T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

GUANİLHİDRAZONLARIN DİMEDON VE GLİOKSAL REAKSİYONLARININ MEKANİSTİK İNCELENMESİ

Hazırlayan
Fatma GÜRBÜZ BOZ

Danışman
Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

Yüksek Lisans Tezi

Ocak 2023
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

GUANİLHİDRAZONLARIN DİMEDON VE GLİOKSAL REAKSİYONLARININ MEKANİSTİK İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Fatma GÜRBÜZ BOZ

Danışman
Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Ocak 2023
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan bütün materyal ve sonuçları tamamıyla aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Fatma GÜRBÜZ BOZ

İmza

“Guanilhidrazonların Dimedon ve Glioksal Reaksiyonlarının Mekanistik İncelenmesi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Fatma GÜRBÜZ BOZ

İmza

Danışman

Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

İmza

Danışman

Prof. Dr. Emin SARIPINAR

İmza

Kimya ABD Başkanı

Prof. Dr. Emin SARIPINAR

İmza

TEŞEKKÜR

Bana tez çalışmalarım süresince her türlü yardımı ve fedakârlığı sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım farklı bakış açıları ve bilimsel katkılarıyla beni aydınlatan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve bu günlere gelmemde en büyük katkı sahibi danışman hocalarım sayın Prof. Dr. Emin SARIPINAR ve sayın Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımda karşılaştığım zorlukları aşmamda yardımcı olan, pratik ve teorik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan doktora öğrencisi sayın Hüseyin KEKEÇMUHAMMEDİ ile Arş. Gör. Rifat Emin Bora'ya ve diğer yüksek lisans yapan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve FT-IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan, Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi çalışanı Öğr. Gör. Dr. Semiha KÖPRÜ'ye ve Öğr. Gör. Dr. Mehmet Çadır'a, kütle analizleri hesaplamalarında Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'nde görevli olan Öğr. Gör. Dr.Osman Nuri Aslan'a teşekkür ediyorum.

Ayrıca çalışmalarım süresince sabır göstererek beni destekleyen kıymetli eşim Yüksek Kimyager Mehmet BOZ' a, bana enerji kaynağı olan yavrularım B. Eymen BOZ ve Zeynep BOZ' a, bugünlere gelmeme vesile olan her daim yanımda olan aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Fatma GÜRBÜZ BOZ

Ocak 2023, KAYSERİ

GUANİLHİDRAZONLARIN DİMEDON VE GLİOKSAL REAKSİYONLARININ MEKANİSTİK İNCELENMESİ

Fatma GÜRBÜZ BOZ

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2023
Danışman
Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

ÖZET

Bu çalışma ile guanilhidrazonların tek kapta 1,3-dikarbonil bileşiği olan dimedon ve aril glioksal türevlerinden olan fenil glioksal ile üç bileşenli reaksiyonundan 2,3-dihidro-imidazol türevleri sentezlenmiştir. Literatürde bulunmayan bu yeni bileşiklerin yapısında imidazol halkası bulunması sebebiyle tıpta koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir.

Bu bileşikler veya bunları içeren formülasyonlar; antimikrobiyal, antiviral, antitüberküloz, antikanser, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiparasitik, antifungal, antiobezite, antidiyabetik, antihipertansif, analjezik, antikonvülsan ve AIDS gibi çeşitli enzim inhibitörlerine veya bunlardan bazılarına biyolojik aktivite amaçlı kullanılabilme ihtimali bulunmaktadır. Ayrıca, bu bileşikler veya bunları içeren formülasyonlar RNA ve DNA virüslerine karşı da kullanılabileceği gibi, memelilerin tedavisinde veya hastalıkların önlenmesinde faydalı olabileceği bunun yanında bitkisel hastalıklarda da kullanılabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma ile piyasada üretimi yapılan ve kolay bulunan, maliyeti ve sentezi ucuz olan aminoguanidin tuzları ile karbonil bileşiklerinden (aldehit/keton) elde edilen guanilhidrazon türevlerinin dimedon ve fenil glioksal maddeleriyle tek kap reaksiyonu sonucu literatürde olmayan ve patenti daha önceden alınmamış olan, çalışılması yapılmayan çevre dostu bir zwitter iyon yapısında imidazol halkası içeren bileşikler sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmidazol, Guanilhidrazon, Aminoguanidin, Fenilglioksal, Dimedon

MECHANISTIC INVESTIGATION OF DIMEDON AND GLYOXAL REACTIONS OF GUANYLHYDRAZONES

Fatma GÜRBÜZ BOZ

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences Master's Thesis, January 2023

Supervisor

Prof. Dr. İlhan ÖZER İLHAN

ABSTRACT

In this study, 2,3-dihydro-imidazol derivatives were synthesized by obtaining from the three-component reaction of guanylhydrazones with the 1,3-dicarbonyl compound dimedone and aryl glyoxal derivatives. It is considered that these new compounds, which are not found in the literature, can be used as preventive and therapeutics in medicine due to the presence of an imidazole ring in their structure.

These compounds or formulations containing them have possible effects to be; used as various enzyme inhibitors due to their biological activities such as antimicrobial, antiviral, antituberculosis, anticancer, anti-inflammatory, antibacterial, antiparasitic, antifungal, anti-obesity, antidiabetic, antihypertensive, analgesic, anticonvulsant and AIDS. In addition, it is considered that these compounds or formulations containing them can be utilized against RNA and DNA viruses, it may be useful in the treatment of mammals or in the prevention of diseases, as well as in herbal diseases.

