195860

BAZI 6,8-DİARİLİMİDAZO[1,2-a]PİRAZİN TÜREVLERİNİN ISITMA VE MİKRODALGA IŞIMA YÖNTEMLERİ KULLANILARAK SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

BAZI 6,8-DİARİLİMİDAZO[1,2-a]PİRAZİN TÜREVLERİNİN ISITMA VE MİKRODALGA IŞIMA YÖNTEMLERİ KULLANILARAK SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Kimyager İsmail KAYAGİL

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Eylül 2004

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

İsmail KAYAGİL' in "Bazı 6,8-diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin ısıtma ve mikrodalga ışıma yöntemleri kullanılarak sentezi ve antikanser etkilerinin araştırılması" başlıklı Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans Tez'i..13.08.2004. tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) :	Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	
Üye :	Prof. Dr. Aydın SALMAN	
Üye :	Prof. Dr. Ümit UÇUCU	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun.23.08.2004 tarih ve .....24.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Sağlık Bilimleri

ÖZET

Yüksek Lisans

BAZI 6,8-DİARİLİMİDAZO[1,2-a]PİRAZİN TÜREVLERİNİN ISITMA VE MİKRODALGA IŞIMA YÖNTEMLERİ KULLANILARAK SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Kimyager İsmail KAYAGİL

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK
Eylül 2004

Literatür araştırmaları sonunda, imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin, antihipertansif, antibronkospastik, kardiyak sitimülan, antiülser, antienflamatuar ve antikanser etkilere sahip oldukları görülmüştür. Doğal kaynaklı bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin kemilüminesan özellik göstermesi, bu grup bileşiklere olan büyük ilginin nedenini oluşturmuştur.

Çalışmada, 6,8-diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşiklerin elde edilmesi ve antikanser etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için, 2-ariloilimidazol türevleri ile uygun ω-bromoasetofenonlar aseton içerisinde reaksiyona sokularak 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin, amonyum asetat ile asetik asid içerisinde reaksiyona sokulmasıyla da 6,8-diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerine ulaşılmıştır. Bu reaksiyonun yapılmasında, alışılmış ısıtma yöntemi yanında, alternatif bir yöntem olarak mikrodalga ışıma yöntemi de kullanılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde, R_f değerleri ve UV absorbsiyon özellikleri ile saptanmış; yapıları ise IR, ^{1}H-NMR, MS spektroskopik verileri ve elementel analiz sonuçları yardımıyla kanıtlanmıştır.

Elde edilen bileşiklerin tümü, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsüne (NCI) sunulmuş ve seçilen bileşiklerin antikanser etkileri araştırılmıştır. Önemsenecek boyutta değerler elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ariloilimidazol, İmidazo[1,2-a]pirazin, Antikanser etki.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF SOME 6,8-DIARYLIMIDAZO[1,2-a]PYRAZINE DERIVATIVES BY USING EITHER REFLUX OR MICROWAVE IRRADIATION METHOD AND INVESTIGATION THEIR ANTICANCER ACTIVITIES

Chemist İsmail KAYAGİL

Anadolu University
Institute of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

September 2004

As a result of our literature research, it has been observed that imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives have antihipertensive, antibronchospastic, cardiac-stimulating, antiulcer, antiinflammatory effects. The cause of great attention on these structures can be attributed to the fact that the

chemiluminescent compounds, such as *Luciferin* are imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives.

The syntheses of 6,8-diarylimidazo[1,2-a]pyrazine derivatives and investigation of their anticancer activities were aimed in this work. Thus, 2-aryloylimidazole derivatives were reacted with suitable ω-bromoacetophenone compounds in acetone to give 1-(2-aryl-2-oxoethyl)-2-aryloylimidazoles. The letters were reacted with ammonium acetate in acetic acid to obtain the aimed compounds. In this reaction, either the classical reflux method or microwave irradiation method were applied as alternative reaction conditions.

Physical properties, R_f values on thin layer chromatography and UV absorption properties of the synthesised compounds were determined and their structures were elucidated by IR, ^{1}H-NMR, MS spectral data and elemental analysis results.

All of the synthesised compounds were offered to an American National Cancer Institute (NCI). Choiced compounds were investigated anticancer effects and remarkable activities were obtained.

Keywords: Aryloylimidazole, Imidazo[1,2-a]pyrazine, Anticancer effect.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLO VE ŞEKİLLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	4
2.1. Kanser hakkında genel bilgiler	4
2.2. Antikanser ilaçlar	5
2.2.1. Antimetabolit ilaçlar	6
2.2.2. DNA bağlayıcı ilaçlar	7
Kovalan bağ ile DNA bağlayan ilaçlar	7
Nonkovalan bağ ile DNA bağlayan ilaçlar	11
2.2.3. Kromatin fonksiyon inhibitörleri	13
2.2.4. Endokrin fonksiyonları etkileyen ilaçlar	14
2.3. İmidazo[1,2-a]pirazin halka sisteminin oluşturulması	16
A. 1,2- ve 3,4- bağlarının oluşturulması	16
B. 4,5- ve 6,7- bağlarının oluşturulması	18
2.4. İmidazo[1,2-a]pirazin türevleri ile ilgili kaynak bilgileri	18
2.5. Mikrodalga ışıması kullanılarak yapılan reaksiyonlar	36
3. DENEYSEL BÖLÜM	43
3.1. Materyal ve yöntemler	43
3.1.1. Kullanılan aletler	43
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler	43
3.1.3. Elde edilen bileşiklerin analizi	44
Erime noktası tayini	44
R_f değerinin hesaplanması	44
C, H, N, tayini	44
UV spektrumlarının alınması	45
IR spektrumlarının alınması	45

NMR spektrumlarının alınması 45
MS spektrumlarının alınması 45
3.2. Başlangıç maddelerinin elde edilmesi 45
3.2.1. ω-Bromoasetofenonlar, genel yöntem 45
3.2.2. 2-Ariloilimidazol türevlerinin eldesi 47
3.3. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol türevlerinin eldesi A 48
3.4. 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin eldesi B 65
3.4.1.Klasik ısıtma için genel yöntem (Y-1) 65
3.4.2.Mikrodalga ışıması için genel yöntem (Y-2) 65
3.5. Antikanser etki testleri 82
4. SONUÇ VE TARTIŞMA 83
4.1. Bileşiklerin eldesi 83
4.2. Spektral verilerin değerlendirilmesi 88
4.2.1. UV Spektrumlarının değerlendirilmesi 88
4.2.2. IR Spektrumlarının değerlendirilmesi 89
4.2.3. NMR Spektrumlarının değerlendirilmesi 89
4.2.4. MS Spektrumlarının değerlendirilmesi 93
4.3. Antikanser aktivite test sonuçları 93
4.3.1. Veri tablosu 95
4.3.2. Doz-cevap eğrileri 96
4.3.3. Ortalama grafikleri 99
KAYNAKLAR 103
EKLER 127
Ek.1 IR Spektrumları 127
Ek.2 ^{1}H-NMR Spektrumları 144
Ek.3 MS Spektrumları 176

TABLO VE ŞEKİLLER

	Sayfa
Şema 1.1. Sentezlenmesi amaçlanan bileşikler	3
Şema 2.1. Bazı antimetabolitler	7
Şema 2.2. Bazı azotlu hardal bileşikleri	8
Şema 2.3. Azotlu hardalların etki mekanızması	8
Şema 2.4. Bazı nitrozoüreler	9
Şema 2.5. Nitrozoürelerin etki mekanizması	10
Şema 2.6. Bazı aziridin bileşikleri	10
Şema 2.7. Mitomisinin etki mekanizması	11
Şema 2.8. Bazı antikanser etkili antibiyotikler	13
Şema 2.9. Bazı kromatin fonksiyon inhibitörleri	14
Şema 2.10. Bazı östrojen antagonistleri	15
Şema 2.11. İmidazo[1,2-a]pirazinin 1,2- ve 3,4- bağ oluşumu	16
Şema 2.12. 1,2- ve 3,4- bağ oluşumu	16
Şema 2.13. 3,7-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on	17
Şema 2.14. Penta sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin	17
Şema 2.15. İmidazo[1,2-a]pirazinin 4,5- ve 6,7- bağ oluşumu	18
Şema 2.16. Penta sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin	18
Şema 2.17. Bazı halosübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi.	19
Şema 2.18. İmidazo[1,2-a]pirazin triflorometiltiyoksi türevi	20
Şema 2.19. Bazı imidazo[1,2-a]pirazin ve pirolo[2,3-b]pirazin türevlerinin sentezi	21
Şema 2.20. Bazı halo-amino-imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi	22
Şema 2.21. 2-(4-Metoksifenil)imidazo[1,2-a]pirazin	22
Şema 2.22. 2-Arilimidazo[1,2-a]pirazin	23
Şema 2.23. 2-Aril-8-sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin	24
Şema 2.24. Bazı tetrasübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevleri	24
Şema 2.25. 2,3-Disübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin	25
Şema 2.26. 2,3,5,6,8-Pentasübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin	26
Şema 2.27. 3-Arilimidazo[1,2-a]pirazin	26
Şema 2.28. 2,3-Diaril-6,8-disübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin	27

Şema 2.29. Bazı 3-karboksilik asid imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi..... 27
Şema 2.30. Bazı 2,3,5,6-tetrasübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi..... 28
Şema 2.31. İmidazo[1,2-a]pirazin ve imidazo[1,2-a]piridin..... 29
Şema 2.32. 2,3-Disübstitüe-8-heteroarilimidazo[1,2-a]pirazin..... 29
Şema 2.33. 2,3-Disübstitüe imidazo[1,2-a]piridin ve -pirazin..... 30
Şema 2.34. 3-Sübstitüe-8-piperazinimidazo[1,2-a]pirazin..... 30
Şema 2.35. 2,3,5,6,8-Pentasübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin..... 31
Şema 2.36. Bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevleri..... 31
Şema 2.37. Bazı indirgenmiş imidazopirazin türevleri..... 32
Şema 2.38. 2,6,8-Trisübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi... 32
Şema 2.39. Bazı N-sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi... 33
Şema 2.40. Tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin..... 33
Şema 2.41. 2,3-Disübstitüe-7-heteroarilimidazopirazin..... 34
Şema 2.42. Bazı 3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on türevlerinin sentezi..... 35
Şema 2.43. Bazı imidazo[1,2-a]pirazin-3-on türevlerinin sentezi..... 35
Şema 2.44. İmidazopirimidin türevleri sentezi..... 37
Şema 2.45. Mikrodalga ile piridin türevlerinin sentezi..... 38
Şema 2.46. Bazı urasil türevleri..... 38
Şema 2.47. Piridazinon türevleri..... 39
Şema 2.48. Oktahidrokinolin türevleri..... 39
Şema 2.49. 2-Arilbenzotiyazol türevleri..... 39
Şema 2.50. İndanon türevleri..... 40
Şema 2.51. Piranopirazol türevleri..... 40
Şema 2.52. Okzadiazin ve tiyadiazin türevleri..... 41
Şema 2.53. Tetrahidro karbazol 41
Şema 2.54. İndol halkası sentezi..... 42
Şema 2.55. Bazı ditiyenilimidazol türevleri..... 42
Şema 4.1. 2-Ariloilimidazol..... 83
Şema 4.2. 2-Ariloilimidazolün sentez mekanizması..... 84

Şema 4.3. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol..... 85
Şema 4.4. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazolün sentez mekanizması.. 85
Şema 4.5. 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazin..... 86
Şema 4.6. 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazinin sentez mekanizması..... 86
Şema 4.7. Doz-cevap eğrileri..... 98
Şema 4.8. 66 Hücrenin doz-cevap eğrisi..... 98
Tablo 4.1. Sentezlenen bileşikler..... 87
Tablo 4.2. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol (A) türevlerinin ^{1}H-NMR spektrum verileri..... 91
Tablo 4.3. 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazin (B) türevlerinin ^{1}H-NMR spektrum verileri..... 92
Tablo 4.4. NCI tarafından uygulanan ilk test sonuçları..... 94
Tablo 4.5. Veri tablosu..... 97
Tablo 4.6. Ortalama grafikleri..... 100
Tablo 4.7. Log_{10} GI50 değerleri..... 101
Tablo 4.8. Log_{10} TGI değerleri..... 101
Tablo 4.9. Log_{10} LC50 değerleri..... 101
Formül 2.1. Busulfan..... 9
Formül 2.2. Lusiferin..... 34

SİMGELER VE KISALTMALAR

AcOH : Asetik asid

Boc : t-Bütoksikarbonil

COX-2 : Siklooksijenaz-2

DCM : Diklorometan

DMF : Dimetilformamid

DMSO : Dimetilsülfoksit

DMSO-d_6 : Dötöryodimetilsülfoksit

Et_3N : Trietilamin

EtOH : Etanol

GABA : Gama amino bütirik asid

GI50 : Kanserli hücre için % 50 büyüme inhibisyonu

IR : Kızıl ötesi spektroskopisi

LC50 : Toplam büyüme letal konsantrasyon

MeOH : Metanol

MS : Kütle spektroskopisi

NCI : Amerikan ulusal kanser enstitüsü

NH_4OAc : Amonyum asetat

NMR : Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi

p-TsOH : p-Toluensülfonik asid

R_f : Tutunma faktörü

SRB : Sülforodamin

TFA : Trifloroasetik asid

TGI : Toplam büyüme inhibisyonu

UV : Mor ötesi spektroskopisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, günümüzde ölüm oranı açısından ilk sıralarda gelmemesine rağmen, en çok korkulan hastalıktır. Latince'de yengeç anlamına gelen kanser (Carsinoma), eski çağlardan beri en önemli sağlık problemlerinden birisi olagelmiştir [1-7]. Gerçekte kanser, bir tek hastalığın değil, bir grup hastalığın ortak adıdır. Bugüne kadar, yüzden fazla kanser tipine tanı konmuştur. Bunu, antikanser ilaçlarının genellikle belirli tipteki kanser türlerine etkili olması da göstermektedir. Ancak tümörlerin evrensel olarak kabul edilen hiçbir isimlendirme sistemi yoktur. Bazı tümörler, hastalığı ilk kez tanımlayan kişinin adıyla adlandırılırlar. Örneğin, Ewing kemik tümörü, Paget hastalığı, Hodgkins hastalığı gibi. Bazıları da oluşturduğu dokuya göre adlandırılırlar. Örneğin, papiller, sistik, foliküler tümör gibi.

Dünya genelindeki istatistiklere göre, her yüz bin kişiden, 1930 yılında 143, 1950 yılında 157, 1986 yılında 171 kişi kanserden ölmüştür. Görüldüğü gibi oran, yıllar içinde artmıştır. Akciğer kanseri ise bu artışın başlıca sebebidir. 1986 Yılına ait verilerden kanserden ölüm vakalarının %50'sinin akciğer kanserine bağlı olduğu gösterilmiştir.

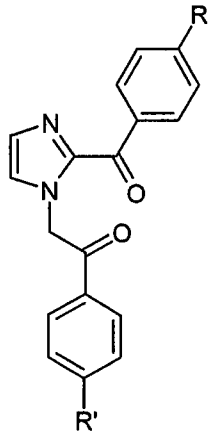
Türkiye genelinde ise, gerek hastane istatistikleri, gerekse Sağlık Bakanlığı'nın verileri içerisinde önde gelen kanser türleri incelendiğinde, erkeklerde akciğer, mide, lenfoma, larinks, lösemi ve deri, kadınlarda da meme, ürogenital, mide, akciğer, lösemi ve lenfoma kanser türlerinin önde geldikleri gözlenmektedir [8].

Kanser, canlı dokudaki hücrelerin, vücudun otonom kontrolü dışında ve durdurulamaz bir şekilde bölünmeye başlamasıyla ortaya çıkar ve böylece tümör denilen olgu meydana gelir. İyi huylu dokunun belirli bir yerinde bulunup yayılmayan ve vücuda zararlı olmayan tümörler kanser sayılmamaktadır. Kanser, kötü huylu tümörlerin çevreye dağılarak doku ve organları harap etmesiyle kendini gösterir. Kanser tedavisinde kanserin cinsine göre, cerrahi müdahale,

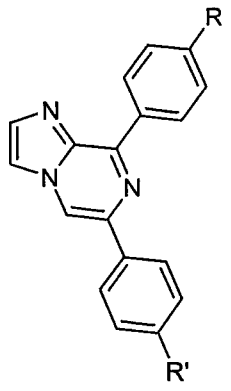
radyasyon tedavisi, immünoterapi yanında en yaygın yöntem olarak kemoterapi kullanılmıştır [5,9]. Kemoterapinin, bakteriyel, protozoer ve fungal enfeksiyonlarda başarıyla kullanılıyor olması, aşırı şekilde çoğalan kötü huylu hücrelerin de kemoterapiyle yok edilebileceğini akla getirebilir. Aslında hem mikrobun hem de kanserli hücrenin kemoterapisinin temel ilkesi, diğer normal hücrelere zarar vermeden mikrobun veya kanserli hücrenin öldürülmesi veya çoğalmasının durdurulmasıdır. Ancak mikrobik hücrelerin vücut hücrelerinden çok farklı özelliklere sahip olması, kemoterapiyi başarılı kılarken, kanserli hücrelerin vücudun diğer normal hücrelerine çok benzer özelliklere sahip olması nedeniyle kemoterapide kullanılan ajanın selektivitesini azaltır. İlaç, kanserli hücreler yanında normal hücrelere de zarar verir. Aynı zamanda kanserli hücrelerin tamamını da yok edemezler.

Literatürde, kanser kemoterapisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların başlıcaları, DNA sentezi için gerekli olan folat, purin ve pirimidin nükleozidlerinin antagonistleri, doğrudan DNA, RNA veya bazı enzimlere bağlanarak bunların işlevlerini bozan alkilleyici ajanlarla, bazı antibiyotikler, topoizomeraz inhibitörleri ve bazı steroid yapılı hormonlardır (bölüm 2.2.).

Bunların dışında, antikanser ilaç araştırma çalışmaları büyük bir hızla devam etmektedir [5]. Daha önce laboratuvarımızda yapılmış olan bir çalışmada bazı pirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerinin dokuz türde olmak üzere altmış insan tümör hücre çeşidi üzerinde antikanser etkileri denenmiş ve özellikle lösemik hücreler üzerinde olmak üzere oldukça iyi etki düzeyleri elde edilmiştir [10]. Pirazino[1,2-a]benzimidazolün yapısal analoğu olan imidazo[1,2-a]pirazin türevleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda da antikanser etkilerin elde edilmiş olması (Bakınız bölüm 2.4.), bizi imidazo[1,2-a]pirazin türevleri üzerinde çalışmaya yöneltmiştir. Bu çalışmada, bazı 6,8-diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezlenmesi ve antikanser etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır (şema 1.1.).



$A_{1\text{-}16}$



$B_{1\text{-}16}$

Bileşikler	R	R'
A_1 , B_1	H	H
A_2 , B_2	H	CH_3
A_3 , B_3	H	OCH_3
A_4 , B_4	H	Cl
A_5 , B_5	CH_3	H
A_6 , B_6	CH_3	CH_3
A_7 , B_7	CH_3	OCH_3
A_8 , B_8	CH_3	Cl
A_9 , B_9	OCH_3	H
A_{10} , B_{10}	OCH_3	CH_3
A_{11} , B_{11}	OCH_3	OCH_3
A_{12} , B_{12}	OCH_3	Cl
A_{13} , B_{13}	Cl	H
A_{14} , B_{14}	Cl	CH_3
A_{15} , B_{15}	Cl	OCH_3
A_{16} , B_{16}	Cl	Cl

Şema 1.1. Sentezlenmesi amaçlanan bileşikler.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Kanser Hakkında Genel Bilgiler

Kanser olgusunu ve antikanser ilaç gruplarının özelliklerini açıklayabilmek için hücre bölünmesiyle ilgili olarak hücre dönemleri ve bunları belirleyen simgelerin aşağıdaki gibi kısaca özetlenmesi gerekebilir [9,11,12].

i. İstirahat dönemi (G_0): Bu dönemde hücrede çoğalmayla ilgili metabolik bir faaliyet yoktur.

ii. Sentez hazırlık dönemi (G_1): DNA sentezi ile ilgili enzimlerin ve RNA'nın sentezlendiği en uzun süren dönemdir.

iii. DNA sentezi yani replikasyon dönemi (S): Bu dönemde RNA sentezi devam ederken protein sentezi de en yüksek düzeydedir. Bu arada hücre kalıtsal yapısını iki katına çıkartmak için DNA sentezine başlamıştır.

iv. Mitoza hazırlık dönemi (G_2): Özel RNA'ların ve proteinlerin sentez edildiği ve mitoz iğciğinin oluştuğu dönemdir.

v. Mitoz dönemi (M): Bu dönemde hücredeki bütün bileşenler çiftlenmiştir ve bölünmeyle iki yavru hücre oluşmuştur.

Hücre dönemi, yeni bir hücrenin doğuştan itibaren kendisinin de bölünmesine kadar geçen zamandır. Hücre bölünebilmek için önce bütün bileşenlerini çiftleştirmek durumundadır. DNA çiftlenmesi ise en önemli çiftlenme olayıdır. Hücreler G_0 durumundan herhangi bir eksiklik durumda (hormonlar gibi, herhangi bir protein gibi) G_1'e dönebilirler.

Kanser, bazı hücrelerin normaldeki büyüme ve bölünme sınırlarına uymamalarına yol açan bir değişikliğe uğramasının sonucudur [11,12]. Bu hücreler, normalde, bir dokuda belirli bir sayıya ulaşan hücrelerin büyüme ve çoğalmasını durduran kontrole artık bağlı değildirler. Normal hücrelerle kanserli hücreler arasındaki fark bilinmemektedir. Ancak yapılan araştırmalar kanser hücrelerinin genetik yapılarının normal hücrelerden farklı olduğunu göstermiştir. Hücre kültüründe büyüyen kanser hücreleri, normal hücrelerden farklılıklar gösterirler. Normal hücreler kültür tabağını örten düzgün bir hücre tabakası teşkil

edene kadar büyürler, kanserli hücreler ise sınırsız bir şekilde büyümeye devam ederler.

Araştırmacılara göre, kanser, her zaman çekirdekteki genetik sistemin bir bölümünün mutasyona uğramasından doğmaktadır. Mutasyon ise kendi kendine oluşabildiği gibi bazı durumlarda irritan maddelerden, ışınlanmalardan veya hücrede bir virüsün varlığından ileri gelebilmektedir. Bazı durumlarda, kullanılan ilaçların veya kanser tedavisinde kullanılan ilaçların bile kanser oluşumuna yol açtığı belirtilmiştir. Örneğin, Siklofosfamid, Melfalan, Busulfan, Nitrozoüreler ve Klorambusil. Azotlu hardallar olan Prokarbazin ve Etoposid gibi kemoterapödik kanser ilaçlarının da lösemiye neden olduğu bildirilmiştir.

Mutasyona uğrayan hücrede büyüme ve çoğalmayı sınırlayan otonom kontrol, artık ortadan kalkmıştır. Sonsuz büyüme ve çoğalmayla, bu hücrelerin sayısı eksponansiyel olarak artacaktır. Kanserli doku, besin bakımından normal dokuların payına ortak olur ve sonuçta kanserli hücrelerin sayısı gün geçtikçe büyük bir hızla artacağından dolayı bunların besin isteği vücutta var olan besinin tamamını kapsamaya başlar. Bu şekilde normal dokular, gitgide artan bir açlıkla, besin yetersizliği ölümüne sürüklenirler.

2.2. Antikanser İlaçlar

Antikanser ilaçlar etki mekanizmalarına göre başlıca dört grupta incelenebilirler [5].

i- Antimetabolitler

ii- DNA bağlayıcı ilaçlar

a- Kovalan bağ yapanlar

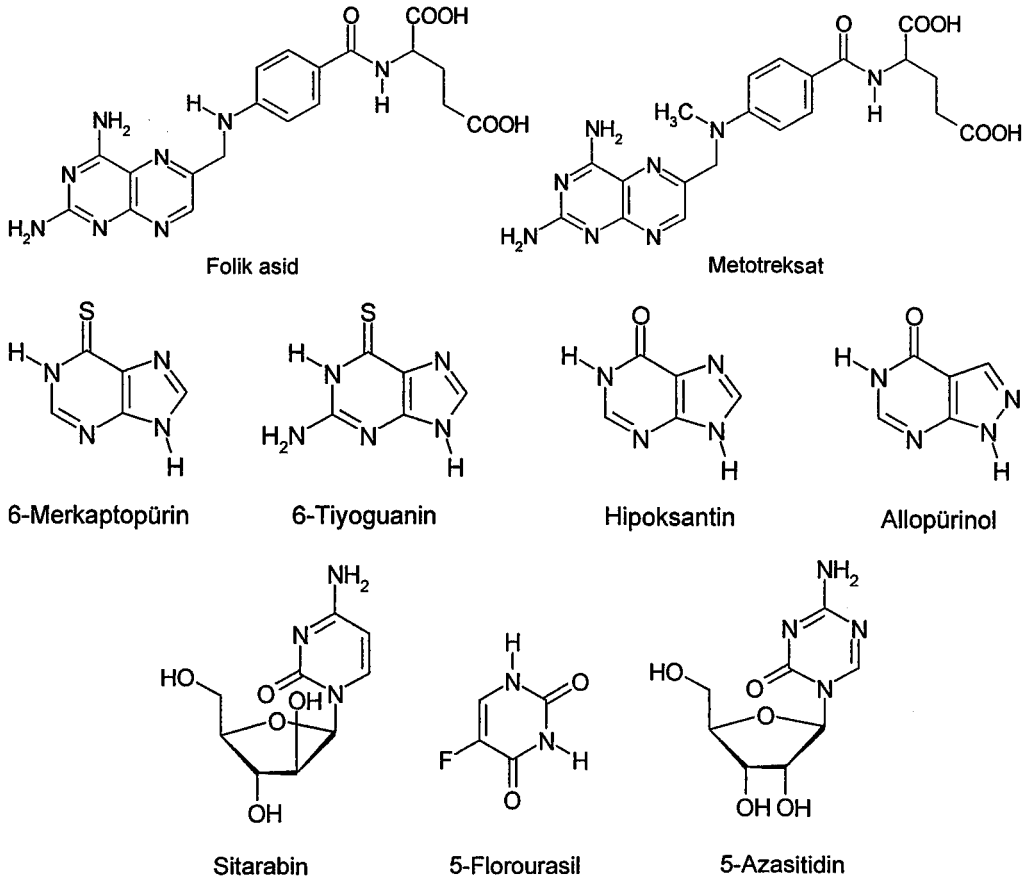
b- Nonkovalan bağ yapanlar

iii- Kromatin fonksiyon inhibitörleri

iv- Endokrin fonksiyonları etkileyen ilaçlar

2.2.1. Antimetabolit ilaçlar

Nükleik asidlerin sentez yoluna müdahale ederler [5]. Bu ilaçların bazıları DNA sentezinin prekürsörleri olan deoksiribonükleozid trifosfatların üretimini inhibe ederler. Bunun sonucunda da replikasyon işlemi inhibe edilmiş olur. Folik asid antimetabolitleri bu grup ilaçlardandır. Bazı antimetabolitler de, nükleozid trifosfatların sentezini engellemeleri yanında nükleotid sentezinde kullanılan pürin ve pirimidinlere yapısal olarak benzerlikleri nedeniyle onlarla anabolik enzimlerler için kompetisyona girerek, normal prekürsörlerin oluşumunu inhibe ettikleri gibi, aynı zamanda onların substratı olarak da kullanılabilirler. Pürin ve pirimidin antimetabolitleri de bu grup ilaçlardandır. Döneme özgü ilaçlar da denen bu grup ilaçlar, G_1 ve S dönemlerinde etkilidirler. Bu grup ilaçlardan bazıları, folik asid antimetabolitlerinden [13-22] Metotreksat, Aminopterin, pürin antimetabolitlerinden [23-27] 6-Merkaptopürin, 6-Tiyoguanin, Hipoksantin, Allopürinol ve pirimidin antimetabolitlerinden [28-38] Sitarabin, 5-Florourasil, 5-Azasitidin olarak sayılabilir (şema 2.1.).



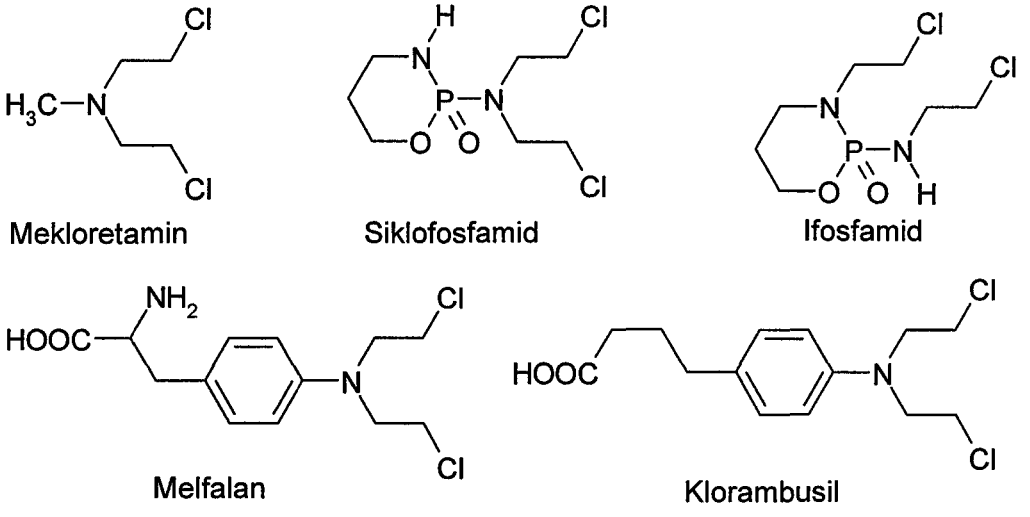
Şema 2.1. Bazı antimetabolitler.

2.2.2. DNA bağlayıcı ilaçlar

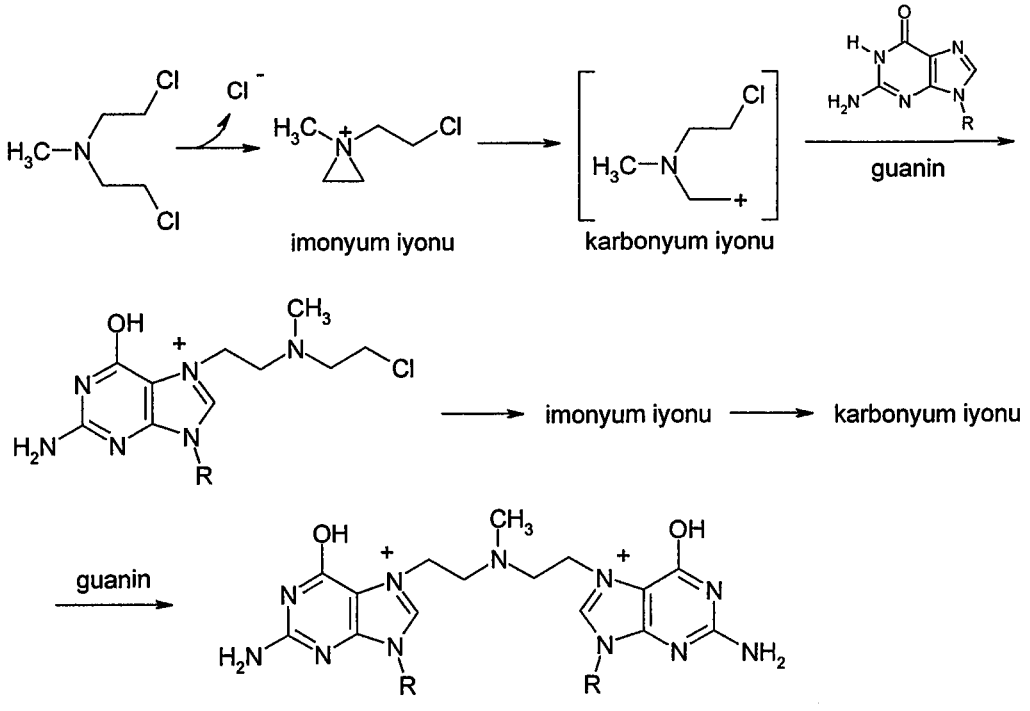
Kovalan bağ ile DNA bağlayan ilaçlar

Bu ilaç grubunda azotlu hardallar, alkilsülfonatlar, nitrozoüreler ve etileniminlerin içinde bulunduğu alkilleyici ajanlar yer almaktadır. Alkilleyici ajanlar oldukça yüksek reaktiviteye sahiptirler ve vücuttaki nükleofilik grupların çoğuyla kovalan bağlar oluştururlar. Böyle bir bağlanmayla DNA ve RNA molekülleri yanında protein ve enzim molekülleri de bloke edilmiş olur. Bu makro moleküllerin artık vücut için yabancılaşmış yeni şekilleri nedeniyle bu ilaçların sitotoksik etkileri yanında mutajenik ve karsinojenik etkileri de ortaya çıkabilir. Azotlu hardallar, 'pro-drog'lardır. Vücuda verildiklerinde etilenimonyum türevlerine dönüşürler daha sonra amino, karboksil, sülfidril veya imidazol

kalıntıları gibi nükleofilik gruplar karşısında karbonyum ara basamağı üzerinden bunlara kovalan bağlarla bağlanırlar. Bu ilaçlardan bazıları Mekloretamin, Melfalan, Siklofosfamid, Ifosfamid ve Klorambusil olarak sayılabilir [39-43] (şema 2.2.). Örnek bir bağlanma reaksiyonu, şema 2.3.'de gösterilmiştir.



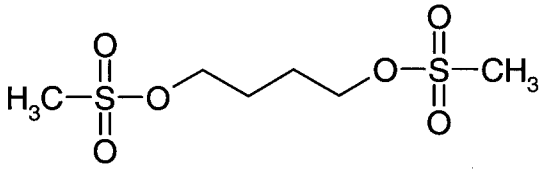
Şema 2.2. Bazı azotlu hardal bileşikleri.



Şema 2.3. Azotlu hardalların etki mekanizması.

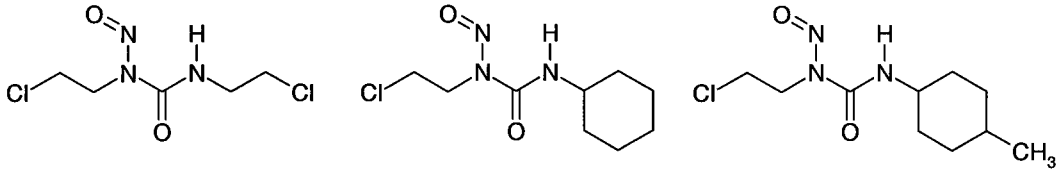
Bu grup ilaçlar, santral sinir sistemi gibi yağlı dokularda oluşan kanser dokularında, kanda iyonik bileşikler halinde bulunmaları nedeniyle ve kan-beyin engelini aşamamaları nedeniyle, başarısız kalmaktadırlar.

Alkilsulfonatlar, nükleofillerle SN_2 mekanizmasıyla reaksiyona girerler. Yani reaksiyon hızı, hem alkilsulfonatın hem de nükleofilin konsantrasyonuna bağlıdır. Bu yönüyle azotlu hardallardan ayrılırlar. Alkilli hardaların nükleofillerle reaksiyona girmesinde hızı belirleyen basamak, etilen imonyum iyonunun oluşması basamağıdır, yani reaksiyon SN_1 mekanizmasına göre yürümektedir [5]. Bu grupta bulunan ve tedavide kullanılan bileşik olarak Busulfan'dan söz edilebilir [44] (formül 2.1.).



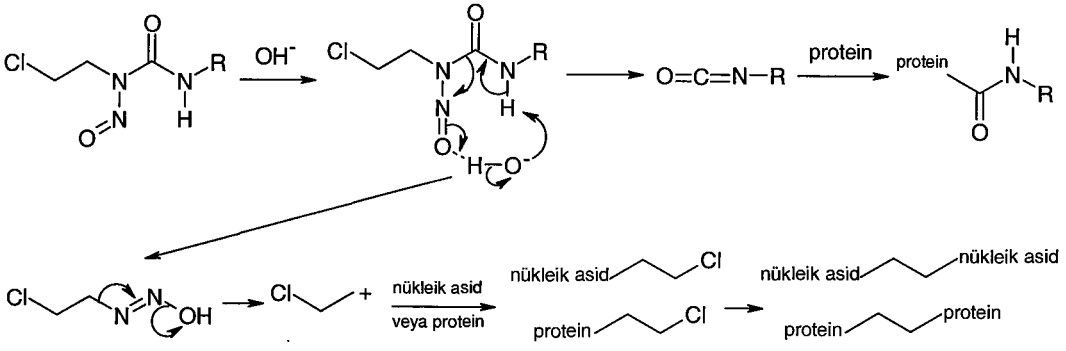
Formül 2.1. Busulfan.

Nitrozoüreler yapı olarak azotlu hardallara benzemelerine rağmen, etki mekanizmaları onlarınkinden biraz farklıdır ve hem alkilleyici bir ajan olarak hem de karbamoilleyici ajan olarak etki ederler. Karmustin, Lomustin ve Semustin (şema 2.4.) gibi ilaçların yer aldığı, bu grup ilaçların etki mekanizmaları şema 2.5. 'deki gibi önerilebilir [5,45,46].



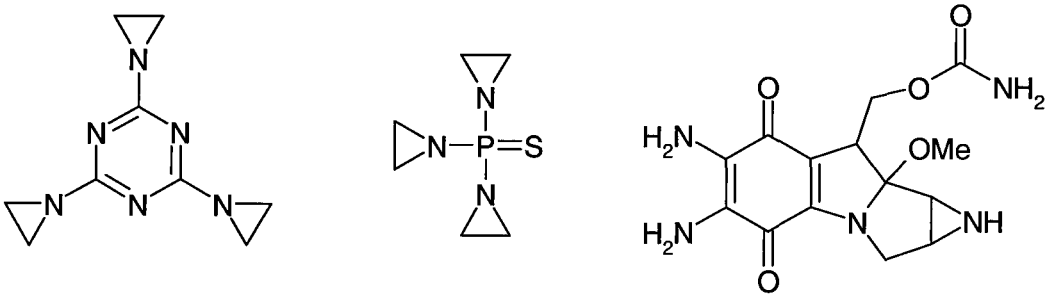
Karmustin Lomustin Semustin

Şema 2.4. Bazı nitrozoüreler.



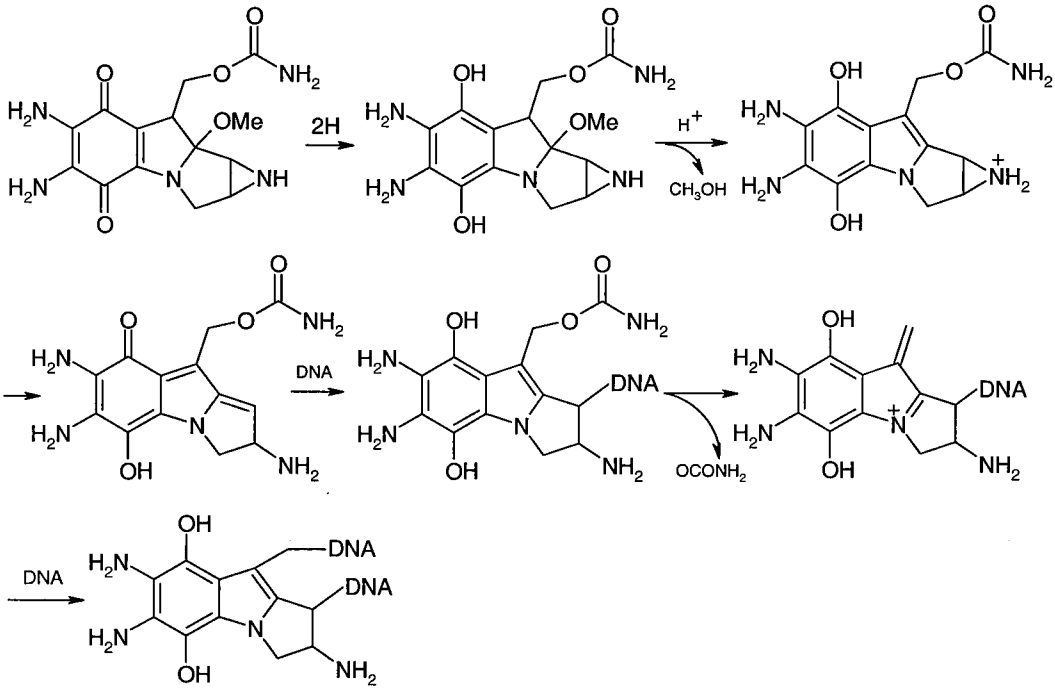
Şema 2.5. Nitrozoürelerin etki mekanizması.

Aziridinler de denilen etileniminlerdeki gergin halka yapısı nedeniyle nükleofillerle kolayca reaksiyona girerek kovalan bağlar oluşturabilirler, bu gergin halka yapısı imonyum iyon intermedietine analog yapı olarak düşünülebilir. Trietilenmelamin, Tiyo-tepa [47-48] ve Mitomisin'in [49-54] sayılabileceği, (şema 2.6.) bu grup ilaçların etki mekanizmaları şema 2.7. 'deki gibi önerilebilir [5].



Trietilenmelamin Tiyo-tepa Mitomisin

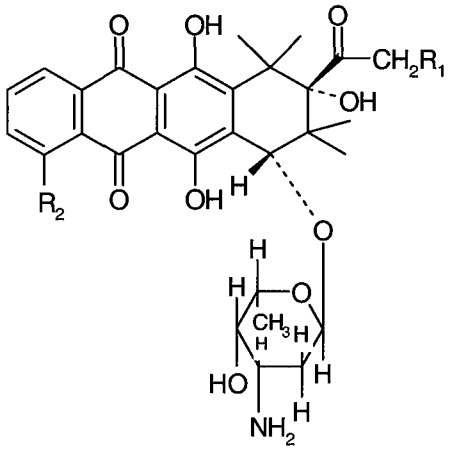
Şema 2.6. Bazı aziridin bileşikleri.



Şema 2.7. Mitomisinin etki mekanizması

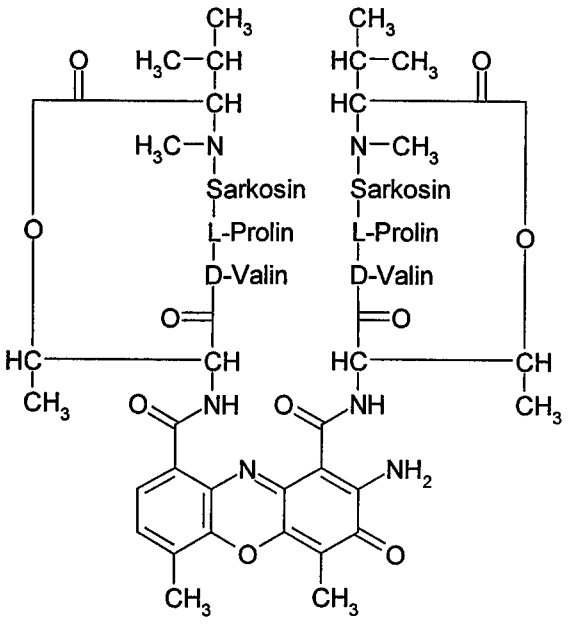
Nonkovalan DNA bağlayan ilaçlar

Antrasiklin'ler, Daktinomisin, Bleyomisin ve Blikamisin antibiyotiklerinin ve mitoksantron'ların içinde bulunduğu bu grup ilaçlar (şema 2.8.) kelat bağlarla, DNA moleküllerine bağlanırlar [55-58]. Böylece RNA ve DNA sentezi inhibe edilmiş olur.

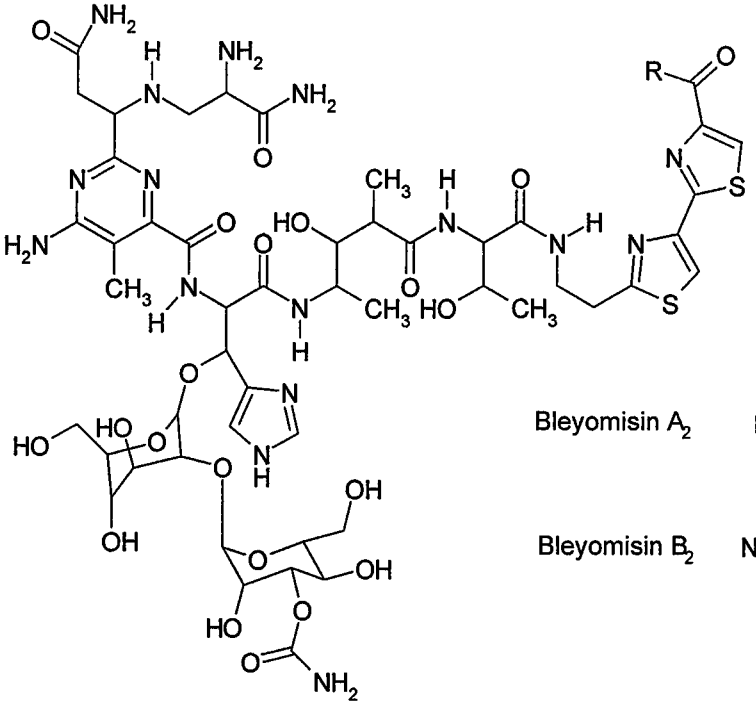


Antrasiklin

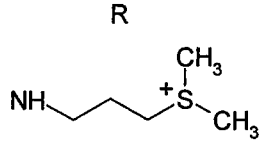
	R_1	R_2
Doksorubisin	OH	OCH_3
Daunorubisin	H	OCH_3
İdarubisin	H	H



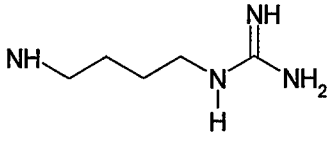
Daktinomisin

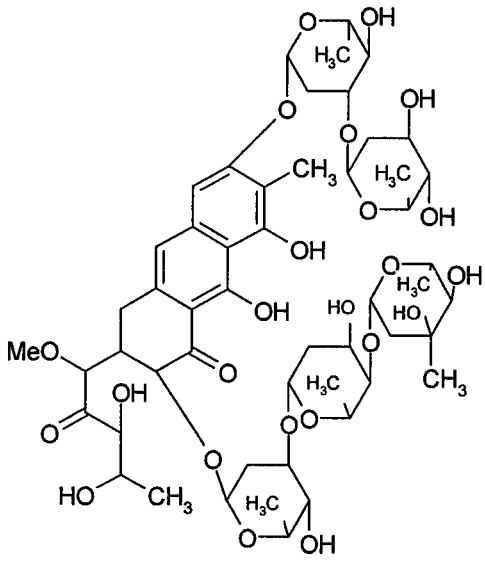


Bleyomisin A_2

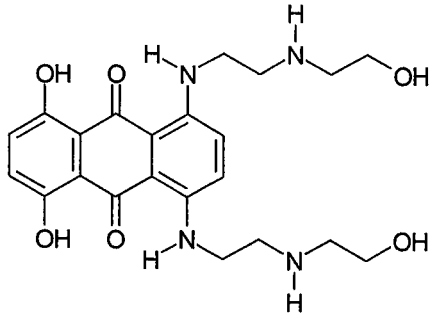


Bleyomisin B_2





Plisamisin (Mitramisin)

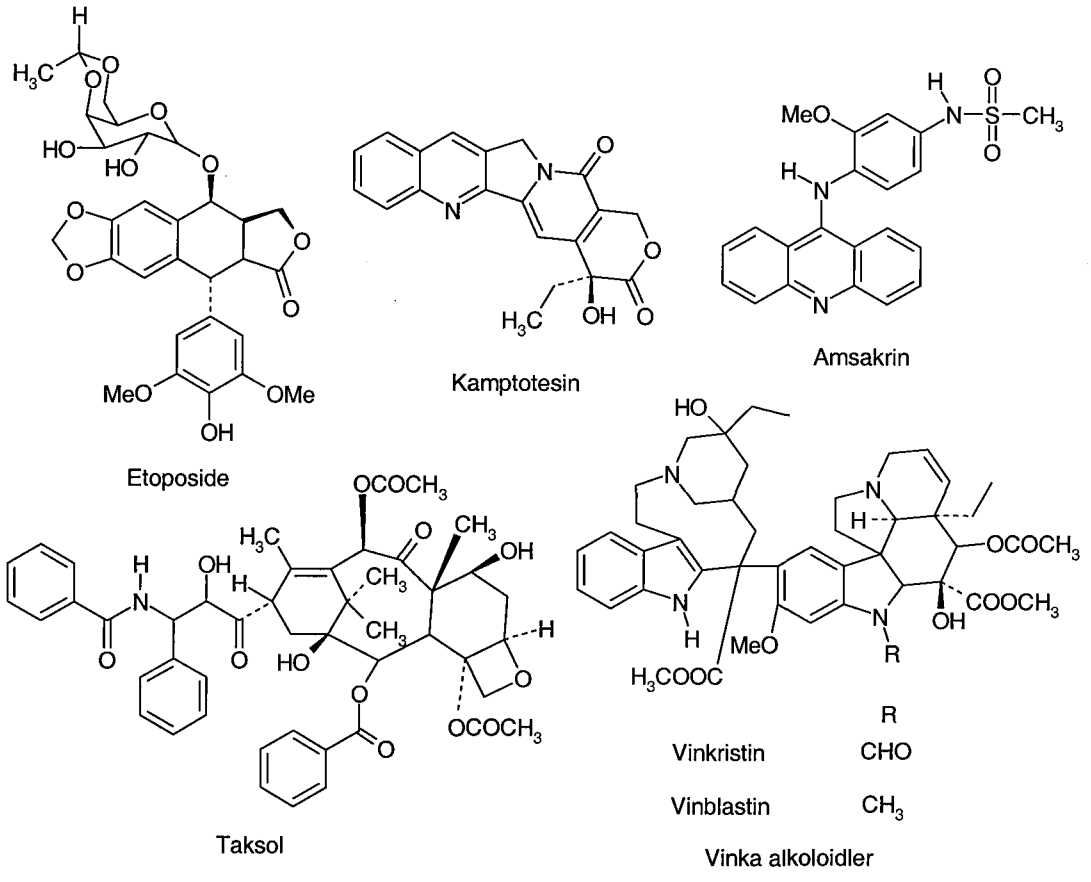


Mitoksantron

Şema 2.8. Bazı antikanser etkili antibiyotikler.

2.2.3. Kromatin fonksiyon inhibitörleri

Bu grup ilaçlar, DNA liflerinin sarmal yapısını sağlayan topoizomerazların inhibitörleri ile hücre morfolojisini ve hareketliliğini sağlayan protein yapıdaki mikrotübüllerin inhibitörleridirler. Etoposid, Amsakrin ve Kamptoteşin'in yer aldığı topoizomeraz inhibitörleri, DNA lifciklerinin bir araya gelmesini engelleyerek denatüre olmalarını sağlarlar. Vinka alkaloidleri ve Taksol'un yer aldığı mikrotübül inhibitörleri de, topoizomeraz inhibitörlerininkine benzer şekilde, hücrede RNA ve DNA sentezi için gerekli olan proteinlerin denaturasyonunu sağlayarak etki gösterirler [59-62] (şema 2.9.).

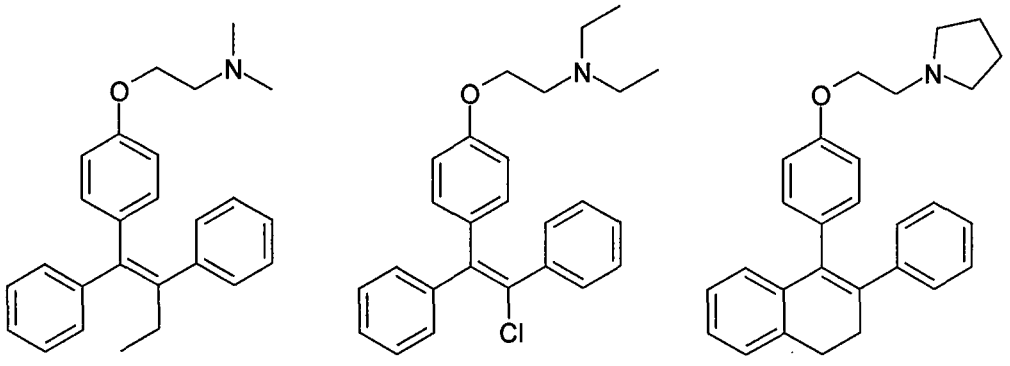


Şema 2.9. Bazı kromatin fonksiyon inhibitörleri.

2.2.4. Endokrin fonksiyonları etkileyen ilaçlar

Antikanser ajan olarak cinsiyet hormonları (androjenler, östrojenler ve projestinler) ve glukokortikoidler kullanılmaktadır [5,7,9]. Bu ilaçlar normalde hormona bağımlı olarak proliferasyona uğrayan veya hormon tarafından proliferasyonu baskı altında tutulan dokulardan kaynaklanan neoplazmaların tedavisinde kullanılırlar. Hormona bağımlı hücrelerin kanserleşmesi durumunda söz konusu hormona bağımlılıklarını genellikle korurlar. Bu özellik de, bu hormonların, ilgili dokuların tümörlerine karşı kullanılmasını mümkün hale getirir. Androjenler, menopoz veya menopoz öncesi dönemdeki kadınların meme kanserlerinde kullanılabilirler. Östrojenler de erkeklerde prostat kanserine karşı kullanılabilir. Antiöstrojen etkili sentetik bileşiklerden Klomifen, Nafoksidin ve Tamoksifen (şema 2.10.), östrojen reseptörleriyle östrojene karşı yarışarak

etkileşmeleri nedeniyle son zamanlarda bazı kanser türlerinde oldukça etkin bir şekilde kullanılabildiği belirtilmektedir [5,9].



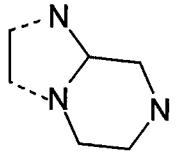
Tamoksifen Klomifen Nafoksidin

Şema 2.10. Bazı östrojen antagonistleri.

2.3. İmidazo[1,2-a]pirazin Halka Sisteminin Oluşturulması

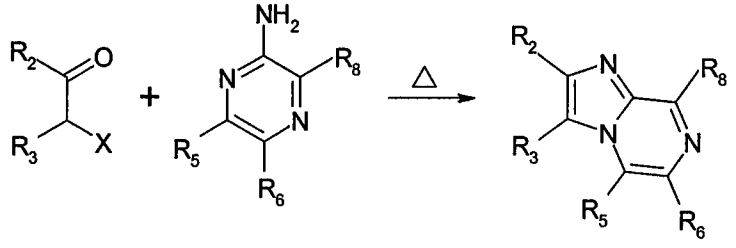
Literatür araştırmaları sonunda, imidazo[1,2-a]pirazin halka sisteminin oluşturulması için kullanılan yöntemler başlıca iki grup altında toplanabilir.

A. 1,2- ve 3,4-Bağlarının oluşturulması:



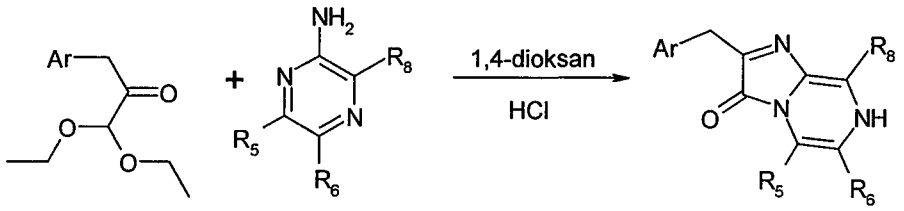
Şema 2.11. İmidazo[1,2-a]pirazinin 1,2- ve 3,4- bağ oluşumu.

Bu grupta uygulanan iki reaksiyon yolu göze çarpmaktadır. Bu yollardan literatürde en çok uygulanan ilkinde 1,2- ve 3,4-bağlarının her ikisi de aynı anda oluşturulur. Bu sentez yönteminde başlangıç maddesi olarak 2-aminopirazin türevleri α-fonksiyonel karbonil bileşikleriyle reaksiyona sokulurak imidazo[1,2-a]pirazin halka sistemine ulaşılmıştır. Fonksiyonel karbonil bileşiği olarak çoğunlukla α-halokarbonil bileşikleri kullanılmıştır [63-72] (şema 2.12.).



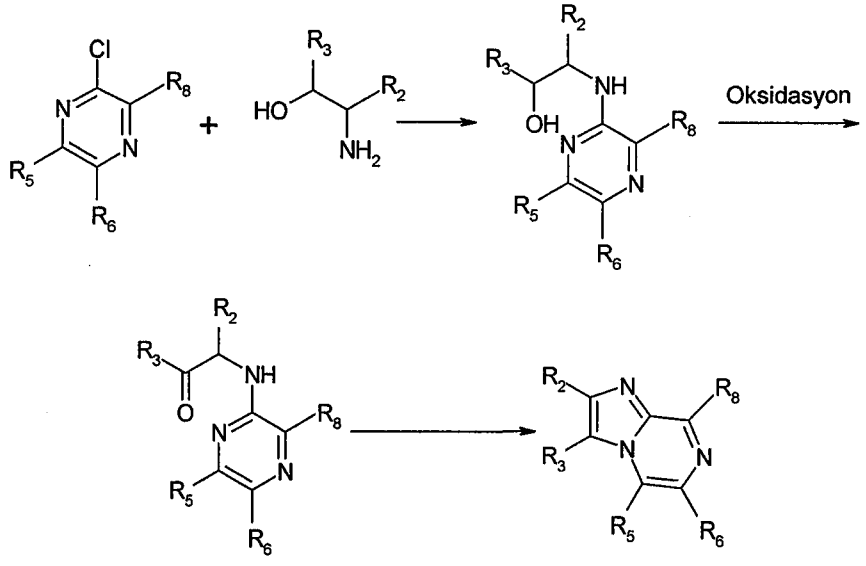
Şema 2.12. 1,2- ve 3,4- Bağ oluşumu.

En yaygın kullanılan diğer α-fonksiyonel karbonil bileşikleri, α-ketoasetellerdir. 2-Aminopirazinle α-ketoasetellerin asid katalizörlüğünde reaksiyona sokulmasıyla elde edilen 3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on türevleri, üzerinde en çok çalışılan konu olmuştur. Bunun nedeni, bu bileşiklerin doğal kaynaklı kemilüminesan maddelerin türevleri olmalarıdır [73-81] (şema 2.13.).



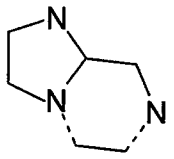
Şema 2.13. 3,7-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on.

İkinci reaksiyon yolunda, önce 1,2-bağı oluşturulmuştur. Bunun için 2-halopirazinler bir aminoetanol bileşiğiyle reaksiyona sokulmuş ve 2-sübstitüe amin fonksiyonu elde edilmiştir. Daha sonra alkol fonksiyonu oksitlenerek ketona dönüştürülmüştür. Elde edilen ara bileşiğin intramoleküler kondenzasyonunu sonucu da 3,4-bağı oluşturulmuştur [82-84] (şema 2.14.).



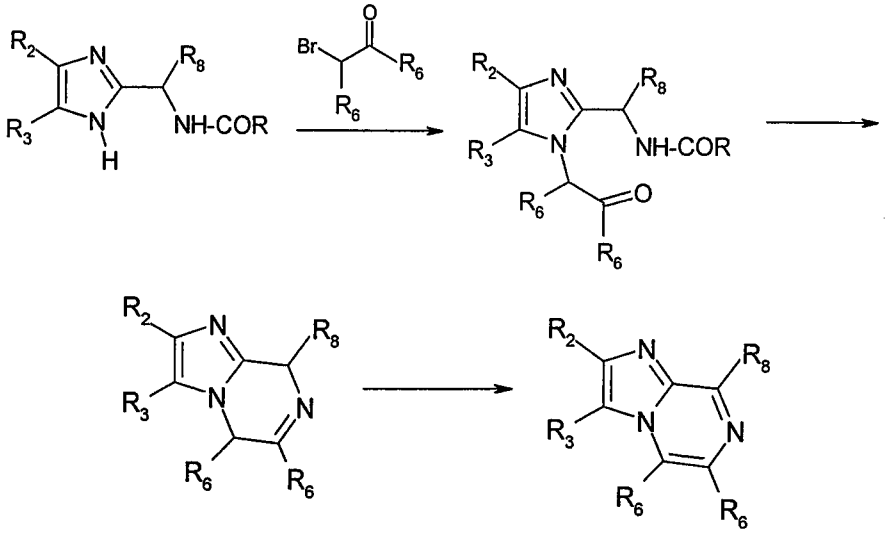
Şema 2.14. Penta sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin.

B. 4,5- ve 6,7-Bağlarının oluşturulması:



Şema 2.15. İmidazo[1,2-a]pirazinin 4,5- ve 6,7- bağlarının oluşumu.

Bu yöntemde başlangıç maddesi olarak, 2-aminometilimidazol türevleri kullanılmıştır. 2-Aminometilimidazol türevi, önce bir α-halokarbonil bileşiği ile reaksiyona sokularak 4,5-bağı oluşturulmuştur. Daha sonra intramoleküler kondenzasyonla imidazo[1,2-a]pirazin halkası elde edilmiştir [85-91] (şema 2.16.).

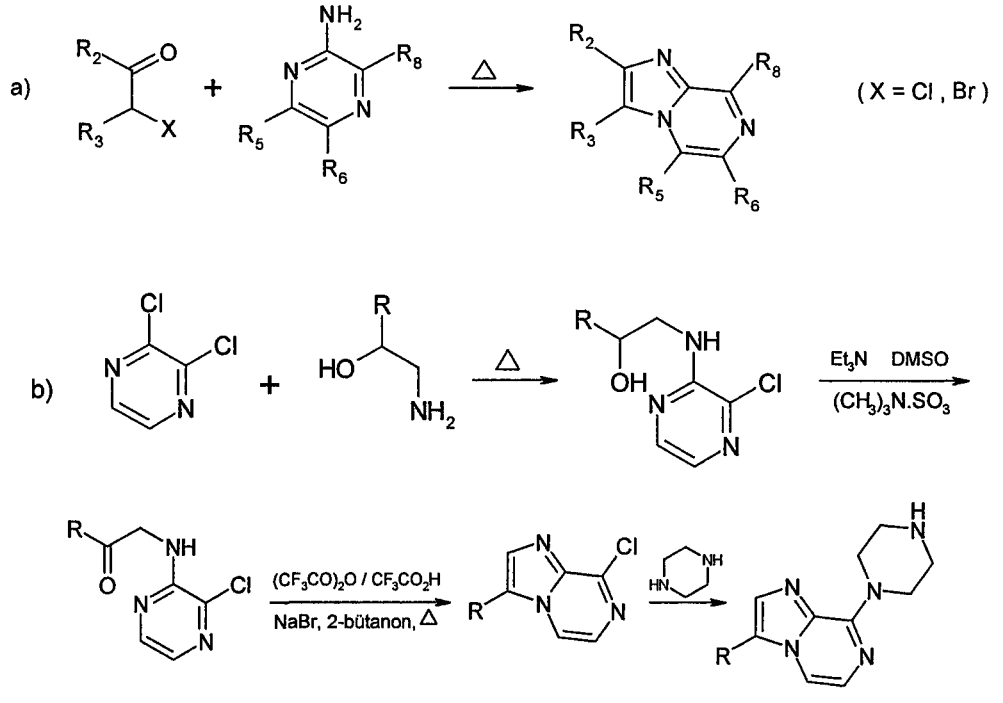


Şema 2.16. Penta sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin.

2.4. İmidazo[1,2-a]pirazin Türevleri ile İlgili Kaynak Bilgileri

İmidazo[1,2-a]pirazin türevleriyle ilgili olarak yapılan kaynak taramasında üzerinde en çok çalışılan farmakolojik etkilerin inotropik, antihipertansif, antiülser, antienflamatuvar, GABA reseptör ligandı, ve antikanser etkiler olduğu görülmüştür. Aşağıda bazı çalışmalar Bölüm 2.3.'de verilen genel sentez yöntemleriyle uyum gözetilerek özetlenmiştir.

