışında önemli bir sorun çıkmamıştır. Adı geçen bu türevlerde, molekül yapısı bakımından dimerleşme ve polimerleşmenin söz konusu olduğu düşünülmektedir. Deneyler sırasında bu problem, solvan ilave edilerek çözülmüştür.

Sentezlenen gerek başlangıç maddeleri olan 2,4,5-trisübstitüe imidazol türevleri ve gerekse 1,2,4,5-tetrasübstitüe imidazol türevlerinden orijinal olanların yapıları spektrometrik, spektrofotometrik ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Literatüre kayıtlı olan türevlerin ise saptanan erime dereceleri, literatür erime dereceleri ile karşılaştırılarak safıklarına 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 (250-252), moleküler hacim (253), moleküler konnektivite indeksi (254-266); Hidrofobik parametreler olarak, partiyon katsayısı (238-246), parakor (247-249), hidrofobik süstitüent katsayısı (238, 243); Elektronik parametre olarak, elektronik süstitüent katsayısı (238) değerleri saptanmıştır.

$R_M$  Hidrofobik parametresine (341, 342) 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 (267, 268) saptanarak bu türevlerin analjezik etkileri Tail-Clip metodu (271, 272) ile araştırılmıştır. Test bileşikleri seçilirken, molekül yapıları, yağda ve sudaki çözünürlükleri ile süstitüentlerin konumları göz önüne alınmıştır. Test edilen maddeler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 6 nolu bileşiğin, analjezik etki içerdiği gözlenmiştir.

İmidazol çekirdeğinin süstitüe edilmesi ile kazanılan bileşikler günümüzde ilaç olarak kullanılmaktadır (1, 2, 3). Yapılan literatür araştırmalarında, bu bileşiklerin mutajenitelerine ait bulgulara rastlanmamıştır. Mutajen bileşiklerin, DNA'da hasara yol açtıkları ve daha ileri safhada ise kanserojen etkilerinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle, sentez edilen bir kimyasal bileşiğin ilaç olarak kullanım değeri araştırılmadan önce, mutajen özellik taşıyıp taşımadığının kontrolü (genotoksik potansiyeli) önem kazanmaktadır.

Genotoksik potansiyeli ölçmek üzere Ames/Salmonella/Mikrozom test sistemi uygulanmıştır (273). Çalışmalarda 8 adet 1,2,4,5-tetrasüstitü-1H-imidazol türevi bileşik denenmiştir. Bu türevler 5 ayrı dozda ölçülmüş ve en büyük doz 5000 µg/plak başına olarak belirlenmiştir. 5000 µg üzerindeki konsantrasyonlarda bakteriler için toksik etki gözlenmiştir. Sonuçlar, “Yöntemler” bölümünde tablo halinde verilmiştir. Bu değerlere göre, seçilen imidazol türevlerinin direkt mutajen olmadıkları kabul edilebilir. Daha iyi bir değerlendirme yapmak için, bazı türevler +S9 mikrozomal enzim sistemi ile de denenmiş ve alınan cevapların yine normal sınırlar içinde kaldığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak mutajen özellik taşımayan bu bileşiklerin literatürde kayıtlı olan veya olmayan etkilerine yönelik çalışmaların devam etmesi bir sakınca oluşturmamaktadır. Bu durumda, adı geçen türevlerin ilaç etken maddesi olarak kullanılma şanslarının yüksek olduğunu söylemek mümkündür.

## 6. KAYNAKLAR DİZİNİ:

1. CIBA Ltd., 4,5-Diarylimidazoles, *Neth. Appl.* **6**, 412, 310 (Cl. C07d), April 26, 1965; Swiss Appl. Oct. 23, 1963, Feb. 28, and Aug. 26, 1964; 16 pp (C.A., 63, 11573c-d)
2. J.G. Lombardino, Pharmaceutical imidazoles, *Ger. Offen.* **2**, 155, 558 (Cl. C 07d), 29 Jun 1972. US. Appl. 90, 077, 16 Nov 1970; 65 pp (C.A., 77, 101607y)
3. J.G. Lombardino, E.H. Wiseman, Preparation and antiinflammatory activity of some nonacidic trisubstituted imidazoles, *J. Med. Chem.*, **17(11)**, 1182-8 (1974)
4. B. Radziszewski, Glyoxalines, *Anz. Akad. wiss. Krakau*, 1909, 213-9; through *Chem. Zentr.*, **I**, 1883-4 (1909) (C.A., 4, 2266<sup>4</sup>, 2265)
5. H. Staudinger, Auto-oxidation of organic compounds. I. Auto-oxidation of aromatic aldehydes, *Ber.*, **46**, 3530-5, cf. *CA*, **6**, 219 (C.A., 8, 685<sup>8</sup>)
6. J.S. Buck, S.S. Jenkins, Catalytic reduction of  $\alpha$ -diketones and their derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **51**, 2163-7 (1929)
7. W.W. Hartman, J.B. Dickey, Preparation of furil, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1228-9 (1933)
8. P.P. Shorugin, V.I. Isagulyantz, A.R. Guseva, Action of metals on aldehydes, *J. Gen. Chem. (USSR)* **4**, 683-8 (1934) (C.A., 29, 3671<sup>3</sup>)
9. A. McKenzie, D.J.C. Pirie, Stereochemical investigations in the anisoin group, *Ber.*, **69B**, 861-75 (1936)
10. Anukul C. Sircar, Sudhangsu C. Guha, Condensation of furil and furoin, *J. Indian Chem. Soc.* **13**, 704-8 (1936) (C.A., 31, 3911<sup>8</sup>)
11. R. Weidenhagen, R. Hermann, H. Wegner, Imidazoles. IV. Some new derivatives of imidazole, *Ber.*, **70B**, 570-83(1937)
12. Chr. Wiegand, E. Merkel, Determination of cis-trans configuration, *Med. u. Chem. Abhandl. med.-chem. Forschungsstätten I. G. Farbenind.* **3**, 320-3 (1936). cf. *CA*. **9**, 1756 ve cf. *CA*. **26**, 2974 (C.A., 31, 5797<sup>8</sup>)

13. Laurant, *J. Prakt. Chem.* **35**, 461 (1845) (*C.A.*, **32**, 1702<sup>7,8,9</sup>)
14. Henius, *Ann.* **228**, 339 (1885) (*C.A.*, **32**, 1702<sup>7,8,9</sup>)
- 15a. D. Davidson, M. Weiss, M. Jelling, Action of ammonia on benzil, *J. Org. Chem.* **2**, 319-27 (1937)
- 15b. D. Davidson, M. Weiss, M. Jelling, Action of ammonia on benzoin, *J. Org. Chem.* **2**, 328-34 (1937)
16. E.W. Cottman, R.B. Moffett, S.M. Moffett, Preparation and chemiluminescent compounds of the lophine type, *Proc. Indiana Acad. Sci.* **47**, 124-9 (1938) (*C.A.*, **32**, 9081<sup>6,7,8</sup>)
17. A.H. Cook, D.G. Jones, Triazine and glyoxaline series, *J. Chem. Soc.*, 278-82 (1941)
18. M.V. Bhatt, B.H. Iyer, P.C. Guha, 2-Mercapto-4,5-diphenylimidazole derivatives, *Current Sci. (India)* **17**, 184-5 (1948) (*C.A.*, **42**, 8799d)
19. Müller, *Ann.* **284**, 25 (1894)
20. M.V. Bhatt, B.H. Iyer, P.C. Guha, 2-Mercapto-4,5-diphenylimidazole derivatives as possible sympathomimetics, *J. Indian Inst. Sci.* **31A**, 43-50 (1949) (*C.A.*, **48**, 3967g)
21. B.N. Craver, W. Barrett, A. Cameron, E. Herrold, Pharmacological actions of thirty-five derivatives of 4-methyl, 5-ethyl, or 2-substituted imidazoles, *Arch. intern. pharmacodynamie* **87**, 33-48 (1951) (*C.A.*, **46**, 624h)
22. R.A. Jeffreys, Oxazole cyanine and merocyanine dyes, and intermediates, *J. Chem. Soc.*, 4823-32 (1952)
23. R.W. Cowgill, Identification of imidazole compounds by paper chromatography, *Anal. Chem.* **27**, 1519-21 (1955)
24. M. Haring, Synthesis of 1-alkylimidazoles from imidazoles, *Helv. Chim. Acta.* **42**, 1845-6 (1959)
25. A.-G. Kalle, Xerographic materials, *Ger. 1*, **106**, 599 (*Cl. 57b*). *Appl. Apr.* **9**, 1959 (*C.A.*, **56**, 3065f)

- 26a. V.I. Minkin, O.A. Osipov, A.D. Garnovskii, A.M. Simonov, *Zh. Fiz.Khim.* 36, 469-73 (1962) (C.A., 57, 1677i)
- 26b. G. Hedestrand, Calculation of the molecular polarization of dissolved substances at infinite dilution, *Z. physik. Chem., Abt. B*, 2, 428-44 (1929) (C.A., 23, 3609)
27. G.E. Philbrook, M.A. Maxwell, Chemiluminescent intensities from substituted lophines, *Tetrahedron Letters (19-20)*, 1111-16 (1964) (C.A., 61, 2952a)
28. J. Kinugawa, M. Ochiai, C. Matsumura, H. Yamamoto, Fungicides. VIII. Synthesis and antifungal activity of some thiocyanatoimidazoles, thiocyanatotriazoles, and 1-(4-thiocyanatophenyl)pyrazoles, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 12 (4), 433-40 (1964)
29. G. E. Philbrook , Chemical and enzymic studies on the conversion of chemical energy to light, *AD 602798*, 24 pp. (1964),. From U.S. Govt. Res. Rept. 39 (17), 18-19 (1964) (C.A., 62, 1216c)
30. T. Hayashi, H. Midorikawa, The syntheses and absorbtion spectra of biphenyl-type molecules containing the imidazole ring, *Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. (Tokyo)* 58 (4), 139-47 (1964) (Eng). ve CA. 48, 1341e; 55, 2622c (C.A., 62, 10317g)
31. K. Maeda, H. Ojima, T. Hayashi, Chemiluminescence, fluorescence, and absorbtion spectra of 2,4,5-triphenylimidazole, *Bull. Chem. Soc. Japan* 38 (1), 76-80 (1965) (Eng.)
32. I. Nicholson, R. Poretz, The effect of substituent orientation on chemiluminescence, *J. Chem. Soc.*, 3067-75 (1965) (May)
33. E.H. White, M.J.C. Harding, The chemiluminescence of lophine and its derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* 86(24), 5686-7(1964)(Eng)
34. E.H. White, M.J.C. Harding, Chemiluminescence in liquid solutions. Chemiluminescence of lophine and its derivatives, *Photochem. Photobiol.* 4 (6), 1129-55 (1965)(Eng); cf. CA. 63, 4274e (C.A., 64, 14066a)
35. G.E. Philbrook, M.A. Maxwell, R.E. Taylor, J.R. Totter, Some relations between structure and chemiluminescence in triphenylimidazoles, *Photochem. Photobiol.* 4 (6), 1175-83 (1965)(Eng) (C.A., 64, 15869b)