In this study, compounds containing imidazole ring in a friendly zwitter ion structure were synthesized by the result of the one-pot reaction of aminoguanidine salts, which are produced in the market, easily- available, cost and synthesis cheap, and guanylhydrazone derivatives obtained from carbonyl compounds (aldehyde/ketone) with dimedone and phenyl glyoxal substances, which has neither been studied nor in the literature and patented before.

Keywords: Imidazole, Guanylhydrazone, Aminoguanidine, Phenylglyoxal, Dimedone

İÇİNDEKİLER

GUANİLHİDRAZONLARIN DİMEDON VE GLİOKSAL REAKSİYONLARININ MEKANİSTİK İNCELENMESİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK iii
KABUL VE ONAY iv
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER viii
KISALTMALAR ve SİMGELER xi
TABLOLAR LİSTESİ xii
ŞEKİLLER LİSTESİ xiii
GİRİŞ 1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. İmidazol 4
1.1.1. İmidazol Sentez Çalışmaları 5
1.1.2. Biyolojik Aktiviteye Sahip Olan İmidazol Türevi Bileşikler 11
1.2. Fenil Glioksal 14
1.2.1.Fenil Glioksalin Yapısı ve Yapılan Çalışmalar 14
1.3. Dimedon (5,5-dimetil-1,3-siklohekzandion) 16
1.3.1. Dimedon Bileşiğinin Yapısı ve Yapılan Çalışmalar 16
1.4.Guanilhidrazon 18
1.4.1. Guanilhidrazonlar ile Yapılan Çalışmalar 19

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Çalışmada Kullanılan Çözücüler ve Reaktifler 21
2.2. Kullanılan Araç ve Cihazlar 21

2.3. Kullanılan Metotlar 22

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Deneysel Çalışmalar 23

3.1.1. Guanilhidrazon Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem 23

3.2. 2,3-dihidroimidazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem . 25

3.2.1.(E)-1-(2-imino-3-((4-metoksibenzyliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id (FBG-1) 25

3.2.2.(E)-1-(2-imino-3-((4-metilbenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-2) 28

3.2.3.(E)-1-(3-(benzilidenamino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id (FBG-3) 31

3.2.4.(E)-1-(3-((2-hidroksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-4) 36

3.2.5.(E)-1-(3-((2,4-diklorobenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan -1-ide (FBG-5) 38

3.2.6.(E)-1-(2-imino-3-((4-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-6) 41

3.2.7.(E)-1-(3-((2-klorobenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-7) 44

3.2.8.(E)-1-(3-((furan-2-ilmetilen)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan -1-id (FBG-8) 46

3.2.9.(E)-1-(3-((4-etoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-9) 49

3.2.10.(E)-1-(3-((4-hidroksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-10) 51

3.2.11.(E)-1-(3-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id (FGB-11) 54

3.2.12.(E)-1-(3-((2,4-dimetoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id (FBG-12) 56

3.2.13.(E)-1-(2-imino-3-((2-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-13) 59

3.2.14.(E)-1-(2-imino-3-((3-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-14) 61

3.2.15.FBG HİDROLİZ (Hidrojen-1-(3-amino-2-hidrazono-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id) (FBGH Bileşiği) 64

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

4.1. 2,3-dihidro imidazol Türevlerinin Sentezi ve Reaksiyon Mekanizması 74

4.2. 2,3-dihidro imidazol Türevlerinin Spektrumlarının Açıklamaları 76

KAYNAKÇA 78

ÖZGEÇMİŞ 86

KISALTMALAR ve SİMGELER

Ar	:Aril
DMSO	:Dimetil Sülfoksit
DMSO-d6	:Dötero Dimetil Sülfoksit
E.N	:Erime Noktası
EtOH	:Etil Alkol
MeOH	:Metil Alkol
Hz	:Hertz
İTK	:İnce Tabaka Kromatografisi
AMG	:Aminoguanidin
PİFA	:Bis (trifloroasetoksi) iyodo benzen
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
NOS	:Nitrik oksit sentaz
NO	:Nitrik oksit
FBG	: Sentezlenen maddenin kodu
Ar_1	:Aril-1
Ar_2	:Aril-2
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
RNA	:Ribonükleik Asit
mL	:Mililitre
mmol	:Milimol
NMR	:Nükleer Manyetik Rezonans
sa.	:Saat
SAR	:Yapı-aktivite ilişkisi
δ	:Kimyasal Kayma

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Sentezlenen guanilhidrazon türevlerine ait sübstitüentler. 24

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin isimlendirmesi, açık ve kapalı formülleri ile fiziksel özelliklerine ait tablo..... 73

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. İmidazol içeren bileşik türevleri 3

Şekil 1.2. (1)İmidazol, (2)Histidin ve (3)Histamine Ait Molekül Yapıları 4

Şekil 1.3. İmidazol halkasının tautomerik yapısı. 5

Şekil 1.4 . Heinrich Debus Yöntemi İle İmidazol Sentezi 6

Şekil 1.5. Van Leusen reaksiyon ile imidazol sentezi. 6

Şekil 1.6. Wang Reçinesi Üzerinde dört bileşenli Ugi Reaksiyonu ile İmidazol Sentezi . 6

Şekil 1.7 . Radiszewski Sentezi ile İmidazol Sentezi 7

Şekil 1.8. İmidazollerin dehidrojenasyonu yöntemiyle imidazol sentezi reaksiyonu. 7

Şekil 1.9. Wallach sentezi ile imidazol eldesi reaksiyonu. 7

Şekil 1.10. α-Halo Ketonelardan İmidazol eldesi. 8

Şekil 1.11. Mikrodalga ışıması altında reaksiyon ile gerçekleştirilen 2-imidazol sentezi. 8