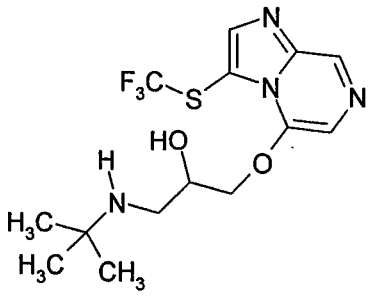
Lumma, Jr. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 2-aminopirazinlerin α-halokarbonil bileşikleriyle veya 2-halopirazinlerin etanolamin bileşikleriyle uygun reaksiyon basamakları sonucu halosübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevleri hazırlanmıştır. Bu bileşiklerin piperazin ile reaksiyonundan da 8-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazinler elde edilmiştir [82] (şema 2.17.).



Şema 2.17. Bazı halosübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi.

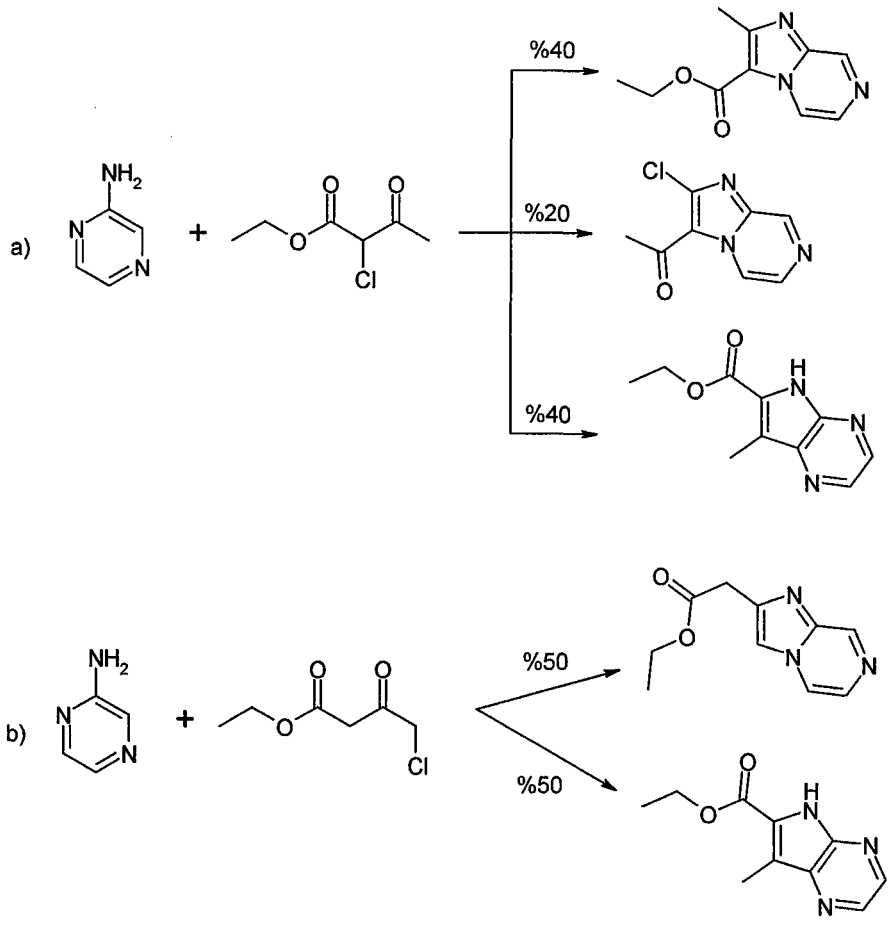
Bileşiklerin, α-adrenerjik reseptörlerin alt tiplerine in vitro olarak seçici ilgileri araştırılmıştır. Bileşiklerin sözkonusu etkileri, Klonidin ve Prazosine karşı değerlendirilmiştir [82].

Baldwin ve Lumma yaptıkları bir patent çalışmasında antihipertansif ve β-sempatolitik etkili imidazo[1,2-a]pirazin türevlerini sentezlemişlerdir [92] (şema 2.18.).



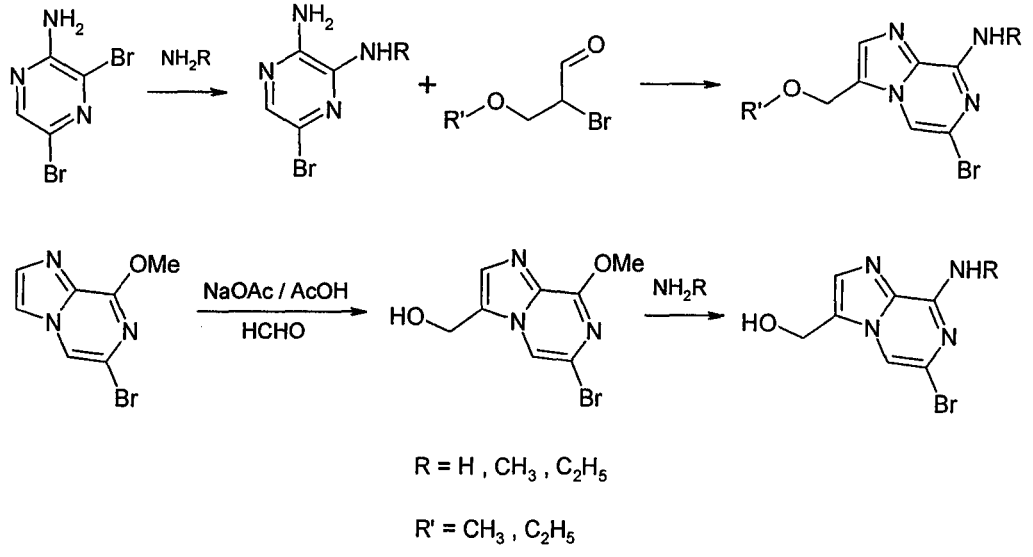
Şema 2.18. İmidazo[1,2-a]pirazin triflorometiltiyoksi türevi.

Benzer bir çalışma Sablayrolles ve arkadaşlarınca 1984 yılında yayınlanmıştır. 2-Aminopirazinler, etil 2-kloroasetoasetat veya etil 4-kloroasetoasetat ile reaksiyona sokulmuştur. Kullanılan haloketonların özelliği nedeniyle izomerler oluşmuştur. Elde edilen bileşiklerin üterin kaslarına olan gevşetici etkileri, antibronkospastik etkileri ve kardiyak stimüle edici etkileri araştırılmıştır [93] (şema 2.19.).



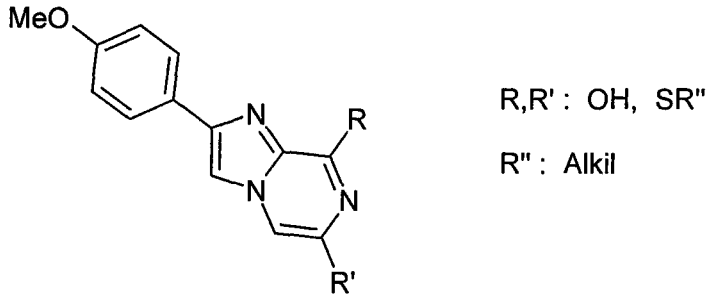
Şema 2.19. Bazı imidazo[1,2-a]pirazin ve pirolo[2,3-b]pirazin türevlerinin sentezi.

Vitse ve çalışma arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada, bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevleri, hem doğrudan halka kapatma hemde imidazo[1,2-a]pirazinlerden elektrofilik sübstitüsyon yöntemi kullanılarak elde edilmişlerdir. Bunun için 2-amino-3-alkilaminopirazin türevleri uygun bir 2-bromo-1,1,3-trialkoksipropan ile reaksiyona sokularak 3-alkoksimetil-8-(sübstitüe amino)imidazo[1,2-a]pirazin bileşikleri sentezlenmiştir. Bunun dışında halojen ya da metoksi sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin bileşiklerinden hareketle sübstitüsyon reaksiyonlarıyla yeni bileşiklere ulaşılmıştır. Elde edilen bileşiklerin fosfodiesteraz (PDE) üzerine inhibe edici etkileri araştırılmış ve bütün bileşiklerin Teofilinden daha etkili oldukları saptanmıştır [94] (şema 2.20.).



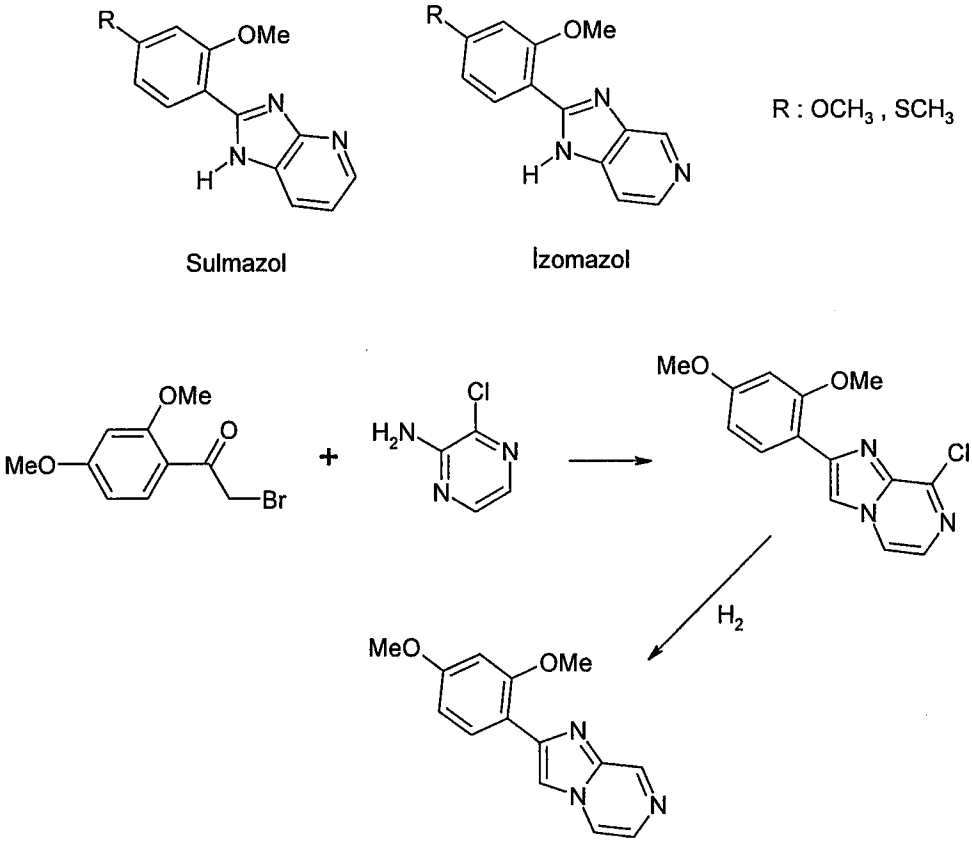
Şema 2.20. Bazı halo-amino-imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi.

Heider ve arkadaşlarının yaptığı bir patent çalışmasında 2-aminopirazinlerle ω-bromo-4-metoksiasetofenon reaksiyona sokularak 2-(4-metoksifenil)imidazo[1,2-a]pirazinler elde edilmiş ve inotropik etkileri araştırılmıştır [95] (şema 2.21.).



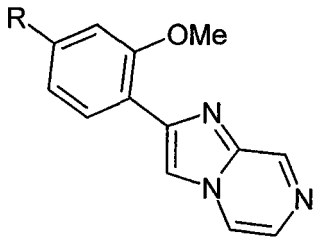
Şema 2.21. 2-(4-Metoksifenil)imidazo[1,2-a]pirazin.

Spitzer tarafından yapılan bir çalışmada, inotropik etkili olduğu bilinen Sulmazol ve İzomazol analoğu imidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşikler sentezlenerek etkileri araştırılmıştır. Elde edilen bileşiklerin Sulmazol ve İzomazole göre halka azotlarının konumlarının inotropik aktivite üzerinedeki rolünü incelemişlerdir [96,97] (şema 2.22.).

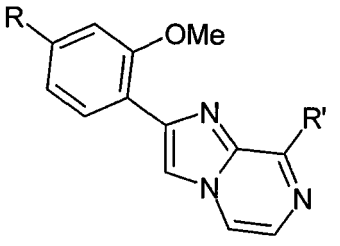


Şema 2.22. 2-Arilimidazo[1,2-a]pirazin.

Barraclough ve çalışma grubunun yaptıkları çalışmalarda, Spitzer 'in çalışmasına benzer şekilde bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevleri sentezleyerek inotropik etkilerini araştırmışlardır. Elde edilen etki değerleri İzomazolünki ile kıyaslanmış ve yapı etki ilişkileri incelenmiştir [98,99] (şema 2.23.).



R : CN , $CONH_2$

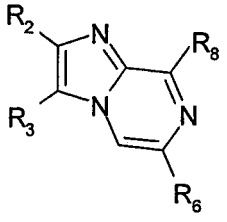


R : SOMe , $CONH_2$, O_2SOMe

R' : H , OMe

Şema 2.23. 2-Aril-8-sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin.

Bonnet ve grubunun yaptığı bir araştırmada alkoksi ve alkilamino sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşikler sentezlenerek antibronkospastik etkileri araştırılmıştır [100] (şema 2.24.).



R_2 = H , CN

R_3 = H , CH_2OH , CH_2OCH_3

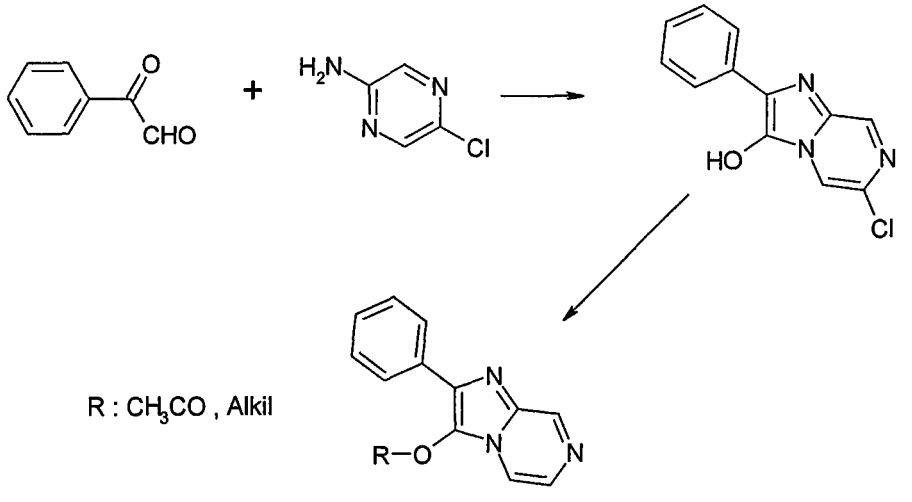
R_6 = Br

R_8 = NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 ,

Şema 2.24. Bazı tetrasübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevleri.

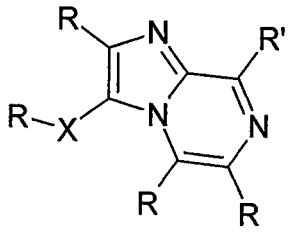
Yukarıdaki çalışmada elde edilmiş olan bileşiklerin antiproliferatif etkileri Zurbonsen ve arkadaşlarınca araştırılmıştır [101-103]. Bu bileşiklerden 6-bromo-8-metilaminoimidazo[1,2-a]pirazin-2-karbonitril (SCA-40), kardiyovasküler etkiler açısından ayrı bir önem arzetmektedir. Bu bileşiğin kardiyovasküler etkileri değişik araştırma gruplarınca araştırılmıştır [104-109].

Barlin ve arkadaşlarınca yapılan çalışmalarda 2-aminopirazin türevleri fenilgliyoksal ile reaksiyona sokularak fenilimidazopiridazinon türevleri elde edilmiştir. Bu türevlerin 3-okzo grubunun keto-enol dengesinden yararlanılarak asetiloksi ve alkiloksi türevlerine geçilmiş, elde edilen bileşiklerin santral sinir sistemi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Elde edilen etki değerleri Diazepamınki ile kıyaslanmıştır [110,111] (şema 2.25.).



Şema 2.25. 2,3-Disübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin.

Bakthavatachalam ve çalışma grubunun yaptıkları bir patent çalışmasında, anksiyete ve depresyon gibi değişik nörolojik ve psikolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek bazı sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşikleri sentezlemişlerdir [112] (şema 2.26.).



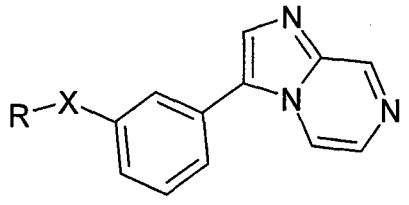
R : Alkil , Sikloalkil

R' : Aril , Heteroaril

X : O , S , SO_2 , bag

Şema 2.26. 2,3,5,6,8-Pentasübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin.

Goodacre ve arkadaşlarınca yapılan bir patent çalışmasında, bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşikler elde edilmiş ve GABA reseptörleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır [113] (şema 2.27.).

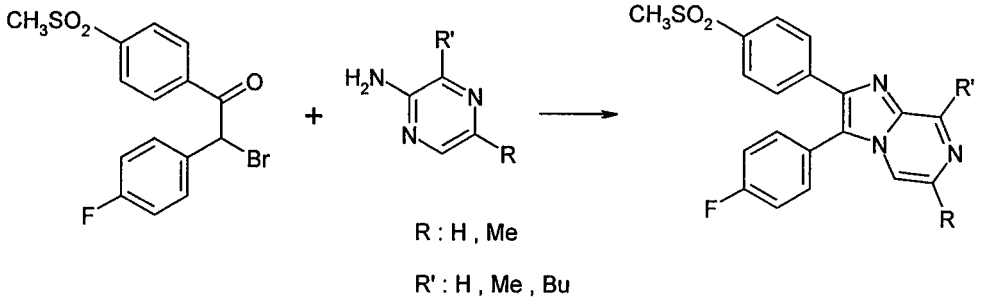


R : Aril , Heteroaril

X : O , NH , bag

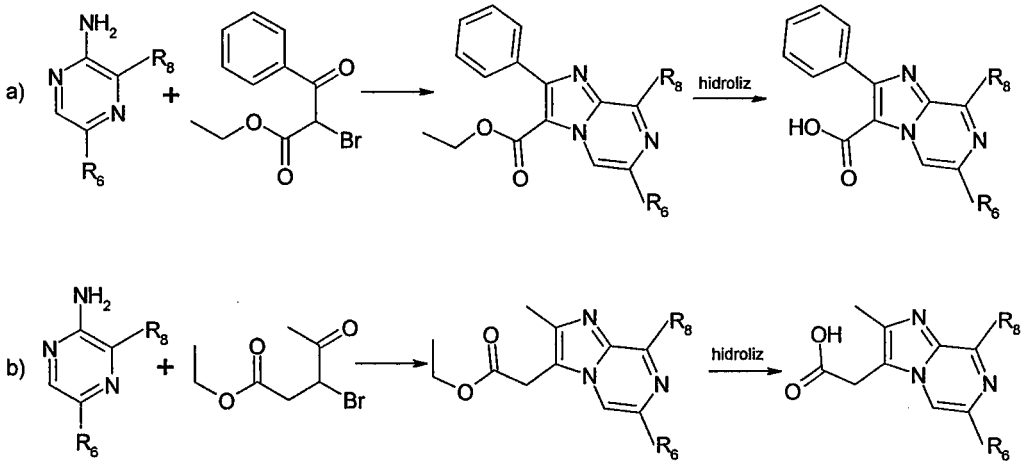
Şema 2.27. 3-Arilimidazo[1,2-a]pirazin.

Almansa ve çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada, bazı pirazolopirimidin türevleri ve bunun biyoizosteri olan 2,3-diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerini hazırlayarak selektif COX-2 inhibitörü etkileri araştırılmıştır [114] (şema 2.28.).



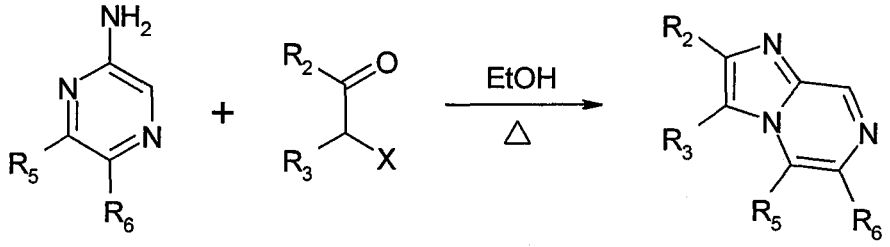
Şema 2.28. 2,3-Diaril-6,8-disübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin.

Abignente ve grubunun yaptıkları çalışmalarda 2-aminopirazinlerle, klorokarbonil bileşiği olarak, etil 2-benzoil-2-bromoasetat ve etil 3-bromo-4-okzopentanoat kullanarak yeni bazı izomerik bileşikler elde etmişlerdir. Bileşiklerin ester gruplarının hidroliz edilmesiyle kazanılan karboksi türevlerinin antienflamatuar etkileri, karragen ile ödem oluşturulmuş tavşan pençeleri kullanılarak araştırılmıştır [115-118] (şema 2.29.).



Şema 2.29. Bazı 3-karboksilik asid imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi.

Rimoli ve içinde Abignente'nin de bulunduğu çalışma grubu 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada, bundan önceki çalışmaların bir devamı olarak yine 2-aminopirazin türevleriyle etil bromopiruvat, etil 4-kloroasetoasetat veya etil 2-kloroasetoasetat reaksiyona sokularak bazı imidazo[1,2-a]pirazin-karboksilik asid esterleri ve bunların hidroliz ürünleri hazırlanarak antienflamatuar etkileri araştırılmıştır [119] (şema 2.30.).



X = Br , Cl

R_2 = CH_3 , COOEt , CH_2COOEt

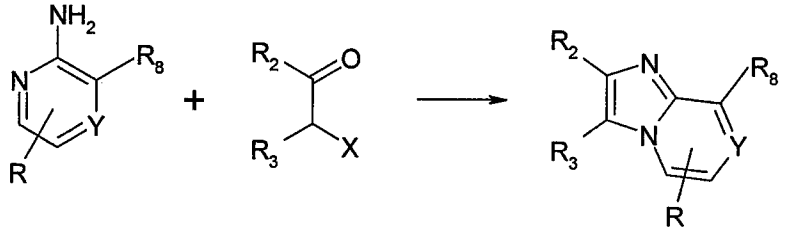
R_3 = H , COOEt

R_5 = H , CH_3

R_6 = H , CH_3

Şema 2.30. Bazı 2,3,5,6-tetrasübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi.

Kaminski ve çalışma grubunun yaptığı iki çalışmada, 2-aminopiridin ve 2-aminopirazin türevleri α-halokarbonillerle reaksiyona sokularak imidazo[1,2,-a]piridin ve imidazo[1,2-a]pirazin bileşikleri hazırlanmış ve antiülser etkileri araştırılmıştır [120,121] (şema 2.31.).



X = Br , Cl

Y = CH , CCH_3 , $CPhCHCH_2$, N

R = H , CH_3 , CH_2CH_2Ph

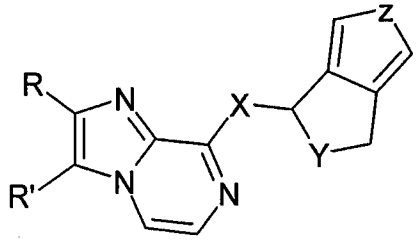
R_2 = H , CH_3

R_3 = H , CH_2CN , OCH_3 , SCH_3 , CH_3

R_8 = H , Cl , CHO , $PhCH_2O$, $PhCH_2NH$, $PhCH_2CH_2$

Şema 2.31. İmidazo[1,2-a]pirazin ve imidazo[1,2-a]piridin.

Senn-Bilfinger ve arkadaşlarınca yapılan bir patent çalışmasında, imidazo[1,2-a]piridin türevleri yanında imidazo[1,2-a]pirazin türevleri sentezleyerek aspirin indüklü ülserlerin ve mide asidi salınımının inhibisyonunu incelemişlerdir [122] (şema 2.32.).



R : H , Alkil , Hidroksialkil , Siyanoalkil

R' : R , CHO , NO_2 , NH_2

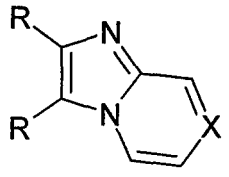
X : CH_2 , O , S

Y : $(CH_2)n$ n=2-5

Z : O , S

Şema 2.32. 2,3-Disübstitüe-8-heteroarilimidazo[1,2-a]pirazin.

Bir başka patent çalışması, Bristol ve arkadaşlarınca yapılmıştır. Bu çalışmada da elde edilen imidazopiridin, imidazopirimidin ve imidazopirazinlerin antiülser etkileri araştırılmıştır [123] (şema 2.33.).

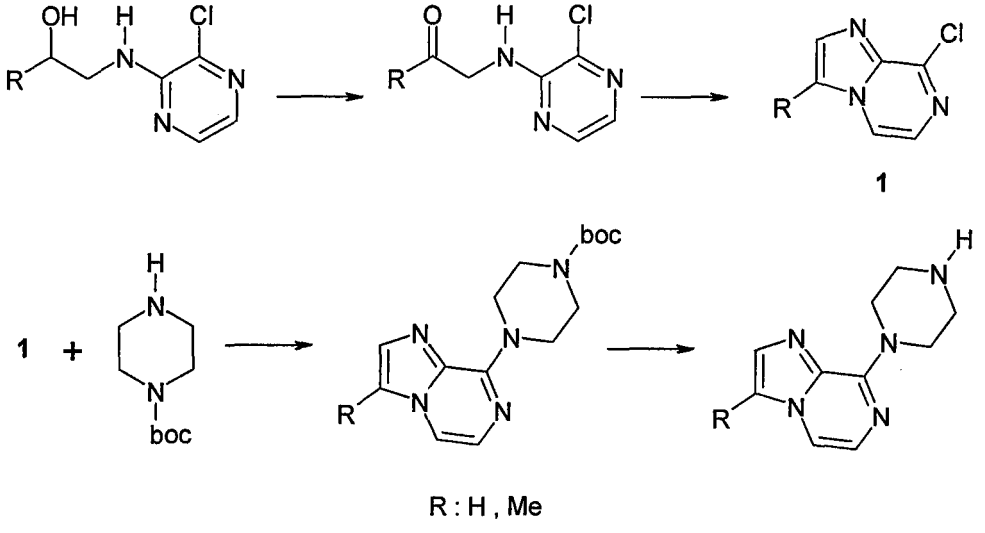


R : H , Alkil , NH_2

X : CH , N

Şema 2.33. 2,3-Disübstitüe imidazo[1,2-a]-piridin ve pirazin.

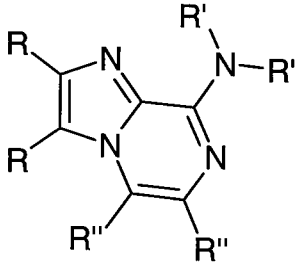
Meurer ve arkadaşları, yukarıda belirtilen 1,2- ve 3,4- bağlarının oluşturulmasıyla ilgili ikinci sentez yolunu kullanarak, 8-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin türevleri sentezleyerek hipoglisemik etkilerini araştırmışlardır [83] (şema 2.34.).



R : H , Me

Şema 2.34. 3-Sübstitüe-8-piperazinoimidazo[1,2-a]pirazin.

Sablayrolles ve grubunun yaptığı başka bir çalışmada, 8-(sübtitüe amino)imidazopirazin türevleri sentezlenmiş ve antispazmodik aktiviteleri sıçan duedenumu üzerinde denenmiştir [124] (şema 2.35.).



R : H , Alkil , Siyano , Nitro , Fenil

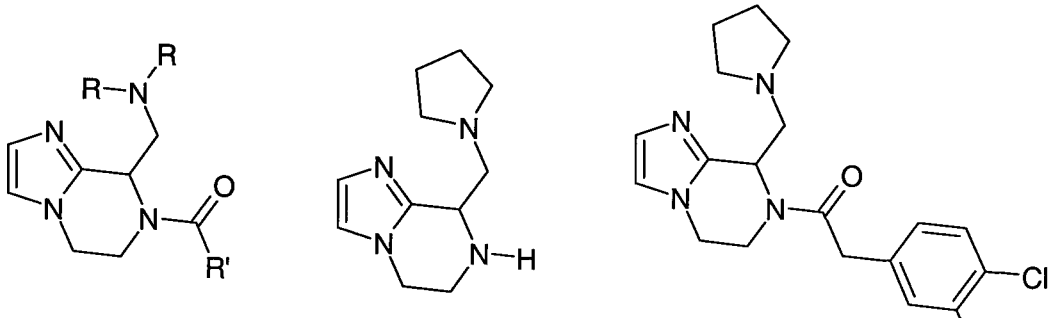
R' : H , Alkil

R" : H , Alkil , Amino , Siyano

Şema 2.35. 2,3,5,6,8-Pentasübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin.

Buraya kadar olan çalışmalarda , genel olarak 2-aminopirazinlerle α-halokarbonil bileşikleri arasındaki reaksiyonlarla, halka kapatma yöntemiyle verdikleri imidazo[1,2-a]pirazin türevleri elde edilmişti. Bundan sonraki çalışmalarda, öncelikle imidazol halkası elde edilmiş, daha sonra bunun üzerine pirazin kalıntısı oluşturulmuştur.

Giardina ve arkadaşlarının yaptığı bir patent çalışmasında, 4,5- ve 6,7-bağlarının oluşturulmasıyla ilgili sentez yolu kullanılarak bazı indirgenmiş imidazo[1,2-a]pirazin türevleri elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin *kappa* reseptörleri üzerine olan agonist etkileri araştırılmıştır [125] (şema 2.36.).



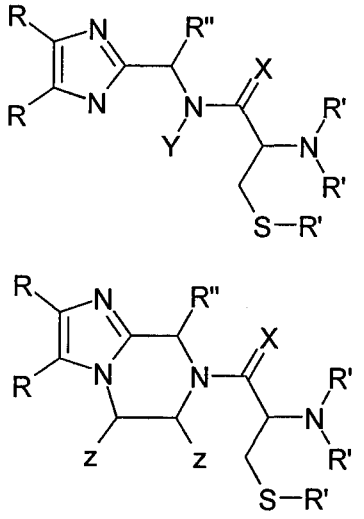
R : Alkil , OH , Alkoksi , SH

R' : Heteroaril

Şema 2.36. Bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevleri.

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

Prevost ve grubunun çalışmalarında, yine benzer sentez yoluyla indirgenmiş imidazopirazin türevleri hazırlanarak antikanser etkileri araştırılmıştır [85,90] (şema 2.37.).



R : H , Aminoasid

R' : H , Alkil

R" : H , Alkil , Aril

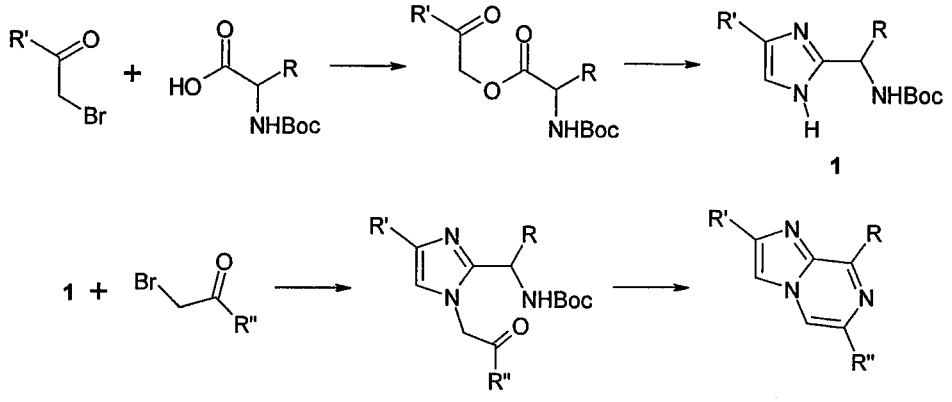
X : H_2 , O

Y : Alkil

Z : H , Alkil , Aril , Heterosiklil

Şema 2.37. Bazı indirgenmiş imidazopirazin türevleri.

Thurieau ve çalışma grubunun yaptığı çalışmalarda, amino grubu korunmuş bazı aminoasidler ve α-bromoketon bileşiklerinden hareketle kazanılan 2-(aminometil)imidazol türevleri sentezlenmiş ve bunlardan hareketle yine indirgenmiş imidazopirazin türevleri elde edilmiştir. Bileşiklerin antikanser etkileri araştırılmıştır [86-88] (şema 2.38.).



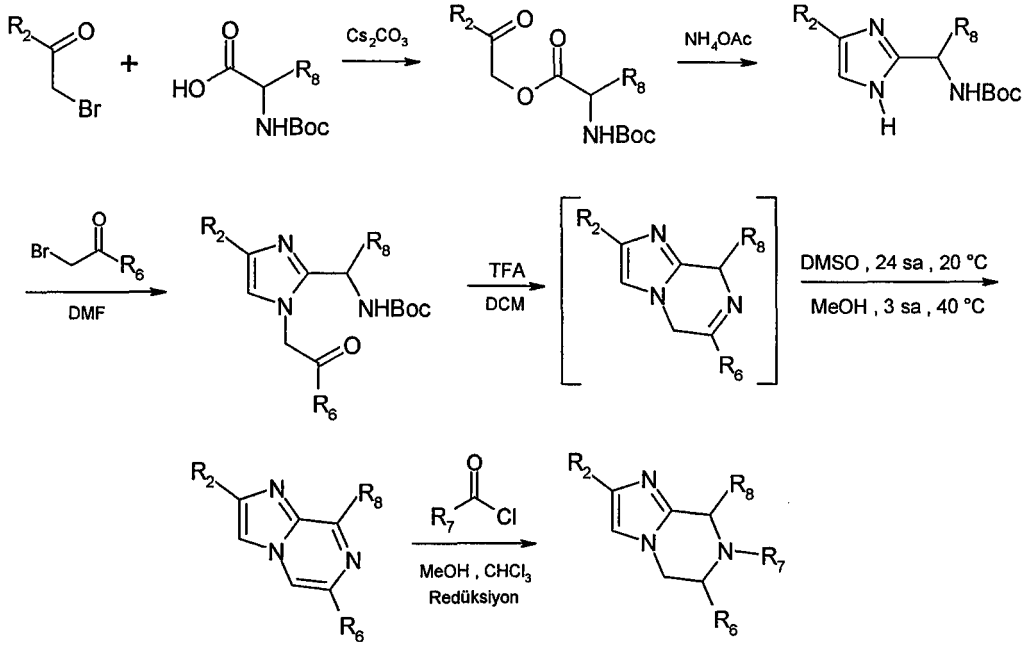
R : Propilamin , Benzil

R' : Fenil

R" : Fenil , Benzil , Heteroaril

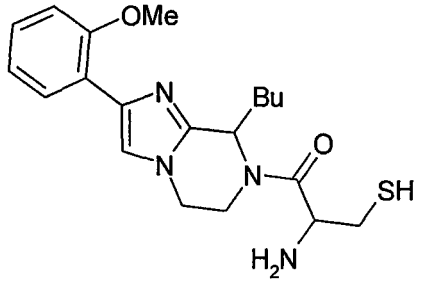
Şema 2.38. 2,6,8-Trisübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi.

Contur-Galcera ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada öncelikle imidazol halkası elde edilmiş, daha sonra bunun üzerine pirazin kalıntısı oluşturulmuştur. Bunun için 2-(aminometil)imidazoller, α-haloasetil bileşikleriyle reaksiyona sokularak önce 1-(2-sübstitüe 2-okzoetil)-2-(aminometil)imidazol ara ürünleri elde edilmiş daha sonra imidazo[1,2-a]pirazin halkası oluşturulmuştur [87] (şema 2.39.).



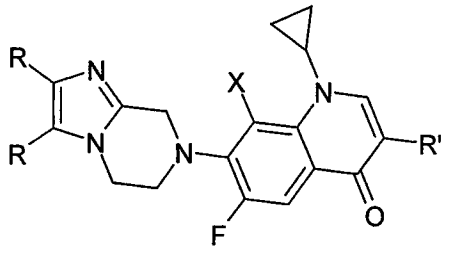
Şema 2.39. Bazı N-sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezi.

Gordon ve Morgan 'ın yaptığı patent çalışmasında, yukarıdaki çalışmaların bir benzeri olarak indirgenmiş imidazopirazinler elde edilmiş ve antikanser etkileri araştırılmıştır [91] (şema 2.40.).



Şema 2.40. Tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin.

Miyake ve grubunun yaptığı bir çalışmada indirgenmiş imidazopirazin grubu, kinolon grubu antibiyotiklerin yapısında bir yan grup olarak yer almıştır. Elde edilen bileşikler beklendiği gibi antibakteriyel etki göstermişlerdir [127] (şema 2.41.).



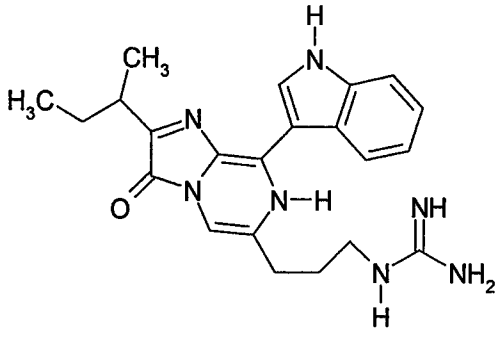
R : H , Alkil , Feni

R' : Karboksi

X : Halo

Şema 2.41. 2,3-Disübstitüe-7-heteroarilimidazopirazin.

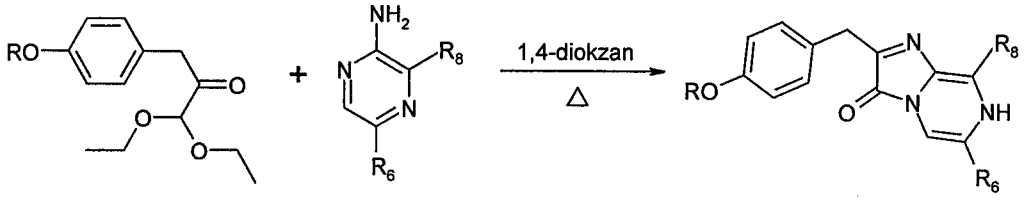
İmidazo[1,2-a]pirazinler üzerindeki büyük ilginin nedeni, *Cypridina luciferin, Cypridina hilgendorfii, Renilla luciferin, Renilla reniformis, Oplophorus gracilorostris ve Watasenia scintillans,* gibi bazı canlılardan elde edilen kemilüminesan maddelerin imidazo[1,2-a]pirazin türevleri olmasıdır [73-81] (formül 2.2.). Bunlardan en çok rastlananı lusiferindir. Bu konudaki çalışmalardan birkaçı aşağıda özetlenmiştir.



Formül 2.2. Lusiferin.

Adamczyk ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada, ışık veren deniz canlılarından elde edilen bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşiklerin analogları sentezlenmiş ve kemilüminesan özellikleri araştırılmıştır. Başlangıç maddesi olarak aminopirazinler yanında daha önceki çalışmalardan farklı olarak α-

haloketon yerine α-ketoasetaller kullanılmıştır. Bu iki reaktifin reaksiyonu sonucunda elde edilen bileşikler 3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on yapısındadır [80] (şema 2.42.).



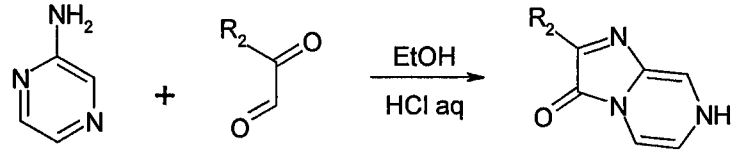
R = Ph , CH_2Ph , $PhCH_3$, PhOH , PhF , $PhCF_3$, $(CH_2)_4COOH$, $Ph(CH_2)_4COOH$

R_6 = Ph , $PhCH_3$, PhOH , PhF , $PhCF_3$, $Ph(CH_2)_3COOH$

R_8 = H , $(CH_2)_3COOH$

Şema 2.42. Bazı 3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on türevlerinin sentezi.

Arrault ve grubunca yapılan çalışma da bir önceki çalışmanın benzeridir. Çalışmada, 2-aminopirazinlerle, α-ketoaldehidler reaksiyona sokularak 3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on yapısında bileşikler elde edilmiş ve antioksidan etkileri araştırılmıştır [81] (şema 2.43.).



R_2 = Me , Aril

Şema 2.43. Bazı imidazo[1,2-a]pirazin-3-on türevlerinin sentezi.

2.5. Mikrodalga Işıması Kullanılarak Yapılan Reaksiyonlar

Gedye'nin [128] 1986 yılında ilk kez mikrodalga ısıtmasını organik sentezler için kullanmasından sonra başlı başına bir mikrodalga organik kimyası ortaya çıkmış ve büyük bir uygulama alanı bulmuştur [129-135].

Mikrodalga ışıması, organik reaksiyonları hızlandırır. Mikrodalga ışımasının neden olduğu ısınma, molekülün dipolik rotasyonu ve iyonik iletiminin sonucu olarak ortaya çıkar. Mikrodalgalar, elektromagnetik ışımanın bir şeklidir. Gerek mutfakta kullanılan ve gerekse ticari amaçlarla kullanılan mikrodalga fırınların çoğu 2450 MHz'lik bir frekansta çalışırlar. Bu salınımlı elektrik alana maruz kalan, devamlı dipolü olan moleküller kendi kendilerini düzene sokmaya çalışırlar. Bu alan saniyede 4.9 X 10^9 kez salınım yaptığı için, bu moleküller sürekli olarak tekrar tekrar düzenlenirler. Bu hızlı hareket ve moleküller arası sürtünme sonucu, her saniye 10 °C oranında artabilen şiddetli bir bir iç ısıya neden olur [132].

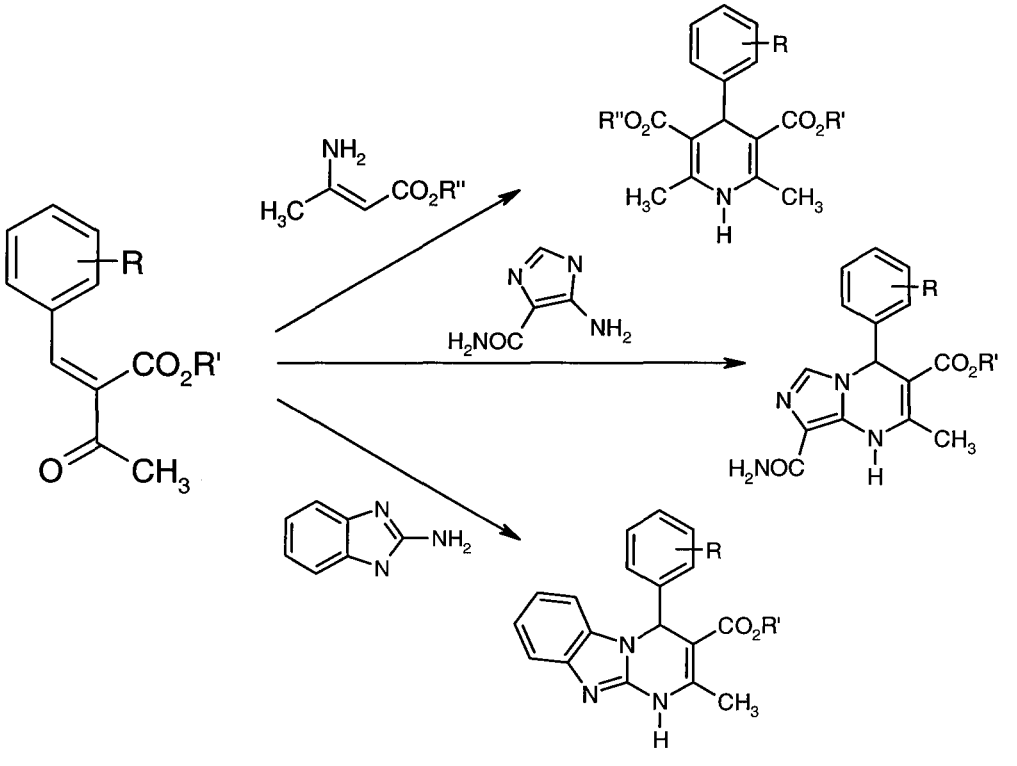
Su molekülü polar olduğu için mikrodalga ışınlarını çok iyi absorbe eder. Polar organik moleküller de mikrodalga ışınlarıyla ısıtılabilirler. Ancak, hidrokarbonlar polar moleküller olmadığı için bu ışınları çok zayıf bir şekilde absorbe ederler. Bu nedenle de, çok yüksek sıcaklıklarda bile ısınmazlar. Aynı nedenle, teflon, polistiren, cam ve buz mikrodalga ışınlarına karşı neredeyse transparandırlar [135].

Mikrodalga ışımasının yaptığı ısınma, yağ banyosu veya magnetik karıştırıcı gibi alışılmış yöntemlerle ısıtılan reaksiyon kaplarındaki ısınmaya göre daha homojendir. Söz konusu alışılmış ısıtma yöntemleriyle, ısı, reaksiyon kabının duvarlarından reaksiyon ortamına iletilir. Kabın duvarlarında yer yer fazla ısınmalara neden olabilir ve bu da reaksiyon yan ürünlerinin oluşmasına neden olabilir veya uzatılan ısıtma süresi, oluşan ürünlerin dekompoze olmasına yol açabilir. Mikrodalga ışıması ile yapılan ısıtmada, mikrodalga ışıması reaksiyon kabının duvarından geçer ve reaktantlar ısınır. Reaksiyon kabının duvarlarında bir ısınma gözlenmez. Bu nedenle yan ürün oluşumu azalacağı için, alışılmış ısıtma yöntemlerine oranla, mikrodalga ile sentezlenen bileşiklerin verimleri % 1-10 daha yüksek olabilir [132,135].

Yapılan uygulamalar, reaksiyon sürelerinin, günlerden saatlere hatta dakikalardan saniyelere düştüğünü göstermiştir. Reaksiyon veriminin yüksek olması, reaksiyon süresinin kısa olması, çok az çözücü kullanılması ve hatta hiç çözücü kullanılmaması çevre kirliliği açısından da önemli olmasından dolayı, bu yöntem 'yeşil kimya şartları' olarak nitelenmiştir [135]. Bu reaksiyonların yapılmasında özel olarak hazırlanmış mikrodalga fırınlar kullanılabildiği gibi mutfak mikrodalga fırınları da kullanılabilmektedir [136].

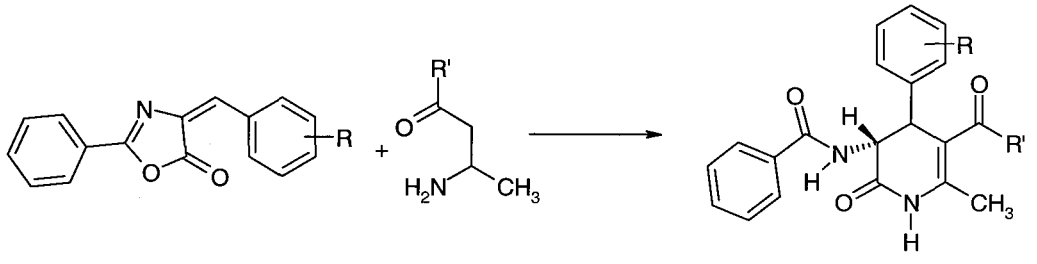
Aşağıda mikrodalga ışınları kullanılarak yapılan birkaç heterosiklik halka oluşturma çalışması özetlenmiştir. Burada, bu konuda yapılabilecek çalışmaların ne kadar geniş bir spektruma dağılabileceğinin gösterilmesi açısından, değişik halka sistemlerini içeren çalışmalar seçilmiştir.

Alajarin ve arkadaşlarınca 1,4-dihidropiridin ve bunun analoğu olan pirimidin türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada, arilmetilenasetoasetat türevlerini β–aminokrotonat ile etanol içinde, 400 W'ta mikrodalga ışınlarına maruz bırakarak 1,4-dihidropiridin türevlerini, 4-amino-5-karbamoilimidazol veya 2-aminobenzimidazol ile dimetilformamid içinde mikrodalga ışınlarına maruz bırakarak imidazopirimidin türevlerini elde etmişlerdir [137] (şema 2.44.).



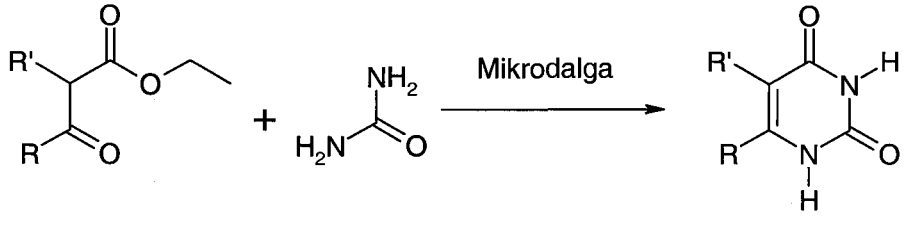
Şema 2.44. İmidazopirimidin türevleri sentezi.

Eynde ve arkadaşlarınca yapılan 1,4-dihidropiridin türevlerinin eldesine yönelik bir diğer çalışmada, 3-amino-2-bütenoat türevleri, 4-benzilidenokzazol-5(4H)-on türevleriyle çözücüsüz olarak bir mutfak mikrodalga fırınında reaksiyona sokulmuş ve piridin türevlerine ulaşılmıştır [138] (şema 2.45.).



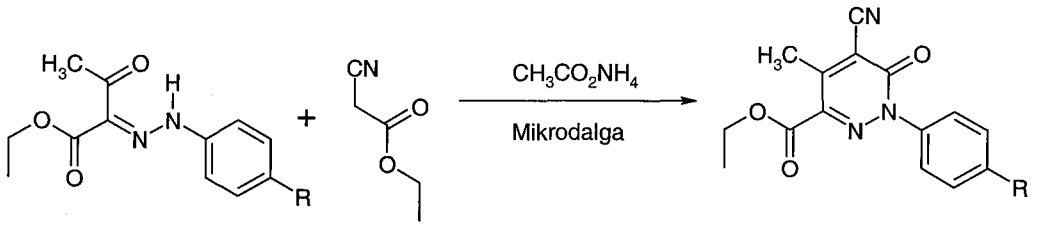
Şema 2.45. Mikrodalga ile piridin türevlerinin sentezi.

Mojtahedi ve çalışma grubu tarafından pirimidin türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada, etil β-ketoesterler üre veya tiyoüre ile çözücüsüz olarak mikrodalga ışımasına maruz bırakılarak reaksiyona sokulmuş ve urasil veya tiyourasil türevleri elde edilmiştir [139] (şema 2.46.).



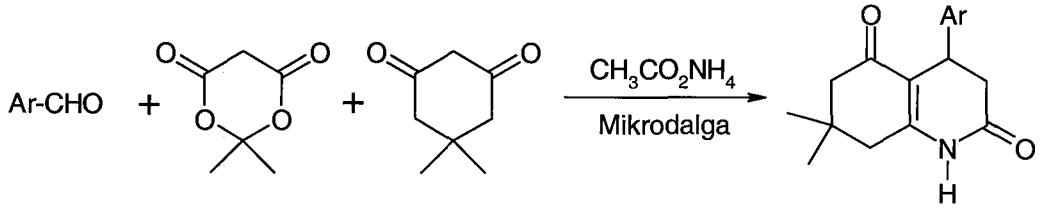
Şema 2.46. Bazı urasil türevleri.

Sotelo ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada, etil asetoasetatın fenil hidrazon türevi, etil siyanoasetat ile amonyum asetat varlığında çözücüsüz olarak bir mutfak mikrodalga fırınında 50-60 saniye ışınlanarak reaksiyona sokulmuş ve %97-98 verimle piridazinon türevi elde edilmiştir [140] (şema 2.47.).



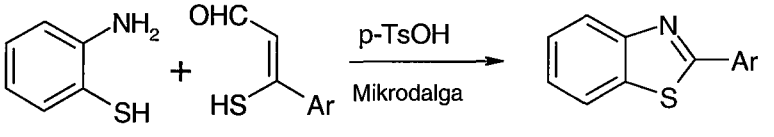
Şema 2.47. Piridazinon türevleri.

Tu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, uygun aromatik aldehidler, Meldrum asidi, dimedon ve amonyum asetat ile çozücüsüz olarak mikrodalga ışımasıyla 3-5 dakikada 4-aril-7,7-dimetil-2,5-diokzo-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolinler elde edilmiştir [141] (şema 2.48.).



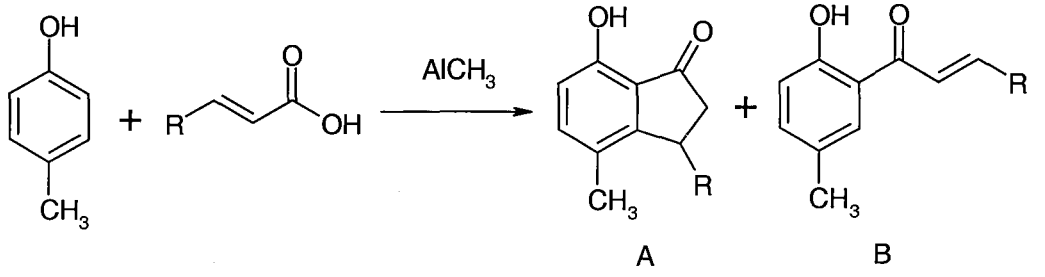
Şema 2.48. Oktahidrokinolin türevleri.

Paul ve çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada, 2-aminotiyofenol, β-klorosinnamaldehidlerle p-toluensülfonik asid katalizörlüğünde 300 W mikrodalga ışıması gücünde 30 saniye süreyle reaksiyona tabi tutulmuştur. Bir çevrilme reaksiyonu sonucunda 2-arilbenzotiyazol türevleri elde edilmiştir [142] (şema 2.49.).



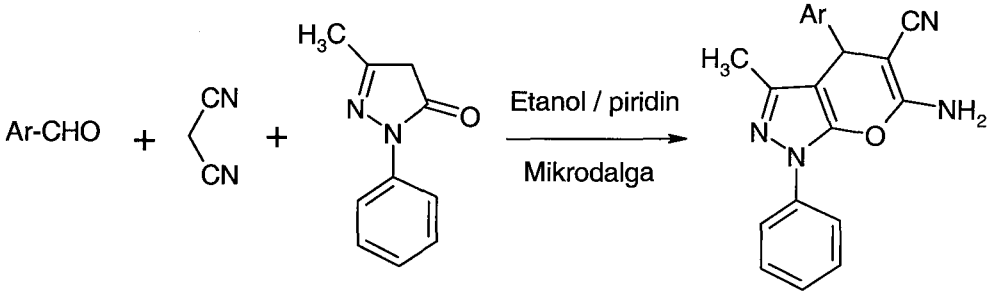
Şema 2.49. 2-Arilbenzotiyazol türevleri.

Da Camara ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada p-krezol ile krotonik asid veya 2-oktenoik asid alüminyum klorür katalizörlüğünde, hem alışılmış ısıtma yöntemiyle hem de mikrodalga ışıması yöntemiyle reaksiyona sokulmuştur. Isıtma yöntemiyle yapılan reaksiyonda iki ürün (A + B) elde edilirken, mikrodalga ışıması yöntemiyle yapılan reaksiyon sonunda sadece A ürünü elde edilmiştir [143] (şema 2.50.).



Şema 2.50. İndanon türevleri.

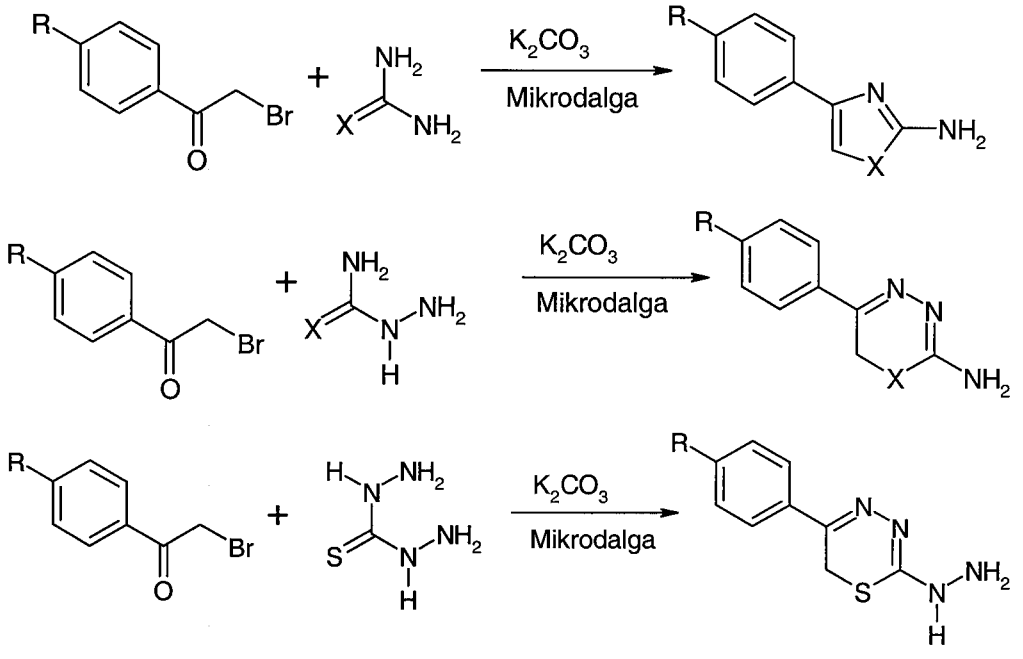
Zhou ve arkadaşlarınca, bir aromatik aldehid, malonnitril ve 3-metil-2-fenil-2-pirazolin-5-on etanol içinde piperidin katalizörlüğünde mikrodalga ışımasına tabi tutularak piranopirazol türevleri elde edilmiştir [144] (şema 2.51.).



Şema 2.51. Piranopirazol türevleri.

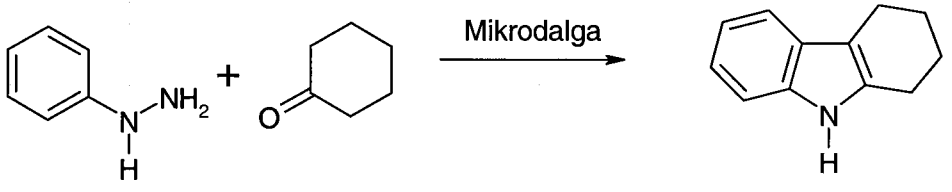
Kidwai ve arkadaşları, ω-bromoasetofenon türevlerinin üre, semikarbazid ve karbazidlerle potasyum karbonat karşısındaki mikrodalga ışımasıyla reaksiyonlarını incelemişlerdir. ω-Bromoasetofenon üre yada tiyoüre ile reksiyona sokulunca okzazol yada tiyazol türevleri elde edilirken, semikarbazid ve

karbazidlerle reaksiyonu sonucu okzadiazin yada tiyadiazin türevleri elde edilmiştir [145] (şema 2.52.).



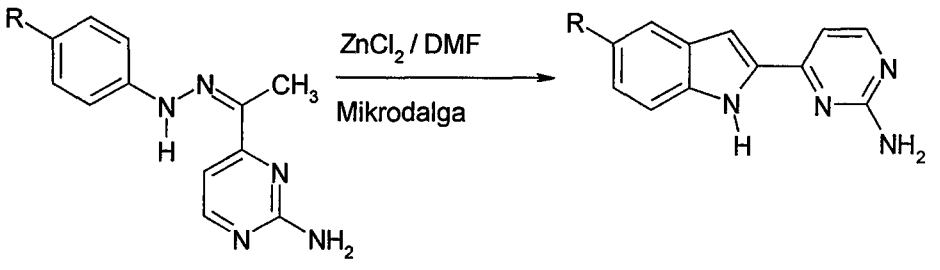
Şema 2.52. Okzadiazin ve tiyadiazin türevleri.

Fisher indol sentezinin bir uygulamasını Kishan ve arkadaşları yapmıştır. Fenilhidrazin ve siklohekzanon çözücüsüz olarak mikrodalga ışımasına tabi tutularak reaksiyona sokulmuş ve tetrahidrokarbazol elde edilmiştir [146] (şema 2.53.).



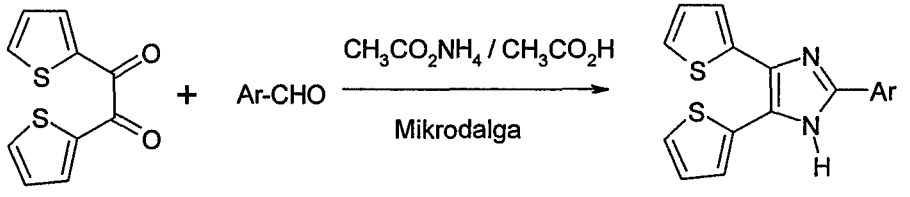
Şema 2.53. Tetrahidrokarbazol.

Bir diğer Fisher indol sentezi uygulamasını da Franco ve Palermo yapmıştır. Uygun bir fenilhidrazon türevi, dimetilformamid içinde çinko klorür ile 1500 W'da dokuz dakika mikrodalga ışımasına tabi tutularak indol halkasının oluşması sağlanmıştır [147] (şema 2.54.).



Şema 2.54. İndol halkası sentezi.

Daha önce laboratuvarımızda di-(2-tiyenil)etandion ve değişik arilaldehidler, amonyum asetat ile asetik asid içinde mutfak mikrodalga fırınında reaksiyona sokularak 2-aril-4,5-ditiyenilimidazoller elde edilmiştir. Reaksiyonda çözücü olarak kullanılan asetik asid reaktifleri ıslatacak kadar minimum miktarda kullanılmıştır ve reaksiyon süresi de 35-45 saniye olarak belirlenmiştir [148] (şema 2.55.).



Şema 2.55. Bazı ditiyenilimidazol türevleri.

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Materyal ve Yöntemler

3.1.1. Kullanılan aletler

Erime Derecesi Tayin Cihazı: Electrothermal 9100 Digital Melting Point Apparatus
Element Analiz Aleti: Leco CHNS Elementel Analiz Aleti
Ultraviyole ve Görünür Alan Spektrofotometresi: Shimadzu UV-Vis-160A Spektrofotometre
Infrared Spektrofotometresi: Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre
NMR Spektrometresi: Bruker DPX 400 NMR Spektrometresi
Kütle Spektrometresi: Agilent 1100 MSD Kütle Spektrometresi

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Amonyum asetat	(Merck)
Asetik asid	(Riedel-de Haen)
Asetofenon	(Merck)
Aseton	(Merck)
Azot gazı	(Teknik)
Benzoil klorür	(Merck)
Brom	(Merck)
Etil alkol	(Yerli-Tekel)
Hidrobromik asid	(Merck)
İmidazol	(Merck)
4'-Kloroasetofenon	(Merck)
4-Klorobenzoil klorür	(Merck)
4'-Metilasetofenon	(Merck)
4-Metilbenzoil klorür	(Merck)

4'-Metoksiasetofenon	(Merck)
4-Metoksibenzoil klorür	(Merck)
Piridin	(Riedel-de Haen)
Potasyum karbonat	(Merck)
Sodyum bikarbonat	(Merck)
Sodyum hidroksit	(Merck)
TLC Precoated Silikajel 60 F_{254}	(Merck)
Trietilamin	(Merck)

3.1.3. Elde edilen bileşiklerin analizi

Erime noktası tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz edilmiş maddenin bir ucu açık kapiler borulara $^1/_2$ cm kadar doldurularak Electrothermal 9100 erime noktası tayin cihazında yapılmış ve bulunan değerler düzeltilmemiştir.

R_f değerinin saptanması

Elde edilen bileşiklerin iki farklı solvan sistemindeki R_f değerleri hesaplanarak bulunmuş ve değerleri verilmiştir. Solvan sistemleri S_1: Etilasetat:Petrol eteri (50:50) ve S_2: Kloroform:Metanol (98:2) olarak seçilmişlerdir. Çalışmalarda adsorban olarak Silikajel 60 F_{254} kullanılmıştır. 20x20 ebadındaki özel olarak kaplanmış MERCK alüminyum plaklar adı geçen solvan sistemleri ile doyurularak işleme sokulmuşlardır. Lekelerin belirlenmesinde Ultraviyole ışığı (254 ve 366 nm) kullanılmıştır.