36. H.A. Green, Protection of polymers from ultraviolet light, *U. S. 3, 205, 083* (Cl. 106-176), Sept. 7, 1965, Appl. July 31, 1961; 3 pp. (*C.A.*, 63, 13508g-h)
37. J.H. Krause, Di- and triaryl imidazole nematocides, *U. S. 3, 212, 966* (Cl. 167-33), Oct. 19, 1965, Appl. March 7, 1963; 2 pp. (*C.A.*, 64, 1298c)
38. G. Weitzel, F. Schneider, H. Guglielmi, J. Sander, J. Durst, W.D. Hirschmann, Tumor inhibitors. III. Cytostatic effects of imidazole-2-thione and its derivatives, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 346(2), 208-23 (1966) (Ger); cf. CA. 61, 4864b (*C.A.*, 66, 27566p)
39. G.P. Ellis, C. Epstein, C. Fitzmaurice, L. Golberg, G.H. Lord, Synthesis and antiprotozoal activity of some nitro(nitroaryl)imidazoles, *J. Pharm. Pharmacol.* 19(2), 102-7 (1967) (*C.A.*, 66, 65424y)
40. A. Lespagnol, C. Lespagnol, P. Marcinal, M. Brunaud, J. Salle, Chemical and pharmacodynamic study of imidazoles and 2-mercaptoimidazoles, *Chim. Ther.* 66 (5-6), 292-300 (1966)(Fr) (*C.A.*, 67, 3035j)
41. G. Weitzel, F. Schneider, H. Guglielmi, F. Seif, W.D. Hirschmann, J. Durst, Tumor inhibitors. IV. Cytostatic and thyrostatic effects of thioethers of 2-mercaptoimidazole, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 348(10), 1277-84(1967)(Ger); cf. CA. 66, 27566p (*C.A.*, 67, 107246v)
42. Teikoku Hormone Manufg. Co., Ltd. (by Noji Yamada), 1-( $\beta$ -Substituted aminoethyl)-4,5-diphenylimidazoles, *Japan.* 6750('67)(Cl. 16 B E 362), March 18, Appl. Nov. 26, 1964; 2 pp. (*C.A.*, 68, 68994m)
43. Badische Anilin-& Soda-Fabrik A-G. (by H. Adolphi, A. Steimmig, H. Spaenig), Insecticides containing imidazole derivatives, *Fr. 1, 486, 817* (Cl. C 07d, A 01n), June 30, 1967; Ger. Appl. July 22, 1965; 12 pp. (*C.A.*, 68, 77228s)
44. A. Lespagnol, 2-Mercaptoimidazoles and the corresponding imidazoles, *Fr. 1, 487, 326* (Cl. C 07d, A 61k), 07 Jul 1967, Appl. 18 Jan, 1966; 10 pp. (*C.A.*, 69, 19151w)
45. H. Towliati, Synthesis of imidazole derivatives, *Chem. Ber.*, 103(12), 3952-3 (1970)
46. Etablissements Clin-Byla, Imidazole derivatives as sedatives and analgesics, *Fr. M. 6751* (Cl. A 61k, C 07d), 14 Apr 1969, Appl. 14 Mar 1966; 18 pp. (*C.A.*, 74, 87974v)

47. Y. Mori, J. Tsuji, Organic syntheses by means of metal complexes. VII. One-Step synthesis of triarylimidazoles and triarylimiazolines from benzylamine derivatives and carbon tetrachloride, *Tetrahedron*, **27(17)**, 4039-44 (1971)
48. G.R. Coraor, L.A. Cescon, R. Dessauer, E.F. Silversmith, E.J. Urban, Properties of triarylimidazolyl radicals and their dimers, *J. Org. Chem.*, **36(16)**, 2262-7 (1971)
49. R.L. Cohen, Substituent effects on the reactivity of triarylimidazolyl free radicals toward tris(2-methyl-4-diethylaminophenyl)methane, *J. Org. Chem.*, **36(16)**, 2280-4 (1971) (*C.A.*, **75**, 97974e)
50. Y. Iwashita, M. Sakuraba, Novel imidazole ring formation from  $\alpha$  olefins, carbon monoxide, and ammonia, *J. Org. Chem.* **36(25)**, 3927-8 (1972) (*C.A.*, **76**, 34168v)
51. L. Giammanco, F.P. Invidiata, Transformation of the pyrimidine nucleus to the imidazole nucleus. I., *Atti Accad. Sci., Lett. Arti Palermo, Parte 1*, **31**, 225-35 (1972) (*C.A.*, **79**, 105177x)
52. T. Kauffmann, A. Busch, K. Habersaat, E. Koepfmann, 1,3-Anionic cycloaddition. 9. 1,3-Anionic cycloaddition of 2-azaallyllithium compounds to nitriles, *Angew. Chem.*, **85 (13)**, 584-5 (1973) (*C.A.*, **80**, 3435h)
53. T. Matsuura, Y. Ito, I. Saito, Photoinduced reactions. LXVIII. Photochemical dehydrogenation of imidazolines to imidazoles, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **46(12)**, 3805-9 (1973)
54. J. Nyitrai, K. Lempert, Thermally induced reactions of imidazole derivatives. III. Thermal rearrangements similar to the retrobenzilic rearrangement of 2,4,4-triaryl-5-(alkylthio)-, -5-(aralkylthio)-, and-5-(arylthio)-4H-imidazoles, *Chem. Ber.*, **107(5)**, 1637-44 (1974)
55. V. Stoeck, W. Schunack, Syntheses of imidazoles with liquid ammonia. 4. N-Substituted imidazoles from aldehydes, 1,2-diketones, primary amines, and liquid ammonia, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **307(12)**, 922-5 (1974) (*C.A.*, **82**, 170789z)
56. D. Jorgensen, Imidazole-1-alkanoic acid analgesics, *Ger. Offen.* **2, 430, 978** (Cl. C 07d), 23 Jan 1975, *Brit. Appl.* **30, 830/73**, 28 Jun 1973; 44 pp (*C.A.*, **82**, 170937w)
57. K. Wegner, W. Schunack, Syntheses of imidazoles with liquid ammonia. 5. Imidazoles from imidates,  $\alpha$ -substituted carbonyl compounds, and liquid ammonia, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **307(12)**, 972-5 (1974)

58. V. Stoeck, W. Schunack, Syntheses of imidazoles with liquid ammonia. 6. N-Substituted imidazoles, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **308(1)**, 72-4 (1975)
59. C. Giordao, A. Belli, New base-catalyzed ring contraction. 2,4,5-Triarylimidazoles from 2,4,6-triaryl-4H-1,3,5-thiadiazines, *Synthesis*, **(3)**, 167-8 (1975) (*C.A.*, **83**, 58711n)
60. J.H.M. Hill, T.R. Fogg, H. Guttman, Thermal rearrangements of 4,5-diphenyl-2H-imidazoles, *J. Org. Chem.*, **40(17)**, 2562-5 (1975)
61. N.G. Clark, E. Cawkill, Reaction between cyanide ion and nitrones. Novel imidazole synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **(31)**, 2717-20 (1975)
62. K.H. Baggaley, M. Heald, R.M. Hindley, B. Morgan, J.L. Tee, J. Green, Hypolipidemic imidazoles, *J. Med. Chem.*, **18(8)**, 833-6 (1975)
63. K. Fitzi, R. Pfister, 2-Alkyl- and 2-cycloalkyl-4,5-bisphenylimidazoles, *U. S. 3, 901, 908* (Cl. 260-309; C07d), 26 Aug 1975, Appl. 102, 131, 28 Dec 1970; 12 pp. (*C.A.*, **83**, 206272n)
64. E. Abignente, F. Arena, P. De Caprariis, L. Parente, Heterocyclic compounds. I. Antiinflammatory heteroarylacetic acids, *Farmaco, Ed. Sci.*, **30(10)**, 815-22 (1975) (*C.A.*, **84**, 43933h)
65. K. Wegner, W. Schunack, Imidazole syntheses. Part 7. Imidazoles from imino esters,  $\alpha$ -amino or  $\alpha$ -acylamino ketones and liquid ammonia, *Arch. Pharm., (Weinheim, Ger.)*, **309 (5)**, 391-5 (1976)
66. V. Stoeck, W. Schunack, Imidazole syntheses. Part 8. Weidenhagen synthesis of N-substituted imidazoles, *Arch. Pharm., (Weinheim, Ger.)*, **309 (5)**, 421-5(1976) (*C.A.*, **85**, 46505b)
67. R. Bartnik, W.E. Hahn, G. Mloston, Isonitroso ketones. Part V. Syntheses of 2-unsubstituted imidazole 3-oxides from isonitroso ketones and anhydroformaldehydoamines, *Rocz. Chem.*, **51(1)**, 49-57 (1977) (*C.A.*, **87**, 53155g)
68. T.D. Rogerson, C.F. Wilkinson, K. Hetarski, Steric factors in the inhibitory interaction of imidazoles with microsomal enzymes, *Biochem. Pharmacol.*, **26(11)**, 1039-42 (1977) (*C.A.*, **87**, 128092v)
69. K.A.M. Walker, Derivatives of substituted N-alkyl imidazoles, *U.S. 4, 045, 568* (Cl. 424-273; A61K31/415), 30 Aug 1977, Appl. 599, 439, 28 Jul 1975; 18 pp (*C.A.*, **87**, 201542y)

70. I. Matsuda, T. Takahashi, Y. Ishii, Cyclization reactions by the use of 1,2-bis(trimethylsilyl)imino-1,2-diphenylethane, *Chem. Lett.*, (12), 1457-60 (1977) (C.A., 88, 62336q)
71. J.J. Kabara, R. Vrable, K.H. Baggaley, Inhibition of microorganisms by imidazole compounds with hypolipidemic activity, *Artery (Leonidas, Mich.)*, 3(5), 489-94 (1977) (C.A., 88, 83965j)
72. R.L. Goldemberg, L. Safrin, Reduction of topical irritation, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 28(11), 667-79 (1977)
73. H. Bader, H.J. Hansen, Acid-catalyzed formation of imidazoles from 2H-azirines or vinylazides and nitriles, *Helv. Chim. Acta*, 61(1), 286-304 (1978)
74. S.S. Sanders, J.A. Pirkle, R.L. Shoemaker, W.S. Rehm, Effects of weak bases on secreting and inhibited in vitro frog gastric mucosa, *Acta Physiol. Scand., Suppl.* 1978, (Proc. Symp. Gastric Ion Transp., 1977), 155-64(Eng) (C.A., 89, 85272a)
75. Y. Goto, K. Watanabe, Antisecretory effect of imidazole and its derivatives in an isolated gastric mucosa preparation and an anesthetized young chicken preparation; comparison with a histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, *Jpn. J. Pharmacol.*, 28(2), 185-95 (1978) (C.A., 89, 122948y)
76. S.J. Hersey, Intracellular pH and gastric acid secretion, *Acta Physiol. Scand., Suppl.* 1978, (Proc. Symp. Gastric Ion Transp., 1977), 243-52(Eng) (C.A., 89, 126892y)
77. R.G.G. Andersson, B.R. Lindgren, H. Colldahl, Inhibitory effects of imidazolines on histamine liberation from human leukocytes and on tracheal smooth muscle tone, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 42(5), 381-7 (1978) (C.A., 89, 208953h)
78. V.G. Kirilicheva, A.N. Egorochkin, V.A. Kuznetsov, S.E. Skobeleva, I.G. Kosolapova, S.B. Tanaseichuk, A.I. Belozerov, Study of intra- and intermolecular interactions of 2,4,5-arylimidazole derivatives by electron and IR spectroscopic methods, *Zh. Obshch. Khim.*, 49(8), 1802-7 (1979) (C.A., 92, 21881c)
79. T. Corell, K.M. Jensen, J. Splawinski, A new antiinflammatory derivative of imidazole which is less ulcerogenic than indomethacin in rats, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 45(3), 232-9 (1979) (C.A., 92, 33988f)