Şekil 1.12. Mikrodalga Işıması Desteğiyle İmidazol Benzoksazinlerin Eldesi. 8

Şekil 1.13. Formimidamid ve α-Hidroksi Ketondan İmidazol ve Oksazol Bileşiklerinin Oluşum Mekanizması. 9

Şekil 1.14. α-Diketonla guanidinin reaksiyonundan İmidazol-2-amin oluşumu reaksiyonu 9

Şekil 1.15. Tiyoüre ve α-Dikarbonil Bileşiklerinden 1H-imidazol-2(3H)-tion Reaksiyonu. 9

Şekil 1.16. Tek kap yöntemiyle imidazol sentezi. 10

Şekil 1.17. imidazol-2-türevlerinin [Bmim]BF_4 iyonik sıvısı kullanılarak sentezi. 10

Şekil 1.18. 2,5-diaril-1-hidroksi-1H-imidazol-4-il türevlerinin sentezi reaksiyonu. 10

Şekil 1.19. Aldehit/Karboksilli Asit ile Asetik Asitli Ortamda Hidrazin Türevinden İmidazol Eldesi. 11

Şekil 1.20. Biyolojik olarak önemli imidazole bazlı bileşikler. 12

Şekil 1.21. İmidazol Farmakoforu İçeren İlaçlar 12

Şekil 1. 22. İmidazol halkası bulunan Antitüberküloz ajanlar (delamanid ve pretomanid) 13

Şekil 1.23. İmidazol halkası bulunan anjiyotensin II reseptörü antagonistleri. 13

Şekil 1.24. Antibakteriyel ajanların kimyasal yapıları. 14

Şekil 1.25. Fenil glioksalin yapısı. 14

Şekil 1.26. Tek kapta üç bileşenli reaksiyonla 5-asetil-4-(ariloil)-3,4-dihidropirimidinon eldesi 15

Şekil 1.27. Fenil glioksal çıkışlı polifonksiyonel furan eldesi reaksiyonu. 15

Şekil 1.28. Dimedonun keto-enol tautomerisi 16

Şekil 1.29. Tek kapta dört bileşenli tepkime sonucu tetrasiklik bis-izoksazolopirolokinolin sentezi reaksiyonu 16

Şekil 1.30. Dimedon, üre ve aromatik aldehit maddelerinden oktahidrokinazolinon eldesi reaksiyonu. 17

Şekil 1.31. 9-Aryl-5,6,7,9-tetrahydrotetrazolo[5,1-b]quinazolin-8(4H)-türevlerinin sentezi reaksiyonu. 17

Şekil 1.32. İmidazo[1,2-a]azin türevlerinin sentez mekanizması. 18

Şekil 1. 33. Biyolojik açıdan aktif olan önemli bazı aminoguanidin türevleri. 18

Şekil 1.34. Guanilhidrazonların 1-3 H kayması ile oluşan iki tautomerik formu. 19

Şekil 1.35. Guanilhidrazondan imidazol türevlerinin sentezi çalışması. 19

Şekil 1.36. Guanilhidrazon parçası içeren 4-oksotiazolidin-5-iliden asetat serisi sentezi reaksiyonu 20

Şekil 3.1. Guanilhidrazon türevi bileşiklerinin sentez reaksiyonu. 23

Şekil 3.2. Dimedon, fenilglioksal ve guanilhidrazon kullanılarak 2,3-dihidroimidazol türevlerinin sentez reaksiyonu 25

Şekil 3.3. FBG-1 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 26

Şekil 3.4. FBG-1 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 27

Şekil 3.5. FBG-1 Bileşiğine ait FT-IR Spektrumu. 27

Şekil 3.6. FBG-2 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 29

Şekil 3.7. FBG-2 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 30

Şekil 3.8. FBG-2 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu. 30

Şekil 3.9. FBG-3 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 32

Şekil 3.10. FBG-3 bileşiğine ait D_2O Değişimi NMR Spektrumu. 32

Şekil 3.11. FBG-3 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 33

Şekil 3.12. FBG -3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu. 33

Şekil 3.13. FBG-3 bileşiğine ait iki boyutlu NMR yapı analiz spektrumu. 34

Şekil 3.14. FBG-3 bileşiğine ait HET-COR NMR spektrumu. 34

Şekil 3.15. FBG-4 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 37

Şekil 3.16. FBG-4 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 37

Şekil 3.17. FBG – 4 bileşiğine ait FT–IR Spektrumu. 38

Şekil 3.18. FBG-5 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 40

Şekil 3.19. FBG-5 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 40

Şekil 3.20. FBG – 5 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu. 41

Şekil 3.21. FBG-6 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 42

Şekil 3.22. FBG-6 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 43

Şekil 3.23. FBG – 6 bileşiğine ait FT–IR Spektrumu. 43

Şekil 3.24. FGB-7 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 45

Şekil 3.25. FBG-7 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 45

Şekil 3.26. FBG – 7 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu. 46

Şekil 3.27. FBG-8 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 47

Şekil 3.28. FBG-8 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 48

Şekil 3.29. FBG-8 bileşiğine ait FT–IR Spektrumu. 48

Şekil 3.30. FBG-9 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 50

Şekil 3.31. FBG-9 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 50

Şekil 3.32. FBG – 9 bileşiğine ait FT–IR Spektrumu. 51

Şekil 3.33. FBG-10 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 52

Şekil 3.34. FBG-10 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 53

Şekil 3.35. FBG-10 bileşiğine ait FT–IR Spektrumu. 53

Şekil 3.36. FBG-11 bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu..... 55

Şekil 3.37. FBG-11 bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu..... 55