C, H, N tayini

Kristalize bileşiklerin C, H, N yüzdelerinin analizi bir Leco CHNS Elementel Analiz Aleti kullanılarak alınmıştır.

UV spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin UV spektrumları, maddenin etil alkoldeki 10^{-5} molar civarındaki çözeltileri kullanılarak bir Shimadzu UV.-Vis. 160 A Spektrofotometre'de alınmıştır.

IR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, maddenin yaklaşık % 1 oranında KBr içinde karıştırılarak hazırlanan tabletleri kullanılarak bir Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre'de alınmıştır.

NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları, yaklaşık 20 mg kadar maddenin DMSO-d_6 veya $CDCl_3$ içindeki çözeltisinde TMS'e karşı bir Bruker DPX 400 FT NMR Spektrometre'de alınmıştır.

MS spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin MS spektrumları, maddenin asetonitril'deki çözeltisi kullanılarak "Electron Spray" tekniği kullanılarak bir Agilent 1100 MSD Kütle Spektrometre'de alınmıştır.

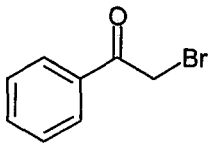
3.2. Başlangıç Maddelerinin Elde Edilmeleri

3.2.1. ω-Bromoasetofenonlar

Genel yöntem

Asetofenon türevi (0.1 mol) 100 ml asetik asid içinde çözüldü. 1 ml Hidrobromik asid ilave edildi. Elde edilen çözeltinin üzerine, brom (0.1 mol, 16 g) soğuk su banyosunda karıştırılarak damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra karışım bir litre buzlu suya döküldü. Çöken madde emilerek süzüldü. Etanolden kristallendirildi.

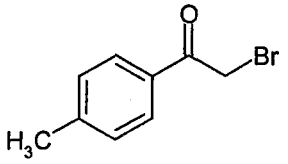
ω -Bromoasetofenon



Asetofenon (0.1 mol, 12 g) ve brom (0.1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 49-51 °C Lit.[149] E.n.: 50 °C

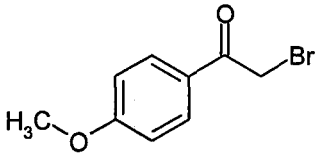
4'-Metil- ω -bromoasetofenon



4'-Metilasetofenon (0.1 mol, 13.4 g) ve brom (0.1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 49-51 °C Lit.[150] E.n.: 50-51 °C

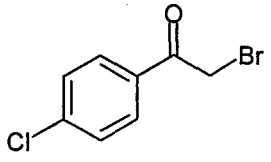
4'-Metoksi- ω -bromoasetofenon



4'-Metoksiasetofenon (0.1 mol, 15.0 g) ve brom (0.1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 69-71 °C Lit.[151] E.n.: 70-71 °C

4'-Kloro- ω -bromoasetofenon



4'-Kloroasetofenon (0.1 mol, 15.45 g) ve brom (0.1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 95-97 °C Lit.[152] E.n.: 96-97 °C

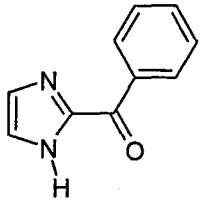
Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

3.2.2. 2-Ariloilimidazol türevlerinin eldesi

Genel Yöntem

İmidazol (300 mmol 20.4 g), piridinde (88.2 ml) tamamen çözünene kadar karıştırıldı. Trietilamin (85.3 ml) ilave edildi, karışım buz banyosuna alındı ve reaksiyon kabına azot gazı sürekli bir şekilde gönderilerek, bir azot atmosferi sağlandı. Benzoil klorür türevi (600 mmol) çok yavaş ve kontrollü olarak damla damla ilave edildi. İlave işleminden sonra azot gazı kesildi ve reaksiyon kabı buz banyosundan çıkarılıp oda sıcaklığında bir gün süreyle karıştırıldı. Daha sonra karışıma 7.5 N' lik sodyum hidroksit çözeltisi (18 g NaOH ve 60 ml su) ilave edilerek bir saat reflux edildi. Reaksiyon kabı buzlu suya dökülüp, iki gün buzdolabında bekletildi. Çöken madde süzülüp etanolden kristallendirildi.

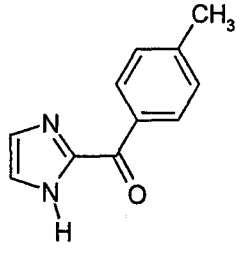
2-Benzoilimidazol



İmidazol (300 mmol 20.4 g) ve benzoil klorür (600 mmol 69.6 ml) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 160-161 °C Lit. [153] E.n.: 159-160 °C

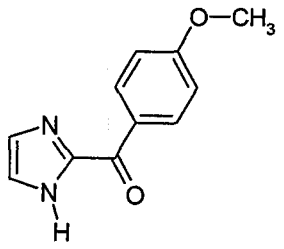
2-(4-Metilbenzoil)imidazol



İmidazol (300 mmol 20.4 g) ve 4-metilbenzoil klorür (600 mmol 79.3 ml) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 163-164 °C Lit. [153] E.n.: 166-167 °C

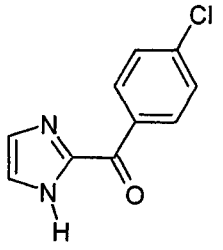
2-(4-Metoksibenzoil)imidazol



İmidazol (300 mmol 20.4 g) ve 4-metoksibenzoil klorür (600 mmol 81.2 ml) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 171-172 °C Lit. [153] E.n.: 173-174 °C

2-(4-Klorobenzoil)imidazol



İmidazol (300 mmol 20.4 g) ve 4-klorobenzoil klorür (600 mmol 76.9 ml) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

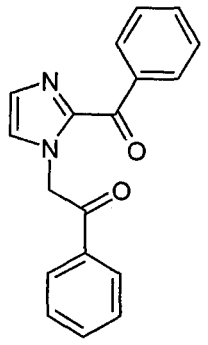
E.n.: 198-199 °C Lit. [153] E.n.: 198-199 °C

3.3. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol türevlerinin eldesi A

Genel Yöntem

2-Ariloilimidazol türevi (10 mmol), ω-bromoasetofenon türevi (10 mmol) ve potasyum karbonat (11 mmol 1.5 g) aseton içerisinde oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon kabı su içine döküldü ve bir gün bekletildi. Süzülüp etanolden kristallendirildi.

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-benzoilimidazol A_1



2-Benzoilimidazol (10 mmol 1.720 g) ve ω-bromoasetofenon (10 mmol 1.990 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %85 E.n.: 146-147 °C

R_f: S_1: 0.31 S_2: 0.64

Analiz : $C_{18}H_{14}N_2O_2$

Hesaplanan : C: 74.47 H: 4.86 N: 9.65

Bulunan : C: 74.13 H: 4.69 N: 9.64

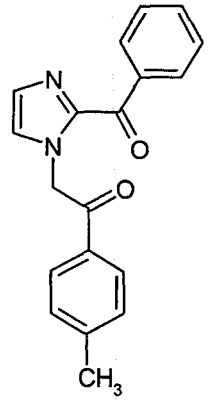
UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 248.5 (4.30), 297.5 (4.12).

IR(KBr)$\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3136-3080 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2941 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1703 (C=O gerilim bandı), 1635 (C=O gerilim bandı), 1595-1448 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 6.11 (2H, s, $COCH_2$), 7.33 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.50-7.54 (2H, m, Ar-H), 7.61-7.66 (4H, m, Ar-H, imidazol C_4-H), 7.73-7.77 (1H, m, Ar-H), 8.09 (2H, d, J:8.34 Hz, Ar-H), 8.24 (2H, d, J:8.43 Hz, Ar-H).

MS (ES) m/z : 292 (M+2, %18), 291 (M+1, %100).

1-[2-(4-Metilfenil)-2-okzoetil]-2-benzoilimidazol **A_2**



2-Benzoilimidazol (10 mmol 1.720 g) ve 4'-metil-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.130 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %90 E.n.: 158-159 °C

R_f: S_1: 0.32 S_2: 0.66

Analiz : $C_{19}H_{16}N_2O_2$

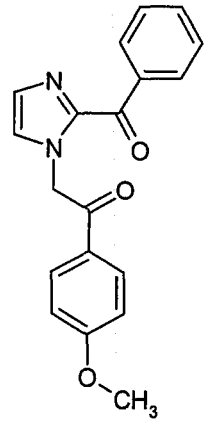
Hesaplanan	: C: 74.98	H: 5.30	N: 9.20
Bulunan	: C: 74.82	H: 5.38	N: 9.36

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 257 (4.38), 296 (4.13).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3130-3002 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2947 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1703 (C=O gerilim bandı), 1645 (C=O gerilim bandı), 1604-1465 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.44 (3H, s, CH_3), 6.07 (2H, s, $COCH_2$), 7.31 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.43 (2H, d, J:8.36 Hz Ar-H), 7.50-7.54 (2H, m, Ar-H), 7.62-7.66 (2H, m, Ar-H, imidazol C_4-H), 7.98 (2H, d, J:8.19 Hz, Ar-H), 8.23 (2H, d, J:9.67 Hz, Ar-H).

1-[2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-benzoilimidazol **A_3**



2-Benzoilimidazol (10 mmol 1.720 g) ve 4'-metoksi-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.290 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %84 E.n.: 182-183 °C

R_f: S_1: 0.23 S_2: 0.63

Analiz : $C_{19}H_{16}N_2O_3$

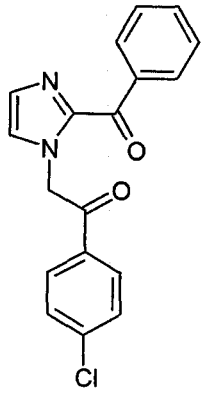
Hesaplanan	: C: 71.24	H: 5.03	N: 8.75
Bulunan	: C: 70.99	H: 4.9	N: 8.44

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 217 (4.24), 282.5 (4.46).

IR(KBr)$\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3139-3004 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2981, 2839 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1697 (C=O gerilim bandı), 1639 (C=O gerilim bandı), 1602-1465 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.89 (3H, s, OCH_3), 6.05 (2H, s, $COCH_2$), 7.14 (2H, d, J:8.87 Hz, Ar-H), 7.30 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.50-7.54 (2H, m, Ar-H), 7.61-7.66 (2H, m, Ar-H, imidazol C_4-H), 8.06 (2H, d, J:8.85 Hz, Ar-H), 8.22, 8.24 (2H, dd, J:1.39, 0.71 Hz, J:7.89 Hz, Ar-H).

1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-benzoilimidazol A_4



2-Benzoilimidazol (10 mmol 1.720 g) ve 4'-kloro-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.335 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %88 E.n.: 183-184 °C

R_f: S_1: 0.30 S_2: 0.64

Analiz : $C_{18}H_{13}ClN_2O_2$

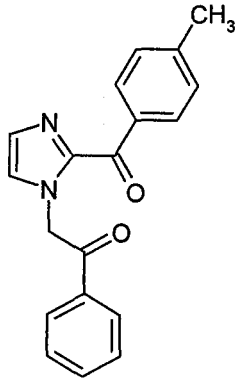
Hesaplanan	: C: 66.57	H: 4.04	N: 8.63
Bulunan	: C: 66.45	H: 4.16	N: 8.51

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 256.5 (4.39), 298.5 (4.10).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3085-3031 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2997, 2841 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1708 (C=O gerilim bandı), 1639 (C=O gerilim bandı), 1589-1465 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 6.09 (2H, s, $COCH_2$), 7.32 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.50-7.54 (2H, m, Ar-H), 7.61-7.64 (2H, m, Ar-H, imidazol C_4-H), 7.71 (2H, d, J:8.57 Hz, Ar-H), 8.10 (2H, d, J:8.54 Hz, Ar-H), 8.23, 8.25 (2H, dd, J:1.37, 0.79 Hz, J:8.43 Hz, Ar-H).

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-metilbenzoil)imidazol **A_5**



2-(4-Metilbenzoil)imidazol (10 mmol 1.860 g) ve ω-bromoasetofenon (10 mmol 1.990 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %89 E.n.: 158-159 °C

R_f: S_1: 0.32 S_2: 0.66

Analiz : $C_{19}H_{16}N_2O_2$

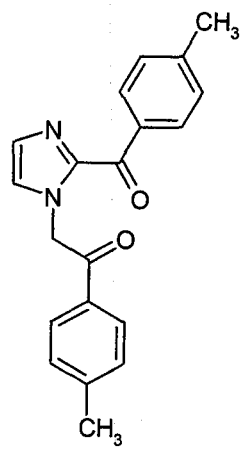
Hesaplanan	: C: 75.74	H: 4.35	N: 9.30
Bulunan	: C: 75.56	H: 4.28	N: 9.54

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 247.5 (4.20), 300 (4.17).

IR(KBr)$\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3134-3022 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2993-2945 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1703 (C=O gerilim bandı), 1629 (C=O gerilim bandı), 1606-1461 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.39 (3H, s, CH_3), 6.09 (2H, s, $COCH_2$), 7.31-7.34 (3H, m, Ar-H, imidazol C_5-H), 7.60-7.64 (3H, m, Ar-H, imidazol C_4-H), 7.73-7.77 (1H, m, Ar-H), 8.08 (2H, d, J:8.31 Hz, Ar-H), 8.19 (2H, d, J:8.16 Hz, Ar-H).

1-[2-(4-Metilfenil)-2-okzoetil]-2-(4-metilbenzoil)imidazol **A_6**



2-(4-Metilbenzoil)imidazol (10 mmol 1.860 g) ve 4'-metil-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.130 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %83 E.n.: 153-154 °C

R_f: S_1: 0.34 S_2: 0.68

Analiz : $C_{20}H_{18}N_2O_2$

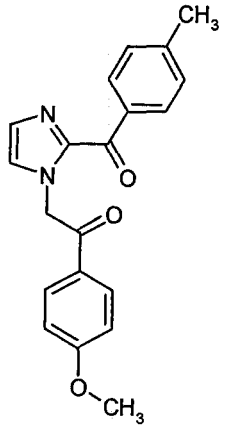
Hesaplanan	: C: 75.22	H: 5.68	N: 8.77
Bulunan	: C: 75.62	H: 5.36	N: 8.59

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 259 (4.39), 299.5 (4.24).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3126-3033 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2997-2843 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1703 (C=O gerilim bandı), 1643 (C=O gerilim bandı), 1604-1463 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.39 (3H, s, CH_3), 2.43 (3H, s, CH_3) 6.10 (2H, s, $COCH_2$), 7.30 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.32 (2H, d, J:8.2 Hz, Ar-H) 7.43 (2H, d, J:8.13 Hz, Ar-H), 7.59 (1H, s, imidazol C_4-H), 7.97 (2H, d, J:8.03 Hz, Ar-H), 8.18 (2H, d, J:8.08 Hz, Ar-H).

1-[2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-(4-metilbenzoil)imidazol **A_7**



2-(4-Metilbenzoil)imidazol (10 mmol 1.860 g) ve 4'-metoksi-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.290 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %86 E.n.: 189-190 °C

R_f: S_1: 0.25 S_2: 0.64

Analiz : $C_{20}H_{18}N_2O_3$

Hesaplanan	: C: 71.84	H: 5.43	N: 8.38
Bulunan	: C: 71.78	H: 5.62	N: 8.12

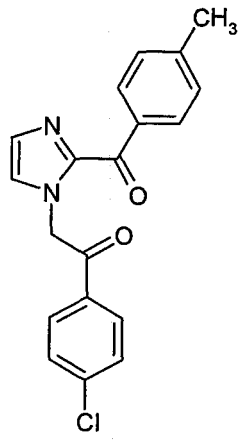
UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 218.5 (4.23), 282 (4.48).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3136-3008 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2970-2837 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1697 (C=O gerilim bandı), 1632 (C=O gerilim bandı), 1602-1463 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.39 (3H, s, CH_3), 3.88 (3H, s, CH_3) 6.03 (2H, s, $COCH_2$), 7.13 (2H, d, J:8.84 Hz, Ar-H), 7.29 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.32 (2H, d, J:8.19 Hz, Ar-H), 7.59 (1H, s, imidazol C_4-H), 8.05 (2H, d, J:8.82 Hz, Ar-H), 8.19 (2H, d, J:8.19 Hz, Ar-H).

MS (ES) m/z : 337 (M+3, %8), 336 (M+2, %47), 335 (M+1, %100).

1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-(4-metilbenzoil)imidazol **A_8**



2-(4-Metilbenzoil)imidazol (10 mmol 1.860 g) ve 4'-kloro-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.335 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %87 E.n.: 166-167 °C

R_f: S_1: 0.33 S_2: 0.66

Analiz : $C_{19}H_{15}ClN_2O_2$

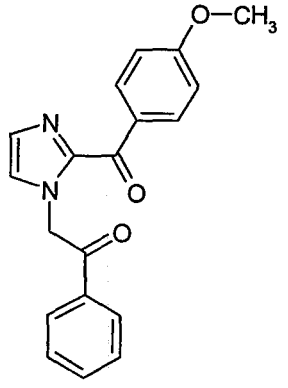
Hesaplanan	: C: 67.36	H: 4.46	N: 8.27
Bulunan	: C: 67.65	H: 4.42	N: 8.14

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 257.5 (4.30), 300.5 (4.17).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3136-3035 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2993-2935 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1697 (C=O gerilim bandı), 1635 (C=O gerilim bandı), 1604-1461 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.39 (3H, s, CH_3), 6.07 (2H, s, $COCH_2$), 7.31 (1H, d, J:0.91 Hz, imidazol C_5-H), 7.33 (2H, d, J:8.01 Hz Ar-H), 7.59 (1H, d, J:0.60 Hz, imidazol C_4-H), 7.71 (2H, d, J:8.68 Hz, Ar-H), 8.09 (2H, d, J:8.69 Hz, Ar-H), 8.19 (2H, d, J:8.23 Hz, Ar-H).

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-metoksibenzoil)imidazol **A_9**



2-(4-Metoksibenzoil)imidazol (10 mmol 2.020 g) ve ω-bromoasetofenon (10 mmol 1.990 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %88 E.n.: 158-159 °C

R_f: S_1: 0.23 S_2: 0.62

Analiz : $C_{19}H_{16}N_2O_3$

Hesaplanan : C: 71.24 H: 5.03 N: 8.75

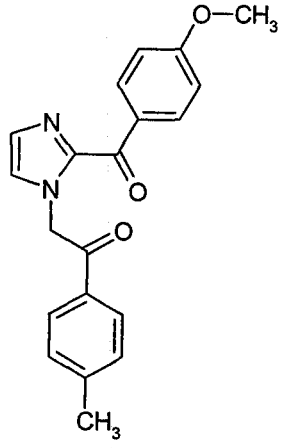
Bulunan : C: 71.45 H: 5.24 N: 8.46

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 241.5 (4.23), 313 (4.30).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3136-3005 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2966-2839 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1706 (C=O gerilim bandı), 1627 (C=O gerilim bandı), 1595-1461 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.85 (3H, s, OCH_3), 6.08 (2H, s, $COCH_2$), 7.05 (2H, d, J:8.79 Hz, Ar-H), 7.30 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.58-7.64 (3H, m, Ar-H, imidazol C_4-H), 7.73-7.76 (1H, m, Ar-H), 8.08 (2H, d, J:8.05 Hz, Ar-H), 8.34 (2H, d, J:8.87 Hz, Ar-H).

1-[2-(4-Metilfenil)-2-okzoetil]-2-(4-metoksibenzoil)imidazol **A_{10}**



2-(4-Metoksibenzoil)imidazol (10 mmol 2.020 g) ve 4'-metil-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.130 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %83 E.n.: 161-162 °C

R_f: S_1: 0.25 S_2: 0.64

Analiz : $C_{20}H_{18}N_2O_3$

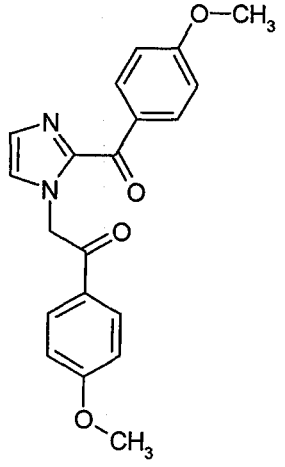
Hesaplanan	: C: 71.84	H: 5.43	N: 8.38
Bulunan	: C: 71.02	H: 5.67	N: 8.45

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 257 (4.23), 312.5 (4.27).

IR(KBr)$\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3103 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2970-2837 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1685 (C=O gerilim bandı), 1631 (C=O gerilim bandı), 1601-1461 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.43 (3H, s, CH_3), 3.85 (3H, s, OCH_3), 6.04 (2H, s, $COCH_2$), 7.05 (2H, d, J:8.90 Hz, Ar-H), 7.29 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.42 (2H, d, J:8.17 Hz, Ar-H), 7.57 (1H, s, imidazol C_4-H), 7.97 (2H, d, J:8.15 Hz, Ar-H), 8.33 (2H, d, J:8.84 Hz, Ar-H).

1-[2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-(4-metoksibenzoil)imidazol **A_{11}**



2-(4-Metoksibenzoil)imidazol (10 mmol 2.020 g) ve 4'-metoksi-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.290 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %87 E.n.: 192-193 °C

R_f: S_1: 0.17 S_2: 0.60

Analiz : $C_{20}H_{18}N_2O_4$

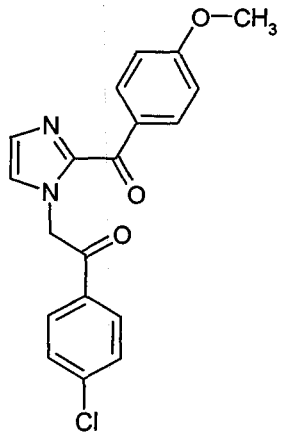
Hesaplanan	: C: 68.56	H: 5.18	N: 8.00
Bulunan	: C: 68.46	H: 5.11	N: 8.57

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 218.4 (4.21), 281.8 (4.32)

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3114-3014 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2966-2837 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1695 (C=O gerilim bandı), 1622 (C=O gerilim bandı), 1600-1420 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.85 (3H, s, OCH_3), 3.88 (3H, s, OCH_3), 6.02 (2H, s, $COCH_2$), 7.05 (2H, d, J:9.02 Hz, Ar-H), 7.13 (2H, d, J:8.92 Hz, Ar-H), 7.28 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.56 (1H, s, imidazol C_4-H), 8.05 (2H, d, J:8.91 Hz, Ar-H), 8.33 (2H, d, J:8.99 Hz, Ar-H).

1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-(4-metoksibenzoil)imidazol A_{12}



2-(4-Metoksibenzoil)imidazol (10 mmol 2.020 g) ve 4'-kloro-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.335 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %89 E.n.: 195-196 °C

R_f: S_1: 0.23 S_2: 0.62

Analiz : $C_{19}H_{15}ClN_2O_3$

Hesaplanan : C: 64.32 H: 4.26 N: 7.90

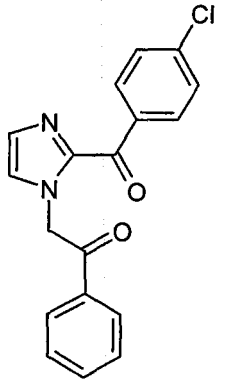
Bulunan : C: 64.87 H: 4.05 N: 7.84

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 254 (4.19), 313.5 (4.21).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3105-3012 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2974-2837 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1697 (C=O gerilim bandı), 1629 (C=O gerilim bandı), 1601-1460 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.85 (3H, s, OCH_3), 6.06 (2H, s, $COCH_2$), 7.05 (2H, d, J:9.02 Hz, Ar-H), 7.29 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.57 (1H, s, imidazol C_4-H), 7.71 (2H, d, J:8.60 Hz, Ar-H), 8.09 (2H, d, J:8.62 Hz, Ar-H), 8.34 (2H, d, J:8.98 Hz, Ar-H).

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-klorobenzoil)imidazol A_{13}



2-(4-Klorobenzoil)imidazol (10 mmol 2.065 g) ve ω-bromoasetofenon (10 mmol 1.990 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %89 E.n.: 157-158 °C

R_f: S_1: 0.36 S_2: 0.69

Analiz : $C_{18}H_{13}ClN_2O_2$

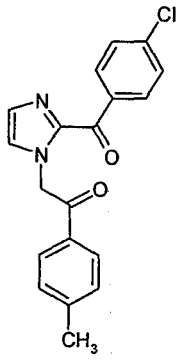
Hesaplanan	: C: 66.57	H: 4.04	N: 8.63
Bulunan	: C: 66.42	H: 4.26	N: 8.54

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 249.5 (4.25), 304.5 (4.14).

IR(KBr)$\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3137-3026 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2987-2947 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1703 (C=O gerilim bandı), 1631 (C=O gerilim bandı), 1587-1464 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 6.10 (2H, s, $COCH_2$), 7.34 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.59 (1H, s, imidazol C_4-H), 7.61-7.64 (4H, m, Ar-H), 7.73-7.77 (1H, m, Ar-H), 8.08 (2H, d, J:7.54 Hz, Ar-H), 8.29 (2H, d, J:8.51 Hz, Ar-H).

1-[2-(4-Metilfenil)-2-okzoetil]-2-(4-klorobenzoil)imidazol A_{14}



2-(4-Klorobenzoil)imidazol (10 mmol 2.065 g) ve 4'-metil-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.130 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %83 E.n.: 165-166 °C

R_f: S_1: 0.39 S_2: 0.72

Analiz : $C_{19}H_{15}ClN_2O_2$

Hesaplanan	: C: 67.36	H: 4.46	N: 8.27
Bulunan	: C: 67.65	H: 4.12	N: 8.26

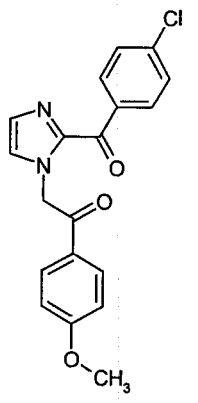
UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 259.5 (4.39), 304.5 (4.16).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3136-3037 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2941 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1699 (C=O gerilim bandı), 1633 (C=O gerilim bandı), 1606-1458 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.43 (3H, s, CH_3), 6.07 (2H, s, $COCH_2$), 7.33 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.43 (2H, d, J:8.08 Hz, Ar-H), 7.60 (2H, d, J:8.63 Hz, Ar-H), 7.64 (1H, s, imidazol C_4-H), 7.98 (2H, d, J:8.18 Hz, Ar-H), 8.29 (2H, d, J:8.61 Hz, Ar-H).

MS (ES) m/z : 342 (M+4, %9), 341 (M+3, %30), 340 (M+2, %22), 339 (M+1, %81).

1-[2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-(4-klorobenzoil)imidazol A_{15}



2-(4-Klorobenzoil)imidazol (10 mmol 2.065 g) ve 4'-metoksi-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.290 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %85 E.n.: 178-179 °C

R_f: S_1: 0.25 S_2: 0.68

Analiz : $C_{19}H_{15}ClN_2O_3$

Hesaplanan : C: 64.32 H: 4.26 N: 7.90

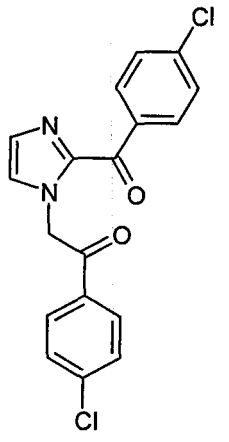
Bulunan : C: 64.74 H: 4.64 N: 7.58

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 218 (4.24), 281 (4.44).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3136-3012 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2954-2837 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1693 (C=O gerilim bandı), 1633 (C=O gerilim bandı), 1603-1458 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.89 (3H, s, OCH_3), 6.04 (2H, s, $COCH_2$), 7.14 (2H, d, J:8.83 Hz, Ar-H), 7.32 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.60 (2H, d, J:8.57 Hz, Ar-H), 7.63 (1H, s, imidazol C_4-H), 8.05 (2H, d, J:8.82 Hz, Ar-H), 8.29 (2H, d, J:8.60 Hz, Ar-H).

1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-(4-klorobenzoil)imidazol **A_{16}**



2-(4-Klorobenzoil)imidazol (10 mmol 2.065 g) ve 4'-kloro-ω-bromoasetofenon (10 mmol 2.335 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

Verim: %87 E.n.: 199-200 °C

R_f: S_1: 0.38 S_2: 0.69

Analiz : $C_{18}H_{12}Cl_2N_2O_2$

Hesaplanan	: C: 60.19	H: 3.37	N: 7.80
Bulunan	: C: 60.23	H: 3.42	N: 7.74

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 258.5 (4.44), 304.5 (4.20).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3136-3037 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2999-2935 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1697 (C=O gerilim bandı), 1635 (C=O gerilim bandı), 1587-1458 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 6.09 (2H, s, $COCH_2$), 7.34 (1H, s, imidazol C_5-H), 7.60 (2H, d, J:8.64 Hz, Ar-H), 7.63 (1H, s, imidazol C_4-H), 7.71 (2H, d, J:8.58 Hz, Ar-H), 8.10 (2H, d, J:8.62 Hz, Ar-H), 8.29 (2H, d, J:8.67 Hz, Ar-H).

3.4. 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin eldesi B

3.4.1. Klasik Isıtma İçin Genel Yöntem (Y-1)

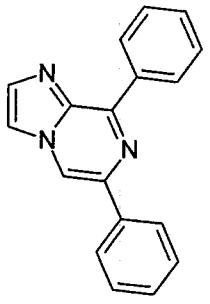
1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol türevi (1 mmol) ve amonyum asetat (39 mmol 3 g) asetik asid içerisinde üç saat süreyle reflux edildi. Soğutulduktan sonra buzlu suya dökülüp, sodyum bikarbonat ile nötralize edildi. Çöken madde suyla yıkanarak süzüldü ve etanolden kristallendirildi.

3.4.2. Mikrodalga Işıması için Genel Yöntem (Y-2)

Uygun bir 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol türevi (1 mmol) ve amonyum asetat (10 mmol) 25 ml'lik erlene alındı. Üzerine asetik asid (0.5 ml) ilave edildi. Erlen bir saat camıyla kapatıldı. Karışım bir mutfak mikrodalga fırınına yerleştirilerek 600 W'da, 40-45 saniye mikrodalga ışımasına maruz bırakıldı. Soğutulan karışım buzlu suya dökülüp, sodyum bikarbonat ile nötralize edildi. Çöken madde suyla yıkanarak süzüldü ve etanolden kristallendirildi.

Anadolu Üniversitesi
Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı

6,8-Difenilimidazo[1,2-a]pirazin **B_1**



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-benzoilimidazol (1 mmol 0.290 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %78(Y-1), % 82(Y-2) E.n.: 144-145 °C

R_f: S_1: 0.38 S_2: 0.55

Analiz	: $C_{18}H_{13}N_3$		
Hesaplanan	: C: 79.68	H: 4.83	N: 15.49
Bulunan	: C: 79.54	H: 4.89	N: 15.57

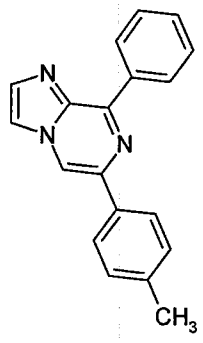
UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 235.5 (4.26), 263 (4.60), 326 (3.87).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3141-3035 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1600-1473 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 7.42-7.46 (1H, m, Ar-H), 7.53-7.67 (5H, m, Ar-H), 7.92 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.16 (2H, d, J:8.32 Hz, Ar-H), 8.21 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.92 (2H, d, J:8.11 Hz, Ar-H), 9.24 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

MS (ES) m/z : 294 (M+23, %100), 286 (M+15, %7), 272 (M+1, %25).

6-(4-Metilfenil)-8-fenilimidazo[1,2-a]pirazin **B_2**



1-[2-(4-Metilfenil)-2-okzoetil]-2-benzoilimidazol (1 mmol 0.304 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %80(Y-1), %88(Y-2) E.n.: 118-119 °C

R_f: S_1: 0.40 S_2: 0.57

Analiz : $C_{19}H_{15}N_3$

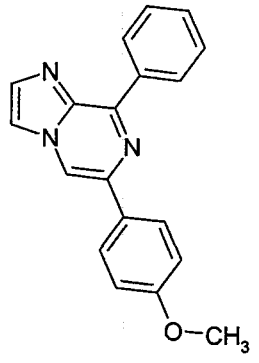
Hesaplanan	: C: 79.98	H: 5.30	N: 14.72
Bulunan	: C: 79.84	H: 5.46	N: 14.70

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 236.5 (4.22), 266.5 (4.58), 335.5 (3.77).

IR(KBr)$\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3136-3028 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2916 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1652-1479 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.38 (3H, s, CH_3), 7.35 (2H, d, J:8.03 Hz, Ar-H), 7.57-7.63 (3H, m, Ar-H), 7.90 (1H, d, J:1 Hz, imidazopirazin C_3-H), 8.05 (2H, d, J:8.18 Hz, Ar-H), 8.20 (1H, d, J:1 Hz, imidazopirazin C_2-H), 8.90, 8.92 (2H, dd, J:1.41, 1.80 Hz, J:8.10 Hz, Ar-H), 9.21 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6-(4-Metoksifenil)-8-fenilimidazo[1,2-a]pirazin **B_3**



1-[2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-benzoilimidazol (1 mmol 0.318 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %81(Y-1), %86(Y-2) E.n.: 142-143 °C

R_f: S_1: 0.32 S_2: 0.55

Analiz : $C_{19}H_{15}N_3O$

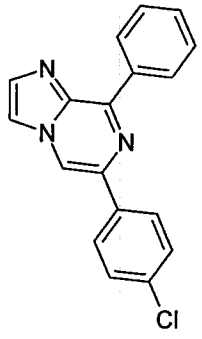
Hesaplanan	: C: 75.73	H: 5.02	N: 13.94
Bulunan	: C: 75.58	H: 5.16	N: 13.79

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 272.5 (4.60), 352 (3.70).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3130-3028 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2956-2895 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1604-1483 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.83 (3H, s, OCH_3), 7.11 (2H, d, J:8.86 Hz, Ar-H), 7.56-7.63 (3H, m, Ar-H), 7.89 (1H, d, J:0.90 Hz, imidazopirazin C_3-H), 8.10 (2H, d, J:8.85 Hz, Ar-H), 8.18 (1H, d, J:0.90 Hz, imidazopirazin C_2-H), 8.90, 8.94 (2H, dd, J:1.40, 1.80 Hz, J:8.11 Hz, Ar-H), 9.14 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6-(4-Klorofenil)-8-fenilimidazo[1,2-a]pirazin **B_4**



1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-benzoilimidazol (1 mmol 0.324 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %77(Y-1), %81(Y-2) E.n.: 147-148 °C

R_f: S_1: 0.35 S_2: 0.55

Analiz : $C_{18}H_{12}ClN_3$

Hesaplanan	: C: 70.73	H: 4.27	N: 13.70
Bulunan	: C: 70.85	H: 4.31	N: 13.65

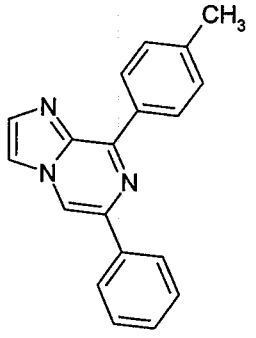
UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 235 (4.09), 267 (4.48), 324.5 (3.74).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3149-3011 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1600-1475 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 7.57-7.62 (5H, m, Ar-H), 7.92 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.19 (2H, d, J:8.57 Hz, Ar-H), 8.22 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.90, 8.92 (2H, dd, J:1.29, 1.73 Hz, J:7.84 Hz, Ar-H), 9.31 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

MS (ES) m/z : 309 (M+4, %8), 308 (M+3, %35), 307 (M+2, %24), 306 (M+1, %100).

6-Fenil-8-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_5**



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-metilbenzoil)imidazol (1 mmol 0.304 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %76(Y-1), %84(Y-2) E.n.: 121-122 °C

R_f: S_1: 0.41 S_2: 0.58

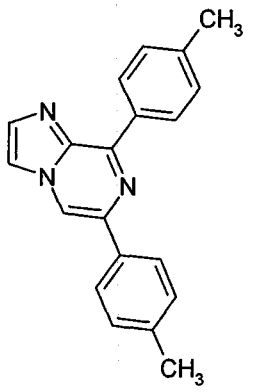
Analiz	: $C_{19}H_{15}N_3$		
Hesaplanan	: C: 79.98	H: 5.30	N: 14.72
Bulunan	: C: 79.85	H: 5.38	N: 14.77

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 238.5 (4.34), 264.5 (4.60), 329.5 (3.98).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3139-3031 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2916 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1600-1473 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.42 (3H, s, CH_3), 7.40-7.46 (3H, m, Ar-H), 7.53-7.57 (2H, m, Ar-H), 7.89 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.16 (2H, d, J:8.09 Hz, Ar-H), 8.20 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.86 (2H, d, J:7.82 Hz, Ar-H), 9.22 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6,8-Di(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_6**



1-[2-(4-Metilfenil)-2-okzoetil]-2-(4-metilbenzoil)imidazol (1 mmol 0.318 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %76(Y-1), %80(Y-2) E.n.: 164-165 °C

R_f: S_1: 0.43 S_2: 0.60

Analiz	: $C_{20}H_{17}N_3$		
Hesaplanan	: C: 80.24	H: 5.72	N: 14.04
Bulunan	: C: 80.14	H: 5.68	N: 14.18

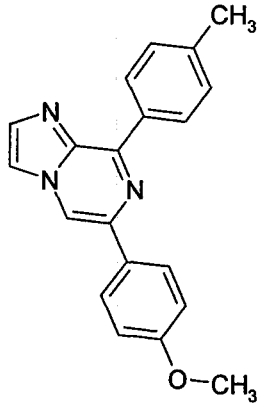
UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 239.5 (4.31), 268 (4.62), 335 (3.91).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3132-3037 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2918-2858 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1610-1479 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.38 (3H, s, CH_3), 2.42 (3H, s, CH_3), 7.35 (2H, d, J:8.08 Hz, Ar-H), 7.40 (2H, d, J:8.18 Hz, Ar-H), 7.88 (1H, d, J:0.89 Hz, imidazopirazin C_3-H), 8.04 (2H, d, J:8.18 Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d, J:0.90 Hz, imidazopirazin C_2-H), 8.85 (2H, d, J:8.26 Hz, Ar-H), 9.16 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

MS (ES) m/z : 301 (M+2, %37), 300 (M+1, %100).

6-(4-Metoksifenil)-8-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_7**



1-[2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-(4-metilbenzoil)imidazol (1 mmol 0.334 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %75(Y-1), %78(Y-2) E.n.: 137-138 °C

R_f: S_1: 0.34 S_2: 0.57

Analiz : $C_{20}H_{17}N_3O$

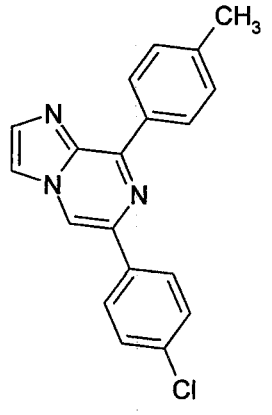
Hesaplanan	: C: 76.17	H: 5.43	N: 13.32
Bulunan	: C: 76.24	H: 5.36	N: 13.25

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 242 (4.40), 274 (4.72), 351.5 (3.90).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3147-3008 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2968-2839 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1606-1481 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.42 (3H, s, CH_3), 3.83 (3H, s, OCH_3), 7.10 (2H, d, J:8.87 Hz, Ar-H), 7.40 (2H, d, J:8.13 Hz, Ar-H), 7.87 (1H, d, J:0.95 Hz, imidazopirazin C_3-H), 8.08 (2H, d, J:8.85 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, d, J:0.96 Hz, imidazopirazin C_2-H), 8.84 (2H, d, J:8.84 Hz, Ar-H), 9.10 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6-(4-Klorofenil)-8-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_8**



1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-(4-metilbenzoil)imidazol (1 mmol 0.338 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %76(Y-1), %82(Y-2) E.n.: 160-161 °C

R_f: S_1: 0.38 S_2: 0.58

Analiz : $C_{19}H_{14}ClN_3$

Hesaplanan : C: 71.36 H: 4.41 N: 13.14

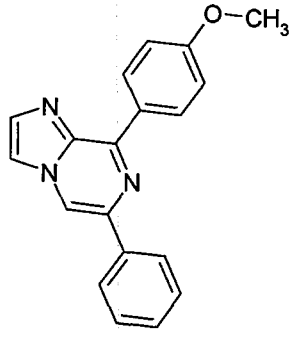
Bulunan : C: 71.45 H: 4.28 N: 13.31

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 239.5 (4.25), 269 (4.61), 327.5 (3.95).

IR(KBr)$\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3109-3031 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1600-1477 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.41 (3H, s, CH_3), 7.39 (2H, d, J:8.14 Hz, Ar-H), 7.59 (2H, d, J:8.61 Hz, Ar-H), 7.89 (1H, d, J:0.91 Hz, imidazopirazin C_3-H), 8.15 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.17 (2H, d, J:6.68 Hz, Ar-H), 8.85 (2H, d, J:8.26 Hz, Ar-H), 9.24 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6-Fenil-8-(4-metoksifenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_9**



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-metoksibenzoil)imidazol (1 mmol 0.320 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %78(Y-1), %88(Y-2) E.n.: 89-90 °C

R_f: S_1: 0.33 S_2: 0.56

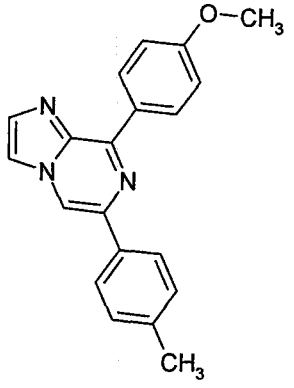
Analiz	: $C_{19}H_{15}N_3O$		
Hesaplanan	: C: 75.73	H: 5.02	N: 13.94
Bulunan	: C: 75.66	H: 5.11	N: 13.88

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 241.5 (4.06), 265 (4.15), 333.5 (3.80).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3110-3016 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2966-2837 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1606-1454 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.88 (3H, s, OCH_3), 7.16 (2H, d, J:8.81 Hz, Ar-H), 7.42-7.46 (1H, m, Ar-H), 7.53-7.57 (2H, m, Ar-H), 7.88 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.15 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.18 (2H, d, J:8.01 Hz, Ar-H), 8.96 (2H, d, J:8.75 Hz, Ar-H), 9.19 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6-(4-Metilfenil)-8-(4-metoksifenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_{10}**



1-[2-(4-Metilfenil)-2-okzoetil]-2-(4-metoksibenzoil)imidazol (1 mmol 0.334 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %76(Y-1), %82(Y-2) E.n.: 95-96 °C

R_f: S_1: 0.34 S_2: 0.57

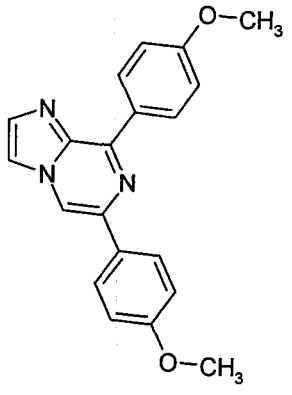
Analiz	: $C_{20}H_{17}N_3O$		
Hesaplanan	: C: 76.17	H: 5.43	N: 13.32
Bulunan	: C: 76.26	H: 5.38	N: 13.44

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 242 (4.22), 269 (4.38), 343.5 (3.93).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3134-3008 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2956-2837 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1606-1481 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.38 (3H, s, CH_3), 3.87 (3H, s, OCH_3), 7.15 (2H, d, J:8.96 Hz, Ar-H), 7.35 (2H, d, J:8.00 Hz, Ar-H), 7.87 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.05 (2H, d, J:8.07 Hz, Ar-H), 8.16 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.95 (2H, d, J:8.92 Hz, Ar-H), 9.14 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6,8-Di(4-metoksifenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_{11}**



1-[2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-(4-metoksibenzoil)imidazol (1 mmol 0.350 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %75(Y-1), %84(Y-2) E.n.: 101-102 °C

R_f: S_1: 0.26 S_2: 0.55

Analiz : $C_{20}H_{17}N_3O_2$

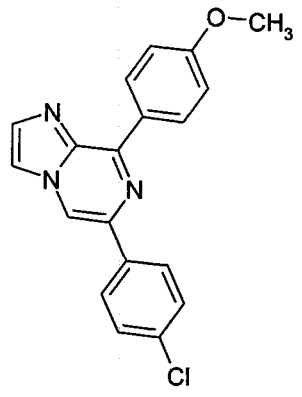
Hesaplanan	: C: 72.49	H: 5.17	N: 12.68
Bulunan	: C: 72.58	H: 5.24	N: 12.46

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 240.8 (4.45), 274.5 (4.72), 357 (3.84)

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3107-3010 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2964-2800 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1605-1481 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.87 (3H, s, OCH_3), 7.11 (2H, d, J:8.64 Hz, Ar-H), 7.16 (2H, d, J:8.77 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.08 (2H, d, J:8.62 Hz, Ar-H), 8.13 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.95 (2H, d, J:8.89 Hz, Ar-H), 9.07 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6-(4-Klorofenil)-8-(4-metoksifenil)imidazo[1,2-a]pirazin B_{12}



1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-(4-metoksibenzoil)imidazol (1 mmol 0.354 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %77(Y-1), %82(Y-2) E.n.: 76-77 °C

R_f: S_1: 0.31 S_2: 0.57

Analiz : $C_{19}H_{14}ClN_3O$

Hesaplanan	: C: 61.47	H: 3.80	N: 11.32
Bulunan	: C: 61.41	H: 3.88	N: 11.39

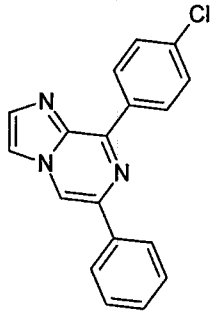
UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 244 (3.67), 270 (3.77), 352 (3.34).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3010 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2933-2837 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1600-1450 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.87 (3H, s, OCH_3), 7.14 (2H, d, J:8.94 Hz, Ar-H), 7.59 (2H, d, J:8.56 Hz, Ar-H), 7.88 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.15-8.18 (3H, m, Ar-H, imidazopirazin C_2-H), 8.94 (2H, d, J:8.95 Hz, Ar-H), 9.19 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

MS (ES) m/z : 339 (M+4, %11), 338 (M+3, %35), 337 (M+2, %30), 336 (M+1, %100).

6-Fenil-8-(4-klorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_{13}**



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-klorobenzoil)imidazol (1 mmol 0.324 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %88(Y-1), %91(Y-2) E.n.: 144-145 °C

R_f: S_1: 0.42 S_2: 0.60

Analiz : $C_{18}H_{12}ClN_3$

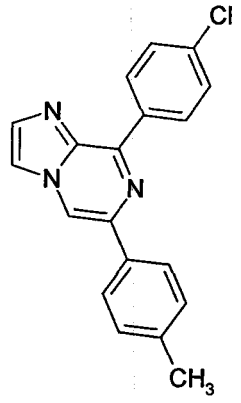
Hesaplanan	: C: 70.71	H: 5.17	N: 13.74
Bulunan	: C: 70.62	H: 5.23	N: 13.86

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 239.5 (4.30), 265.5 (4.63), 331 (3.94).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3139-3035 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1589-1477 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 7.43-7.46 (1H, m, Ar-H), 7.53-7.57 (2H, m, Ar-H), 7.67 (2H, d, J:8.59 Hz, Ar-H), 7.92 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.16 (2H, d, J:7.51 Hz, Ar-H), 8.22 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.99 (2H, d, J:8.59 Hz, Ar-H), 9.26 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6-(4-Metilfenil)-8-(4-klorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_{14}**



1-[2-(4-Metilfenil)-2-okzoetil]-2-(4-klorobenzoil)imidazol (1 mmol 0.339 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %89(Y-1), %87(Y-2) E.n.: 136-137 °C

R_f: S_1: 0.44 S_2: 0.62

Analiz : $C_{19}H_{14}ClN_3$

Hesaplanan : C: 71.36 H: 4.41 N: 13.14

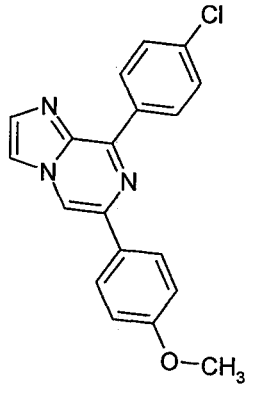
Bulunan : C: 71.48 H: 4.56 N: 13.26

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 242 (4.35), 268.5 (4.69), 343 (3.92).

IR(KBr)$\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3068-3026 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2914-2854 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1589-1479 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.38 (3H, s, CH_3), 7.35 (2H, d, J:8.06 Hz, Ar-H), 7.67 (2H, d, J:8.59 Hz, Ar-H), 7.90 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.03 (2H, d, J:8.06 Hz, Ar-H), 8.19 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.98 (2H, d, J:8.61 Hz, Ar-H), 9.20 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6-(4-Metoksifenil)-8-(4-klorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_{15}**



1-[2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-(4-klorobenzoil)imidazol (1 mmol 0.355 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %95(Y-1), %94(Y-2) E.n.: 132-133 °C

R_f: S_1: 0.37 S_2: 0.61

Analiz : $C_{19}H_{14}ClN_3O$

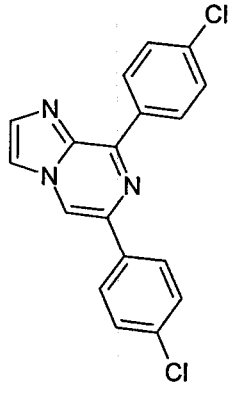
Hesaplanan	: C: 67.96	H: 4.20	N: 12.51
Bulunan	: C: 67.88	H: 4.12	N: 12.42

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 244.5 (4.32), 275 (4.67), 357 (3.86).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3134-3076 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2958-2902 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1606-1479 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.84 (3H, s, OCH_3), 7.11 (2H, d, J:8.77 Hz, Ar-H), 7.67 (2H, d, J:8.64 Hz, Ar-H), 7.90 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.09 (2H, d, J:8.73 Hz, Ar-H), 8.19 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.99 (2H, d, J:8.62 Hz, Ar-H), 9.16 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

6,8-Di(4-klorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin **B_{16}**



1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-(4-klorobenzoil)imidazol (1 mmol 0.359 g) kullanılarak genel sentez yöntemine göre yapılmıştır.

Verim: %88(Y-1), %90(Y-2) E.n.: 118-119 °C

R_f: S_1: 0.41 S_2: 0.62

Analiz : $C_{18}H_{11}Cl_2N_3$

Hesaplanan	: C: 63.55	H: 3.26	N: 12.35
Bulunan	: C: 63.68	H: 3.15	N: 12.48

UV(EtOH)λ(nm)(logε) : 269.5 (4.50), 292.5 (4.22).

IR(KBr)ν_{maks}(cm^{-1}) : 3141-3035 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1600-1475 (C=C, C=N gerilim bandı).

^{1}H-NMR(400 MHz)(DMSO-d_6) δ (ppm) : 7.61 (2H, d, J:8.54 Hz, Ar-H), 7.67 (2H, d, J:8.64 Hz, Ar-H), 7.93 (1H, s, imidazopirazin C_3-H), 8.17 (2H, d, J:8.58 Hz, Ar-H), 8.22 (1H, s, imidazopirazin C_2-H), 8.98 (2H, d, J:8.63 Hz, Ar-H), 9.30 (1H, s, imidazopirazin C_5-H).

MS (ES) m/z : 341 (M+2, %5), 340 (M+1, %34).

3.5. Antikanser Etki Testleri

Bileşiklerin antikanser etkileri dokuz kanser tipinden (lösemi, akciğer, kolon, santral sinir sistemi, melanoma, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme.) elde edilmiş, altmışaltı değişik insan hücre dizisine karşı *in vitro* olarak denenmiştir. Bu etki testleri, NCI (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü) tarafından geliştirilmiş ve yine aynı merkezde uygulanmıştır [154].

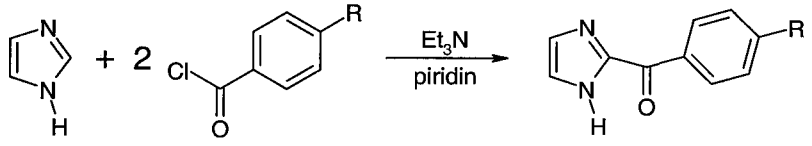
Test bileşiği DMSO'da çözülür ve 10^{-4} ile 10^{-8} M aralığında dilüsyonları hazırlanır, kanserli hücreler ilave edilir, bu arada test bileşiğinin bulunmadığı kontrol grubu da hazırlanarak 48 saatlik inkubasyon sonunda sülforodamin (SRB) protein boyama testi ile canlı hücrelerin varlığı ve büyümeleri spektrofotometrik olarak kontrol grubuna karşı değerlendirilir.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

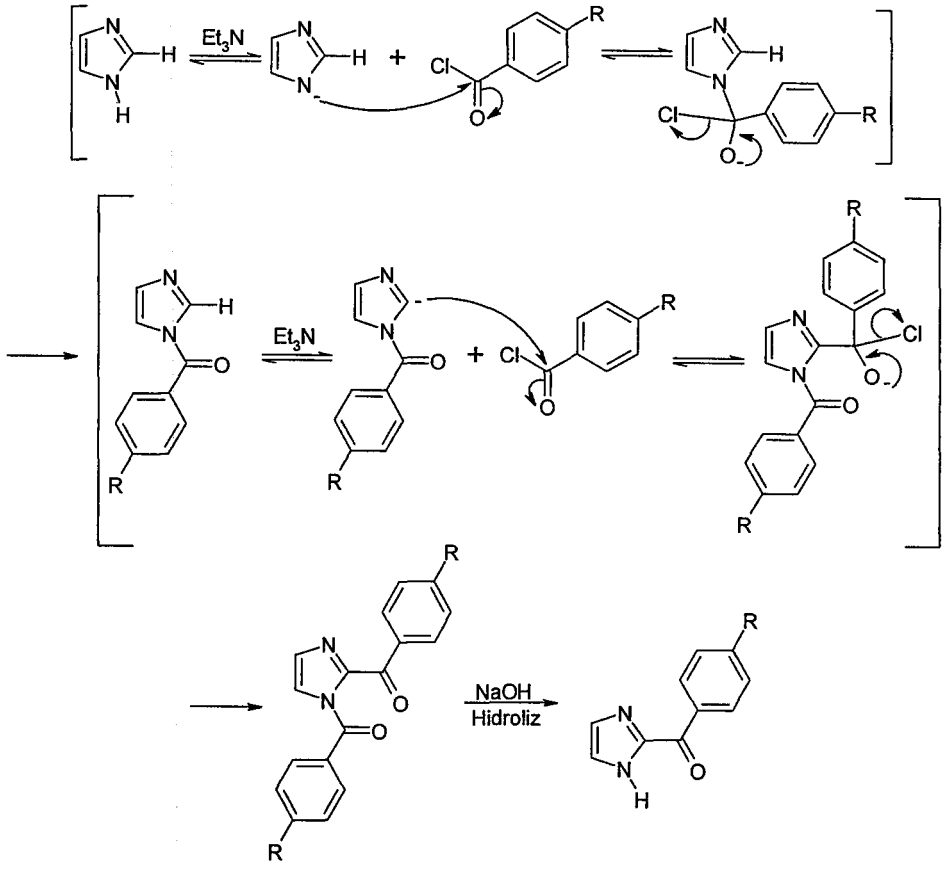
4.1. Bileşiklerin Eldesi

Başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-ariloilimidazol türevleri, imidazolün, ariloil klorür türevleriyle piridin içerisinde, trietilamin varlığında reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir [153]. Reaksiyon azot gazı atmosferinde yapılmıştır. Azot atmosferi uygulanmadığı takdirde hem verim hem de elde edilen bileşiğin kalitesi düşmektedir.

Reaksiyonda öncelikle imidazol, bazik ortamın da etkisiyle ariloil klorür ile 1-ariloilimidazolü verir. Hem ariloil grubunun hemde imidazolün piridin tipi, üçüncü konumundaki azotunun elektron çekisi etkisiyle, imidazolün ikinci konumundaki proton, trietilamin ile kopartılabilir. Bu şekilde oluştuğu kabul edilen karbanyon, ortamda bulunan ikinci ariloil klorüre atak ederek 1,2-diariloilimidazol oluşur. Bu bileşiğin sodyum hidroksit çözeltisi içinde hidroliziyle, 2-ariloilimidazol türevlerine ulaşılmıştır. Bilinen yönteme göre elde edilmiş olan bu bileşiklerin erime noktaları literatür verileri ile uyum içindedir. Reaksiyon denklemi ve mekanizması aşağıdaki gibi önerilebilir (şema 4.1., 4.2.).

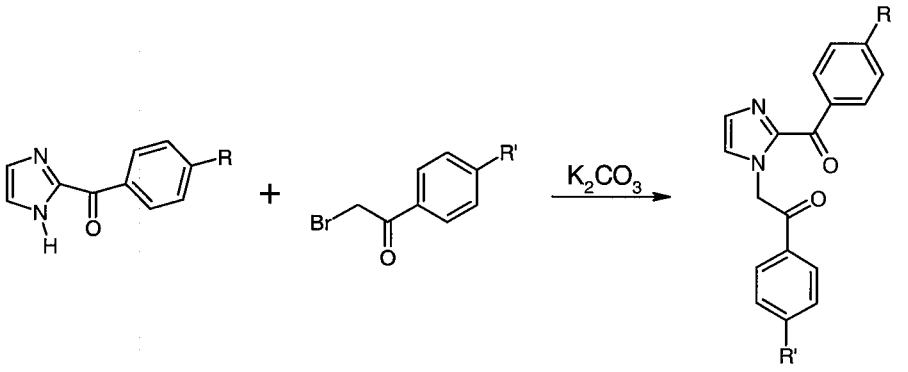


Şema 4.1. 2-Ariloilimidazol.



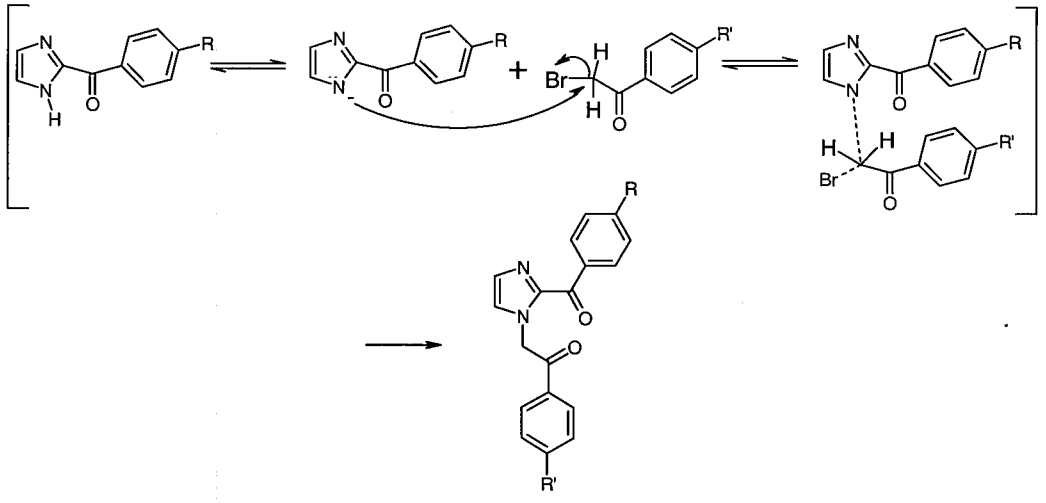
Şema 4.2. 2-Ariloilimidazolün sentez mekanizması.

2-Ariloilimidazol türevlerinin ω-bromoasetofenon türevleriyle aseton içerisinde potasyum karbonat kullanılarak, reaksiyona sokulmasıyla 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol türevleri elde edilmiştir. İmidazol bileşiğinin N-H protonu asidik karakterdedir ve bazlarla kolayca kopartılarak metal tuzları oluşturduğu bilinmektedir [155]. Bu nedenle imidazol çekirdeği, nükleofil olarak ω-bromoasetofenonlarla bir nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonuna (SN_2) girerek beklenen ürünü verdiği söylenebilir. Reaksiyon denklemi ve mekanizması aşağıdaki gibi önerilebilir (şema 4.3., 4.4.).



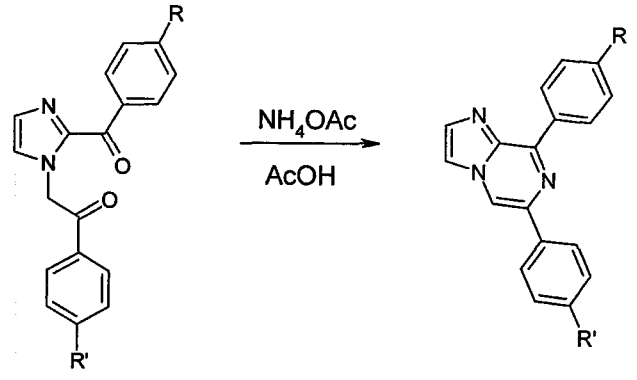
$A_{(1\text{-}16)}$

Şema 4.3. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol.



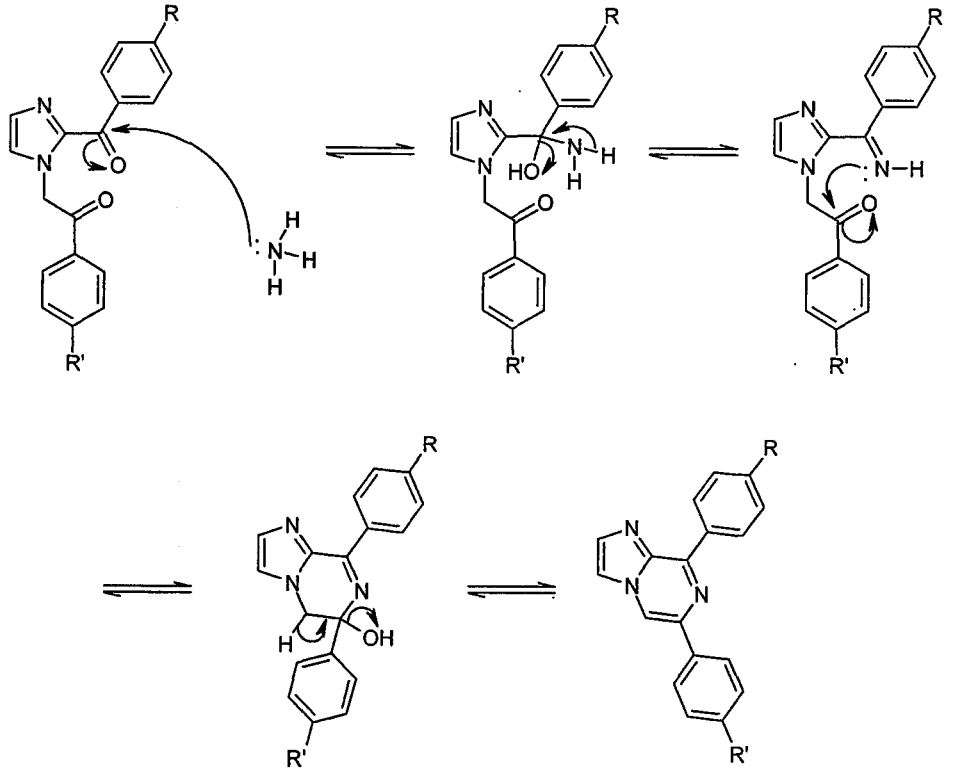
Şema 4.4. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazolün sentez mekanizması.

Son basamak ise, bir önceki basamakta elde edilen $N_{(1)}$, $C_{(2)}$ bifonksiyonlu imidazol bileşiklerinin halka kapanmasına bağlı olarak imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin elde edilmesiyle ilgilidir. Bunun için 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol türevleri, reaksiyon ortamı olarak, literatürde de benzer sentezlerde uygulanan bir yöntem [10,156] olan amonyum asetat-asetik asid sistemi kullanılarak 6,8-diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerine dönüştürülmüştür. Amonyum asetat, reaksiyon sırasında bir amonyak prekürsörü olarak rol alır. Reaksiyon denklemi ve mekanizması aşağıdaki gibi önerilebilir (şema 4.5., 4.6.).