80. L. Citerio, M.L. Saccarello, R. Stradi, B. Gioia, N-Haloamidines. Part 4. 1-Acyl-4,5-diamino-4,5-dihydroimidazoles. Preparations from N-chloro-N<sup>1</sup>-acylamidines, and some chemical and physicochemical properties, *J. Chem. Res., Synop.*, (11), 347 (1979) (C.A., 92, 128812h)
81. H. Dyrsting, D. Jorgensen, Arylimidazoles and pharmaceutical or veterinary preparations containing them, *Eur. Pat. Appl.* 5, 219 (Cl. C07D233/64), 14 Nov 1979, Brit. Appl. 78/16, 120, 24 Apr 1978; 30 pp. (C.A., 92, 181181c)
82. B.B. Jarvis, G.P. Stahly, Reactions of 2,3-diphenylthiirene 1,1-dioxide with nucleophiles, *J. Org. Chem.*, 45 (13), 2604-9 (1980)
83. E. Cawkill, N.G. Clark, The reaction between cyanide ion and nitrones; a new imidazole synthesis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1), 244-8(1980)
84. B.P. Giri, Reactions of phenanthrenequinone and benzil with primary amines: synthesis of 1H/2H-phenanthro[9,10-d]imidazole, phenanthro[9,10-d]oxazole and pyrazine, *Indian J. Chem. Sect. B*, 20B(4), 279-81(1981) (C.A., 95, 97684y)
85. J.G. Hamilton, W.E.M. Lands, A.C. Sullivan, L.D. Tobias, J. Triscari, Use of thromboxane-synthetase inhibiting compounds in the treatment of obesity and the lowering of insulin levels, *Eur. Pat. Appl.* 28, 410 (Cl. A61K31/33), 13 May 1981, US Appl. 90, 850, 02 Nov 1979; 18 pp. (C.A., 95, 126251n)
86. J.G. Whitney, Antiinflammatory 4,5-diaryl-alpha-(polyhaloalkyl)-1H-imidazole-2-methanols, *Eur. Pat. Appl.* 32, 113 (Cl. C07D401/04), 15 Jul 1981, US Appl. 109, 923, 07 Jan 1980; 39 pp. (C.A., 95, 203954y)
87. Dainichi Nippon Cables, Ltd., Radiation-resistant rubber compositions, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 81, 116, 730 (Cl. C08L21/00), 12 Sep 1981, Appl. 80/20, 037, 19 Feb 1980; 3 pp (C.A., 96, 53585h)
88. U. Niedballa, I. Boettcher, Imidazole derivatives and their pharmaceutical compositions, *Eur. Pat. Appl. EP* 43, 788 (Cl. C07D233/84), 13 Jan 1982, DE Appl. 3, 025, 484, 03 Jul 1980; 75 pp. (C.A., 96, 181284w)
89. S.C. Cherkofsky, Antiinflammatory 4,5-diaryl-2-arylthioimidazoles, *U.S. US* 4, 330, 552 (Cl. 424-273R; A61K31/415), 18 May 1982, Appl. 204, 569, 06 Nov 1980; 5 pp. (C.A., 97, 78892q)

90. I.V. Komissarov, I.T. Filippov, T.M. Prokop'eva, V.A. Dadali, L.M. Litvinenko, Yu.S. Simanenko, Effect of structural factors on the spasmolytic activity of some imidazole and benzimidazole derivatives, *Khim.-Farm. Zh.*, **16(5)**, 570-3 (1982) (C.A., **97**, 84764r)
91. A.Sallmann, Diarylimidazole compounds, pharmaceutical drugs containing them, and their use, *Eur. Pat. Appl. EP 46, 451* (Cl. C07D233/64), 24 Feb 1982, CH Appl. 80/6, 255, 19 Aug 1980; 78 pp. (C.A., **97**, 92274w)
92. A. Koskinen, Carbon-13 NMR spectroscopy of substituted imidazoles, *Heterocycles*, **19(9)**, 1633-5 (1982) (C.A., **97**, 162210y)
93. R.P.Soni, Studies in heterocyclics: novel synthesis of 4,5-diarylimidazoles, *Aust. J. Chem.*, **35(7)**, 1493-6 (1982) (C.A., **97**, 216082d)
94. D.S. Wofford, D.M. Forkey, J.G. Russell, Nitrogen-15 NMR spectroscopy: prototropic tautomerism of azoles, *J. Org. Chem.*, **47(26)**, 5132-7 (1982)
95. P. Workman, P.R. Twentyman, Structure/activity relationships for the enhancement by electron-affinic drugs of the anti-tumor effect of CCNU, *Br. J. Cancer*, **46(2)**, 249-59 (1982) (C.A., **98**, 83220u)
96. Y. Suzuki, Y. Ishida, R.K. Hester, S. Shibata, Imidazole-induced potentiation of the contractile response to various agonists in vascular smooth muscle, *Eur. J. Pharmacol.*, **83(3-4)**, 223-31 (1982) (C.A., **98**, 100916v)
97. H.M. Roushdy, M.A.Mansour, Role of a certain chemical radioprotector on carbohydrate metabolism in irradiated mice, *Isot. Radiat. Res.*, **14(1)**, 19-26(1982) (C.A., **98**, 103581t)
98. M.F. Marshalkin, L.N. Yakhontov, Products of the reaction of benzaldehyde thiosemicarbazone with potassium ethylate, *Zh. Org. Khim.*, **18(12)**, 2577-80 (1982) (C.A., **98**, 125557s)
99. E.P. Sanaeva, B.S. Tanaseichuk, Methylation of 2,4,5-triarylimidazoles, *Deposited Doc.* 1981, SPSTL 426 Khp-D81, 6 pp. (Russ) (C.A., **98**, 125969c)
100. J.G. Whitney, Antiinflammatory 4,5-diaryl-1H-imidazole-2-methanol, *U.S. US 4, 372, 964* (Cl. 424-273R; A61K31/415), 08 Feb 1983, US Appl. 109, 923, 07 Jan 1980; 12 pp. Cont.-in-part of U.S. Ser. No. 199, 731, abandoned. (C.A., **98**, 149615k)

101. P. Workman, P.R. Twentyman, F.Y.F. Lee, M.I. Walton, Drug metabolism and chemosensitization. Nitroimidazoles as inhibitors of drug metabolism, *Biochem. Pharmacol.*, **32(5)**, 857-64(1983) (C.A., **98**, 209525t)
102. W. Klose, I. Boettcher, Imidazole derivatives and pharmaceutical products containing them, *Ger. Offen. DE3, 141, 063*(Cl. C07D233/20), 28 Apr 1983, Appl. 13 Oct 1981;27 pp (C.A., **99**,88196w)
103. T. Atsumi, T. Sanjiki, T. Kiyohara, Imidazole derivatives and their pharmaceutical compositions, *Eur. Pat. Appl. EP 75, 629* (Cl. C07D233/90), 06 Apr 1983, Appl. 81/304, 514, 29 Sep 1981; 27 pp (C.A., **99**, 88197x)
104. B.C. Chen, W. Von Philipsborn, K. Nagarajan, Nitrogen-15 NMR spectroscopy. Part X. Nitrogen-15 NMR spectra of azoles with two heteroatoms, *Helv. Chim. Acta*, **66(5)**, 1537-55 (1983)
105. A. A. Al-Badr, Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of some biologically active imidazoles, *Spectrosc. Lett.*, **16(8)**, 613-19 (1983)
106. P.W. Scott, D.R. Hawkins, Synthesis of 2-(2,4-difluorophenyl)-4,5-bis(4-methoxyphenyl)imidazole-2-<sup>14</sup>C, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **20(5)**, 575-82 (1983) (C.A., **99**, 194872y)
107. M.L.S. Garcia, J.A.S. Smith, P.M.G. Bavin, C.R. Ganellin, Nitrogen-14 and deuterium quadrupole double resonance in substituted imidazoles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **(9)**, 1391-9 (1983) (C.A., **99**, 212061q)
108. R. Faure, E.J. Vincent, J. Elguero, Carbon-13 NMR study of annular tautomerism of azoles in the solid state, *Heterocycles*, **20(9)**, 1713-16 (1983) (C.A., **99**, 212050k)
109. U. Niedballa, W. Klose, I. Boettcher, Nonsteroidal antiinflammatory agents. Part 16. 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(cycloalkylthio)imidazoles with antiinflammatory activity, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **316(11)**, 934-40 (1983) (C.A., **100**, 22619u)
110. W. Klose, U. Niedballa, K. Schwarz, I. Boettcher, Nonsteroidal antiinflammatory agents. XVII. 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(arylthio)azoles with antiinflammatory activity, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **316(11)**, 941-51 (1983) (C.A., **100**, 22620n)
111. A. Larena, M. Valero, E. Bernabeu, Some chemiluminescence reactions in presence of different metal ions, *Opt. Pura Apl.*, **16(2)**, 91-6(1983) (C.A., **100**, 76730s)

112. P. Workman, Development of nitroimidazoles, *Fortschr. Onkol.*, **10**(Control Tumour Growth Its Biol. Bases), 166-72 (1983) (*C.A.*, **100**, 95952g)
113. P. Workman, Development of nitroimidazoles, *Dev. Oncol.*, **15**(Control Tumour Growth Its Biol. Bases), 166-72(1983) (*C.A.*, **100**, 153117b)
114. D.G. Hirst, J.L. Hazlehurst, J.M. Brown, Sensitization of normal and malignant tissues to cyclophosphamide by nitroimidazoles with different partition coefficients, *Br. J. Cancer*, **49**(1), 33-42(1984) (*C.A.*, **100**, 185460z)
115. T.K. Sevast'yanova, L.B. Volodarskii, L.M. Mozulenko N.V. Lyukshova, N.I. Arkhipova, Derivatives of imidazole, *U.S.S.R. SU 1*, **051**, **076** (Cl. C07D233/58), 30 Oct1983, Appl. 3, 424,035, 09 Apr 1982. From Otkrytiya, Izobret., Prom. Obraztsy, Tovarnye Znaki, (**40**), 92-3 (1983) (*C.A.*, **101**, 90924k)
116. M.P. Spratt, H.C. Dorn, P-Fluorobenzoyl chloride for characterization of active hydrogen functional groups by fluorine-19 nuclear magnetic resonance spectrometry, *Anal. Chem.*, **56**(12), 2038-43(1984) (*C.A.*, **101**, 143204j)
117. H. Shibata, T. Fujita, I. Tani, Antimicrobial studies of 2-alkylimidazole derivatives, *Bokin Bobai*, **12**(8), 371-5 (1984) (*C.A.*, **101**, 147686r)
118. Ajinomoto Co., Inc., Imidazole derivatives as potentiators of immune functions, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 59*, **167**, **515** [**84**, **167**, **515**] (Cl. A61K31/415), 21 Sep 1984, Appl. 83/42, 949, 15 Mar 1983; 4 pp. (*C.A.*, **102**, 56152t)
119. V.E. Blokhin, E.M. Vinogradova, B.T. Kalakutskii, Synthesis and properties of 2-(2- $\alpha$ -furylvinyl)-4,5-diarylimidazole, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.*, **27**(10), 1148-50 (1984) (*C.A.*, **102**, 113371q)
120. J. Delarge, L. Thunus, C. Beckers, A. Ghys, J. Deneff, J.C. Jamouille, Studies of heterocyclic sulfurated derivatives with antithyroidal properties. I. Synthesis and pharmacological screening, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **19**(6), 559-65 (1984)
121. W.W. Wilkerson, Antiinflammatory 4,5-diaryl-1,2-haloimidazoles, *U.S. US 4*, **503**, **065** (Cl. 514-396; A61K31/44), 05 Mar 1985, Appl. 404, 962, 03 Aug 1982; 6 pp. (*C.A.*, **103**, 22589w)