Şekil 3.38. FBG – 11 bileşiğine ait FT–IR Spektrumu. 56

Şekil 3.39. FBG-12 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 57

Şekil 3.40. FBG-12 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 58

Şekil 3.41. FBG – 12 bileşiğine ait FT–IR Spektrumu. 58

Şekil 3.42. FBG-13 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 60

Şekil 3.43. FBG-13 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 60

Şekil 3.44. FBG – 13 bileşiğine ait FT–IR Spektrumu. 61

Şekil 3.45. FBG-14 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 62

Şekil 3.46. FBG-14 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 63

Şekil 3.47. FBG – 14 bileşiğine ait FT–IR Spektrumu. 63

Şekil 3.48. 2,3-dihidroimidazol türevlerinden hidroliz ile FBGH bileşiğinin eldesi. 64

Şekil 3.49. FBG-H bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu. 65

Şekil 3.50. FBG-H bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu. 65

Şekil 3.51. FBGH bileşiğine ait FT-IR Spektrumu. 66

Şekil 4.1. 2,3-dihidro-imidazol Türevlerinin Reaksiyon Mekanizması 75

GİRİŞ

Dünyada ve Türkiye'de kanser en önemli sağlık sorunlarının başını çekmektedir. Hem insanlarda hem de hayvanlarda tedavi amaçlı kullanılan ilaçların ciddi yan etkileri görülmekte ve bazı kanser türlerinde halen istenilen başarıya ulaşılamamıştır. Bu sebeple kanser ile mücadelede bilim insanları yeni yöntemler ve tedavi yolları bulabilmek için çalışmalarına hız kesmeden devam etmektedirler. Bu çalışmalar halen ruhsatlı olarak kullanımda olan ilaçların anti-kanser etkilerinin araştırılması ve etkilerinin ortaya konulması, hem yeni ilaç geliştirme sürecindeki zamandan ve hem de yüksek maliyeti azaltmak bakımından önem arz etmektedir.

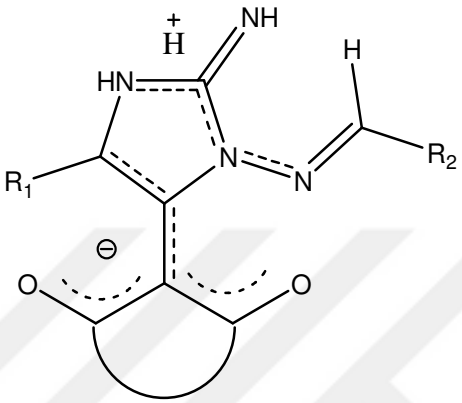
Özellikle yapısında heterohalkalı yapılar bulunan bileşikler biyoaktivitelerinin yüksek olmasıyla birçok ilaç, veterinerlik ve tarımsal ürününün temel yapısını oluşturmaktadır. Heterohalkalı bileşikler, çeşitlendirilmeye müsait yapıları sayesinde tedavi edici ajan olarak çok faydalı oldukları ayrıca ekonomik oldukları da görülmüştür. Heterohalkalı bileşiklerin bazı terapötik etkileri üzerine yapılan araştırmalar sonucunda hastalıkların tedavilerinde büyük önem taşıdıkları belirlenmiştir.

Azot atomu içeren heterosiklik bileşikler geniş farmasötik aktivite özelliklerinden dolayı önemli bileşiklerdir. Doğal moleküllerinin yanı sıra sentetik olarak da üretilen imidazoller, iki azot atomu bulunan beş üyeli heterosiklik halkalardır. İmidazol halkası elektronca zengin bir yapıya sahiptir. Bu sayede imidazol türevleri biyolojik sistemlerdeki çeşitli enzimlerle ve reseptörlerle zayıf etkileşimler kurarak geniş biyoaktivite özellikler göstermektedirler. Histamin, B12 vitamini, DNA ve hemoglobin gibi biyolojik moleküllerin yapısında bulunan imidazol farmakofor grubu biyolojik yaşam süreçlerinde önemli rollerinin bulunmasından dolayı ilaç kimyasında önem arzetmektedir. Oxiconazole, Butoconazole, Ketoconazole, Econazole, Sertaconazole, Isoconazole, Azanidazole, Omoconazole, Clotrimazole gibi kullanılan bazı antifungal ilaçlar ve antibiyotikler imidazol türevleridir. Yüksek terapötik potansiyele ve biyolojik

olarak etkin özelliğe sahip imidazol grubu içeren çok sayıda moleküller bulunmaktadır. Örneğin, antikanser (imidazol karboksamit, zoledronik asit, dakarbazin, azatioprin, nilotnib ve tipifarnib), antifungal (klotrimazol, mikonazol, ketokonazol ve oksikonazol), antiparaziter, (metronidazol, benznidazol, ornidazol ve seknidazol), antihistaminik (simetidin, imetit, immepip ve tioperamid), antinöropatik (nafimidon, fipamezol ve deksmedetomidin) ve antihipertansif (losartan, eprosartan, ve olmesartan), Topoizomeraz İnhibitörleri (indimitecan, Camptothecin), Mikrotübül Polimerizasyon inhibitörleri (combretastatin A-4 ve N-Metilimidazol köprülü analog türevleri), Cytochrome P450 Enzim Inhibitörleri (fadrozole, letrozole), RAF İnhibitörleri (pirazol üçhalkalı türevleri), TGF-β İnhibitörleri (Quinoxaline-imidazoller ve amidler), TGF-β İnhibitörleri (piridinil imidazol), Farnesyltransferase İnhibitörleri (Tipifarnib analogları, Azaheptapyridines) ve metal-imidazol kompleksleri biyolojik olarak aktif bileşiklerdir ve yüksek terapötik potansiyele sahip olmalarından sebeple çeşitli hastalık türlerini tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [1].