B(1-16)

Şema 4.5. 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazin.

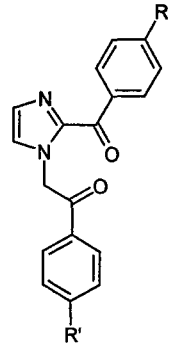


Şema 4.6. 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazinin sentez mekanizması.

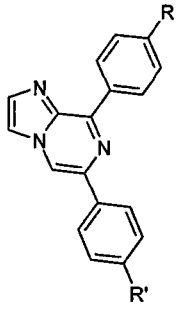
Reaksiyonlar, hem bilinen klasik kaynatma yöntemiyle hem de mikrodalga ışıması yöntemiyle yapılmıştır. Reaksiyon verimleri her iki yöntemde de oldukça yüksektir. Fakat mikrodalga ışıması yöntemiyle, yer yer klasik ısıtma yöntemine göre daha yüksek verim elde edilmiştir. Ancak mikrodalga ışıma yönteminde hem çok az çözücü kullanılmış hem de reaksiyon 40-45 saniye gibi çok kısa bir sürede tamamlanmıştır. Mikrodalga ışıması yönteminde, deneyler önce çözücü kullanılmadan yapılmış ancak ürünün oluşmadığı görülünce, reaktifleri ıslatacak kadar çok az çözücü ilave edilerek tekrarlanmıştır. Burada çözücünün mikrodalga enerji transferi için gerekli olduğu düşünülmektedir.

Elde edilen **A** ve **B** grubu maddelerin türevleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Sentezlenen Bileşikler.



$A_{1\text{-}16}$



$B_{1\text{-}16}$

Bileşikler	R	R'
A_1 , B_1	H	H
A_2 , B_2	H	CH_3
A_3 , B_3	H	OCH_3
A_4 , B_4	H	Cl
A_5 , B_5	CH_3	H
A_6 , B_6	CH_3	CH_3
A_7 , B_7	CH_3	OCH_3
A_8 , B_8	CH_3	Cl
A_9 , B_9	OCH_3	H
A_{10} , B_{10}	OCH_3	CH_3
A_{11} , B_{11}	OCH_3	OCH_3
A_{12} , B_{12}	OCH_3	Cl
A_{13} , B_{13}	Cl	H
A_{14} , B_{14}	Cl	CH_3
A_{15} , B_{15}	Cl	OCH_3
A_{16} , B_{16}	Cl	Cl

4.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

4.2.1. UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşiklerimizin UV spekrumlarını incelediğimiz zaman, A grubundaki diketon bileşikleri ile, B grubundaki imidazopirazin türevlerinin farklı karakterde spektral özelliklere sahip oldukları açıkça görülmektedir. Diketon bileşikleri belirgin olarak iki band vermişlerdir. Bileşiklerimiz büyük çoğunluğu, 250 nm ve 300 nm civarında iki band verirlerken, imidazol çekirdeğinin birinci konumunda 4'-metoksifenasil kalıntısı taşıyan Bileşikler A3, A7, A11 ve A15'de bu bandlar hipsokromik kaymaya uğrayarak daha düşük dalga boyunda, 118 nm ve 281 nm civarında iki band vermişlerdir.

B grubu bileşiklerde pirazin halka kalıntısının oluşmasıyla birlikte bileşiklerin UV spektrumları, halka kapanmadan önceki yani başlangıç maddelerinin spektrumlarına göre değişikliğe uğramışlardır. Bileşiklerin hemen hemen tamamında üç belirgin band göze çarpmaktadır. Bunlar 225-240 nm, 265-270 nm ve 320-340 nm civarında görülmüşlerdir. Ancak bazı bileşiklerde ilk ve son bandlar birer omuz şeklinde de elde edilebilmiştir. Bu bileşikler için gözlenen batokromik kaymanın nedeninin, pirazin halka sisteminin oluşmasıyla birlikte iki aril halkasının da rezonansa katılabilmesinden kaynaklanmasına bağlanabilir. Bu durumu, altıncı konumda bulunan aril kalıntısının üzerinde metoksi grubu bulunan bileşiklerde rezonans etkinin daha da yoğun olduğu düşünülürse, bu bileşikler için elde edilen spektrumlardaki ana bandın metoksi grubu bulundurmayanlarınkine göre daha büyük dalga boyuna kaymış olması da destekler. Çünkü metoksi grubunun rezonans olarak elektron vermesi, bileşiklerimizde bulunan diğer sübstitüentlerinkine göre daha kuvvetlidir.

4.2.2. IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-benzoilimidazolü karakterize eden bandlar N-H ve C=O gerilim bandlarıdır. Birinci konumlarından sübstitüe olmamış imidazol ve benzimidazol bileşikleri için çok karakteristik olan N-H gerilim bandı literatürde de belirtildiği gibi 3200-2400 cm^{-1}'de geniş bir band olarak gözlenmiştir [157]. Benzoil grubuna ait karbonil gerilim bandı 1645 cm^{-1}'de beklendiği gibi kuvvetli bir band olarak gözlenmiştir.

2-Benzoilimidazolün ω-bromoasetofenon türevleriyle kondanse edilmesiyle elde edilen A grubu diketon bileşiklerinin IR spektrumları incelendiği zaman, imidazolü karakterize eden N-H bandının artık gözlenemediği dikkat çekmektedir. Bu bileşikler için en önemli bandlar, iki karbonil grubu için de elde edilmiş olan kuvvetli karbonil bandlarıdır. 2-Ariloil gruplarına ait karbonil bandları, karbonil grubunun hem aromatik halka ve hem de imidazol kalıntısıyla rezonans olarak etkileşim içinde olmasından dolayı düşük frekansta, 1645-1630 cm^{-1}'de gelmişlerdir. Diğer karbonil grubu imidazolün birinci konumuna bağlı fenasil kalıntısına aittir. Bu karbonil grubu, rezonans olarak ilk bahsedilen karbonil grubuna göre daha az etkileşim içinde olmasından dolayı daha yüksek frekansda 1708-1685 cm^{-1}'de gözlenmişlerdir.

İki karbonil grubunun kullanılmasıyla meydana gelen pirazin halka kapanması sonucu karbonil gruplarının kaybolmasıyla birlikte, B grubu bileşikler için artık karbonil gerilim bandı gözlenememiştir.

Bileşiklerimizi karakterize etmede yardımcı olan diğer bandlar, daha öncede belirtildiği gibi beklendiği şekilde gözlenmişlerdir (bölüm 3.) [158, 159].

4.2.3. NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

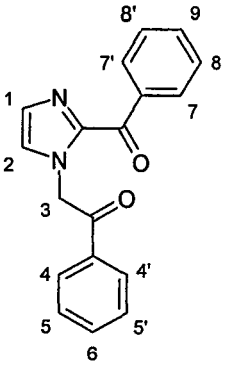
A ve B grubu tüm bileşiklerimizin ^{1}H-NMR spektrumları alınmış ve sonuçlar tablo 4.2. ve 4.3.' de verilmiştir. Tüm bileşiklerimiz için ortak olan imidazol kalıntısının C_4-H ve C_5-H protonları, A grubu diketon bileşiklerimizde genelde iki ayrı singlet olarak rezonansa uğramışlar ve sırasıyla 7.28-7.34 ppm ve 7.56-7.63 ppm civarında gözlenmişlerdir. Bileşik $B_{1\text{-}5}$ ve B_9'da bu protonlar diğer

bazı aromatik protonlarla birlikte multiplet olarak elde edilmişlerdir. Bu şekilde kimyasal kayma değerleri birbirine yakın olduğu için birbiri ile örtüşen ve multiplet olarak görülen pik grupları Tablo 4.2. ve 4.3.'de parantez içinde verilmişlerdir. B grubu imidazopirazin türevi bileşiklerde ise yukarıda bahsedilen imidazol protonlarına karşılık gelen C_2-H ve C_3-H protonları çoğunlukla singlet ve bazen de küçük yarılma sabite değerleriyle (J: 0.89-1.0 Hz) dubletler olarak görülmüşlerdir. C_3-H protonları 7.87-7.93 ppm ve C_2-H protonları 8.13-8.22 ppm civarında rezonansa uğramışlardır. Bu protonların kimyasal kayma değerlerinin, diketon bileşiklerininkine göre daha düşük alana kaymış olması dikkat çekicidir. Bileşiklerimizde imidazol çekirdeğinin birinci konumu sübstitüe olduğu için, tautomerik durumun oluşamaması nedeniyle bu iki protonun kimyasal çevreleri farklılaşmış durumdadır. Bu nedenle, bu protonların bütün bileşiklerde dublet olarak gözlenmeleri beklenirken sadece birkaçında dublet elde edilebilmiştir.

A grubu bileşiklerimizde ortak olan bir diğer proton grubu, imidazol-1-etanon grubunun metilen protonlarıdır. Bu protonlar, 6.02-6.11 ppm civarında singlet halinde gözlenmişlerdir. Sözkonusu protonlar, bu bileşiklerin halka kapanmasına uğramasından sonra oluşan imidazopirazin çekirdeğinde karşılık gelen C_5-H protonu olarak karşımıza çıkmış ve 9.07-9.31 ppm civarında singlet olarak rezonans vermişlerdir.

Benzenoid aromatik yapılardaki protonlara ait pikler, aril grubunun sübstitüsyon durumlarına göre farklı şekillerde spektruma yansımışlardır. Bileşiklerde her iki aril grubunda da, A grubu bileşiklerde karbonil gruplarına veya B grubu bileşiklerde aril gruplarının imidazopirazin kalıntısına bağlandıkları yerin orto konumunda bulunan protonlar, sübstitüsyon durumuna bağlı kalmaksızın birkaç istisna dışında dublet olarak gözlenmişlerdir. Diğer aromatik protonlar ise aril grubunun sübstitüsyon durumuna bağlı olarak beklendiği gibi ya multiplet ya da dublet olarak gözlenmişlerdir [158-160].

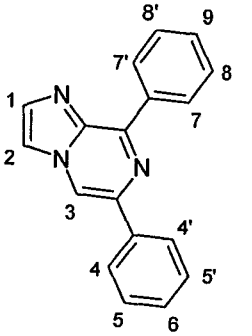
Tablo 4.2. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol (A) Türevlerinin ^{1}H-NMR Spektrum Verileri.



A	1	2	3	4-4'	5-5'	6	7-7'	8-8'	9
1	(7.61-7.66 m)	7.33 s	6.11 s	8.09 d *J:8.34*	(7.61-7.66 m)	7.73-7.77 m	8.24 d *J:8.43*	7.50-7.54 m	(7.61-7.66 m)
2	(7.62-7.66 m)	7.31 s	6.07 s	7.98 d *J:8.19*	7.43 d *J:8.36*	-	8.23 d *J:9.67*	7.50-7.54 m	(7.62-7.67 m)
3	(7.61-7.66 m)	7.30 s	6.05 s	8.06 d *J:8.85*	7.14 d *J:8.87*	-	8.23 dd *J:7.89*	7.50-7.54 m	(7.61-7.66 m)
4	(7.61-7.64 m)	7.32 s	6.09 s	8.10 d *J:8.58*	7.71 d *J:8.57*	-	8.23 dd *J:8.43*	7.50-7.54 m	(7.61-7.64 m)
5	(7.60-7.64 m)	7.31-7.34 m	6.09 s	8.08 d *J:8.31*	(7.60-7.64 m)	7.73-7.77 m	8.19 d *J:8.16*	7.31-7.34 m	-
6	7.59 s	7.30 s	6.10 s	7.97 d *J:8.03*	7.43 d *J:8.13*	-	8.18 d *J:8.08*	7.32 d *J:8.20*	-
7	7.59 s	7.29 s	6.03 s	8.05 d *J:8.82*	7.13 d *J:8.84*	-	8.19 d *J:8.19*	7.32 d *J:8.19*	-
8	7.59 s	7.31 s	6.07 s	8.09 d *J:8.69*	7.71 d *J:8.68*	-	8.19 d *J:8.23*	7.33 d *J:8.01*	-
9	(7.58-7.64 m)	7.30 s	6.08 s	8.08 d *J:8.05*	(7.58-7.64 m)	7.73-7.76 m	8.34 d *J:8.87*	7.05 d *J:8.79*	-
10	7.57 s	7.29 s	6.04 s	7.97 d *J:8.15*	7.42 d *J:8.17*	-	8.33 d *J:8.84*	7.05 d *J:8.90*	-
11	7.56 s	7.28 s	6.02 s	8.05 d *J:8.91*	7.13 d *J:8.92*	-	8.33 d *J:8.99*	7.05 d *J:9.02*	-
12	7.57 s	7.29 s	6.06 s	8.09 d *J:8.62*	7.71 d *J:8.60*	-	8.34 d *J:8.98*	7.05 d *J:9.02*	-
13	7.59 s	7.34 s	6.10 s	8.08 d *J:7.54*	7.61-7.64 m	7.73-7.77 m	8.29 d *J:8.51*	7.61-7.64 m	-
14	7.64 s	7.33 s	6.07 s	7.98 d *J:8.18*	7.43 d *J:8.08*	-	8.29 d *J:8.61*	7.60 d *J:8.63*	-
15	7.63 s	7.32 s	6.04 s	8.05 d *J:8.82*	7.14 d *J:8.83*	-	8.29 d *J:8.60*	7.60 d *J:8.57*	-
16	7.63 s	7.34 s	6.09 s	8.10 d *J:8.62*	7.71 d *J:8.58*	-	8.29 d *J:8.67*	7.60 d *J:8.64*	-

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

Tablo 4.3. İmidazo[1,2-a]pirazin (B) Türevlerinin ^{1}H-NMR Spektrum Verileri.



B	1	2	3	4-4'	5-5'	6	7-7'	8-8'	9
1	8.21 s	7.92 s	9.24 s	8.92 d *J:8.11*	7.53-7.67 m	7.42-7.46 m	8.16 d *J:8.32*	7.53-7.67 m	
2	8.20 d *J:1.00*	7.90 d *J:1.00*	9.21 s	8.05 d *J:8.18*	7.35 d *J:8.03*	-	8.91 dd *J:8.10*	7.57-7.63 m	
3	8.18 d *J:0.90*	7.89 d *J:0.90*	9.14 s	8.10 d *J:8.85*	7.11 d *J:8.86*	-	8.91 dd *J:8.06*	7.56-7.63 m	
4	8.22 s	7.92 s	9.31 s	8.19 d *J:8.57*	7.57-7.62 m	-	8.91 dd *J:7.84*	7.57-7.62 m	
5	8.20 s	7.89 s	9.22 s	8.16 d *J:8.09*	7.40-7.46 m		8.86 d *J:7.82*	7.53-7.57 m	-
6	8.17 d *J:0.90*	7.88 d *J:0.89*	9.16 s	8.04 d *J:8.18*	7.40 d *J:8.18*	-	8.85 d *J:8.26*	7.35 d *J:8.08*	-
7	8.15 d *J:0.96*	7.87 d *J:0.95*	9.10 s	8.08 d *J:8.85*	7.40 d *J:8.13*	-	8.84 d *J:8.84*	7.10 d *J:8.87*	-
8	8.15 s	7.89 d *J:0.91*	9.24 s	8.17 d *J:6.68*	7.59 d *J:8.61*	-	8.83 d *J:8.26*	7.39 d *J:8.14*	-
9	8.15 s	7.88 s	9.19 s	8.18 d *J:8.01*	7.53-7.57 m	7.42-7.46 m	8.96 d *J:8.75*	7.16 d *J:8.81*	-
10	8.16 s	7.87 s	9.14 s	8.05 d *J:8.07*	7.35 d *J:8.00*	-	8.95 d *J:8.92*	7.15 d *J:8.96*	-
11	8.13 s	7.86 s	9.07 s	8.08 d *J:8.62*	7.11 d *J:8.64*	-	8.95 d *J:8.89*	7.16 d *J:8.77*	-
12	(8.15-8.18 m)	7.88 s	9.19 s	(8.15-8.15 m)	7.59 d *J:8.56*	-	8.94 d *J:8.95*	7.14 d *J:8.94*	-
13	8.22 s	7.92 s	9.26 s	8.16 d *J:7.51*	7.53-7.57 m	7.43-7.46 m	8.99 d *J:8.59*	7.67 d *J:8.59*	-
14	8.19 s	7.90 s	9.20 s	8.03 d *J:8.06*	7.35 d *8.06*	-	8.98 d *J:8.61*	7.67 d *J:8.59*	-
15	8.19 s	7.90 s	9.16 s	8.09 d *J:8.73*	7.11 d *J:8.77*	-	8.99 d *J:8.62*	7.67 d *J:8.64*	-
16	8.22 s	7.93 s	9.30 s	8.17 d *J:8.58*	7.61 d *J:8.54*	-	8.98 d *J:8.63*	7.67 d *J:8.64*	-

4.2.4. MS Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşikler A_1, A_7, A_{14}, B_1, B_4, B_6, B_{12} ve B_{16} için alınan ES-MS spektrumlarında, kullanılan yöntem gereği M+1 pikleri elde edilmiştir. Bunlardan A_1, A_7, B_4, B_6 ve B_{12} için elde edilen spektrumlarda M+1 pikleri aynı zamanda temel piklerdir. Kullanılan yöntemden gelmek üzere spektrumda bazen ilave pikler elde edilebilmektedir. Bileşik B_1'in spekturumunda kullanılan çözücüden kaynaklanan M+15 ve M+23 pikleri elde edilmiştir. Hatta M+23 piki temel pik olarak görülmektedir. Spektrumlar, uygulanan düşük elektron bombardımanından dolayı oldukça sade görünümdedir. Bu nedenle, moleküllerin MS parçalanma kalıplarına ait pek fazla bilgi elde edilememiştir. Bir klor atomu taşıyan A_{14}, B_4, ve B_{12}'nin spektrumlarında M+1 pikinin yanında, M+2, M+3 ve M+4 pikleri de bulunmaktadır. Bu spektrumlarda, M+2 piki, M+1 pikinin % 20'si M+3 piki, % 30'u ve M+4 piki de % 10'u kadardır. B_{12} bileşiği iki klor atomuna sahiptir ve M+ 2 piki M+1 pikinin % 25'i kadardır. Bu durumlar klor atomu içeren bileşikler için beklenen bir durumdur [158,160].

4.3. Antikanser Aktivite Test Sonuçları

NCI (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü) tarafından seçilen bileşiklerimiz ve onların ilk test sonuçları Tablo 4.4. 'de verilmiştir. Bu ilk test sürecinde bileşiklerin göğüs, küçük olmayan akciğer hücreleri ve santral sinir sistemi kanser hücrelerinin yüzde çoğalma değerleri elde edilmiştir. İncelenen bileşiklerden B_{10} , B_{13} , B_{14} , B_{15} ve B_{16}, elde edilmiş olan yüzde çoğalma değerleri göz önüne alınarak daha sonraki test aşaması olan dokuz tip kansere ait toplam altmışaltı adet hücre serisine karşı yapılan antikanser aktivite testine kabul edilmiştir. Bu bileşiklerden B_{13}, küçük olmayan akciğer hücrelerine karşı elde edilen yüzde çoğalma değeri (% 1) ile en dikkat çekici etki değerine sahiptir. Keza bileşik B_{14} ve B_{16} için de yüzde beş ve dokuzluk değerlerle oldukça düşük çoğalma değerlerine sahip oldukları görülmektedir.

Tablo 4.4. NCI Tarafından Uygulanan İlk Test Sonuçları.

		Çoğalma Yüzdesi		
		BC	NSCLC	CNS
Bileşikler	Derişim(molar)	MCF7	NCI-H460	SF-268
A_3	$1x10^{-4}$	91	71	84
A_4	$1x10^{-4}$	98	85	99
A_7	$1x10^{-4}$	93	100	101
A_8	$1x10^{-4}$	89	89	100
A_9	$1x10^{-4}$	96	103	99
A_{12}	$1x10^{-4}$	99	103	102
A_{13}	$1x10^{-4}$	102	110	98
A_{15}	$1x10^{-4}$	90	104	87
A_{16}	$5x10^{-5}$	94	105	93
B_3	$5x10^{-5}$	67	54	88
B_4	$5x10^{-5}$	116	69	94
B_7	$5x10^{-5}$	108	71	95
B_8	$5x10^{-5}$	96	37	100
B_9	$5x10^{-5}$	115	73	97
B_{10}	$5x10^{-5}$	39	20	87
B_{12}	$5x10^{-5}$	84	80	90
B_{13}	$5x10^{-5}$	34	1	37
B_{14}	$5x10^{-5}$	60	5	92
B_{15}	$5x10^{-5}$	51	15	77
B_{16}	$5x10^{-5}$	54	9	90

Bileşiklerin antikanser etkileri klinik olarak izole edilmiş 9 kanser tipinden elde edilmiş 66 değişik insan hücre dizisine karşı *in vitro* olarak denenmiştir. Kanser tipleri, lösemi (Leukemia, L), akciğer (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), kolon (Colon Cancer, CC), santral sinir sistemi (Central Nerveous System Cancer, CNSC), melanoma (Melanoma, M), yumurtalık (Ovarian Cancer, OC), böbrek (Renal Cancer, RC), prostat (Prostate Cancer, PC) ve meme (Breast Cancer, BC) kanserleridir. Her bir kanser tipine ait hücre dizisi NCI tarafından verilen sembollerle belirlenmiştir. Testin esası, belirli konsantrasyon aralığında çözeltileri hazırlanan test bileşiğinin kanserli hücrelere karşı büyümeyi inhibe edici etkilerinin saptanmasıdır. Bu da canlı ve cansız hücrelerin saptanması, dolayısıyla yüzde inhibisyonun belirlenmesi, hücrelerin sülforodamin (SRB) ile boyanarak spektrofotometrik olarak kontrol grubuna karşı değerlendirilmesi suretiyle gerçekleştirilmiştir. Test bileşiğinin sitotoksik konsantrasyonu $\log_{10}M$ olarak belirtilmiştir.

Yüzde büyüme(PG) hesabı şu şekilde yapılır:

Eğer (ortalama OD_{test}- ortalamaOD_{tzero}) ≥ 0 ise,

$$PG = 100x\frac{OrtalamaOD_{test} - OrtalamaOD_{tzero}}{OrtalamaOD_{ctrl} - OrtalamaOD_{tzero}}$$

Eğer (ortalama OD_{test}- ortalamaOD_{tzero}) < 0 ise,

$$PG = 100x\frac{OrtalamaOD_{test} - OrtalamaOD_{tzero}}{OrtalamaOD_{tzero}}$$

Buradaki:

OrtalamaOD_{tzero}: Hücrelerin test bileşiğine maruz kalmasından hemen önceki SRB ile oluşturulan rengin optik dansite ölçüm değerlerinin ortalaması.

OrtalamaOD_{test} : Hücrelerin test bileşiğine maruz kalmasından 48 saat sonra SRB ile oluşturulan rengin optik dansite ölçüm değerlerinin ortalaması.

OrtalamaOD_{ctrl} : Hücrelerin test bileşiğine maruz bırakılmaksızın 48 saat sonra SRB ile oluşturulan rengin optik dansite ölçüm değerlerinin ortalaması.

4.3.1. Veri Tablosu

Bu tablo herbir hücre dizisine karşı elde edilen deneysel verileri içerir (tablo 4.5.). Tablodaki ilk iki kolon, kanser türlerini (lösemi, akciğer, kolon vs) ve hücre dizilerini (CCRF-CEM vs) gösterir. Sonraki iki kolon ortalamaOD_{tzero} ve ortalamaOD_{ctrl} değerlerinin listesini verir. Sonraki beş kolon, beş farklı konsantrasyonun herbiri için ortalamaOD_{test} değerlerini temsil eder. Herbir konsantrasyon, $log_{10}M$ konsantrasyonu ifade eder. Sonraki beş kolon, herbir

konsantrasyon için hesaplanan PG değerlerinin listesidir. Cevap parametreleri, GI50 (%50 büyüme inhibisyonu), TGI (total büyüme inhibisyonu) ve LC50 (letal konsantrasyon), PG'nin +50, 0, -50 deki konsantrasyonunu temsil eden değerlere interpole edilirler. Bazen bu cevap parametreleri interpolasyonla elde edilmezler. Örneğin, verilen bir dizideki PG değerlerinin hepsi de +50 'yi aşarsa, üç parametrenin hiçbiri interpolasyonla elde edilmez. Böyle bir durumda, her bir cevap parametresi için verilen değer, test edilen en yüksek konsantrasyondur ve önüne > işareti konur. Bu uygulama, bir cevap parametresinin elde edilmediği diğer mümkün durumlara benzer şekilde yaygınlaştırılabilir.

4.3.2. Doz-Cevap Eğrileri

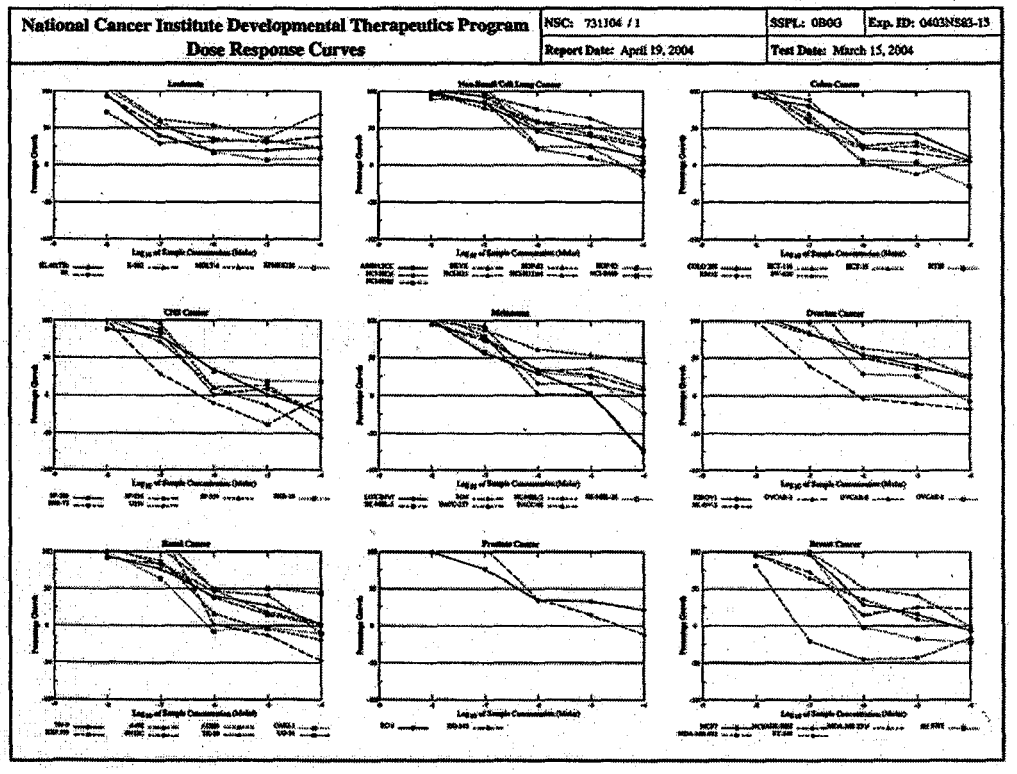
Doz-cevap eğrileri her hücre dizisi için karşılık gelen konsantrasyonun logaritmasına karşı PG değerlerinin grafiklerinden oluşmuştur (şema 4.7. , şema 4.8.). Bu eğriler her bir kanser türü için gruplandırılmışlardır. Yatay çizgiler +50, 0, -50 PG değerlerine karşı gelir. Bu çizgilerin eğrileri kestiği noktalara karşılık gelen konsantrasyonlar sırasıyla GI50, TGI ve LC50 değerleridir. Testlerde kontrol bileşik olarak kanser tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan iki antikanser madde olan melfalan ve *cis*-diaminodikloroplatin kullanılmıştır.

Tablo 4.5. Veri Tablosu.

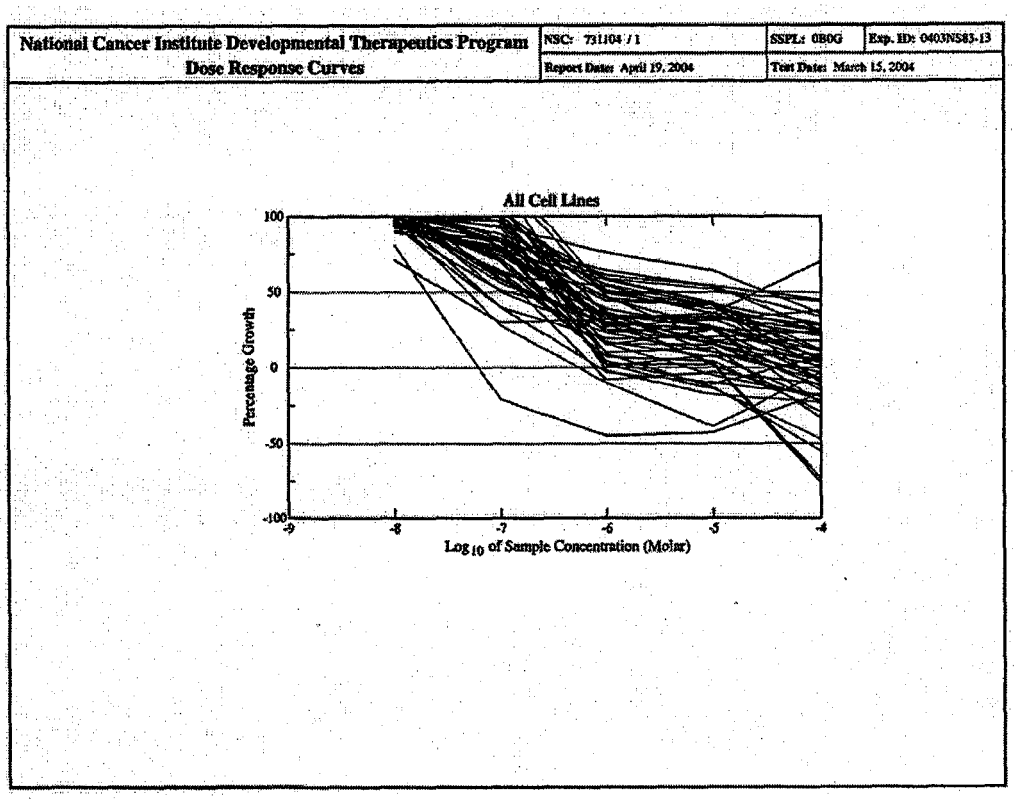
National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program
In-Vitro Testing Results

NSC: 731104 / 1	**Experiment ID:** 0403NS83-13	**Test Type:** 08	**Units:** Molar
Report Date: April 19, 2004	**Test Date:** March 15, 2004	**QNS:**	**MC:**
COMI: IPY-17 (27928)	**Stain Reagent:** SRB Dual-Pass	**SSPL:** 0B0G	

		Log10 Concentration												
	Time	Mean Optical Densities						Percent Growth						
Panel/Cell Line	Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	GI50	TGI	LC50
Leukemia															
HL-60(TB)	0.464	2.244	2.135	1.180	0.798	0.825	0.888	94	40	19	20	24	6.57E-08	>1.00E-04	>1.00E-04
K-562	0.122	1.698	1.592	0.930	0.674	0.607	0.728	93	51	35	31	38	1.19E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
MOLT-4	0.073	0.698	0.747	0.458	0.409	0.299	0.512	108	61	54	36	70		>1.00E-04	>1.00E-04
RPMI-8226	0.506	1.344	1.359	1.004	0.645	0.565	0.579	102	59	17	7	9	1.66E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
SR	0.138	1.302	0.962	0.482	0.513	0.537	0.420	71	30	32	34	24	3.19E-08	>1.00E-04	>1.00E-04
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.388	1.498	1.482	1.307	0.897	0.688	0.515	99	83	46	27	11	7.72E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
EKVX	0.610	1.596	1.616	1.522	1.091	0.989	0.858	102	93	49	39	25	9.43E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
HOP-62	0.108	0.861	0.833	0.691	0.547	0.422	0.329	96	77	58	42	29	3.16E-06	>1.00E-04	>1.00E-04
HOP-92	0.584	1.014	1.005	0.599	0.837	0.770	0.603	98	97	59	43	4	3.71E-06	>1.00E-04	>1.00E-04
NCI-H226	0.597	1.509	1.419	1.375	1.139	1.072	0.905	90	85	59	52	34	1.30E-05	>1.00E-04	>1.00E-04
NCI-H23	0.502	1.090	1.172	1.134	0.650	0.648	0.428	114	107	25	25	-15	4.99E-07	4.26E-05	>1.00E-04
NCI-H322M	0.890	1.689	1.698	1.634	1.499	1.400	1.180	101	93	76	64	36	3.17E-05	>1.00E-04	>1.00E-04
NCI-H460	0.191	1.212	1.175	1.056	0.429	0.293	0.177	96	85	23	10	-8	3.68E-07	3.69E-05	>1.00E-04
NCI-H522	0.143	1.050	1.189	1.069	1.137	1.458	1.635	115	102	110	145	164	>1.00E-04	>1.00E-04	>1.00E-04
Colon Cancer															
COLO 205	0.160	0.975	0.920	0.816	0.517	0.503	0.260	93	80	44	42	12	6.78E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
HCT-116	0.095	0.785	0.866	0.501	0.268	0.213	0.128	112	59	25	17	5	1.82E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
HCT-15	0.242	0.778	0.786	0.618	0.265	0.216	0.279	101	70	4	-11	7	2.02E-07		>1.00E-04
HT29	0.131	0.913	0.872	0.635	0.283	0.162	0.093	95	64	7	4	-29	1.77E-07	1.31E-05	>1.00E-04
KM12	0.540	1.775	1.793	1.622	0.878	0.934	0.612	101	88	27	32	6	4.20E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
SW-620	0.179	0.931	0.982	0.557	0.349	0.386	0.229	107	50	23	27	7	1.02E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
CNS Cancer															
SF-268	0.547	1.436	1.341	1.251	0.853	0.558	0.425	89	79	34	1	-22	4.48E-07	1.13E-05	>1.00E-04
SF-295	0.510	1.259	1.263	0.724	0.459	0.313	0.495	100	28	-10	-39	-3	5.02E-08	5.50E-07	>1.00E-04
SF-539	0.549	1.593	1.782	1.551	0.638	0.477	0.248	118	96	9	-13	-55	3.35E-07	2.48E-06	7.63E-05
SNB-19	0.536	1.292	1.299	1.199	0.774	0.673	0.673	101	88	32	18	18	4.70E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
SNB-75	0.348	0.529	0.543	0.499	0.350	0.362	0.272	108	83	1	8	-22	2.54E-07	1.82E-05	>1.00E-04
U251	0.294	0.866	0.874	0.708	0.353	0.371	0.197	101	72	10	13	-33	2.28E-07	1.94E-05	>1.00E-04
Melanoma															
LOX IMVI	0.199	0.671	0.677	0.463	0.336	0.211	0.055	101	56	29	3	-73	1.65E-07	1.08E-05	5.00E-05
M14	0.252	0.957	0.932	0.773	0.499	0.444	0.304	96	74	35	27	7	4.11E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
SK-MEL-2	0.068	1.128	1.134	1.005	0.718	0.644	0.542	101	88	61	54	45	2.81E-05	>1.00E-04	>1.00E-04
SK-MEL-28	0.311	0.712	0.738	0.543	0.431	0.410	0.237	106	58	30	25	-24	1.91E-07	3.22E-05	>1.00E-04
SK-MEL-5	0.294	1.209	1.297	1.027	0.309	0.308	0.072	110	80	2	2	-76	2.41E-07	1.05E-05	4.65E-05
UACC-257	1.082	1.791	1.837	1.738	1.199	1.188	1.091	106	92	16	15	1	3.62E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
UACC-62	0.436	1.626	1.561	1.363	0.819	0.869	0.563	95	78	32	36	11	4.07E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.053	0.586	0.636	0.505	0.345	0.271	0.178	109	85	55	41	23	2.21E-06	>1.00E-04	>1.00E-04
OVCAR-3	0.425	0.964	0.976	0.642	0.412	0.384	0.348	102	40	-3	-10	-18	6.98E-08	8.50E-07	>1.00E-04
OVCAR-5	0.421	1.217	1.237	1.079	0.930	0.851	0.617	103	83	64	54	25	1.37E-05	>1.00E-04	>1.00E-04
OVCAR-8	0.474	1.219	1.253	1.211	0.692	0.665	0.442	105	99	29	26	-7	5.02E-07	6.15E-05	>1.00E-04
SK-OV-3	0.425	1.042	1.278	1.227	0.740	0.647	0.595	138	130	51	36	28	1.18E-06	>1.00E-04	>1.00E-04
Renal Cancer															
786-0	0.179	1.320	1.247	1.049	0.621	0.483	0.216	94	76	39	27	3	4.99E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
A498	0.849	1.065	1.149	1.126	0.854	0.726	0.452	139	128	2	-14	-47	4.17E-07	1.34E-06	>1.00E-04
ACHN	0.341	0.677	0.689	0.637	0.394	0.325	0.276	104	88	16	-5	-19	3.35E-07	5.80E-06	>1.00E-04
CAKI-1	1.156	1.814	1.817	1.568	1.058	1.117	1.026	100	63	-8	-3	-11	1.51E-07	7.60E-07	>1.00E-04
RXF 393	0.459	1.047	0.998	0.946	0.679	0.547	0.467	92	83	37	15	1	5.27E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
SN12C	0.448	1.262	1.313	1.123	0.825	0.780	0.403	106	83	46	41	-10	7.90E-07	6.34E-05	>1.00E-04
TK-10	0.838	1.605	1.767	1.789	1.202	0.977	0.858	121	124	47	18	3	9.25E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
UO-31	0.103	0.934	1.062	0.980	0.513	0.521	0.470	115	105	49	50	44		>1.00E-04	>1.00E-04
Prostate Cancer															
PC-3	0.233	1.417	1.413	1.130	0.641	0.621	0.479	100	76	34	33	21	4.20E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
DU-145	0.293	0.989	1.134	1.026	0.540	0.395	0.259	121	105	35	15	-12	6.19E-07	3.58E-05	>1.00E-04
Breast Cancer															
MCF7	0.235	1.185	1.190	1.152	0.512	0.383	0.218	101	97	29	16	-7	4.90E-07	4.82E-05	>1.00E-04
NCI/ADR-RES	0.358	1.115	1.092	0.902	0.475	0.548	0.535	97	72	15	25	23	2.44E-07	>1.00E-04	>1.00E-04
MDA-MB-231/ATCC	0.379	0.813	0.800	0.659	0.537	0.421	0.370	92	64	36	10	-3	3.26E-07	6.20E-05	>1.00E-04
HS 578T	0.820	1.173	1.222	1.171	0.801	0.670	0.630	114	100	-2	-18	-23	3.06E-07	9.49E-07	>1.00E-04
MDA-MB-435	0.992	2.275	2.032	0.782	0.567	0.569	0.826	81	-21	-45	-43	-17	2.01E-08	6.21E-08	>1.00E-04
BT-549	0.492	1.343	1.302	1.341	0.929	0.839	0.489	95	100	51	41	-1	1.34E-06	9.61E-05	>1.00E-04



Şema 4.7. Doz-Cevap Eğrileri.

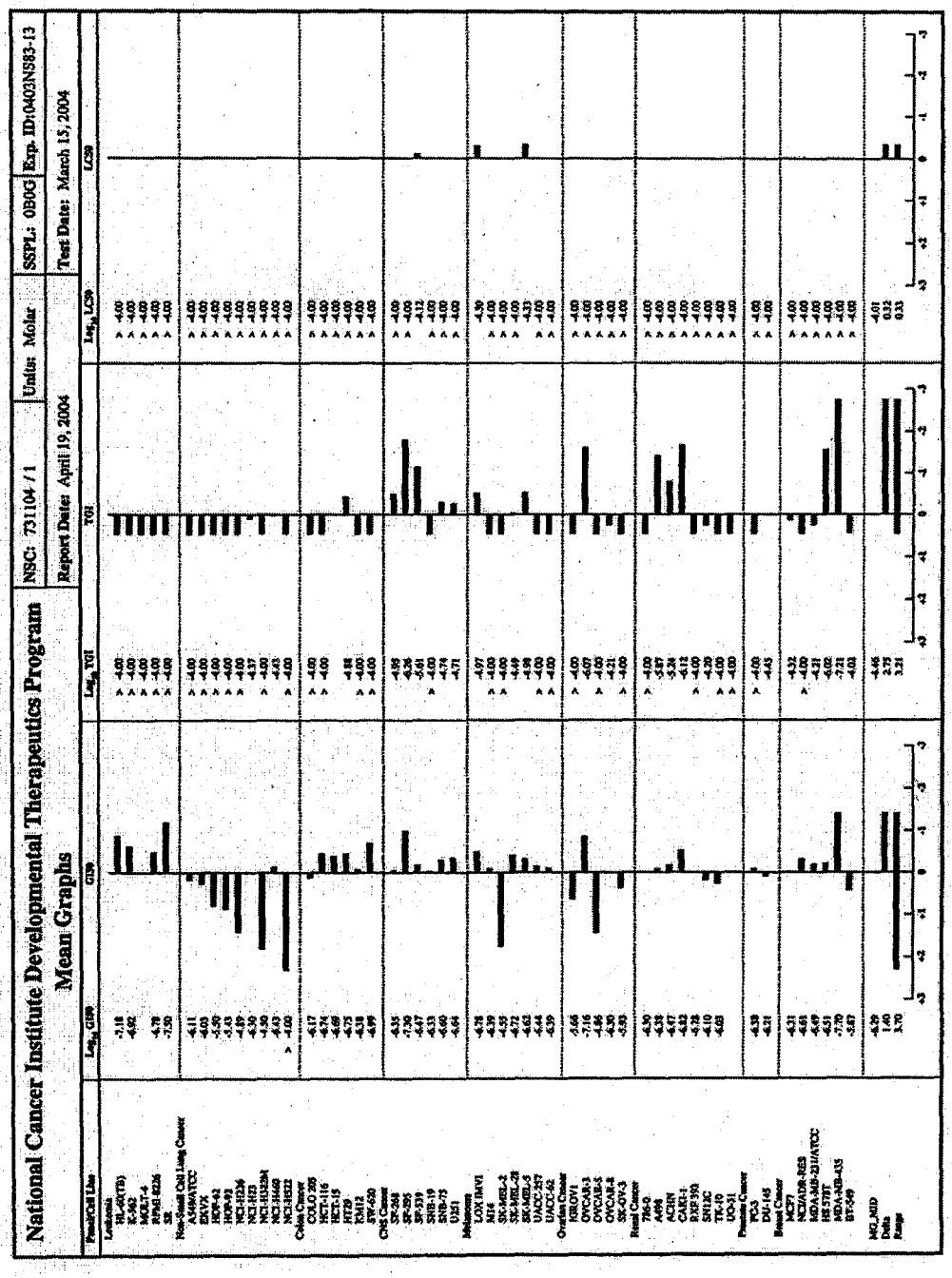


Şema 4.8. 66 Hücrenin Doz-Cevap Eğrisi.

4.3.3. Ortalama Grafikleri

Ortalama grafikleri, seçilen bir cevap parametresiyle ilgili olarak, her bir hücre dizisi veya her bir kanser türü için verileri anlaşılır hale getirir (tablo 4.6.). Farklı parametreler karşılaştırıldığı zaman aynı hücre dizisine karşı aynı bileşikler için belli selektivite modelinde farklılıklar görülebilir. Ortalama grafikleri, temel cevap parametreleri olan GI50, TGI ve LC50 değerlerinin her birindeki ortalama grafikleri gösterir. Sağa doğru uzanan koyu çizgiler, test bileşiğine hücre dizisinin duyarlılığını gösterir. Sola doğru uzanan koyu çizgiler ise ortalamadan daha az duyarlılığı ifade eder. Eğer belirli ilaç ve hücre dizisi için interpolasyonla istenen cevap parametresini belirlemek mümkün olmazsa, bu koyu çizginin uzunluğu ya test edilen en yüksek konsantrasyonu (cevap parametresi logaritmasının önüne bir > işareti konur) ya da test edilen en düşük konsantrasyonu (cevap parametresi logaritmasının önüne bir < işareti konur), hem > hem de < limitindeki değerlerin ortalama grafiği için kullanılan ortalamasından hesaplanırlar. Bu nedenle ortalama grafiğinde kullanılan ortalamalar, GI50 'nin gerçek ortalaması olamaz. Bu nedenle bu değer MG_MID (ortalama grafiğin orta noktası) olarak belirtilir. Bu değerler Tablo 4.7. , Tablo 4.8. ve Tablo 4.9.' de verilmiştir.

Tablo 4.6. Ortalama Grafikleri.



Tablo 4.7. Log_{10} GI50 Değerleri.

Bileşikler	L	NSCLC	CC	CNSC	M	OC	RC	PC	BC	MG_MID
B_{10}	-5.61	-5.09	-5.45	-5.30	-5,30	-4.99	-5.14	-5.28	-5.13	-5.25
B_{13}	-5.55	-4,68	-5.22	-5.01	-4.85	-4.90	-5.23	-4.89	-5.67	-5.10
B_{14}	-7.10	-5.47	-6.62	-6.62	-6.27	-5.98	-6.34	-6.30	-6.58	-6.29
B_{15}	-5.44	-4.90	-5.10	-4.93	-5.05	-5.07	-5.01	-4.89	-5.31	-5.07
B_{16}	-6.20	-4.59	-5.04	-4.60	-4.68	-4.56	-4.88	-4.66	-4.92	-4.88
C	-5.48	-5.17	-5.11	-5.12	-5.08	-5.18	-4.99	-4.49	-4.79	-5.09
D	-6.39	-6.20	-6.14	-6.18	-6.08	-6.45	-6.17	-6.41	-6.05	-6.20

C: Melfalan, **D**: *cis*-Diaminodikloroplatin

Tablo 4.8. Log_{10} TGI Değerleri.

Bileşikler	L	NSCLC	CC	CNSC	M	OC	RC	PC	BC	MG_MID
B_{10}	-4.49	-4.38	-4.30	-4.34	-4.61	-4.30	-4.38	-4.30	-4.32	-4.38
B_{13}	-4.10	-4,26	-4.41	-4.43	-4,36	-4.28	-4.44	-4.37	-4.53	-4.35
B_{14}	-4.00	-4.09	-4.18	-5.05	-4.35	-4.46	-4,68	-4,23	-4.96	-4.46
B_{15}	-4.01	-4.08	-4.00	-4.07	-4.14	-4.02	-4.33	-4.00	-4.36	-4.13
B_{16}	-4.42	-4.01	-4.16	-4.05	-4.20	-4.00	-4.13	-4.00	-4.30	-4.14

Tablo 4.9. Log_{10} LC50 Değerleri.

Bileşikler	L	NSCLC	CC	CNSC	M	OC	RC	PC	BC	MG_MID
B_{10}	-4.30	-4.30	-4.30	-4.30	-4.33	-4.30	-4.30	-4.30	-4.30	-4.30
B_{13}	-4.00	-4.02	-4.10	-4.10	-4.09	-4.05	-4.08	-4.00	-4.09	-4.06
B_{14}	-4.00	-4.00	-4.00	-4.02	-4.09	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.01
B_{15}	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.01	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00
B_{16}	-4.06	-4.00	-4.00	-4.00	-4.03	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.01

Test metoduna göre elde edilen değerler, yüzde elli inhibisyon sağlayan konsantrasyonun logaritmasıdır. Maddelerin, teste tabi tutulan konsantrasyonları 10^{-4} ile 10^{-8} arasındadır. Buna göre -4'den daha büyük değerler bileşiğin etkisiz olduğunu göstermektedir. Standart bileşiklerimiz olan Melfalan ve *cis*-Diaminodikloroplatinin MG_MID değerlerinin sırasıyla -5.09 ve -6.20 olduğu göz önüne alınırsa, antikanser etkileri araştırılan beş bileşiğimizin oldukça yüksek aktivite değerlerine sahip oldukları görülmektedir. B_{14} bileşiğinin MG_MID değeri, standart bileşik *cis*-diaminodikloroplatininkinden daha iyi durumdadır. B_{10}, B_{13}, B_{14} ve B_{15} bileşiklerinin MG_MID değerleri de standart bileşik Melfalanın etki değerinden daha iyi durumdadır.

Bileşiklerin tek tek kanser türlerine karşı elde edilmiş olan aktivite değerlerine bakıldığı zaman da en yüksek etki düzeyinin lösemiye karşı olduğu görülmektedir. Tüm testlerde elde edilen en yüksek antikanser etki, -7.10 değeriyle B_{14}'ün lösemiye karşı elde edilmiş olan değeridir. Testlerde kullanılan seyreltmelerin 10^{-4}-10^{-8} M arasında olduğu göz önüne alınırsa Bileşik B_{14}'ün etki değerinin ne kadar yüksek olduğu görülmektedir. Daha önce laboratuvarımızda yapılmış olan bir çalışmada, bileşiklerimizin analoğu olan pirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerinden bazılarının en yüksek antikanser etki değerlerini lösemiye karşı gösterdiği belirtilmişti [10].

Ayrıntılı incelemeye tabi tutulmuş olan beş bileşiğimizden birisi olan B_{10}, dışındaki dört bileşiğimiz, 8-(4-klorofenil)- grubu taşımaktadır. Bu nedenle bu grubun aktiviteye büyük katkıda bulunduğu söylenebilir. Ancak 6,8-di(4-klorofenil)- grubu taşıyan Bileşik B_{16} için, hem melfalan hem de *cis*-diaminodikloroplatinin MG_MID değerlerinden daha yüksek bir değer yani daha düşük bir aktivite değeri elde edilmiş olması da dikkat çekicidir. 6-(Klorofenil)-kalıntısı taşıyan diğer bileşiklerin ayrıntılı testlere seçilebilmek için bile yeterli aktivite değerleri gösterememiş olmaları, klor içeren söz konusu grubun 8-(4-klorofenil)- grubunun aksine, aktiviteye fazla katkıda bulunmadığı sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR

1. WOLF, M.E., *Burger's Medicinal Chemistry Part II*, 4th Ed., John Wiley and Sons, New York, (1979).

2. CANCA, M.Ş., *İnsan ve Kanser,* Sivas Kanser Savaş Derneği Yayınları No:2 (1981).

3. DELGADO, J.N., REMERS, W.A., *Witson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry,* 9th Ed., Lippincott, J. B., (1991).

4. ALİCAN, F., *Kanser,* Afa Matbaacılık, İstanbul, (1993).

5. PRATT, W.B., RUDDON, R.W., ENSMINGER, W.D., MAYBAUM, J., *The Anticaner Drugs,* 2nd Ed., Oxford Univ. Press, New York, (1994).

6. FOYE, W.O., *Cancer Chemotherapeutic Agents,* American Chemical Society, Washington DC, (1995).

7. FOYE, W.O., LEMKE, T.L., WILLIAMS, D.A., *Principles of Medicinal Chemistry,* 4th Ed., Williams and Wilkins, London, (1995).

8. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, Web Sitesi: *http://www.turkcancer.org.tr.*
    a. Hastane İstatistikleri Yıllığı (1993), Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Ankara, 1994.
    b. FIRAT, D., HAYRAN, M., *Cancer Statistics in Turkey and in The World (1990-1992),* Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, Ankara, 1995.
    c. Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi (1991-1992), T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Ankara, 1994.

9. KAYAALP, O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Farmakoloji Ders Kitabı, Cilt 1,* Ankara, (1978).

10. DEMİRAYAK, Ş., MOHSEN, U.A., GÜVEN, K., *A Facile Synthesis of 2-Aryl-4,5-di(2-thienyl)imidazoles under Microwave Irradiation and Their Antimicrobial Activities*, Boll, Chim, Farmac., **141,** 443-446 (2002).

11. GUYTON, A.C., *Fizyoloji Cilt 1,* 5. Baskısından Çevrilmiş 1. Baskı, Güven Yayınları, Ankara, (1977).

12. BAŞARAN, N., *Tibbi Genetik,* Bilim Teknik Yayınevi, (1994).

13. TAYLOR, E.C., *New Patways from Pteridines Design and Synthesis of a New Class of Potent and Selective Antitumor Agents,* J. Heterocyclic Chem., **27,** 1-12 (1990).

14. MATHERLY, L.H., BARLOWE, C.K., GOLDMAN, I.D., *Antifolate Polyglutamylation and Competitive Drug Displacement at Dihydrofolate Reductase As Important Elements in Leucovorin Rescue in L1210 Cells,* Cancer Res., **46,** 588-593 (1986).

15. NAIR, M.G., OTIS, E.B., KISLIUK, R.L., GAUMONT, Y., *Folate Analogues 20. Synthesis and Antifolate Activity of 1',2',3',4',5',6'-Hexahydrohomofolic Acid,* J. Med. Chem., **26,** 135-140 (1983).

16. NAIR, M.G., SALTER, O.C., KISLIUK, R.L., GAUMONT, Y., NORTH, G., *Folate Analogues 22. Synthesis and Biyological Evaluation of Two Analogues of Dihydrofolic Acid Possessing a 7,8-Dihydro-8-oxapterin Ring System,* J. Med. Chem., **26,** 1164-1168 (1983).

17. ROSOWSKY, A., YU, C.S., *Methotrexate Analogues 18. Enhancement of The Antitumor Effect of Methotrexate and 3',5'-Dichloromethotrexate by The Use of Lipid-Soluble Diesters,* J. Med. Chem., **26,** 1448-1452 (1983).

18. ROSOWSKY, A., FORSH, R., UREN, J., WICK, M., KUMAR, A.A., FREISHEIM, J.H., *Methorexate Analogues 20. Replacement of Glutamate by Longer-Chain Amino Diacides: Effects on Dihyrofolate Reductase Inhibition, Cytotoxicity, and In Vivo Antitumor Activity,* J. Med. Chem., **26,** 1719-1724 (1983).

19. HANSCH, C., HATHAWAY, B.A., GUO, Z., SELASSIE, C.D., DIETRICH, S.W., BLANEY, J.M., LANGRIDGE, R., VOLAZ, K.W., KAUFMAN, B.T., *Crystallography Quantitative Structure-Activity Relationships and Molecular Graphics in a Comparative Analysis of The Inhibition of Dihyrofolate Reductase from Chicken Liver and Lactobacillus Casei by 4,6-Diamino-1,2-dihydro-2,2-dimethyl-1-(substituted-phenyl)-s-triazines,* J. Med. Chem., **27,** 129-143 (1984).

20. HYNES, J.B., YANG, Y.C.S., MCGILL, J.E., HARMON, S.J., WASHTIEN, W.L., *Improved Synthesis and Antitumor Evalution of 5,8-Dideazaisofolic Acid and Closely Related Analogues,* J. Med. Chem., **27,** 232-235 (1984).

21. ANDERSON, L.L., COLLINS, G.J., OJIMA, Y., SULLIVAN, R.D., *A Study of The Distribution of Methotrexate in Human Tissues and Tumors,* Cancer Res., **30,** 1344-1348 (1970).

22. ELSLAGER, E.F., JOHNSON, J.L., WERBEL, L.M., *Folate Antagonists 20. Synthesis and Antitumor and Antimalarial Properties of Trimetrexate and Related 6-[(Phenylamino)methyl]-2.4-quinazolinediamines,* J. Med. Chem., **26,** 1753-1760 (1983).

23. WOTRING, L.L., ROTIROTI, J.L., *Thioguanine-Induced S and G_2 Blocks and Their Significance to The Mechanism of Cytotoxicity,* Cancer Res., **40,** 1458-1462 (1980).

24. ANTONINI, I., CRISTALLI, G., FRANCHETTI, P., GRIFANTINI, M., MARTELLI, S., LUPIDI, G., RIVA, F., *Adenosine Deaminase Inhibitors Synthesis of Deaza Analogues of Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine,* J. Med. Chem., **27,** 274-278 (1984).

25. CHRISTIE, N.T., DRAKE, S., MEYN, R.E., NELSON, J.A., *6-Thioguanine-Induced DNA Damage As a Determinant of Cytotoxicity in Cultured Chinese Hamster Ovary Cells,* Cancer Res., **44,** 3665-3671 (1984).

26. NELSON, V. EL KHADEM, H.S., *Synthesis and Antitumor Activity of 7- and 9-(6'-Deoxy-α-L-talofuranosyl)hypoxanthine and 9-(6'-Deoxy-α-L-talofuranosyl)-6-thiopurine,* J. Med. Chem., **26,** 1527-1530 (1983).

27. LING, Y.H., NELSON, J.A., CHENG, Y.C., ANDERSON, R.S., BEATTIE, K.L., *2'-Deoxy-6-thiyoguanosine-5'-triphosphate as a Substrate for Purified Human DNA Polymerases and Calf Thymus Terminal Deoxynucleotidyl Transferasa In Vitro,* Mol. Pharmacol., **40,** 508-514 (1991).

28. WASHTIEN, W.L., SANTI, D.V., *Assay of Intracellular Free and Macromolecular-Bound Metabolites of 5-Fluorodeoxyuridine and 5-Fluorouracil,* Cancer Res., **39,** 3397-3404 (1979).

29. ARMSTRONG, R.D., LEWIS, M., STERN, S.G., CADMAN, E.C., *Acute Effect of 5-Fluorouracil on Cytopasmic and Nuclear Dihydrofolate Reductase Messenger RNA Metabolism,* J. Biol. Chem., **261,** 7366-7370 (1986).

30. WATANABE, K.A., SU, T.L., KELIN, R.S., CHU, C.K., MATSUDA, A., CHUN, M.W., LOPEZ, C., FOX, J.J., *Nucleosides 123. Synthesis of Antiviral Nucleosides: 5-Substituted 1-(2-Deoxy-2-halogeno-β-D-arabinofuranosyl)-cytosines and –uracils. Some Structure-Activity Relationships,* J. Med. Chem., **26,** 152-156 (1983).

31. LIN, T.S., MANCINI, W.R., *Synthesis and Antineoplastic Activity of 3'-Azido and 3'-Amino Analogues of Pyrimidine Deoxyribonucleoside,* J. Med. Chem., **26,** 544-548 (1983).

32. CLERCQ, E., DESCAMPS, J., BALZARINI, J., GIZIEWICZ, J., BARR, P.J., ROBINS, M.J., *Nucleic Acid Related Compounds 40. Synthesis and Biological Activities of 5-Alkynyluracil Nucleosides,* J. Med. Chem., **26,** 661-666 (1983).

33. LIN, T.S., GAO, Y.S., MANCINI, W.R., *Synthesis and Biological Activity of Various 3'-Azido and 3'-Amino Analogues of 5-Substituted Pyrimidine Deoxyribonucleoside,* J. Med. Chem., **26,** 1691-1696 (1983).

34. AJMERA, S., BAPAT, A.R., DANENBERG, K., DANENBERG, P.V., *Synthesis and Biological Activity of 5-Fluoro-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridine and Its 5'-Phosphate,* J. Med. Chem., **27,** 11-14 (1984).

35. WATANABE, K.A., SU, T., REICHMAN, U., GREENBERG, N., LOPEZ, C., FOX, J.J., *Nucleosides 129. Synthesis of Antiviral Nucleosides: 5-Alkenyl-1-(2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabino-furanosyl) uracils,* J. Med. Chem., **27,** 91-94 (1984).

36. WRIGHT, G.E., GAMBINO, J.J., *Quantitative Structure-Activity Relationships of 6-Anilinouracils As Inhibitors of Bacillus Subtilis DNA Polymerase III,* J. Med. Chem., **27,** 181-185 (1984).

37. KUFE, D.W., SCOTTE, P., FRAM, R., MAJOR, P., *Biologic Effect of 5-Fluoro-2'-deoxyuridine Incorporation in L1210 Deoxyribonucleic Acid,* Biochem. Pharmacol., **32,** 1337-1340 (1983).

38. DANENBERG, P.V., SHEA, L.C., DANENBERG, K., *Effect of 5-Fluorouracil Substitution on The Self-Splicing Activity of Tetrahymena Ribosomal RNA,* Cancer Res., **50,** 1757-1763 (1990).

39. BREWER, H.B., COMSTOCK, J.P., ARONOW, L., *Effects of Nitrogen Mustard on Protein and Nucleic Acid and Synthesis in Mouse Fibroblasts Growing In Vitro,* Biochem. Pharmacol., **8,** 281 (1961).

40. LAWLEY, P.D., BROOKES, P., *Interstrand Cross-Linnking of DNA by Difunctional Alkylating Agents,* J. Mol. Biol., **25,** 143-160 (1967).

41. STRUCK, R.F., KIRK, M.C., MELLET, L.B., EL DAREER, S., HILL, D.L., *Urinary Metabolites of The Antitumor Agent Cyclophosphamide,* Mol. Pharmacol., **7,** 519 (1971).

42. VISSTICA, D.T., TOEL, J.N., RABINOVITZ, M., *Amino Acid Conferred Protection Against Melphalan: Interference with Leucine Protection of Melphalan Cytotoxicity by The Basic Amino Acids in Cultured Murine L1210 Lekuemia Cells,* Mol. Pharmacol., **14,** 1136-1142 (1978).

43. CONNORS, T.A., COX, P.J., FARMER, P.B., FOSTER, A.B., JARMAN, M., *Some Studies of The Active Intermediates Formed in The Microsomal Metabolism of Cyclophosphamide and Isophosphamide,* Biochem. Pharmacol., **23,** 115-129 (1974).

44. TONG, W.P., LUDLUM, D.B., *Crosslinking of DNA by Busulfan Formation of Diguanyl Derivatives,* Biochim. Biophys. Acta., **608,** 174-186 (1980).

45. REED, D.J., MAY, H.E., BOOSE, R.B., GREGORY, K.M., BEILSTEIN, M.A., *2-Chloroethanol Formation As Edidence for a 2-Chloroethyl Alkylating Intermediate During Chemical Degradation of 1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitro-sourea and 1-(2-Chloroethyl)-3-(trans-4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea,* Cancer Res., **35,** 568-576 (1975).

46. MONTGOMERY, J.A., JAMES, R., MCCALEB, G.S., KIRK, M.C., JOHNSTON, T.P., *Decomposition of N-(2-Chloroethyl)-N-nitrosoureas in Aqueous Media,* J. Med. Chem., **18,** 568 (1975).

47. RUTTY, C.H., CONNORS, T.A., *In vitro Studies with Hexamethylmelamine,* Biochem. Pharmacol., **26,** 2385-2391 (1977).

48. AMES, M.M., SANDERS, M.E., TIEDE, W.S., *Role of N-Methylopentamethylmelamine in The Metabolic Activation of Hexamethylmelamine,* Cancer Res., **43,** 500-504 (1983).

49. IYENGAR, I.S., JAU LINE, H., CHENG, L., REMERS, W.A., *Development of New Mitomycin C and Porfiromycin Analogues,* J. Med. Chem., **24,** 975-981 (1981).

50. SKIBO, E.B., ISLAM, I., HEILEMAN, M.J., SCHULZ, W.G., *Structure-Activity Studies of Benzimidazol-Based DNA-Cleaving Agents,* J. Med. Chem., **37,** 78-92 (1994).

51. ORLEMANS, E.O.M., VERBOOM, W., SCHELTINGA, M.W., REINHOUDT, D.N., LELIEVELD, P., FIEBIG, H.H., WINTERHALTER, B.R., DOUBLE, J.A., BIBBY, M.C., *Synthesis Mechanism of Action and Biological Evaluation of Mitosenes,* J. Med. Chem., **32,** 1612-620 (1989).

52. HODGES, J.C., REMERS, W.A., *Synthesis and Antineoplastic Activity of Mitosene Analogues of The Mitomycins,* J. Med. Chem., **24,** 1184-1191 (1981).

53. NAYLOR, M.A., SWANN, E. EVERETT, S.A., JAFFAR, M., NOLAN, J., *Indolequinone Antitumor Agents: Reductive Activation and Elimination from (5-Methoxy-1-methyl-4,7-dioxoindol-3-yl)methyl Derivatives and Hypoxia-Selective Cytotoxicity In Vitro,* J. Med. Chem., **41,** 2720-2731 (1998).

54. MALIEPAARD, M., MOL, N.J., TOMASZ, M., GARGIULO, D., JANSSEN, L.H.M., DUYNHOVEN, J.P.M., VELZEN, E.J.J., VERBOOM, W., REINHOUDT, D.N., *Mitosene-DNA Adduct. Characterization of Two Major DNA Monoadducts Formed by 1,10-Bis(acetoxy)-7-methoxymitosene upon Reductive Activation,* Biochemistry, **36,** 9211-9220 (1997).