122. W.L. Collibee, J.P. Anselme, The unusual cyclization of benzil monohydrazones to 4,5-diphenylimidazoles, *Tetrahedron Lett.*, **26(13)**, 1595-6 (1985) (C.A., **103**, 71248t)
123. P.E. Bender, D. Hill, P.H. Offen, K. Razgaitis, P. Lavanchy, O.D. Stringer, B.M. Sutton, D.E. Griswold, M. DiMartino, 5,6-diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles: a new class of immunoregulatory antiinflammatory agents, *J. Med. Chem.*, **28(9)**, 1169-77(1985) (C.A., **103**, 81265k)
124. T.R. Sharpe, S.C. Cherkofsky, W.E. Hewes, D.H. Smith, W.A. Gregory, S.B. Haber, M.R. Leadbetter, J.G. Whitney, Preparation, antiarthritic and analgesic activity of 4,5-diaryl-2-(substituted thio)-1H-imidazoles and their sulfoxides and sulfones, *J. Med. Chem.*, **28(9)**, 1188-94(1985) (C.A., **103**, 87810f)
125. L. Giammanco, F.P. Invidata, Thermolysis of 4-azidopyrimidines and 4-azidoquinazolines, *Heterocycles*, **23(6)**, 1459-64 (1985) (C.A., **103**, 123411n)
126. E.C. Chemical Industry Co., Ltd., Photochromic polymer compositions, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60 55, 038 [85 55, 038]* (Cl. C08K5/34), 29 Mar 1985, Appl. 83/162, 658, 06 Sep 1983; 4 pp (C.A., **103**, 161866x)
127. F. Ferrari, Behavioral pharmacology of imidazole, a potential antidepressant agent, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **277(2)**, 303-12 (1985) (C.A., **103**, 189732z)
128. T. Taguchi, K. Kumagai, T. Kodaira, Image formation material, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60, 140, 236 [85,140, 236]* (Cl. G03C5/00), 25 Jul 1985, Appl. 83/249, 734, 27 Dec 1983; 6 pp (C.A., **104**, 43181t)
129. D.I. Edwards, Reduction of nitroimidazoles in vitro and DNA damage, *Biochem. Pharmacol.*, **35(1)**, 53-8(1986) (C.A., **104**, 45451e)
130. A.H. Thomas, Suggested mechanisms for the antimycotic activity of the polyene antibiotics and the N-substituted imidazoles, *J. Antimicrob. Chemother.*, **17(3)**, 269-79(1986)
131. S. Inoki, M. Yasuhara, H.Miki, Imidazoles, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61 30, 574 [86 30, 574]* (Cl. C07D233/58), 12 Feb 1986, Appl. 84/151, 449, 23 Jul 1984; 4 pp. (C.A., **104**, 224902z)

132. Y. Ito, M. Ji-Ben, S. Suzuki, Y. Kusunaga, T. Matsuura, K. Fukuyama, Efficient photochemical oxetane formation from 1-methyl-2,4,5-triphenylimidazole and benzophenones, *Tetrahedron Lett.*, **26(17)**, 2093-6(1985) (C.A., **104**, 68789k)
133. R.M. Claramunt, J. Elguero, R. Garceran, Synthesis by phase transfer catalysis of N-benzyl, N-diphenylmethyl and N-triphenylmethyl azoles and benzazoles: proton NMR and chromatographic data as a tool for identification, *Heterocycles*, **23(11)**, 2895-906(1985)
134. M. Lissel, Reactions with dimethyl carbonate, 2. N-Methylation of imidazole and derivatives, *Liebigs Ann. Chem.*, (1), 77-9(1987)
135. V.G. Solomonova, O.P. Yurchenko, T.M. Turpaev, Two mechanisms of the inhibiting effect of acetylcholine and imidazole on sensitivity of the frog myocardium to adrenaline, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **292(4)**, 1007-10 [Physiol.]. (1987) (C.A., **106**, 150074y)
136. Y. Sakaino, T. Takizawa, Y. Inouye, H. Kakisawa, Chromotropism of imidazole derivatives. Part 1. 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)imidazolium acetate dihydrate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (10), 1623-9 (1986)
137. J. Meng, T. Matsuura, Photosensitized oxygenation of 1-methyl-2,4,5-triphenylimidazole in the solid state, *Huaxue Tongbao*, (10), 30-31 (1986) (C.A., **106**, 196327m)
138. W.L. Collibee, J.P. Anselme, 4,5-Diphenylimidazoles from the cyclization of benzil N-alkylmonohydrazones, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **95(8)**, 655-62 (1986) (C.A., **107**, 77697t)
139. A.C. Jambut-Absil, J. Buxeraud, J. Claude, C. Raby, Drugs derived from thiazole and imidazole or nitrogen-carbon-sulfur or tertiary amino groups. Prediction of secondary antithyroid activity by UV/visible spectroscopy, *Arzneim.-Forsch.*, **37(7)**, 772-7 (1987)
140. İ. Işıkdag, Ü. Uçucu, Ş. Demirayak, The quantitative structure-activity relationships (QSAR) studies on some 2-substituted-4,5-diphenyl imidazole derivatives. (Part I.), *Doga: Tıp Eczacılık*, **11(2)**, 249-52 (1987) (C.A., **107**, 211452q)
141. J.P. Trzeciakowski, Inhibition of guinea pig ileum contractions mediated by a class of histamine receptor resembling the H<sub>3</sub> subtype, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **243(3)**, 874-80 (1987) (C.A., **108**, 69682q)

142. U. Kempe, T. Dockner, H. Karn, T. Bluemel, R.J. Leyrer, T. Loerzer, Preparation of hexaarylbis(imidazoles) as photoinitiator precursors, *Ger. Offen. DE 3, 620, 430* (Cl. C07D233/58), 23 Dec 1987, Appl. 18 Jun 1986; 5 pp. (C.A., 108, 112461f)
143. M.L. Dahl-Puustinen, T. Corell, K. Koch, T. Puustinen, Effects of repeated oral doses of fenflumizole on platelet aggregation and thromboxane formation in man ex vivo, *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids*, 31(2), 101-6 (1988) (C.A., 108, 179797p)
144. T. Hamazaki, T. Oe, M. Terasawa, T. Imayoshi, Preparation of imidazolecarboxamide derivatives as analgesic antiinflammatory agents, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 10, 767 [88 10, 767]* (Cl. C07D233/90), 18 Jan 1988, Appl. 86/155, 456, 02 Jul 1986; 10 pp. (C.A., 109, 129009h)
145. Y. Sakaino, Y. Inouye, H. Kakisawa, T. Takizawa, Polymorphisms and colorations of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-(3-nitrophenyl)-1H-imidazole, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, (Pub. 1988). 161(Pt. B), 255-81 (1987)
146. J.L. Imbach, A.J.J. Carminati, J.L.P.P. Barascut, Nitroimidazole derivatives as antitumor targeting agents, their preparation, and pharmaceutical compositions containing them, *PCT Int. Appl. WO 88 08, 840* (Cl. C07D233/94), 17 Nov 1988, FR Appl. 87/6, 241, 04 May 1987; 53 pp. (C.A., 110, 95243h)
147. C. Yoshida, T. Inaba, K. Tanaka, J. Yoshida, T. Takeno, S. Makino, K. Ota, S. Takano, I. Saikawa, Preparation of new imidazole derivatives as drugs, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63, 107, 963 [88, 107, 963]* (Cl. C07D233/64), 12 May 1988, JP Appl. 86/127, 984, 04 Jun 1986; 24 pp (C.A., 110, 212816k)
148. Y. Nomura, K. Nagakubo, M. Miura, F. Akutsu, 4,5-Bis(4-aminophenyl)-2-phenylimidazoles for solvent-soluble heat-resistant polymers and manufacture thereof, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63, 208, 570 [88, 208, 570]* (Cl. C07D207/335), 30 Aug 1988, Appl. 87/38, 689, 20 Feb 1987; 9 pp (C.A., 110, 213581s)
149. C. Yoshida, T. Inaba, K. Tanaka, T. Takeno, H. Nagaki, K. Ota, T. Shimotori, S. Makino, S. Takano, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63, 239, 274 [88, 239, 274]* (Cl. C07D233/58), 05 Oct 1988, JP Appl. 86/274, 884, 18 Nov 1986; 32 pp (C.A., 110, 231632p)
150. Ü. Uçucu, İ. Işıkdag, B. Çakır, Biological activity of some 4,5-di and 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives: anthelmintic activity, *Gazi Üniv. Eczacılık Fak. Derg.*, 5(2), 161-5 (1988)

151. M. Tsuji, T. Inoue, K. Ikesue, N. Fujimoto, K. Noda, Preparation of (heterocyclalalkylthio- or -sulfinyl)diphenylimidazoles as antiulcer and antiinflammatory agents, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01 40, 467 [89 40, 467]* (Cl. C07D233/84), 10 Feb 1989, Appl. 87/196, 117, 04 Aug 1987; 5 pp (C.A., 111, 97243c)
152. Y. Nomura, K. Nagakubo, M. Miura, F. Akutsu, Manufacture of solvent-soluble aromatic polyimides, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63, 213, 525 [88, 213, 525]* (Cl. C08G73/10), 06 Sep 1988, Appl. 87/47, 277, 02 Mar 1987; 10 pp. (C.A., 111, 97977v)
153. C. Osada, Dry analysis elements containing imidazole derivatives for colorimetric determination of hydrogen peroxide, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63, 231, 264 [88, 231, 264]* (Cl. G01N33/50), 27 Sep 1988, Appl. 87/65, 117, 19 Mar 1987; 8 pp (C.A., 111, 150042q)
154. R. Buerstinghaus, H.J. Neubauer, P. Hofmeister, C. Kuenast, J. Leyendecker, U. Kardorff, Preparation of N-substituted azoles as insecticides, *Eur. Pat. Appl. EP 289, 919* (Cl. C07D233/68), 09 Nov 1988, DE Appl. 3, 714, 709, 02 May 1987; 27 pp. (C.A., 111, 153797a)
155. A. Colombo Pinol, J. Pares Corominas, J. Frigola Constansa, Aryl heteroaryl ketones as analgesics, their preparation, and formulations containing them, *Fr. Demande FR 2, 617, 478* (Cl. C07D233/60), 06 Jan 1989, Appl. 87/9, 301, 01 Jul 1987; 26 pp. (C.A., 111, 153806c)
156. İ. Işıkdag, Ü. Uçucu, B. Çakır, Studies on the synthesis of some 4,5-di- and 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives, *Gazi Univ. Eczacılık Fak. Derg.*, 6(1), 49-62(1989) (C.A., 112, 118717y)
157. V. Dragisich, W.D. Wulff, K. Hogsteen, Imino carbene complexes of tungsten and chromium as synthons for nitrile ylides in reactions with alkynes, alkenes, nitriles, and aldehydes, *Organometallics*, 9(11), 2867-70(1990) (C.A., 113, 231601q)
158. D.M. Bailey, V. Kumar, Preparation of 1H-imidazole-1-acetamides as antiarrhythmics, *U.S. US 4, 962,120* (Cl. 514-399; C07D233/61), 09 Oct 1990, Appl. 327, 227, 22 Mar 1989; 5 pp. (C.A., 114, 164227c)
159. J. Nagy, J. Nyitrai, K. Lempert, J. Fekete, E. Kocsi, Photochemistry of N-heterocycles. II. Photochemically induced reduction and oxidation of some 2(4),5-dihydro-1,2,4-triazines. High pressure liquid chromatography studies, *Acta Chim. Hung.*, 127(5), 733-42 (1990)
160. Y. Matsuura, E. Kotani, T. Iio, T. Fukuda, S. Tobinaga, T. Yoshida, Y. Kuroiwa, Structure-activity relationships in the induction of hepatic microsomal cytochrome P450 by clotrimazole and its