Tez çalışması kapsamında literatür taramalarında Hidrazid-hidrazonlarla ilgili bir çok çalışma yapıldığı görülmüştür. Bu bileşiklerin azometin farmokofor grubu içerdikleri için (–NH–N=CH–) bir çok farklı farmasötik uygulamalarından sorumlu bir grup olduğu ve farklı heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesinde de önemli rol oynadıkları görülmüştür. Bu sebeple tez çalışması daha da önem kazanmıştır. Sentezlenecek yeni heterosiklik bileşiklerin de antikanser özellik gösterebilecekleri düşünüldüğünden imidazol halkası taşıyan yeni maddelerin sentezlenip, kullanım alanı geniş yeni türevlerinin elde edilerek literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır. Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR ve kütle spektrometresi gibi spektroskopik ve analitik yöntemlerle tayin edilmeye çalışılmıştır. Yapılan tez çalışmasında ilk olarak aminoguanidin hidroklorik asit tuzunun aldehit/keton çeşitleriyle tepkimesinden guanilhidrazon türevleri başlangıç maddesi olarak elde edilmiştir. Guanilhidrazonlar çeşitli heterosiklik yapıların sentezinde kullanılabilmelerinin yanında çeşitli farmakolojik etkilerinin olmasından dolayı tez çalışmasında da tercih sebebi bileşik olmuştur. Guanilhidrazon türevleri, fenil glioksal ve dimedon ile gerçekleşen reaksiyonuyla imidazol halkası içeren yeni bileşik türevleri sentezlenmiştir. İmidazol içeren yeni bileşik türevlerinin sentezinde bileşenlerden biri olan fenil glioksal bileşiği yapısında hem keton hem de aldehit fonksiyonlu gruplarını

içermektedir. Bu da bu bileşiğin hem organik hem de biyokimyada oldukça faydalı bir reaktif olmasını sağlamıştır. Farmasötik ve biyolojik aktiviteleri olan çok farklı yapılarda N-heterosiklik yapıların sentezlerinde kullanımları yaygındır. Tepkimeler tek kap üç bileşenli bir yöntemle ucuz, çevre dostu ve kısa zamanda gerçekleştirilmiştir.



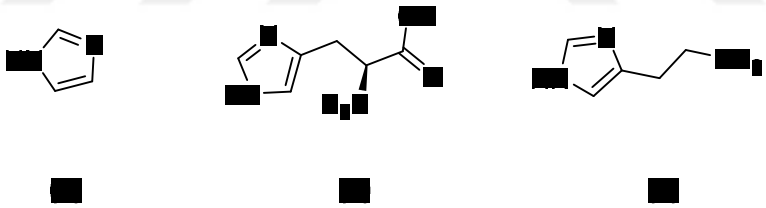
Şekil 1.1. İmidazol içeren bileşik türevleri

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1.İmidazol

İmidazol, $C_3H_4N_2$ kapalı formülüne sahip heteroatom içeren önemli bir organik bileşiktir. Alkaloitler sınıfına giren bu aromatik heterosiklik 1,3- diazol bileşiğidir. İmidazol (1) ana bileşik yapısını temsil ederken, imidazoller (2),(3), halka yapısı benzer yapılar bulunan, buna karşılık değişken sübstitüent yapılarına sahip bir heterohalkalı grubu ifade eder. İmidazol düzlemsel yapıya sahiptir ve hemen hemen düzenli bir beşgen yapısı vardır. İmidazol halkalı yapısı, histidin (2) ve histamin (3) hormanları gibi önemi büyük biyolojik yapılarda bulunur [2].



Şekil 1.2. (1)İmidazol, (2)Histidin ve (3)Histamine Ait Molekül Yapıları

İmidazol halkası hem asidik hem de bazik özellik göstermesi sebebiyle amfoter özelliktedir. İmidazol halkasının iki tautomerik yapısı bulunmaktadır. Buna sebep olan halkadaki her iki azot elementi üzerinde de bulunabilen hidrojen atomudur. Tautomer, imidazol halkasındaki 1- ve 3- pozisyonları arasında protonun hızlı olarak yer değiştirmesiyle mümkündür [3].



Şekil 1.3. İmidazol halkasının tautomerik yapısı.

Elektron bakımından zengin olan azot atomlarına sahip heterosiklik bileşikler ilaç alanında önemi büyük olan yapılardır. Heterohalkalı ve elektron bakımından zengin yapıları bulunan bileşikler, bazı zayıf etkileşimlerle (hidrojen bağları, koordine bağlar, hidrofobik etkiler, iyon-dipol etkileşimleri ve Van der Waals bağları vb.gibi) reseptör ve enzimleri birbirine bağlayabilirler. Bu bağlanmalar sayesinde de bir çok biyolojik aktivite gerçekleştirebilirler [4]. Bir çok farklı fonksiyonel grupla yeni formlarının oluşturulmasına oldukça uygun bir kimyasal yapısı vardır [5-6]. Bunun yanında imidazol bileşikleri bazı endojen bileşiklerin temel yapısında bulunan ve insan organizmasına tanıdık olan kimyasal yapıya sahip bileşiktir.

İmidazol çekirdekli bileşikler, muhtelif biyolojik aktiflikler; bakteri karşıtı [7-8], alzaymır karşıtı [9], mantar karşıtı [10], HCV karşıtı [11], HIV karşıtı [12], sıtma karşıtı [13] ve kanser karşıtı [14] aktiviteleri gibi bir çok farmakolojik özellikleri sergilemektedirler. Bu sebeple yeni ilaç buluşlarında çok önemli bir yere sahiptirler.