55. WARING, M., *Variation of The Supercoils in Closed Circular DNA by Binding of Antibiotics and Drugs: Evidence for Molecular Models Involving Intercalation,* J. Mol. Biol., **54,** 247-279 (1970).

56. WANG, A.H.J., UGHETTO, G., QUIGLEY, G.J., RICH, A., *Interactions Between an Anthracycline Antibiotic and DNA: Molecular Structure of Daunomycin Complexed to d(CpGpTpApCpG) at 1.2-A Resolution,* Biochemistry, **26,** 1152 (1987).

57. MOMPARLER, R.L., KARON, M., SIEGEL, S.E., AVILA, F., *Effect of Adriamycin on DNA, RNA and Protein Synthesis in Cell-Free Systems and Intact Cells,* Cancer Res., **36,** 2891-2895 (1976).

58. MIZUNO, N.S., ZAKIS, B., DECKER, R.W., *Binding of Daunomycin to DNA and The Inhibition of RNA and DNA Synthesis,* Cancer Res., **35,** 1542-1546 (1975).

59. SKIBO, E.B., GORDON, S., BESS, L., BORUAH, R., HEILEMAN, M.J., *Studies of Pyrrolo[1,2-a]benzimidazolequinone DT-Diaphorase Substrate Activity, Topoisomerase II Inhibition Activity and DNA Reductive Alkyation,* J. Med. Chem., **40,** 1327-1339 (1997).

60. DENNY, W.A., REWCASTLE, G.W., BAGULEY, B.C., *Potential Antitumor Agents 59. Structure-Activity Relationships for 2-Phenylbenzimidazole-4-carboxamides, a New Class of 'Minimal' DNA-Intercalating Agents Which May Not Via Topoisomerase II,* J. Med. Chem., **33,** 814-819 (1990).

61. ROSS, W., ROWE, T., GLISSON, B., YALOWICH, J., LIU, L., *Role of Topoisomerase II in Mediating Epipodophyllotoxin-Induced DNA Cleavage,* Cancer Res., **44,** 5857-5860 (1984).

62. GEWIRTZ, D.A., *Does Bulk Damage to DNA Explain The Cytostatic and Cytotoxic Effects of Topoisomerase II Inhitors?,* Biochem. Pharmacol., **42,** 2253-2258 (1991).

63. WERBEL, L.M., ZAMORA, M.L., *Synthesis of Fused Imidazo-Heterocyclic Systems*, J. Heterocyclic Chem., **2,** 287-290 (1965).

64. GUERRET, P., JACQUIER, R., MAURY, G., *An Investigation of The Minimal Structural Conditions for The Dimroth-Type Rearrangement in The Polyazaindolizine Series*, J. Heterocyclic Chem., **8,** 643-650 (1971).

65. DEPOMPEI, M.F., PAUDLER, W.W., *The Synthesis and Some Chemical and Spectroscopic Properties of Imidazo[1,2-a]pyrazine*, J. Heterocyclic Chem., **12,** 861-864 (1975).

66. SCHNELLER, S.W., MAY, J.L., *Formycin Analogs. 1. Model Studies in The Preparation of an Isomer of Formycin and Related Derivatives (s-Triazolo[4,3-a]pyrazines)*, J. Heterocyclic Chem., **15,** 987-992 (1978).

67. LUMMA, W.C., SPRINGER, J.P., *Novel Condensation of 2,3-Epoxybutanal with 2-Aminopyridine and 2-Aminopyrazine. Synthesis and Stability of 3-(1-Hydroxyethyl)imidazo[1,2-a]azines*, J. Org. Chem., **46,** 3735-3736 (1981).

68. HARTMAN, G.D., HARTMAN, R.D., *Synthesis and Reactions of 5,6-Dichloro-3-nitropyrazinamine*, J. Heterocyclic Chem., **20,** 1089-1091 (1983).

69. PARKANYI, C., ABDELHAMID, A.O., CHENG, J.C.S., SHAWALI, A.S., *Convenient Synthesis of Fused Heterocycles from α-Ketohydroximoyl Chlorides and Heterocyclic Amines*, J. Heterocyclic Chem., **21,** 1029-1032 (1984).

70. ABIGNENTE, E., DECAPRARIIS, P., PATSCOT, R., SACCHI, A., *Research on Heterocyclic Compounds. XX. Synthesis of Trifluoromethyl Derivatives of Fused Imidazole Systems*, J. Heterocyclic Chem., **23,** 1031-1034 (1986).

71. GUEIFFIER, A., BLACHE, Y., VIOLS, H., CHAPAT, J.P., *Pyrrolization Processes of Vinyl Substituted Imidazo[1,2-a]pyridine, Pyrimidine and 1,8-Naphthyridine*, J. Heterocyclic Chem., **29,** 691-697 (1992).

72. MACCOSS, M., MEURER, L.C., HOOGSTEEN, K., SPRINGER, J.P., KOO, G., PETERSON, L.B., TOLMAN, R.L., *Synthesis and Biological Evaluation of Nucleosides Containing 8-Aminoimidazo[1,2-a]pyrazine As an Isosteric Replacement for Adenine [1]*, J. Heterocyclic Chem., **30,** 1213-1220 (1993).

73. TOSHIO, G., SHOJI, I., SUMI, S., *Cypridina Bioluminescence. IV. Synthesis and Chemiluminescence of 3,7-Dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-one and Its 2-Methyl Derivative*, Tetrahedron Lett., **36,** 3873-3876 (1968). *Ref.,* C.A., **69,** 86951v (1968).

74. YOSHITO, K., SUMI, S., SHOJI, I., TOSHIO, G., *Synthesis of Cypridina Luciferin and Related Compounds. III. Synthesis of Cypridina Luciferin,* Yakugaku Zasshi, **89,** 1657-1660 (1969). *Ref.,* C.A., **72,** 90406a (1970).

75. SUMI, S., SHOJI, I., TOSHIO, G., *Synthesis of Cypridina Luciferin and Related Compounds. IV. Synthesis of 3,7-Dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-ones*, Yakugaku Zasshi, **90,** 423-430 (1970). *Ref.,* C.A., **73,** 45459e (1970).

76. SUMI, S., HISAE, K., SHOJI, I., TOSHIO, G., *Synthesis of Cypridina Luciferin and Related Compounds. 6. Synthesis of 3-Hydroxyimidazo[1,2-a]pyridines*, Yakugaku Zasshi, **90,** 436-440 (1970). *Ref.,* C.A., **73,** 45461z (1970).

77. SUMI, S., HISAE, K., SHOJI, I., TOSHIO, G., *Synthesis of Cypridina Luciferin and Related Compounds. 7. Condensation of Glyoxals with 2-AminoPyridines or Aminopyrazines*, Yakugaku Zasshi, **90,** 441-444 (1970). *Ref.,* C.A., **73,** 45462a (1970).

78. MCCAPRA, F., ROTH, M., *Cyclization of a Dehydropeptide Derivative. Model for Cypridina Luciferin Biosynthesis*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **15,** 894-895 (1972). *Ref.,* C.A., **77,** 114868j (1972).

79. HORI, K., CORMIER, M.J., *Structure and Synthesis of a Luciferin Active in The Bioluminescent Systems of The Sea Pansy (Renilla) and Certain Other Bioluminescent Coelenterates*, Chemiluminescence Biolumin., Pap. Int. Conf., (Eng), 361-368 (1972). *Ref.,* C.A., **79,** 62957g (1973).

80. ADAMCZYK, M., AKIREDDY, S.R., JOHNSON, D.D., MATTINGLY, P.G., PAN, Y., REDDY, R.E., *Synthesis of 3.7-Dihydroimidazo[1,2-]pyrazine-3-ones and Their Chemiluminescent Properties*, Tetrahedron, **59,** 8129-8142 (2003).

81. ARRAULT, A., DUBUISSON, M., GHARBI, S., MARCHAND, C., VERBEUREN, T., RUPIN, A., CORDI, A., BOUSKELA, E., REES, J.F., MARCHAND-BRYNAERT, J., *Portective Effect of Imidazolopyrazinone Antioxidants on Ischemia/Reperfusion Injury*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **13,** 653-656 (2003).

82. LUMMA, W.C., RANDALL, W.C., CRESSON, E.L., HUFF, J.R., HARTMAN, R.D., LYON, T.F., *Piperazinylimidazo[1,2-a]pyrazines with Selective Affinity for In vitro α-Adrenergic Receptor Subtypes*, J. Med. Chem., **26,** 357-363 (1983).

83. MEURER, L.C., TOLMAN, L., CHAPIN, E.W., SEPERSTEIN, R., VICARIO, P.P., ZRADA, M.M., MACCOSS, M., *Synthesis and Hypoglycemic Activity of Substituted 8-(1-Piperazinyl)imidazo[1,2-a]pyrazines*, J. Med. Chem., **35,** 3845-3857 (1992).

84. BLACKBURN, C., GUAN, B., FLEMING, P., SHIOSAKI, K., TSAI, S., *Paralel Synthesis of 3-Aminoimidazo[1,2-a]pyridines and Pyrazines by a*

New Three-Compenent Condensation, Tetrahedron Lett., **39,** 3635-3638 (1998).

85. PREVOST, G., LONCHAMPT, M.O., GORDON, T., *Preparation of Disulfide Cysteine-Containing Peptides for Treating Pathalogies Resulting from The Formation of Heterotrimeric G Protein*, **WO 00 02,898,** *Ref.*, C.A., **132,** 108300f (2000).

86. THURIEAU, C.A., POITOUT, L.F., GALCERA, M.O., GORDON, T.D., MORGAN, B., MOINET, C.P., *Preparation of Imidazolyl Derivatives as Agonists or Antagonists of Somatostatin Receptors*, **WO 99 64,401,** *Ref.*, C.A., **132,** 35701a (2000).

87. CONTOUR-GALCERA, M.O., POITOUT, L., MOINET, C., MORGAN, B., GORDON, T., ROUBERT, P., THURIEAU, C., *Synthesis of Imidazopyrazines As Ligans for The Human Somatostatin Receptor Subtype 5*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **11,** 741-745 (2001).

88. THURIEAU, C.A., POITOUT, L.F., GALCERA, M.O., GORDON, TD., MORGAN, B.A., MOINET, C.P., BIGG, D., *Preparation of Imidazolyl Derivatives As Agonists or Antagonists of Somatostatin Receptors*, **WO 02 10,140,** *Ref.*, C.A., **136,** 167373n (2002).

89. HARTZ, R.A., GILLIGAN, P.J., NANDA, K.K., TEBBEN, A.J., FITZGERALD, L.W., MILLER, K., *Synthesis and Evaluation of Imidazo[1,5-a]pyrazines As Corticotropin Releasing Hormone Receptor Ligands*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **12,** 291-294 (2002).

90. PREVOST, C., COULOMB, H., LAVERGNE, O., LANCO, C., TENG, B.P., *Preparation of Pharmaceutical Compositions Containing Mikanolide, Dihydromikanolide or An Analog There of Combined with*

Another Anticancer Agent for Therapeutic Use in Cancer Treatment, **WO 02 96,348,** *Ref.*, C.A., **138,** 14131y (2003).

91. GORDON, T.D., MORGAN, B.A., *Preparation of Amino Acid Heterobicyclic Amide Derivatives As Farnesyl Transferase Inhibitors*, **WO 97 30,053,** *Ref.*, C.A., **127,** 248417w (1997).

92. BALDWIN, J.J., LUMMA, W.C., *Imidazoazines and Imidazodiazines*, **Ger. Offen. 2,820,938,** *Ref.*, C.A., **90,** 87458k (1979).

93. SABLAYROLLES, C., CROS, G.H., MILHAVET, J.C., RECHENG, E., CHAPAT, J.P., BOUCARD, M., SERRANO, J.J., MCNEILL, J.H., *Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyrazine Derivatives with Uterine-Relaxing, Antibronchospastic, and Cardiac-Stimulating Properties*, J. Med. Chem., **27,** 206-212 (1984).

94. VITSE, O., LAURENT, F., POCOCK, T.M., BENEZECH, V., ZANIK, L., ELLIOTT, K.R.F., SUBRA, G., PORTET, K., BOMPART, J., CHAPAT, J.P., SMALL, R.C., MICHEL, A., BONNET, P.A., *New Imidazo[1,2-a]pyrazine Derivatives with Bronchodilatory and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Inhibitory Activities*, Bioorg. Med. Chem., **7,** 1059-1065 (1999).

95. HEIDER, J., AUSTEL, V., HAUEL, N., NOLL, K., BOMHARD, A., VAN MEEL, J., DIEDEREN, W., *Condansed Imidazoles and Their Therapeutic Use*, **Ger. Offen. DE 3,446,812,** *Ref.*, C.A., **105,** 153064k (1986).

96. SPITZER, W.A., VICTOR, F., DON POLLOCK, G., HAYES, J.S., *Imidazo[1,2-a]pyrimidines and Imidazo[1,2-a]pyrazines: The Role of Nitrogen Position in Inotropic Activity*, J. Med. Chem., **31,** 1590-1595 (1988).

97. SPITZER, W.A., *Substituted Imidazopyrimidines, Imidazopyrazines and Imidazotriazines*, **Ger. (East) DD 210,689,** *Ref.,* C.A., **101,** 230568z (1984).

98. BARRACLOUGH, P., SMITH, S., IYER, R., NOBBS, M.S., *Aryl Derivatives of Heterobicyclic Compounds*, **EP 166,609,** *Ref.,* C.A., **104,** 224913d (1986).

99. BARRACLOUGH, P., BLACK, J.W., CAMBRIDGE, D., GERSKOWITSCH, V.P., GILES, H., GLEN, R.C., HULL, R.A.D., IYER, R., KING, W.R., *Synthesis and Pharmacological Properties of BW315C and Other Inotropic 2-Arylimidazo[1,2-a]pyrazines*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **3,** 509-514 (1993). *Ref.,* C.A., **121,** 9327m (1994).

100. BONNET, P.A., MICHEL, A., LAURENT, F., SABLAYROLLES, C., RECHENCQ, E., MANI, J.C., BOUCARD, M., CHAPAT, J.P., *Synthesis and Antibronchospastic Activity of 8-Alkoxy- and 8-(Alkylamino)imidazo[1,2-a]pyrazines*, J. Med. Chem., **35,** 3353-3358 (1992). *Ref.,* C.A., **117,** 150960m (1992).

101. ZURBONSEN, K., MICHEL, A., VITTET, D., BONNET, P.A., CHEVILLARD, C., *Antiproliferative Effects of Imidazo[1,2-a]pyrazine Derivatives on The Dami Cell Line*, Biochem. Pharmacol., **54,** 365-371 (1997).

102. ZURBONSEN, K., MICHEL, A., BONNET, P.A., GANNOUN-ZAKI, L., MATHIEU, M.N., CHEVILLARD, C., *Apoptotic Effects of Imidazo[1,2-a]pyrazine Derivatives in The Human Dami Cell Line*, Eur. J. Pharmacol., **320,** 215-221 (1997).

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

103. ZURBONSEN, K., MICHEL, A., BONNET, P.A., MATHIEU, M.N., CHEVILLARD, C., *Antiproliferative, Differentiating and Apoptotic Effects Elicited by Imidazo[1,2-a]pyrazine Derivatives*, Gen. Pharmac., **32,** 135-141 (1999).

104. MICHEL, A., LAURENT, F., BOMPART, J., HADJ-KADDOUR, K., CHAPAT, J.P., BOUCARD BONNET, P.A., *Cardiovascular Effects of SCA40, A Novel Potassium Channel Opener, in Rats*, Br. J. Pharmacol., **110,** 1031-1036 (1993).

105. NALINE, E., CUI, Y.Y., MICHEL, A., BONNET, P.A., BAKDACH, H., ADVENIER, C., *Effects of SCA40 on Human Bronchi and on Guinea Pig Main Bronchi In vitro. Comparison with Cromakalim,* Fundam, Clin. Pharmacol., **10,** 368-378 (1996).

106. LAURENT, F., MICHEL, A., BONNET, P.A., CHAPAT, J.P., BOUCARD, M., *Evaluation of The Relaxant Effects of SCA40, A Novel Charybdotoxin-Sensitive Potassium Channel Opener, in Guinea-Pig Isolated Trachealis*, Br. J. Pharmacol., **108,** 622-626 (1993).

107. MULER-SCHWEINITZER, E., FOZARD, J.R., *SCA 40: Studies of The Relaxant Effects on Cryopreserved Human Airway and Vascular Amooth Muscle*, Br. J. Pharmacol., **120,** 1241-1248 (1997).

108. POCOCK, T.M., LAURENT, F., ISAAC, L.M., CHIU, P., ELLIOTT, K.R.F., FOSTER, R.W., MIHEL, A., BONNET, P.A., SMALL, R.C., *Effects of SCA40 on Bovine Trachealis Muscle and on Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases*, Eur. J. Pharmacol., **334,** 75-85 (1997).

109. CORTIJO, J., VILLAGRASA, V., NAVARRETE, C., SANZ, C., BERTO, L., MICHEL, A., BONNET, P.A., MORCILLO, E.J., *Effects of*

SCA40 on Human Isolated Bronchus and Human Polymorphonuclear Leukocytes: Comparison with Rolipram, SKF94120 and Levcromakalim, Br. J. Pharmacol., **119,** 99-106 (1996).

110. BARLIN, G.B., BROWN, D.J., KADUNC, Z., PETRIC, A., STANOVNIK, B., TISLER, M., *Imidazo[1,2-a]pyridazines and An Imidazo[1,2-a]pyrazine from Pyridazin- and Pyrazin-Amines*, Aust. J. Chem., **36,** 1215-1220 (1983).

111. BARLIN, G.B., DAVIES, L.P., IRELAND, S.J., NGU, M.M.L., ZHANG, J., *Imidazo[1,2-b]pyridazines. XII* Syntheses and Central Nervous System Activities of Some Substituted Imidazo[1,2-b]pyridazines and Related Imidazo[1,2-a]pyridines, Imidazo[1,2-a]pyrimidines and Imidazo[1,2-a]pyrazines*, Aust. J. Chem., **45,** 877-888 (1992).

112. BAKTHAVATACHALAM, R., WILDE, R.G., GILLIGAN, P.J., *Preparation of Imidazo[1,2-a]pyrazines for The Treatment of Neurological Disorders*, **WO 02 06,286,** *Ref.*, C.A., **136,** 134786w (2002).

113. GOODACRE, S.C., HALLET, D.J., STREET, L.J., *Preparation of Imidazopyrazines As $GABA_A$ Receptor Ligands*, **WO 02 10,170,** *Ref.*, C.A., **136,** 151184r (2002).

114. ALMANSA, C., DE ARRIBA, A.F., CAVALCANTI, F.L., GOMEZ, L.A., MIRALLES, A., MERLOS, M., GARCIA-RAFANELL, J., FORN, J., *Synthesis and SAR of A New Series of COX-2-Selective Inhibitors: Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines*, J. Med. Chem., **44,** 350-361 (2001).

115. ABIGNENTE, E., ARENA, F., DE CAPRARIIS, P., PATSCOT, R., *Research on Heterocyclic Compounds. XVI. 2-Methylimidazo[1,2-a]pyrazine-3-carboxylic Acids*, Eur. J. Med. Chem., **20,** 79-85 (1985).

116. ABIGNENTE, E., DE CAPRARIIS, P., RIMOLI, M.G., *Research on Heterocyclic Compounds, XXIX. Synthesis and Antiinflamatory Activity of Imidazo[1,2-a]pyrazine Derivatives*, Farmaco, Ed. Sci., **45,** 919-930 (1992).

117. ABIGNENTE, E., ARENA, F., DE CAPRARIIS, P., NUZZETTI, R., MARMO, E., LAMPA, E., ROSATTI, F., OTTAVO, R., *Research on Heterocyclic Compounds. X. Imidazo[1,2-a]pyrazine Derivatives*, Farmaco, Ed. Sci., **36,** 61-80 (1981). *Ref.*, C.A., **94,** 156866p (1981).

118. ABIGNENTE, E., DE CAPRARIIS, P., RIMOLI, M.G., AVALLONE, L., GOMEZ-PALOMA, L., ROSSI, F., AMICO M.D., CALDERARO, V., PARRILLO, C., *Research on Heterocyclic Compounds. XXXI. Synthesis and Antiinflammatory Activity of 2-Arylimidazo[1,2-a]pyrazine-3-carboxylic Acids*, Eur. J. Med. Chem., **28,** 337-346 (1993).

119. RIMOLI, M.G., AVALLONE, L., DE CAPRARIIS, P., LURASCHI, E., ABIGNENTE, E., FILIPPELLI, W., BERRINO, L., ROSSI, F., *Research on Heterocyclic Compounds. XXXVII. Synthesis and Antiinflammatory Activity of Methyl-Substituted Imidazo[1,2-a]pyrazine Derivatives*, Eur. J. Med. Chem., **32,** 195-203 (1997).

120. KAMINSKI, J.J., HILBERT, J.M., PRAMANIK, B.N. SOLOMON, D.M., CONN, D.J., RIZVI, R.K., ELLIOTT, A.J., GUZIK, H., LOVEY, R.G., DOMALSKI, M.S., WONG, S.C., PUCHALSKI, C., GOLD, E.H., LONG, J.F., CHIU, P.J.S., MCPHAİL, A.T., *Antiulcer Agents. 2. Gastric Antisecretory, Cytoprotective, and Metabolic Properties of Substituted Imidazo[1,2-a]pyridines and Analogues*, J. Med. Chem., **30,** 2031-2046 (1987).

121. KAMINSKI, J.J., PUCHALSKI, C., SOLOMON, D.M., RIZVI, R.K., CONN, D.J., ELLIOTT, A.J., LOVEY, R.G., GUZIK, H., CHIU, P.J.S., LONG, J.F., MCPHAIL, A.T., *Antiulcer Agents. 4. Conformational Considerations and The Antiulcer Activity of Substituted Imidazo[1,2-a]pyridines and Related Analogues*, J. Med. Chem., **32,** 1686-1700 (1989).

122. JOERG, S.B., GERHARD, G., HARTMANN, S., KURT, K., GEORG, R., RICHARD, R., CHRISTIAN, S., WOLFGANG, S., *Substituted Imidazo[1,2-a]pyridines and-Pyrazines Useful As Ulcer Inhibitors, Drugs Containing Them, and Processes for Their Preparation*, **EP 290,003,** *Ref.*, C.A., **110,** 154298e (1989).

123. BRISTOL, J.A., PUCHALSKI, C., LOVEY, R.G., *Imidazo[1,2-a]pyridines and Pyrazines and Pharmaceutical Compositions Containing Them*, **EP 68.378,** *Ref.*, C.A., **99,** 38461h (1983).

124. SABLAYROLLES, C., BONNET, P.A., CROS, G., CHAPAT, J.P., BOUCARD, M., *8-Alkylaminoimidazo[1,2-a]pyrazine Derivatives, Their Preparation, and Their Application in Therapy*, **WO 88 04,298,** *Ref.*, C.A., **109,** 231072k (1988).

125. GIARDINA, G., GRUGNI, M., COLLE, R., *Azacyclic Derivatives (Fused Pyrazines) and Their Use As Kappa Receptor Agonists*, **WO 95 21,843,** *Ref.*, C.A., **124,** 29785z (1996).

126. MIYAKE, A., YOSHIMURA, Y., *Preparation of Antibacterial 7-(5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate Derivatives*, **JP 01 47,785 [89 47,785],** *Ref.*, C.A., **111,** 78030q (1989).

127. MIYAKE, A., YOSHIMURA, Y., *Preparation of (Tetrahydroimidazopyrazinyl)dihydroquinolines As Antibacterial Agents*, **JP 01,203,383 [89,203,383]**, *Ref.*, C.A., **112,** 158272f (1990).

128. GEDYE, R., SMITH, F., WESTAWAY, K., ALI, H., BALDISERA, L., LABERGE, L., ROUSELL, J., *The Use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis*, Tetrahedron Lett., **27,** 279-282 (1986).

129. GIGUERE, R.J., BRAY, T.L., DUNCAN, S.M., MAJETICH, G., *Application of Commercial Microwave Ovens to Organic Synthesis*, Tetrahedron Lett., **27,** 4645-4948 (1986).

130. GEDYE, R.N., SMITH, F.E., WESTAWAY, K.C., *The Rapid Synthesis of Organic Compounds in Microwave Ovens*, Can. J. Chem., **66,** 17-26 (1988).

131. MICHAEL, D., MINGOS, P., BAGHURST, D.R., *Applications of Microwave Dielectric Heating Effects to Synthetic Problems in Chemistry*, Chem. Soc. Rew., **20,** 1-47 (1991).

132. BOSE, A.K., MANHAS, M.S., GHOSH, M., SHAH, M., RAJU, V.S., BARI, S.S., NEWAZ, S.N., BANIK, B.K., CHAUDHARY, A.G., BARAKAT, K.J., *Microwave-Induced Organic Reaction Enhancement Chemistry. 2. Simplified Techniques*, J. Org. Chem., **56,** 6968-6970 (1991).

133. DESHAYES, S., LIAGRE, M., LOUPY, A., LUCHE, J.L., PETIT, A., *Microwave Activation in Phase Transfer Catalysis*, Tetrahedron, **55,** 10851-10870 (1999).

134. VARMA, R.S., *Solvent-Free Organic Syntheses Using Supported Reagents and Microwave Irradiation*, Green Chem., 43-55 (1999).

135. BLACKWELL, H.E., *Out of The Oil Bath and into The Oven-Microwave-Assisted Combinatorial Chemistry Heats up*, Org. Biomol. Chem., **1,** 1251-1255 (2003).

136. CHEN, M., YUAN, G., YANG, S., *A New and Facile Method for Synthesis of Aza-Wittig Reagents under Microwave Irradiation*, Synth. Commun., **30,** 1287-1294 (2000).

137. ALAJARIN, R., JORDAN, P., VAQUERO, J.J., ALVAREZ-BUILLA, J., *Synthesis of Unsymmetrically Substituted 1,4-Dihydropyridines and Analogous Calcium Antagonists by Microwave Heating*, Synthesis, 389-391 (1995).

138. EYNDE, J.J.V., LABUCHE, N., HAVERBEKE, Y.V., *Microwave-Mediated Domino Reactions in Dry Medium. Preparation of Dihydropyridinones and Pyridinones Structurally Related to Hantzsch Esters*, Synth. Commun., **27,** 3683-3690 (1997).

139. MOJTAHEDI, M.M., SAIDI, M.R., SHIRZI, J.S., BOLOURTCHIAN, M., *Microwave Promoted Efficient Synthesis of Substituted Uracils and Thiouracils under Solvent-Free Conditions*, Synth, Commun., **32,** 851-855 (2002).

140. SOTELO, E., MOCELO, R., SUAREZ, M., LOUPY, A., DE LA HABANA, C., *Synthesis of Polyfunctional Pyridazine Derivatives Using a Solvent-Free Microwave Assisted Method*, Synth. Commun., **27,** 2419-2423 (1997).

141. TU, S., WEI, Q., MA, H., SHI, D., GAO, Y., CUI, G., *The Synthesis of Novel Substituted 2,5-Dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinolines without Solvent under Microwave Irradiation*, Synth. Commun., **31,** 2657-2661 (2001).

142. PAUL, S., GUPTA, M., GUPTA, R., *Microwave-Induced Solvent-Free Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles Using p-TsOH*, Synth. Commun., **32,** 3541-3547 (2002).

143. DA CAMARA E SILVA, E.S., FIGUEROA-VILLAR, J.D., DE AGUIAR, A.P., *Preparation of 1-Indanones with Conventional Heating Versus Microwaves*, Synth. Commun., **32,** 3193-3198 (2002).

144. ZHOU, J.F., TU, S.J., ZHU, H.Q., ZHI, S.J., *A Facile One Pot Synthesis of Pyrano[2,3-c]pyrazole Derivatives under Microwave Irradiation*, Synth. Commun., **32,** 3363-3366 (2002).

145. KIDWAI, M., VENKATARAMANAN, R., DAVE, B., *Potassium Carbonate, A Support for The Green Synthesis of Azoles and Diazines*, J. Heterocyclic Chem., **39,** 1045-1047 (2002).

146. KISHAN, M.R., SRINIVAS, N., KULKARNI, S.J., RAGHAVAN, K.V., *Fischer Cyclization Over Molecular Sieves in Presence of Microwave İrradiation*, Indian J. Chem. Sec. B., **41,** 1075-1077 (2002).

147. FRANCO, L.H., PALERMO, J.A., *Synthesis of 2-(Pyrimidin-4yl)indoles*, Chem. Pharm. Bull., **51,** 975-977 (2003).

148. CAWPER, R.N., DAVIDSON, L.H., *α-Bromoacetophenone,* Org. Syn. Coll. Vol., **2,** 480 (1943).

149. SHEVCHUK, M.I., DOMBROVSKII, A.V., *Preparation of α-Monobromomethyl Aryl Ketones by Bromination of Methyl Aryl Ketones in Dioxane,* Zhur. Obshchei-Khim., **33,** 1135-1136 (1963).

150. MAKSIMOV, M.I., PRYAKHINA, Z.A., *Analogs of Steroid Hormones. I. Preparation of 3-(4-Oxocyclohexyl)-2-methylcyclopentanol,* Zhur. Obshchei-Khim., **28,** 246-253 (1958). C.A. 52, 12816.

151. KROHNKE, F., *Theory and Practice of The Halogenation of Active Methyl and Methylene Groups,* Chem. Ber., **69B,** 921-935 (1936).

152. BASTIAANSEN, L.A.M., GODEFROI, E.F., *2-Aroylimidazoles; A Simple One-Step Synthesis,* Synthesis, 675 (1978).

153. BOYD, M.R., *Status of The NCI Preclinical Antitumor Drug Discovery Screen, Principles and Practice of Oncology*, **3,** 2 (1989).

154. GRIMMETT, M.R., *Advances in Imidazole Chemistry*, Adv. Heterocyclic Chem., **12,** 103-183 (1970).

155. DEMIRAYAK, Ş., GÜVEN, K., *Synthesis of Some Pyrido- and Pyrazino-benzimidazole Derivatives and Their Antifungal Activity*, Phamazie **50,** 527-529 (1995).

156. PERCHARD, C., NOVAN, A., *Far-Infrared Spectra and Hydrogen-Bond Frequencies of Imidazole*, J. Chem. Phys., **48,** 3079-3084 (1968).

157. SILVERSTEIN, R.M., BASSLER, G.C., MORRILL, T.C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, (1991).

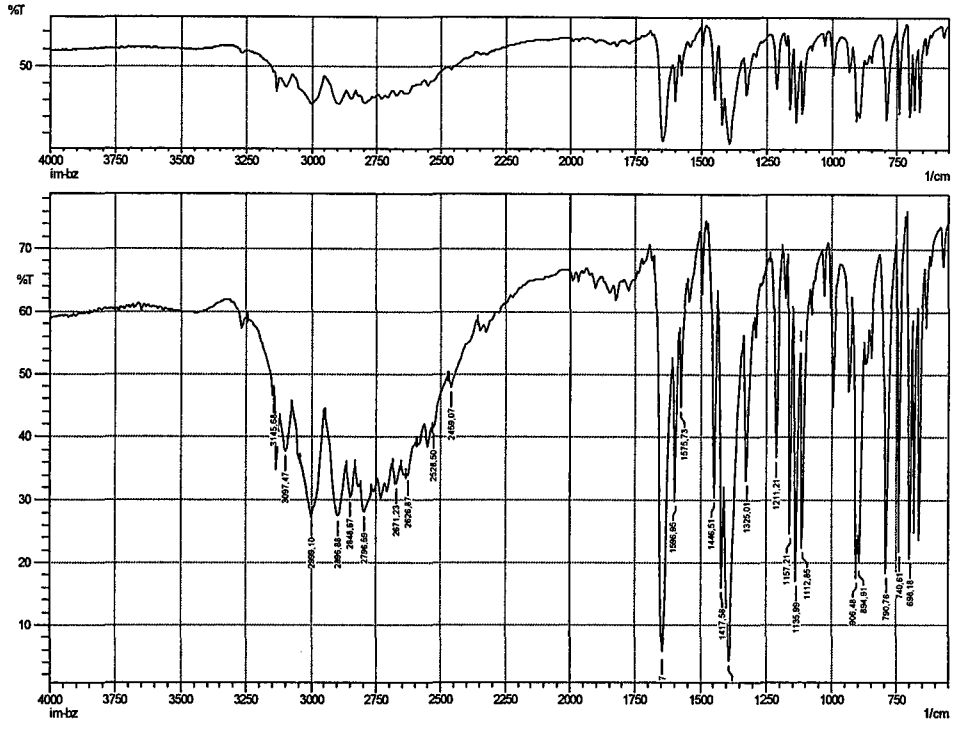
158. ERGENÇ, N., GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö., *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 4.Baskı, İstanbul, (1989).

159. BALCI, M., *Nucleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*, Metu Press, Ankara, (2000).

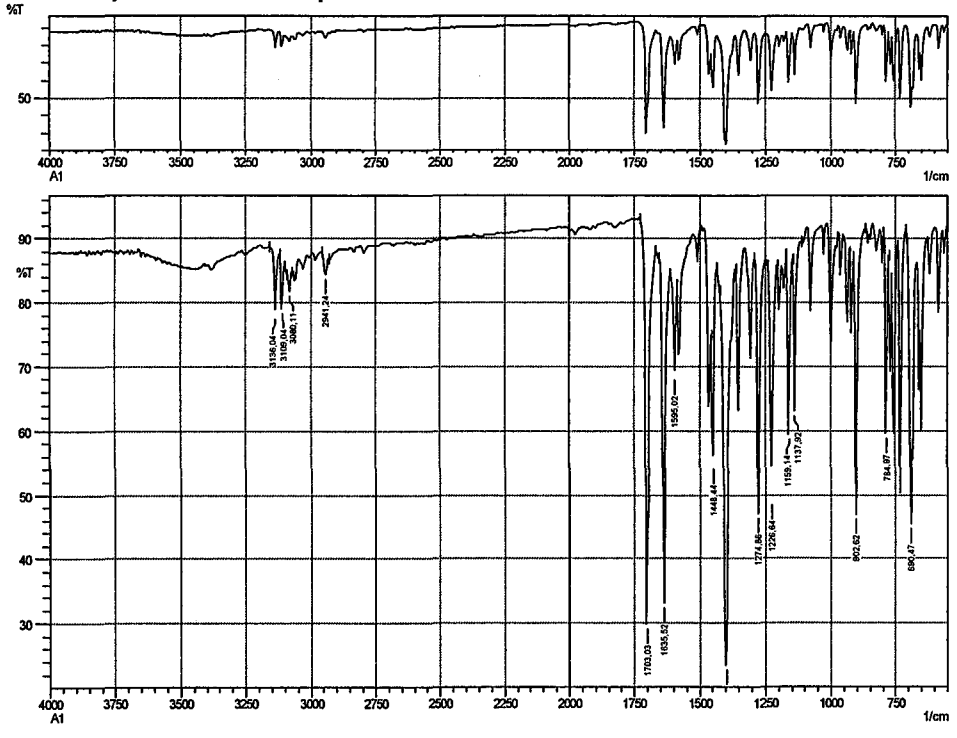
EKLER

Ek.1 IR Spektrumları

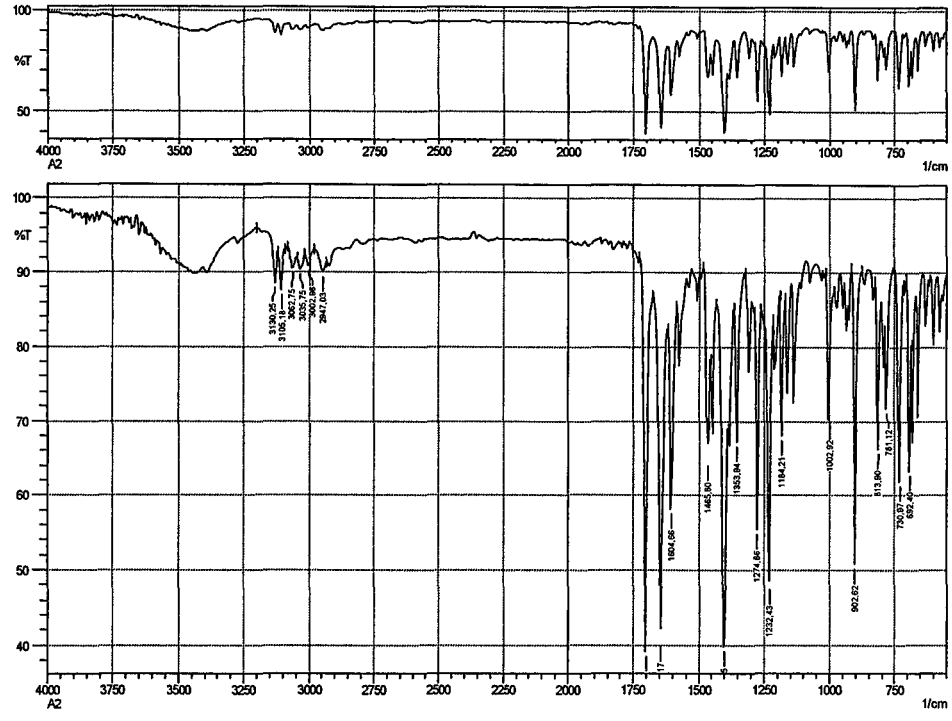
Ek.1.1 2-Benzoilimidazol'e ait IR Spektrumu