- structurally related compounds in rats, *Biochem. Pharmacol.*, **41(12)**, 1949-56 (1991) (C.A.,115, 64037t)
161. Ya.G. Bal'on, V.A. Smirnov, Reactions of [alkyl(aryl)carbonylamino]hydroxymethyl aryl ketones with aromatic hydrocarbons, *Zh. Org. Khim.*, **26(9)**, 1983-7(1990) (C.A., 115, 71469p)
162. R. Consonni, P. Dalla Croce, R. Ferraccioli, C. La Rosa, A new approach to imidazole derivatives, *J. Chem. Res., Synop.*, (7), 188-9 (1991)
163. N.V. Harris, C. Smith, Preparation of 2-(4,5-diphenyl-2-imidazolyl)-1,3-dioxanes as antiatherosclerotics, *Eur. Pat. Appl. EP 424, 195* (Cl. C07D405/04), 24 Apr 1991, GB Appl. 89/21, 793, 27 Sep 1989; 13 pp (C.A., 115, 92279s)
164. N.A. Meanwell, Preparation of diphenylimidazolyl-containing carboxylic acids and esters as inhibitors of blood platelet aggregation, *U.S. US 5, 011, 851* (Cl. 514-400; C07D233/64), 30 Apr 1991, US Appl. 479, 506, 13 Feb 1990; 9 pp. Cont.-in-part of U.S. Ser. No. 479, 506, abandoned. (C.A., 115, 183294j)
165. A.W. Bridge, N.V. Harris, D.J. Lythgoe, C. Smith, Preparation of 2-substituted 4,5-diphenylimidazoles as drugs, *PCT Int. Appl. WO 91 10, 662* (Cl. C07D403/12), 25 Jul 1991, GB Appl. 90/696, 12 Jan 1990; 50 pp. (C.A., 115, 207994r)
166. Y. Yoshikawa, H. Saito, Y. Ochi, K. Hatayama, Preparation of imidazole derivatives as analgesics and antiinflammatory agents, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03, 157, 383 [91, 157, 383]* (Cl. C07D405/04), 05 Jul 1991, Appl. 89/298, 297, 16 Nov 1989; 10 pp. (C.A., 115, 256163c)
167. C.J. Spagnuolo, C. Kaiser, T. Adams, Preparation of 5-[(1-imidazolyl)methyl]-2(3H)-furanones as muscarinic antagonists, *U.S. US 5, 039, 691* (Cl. 514-393; C07D487/04), 13 Aug 1991, US Appl. 362, 932, 08 Jun 1989; 14 pp. Cont.-in- part of U.S. Ser. No. 362, 932, abandoned (C.A., 115, 256164d)
168. F. Mueller, J. Mattay, Radical and photochemically induced charge-transfer phenomenon. 31. Cycloadditions. 35. [3+2]-Cycloaddition with azirine radical cations: a new synthesis of N-substituted imidazoles, *Angew. Chem.*, **103(10)**, 1352-3 (1991) (See also *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, (30)10, 1336-7 (1991) )

169. N. Meanwell, Preparation of heterocyclalkanoates as blood platelet aggregation inhibitors, *Eur. Pat. Appl. EP 442, 448* (Cl. C07D207/327), 21 Aug 1991, US Appl. 479, 507, 13 Feb 1990; 51 pp. (C.A., 116, 59369u)
170. Y. Yoshikawa, H. Saito, Y. Ochi, K. Hatayama, Preparation of benzothienylimidazole derivatives as antiinflammatory, analgesic, and antipyretic agents, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03, 215, 485 [91, 215, 485]*(Cl. C07D409/04), 20 Sep 1991, Appl 90/4, 323, 11 Jan 1990; 7pp(C.A., 116,83673j)
171. J.T. Billheimer, P.J. Gillies, C.A. Higley, T.P.Jr. Maduskuie, R.R. Wexler, Preparation of N-[(imidazolylthio)alkyl]ureas and analogs as anticholesteremics, *PCT Int. Appl. WO 91 18, 885* (Cl. C07D233/22), 12 Dec 1991, US Appl. 533, 241, 04 Jun 1990; 146 pp. (C.A., 116, 151761p)
172. A.A. Bakibaev, A.Yu Yagovkin, V.D. Filimonov, Ureas in organic synthesis. V. Reactions of aromatic ketones and 1,2-diketones with ureas in formic acid, *Zh. Org. Khim., 27(7)*, 1512-19(1991) (C.A., 116, 174062a)
173. V.M. Stoyanov, M.M. El'chaninov, A.F. Pozharskii, Studies on 2-substituted imidazoles. 2. Synthesis and electrophilic substitution of 1-methyl-2-(thienyl-2)imidazole. A convenient method for methylation of 2-R-imidazoles, *Khim. Geterotsikl. Soedin.,(10)*,1414-8(1991)(C.A.,117,26433c)
174. D.M.B. Hickey, D.G. Cooper, C.M. Whittaker, Preparation of  $\omega$ -(diarylimidazolo)alkanoates and analogs as PGI<sub>2</sub> agonists, *PCT Int. Appl. WO 92 04, 330* (Cl. C07D233/64), 19 Mar 1992, GB Appl. 90/19, 840, 11 Sep 1990; 46 pp. (C.A., 117, 48555w)
175. N.A. Meanwell, M.J. Rosenfeld, A.K. Trehan, J.L. Romine, J.J.K. Wright, C.L. Brassard, J.O. Buchanan, M.E. Federici, J.S. Fleming, Nonprostanoid prostacyclin mimetics. 3. Structural variations of the diphenyl heterocycle moiety, *J. Med. Chem., 35(19)*, 3498-512 (1992) (C.A., 117, 191813j)
176. C. Kaiser, C.J. Spagnuolo, T.C.Jr. Adams, V.H. Audia, A.C. Dupont, H. Hatoum, V.C. Lowe, J.C. Prosser, B.L. Sturm, L. Noronha-Blob, Synthesis and antimuscarinic properties of some N-substituted 5-(aminomethyl)-3,3-diphenyl-2(3H)-furanones, *J. Med. Chem., 35(23)*, 4415-24(1992) (C.A., 117, 233975w)
177. R.V. Bensasson, J. Frederiksen, M. Rougee, D. Lexa, N. Harrit, Correlations between the rate constant of singlet oxygen quenching by imidazole derivatives and antiinflammatory activity in rats, *Mol. Pharmacol., 42(4)*, 718-22 (1992) (C.A., 118, 15848m)

178. N.V. Harris, C. Smith, K.A.J. Stuttle, R.J.A. Walsh, B.M. Wyman, Preparation of imidazolylidioxanes as ACAT inhibitors, *Eur. Pat. Appl. EP 506, 437* (Cl. C07D405/04), 30 Sep 1992, GB Appl. 91/6, 508, 27 Mar 1991; 24 pp. (C.A., 118, 80943c)
179. M. Staehelin, D.M. Burland, M. Ebert, R.D. Miller, B.A. Smith, R.J. Twieg, W. Volksen, C.A. Walsh, Re-evaluation of the thermal stability of optically nonlinear polymeric guest-host systems, *Appl. Phys. Lett.*, **61(14)**, 1626-8(1992) (C.A., 118, 23109m)
180. B.V. Trzhtsinskaya, A.E. Aleksandrova, N.D. Abramova, L.V. Andriyankova, T.I. Vinogradova, R.A. Shchegoleva, Synthesis and tuberculostatic activity of imidazole-2-thione derivatives, *Khim.-Farm. Zh.*, **26(4)**, 57-60 (1992)
181. H. Morita, S. Minagawa, Photochemical behavior of hexaarylbiimidazole in solid polymer matrixes, *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **5(3)**, 551-6 (1992) (C.A., 118, 254246v)
182. F. Ning, W. Hua, Synthesis of substituted 2-(2'-furyl)pyrroles and determination of the structure of the compounds, *Beijing Daxue Xuebao, Ziran Kexueban*, **28(2)**, 185-8(1992) (C.A., 118, 254671e)
183. F. Mueller, J. Mattay, Radical ion and photochemical charge-transfer phenomena and cycloadditions. [3+2] Cycloadditions with azirines under the conditions of photoinduced electron transfer: a new method for the synthesis of imidazoles and heterophanes, *Chem. Ber.*, **126(2)**, 543-9 (1993)
184. J. Nagy, R. Rapp, M. Alexovics, D. Doepp, J. Nyitrai, U. Zahorszky, H. Roettele, Photochemistry of nitrogen heterocycles. Part 3. Synthesis and photochemistry of some new dihydro-1,2,4-triazines and their quaternary salts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **(6)**, 661-5 (1993)
185. C. Kashima, Y. Harada, A. Hosomi, Preparation of sterically more crowded 1,5-disubstituted imidazoles by regioselective N-alkylation, *Heterocycles*, **35(1)**, 433-40(1993)
186. F. Mueller, J. Mattay, S. Steenken, Radical ions and photochemical charge-transfer phenomena. 39. Cycloadditions. 42. Radical cation [3+2] cycloadditions of 2H-azirines, *J. Org. Chem.*, **58(16)**, 4462-4(1993) (C.A., 119, 138612h)
187. M.J. Ashton, A. W. Bridge, R.C. Bush, D.I. Dron, N.V. Harris, G.D. Jones, D.J. Lythgoe, D. Riddell, C. Smith, RP 70676: a potent systemically available inhibitor of Acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2(5)**, 375-80 (1992) (C.A., 119, 160178t)

188. G.J. Isagulyants, K.M. Gitis, S.B. Kogan, N.I. Raevskaya, G.E. Neumoeva, N.M. Podkletnova, V.I. Nikitin, Method of C-alkylimidazole synthesis, *U.S.S.R. SU 1, 726, 474* (Cl. C07D233/56), 15 Apr 1992, Appl. 4, 788, 018, 31 Jan 1990. From *Izobreteniya* 1992, (14), 99. (*C.A.*, 119, 180779t)
189. A.R. Neurath, N. Strick, P. Haberfield, S. Jiang, Method for the prescreening of drugs targeted to the V<sub>3</sub> hypervariable loop of the HIV-1 envelope glycoprotein gp 120, *U.S. US 5, 230, 998* (Cl. 435- 7.1; G01N33/545), 27 Jul 1993, Appl. 735, 640, 25 Jul 1991; 30 pp. (*C.A.*, 119, 241364c)
190. L. Wang, X. Sun, N-Alkylation of imidazoles by potassium hydroxide/aluminum oxide, *Yingyong Huaxue*, 10(4), 84-5(1993) (*C.A.*, 119, 249884t)
191. T. Moulard, J.F. Lagorce, J.C. Thomes, C. Raby, Biological evaluation of compounds with -NCS-group or derived from thiazole and imidazole. Activity on prostaglandin synthetase complex, *J. Pharm. Pharmacol.*, 45(8), 731-5(1993) (*C.A.*, 119, 262002y)
192. H. Sugimoto, M. Ogata, H. Matsumoto, K. Sugita, A. Sato, T. Fujiwara, Imidazole derivatives having anti-HIV activity, *Eur. Pat. Appl. EP 552, 060* (Cl. C07D233/84), 21 Jul 1993, JP Appl. 92/5, 577, 16 Jan 1992; 50 pp. (*C.A.*, 120, 54540r)
193. I. Lantos, W.Y. Zhang, X. Shui, D.S. Eggleston, *J. Org. Chem.*, 58(25), 7092-5 (1993)
194. H. Ashitaka, Y. Yokoo, K. Morita, Y. Yokozawa, Third nonlinear optical material containing triphenylimidazole derivative, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 05, 273, 615 [93, 273, 615]* (Cl. G02F1/35), 22 Oct 1993, Appl. 92/96, 095, 24 Mar 1992; 4 pp. (*C.A.*, 120, 148331a)
195. J.D. Winkler, F.H.III. Chilton, D.M.B. Hickey, Preparation of phenylazoles as inhibitors of coenzyme A-independent transacylase, *PCT Int. Appl. WO 93 16, 674* (Cl. C07F9/06), 02 Sep 1993, US Appl. 833, 850, 11 Feb 1992; 107 pp. (*C.A.*, 120, 217684g)
196. P. Pitchen, C.J. France, I.M. McFarlane, C.G. Newton, D.M. Thompson, Large scale asymmetric synthesis of a biologically active sulfoxide, *Tetrahedron Lett.*, 35(3), 485-8 (1994) (*C.A.*, 120, 244843q)
197. K. Morita, T. Suehiro, Y. Yokoh, H. Ashitaka, The development of organic third-order nonlinear optical materials, *J. Photopolym. Sci. Technol.*, 6(2), 229-38(1993) (*C.A.*, 120, 283832e)