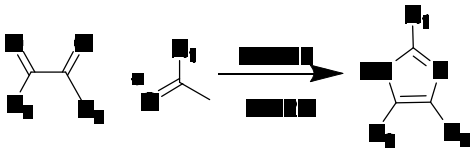
İçerisinde azot bulunduran bu molekül (B12 vitamini, DNA bazı element, alkaloitler,histidin, biotin, vb.) tarım alanında bitkilerin büyümesinde etkili maddeler olarak ayrıca pestisitler olarak da belirtilmiştir. [15-16].

1.1.1.İmidazol Sentez Çalışmaları

İmidazol bileşiklerinin sentezi bir çok farklı yöntemle gerçekleştirilebilmektedir. Yapılan sentezler genellikle sübstitüe edilmiş çeşitli imidazol bileşiklerine ve türevlerine sadece reaktantlarda bulunan fonksiyonlu grupların değiştirilmesi ile elde edilmektedir. İmidazollerin sentezi için değişik bir çok yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan bazıları: Radiszewski sentezi, α-halo ketonlardan imidazol eldesi, Debus sentezi, imidazolinlerin dehidrojenasyonu, Wallach sentezi, aminonitril ve aldehitlerden imidazole eldesi, ve Marckwald sentezidir [17].

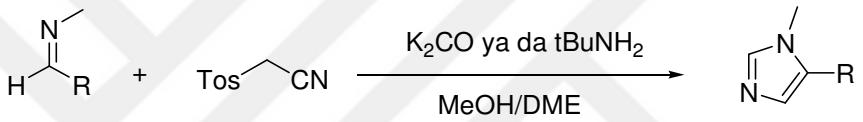
İmidazol bileşiği ilk olarak 1858 yılında Heinrich Debus tarafından amonyak, formaldehit ve glioksal bileşiklerinin kullanılmasıyla yapılmıştır [18]. Kullanılan

yöntem ile sentezlenen ürünün verimi az olmasına rağmen, C-sübstitüeli imidazoller oluşturulurken hala kullanılmaktadır.



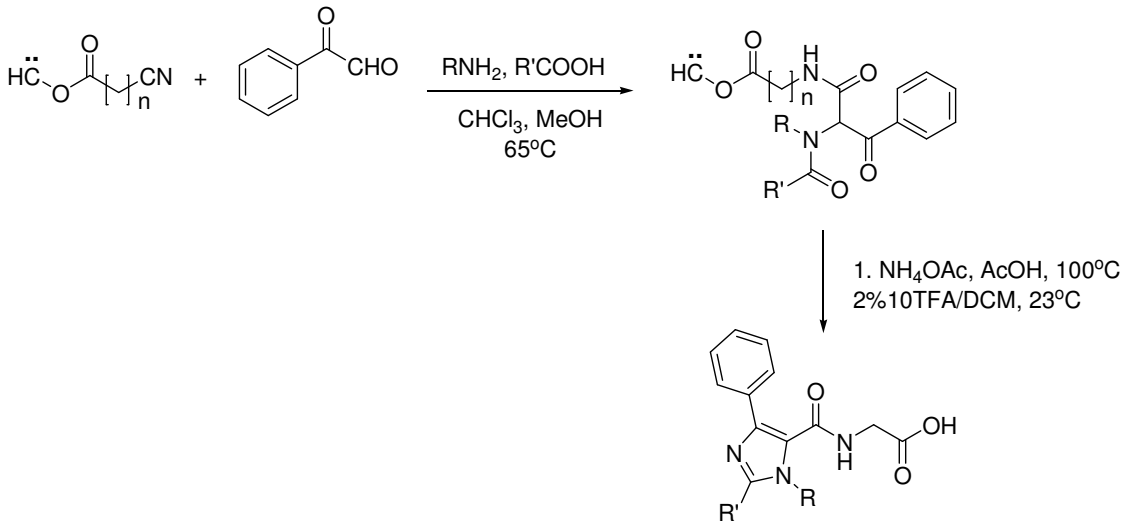
Şekil 1.4 . Heinrich Debus Yöntemi İle İmidazol Sentezi

1977 yılında Van Leusen adlı bilim insanı, tosilmetil izosiyanat ve aldiminler ile üç bileşeni olan reaksiyonla imidazol halkası bulunan türevleri sentezlemiştir. Fakat bu reaksiyon sonucunda elde edilen ürün veriminin oldukça düşük olduğu görülmüştür [19].



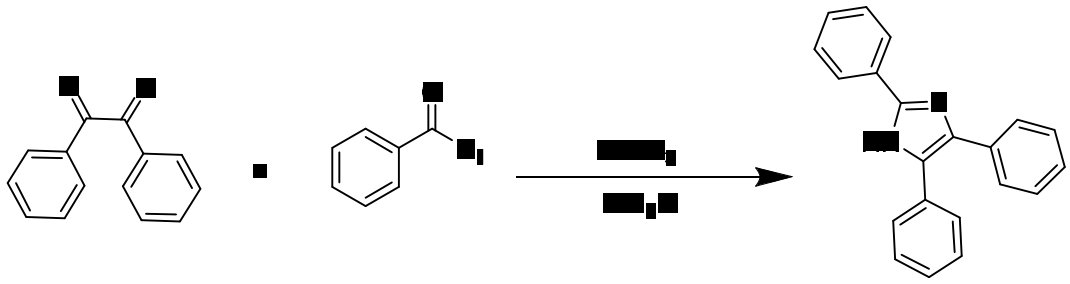
Şekil 1.5. Van Leusen reaksiyon ile imidazol sentezi.