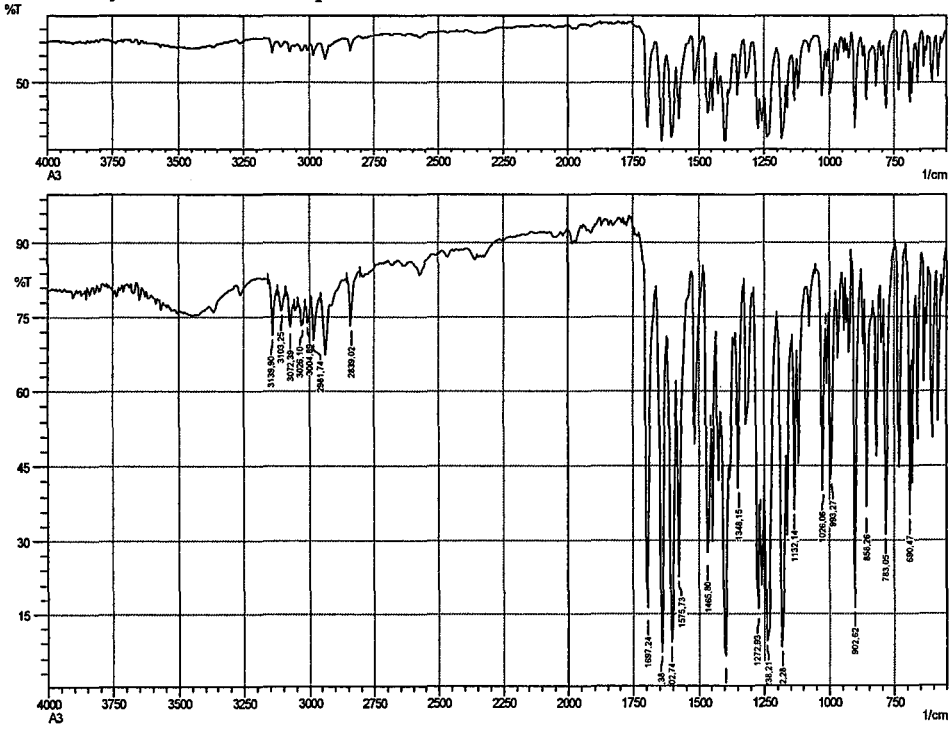
Ek.1.2 Bileşik A1'e ait IR Spektrumu



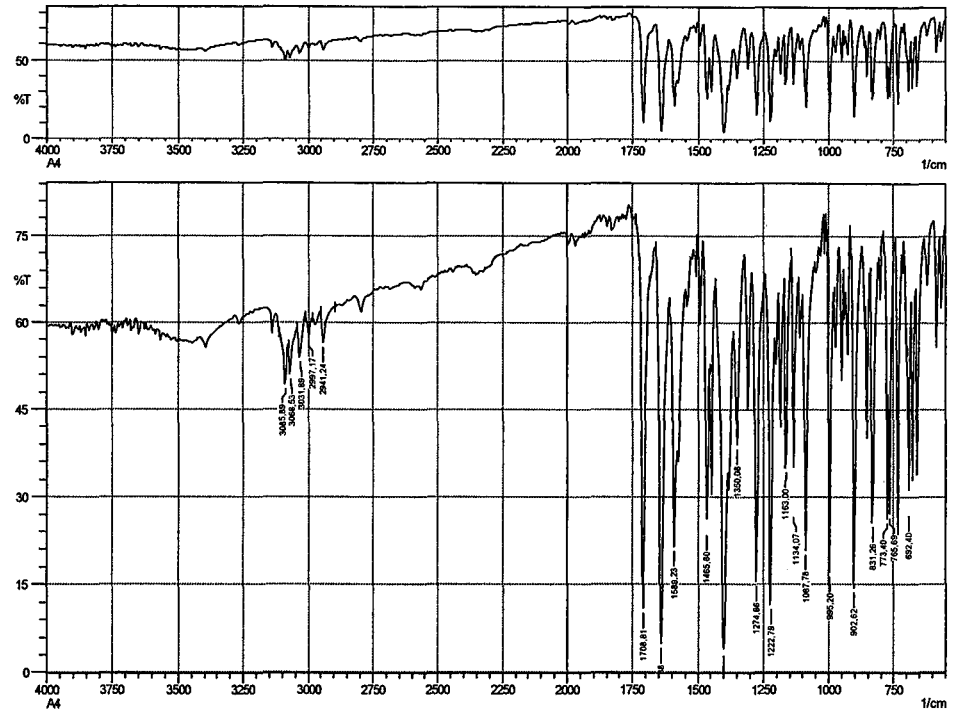
Ek.1.3 Bileşik A2'ye ait IR Spektrumu



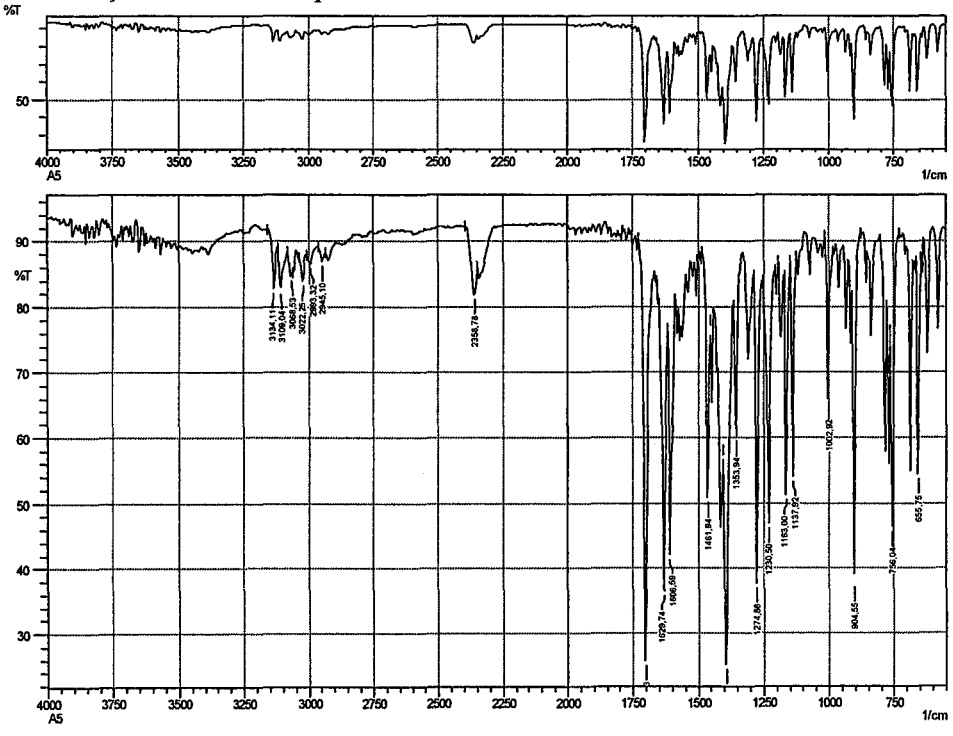
Ek.1.4 Bileşik A3'e ait IR Spektrumu



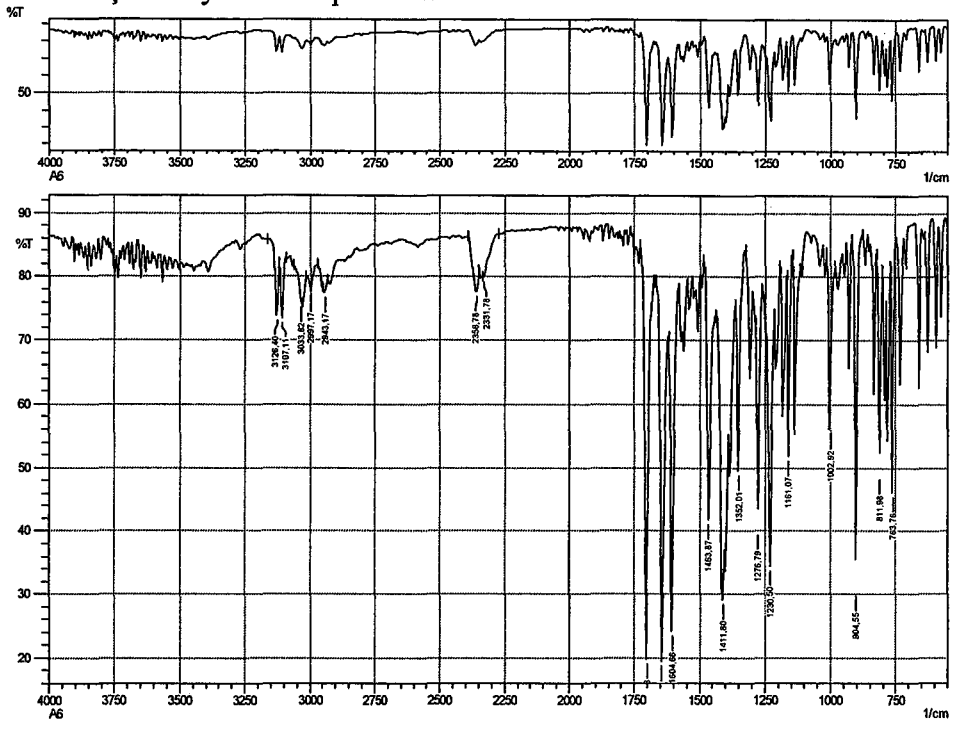
Ek.1.5 Bileşik A4'e ait IR Spektrumu



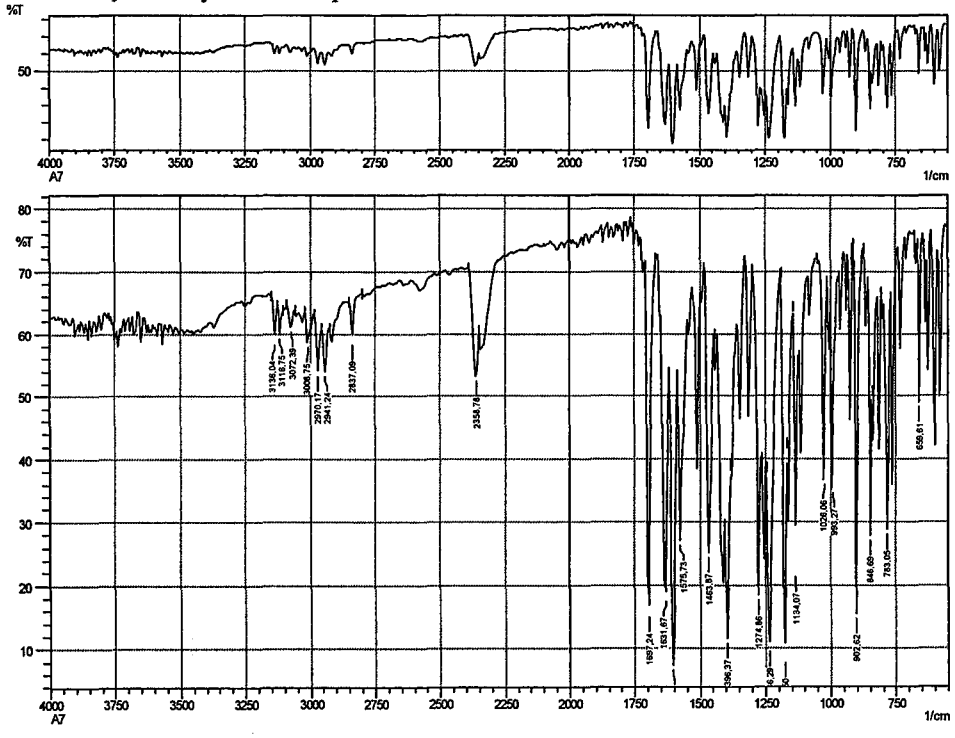
Ek.1.6 Bileşik A5'e ait IR Spektrumu



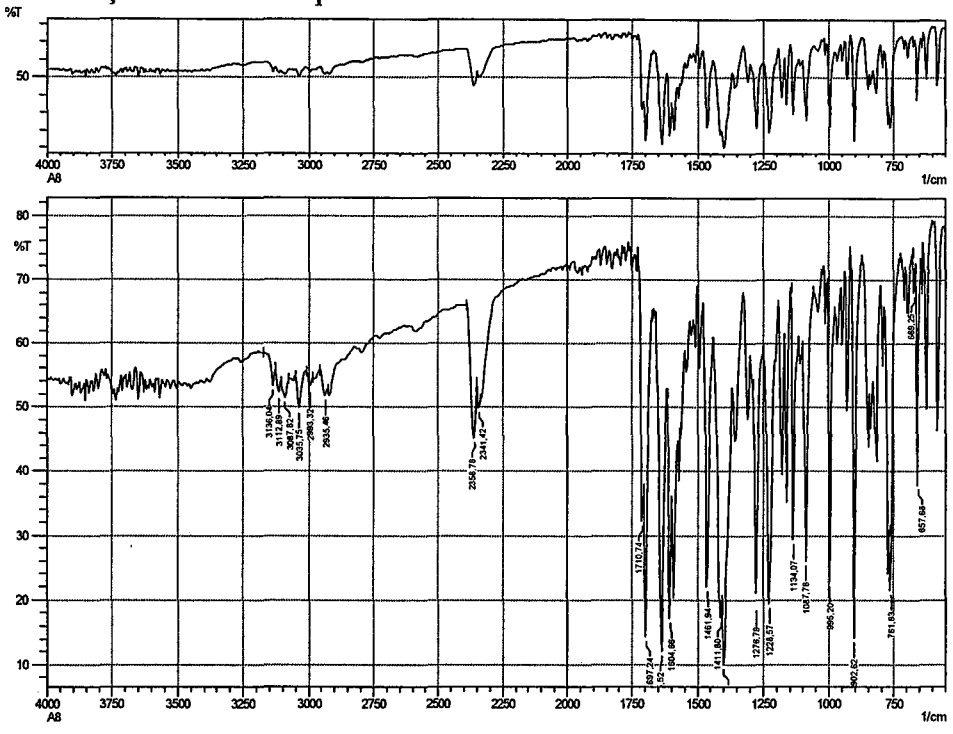
Ek.1.7 Bileşik A6'ya ait IR Spektrumu



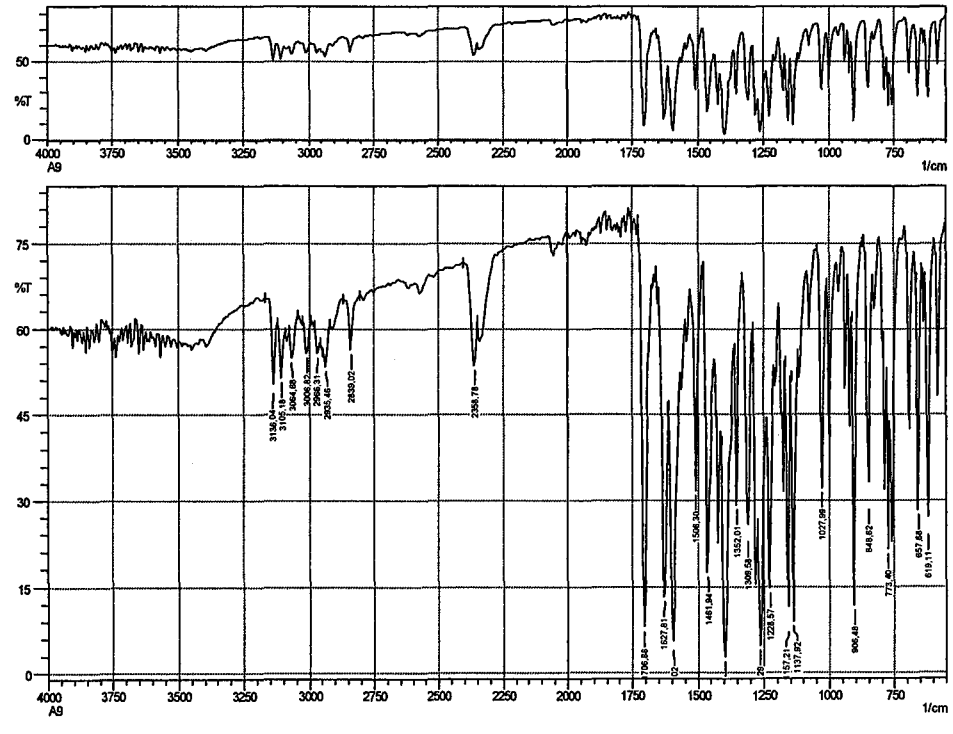
Ek.1.8 Bileşik A7'ye ait IR Spektrumu



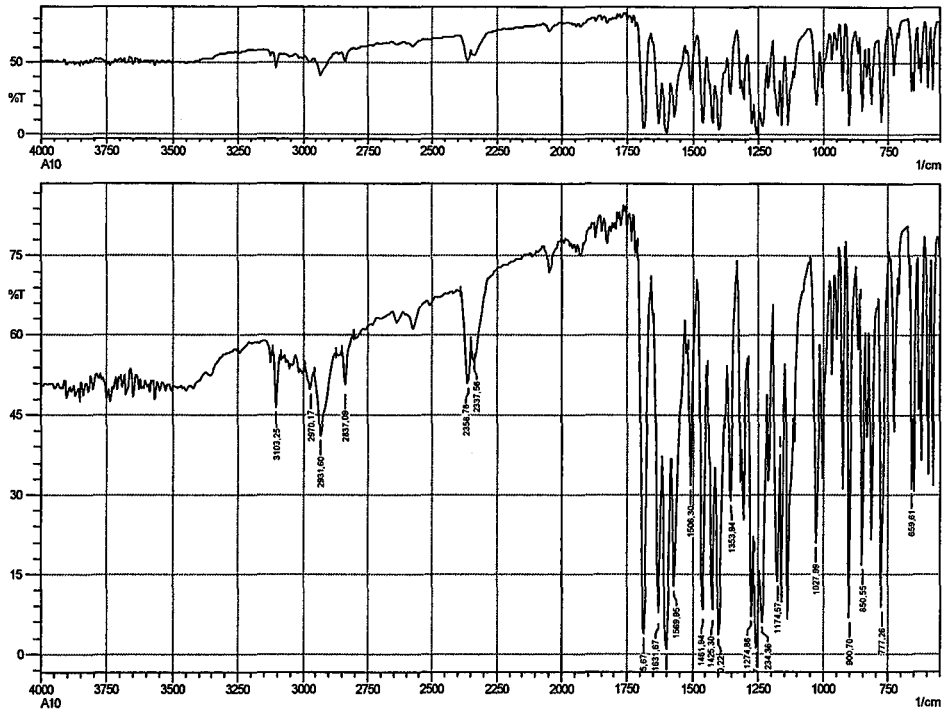
Ek.1.9 Bileşik A8'e ait IR Spektrumu



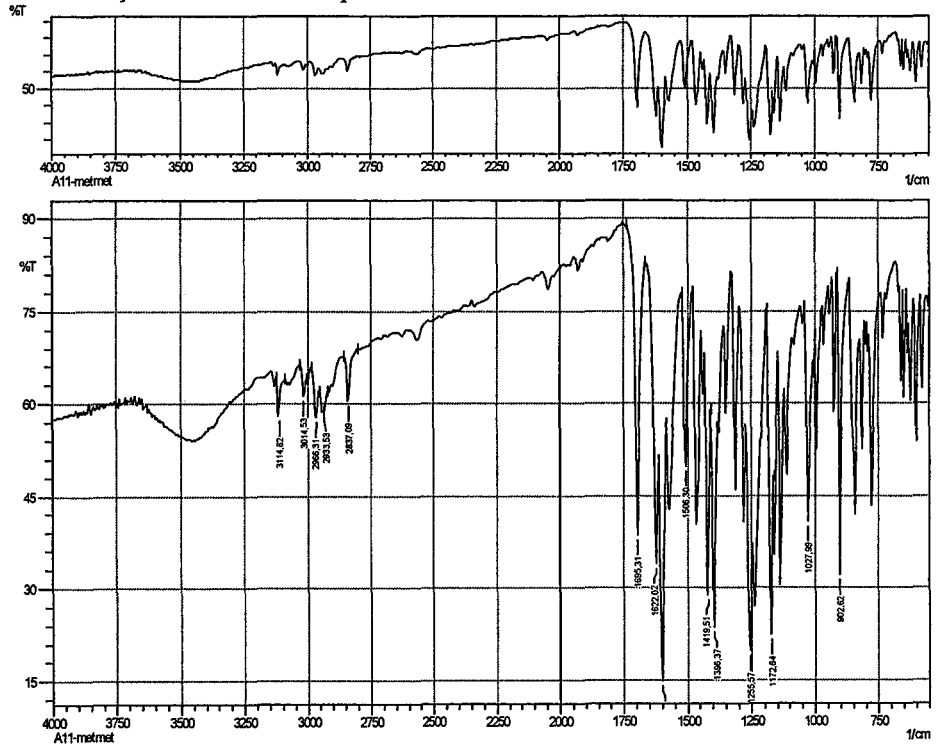
Ek.1.10 Bileşik A9'a ait IR Spektrumu



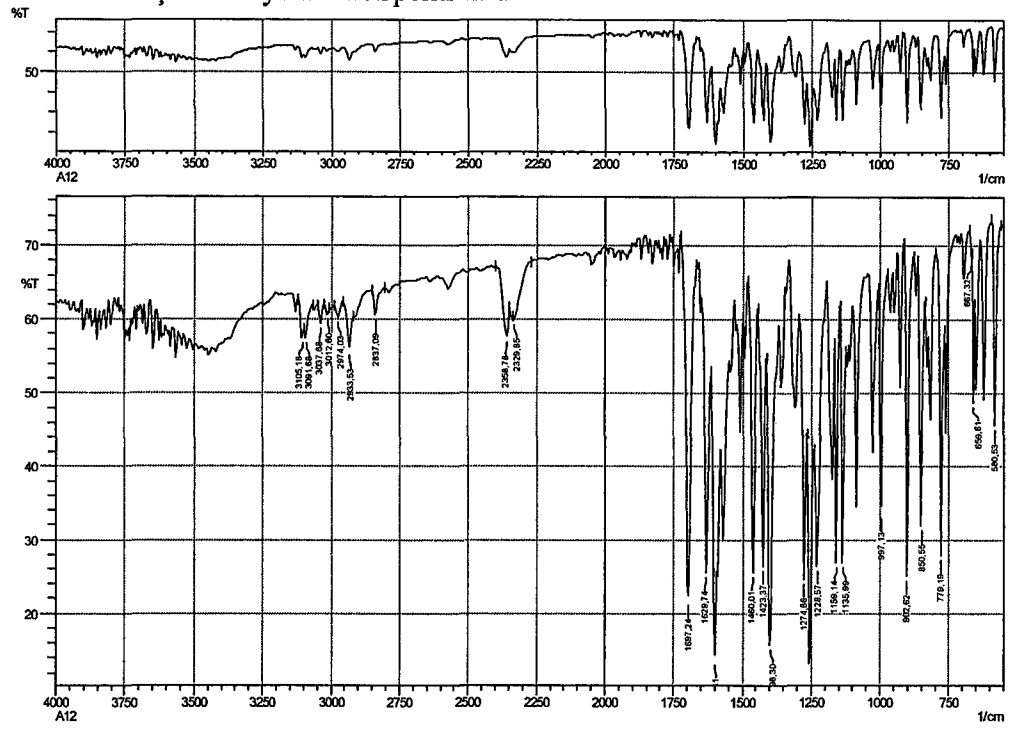
Ek.1.11 Bileşik A10'a ait IR Spektrumu



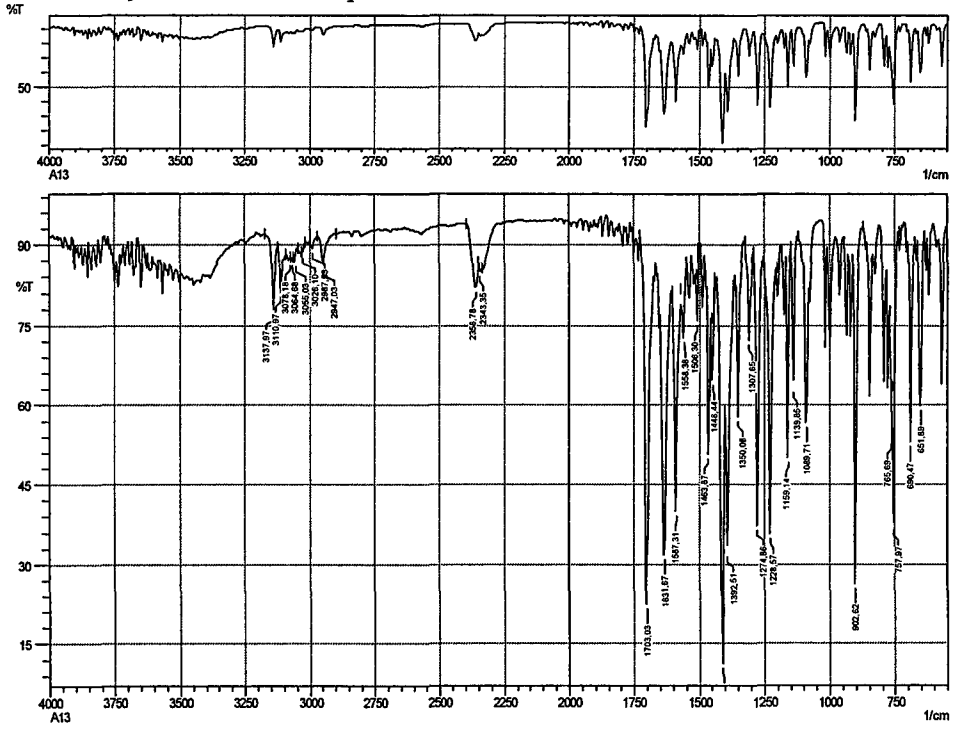
Ek.1.12 Bileşik A11'e ait IR Spektrumu



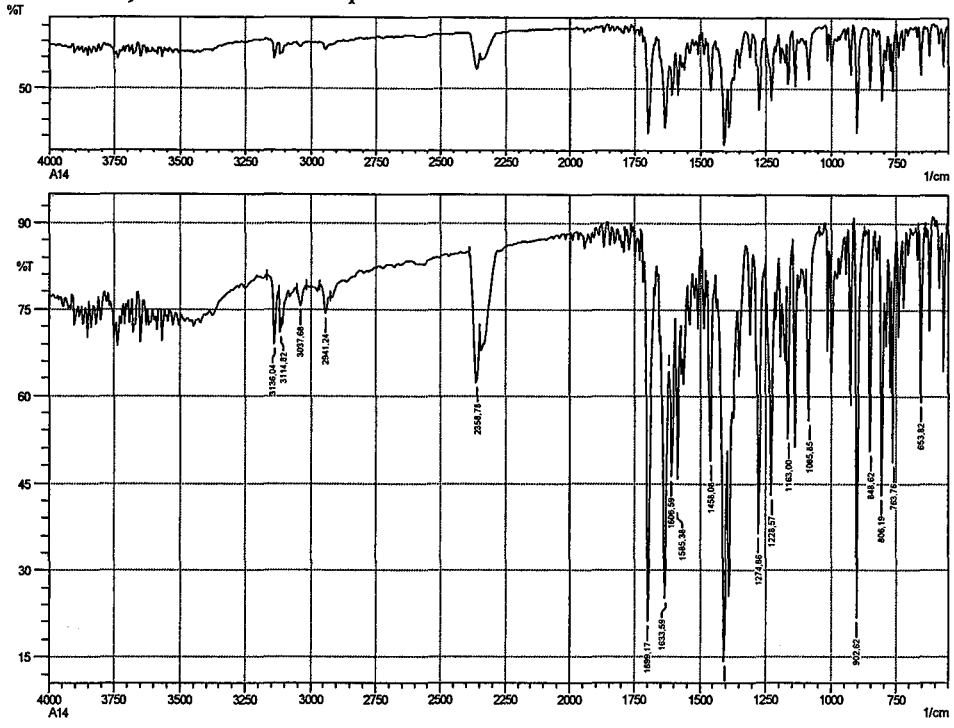
Ek.1.13 Bileşik A12'ye ait IR Spektrumu



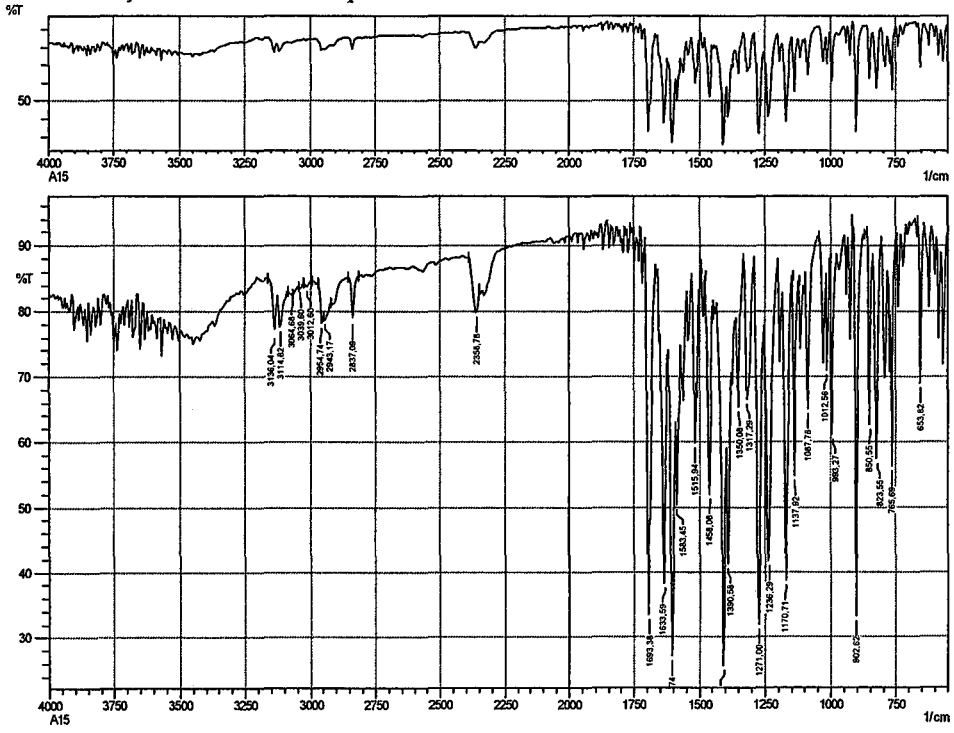
Ek.1.14 Bileşik A13'e ait IR Spektrumu



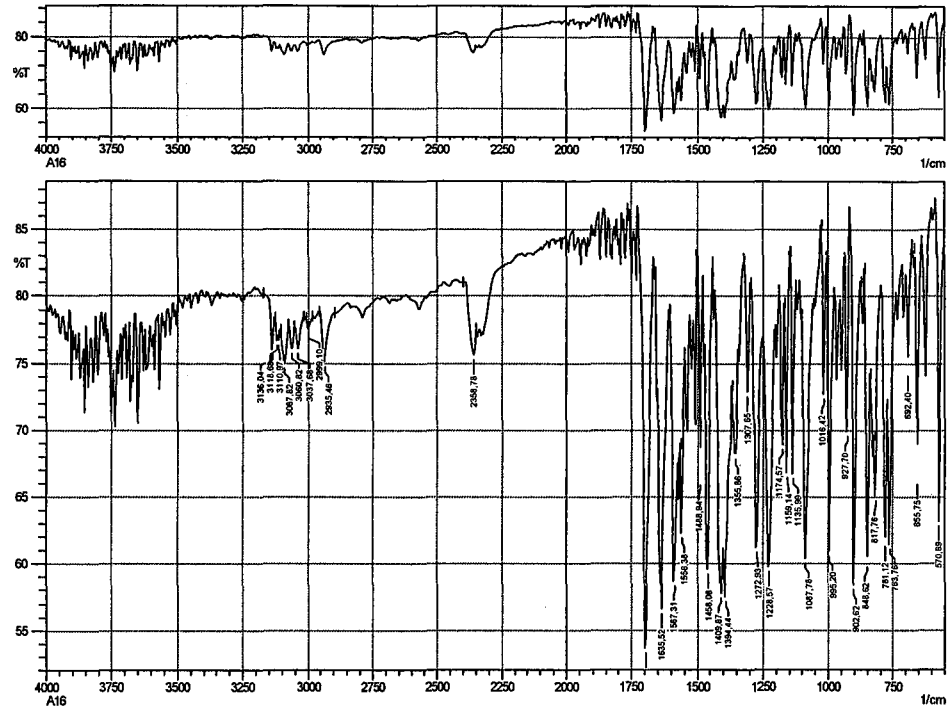
Ek.1.15 Bileşik A14'e ait IR Spektrumu



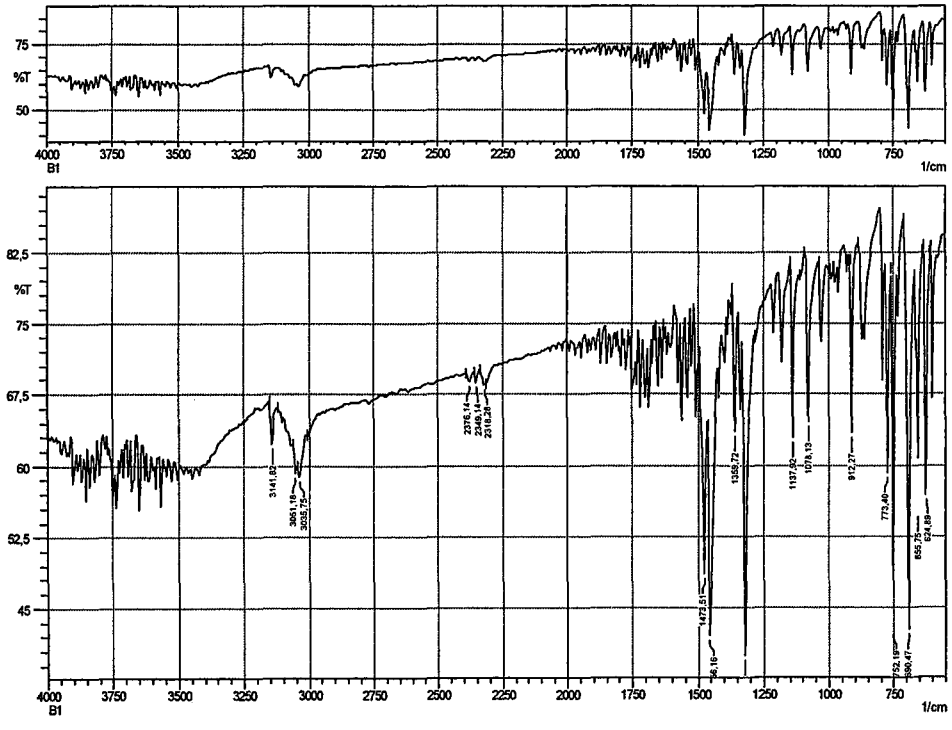
Ek.1.16 Bileşik A15'e ait IR Spektrumu



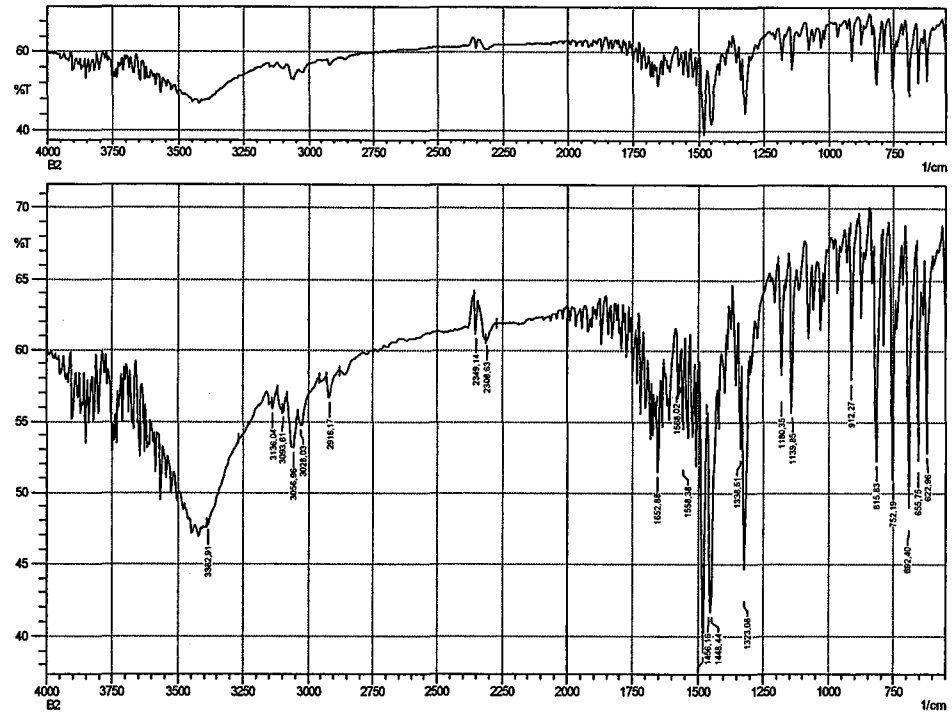
Ek.1.17 Bileşik A16'ya ait IR Spektrumu



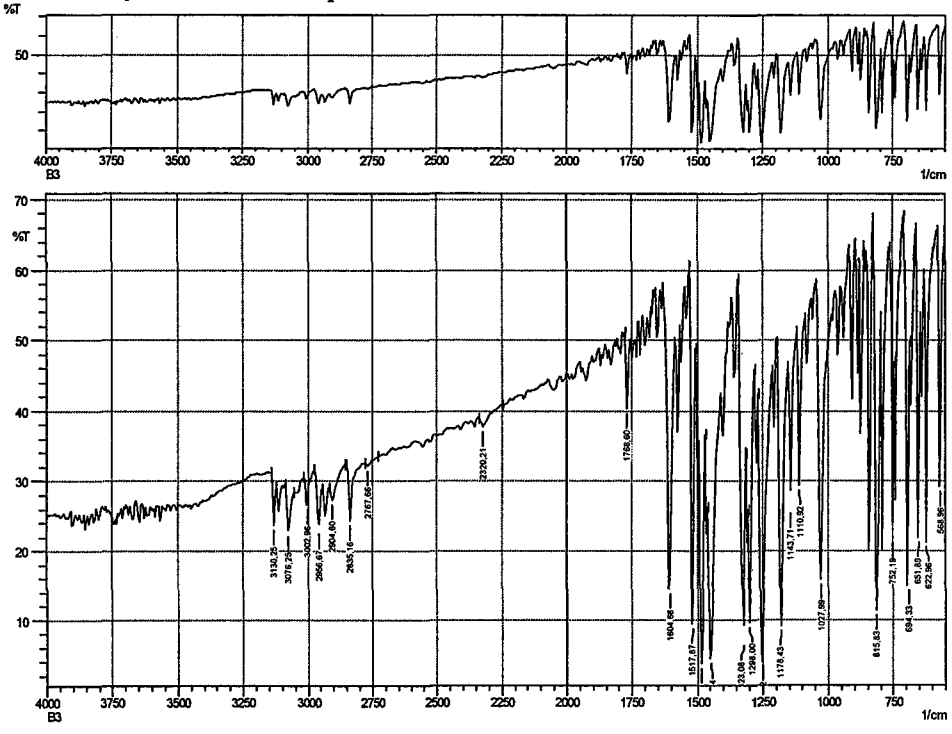
Ek.1.18 Bileşik B1'e ait IR Spektrumu



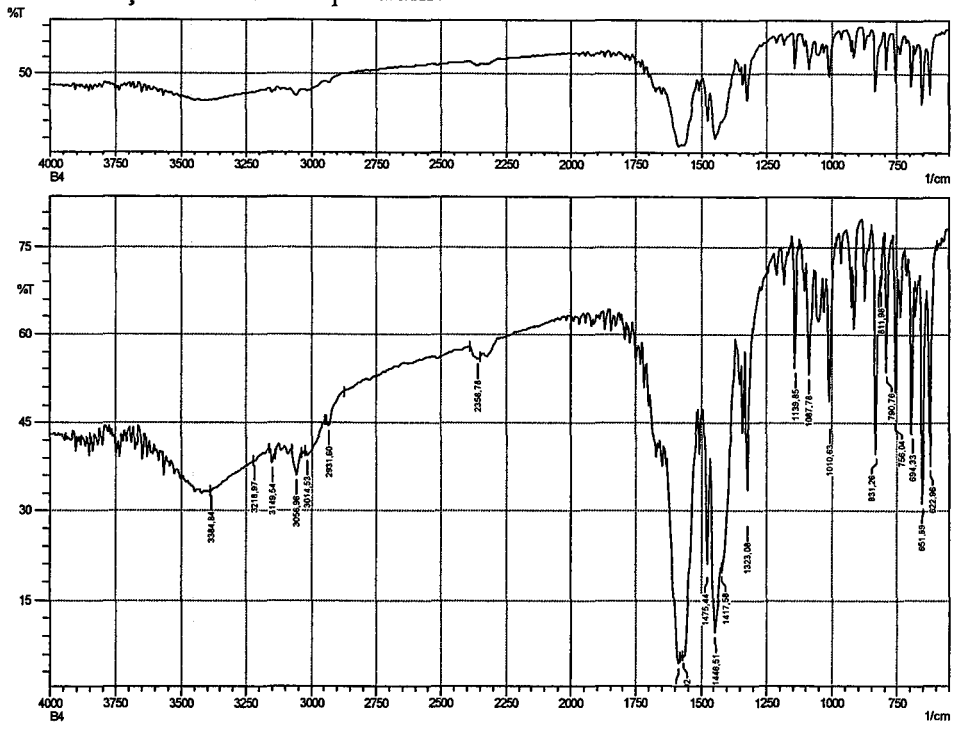
Ek.1.19 Bileşik B2'ye ait IR Spektrumu



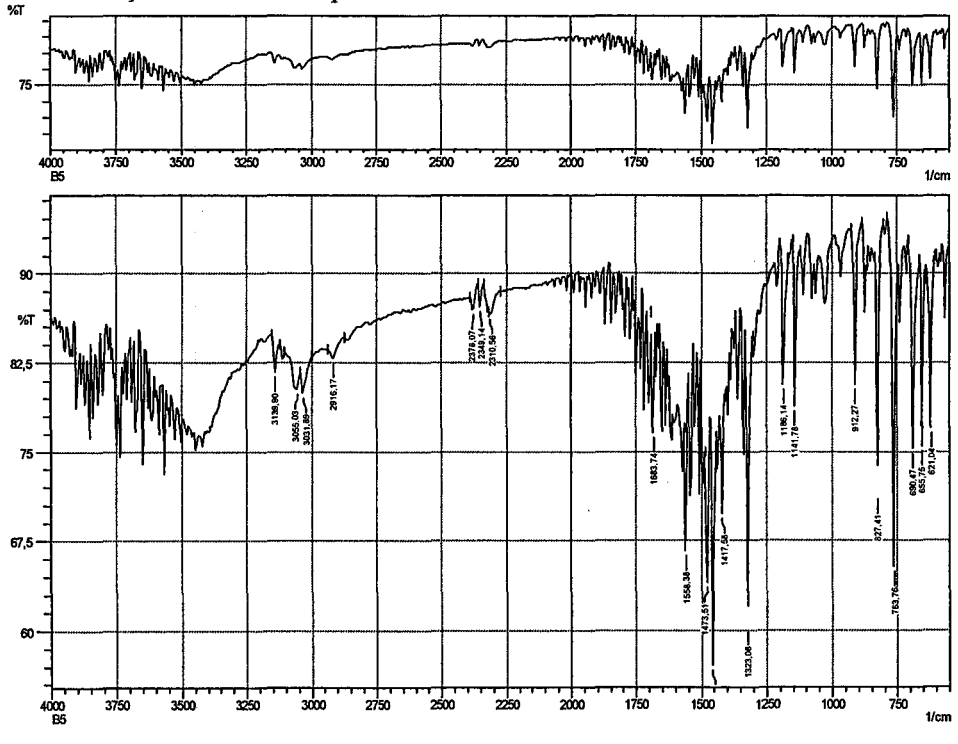
Ek.1.20 Bileşik B3'e ait IR Spektrumu



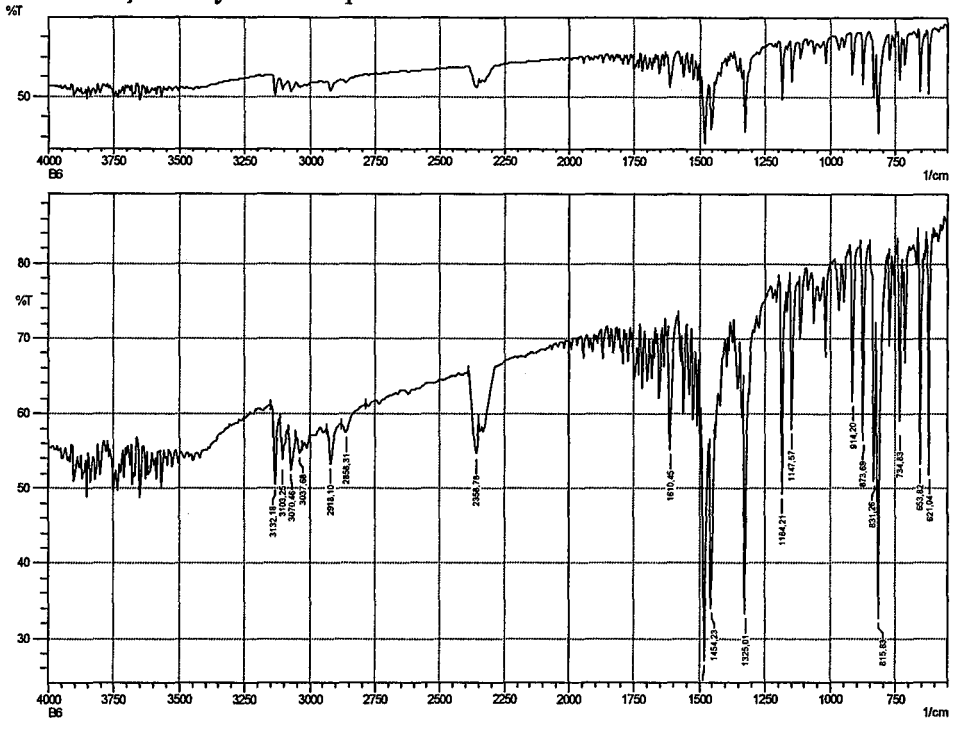
Ek.1.21 Bileşik B4'e ait IR Spektrumu



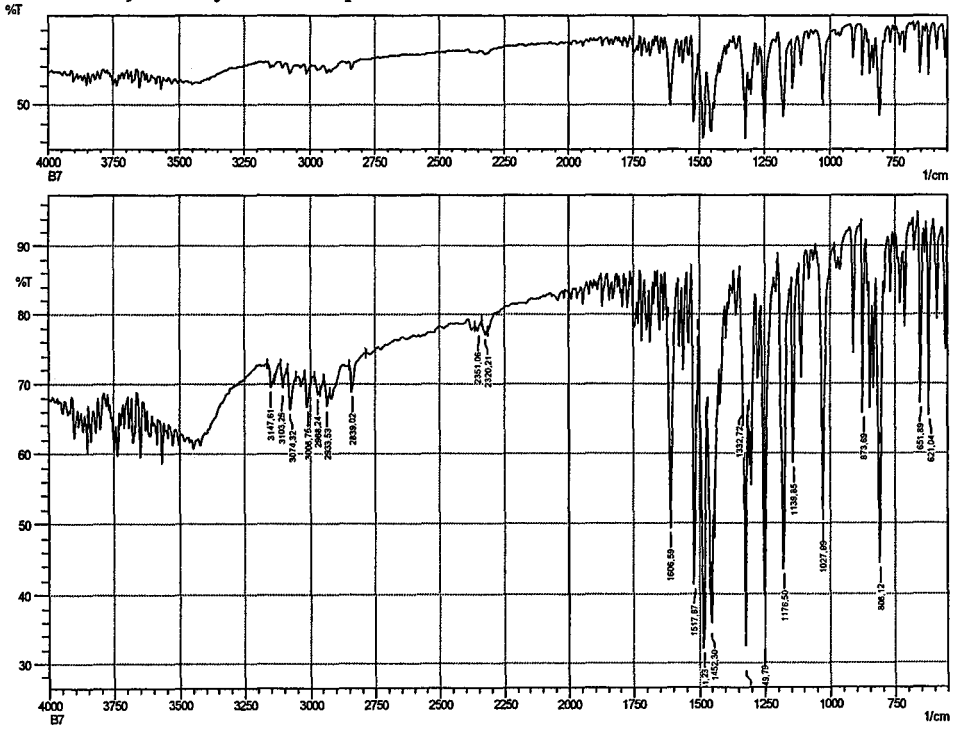
Ek.1.22 Bileşik B5'e ait IR Spektrumu



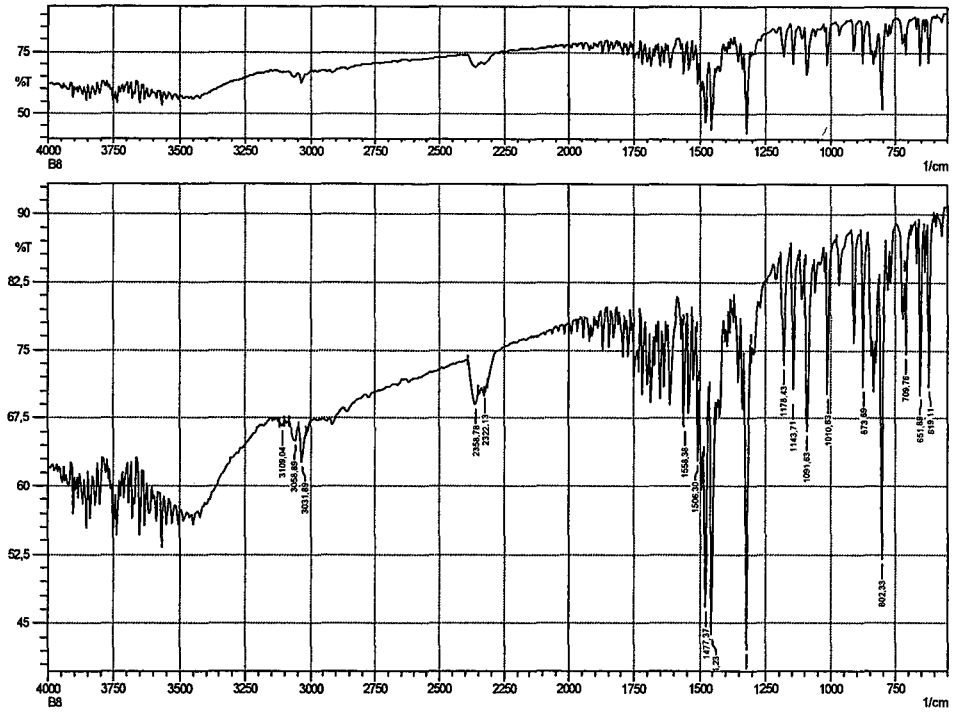
Ek.1.23 Bileşik B6'ya ait IR Spektrumu



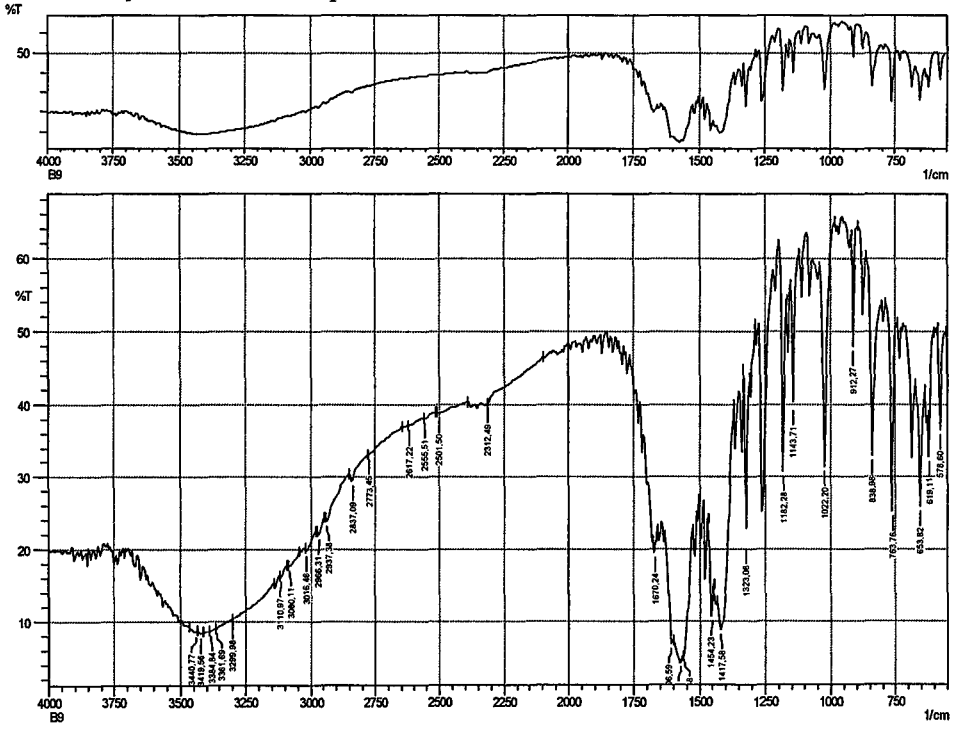
Ek.1.24 Bileşik B7'ye ait IR Spektrumu



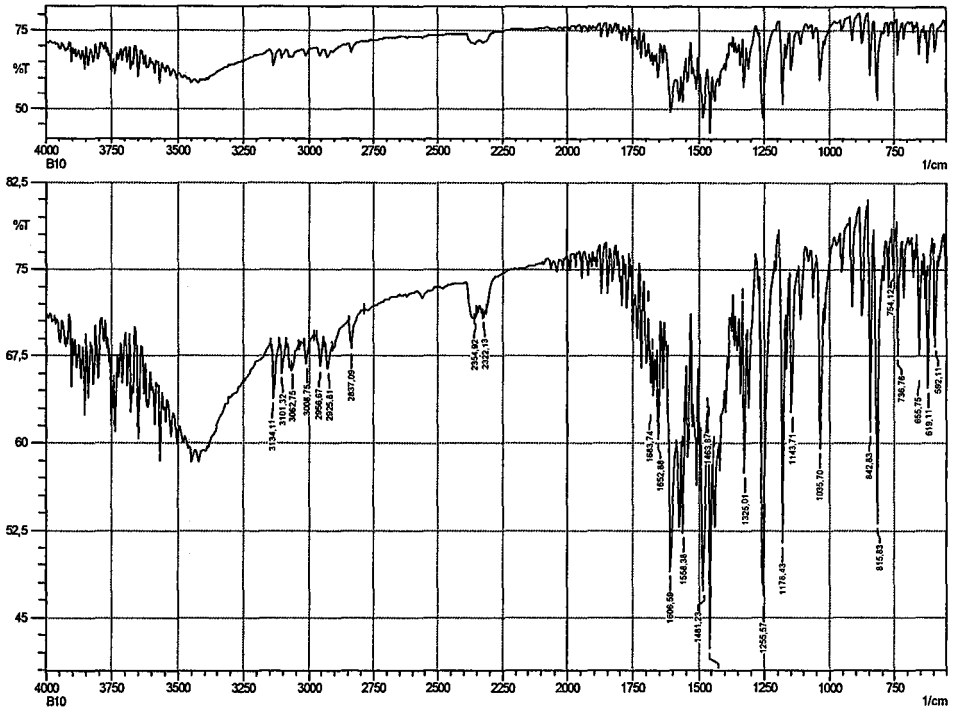
Ek.1.25 Bileşik B8'e ait IR Spektrumu



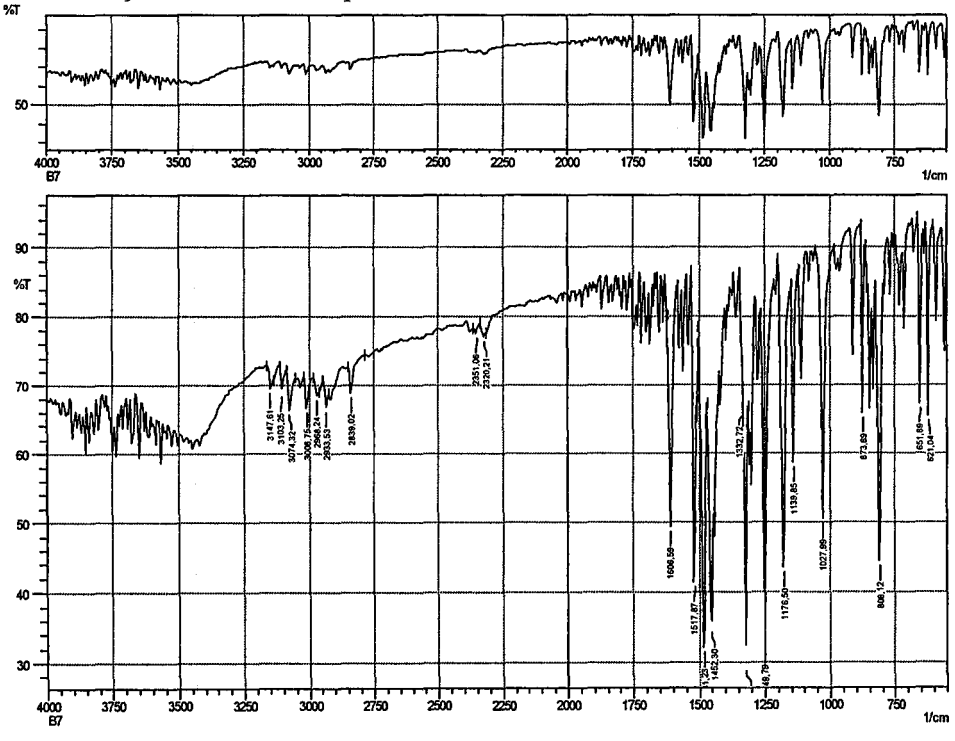
Ek.1.26 Bileşik B9'a ait IR Spektrumu



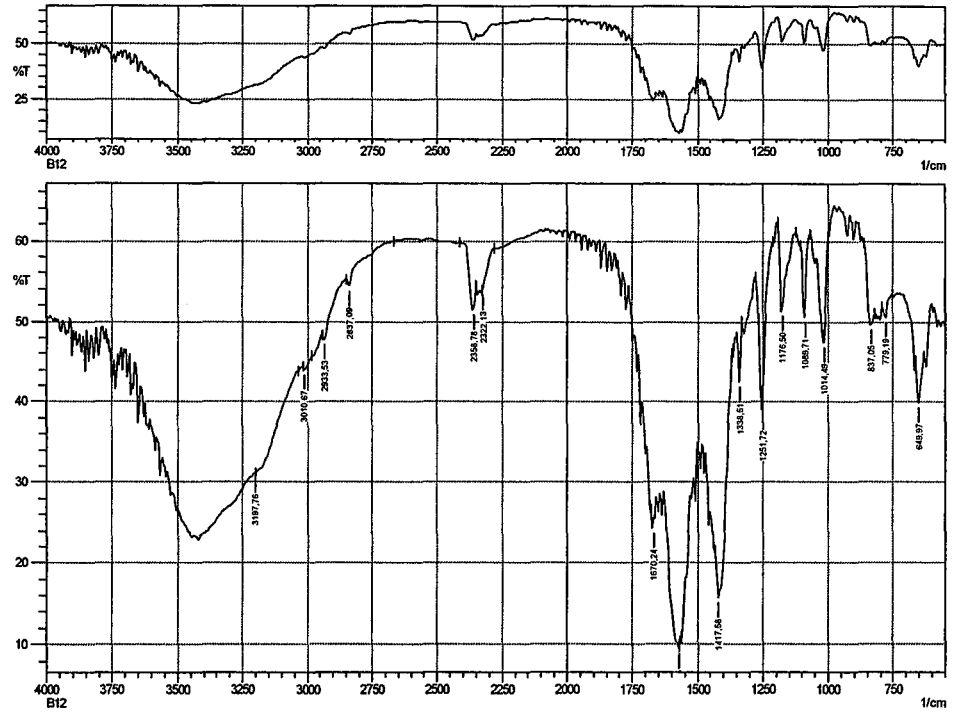
Ek.1.27 Bileşik B10'a ait IR Spektrumu



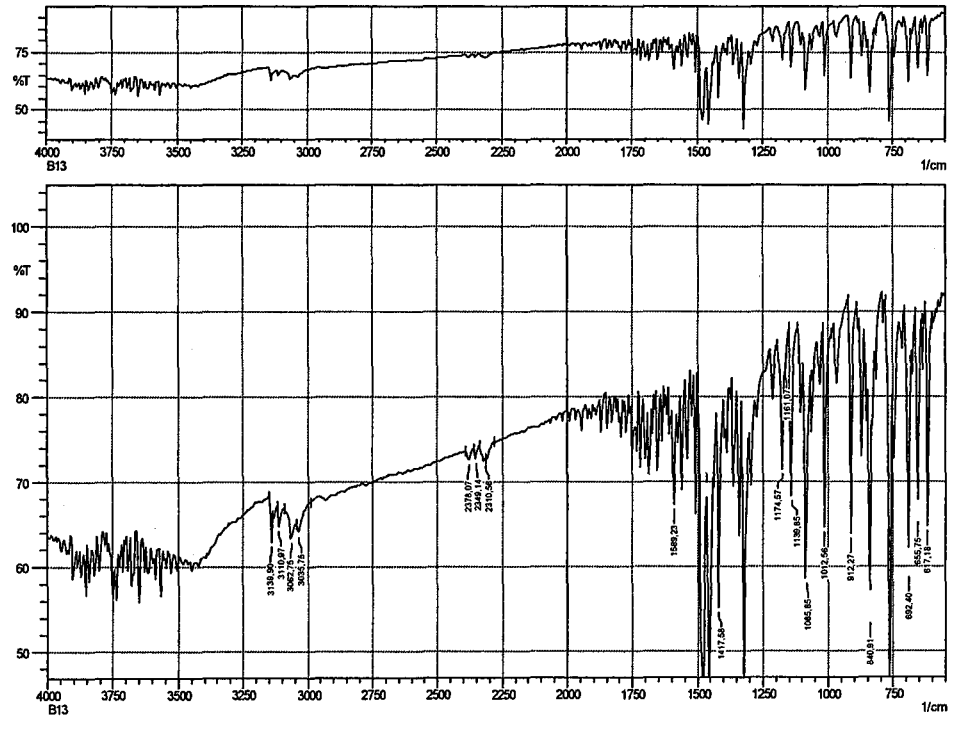
Ek.1.28 Bileşik B11'e ait IR Spektrumu



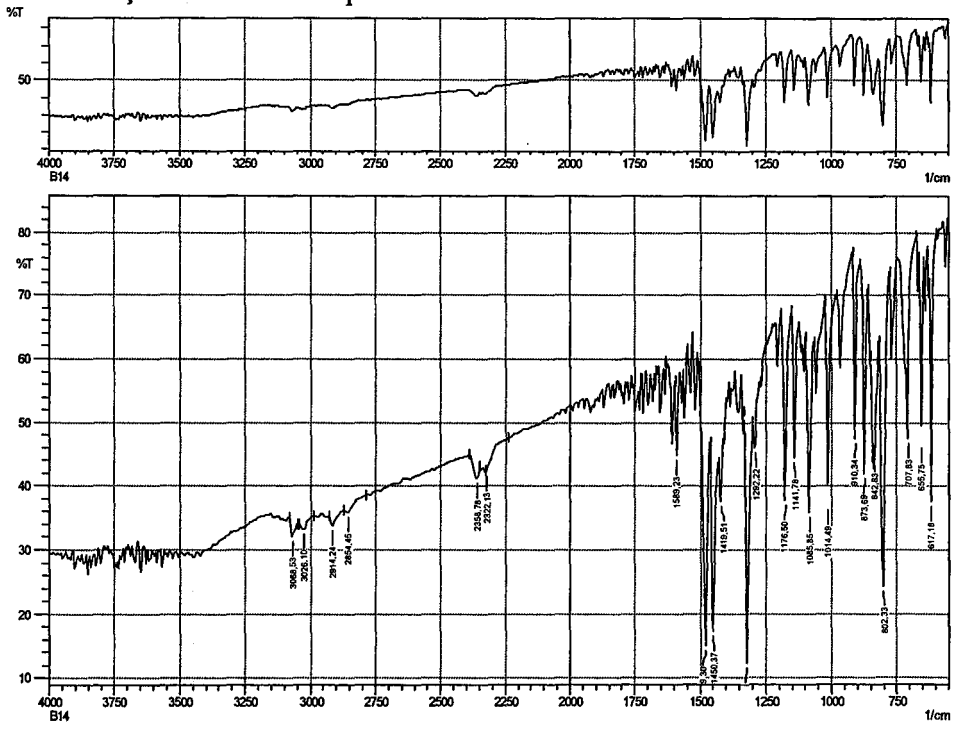
Ek.1.29 Bileşik B12'ye ait IR Spektrumu



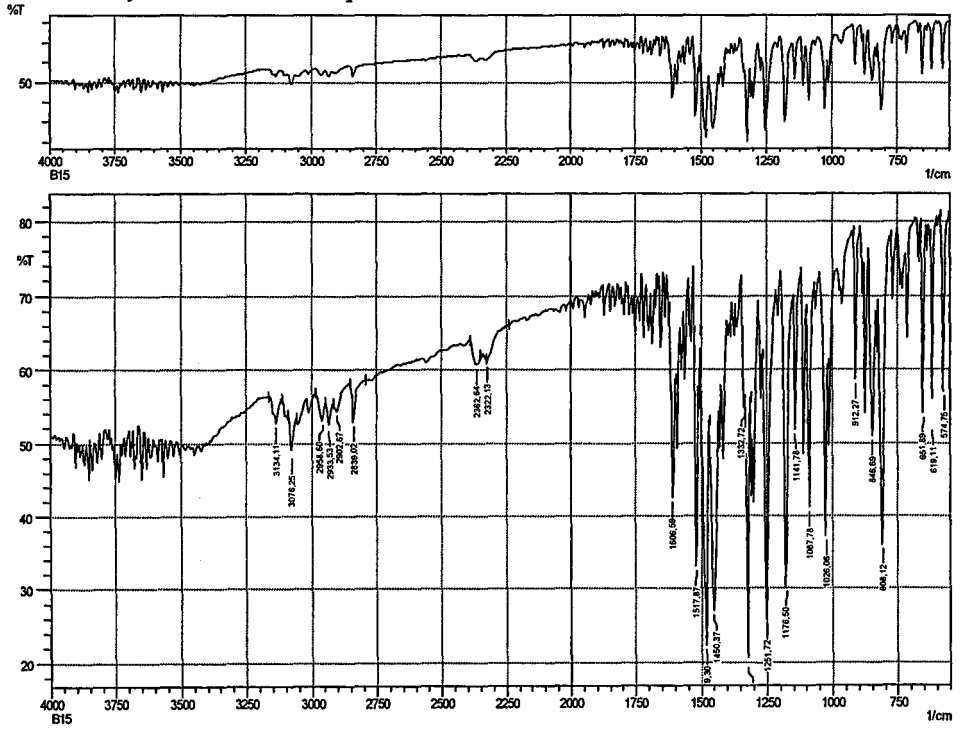
Ek.1.30 Bileşik B13'e ait IR Spektrumu



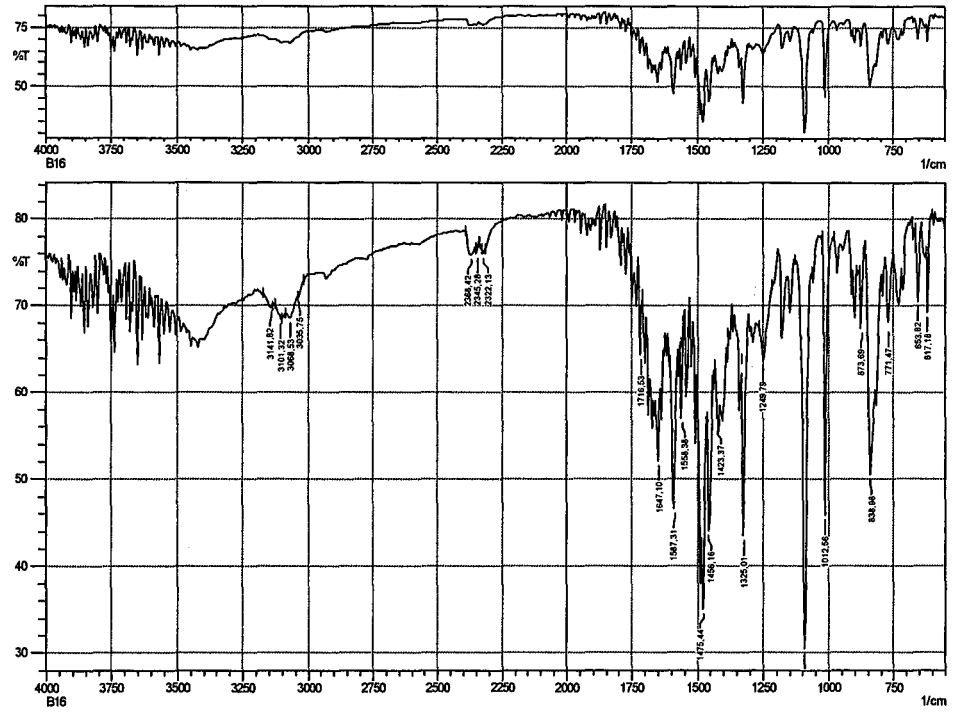
Ek.1.31 Bileşik B14'e ait IR Spektrumu



Ek.1.32 Bileşik B15'e ait IR Spektrumu

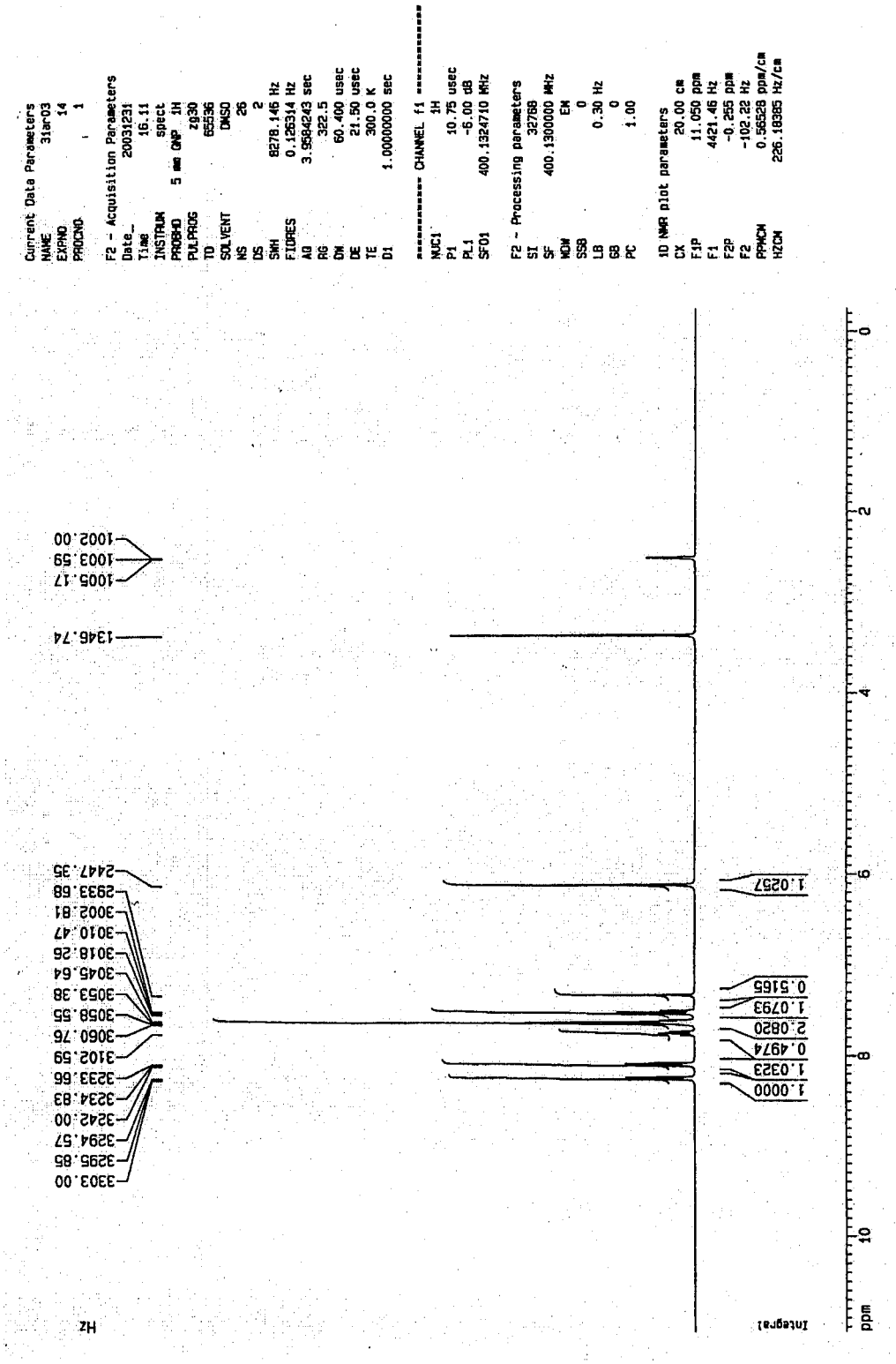


Ek.1.33 Bileşik B16'ya ait IR Spektrumu

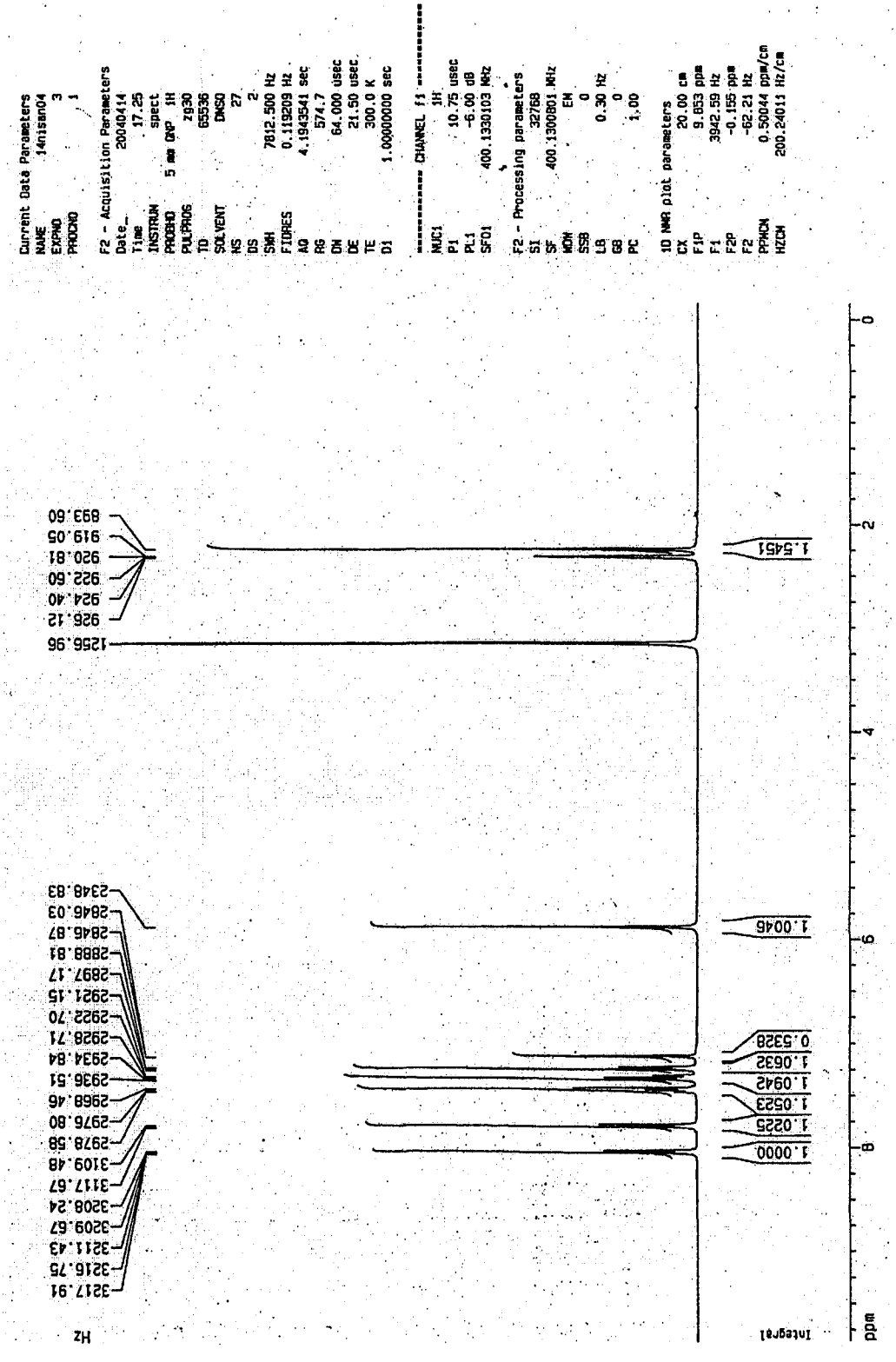


Ek.2 ^{1}H-NMR Spektrumları

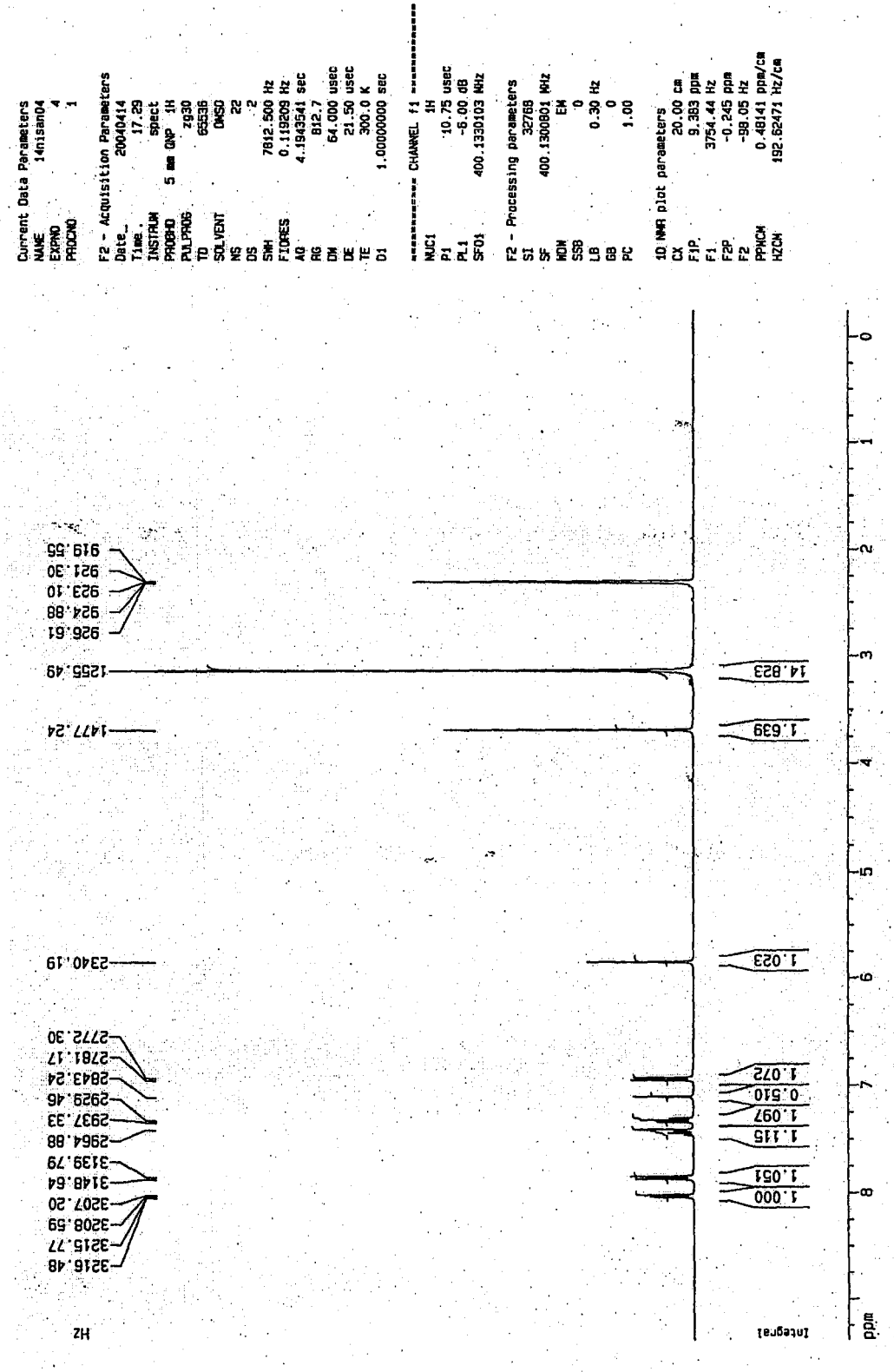
Ek.2.1. Bileşik A1' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



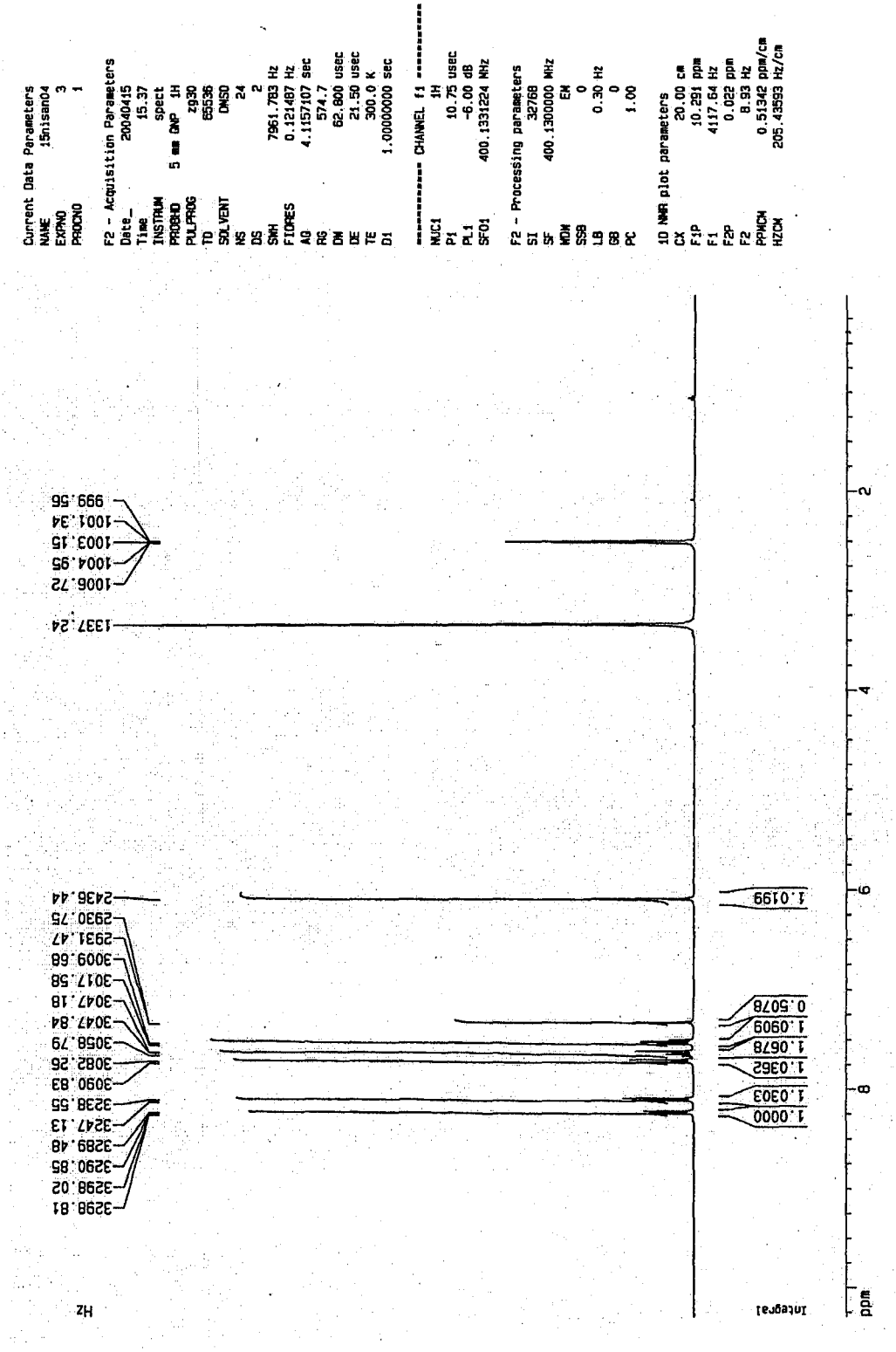
Ek.2.2. Bileşik A2' ye ait ^{1}H-NMR Spektrumu



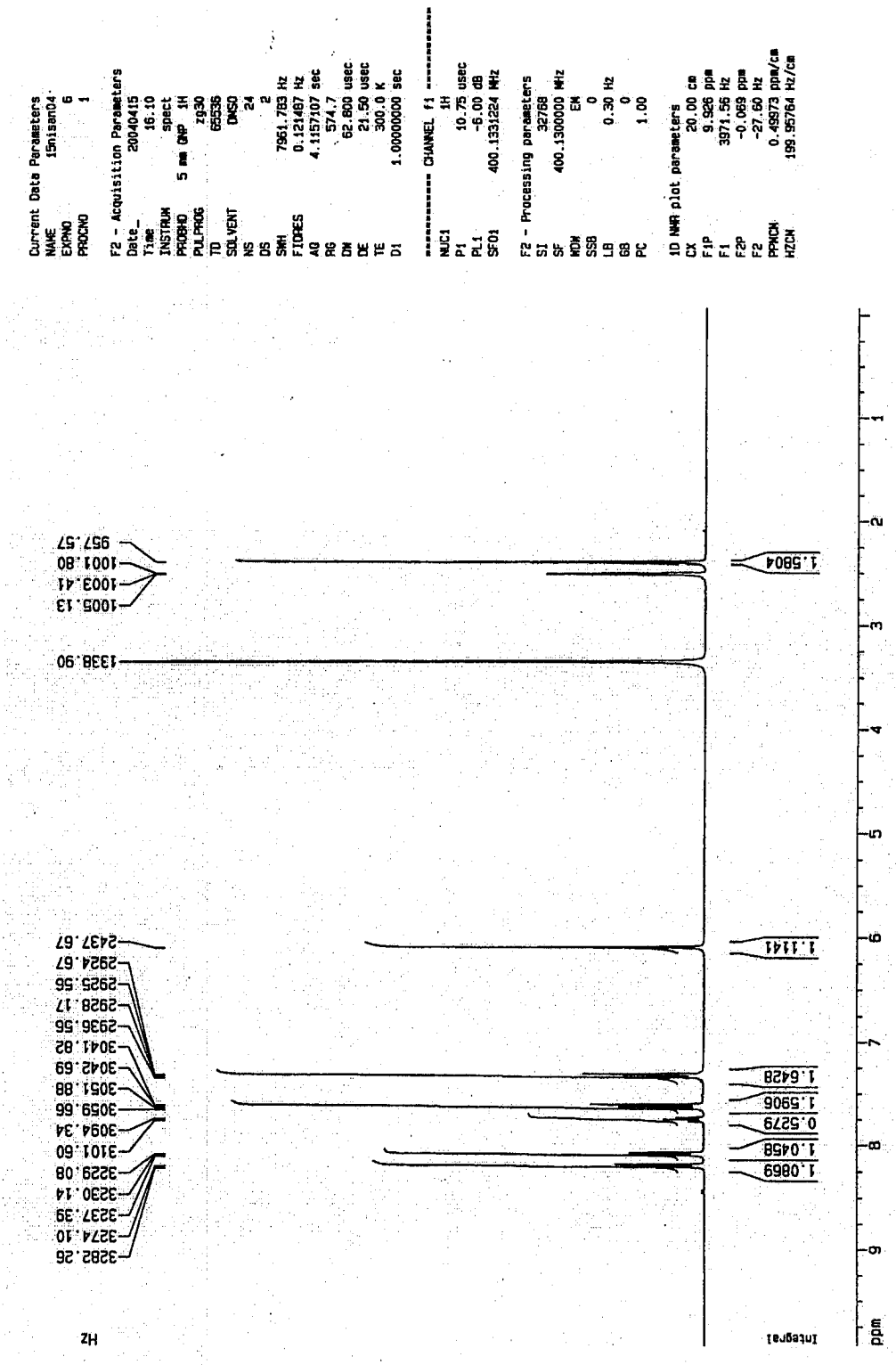
Ek.2.3. Bileşik A3' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



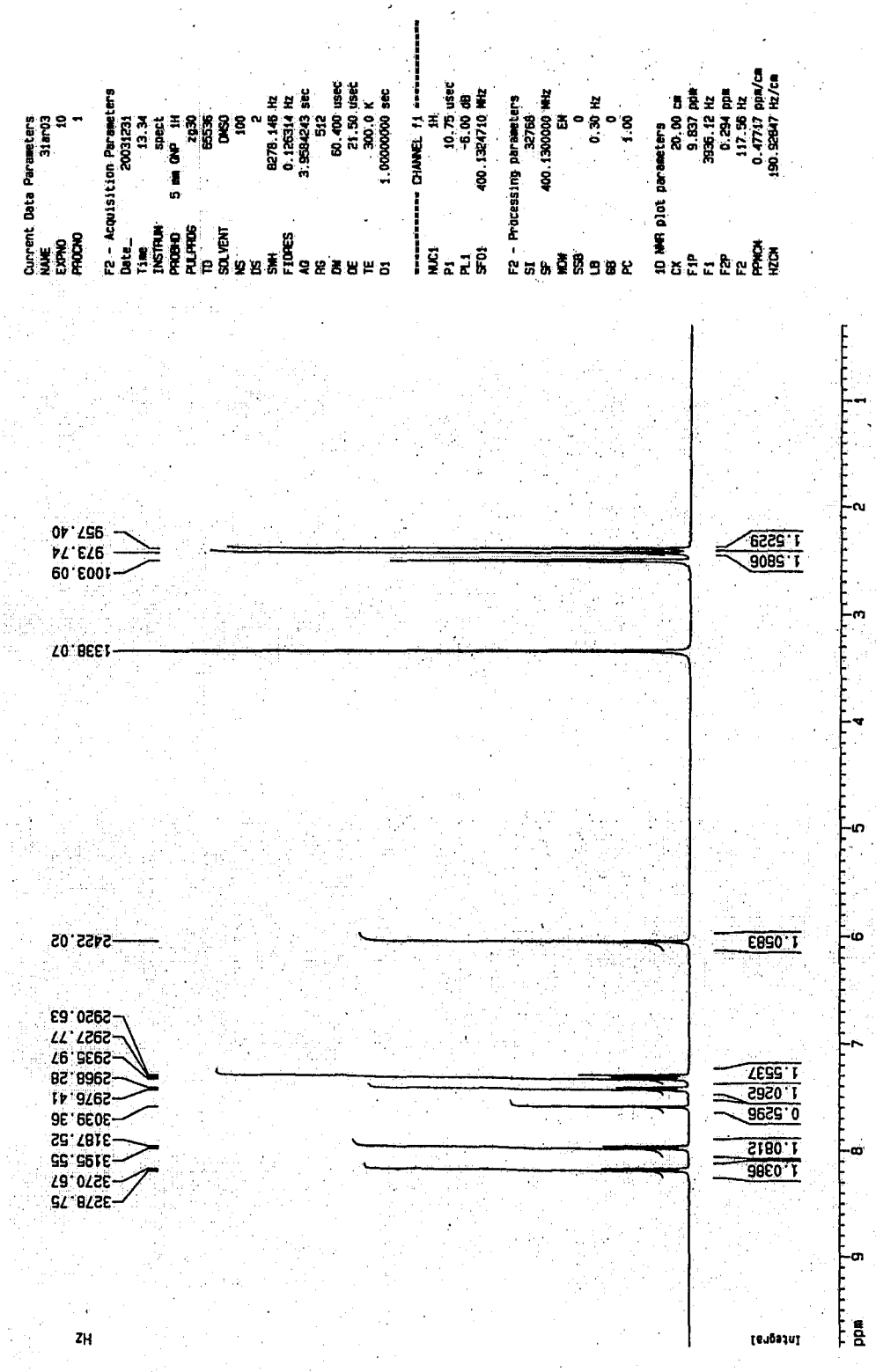
Ek.2.4. Bileşik A4' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