198. H. Oomori, Allergy inhibitors containing imidazole or its derivatives, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06, 24, 978 [94 24, 978]* (Cl. A61K31/415), 01 Feb 1994, Appl. 92/204, 525, 07 Jul 1992; 5 pp. (C.A., 121, 26900k)
199. J.F. Hayes, M.B. Mitchell, C. Wicks, A novel synthesis of 2,4,5-triarylimidazoles, *Heterocycles*, **38(3)**, 575-85 (1994) (C.A., 121, 35444s)
200. C.T. Supuran, A.T. Balaban, P. Cabildo, R.M. Claramunt, J.L. Lavandera, J. Elguero, Carbonic anhydrase activators. VII. Isoenzyme II activation by bisazolyl-methanes, -ethanes, and related azoles, *Biol. Pharm. Bull.*, **16(12)**, 1236-9 (1993) (C.A., 121, 224777p)
201. J. Nagy, J. Nyitrai, G. Csonka, Novel contributions to the mechanism of the photochemically induced ring contraction of 1,2,4-triazines, *J. Inf. Rec. Mater.*, **21(5-6)**, 467-70 (1994) (C.A., 122, 213338r)
202. G. Shapiro, B. Gomez-Lor, Regiospecific synthesis of N-alkyl-4- and 5-substituted imidazoles, *Heterocycles*, **41(2)**, 215-18 (1995) (C.A., 123, 9379w)
203. J. Takashima, S. Uchida, Preparation of N-substituted imidazole derivatives as antihypertensives, hypolipidemics, and hypoglycemics, *Eur. Pat. Appl. EP 652,217 (Cl. C07D405/12)*, 10 May 1995, *JP Appl. 93/278,215*, 08 Nov 1993; 15 pp. (C.A., 123, 33073n)
204. E. Matsutani, S. Marui, Imidazole derivatives as glutaminase inhibitors and anticancer agents, *Eur. Pat. Appl. EP 656,210 (Cl. A61K31/415)*, 07 Jun 1995, *JP Appl. 93/290,278*, 19 Nov 1993; 22 pp. (C.A., 123, 40980j)
205. R. C. Volling, W.M.P.B. Menge, H. Timmerman, Preparation of imidazole derivatives as histamine H<sub>3</sub> receptor agonists and antagonists, *PCT Int. Appl. WO 95 06,037 (Cl. C07D233/54)*, 02 Mar 1995, *EP Appl. 93/202,528*, 27 Aug 1993; 42pp. (C.A., 123, 55877e)
206. İ. Işıkdag, Ü. Uçucu, N. Gündoğdu, QSAR of inhibitory activities by 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives on tubifex worms, *Acta Pharm. Turc.* **37(1)**, 19-24 (1995)
207. F. Shinozaki, Imaging material and imaging process, *Ger. Offen. DE 4,426,820 (Cl. B41M5/36)*, 02 Feb 1995, *JP Appl. 93/188,034*, 29 Jul 1993; 12 pp. (C.A., 123, 183538g)
208. İ. Işıkdag, Ü. Uçucu, QSAR of inhibitory activities by 2-substituted-4,5-difuryl imidazole derivatives on tubifex worms, *Acta Pharm. Turc.* **37(2)**, 59-63 (1995)

209. D.J. Calderwood, A.J. Fisher, J.E. Jeffery, C.G.P. Jones, P. Rafferty, Imidazole derivatives as therapeutic agents, *PCT Int. Appl. WO 95 00,493 (Cl. C07D233/61)*, 05 Jan 1995, *GB Appl. 93/12,893*, 22 Jun 1993; 291 pp. (C.A., 123, 198799s)
210. İ. Işıkdag, Ü. Uçucu, N. Gündoğdu, Studies on the synthesis of some 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives, *Acta Pharm. Turc.* 36(4), 102-7 (1994)
211. M. Gobetti, M. Palladino, E. Vanotti, M. Villa, M. Bani, R. Bormetti, V. Olgiati, Preparation of 4,5-diphenylimidazole derivatives as acyl coenzyme A:cholesterol-O-acyl-transferase (ACAT) inhibitors, *PCT Int. Appl. WO 95 14,673 (Cl. C07D233/84)*, 01 Jun 1995, *IT Appl. 93/Mi2468*, 22 Nov 1993; 55 pp (C.A., 123, 286028v)
212. G. Zhao, H. Yang, Bioisosteric replacement and development of lead compounds in drug designs, *Huaxue Tongbao* (6), 34-8 (1995) (C.A., 123, 305844b)
213. K. Halwe, S.K. Srivastava, Synthesis of some new pharmacophores derived from imidazole and benzimidazole, *J. Indian Chem. Soc.* 72(1), 59-61 (1995) (C.A., 123, 313801a)
214. W.M. Zhang, L. Zhang, S.J. Liao, Y. Xu, D.R. Yu, Cyclotrimerization of nitriles by the reactive alkali metal hydrides, *Chin. Chem. Lett.* 6(10), 839-42 (1995) (C.A., 124, 117246e)
215. Y. Yazan, İ. Işıkdag, Ü. Uçucu, Formulation of some nematocides as suspensions, *World Meet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol.*, 1st 674-5 (1995), APGI: Chatenay Malabry, Fr. (C.A., 124, 196453w)
216. P.C. Astles, M.J. Ashton, A.W. Bridge, N.V. Harris, T.W. Hart, D.P. Parrott, B. Porter, D. Riddell, C. Smith, R.J. Williams, Acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase (ACAT) inhibitors. 2. 2-(1,3-Dioxan-2-yl)-4,5-diphenyl-1H-imidazoles as potent inhibitors of ACAT, *J. Med. Chem.* 39(7), 1423-32 (1996)
217. H. Li, E.A. Mintz, X.R. Bu, Synthesis of poly(styrene-co-methyl methacrylate) (SMMA) with 2-(4'-nitrophenyl)-4,5-bis(4'-methoxyphenyl)imidazole as a pendant NLO chromophore, *Polym. Prepr (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* 36(2), 290-1 (1995)(Pub. 1995) (C.A., 124, 203191q)
218. E.W. Oliver, D.H. Evans, J.V. Caspar, Electrochemical studies of a hexaarylbiimidazole, *J. Electroanal. Chem.*, 403(1-2), 153-8 (1996) (C.A., 124, 244844y)

219. M. Sato, M. Iwasaki, T. Sugiyama, Process for forming colored partial picture element and light-shielding light-sensitive resin composition used for this process, *U.S. US 5,489,621 (Cl. 572-75; G03C1/725)*, 6 Feb 1996, *JP Appl. 93/110,487*, 12 May 1993; 23 pp. (C.A., 124, 274508j)
220. Y. Sakaino, K. Kishi, T. Yamanobe, Simple and excellent preparation of polymorphic crystals of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-(3-nitrophenyl)-1H-imidazole, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol., Sect. A* 277, 619-629 (1996) (C.A., 124, 356631h)
221. H. Bredereck, R. Gompper, D. Hayer, Formamide reactions. XIII. Imidazoles from  $\alpha$ -diketones, *Chem. Ber.* 92, 338-43 (1959); cf. *CA*, 53, 11207c (C.A., 53, 12281g-h)
222. A.M. Simonov, A.D. Garnovskii, Amination of heterocyclic compounds containing the imidazole ring, *Zhur. Obshchei Khim.* 31, 114-17 (1961) (C.A., 55, 22298f)
223. R. Quelet, E. Frainnet, The use of the Leuckart reaction for the synthesis of 2-amino-1,2-diphenylethanol. Separation of optical isomers, *Compt. rend.* 236, 492-4 (1953) (C.A., 48, 1244b)
- 224a. *J. Chem. Soc.* 49, 464 (1886); *Ber.* 38, 1536 (1905)
- 224b. H. Kondo, Y. Mitugi, Tetrahydro-2-methylpyrimidazole and its Hofmann decomposition products, *J. Pharm. Soc. Japan* 57, 397-403, Abstracts (in German) 81-7 (1937) (C.A., 33, 2139<sup>9</sup>)
225. E.F. Silversmith, A new synthesis of 2-aryl-4,6-diphenyl-s-triazines, *J. Org. Chem.* 28,(12),3568-9 (1963)
226. C.V. Deliwala, S. Rajagopalan, Chemotherapy of tuberculosis. III. Preparation of 5,5'-dichlorosalicyl and heterocyclic derivatives from dichlorosalicyl and related  $\alpha$ -diketones, *Proc. Indian Acad. Sci.* 31A, 107-16 (1950); cf. *CA*, 44, 7440b (C.A., 45, 6178c-d)
227. E.I. du Pont de Nemours & Co., Biimidazoles, *Belg.* 635, 804, Dec. 2, 1963, Appl. Aug. 2, 1963; 32 pp. (C.A., 63, 1795d)
228. B.S. Tanaseichuk, L.G. Rezepova, E.P. Sanaeva, V.V. Stanovskii, Nitrogen-containing heterocyclic free radicals. II. Triphenylimidazoles, *Uch. Zap., Mord. Univ., No. 81*, 79-86 (1971). *From Ref. Zh., Khim.* 1972, Abstr. No. 12Zh315 (C.A., 78, 43367c)