Zhang ile arkadaşları 1996 yılında Wang reçinesi üzerinde primer amin, izosiyanür, aril glioksal ve karboksilik asitten imidazol türevlerinin eldesi için dört bileşenli Ugi reaksiyonunu kullandıklarını belirtmişlerdir [20].



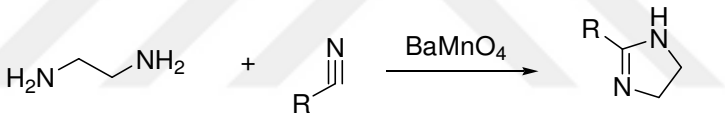
Şekil 1.6. Wang Reçinesi Üzerinde dört bileşenli Ugi Reaksiyonu ile İmidazol Sentezi

Radiszewski yönteminde ise amonyak içeren α-keto aldehit ve benzil gibi bir dikarbonil bileşiği α-diketonların veya benzaldehitin kondensasyonu ile 2,4,5- trifenilimidazol bileşiği sentezlenmiştir [21].



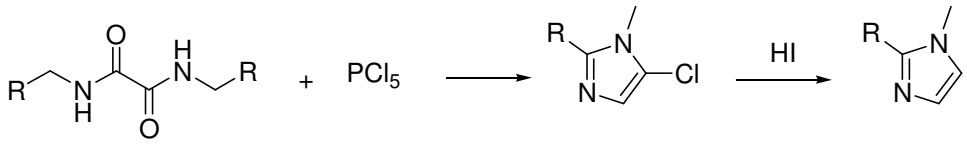
Şekil 1.7 . Radiszewski Sentezi ile İmidazol Sentezi

Bir diğer imidazol ve türevi yönteminde ise İmidazolin bileşiklerinin dehidrojenasyonu metodu kullanılmıştır. Çalışmada 1,2-etandiamin ve alkil nitrilin kükürt varlığında reaksiyonu ile ilk olarak imidazolin elde edilmiş $BaMnO_4$ ile de 2-sübstitüe imidazoller ürün olarak elde edilmiştir [22].



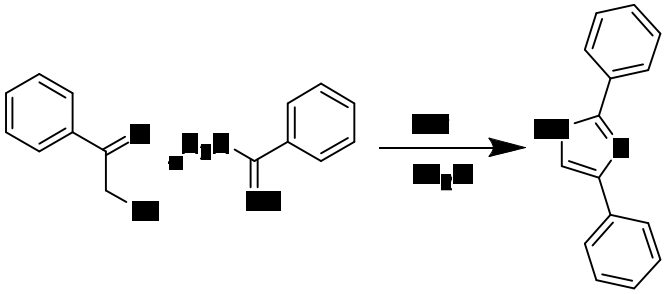
Şekil 1.8. İmidazollerin dehidrojenasyonu yöntemiyle imidazol sentezi reaksiyonu.

Wallach sentezinde ise, N,N-dimetiloksamit fosfor pentaklorür bileşiğiyle tepkimeye sokulup, hidroyodik asit ile indirgenmesiyle birlikte N-metilimidazol maddesi sentezlenmiştir [23].



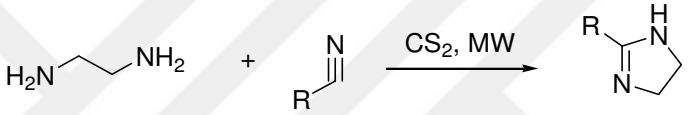
Şekil 1.9. Wallach sentezi ile imidazol eldesi reaksiyonu.

2,4- veya 2,5-bifenil imidazolün sentezinde kullanılan imidin ile α-halo ketonların tepkimesine dayanan yöntem oldukça başarılıdır [22].



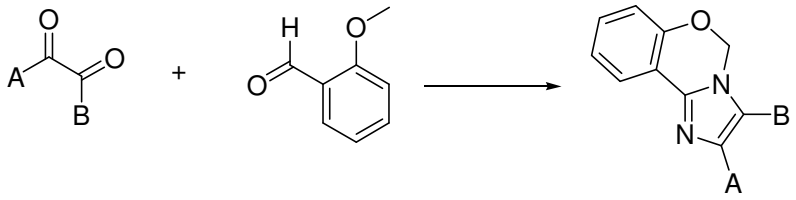
Şekil 1.10. α-Halo Ketonelardan İmidazol eldesi.

Pathan ile çalışma arkadaşları, alkil siyanürün karbon siyanür varlığında etilendiaminle birlikte mikrodalga ışımasıyla gerçekleştirilen tepkimesiyle 2-sübstitüe bağlanmış 2-imidazolin elde etmiştir [24].



Şekil 1.11. Mikrodalga ışıması altında reaksiyon ile gerçekleştirilen 2-imidazol sentezi.

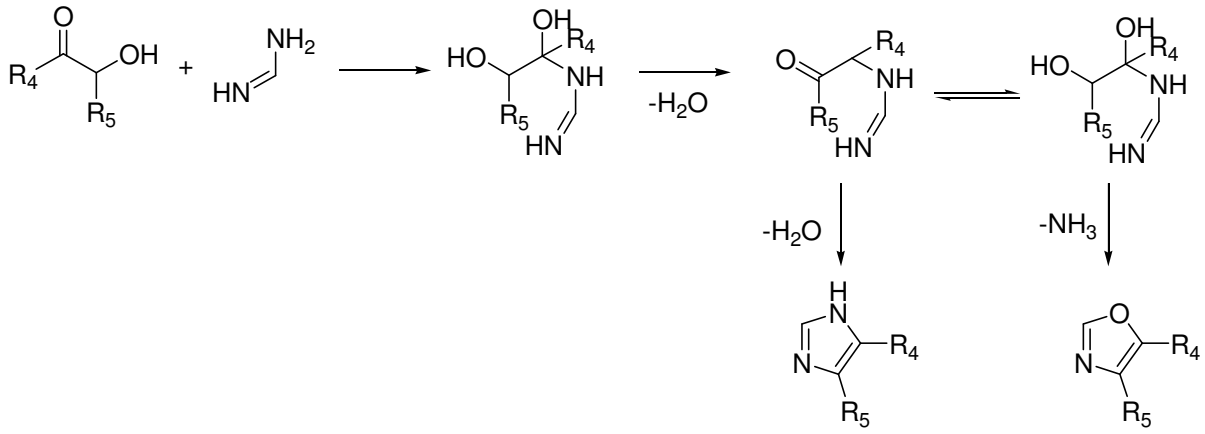
Fantini ve ekibi, imidazo benzoksazinlerin mikrodalga ışıması altında yaptıkları çalışmada etkili ve basit bir sentez yöntemini rapor etmişlerdir [25].