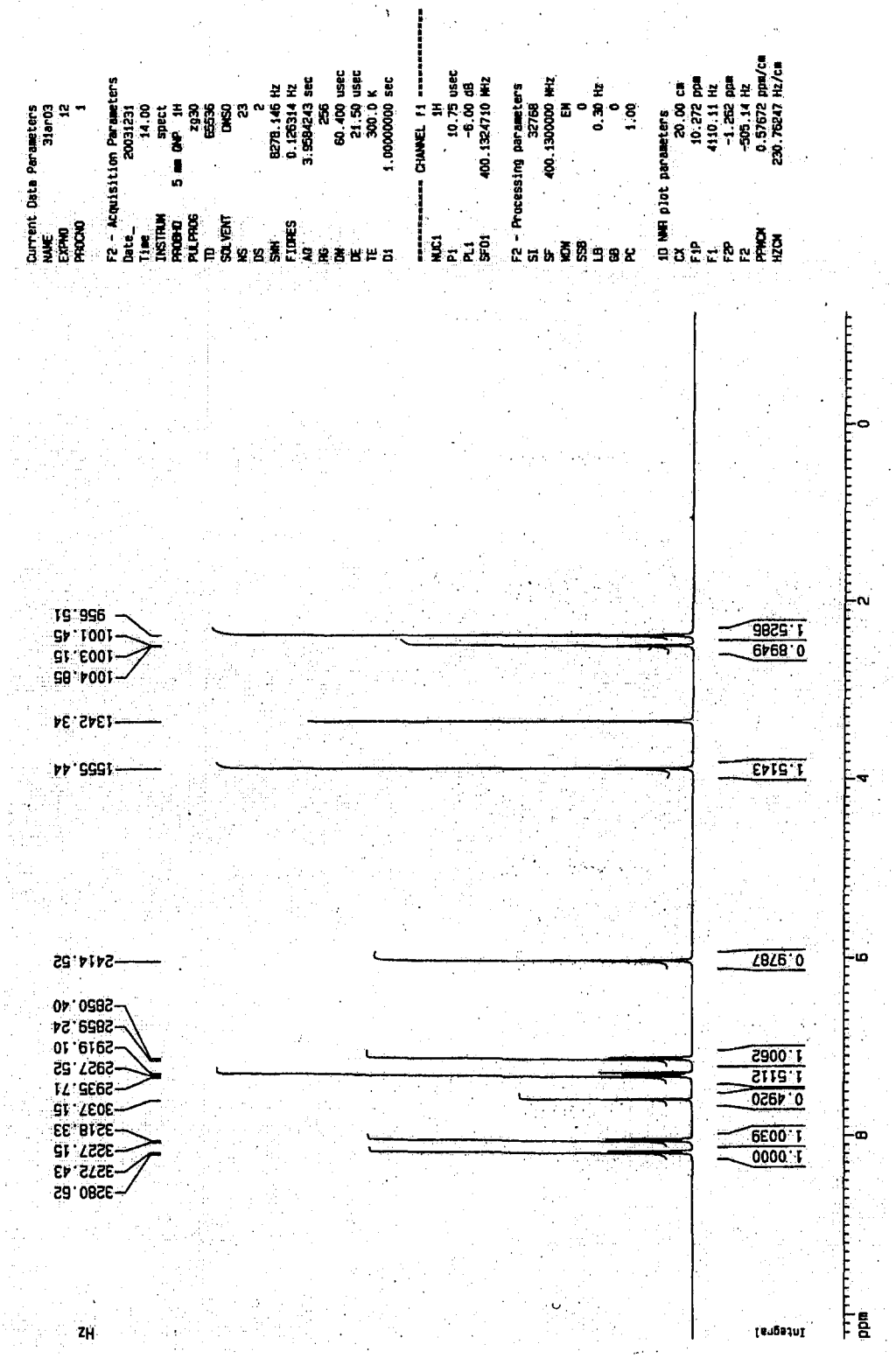
Ek.2.5. Bileşik A5' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



Ek.2.6. Bileşik A6' ya ait ^{1}H-NMR Spektrumu

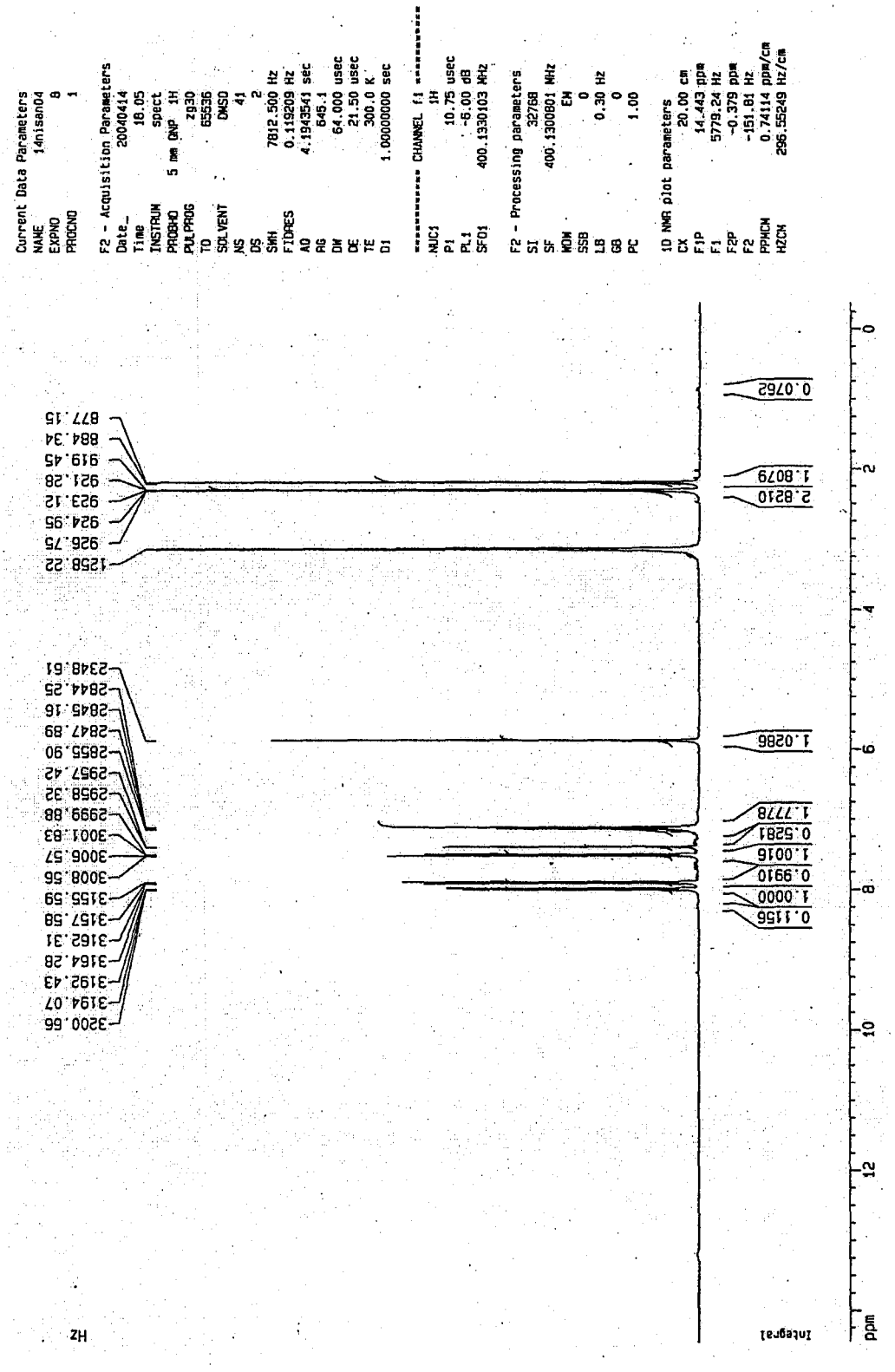


Ek.2.7. Bileşik A7' ye ait ^{1}H-NMR Spektrumu

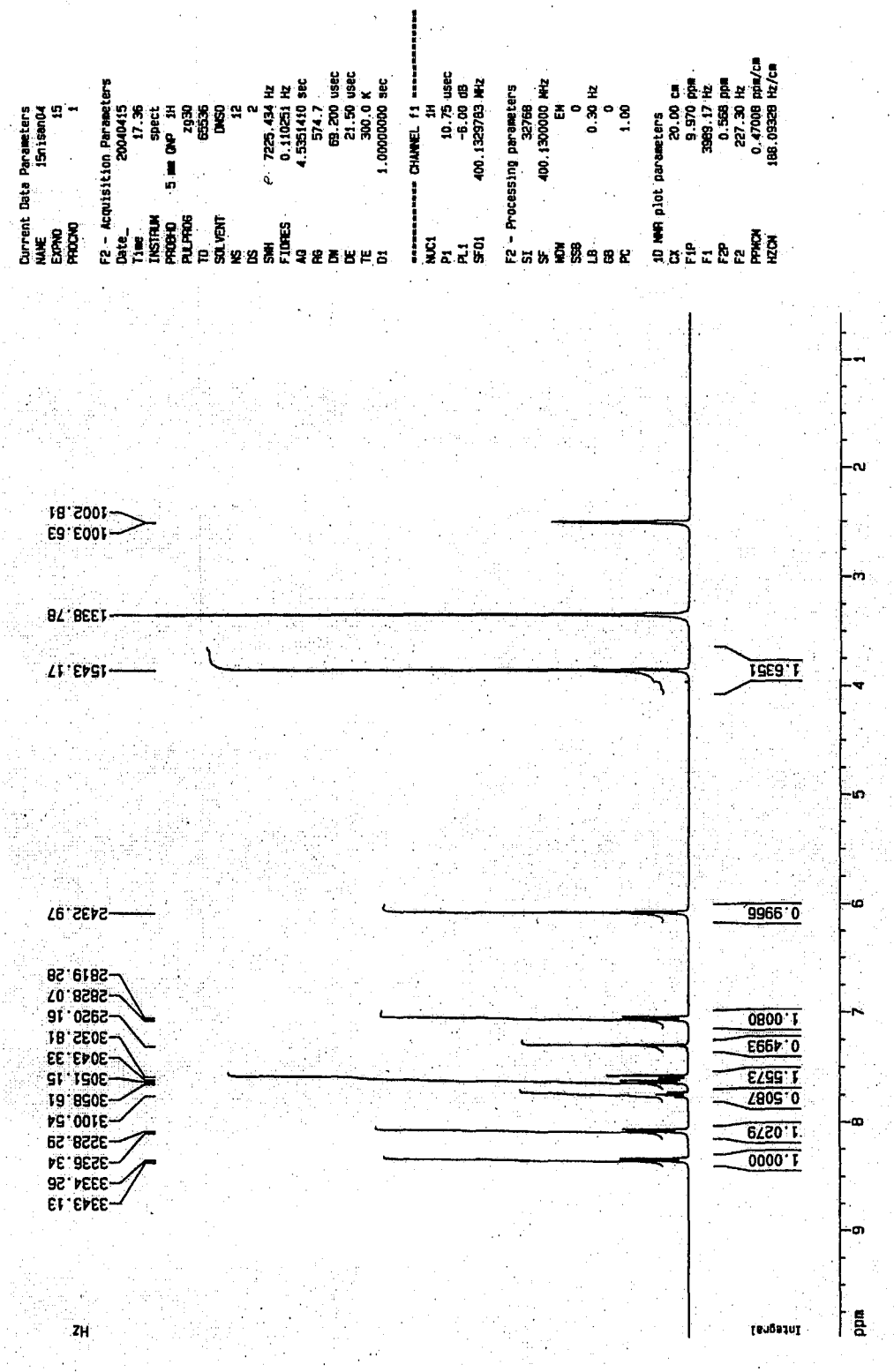


Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

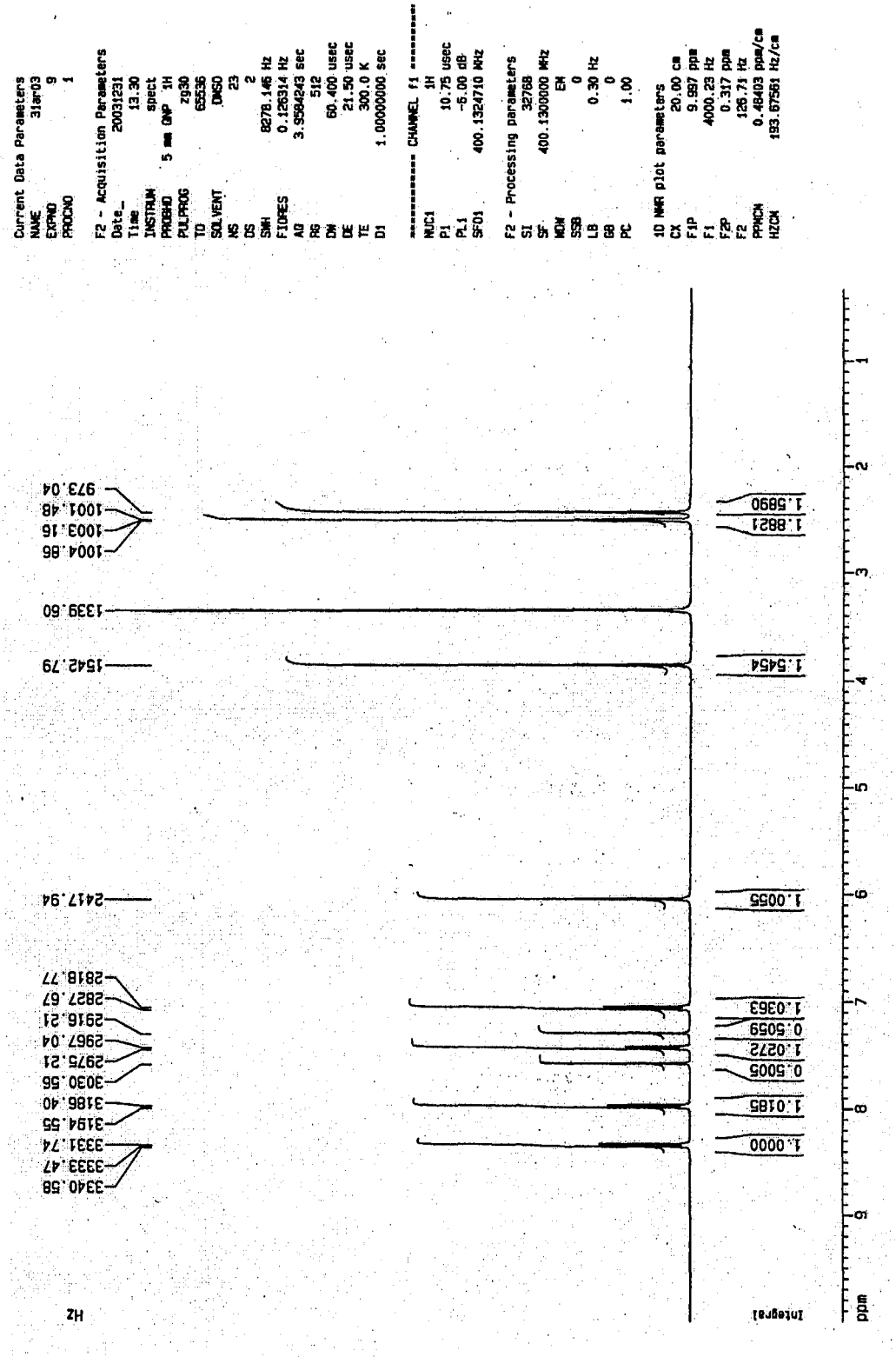
Ek.2.8. Bileşik A8' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



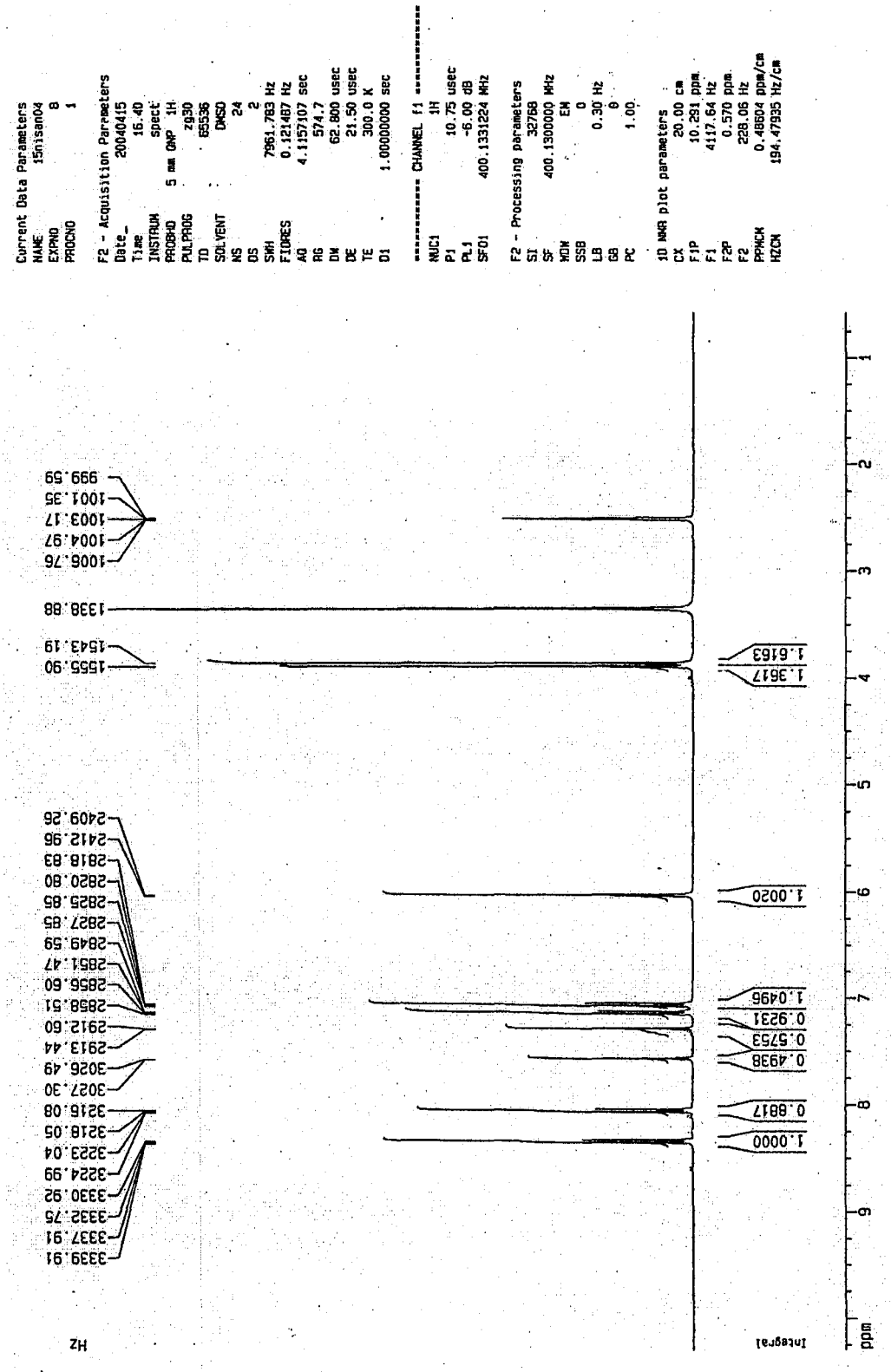
Ek.2.9. Bileşik A9' a ait ^{1}H-NMR Spektrumu



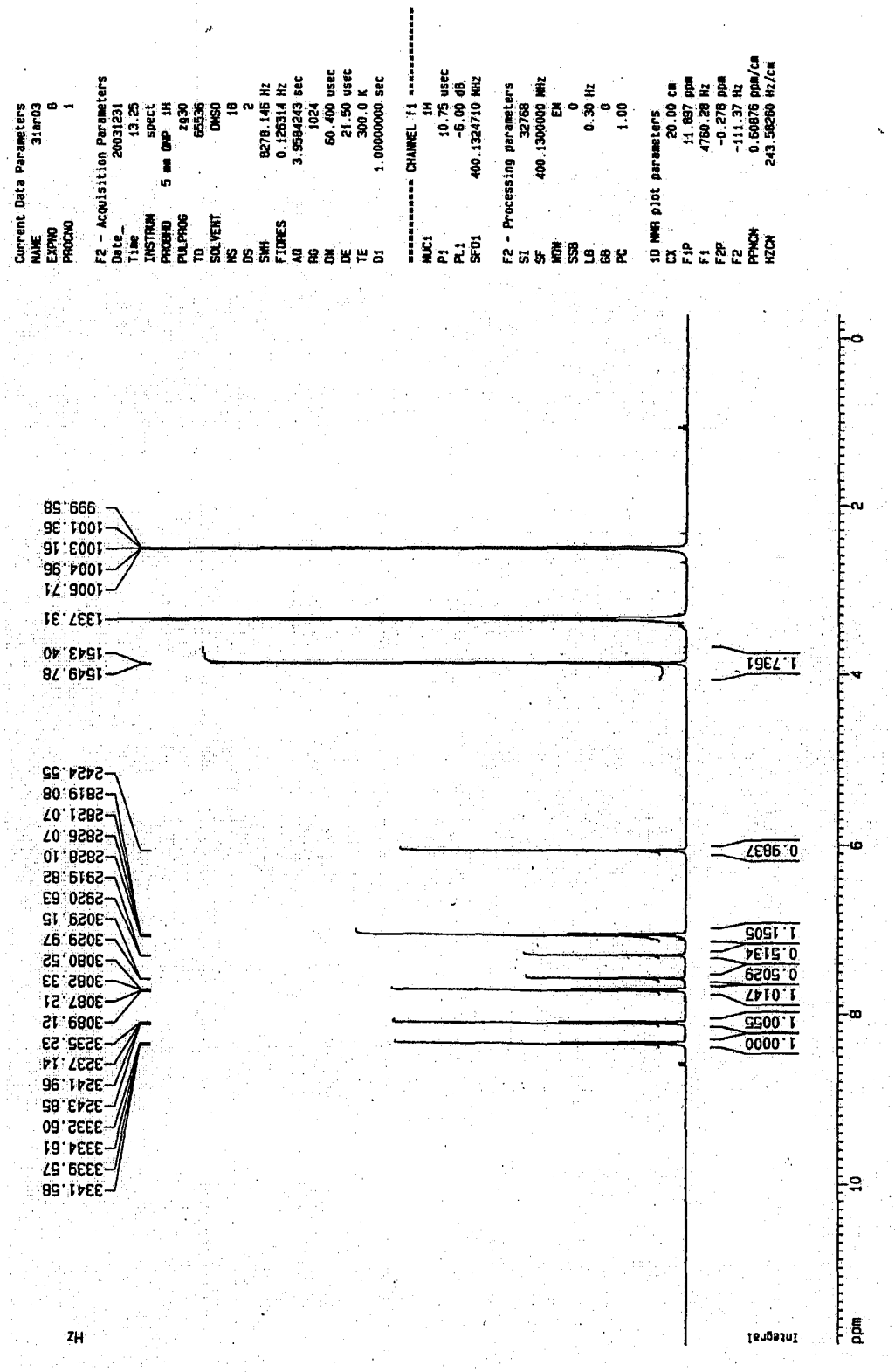
Ek.2.10. Bileşik A10' a ait ^{1}H-NMR Spektrumu



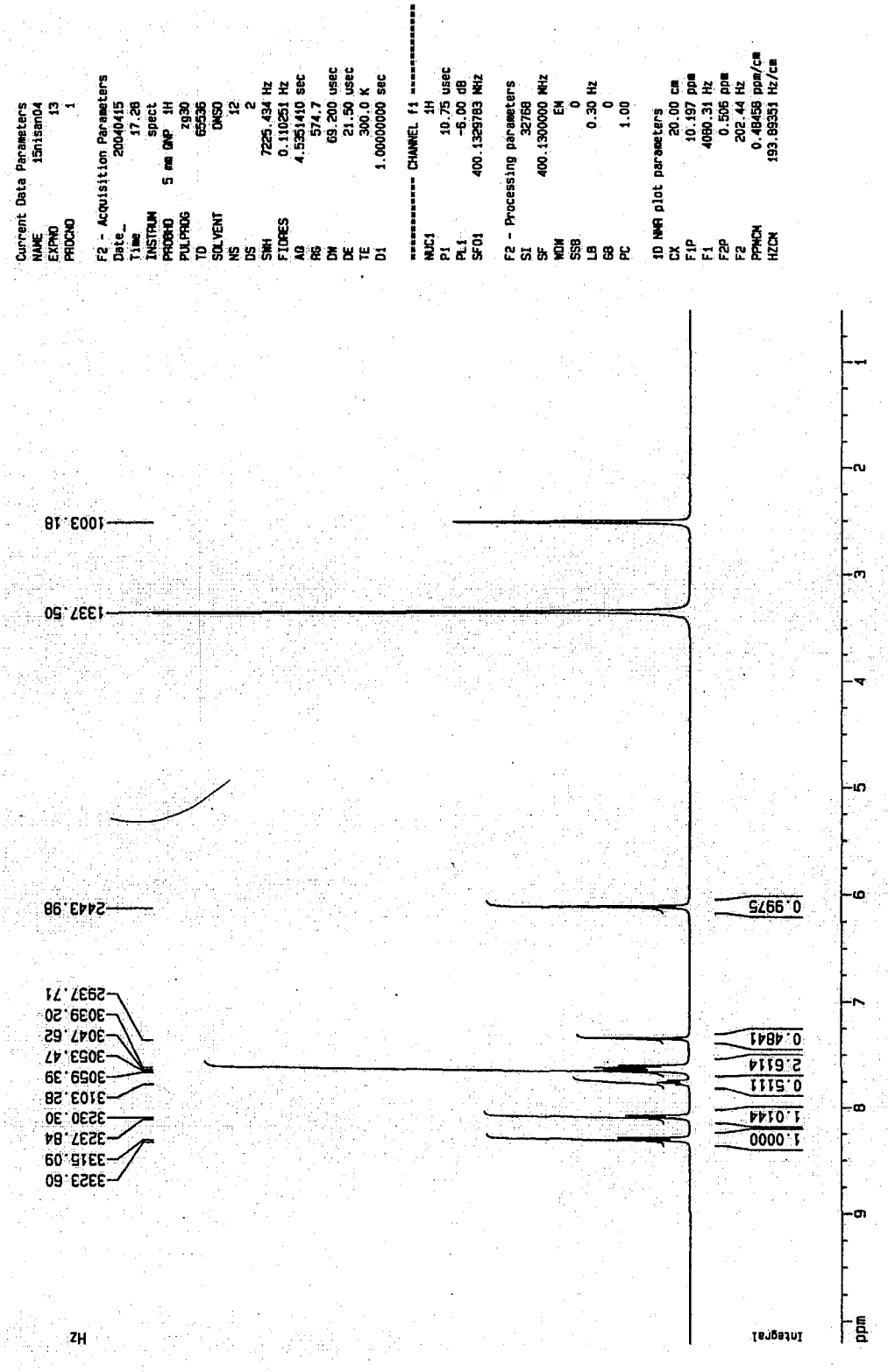
Ek.2.11. Bileşik A11' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



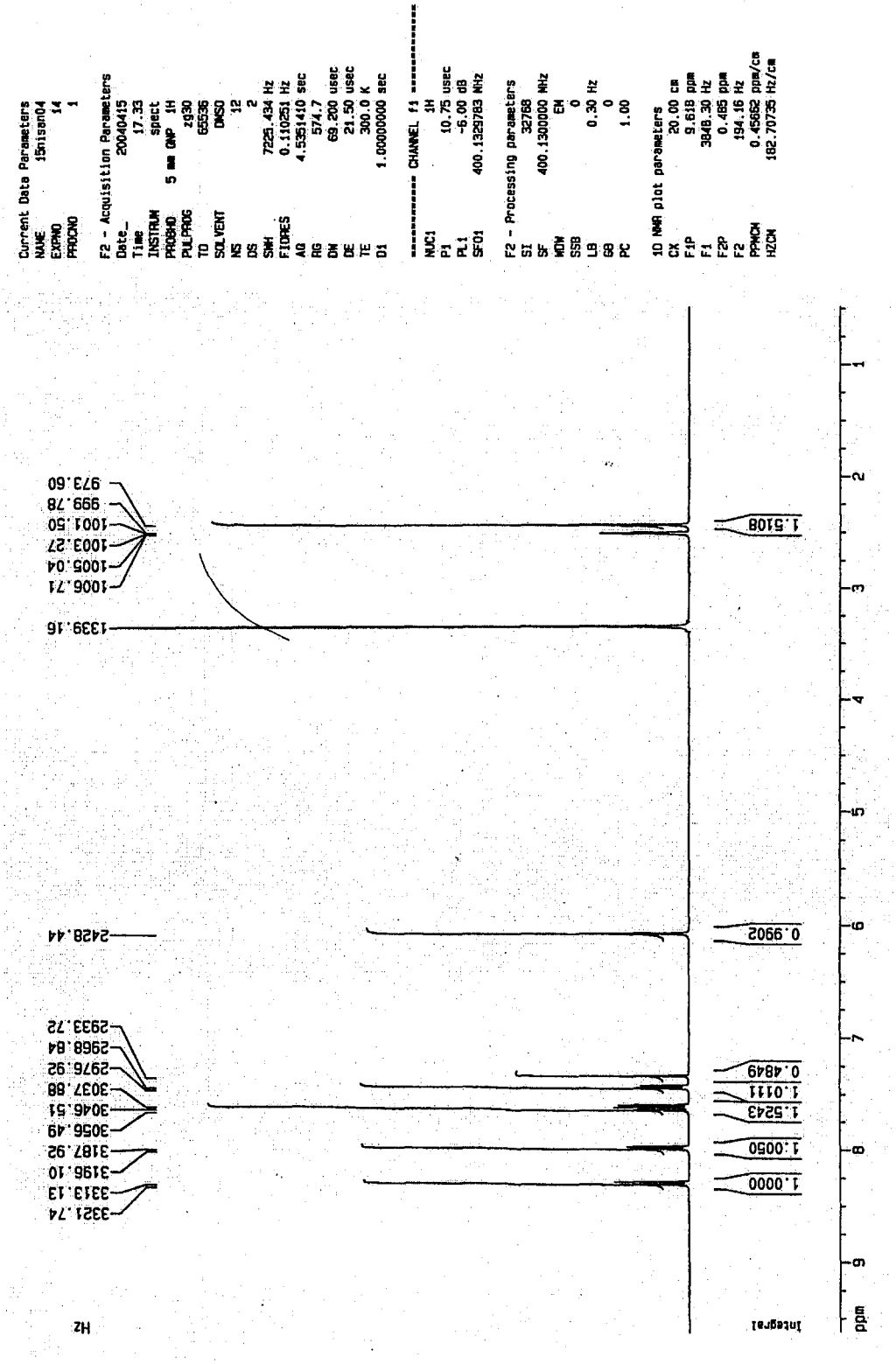
Ek.2.12. Bileşik A12' ye ait ^{1}H-NMR Spektrumu



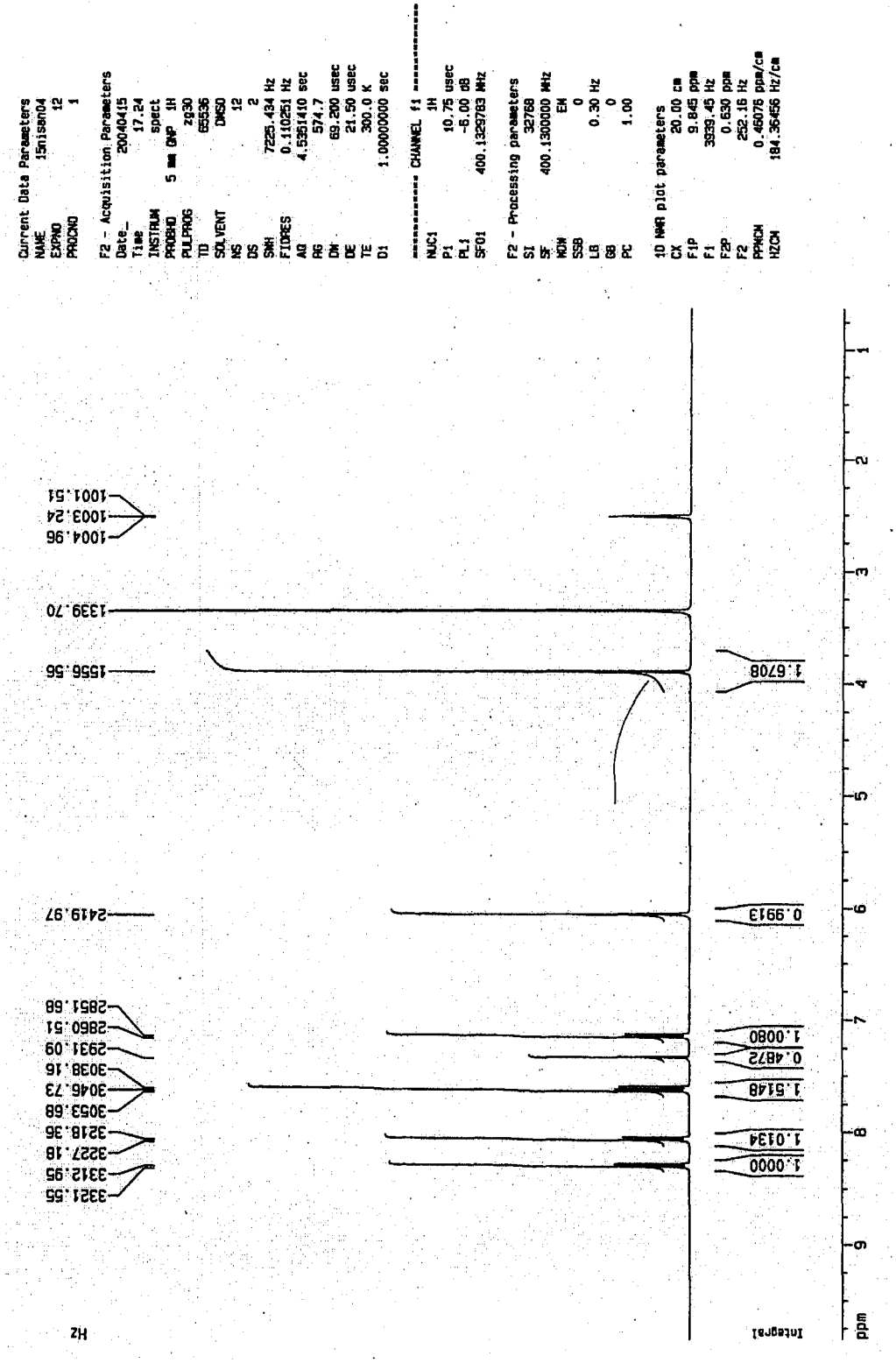
Ek.2.13. Bileşik A13' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



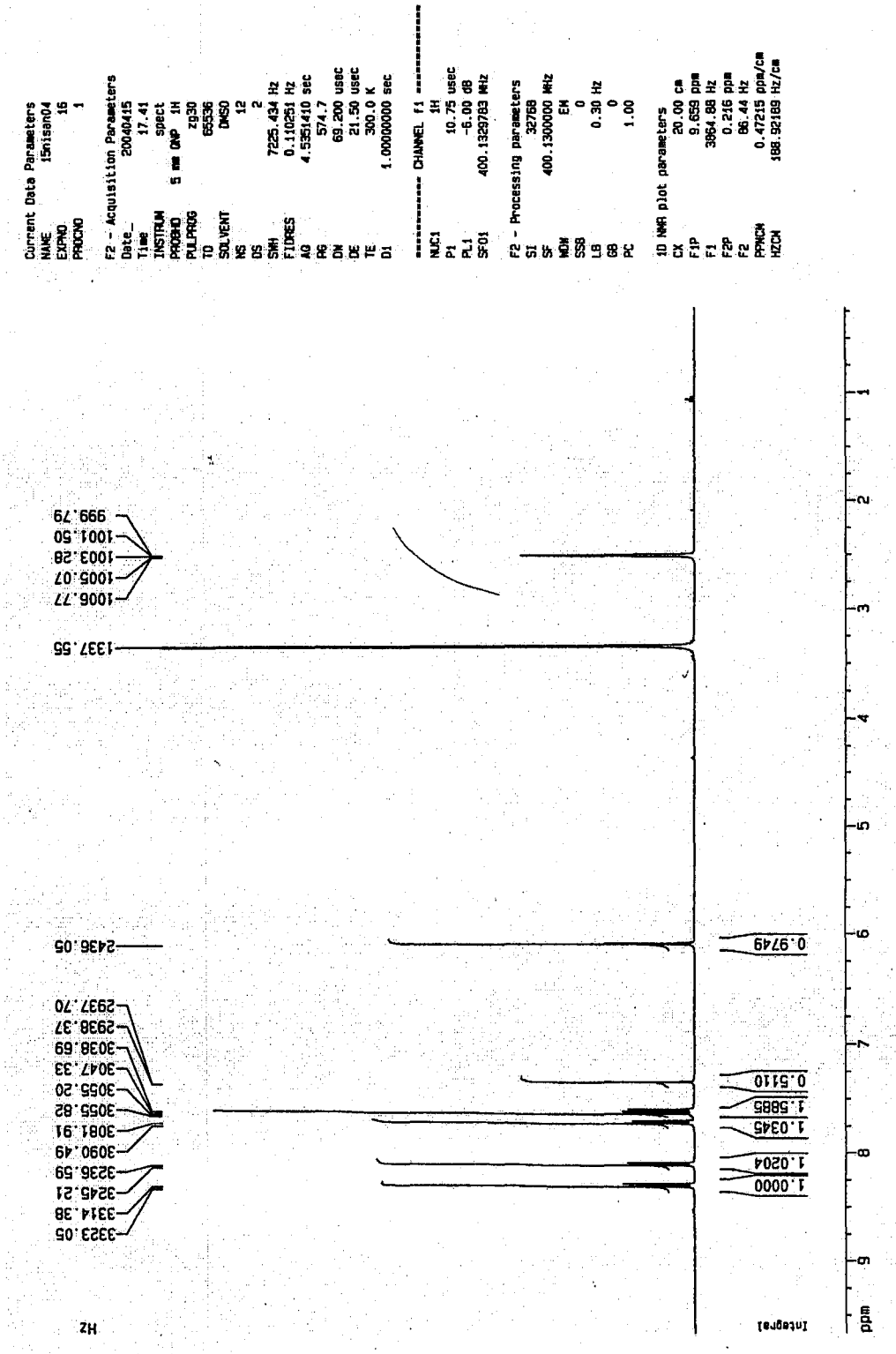
Ek.2.14. Bileşik A14' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



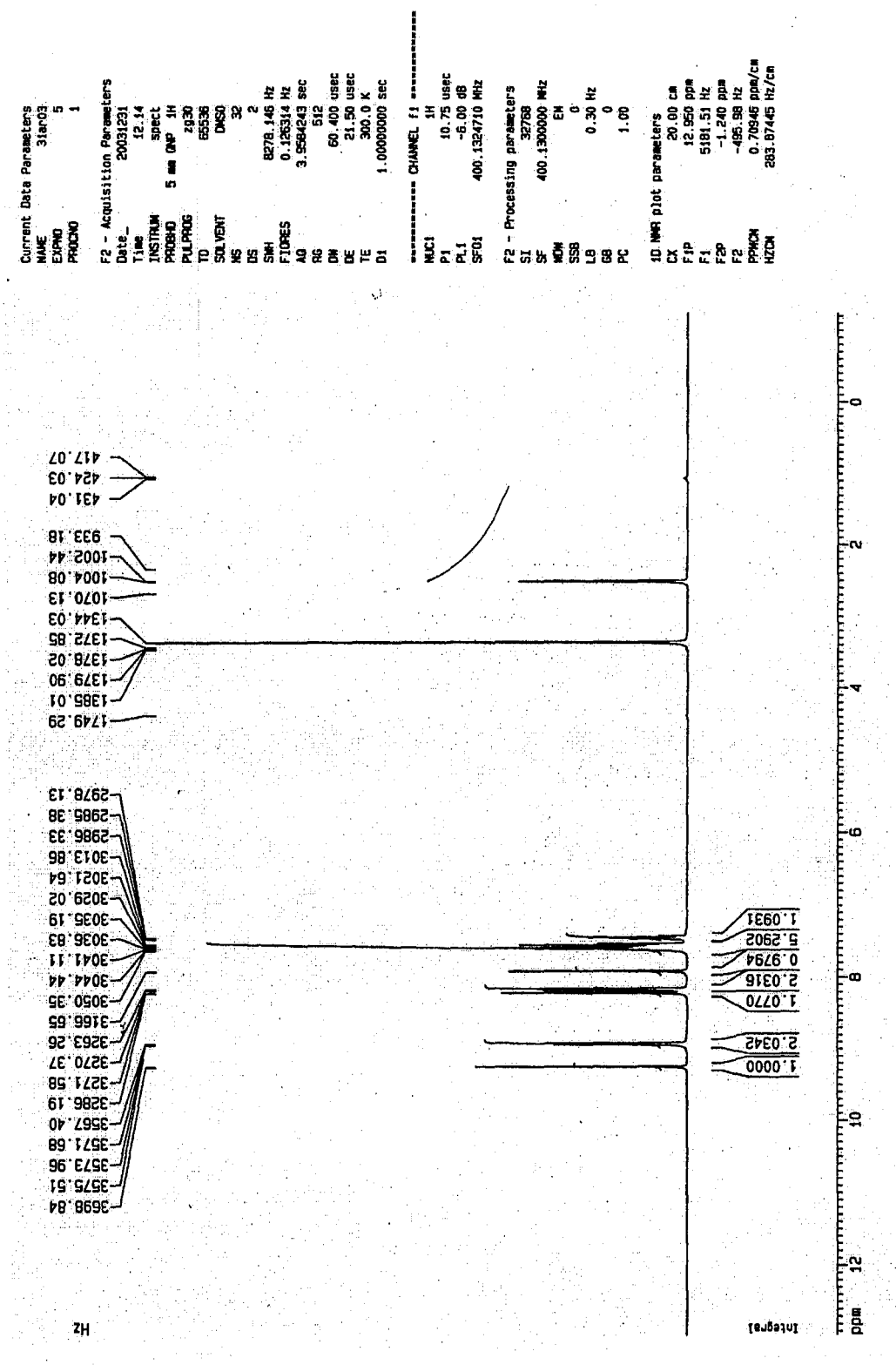
Ek.2.15. Bileşik A15' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



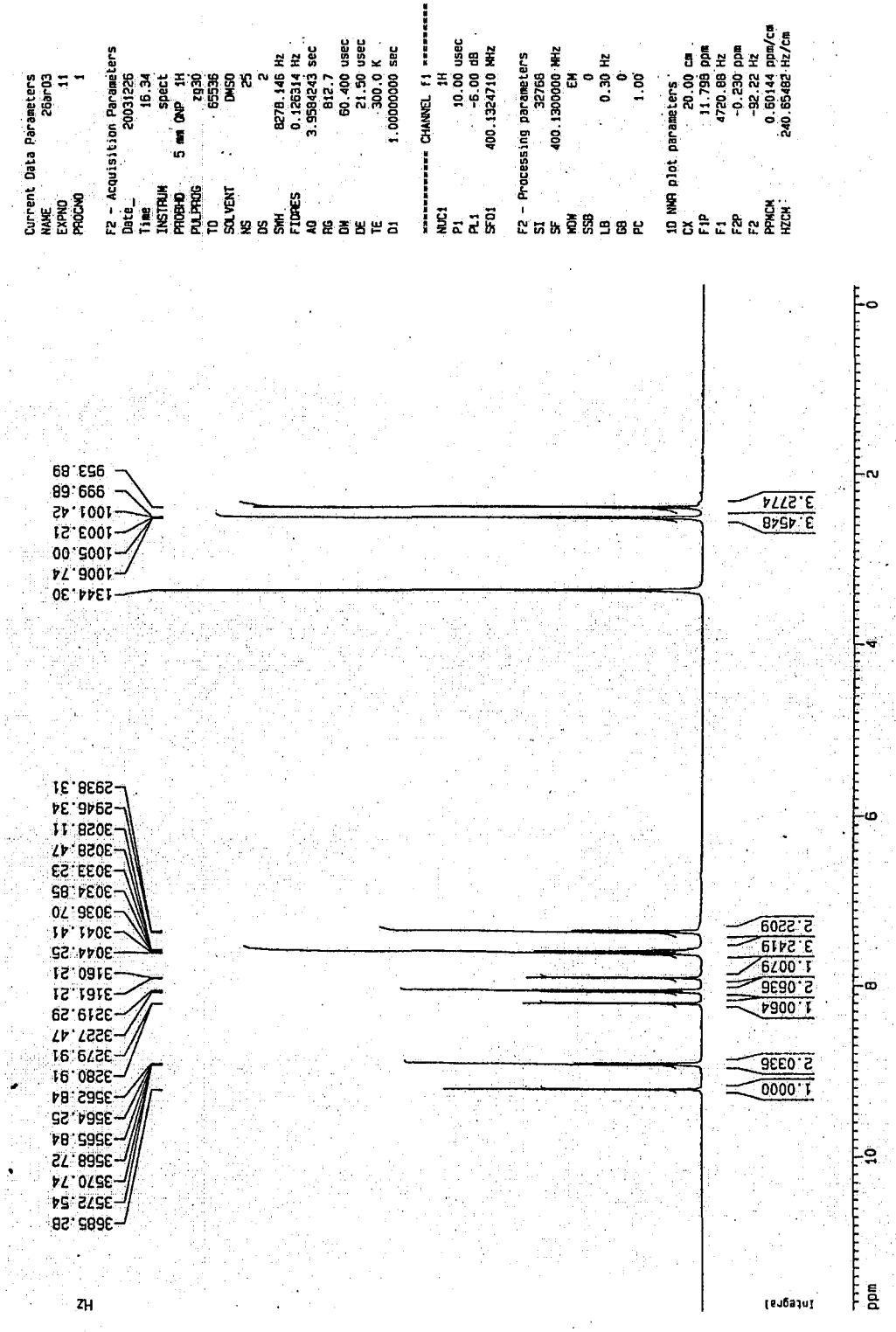
Ek.2.16. Bileşik A16' ya ait ^{1}H-NMR Spektrumu



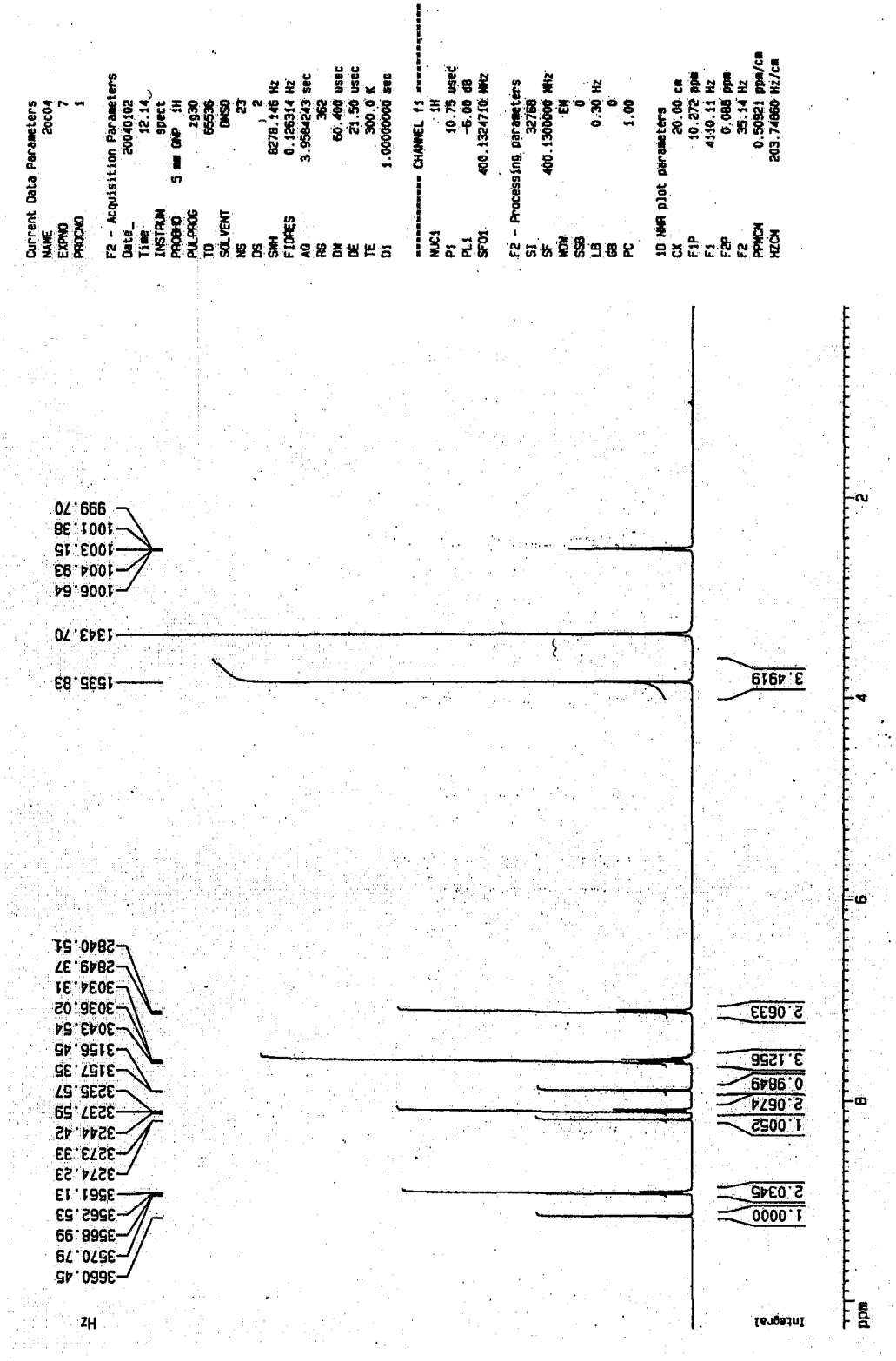
Ek.2.17. Bileşik B1' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



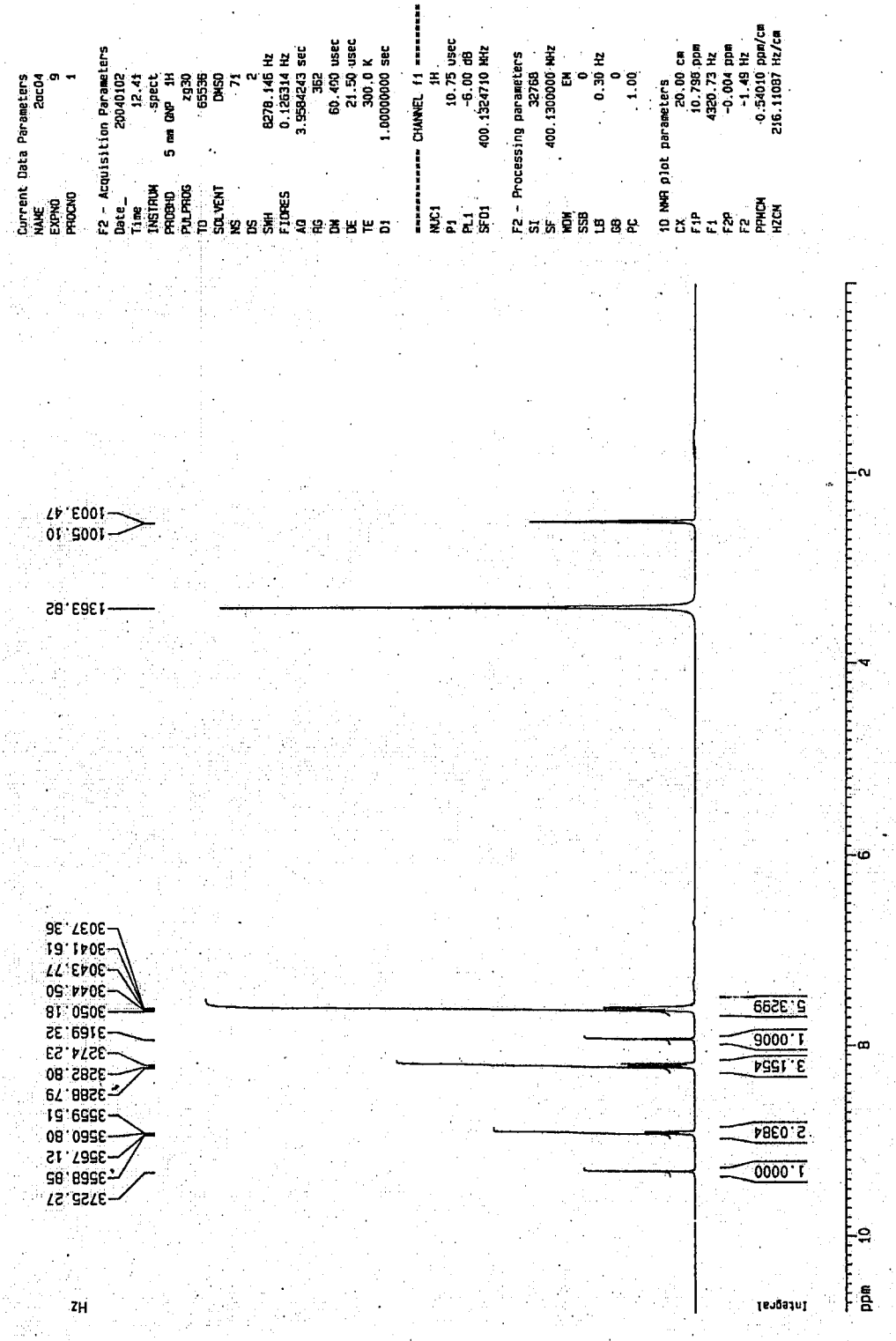
Ek.2.18. Bileşik B2' ye ait ^{1}H-NMR Spektrumu



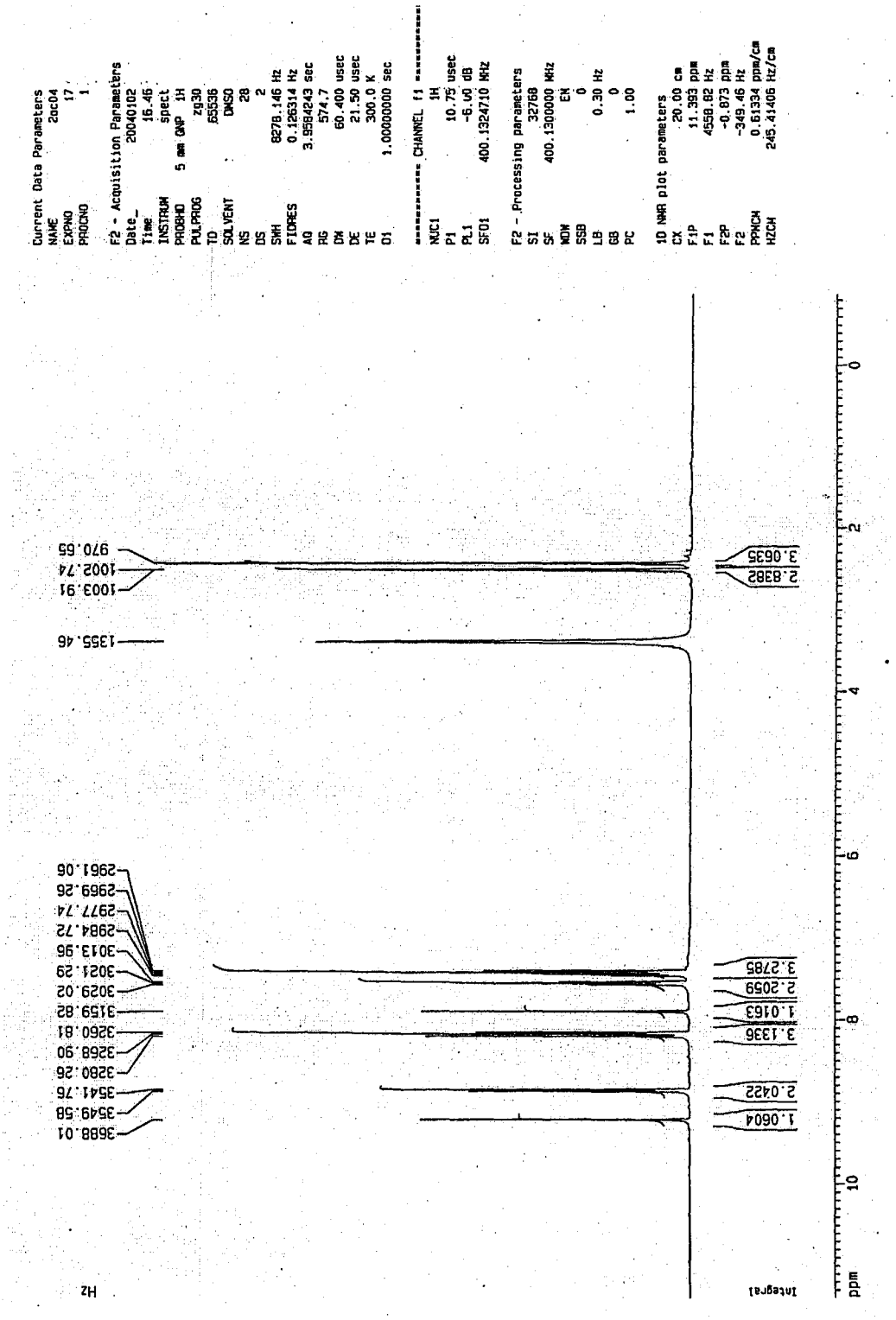
Ek.2.19. Bileşik B3' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



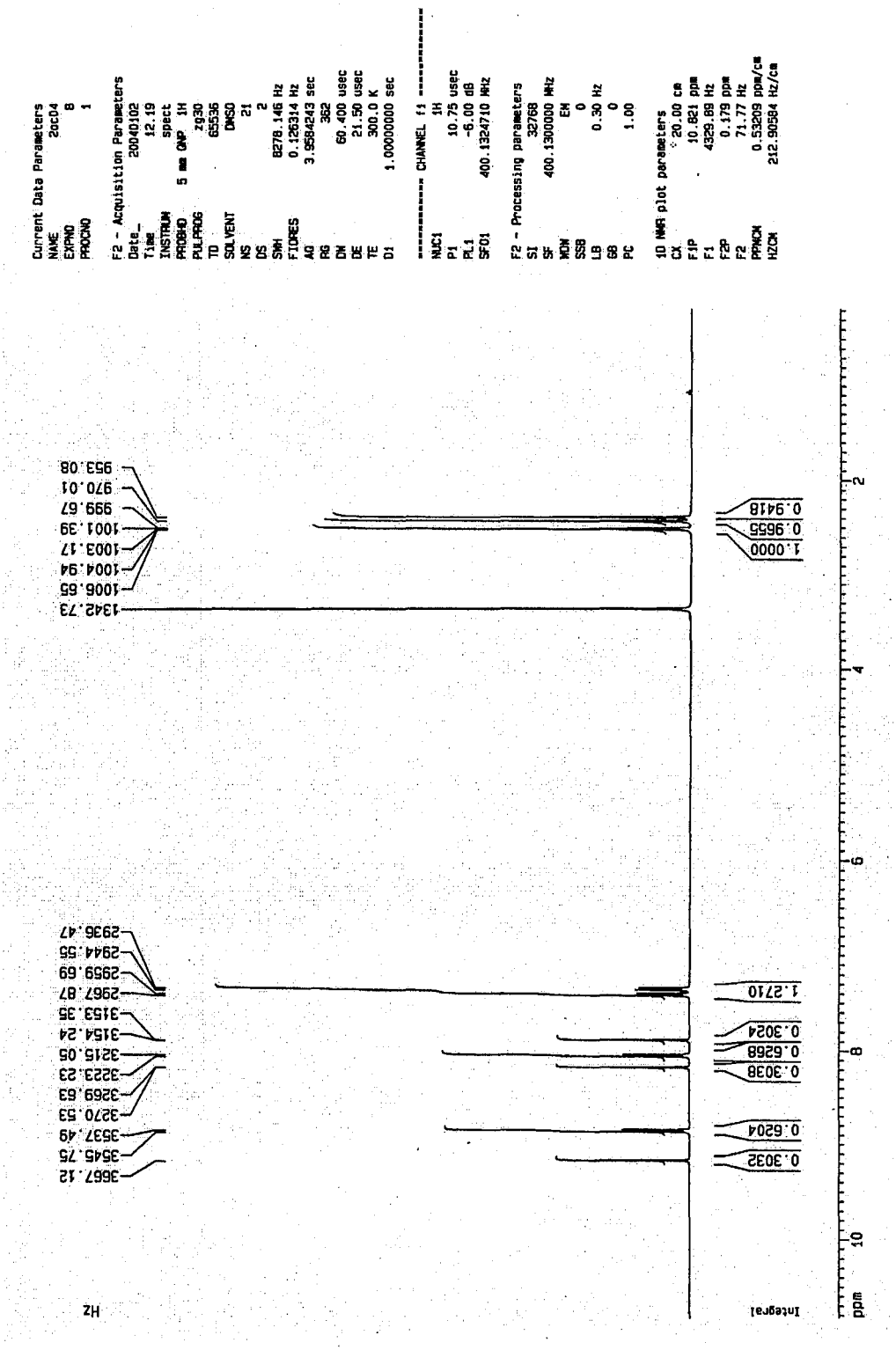
Ek.2.20. Bileşik B4' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