229. H. Schubert, E. Hagen, G. Lehmann, Catalytic hydrogenation of aromatically substituted imidazoles. VII.  $\alpha$ -Furylimidazoles and furfurine, *J. Prakt. Chem.* **17**, 173-82 (1962); cf. *CA*, **58**, 1329h (*C.A.*, **58**, 2445e-g, 2446d-e)
230. A. Novelli, Action of formamide on aryl acylloins. Formation of diarylglyoxalines and tetraarylpyrazines, *Anales asoc. quim. argentina* **27**, 161-8 (1939) (*C.A.*, **34**, 1659<sup>6</sup>)
231. Al. Spasov, St. Robev, D. Popov, Some new uses of sodium amide in organic synthesis. IV. New synthesis of 2,4,5-triarylimidazoles, *Godishnik Sofiiskiia Univ., Fiz.-Mat. Fak. Kniga 2-Khim.* **49**, 119-26 (1956); cf. *CA*, **50**, 244h (*C.A.*, **51**, 12075h)
232. Gevaert Photo-Producten N.V., Electrophotographic material containing organic compounds, *Belg.* **585**, 555, *Apr. 1*, 1960; *Brit. Appl.* Feb. 5, 1959; 37 pp. (*C.A.*, **58**, 2530h, 2531a)
233. M. Morena, F.M. Archilla, Reactions of formamide with  $\alpha$ -diketones, *Anales real soc. espan. fis. y quim. (Madrid)* **54B**, 715-18 (1958) (*C.A.*, **54**, 14267d)
234. H. Bredereck, G. Theilig, Formamide reactions. I. Imidazole syntheses with formamide, *Chem. Ber.* **86**, 88-96 (1953) (*C.A.*, **48**, 1341h-i)
235. G., Theilig, Formamide reactions. II. Studies in the oxazole series and conversion of oxazoles to imidazole with formamide, *Chem. Ber.* **86**, 96-109 (1953) (*C.A.*, **48**, 1342b-e ve1343b)
236. W. Langenbeck, H. Schubert, H. Giesemann, Steric hindrance in the formation of base complexes of hemin, heme, and ferrous phthalocyanine, *Ann.* **585**, 68-80(1954); cf. *CA*, **47**, 8731f (*C.A.*, **50**, 4912a)
237. P.N. Dhal, A. Nayak, Imidazoles derived from alpha-beta diketones, *J. Inst. Chem., Calcutta* **47**, Pt. 1, 27-8 (1975) (*C.A.*, **83**, 164067s)
238. N. Noyanalpan, *Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı*, A.Ü. Basımevi, Ankara (1978)
239. W.J. Murray, L.H. Hall, L.B. Kier, Molecular Connectivity III: Relationship to Partition Coefficients, *J. Pharm. Sci.* **64**, 1978-81 (1975)
240. C. Hansch, A. Leo, Substituent constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology., Hydrophobic Parametres. John Wiley & Sons. New York February 13-37 (1979)

241. A. Leo, P.Y.C. Jow, C. Silipo, C. Hansch, Calculation of Hydrophobic Constant (log P) from and f Constants, *J. Med. Chem.* **18**, 865-8(1975)
242. C. Hansch, W.J. Dunn, Linear Relationships Between Liphophylic Character and Biological Activity of Drugs, *J. Pharm. Sci.* **61**, 1 (1972)
243. C. Hansch, A. Leo, S.H. Unger, K.H. Kim, D. Nikaitani, E.J. Lien, Aromatic Substituent Constant for Structure Activity Correlations, *J. Med. Chem.* **16**, 1207-26 (1973)
244. C. Hansch, E.J. Lien, F. Helmer, *Arch. Biochem. Biophys.* **128**, 319 (1968)
245. A. Leo, C. Hansch, C. Church, *J. Med. Chem.* **12**, 766 (1969)
246. R.F. Rekker, H.M. De Kort, The hydrophobic fragmental constant, an extension to a 1000 data point set, *Eur. J. Med.-Chim. Ther.* **14**, No:6, 479-488 (1979)
247. O.R. Quayle, The parachors of organic compounds, *Chem. Rev.* **53**, 439-89 (1953)
248. S. Sugden, *J. Chem. Soc.* **125**, 1177 (1924)
249. A.I. Vogel, *J. Chem. Soc.* **133** (1946)
250. A.I. Vogel, *J. Chem. Soc.*, **1833** (1948)
251. D. Agin, L. Hersch, D. Holtzman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **53**, 952 (1965)
252. W.J. Dunn, *Eur. J. Med. Chem.* **12**, 109 (1977)
253. A.R. Berkem, S. Baykut, Fizikokimya Kitabı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, Sayı: 2735
254. G.R. Parker, Correlation of log P with Molecular Connectivity in Hydroxyureas: Influence of conformational system on log P, *J. Pharm. Sci.* **67**, 513-16 (1978)
255. S.K. Ray, S.C. Başak, C.A.B. Raychaudhory, J.J. Ghosh, The utility of information content, hydrophobicity and Vander Waals volume in design of barbiturates and tumor inhibitory triazines, *Arzneim. Forsch. /Drug Res.* **33**, 352-56 (1983)

256. S.C. Başak, V.R. Magnuson, Molecular Topology and Narcosis, *Arzneim. Forsch. /Drug Res.* **33**, 501-503 (1983)
257. M. Randic, On characterization of molecular branching, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6609-15 (1975)
258. L.B. Kier, L.H. Hall, Derivation and significance of valence molecular connectivity, *J. Pharm. Sci.* **70**, 583-9 (1981)
259. L.B. Kier, L.H. Hall, Molecular connectivity study of muscarinic receptor affinity of acetylcholine antagonists, *J. Pharm. Sci.* **67**, 1408-12 (1978)
260. L.B. Kier, W.J. Murray, Molecular connectivity 4 relationships to biological activities, *J. Med. Chem.* **18**, 1272-74 (1975)
261. L.H. Hall, L.B. Kier, Molecular connectivity and substructure analysis, *J. Pharm. Sci.* **67**, 1743-47 (1978)
262. L.H. Hall, L.B. Kier, Molecular connectivity. VII. Specific treatment of heteroatoms, *J. Pharm. Sci.* **65**, 1806-9 (1976)
263. L.B. Kier, W.J. Murray, Molecular connectivity 4 relationships to biological activities, *J. Med. Chem.* **18**, 1272-74 (1975)
264. L.H. Hall, L.B. Kier, Structure-Activity Studies Using Valence Molecular Connectivity, *J. Pharm. Sci.* **66**, 642-4 (1977)
265. L.B. Kier, L.H. Hall, General definition of valence delta values for molecular connectivity, *J. Pharm. Sci.* **72**, 1170-3 (1983)
266. L.B. Kier, L.H. Hall, Derivation and significance of valence molecular connectivity, *J. Pharm. Sci.* **70**, 583-9 (1981)
267. D. Lorke, *Arch. Toxicol.*, **54**, 275-287 (1983)
268. W. Lenk, *Z. Phytother.*, **10**, 49-51 (1989)
269. K.G. Baxter, Transcutaneous nerve stimulation, *J. Kansas Med. Soc.* **84**, 18-26 (1983)

270. T.M. Jessel, Opiate inhibition of substance P release from the rat trigeminal nucleus, invitro, *J. Physiol.* **270**, 50-57P (1977)
271. F.E. Damour, D.L. Smith, A method for determining loss of pain sensation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **72**, 74-79 (1941)
272. M. Kuniyama, M. Ohyama, M. Nakano, Central monoaminergic mechanisms in mice and analgesic activity of spiradoline mesylate, a selective kappa-opioid receptor agonist, *Eur. J. Pharmacol.* **214**, 111-118 (1992)
273. D.M. Maron, B.N. Ames, Revised methods for the Salmonella mutagenicity test, *Mutation Research*, **113**, 173-215 (1983)
274. H.H. Schweiser, B.L. Pool, M. Wiessler, Identification and mutagenicity of metabolites of aristolochic acid, *Carcinogenes*, **7(1)**, 59-63 (1986)
275. M.S. Legator, T.H. Connor, M. Stoeckel, Detection of mutagenic activity of metronidazole and niridazole in body fluids of humans and mice, *Science* **188 (4193)**, 1118-9 (1975)
276. M. Legator, T. Connor, M. Stoeckel, Detection of mutagenic activity of niridazole and metronidazole in urine of man compared with a rodent study using blood and urine analysis and the hostmediated assay, *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.*, **350**, 77-81(1974) (Eng)
277. C.E. Voogd, J.J. Van der Stel, J.J.J.A.A. Jacobs, The mutagenic action of nitroimidazoles. IV. A comparison of the mutagenic action of several nitroimidazoles and some imidazoles, *Mutation Research*, **66(3)**, 207-21 (1979)
278. A. Momii, K. Funai, H. Shingu, Toxicological studies on econazole nitrate. IX. Mutagenicity tests with several bacterial strains, *Iyakain Kenkyu*, **10(2)**, 351-7 (1979)
279. T. Yamaguchi, K. Nakagawa, Reduction of induced mutability with xanthine and imidazole derivatives through inhibition of metabolic activation, *Agric. Biol. Chem.*, **47(7)**, 1673-7 (1983)
280. A. Leonard, G.B. Gerber, F. Leonard, Mutagenicity, Carcinogenicity and Teratogenicity of zinc, *Mutation Research*, **168**, 343-53 (1986)
281. O. Schimmen, et al, The mutagenic potencies of plant extracts containing quercetin in Salmonella typhmuriium TA 98 and TA 100, *Mutation Research*, **206**, 201-208 (1988)

282. P. Einisto, et al, Mutagenicity of chemicals in Salmonella typhimurium strains possessing different nitroreductase or o-acetyl-transferase activities, *Mutation Research*, **259**, 95-102 (1991)
283. J.C. Irvine, D. McNicoll, The Formation of Ethers from Compounds of the Benzoin Type, *J. Chem. Soc.*, **93**, 1601-11 (Sept). (Cf. *Ibid.*, 93, 950) (*C.A.*, **2**, 3335<sup>7</sup>)
284. A.G. Francis, C.A. Keane, Nitration of Acetylbenzoin and of Stilbenediol Diacetates, *Proc. Chem. Soc.*, **27**, 44; *J. Chem. Soc.*, **99**, 344-8 (*C.A.*, **5**, 2847<sup>7</sup>)
285. W.E. Bachmann, Preparation and reactions of benzil disodium, *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 963-5 (1934) (*C.A.*, **28**, 3069<sup>8</sup>)
286. T. Okuzumi, Furanderivatives III. Syntheses of furylimidazoles, *Nippon Kagaku Zasshi* **82**, 1235-40 (1961); *CA*, **54**, 24634a (*C.A.*, **57**, 15090e)
287. T.T. Cocking, J.D. Kettle, The analytical characters of benzoin, *Pharm. J.*, **93**, 125-6; cf. *CA*, **8**, 1188. (*C.A.*, **8**, 3346<sup>8</sup>)
288. H. Staudinger, Auto-oxidation of organic compounds. II. Relations between auto-oxidation and benzoin formation, *Ber.*, **46**, 3535-8.
289. G.M. Robinson, R. Robinson, Mechanism of the benzoin synthesis. Preliminary note, *Proc. Chem. Soc.* **29**, 266-8 (1913) (*C.A.*, **9**, 608<sup>7</sup>)
290. R.W.L. Clarke, A. Lapworth, An Extension of the Benzoin Synthesis, *Pr. Chem. Soc.*, **23**, 90 (*C.A.*, **1**, 1562<sup>9</sup>)
291. R.W.S. Clarke, A. Sapworth, An Extension of the Benzoin Synthesis, *J. Chem. Soc.*, **91**, 694-705 (See *CA*, 1907) (*C.A.*, **1**, 2116<sup>5</sup>)
292. J.C. Irvine, A.M. Moodie, The Reduction Products of o- and p-Dimethoxybenzoin, *Pr. Chem. Soc.*, **23**, 62 (*C.A.*, **1**, 1411<sup>1</sup>)
293. J.C. Irvine, A.M. Moodie, The Reduction Products of o- and p-Dimethoxybenzoin, *J. Chem. Soc.*, **91**, 536-44 (See *CA*, 1907, 1410), (*C.A.*, **1**, 2116<sup>4</sup>)



294. F. Feigl, G. Sicher, O. Singer, Relations between atomic grouping and specific affinity. The copper- affinity effectiveness of the atomic grouping  $> C(OH).C(:N.OH)$  , *Ber.* **58B**, 2294-303 (1925); cf. *CA*, **18**, 30. (*C.A.*, **20**, 1055<sup>5</sup>)
295. A. Weissberger, Oxidation processes. VI. Mechanism of the autoxidation and racemization of the  $\alpha$ -ketols, and steric hindrance, *Ber.* **65B**, 1815-20 (1932); cf. *CA*, **25**, 5159. (cf. Michaelis, *CA*, **25**, 5772) (cf. *CA*, **24**, 1274) (*C.A.*, **27**, 977<sup>2</sup>)
296. S. Kuwada, Y. Sasagawa, Synthesis of stilbene derivatives. I. A new synthesis of trans-4,4'-dihydroxy- $\alpha,\beta$ -diethyl stilbene, *J. Pharm. Soc. Japan* **60**, 93-100, Abstracts (in German) 27-9 (1940) (*C.A.*, **34**, 4066<sup>4</sup> )
297. C.D. Shacklett, H.A. Smith, The preparation of substituted benzilic acids, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2654-7 (1953) (*C.A.*, **48**, 8199e, 8199f)
298. V. Franzen, Formation of malonic acid from butynediol and peroxyacetic acid, *Chem. Ber.* **88**, 717-24 (1955) (*C.A.*, **50**, 2428g)
299. W. Theilacker, P. Tröster, Osazone formation, *Ann.* **572**, 144-50 (1951) (*C.A.*, **46**, 477e)
300. A. Weissberger, Autoxidation processes. VIII. Steric hindrance in oxidation and racemization of  $\alpha$ -ketols, *J. Chem. Soc.* , 223-5 (1935), cf. *C.A.* **27**, 3468 (*C.A.*, **29**, 2948<sup>5</sup>)
301. A. Kreuzberger, Condensations with 1,2-hydrazinedicarboxamide. II. 2,2'-Azoimidazoles, *J. Org. Chem.* **27**, 886-91 (1962); cf. *CA*, **54**, 6743i (*C.A.*, **57**, 5903b-c)
302. H. Green, 4- and 4'-Methoxybenzoylbenzoins, *J. Chem. Soc.*, 328-36 (1926) (*C.A.*, **20**, 1615<sup>6</sup>)
303. R. Jaunin, G. Sechaud, The action of sodium on phenylimido ethers. II. Condensation of some o- and p-substituted phenyl phenylimidobenzoates, *Helv. Chim. Acta* **39**, 1257-62 (1956), cf. *C.A.* **50**, 240g (*C.A.*, **51**, 3527g)
304. Badische Anilin-& Soda-Fabrik Akt.-Ges., Aromatic 1,2-diketones, *Ger.* **913,891**, June 21, 1954 (Cl. 12o, 10) (*C.A.*, **52**, 14691g)
305. V. Franzen, L. Fikentscher, Catalysis in the decarboxylation of  $\alpha$ -oxo carboxylic acids by means of cyanide ion, *Ann.* **613**, 1-6 (1958) (*C.A.*, **52**, 18314e)

306. A. Novelli, J.C. Somaglino, N-Desylarylaminines in the Leuckart reaction, *Anales asoc. quim. argentina* **31**, 147-52 (1943); cf. *C.A.* **34**, 1659<sup>5</sup>. (*C.A.*, **38**, 2957<sup>7,8</sup>)
307. G. Carrara, V. D'Amato, R. Pagani, Steric analogies and biological activities. X. Antagonists of histamine, *Chimica e industria (Milan)*, **28**, 9-11 (1946) (*C.A.*, **40**, 7241<sup>4</sup>)
308. A. Novelli, Action of urea on benzoin in the presence of formic acid, *Anales asoc. quim. argentina* **40**, 112-14 (1952) (*C.A.*, **47**, 9321f-g)
309. H. Bredereck, R. Gompper, Formamide reactions. V. New synthesis of oxazoles and  $\alpha$ -formamido ketones, *Chem. Ber.* **87**, 726-32 (1954) (*C.A.*, **49**, 9534a)
310. G.G. Novas, M.M. Calvet, F.M. Archilla, A comparison of the reactions of benzoin and benzil with formamide, *Anales real soc. espan. fis. y quim. (Madrid)* **51B**, 633-8 (1955) (*C.A.*, **50**, 11294c)
311. R.S. Hanslick, Wm.F. Bruce, Imidazolidine salts of penicillin, *U.S.* **2**, **750**, **379**, June 12, 1956. (*C.A.*, **51**, 2054e)
312. R.S. Hanslick, Wm.F. Bruce, Imidazole salts of penicillin, *U.S.* **2**, **801**, **243**, June 30, 1957. (*C.A.*, **52**, 1272g)
313. W. Ried, G. Keil, The Mannich reaction. III. Acyloin-Mannich bases as a means of effecting transaminomethylation, *Ann.* **616**, 96-107 (1958); cf. *CA*, **52**, 11015e (*C.A.*, **53**, 2234b)
314. G. Drefahl, K. Ponsold, Investigations on stilbenes. XXVI. Unsymmetrical diarylethylenes, *Chem. Ber.* **93**, 472-81 (1960; cf. *CA* **53**, 1325a), *ibid.* 486-92. (*C.A.*, **54**, 13135g)
315. H. Bredereck, F. Effenberger, F. Marquez, K. Ockewitz, Acid amide reactions. XXIII. Preparation of imidazoles from ketones, *Chem. Ber.* **93**, 2083-4 (1960); cf. *CA* **54**, 21105c (*C.A.*, **55**, 2622f)
316. K. Bodendorf, H. Towliati, Synthesis of imidazole and oxazole derivatives by oxime condensations, *Arch. Pharm.* **298** (5), 293-7 (1965) (*C.A.*, **63**, 5629e)
317. K.H. Buechel, H. Erdmann, Synthesis and reactions of perchloro-2H-imidazoles, *Chem. Ber.* **109**(5), 1638-42 (1976) (*C.A.*, **85**, 32919c)
318. H. Koehler, K. Ebel, H. Karn, C. Taubitz, Preparation of (4-nitrophenyl)imidazoles via nitration of phenylimidazoles in the presence of urea, *Ger. Offen. DE* **3**, **835**, **195** (Cl. C07D233/64), 19 Apr 1990, Appl. 15 Oct 1988; 3 pp (*C.A.*, **113**, 115304w)

319. H. Gisemann, H. Lettau, H.G. Mannsfeldt, 1-Triphenylmethylimidazoles. II. *Chem. Ber.* **93**, 570-6 (1960); cf. CA 53, 10190c, *ibid.* 576-83. (*C.A.*, **54**, 15369c)
320. R. Metze, G. Scherowsky, 1,2,4-Triazines. X. The hydrogenation of 1,2,4-triazines, *Chem. Ber.* **92**, 2481-6 (1959)(*C.A.*, **54**, 3446h)
321. D.M. White, J. Sonnenberg, Infrared spectra of arylimidazoles and arylisoimidazoles, *J. Org. Chem.* **29**(7), 1926-30 (1964)
322. D.M. White, J. Sonnenberg, Oxidation of triarylimidazoles. Structures of the photochromic and piezochromic dimers of triarylimidazolyl radicals, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (16), 3825-9 (1966)
323. A.C. Cope, A.C.Jr. Haven, Rearrangement of oxime N-ethers, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 4896-4903 (1950) (*C.A.*, **45**, 5135b)
324. B. Bottcher, F. Bauer, The thermal decomposition of benzylidene- and anisylidenediurethan , *Chem. Ber.* **84**, 289-95 (1951) (*C.A.*, **45**, 9495i)
325. S. Capuano, L. Giammanco, The action of alcoholic ammonia on isonitrosotriphenylpyrrole , *Gazz. chim. ital.* **82**, 183-90 (1952) [cf. *Ber.* **15**, 1493 (1882)] (*C.A.*, **47**, 8061i)
326. H. Schubert, G. Friedrich, H.D. Lehmann, Dehydrogenations in the imidazole series, *Z. Chem.* **2**, 150-1 (1962) (*C.A.*, **58**, 2444g)
327. A. Spasov, S. Robev, Reaction of sodamide with aromatic aldehyde azines, *Chem. Ber.* **98** (3), 928-31 (1965) (*C.A.*, **62**, 14661e)
328. B. Coffin, R.F. Robbins, Thermal decomposition of benzyl azide in solution, *J. Chem. Soc., Suppl. No.1*, 5901-3(1964) (*C.A.*, **63**, 4205e)
329. A.L. Prokhoda, V.A. Krongauz, Photochromism of organic compounds. I. Kinetics and mechanism of photochromic reactions of 2,2', 4,4', 5,5'-hexaphenyl-1,2'-biimidazole, *Khim. Vys. Energ.*, **3**(6), 495-501 (1969) (Russ) (*C.A.*, **72**, 42499m)
330. H. Lettau, H.J. Heckel, Imidazole N-oxides. V. Reaction of imidazoles and imidazole N-oxides with dibenzoyl peroxide, *Z. Chem.*, **11**(2), 62-3 (1971) (Ger) (*C.A.*, **74**, 125561t)

331. N. Gakis, M. Maerky, H.J. Hansen, H. Schmid, Photoreactions. 18. Photodimerization of 3-phenyl-2H-azirines, *Helv. Chim. Acta*, **55**(3), 748-52 (1972) (C.A.,77, 19458s)
332. H. Tanino, T. Kondo, K. Okada, T. Goto, Chemiluminescence of organic compounds. I. Structures of three isomeric dimers of 2,4,5-triphenylimidazolyl, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **45**(5), 1474-80 (1972) (C.A.,77, 87441f)
333. Y. Mori, J. Tsuji, Nitrogen-containing heterocyclic compounds, *Japan.* **73** 37, 032 (Cl. C07d, B 01j), 08 Nov 1973, Appl. 68 54, 626, 03 Aug 1968; 5 pp. (C.A., 81, 3935s)
334. Y. Ito, T. Matsuura, Photoinduced reactions. LXXIV. Photochemical addition of acrylonitrile to imidazoles, *Tetrahedron Lett.* (6), 513-16 (1974) (C.A.,81, 62839m)
335. Y. Ito, T. Matsuura, Photoinduced reactions. 102. Photochemical reaction of imidazoles with unsaturated nitriles. Chemistry of encounter complex and ion pair, *J. Org. Chem.*, **44**(1), 41-9 (1979)
336. A.V. Terletskaia, N.M. Lukovskaya, N.L. Anatienco, Chemiluminescent catalytic reaction of lophine with hydrogen peroxide, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)*, **45**(11), 1111-14 (1979) (C.A.,92, 94305c)
337. Z.V. Bezuglaya, G.V. Avramenko, V.N. Lisyutenko, B.E. Zaitsev, B.I. Stepanov, Electronic structure of 2,3,5-triaryl- $\Delta^4$ -1,3,4,2-triazaborolines, *Zh. Obshch. Khim.* **58**(12), 2683-94 (1988) (C.A.,111,7459a)
338. I. Kawakami, S. Kitahara, Imidazole derivatives, *Japan.* **13**, 226 ('61), Appl. Oct. 3 (1958) (C.A.,56, 7328f)
339. B.S. Tanaseichuk, S.V. Yartseva, Nitrogen-containing heterocyclic free radicals. V. Furyldiphenylimidazoles, *Uch. Zap., Mord. Univ., No. 81*, 90-94 (1971). *From Ref. Zh., Khim.* 1972, Abstr. No. 12Zh317. (C.A.,78,43366b)
340. J.H. Bowie, R.G. Cooks, S.O. Lawesson, G. Schroll, Electron Impact Studies, *Aust. J. Chem.* **20**(8), 1613-24 (1967) (C.A., 67,116429j)
341. C.B.C. Boyce, R.V. Milborrow, *Nature*, **208**, 537 (1965)
342. H.R. Kleir, W.J. Mader, *J. Pharm. Sci.* **60**, 448 (1971)