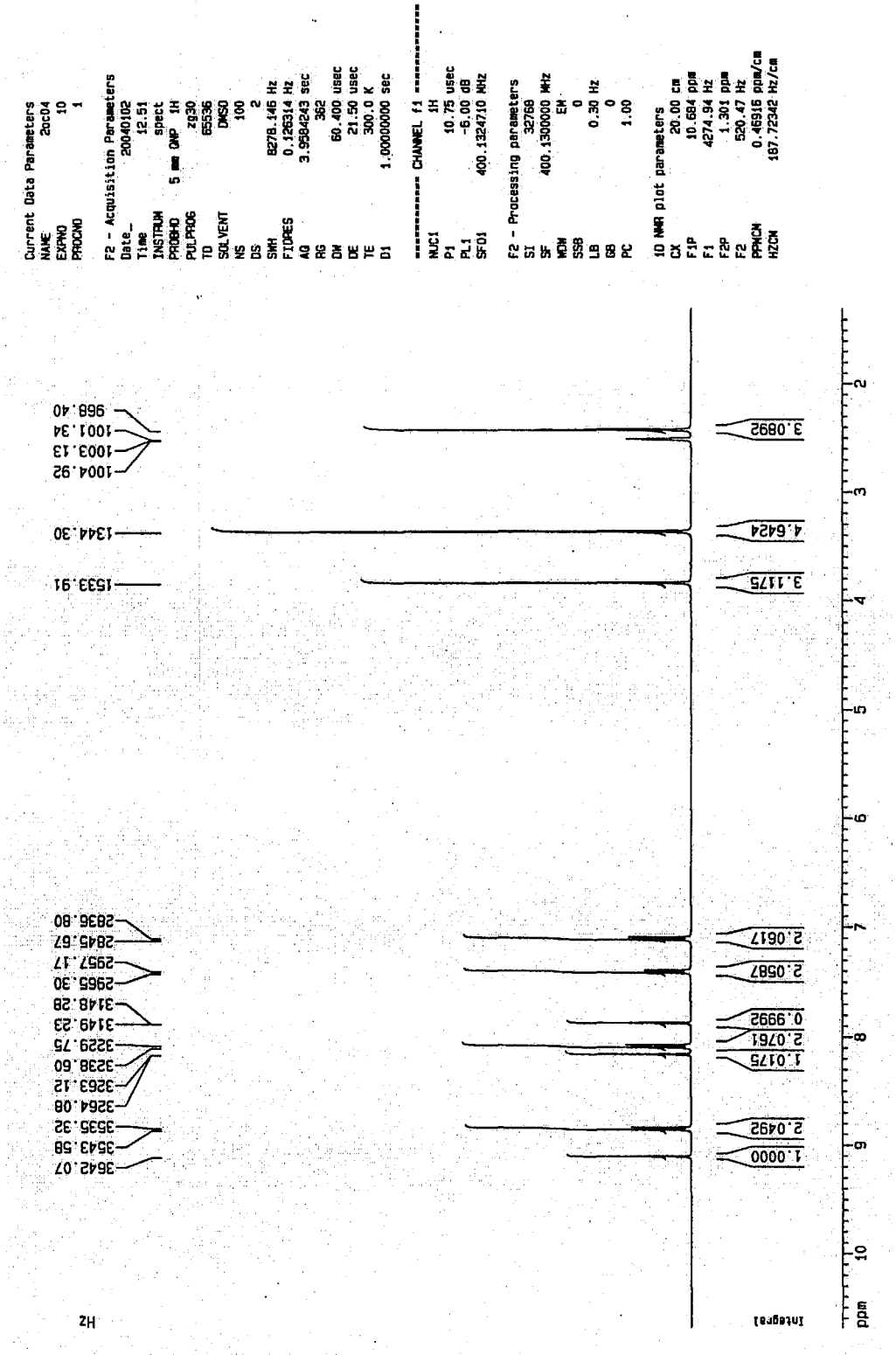
Ek.2.21. Bileşik B5' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



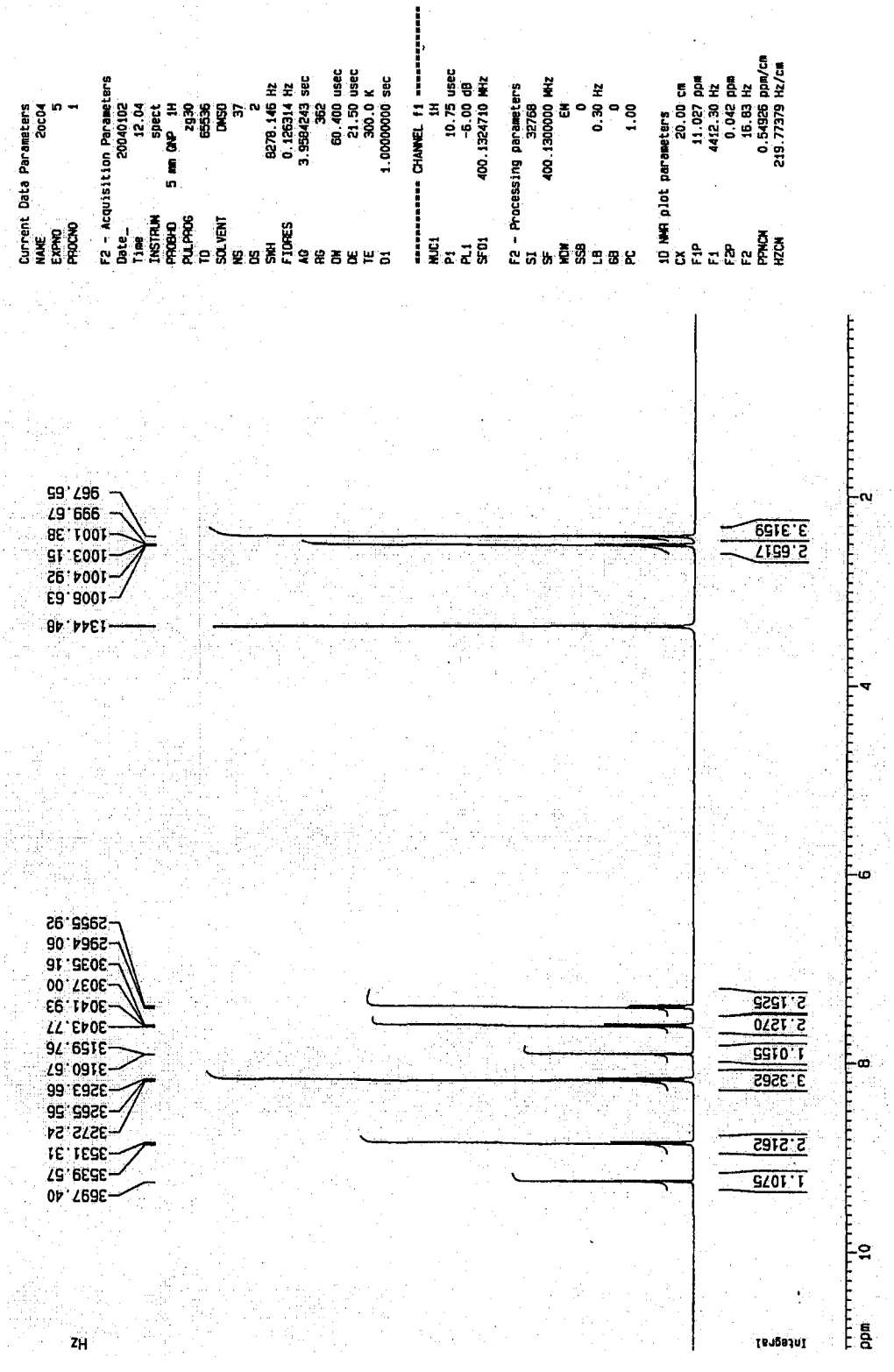
Ek.2.22. Bileşik B6' ya ait ^{1}H-NMR Spektrumu



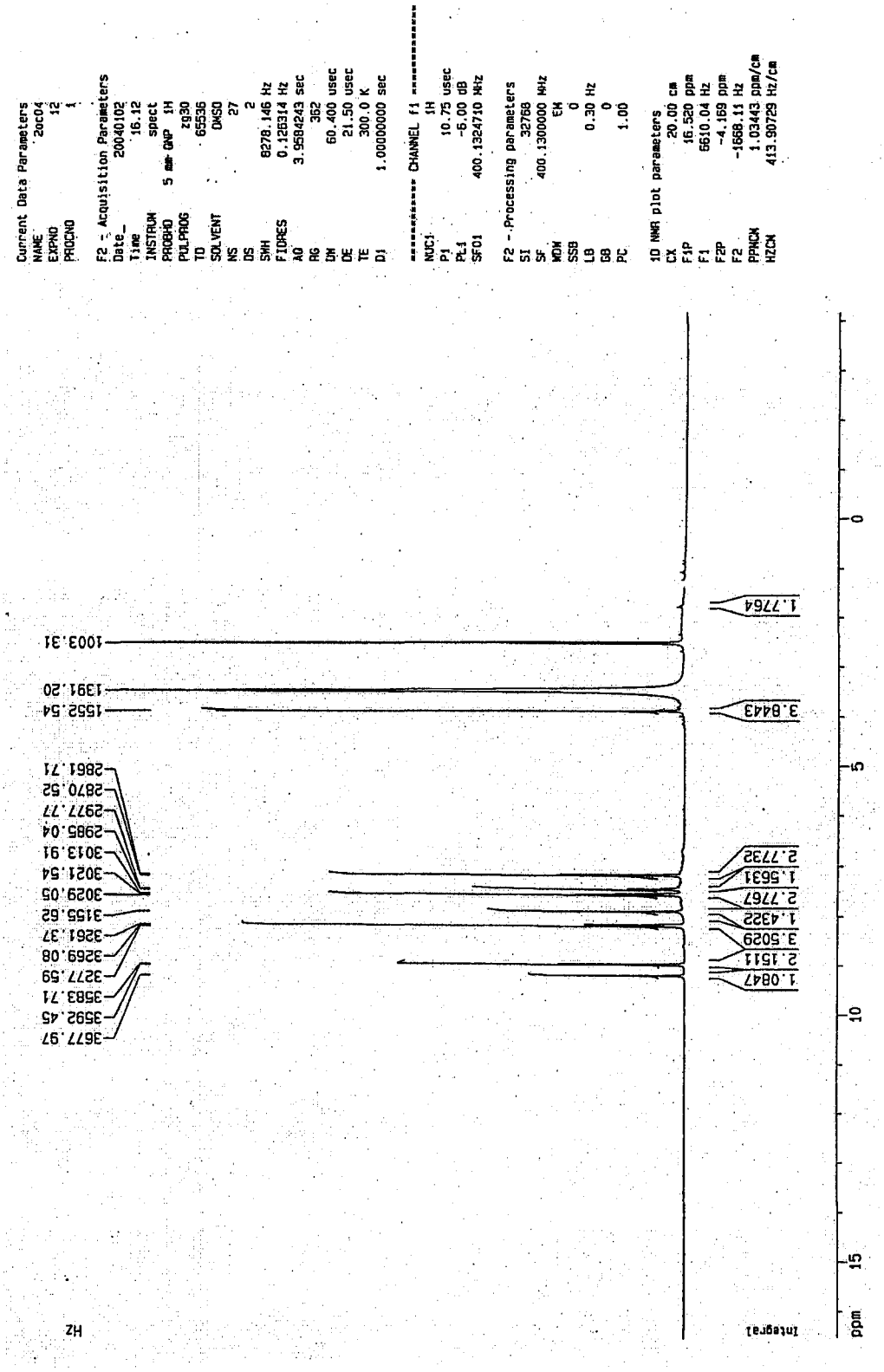
Ek.2.23. Bileşik B7' ye ait ^{1}H-NMR Spektrumu



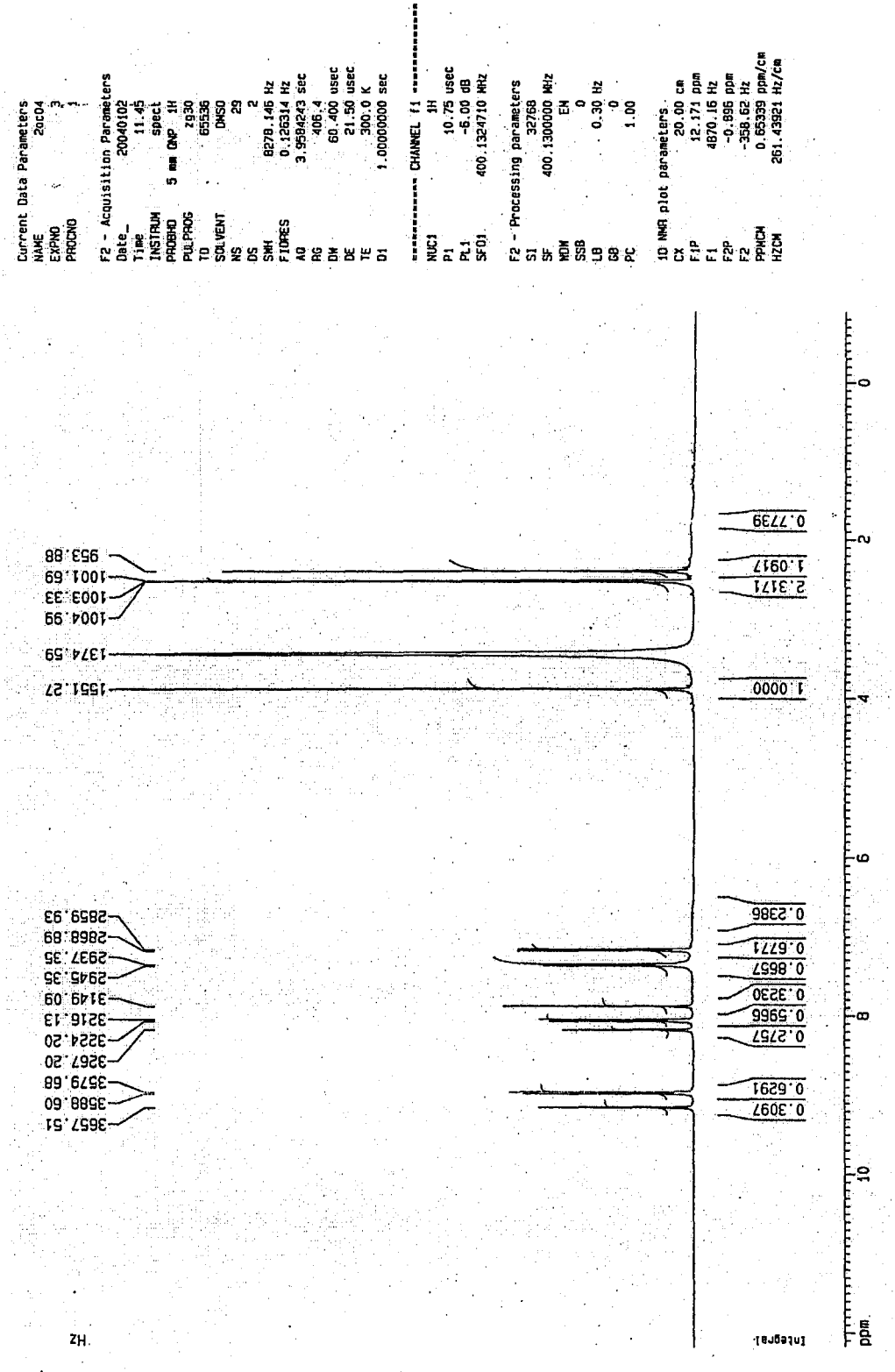
Ek.2.24. Bileşik B8' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



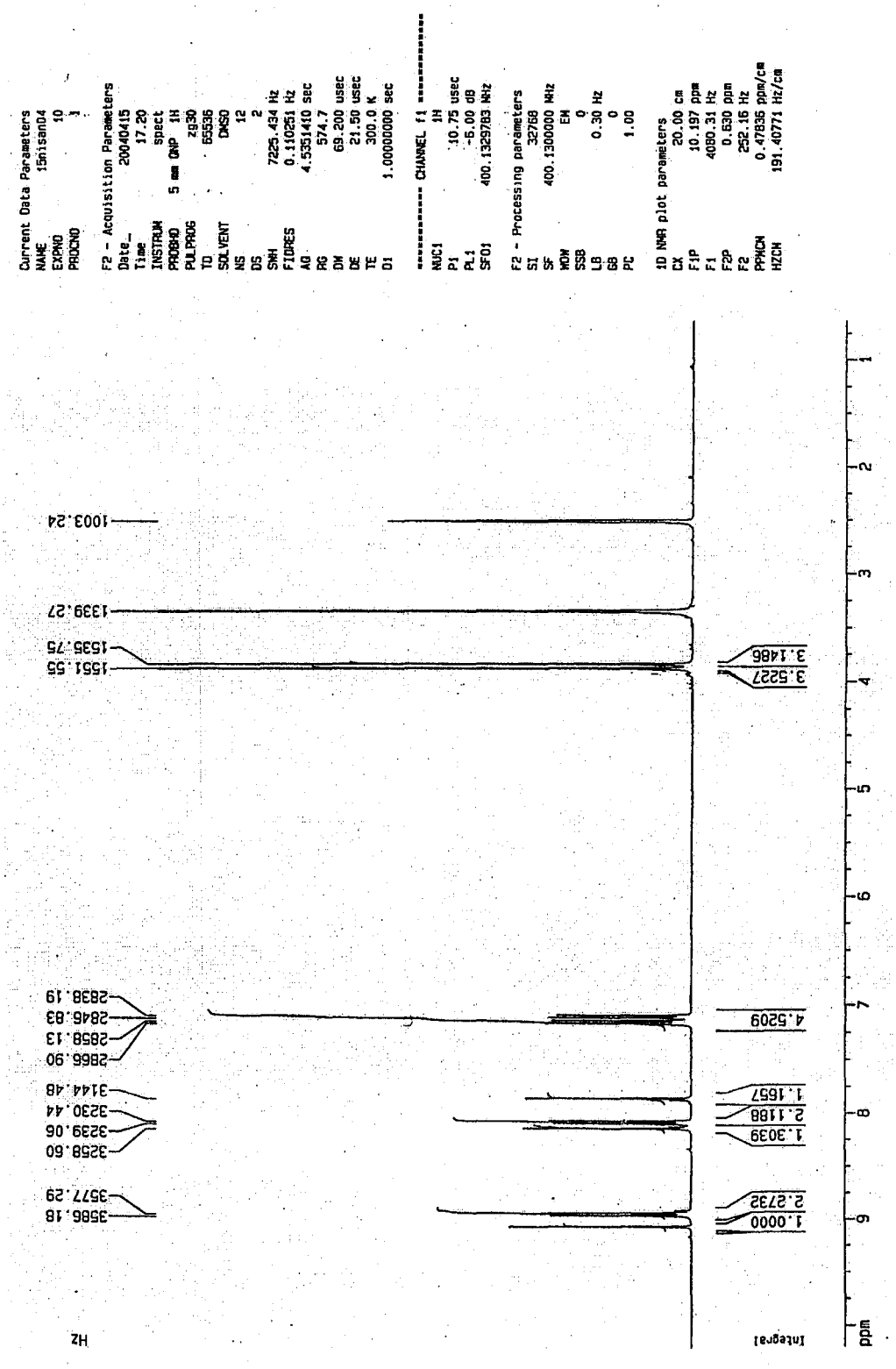
Ek.2.25. Bileşik B9' a ait ^{1}H-NMR Spektrumu



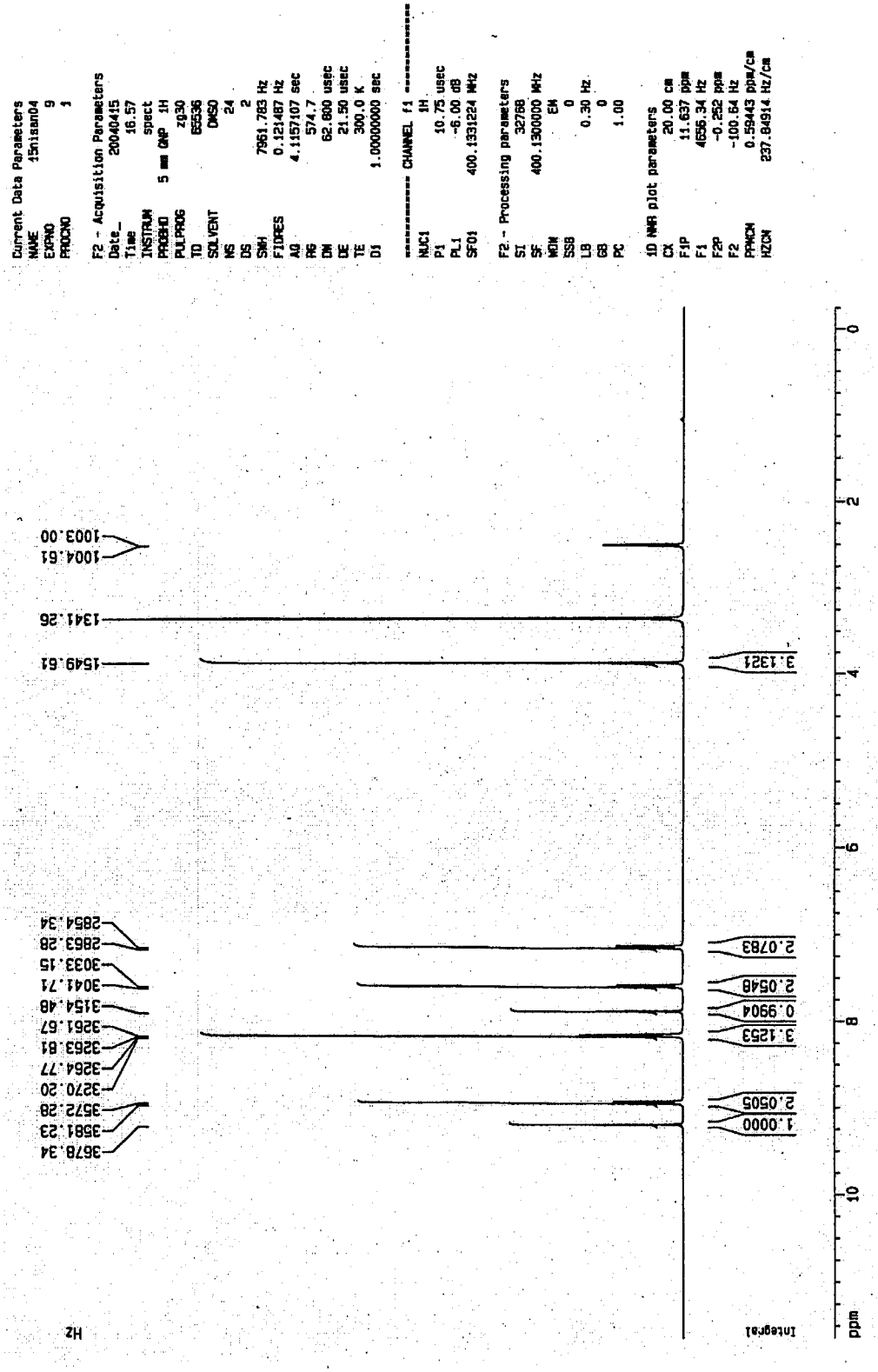
Ek.2.26. Bileşik B10' a ait ^{1}H-NMR Spektrumu



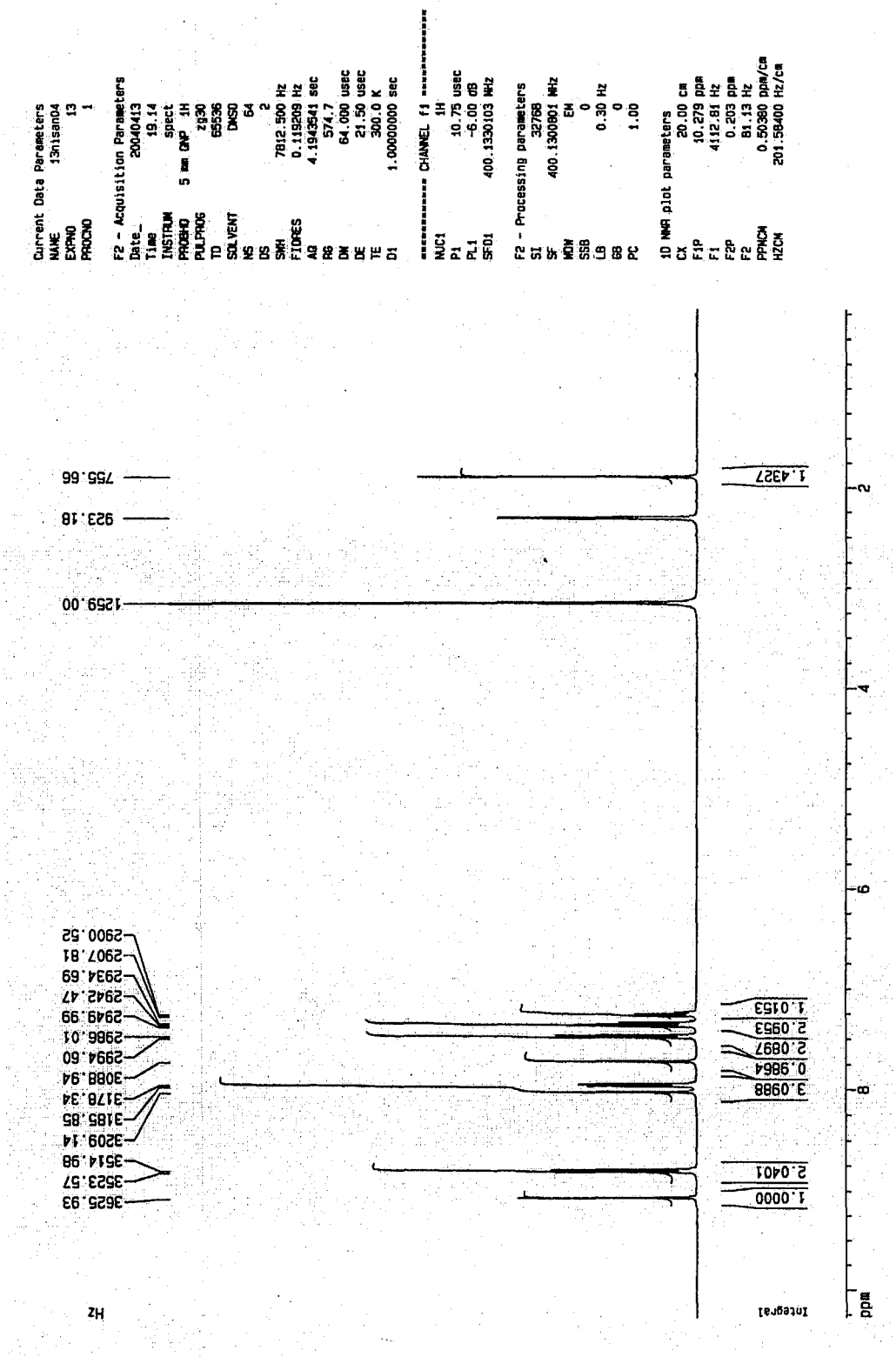
Ek.2.27. Bileşik B11' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



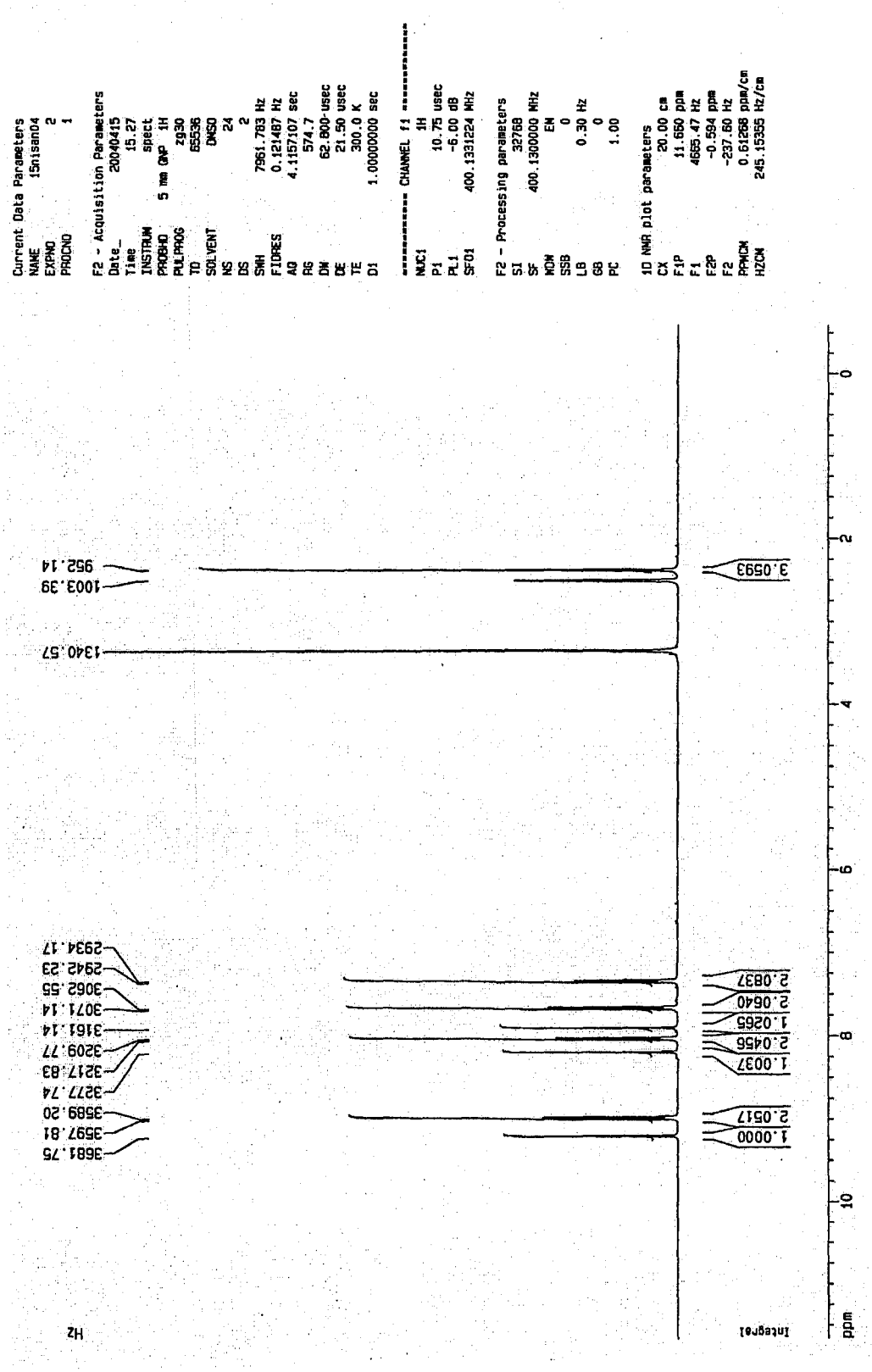
Ek.2.28. Bileşik B12' ye ait ^{1}H-NMR Spektrumu



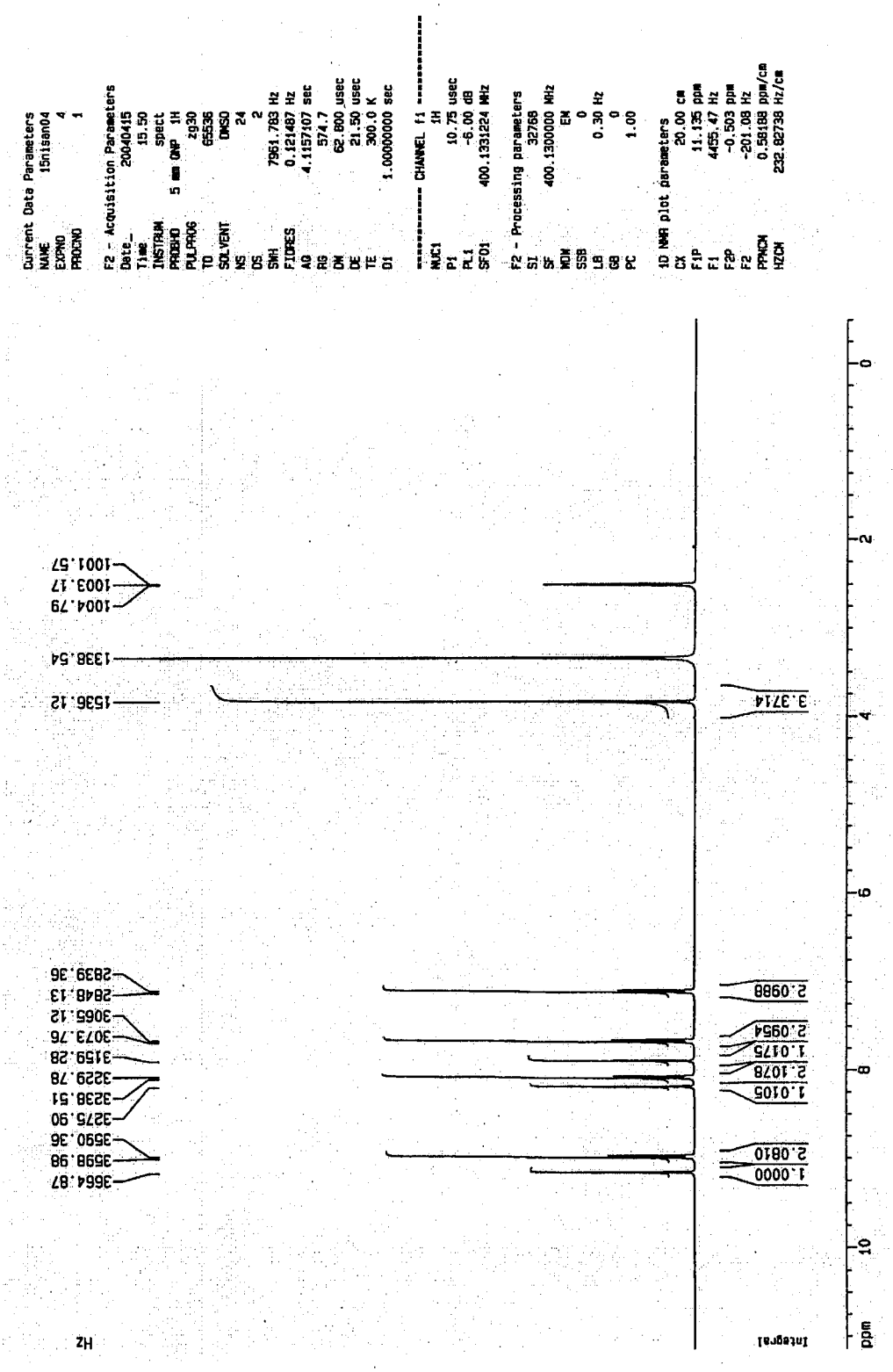
Ek.2.29. Bileşik B13' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



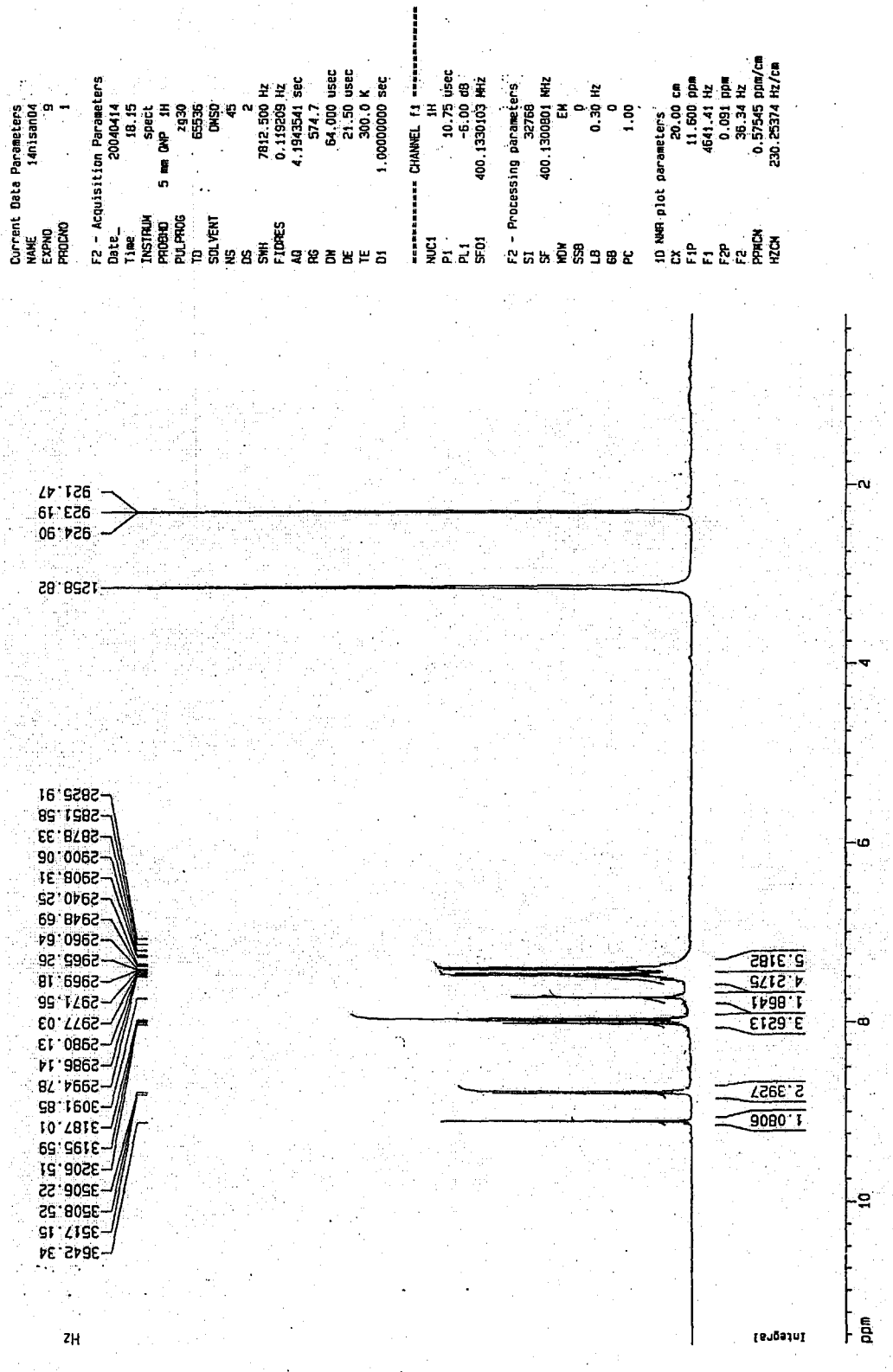
Ek.2.30. Bileşik B14' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu



Ek.2.31. Bileşik B15' e ait ^{1}H-NMR Spektrumu

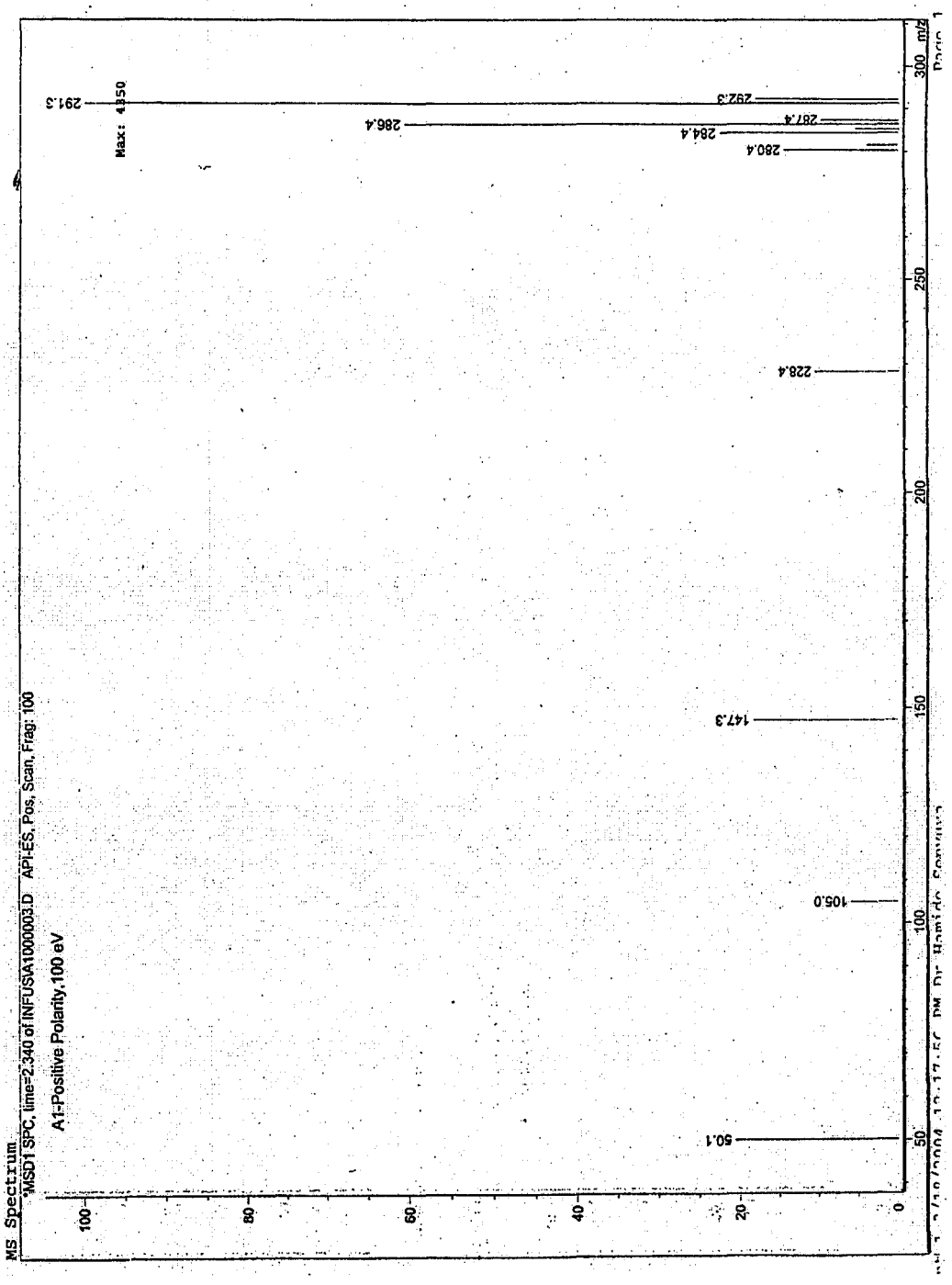


Ek.2.32. Bileşik B16' ya ait ^{1}H-NMR Spektrumu

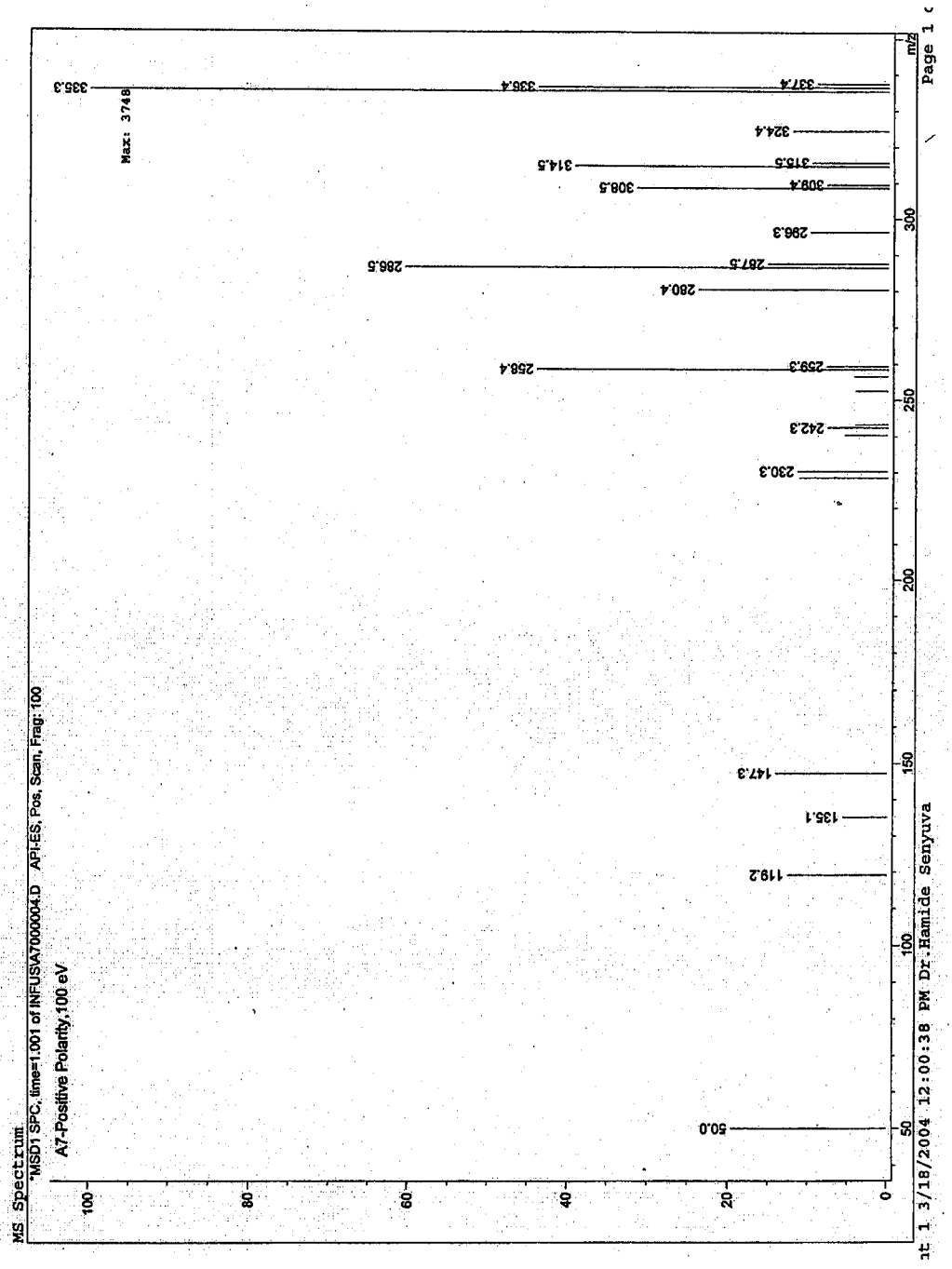


Ek.3 MS Spektrumları

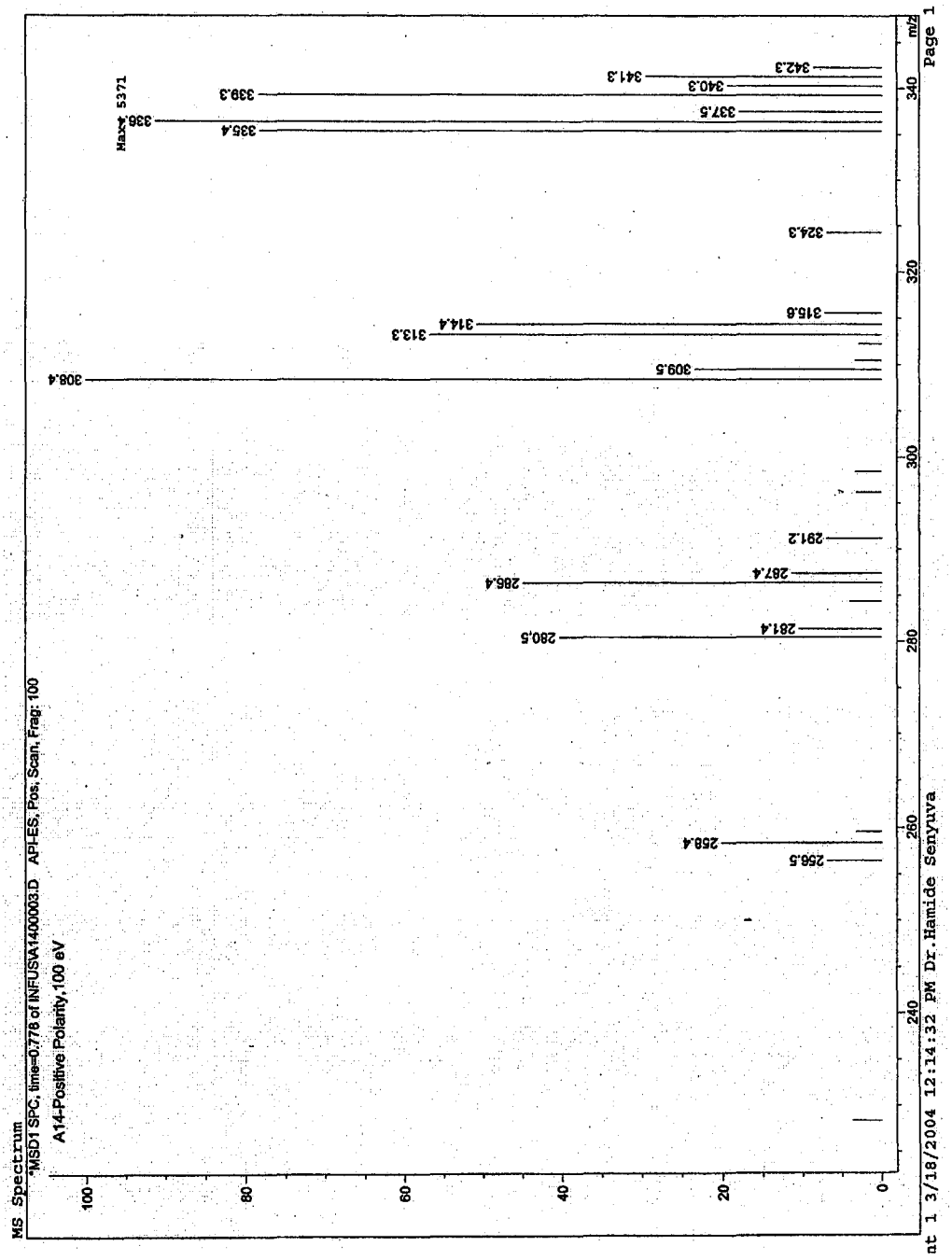
Ek.3.1. Bileşik A1' e ait MS Spektrumu



Ek.3.2. Bileşik A7' ye ait MS Spektrumu

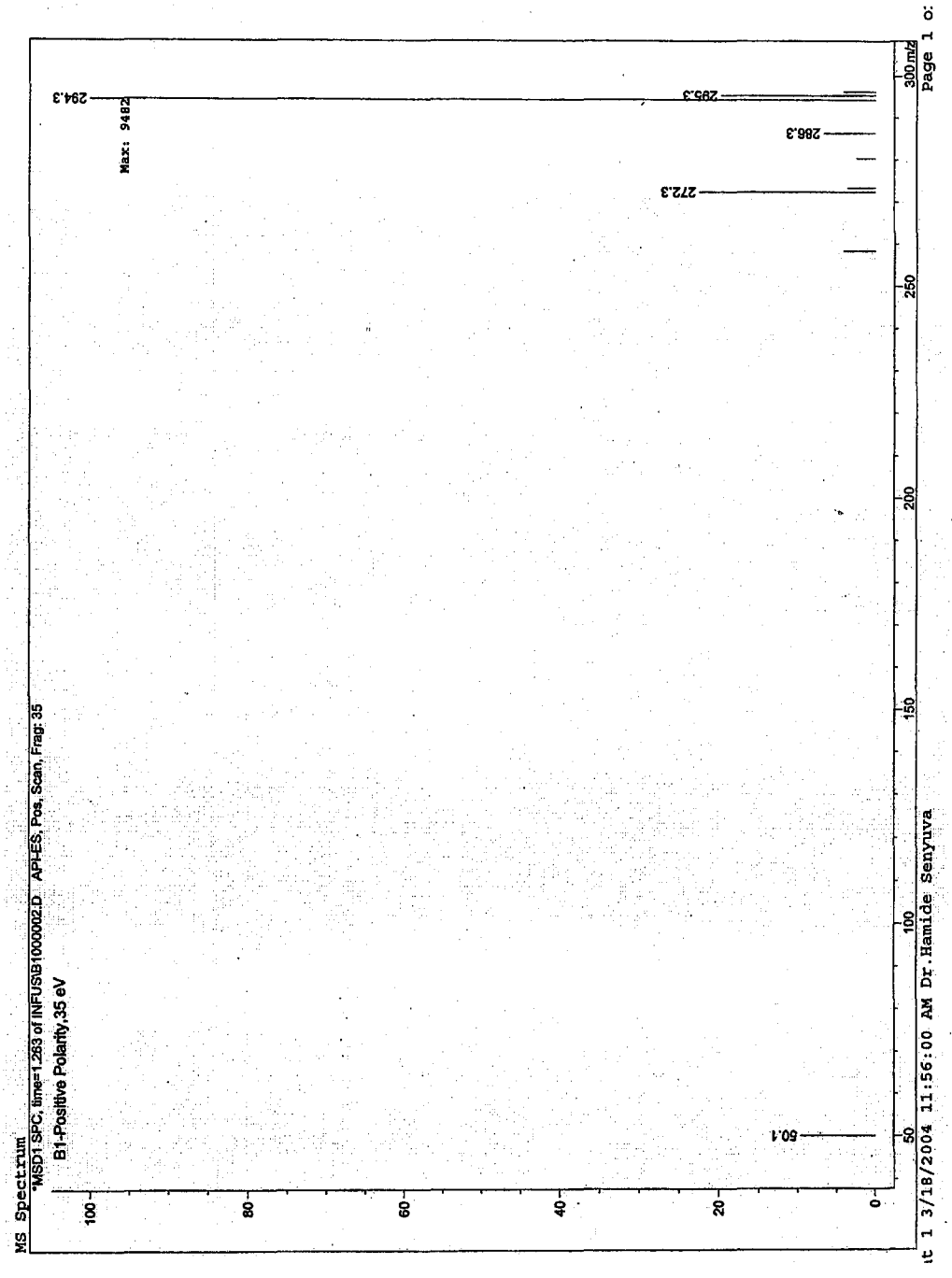


Ek.3.3. Bileşik A14' e ait MS Spektrumu

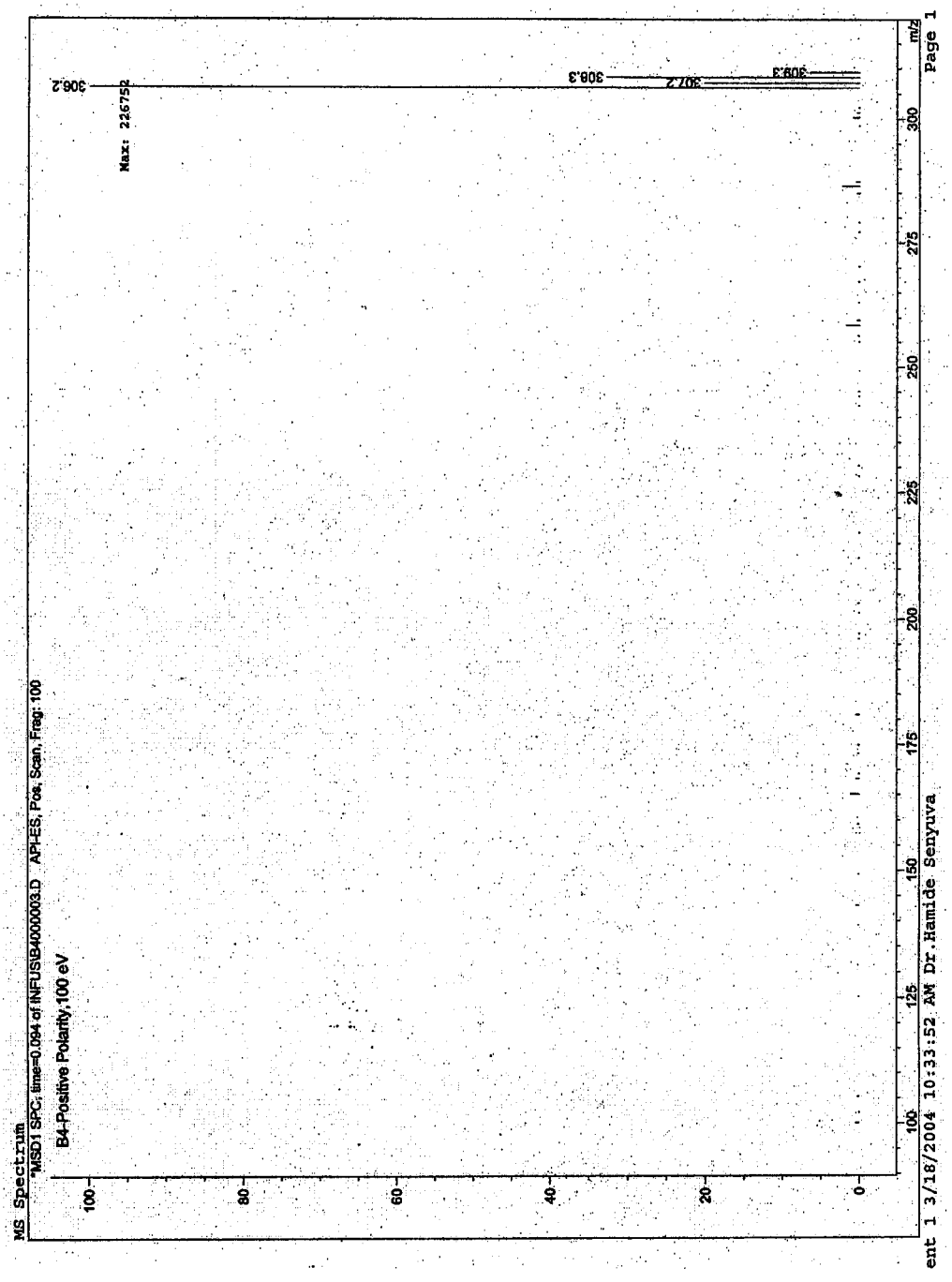


Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

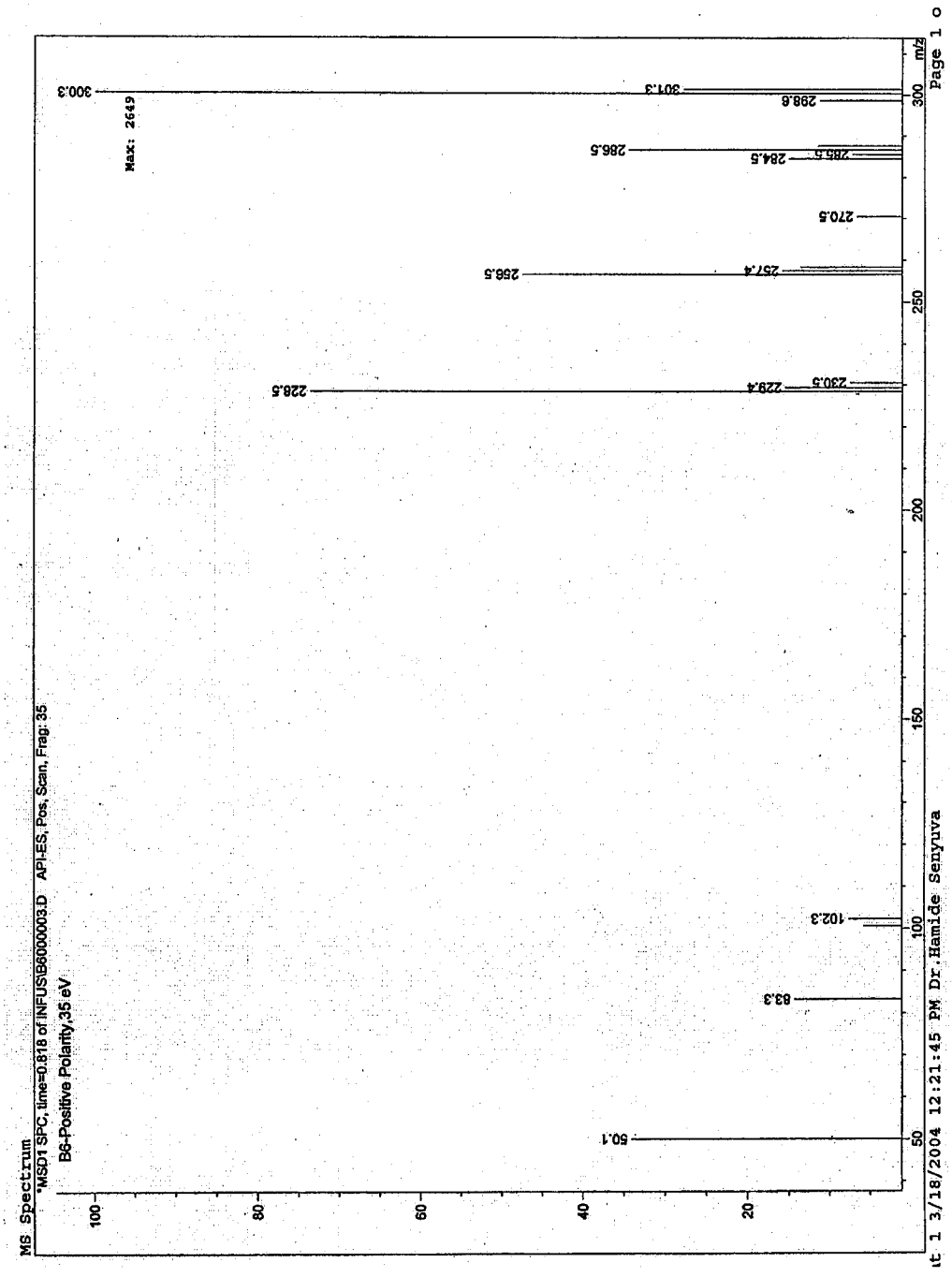
Ek.3.4. Bileşik B1' e ait MS Spektrumu



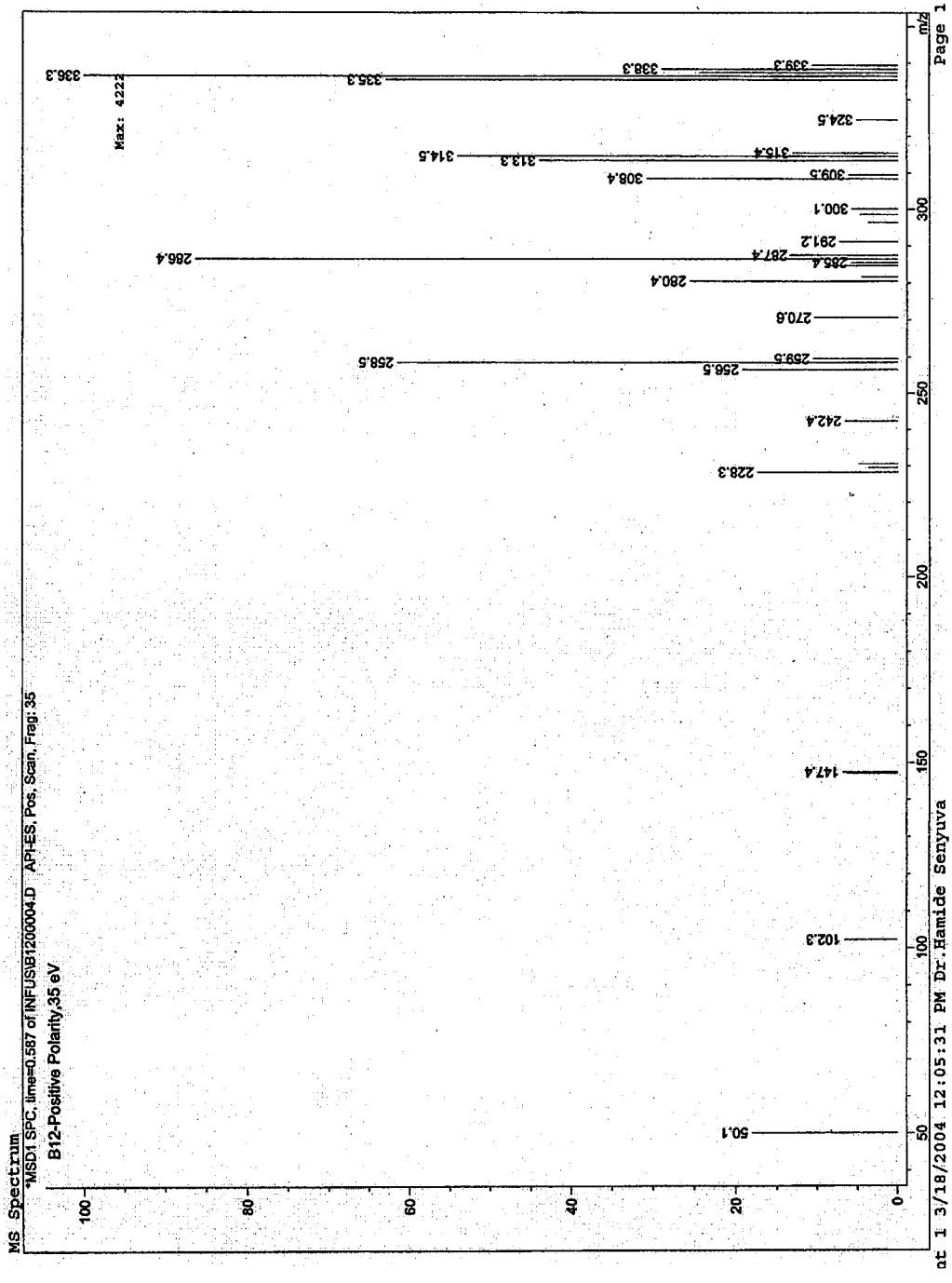
Ek.3.5. Bileşik B4' e ait MS Spektrumu



Ek.3.6. Bileşik B6' ya ait MS Spektrumu



Ek.3.7. Bileşik B12' ye ait MS Spektrumu



Ek.3.8. Bileşik B16' ya ait MS Spektrumu