A,B = H , $CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , Ph

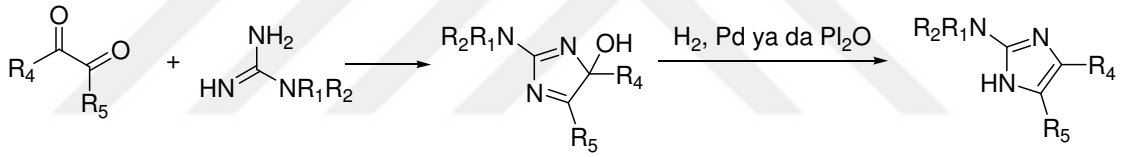
Şekil 1.12. Mikrodalga Işıması Desteğiyle İmidazol Benzoksazinlerin Eldesi.

Formimidamidin α-halo ya da α-hidroksi ketonlarla reaksiyonu sonucunda imidazol ve oksazol karışımı elde edilmektedir. Alifatik α-hidroksi ketonlardan elde edilen imidazol ana ürünlerin verimi %35-70 iken, benzoinlerden ana ürün olarak elde edilen oksazoller %67-80 verime sahiptir [26]. Bu tepkimeye ait reaksiyon aşağıda verilmiştir.



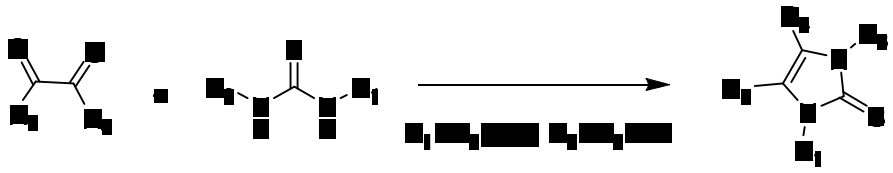
Şekil 1.13. Formimidamid ve α-Hidroksi Ketondan İmidazol ve Oksazol Bileşiklerinin Oluşum Mekanizması.

Guanidin ve α-Diketonun reaksiyonu sonucunda imidazol-2-amin veya dihidroimidazol-2-amin elde edilmektedir. Guanidin ve α-Diketonların birincil reaksiyonlarından elde edilen ürün, 4H-imidazo1-4-ol bileşiğidir. Elde edilen bu bileşik katalitik hidrojenasyonla aromatik olan imidazol-2-aminlere kolay bir şekilde indirgenirler [27].



Şekil 1.14. α-Diketonla guanidinin reaksiyonundan İmidazol-2-amin oluşumu reaksiyonu

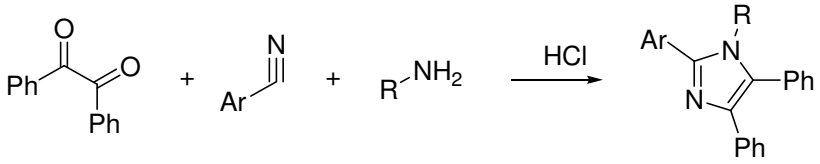
İzotiyoüre, üre ve tiyoüre bileşikleri, 2-konumlarında kükürt veya oksijen atomlarıiçeren fonksiyonlu grup bulunan imidazoller vermek üzere α-hidroksikarbonil, α-dikarbonil veya α-halokarbonil bileşikleriyle kondense olabilirler [28].



Şekil 1.15. Tiyoüre ve α-Dikarbonil Bileşiklerinden 1H-imidazol-2(3H)-tion Reaksiyonu.

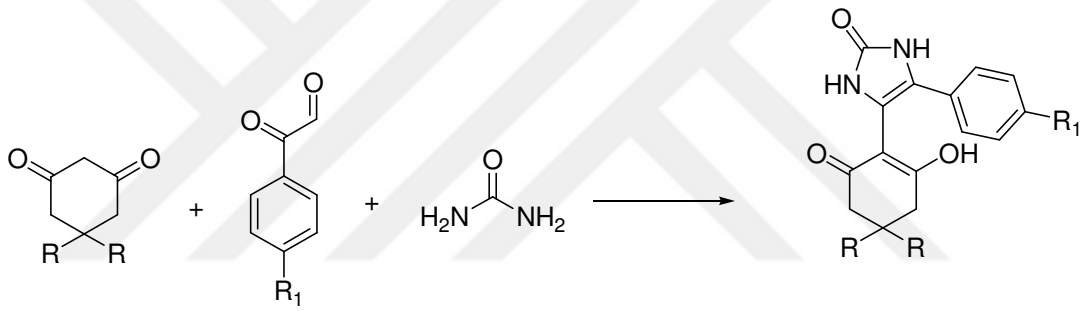
Yüksek verim elde edilen yeni yaklaşımlar 2000'li yılların ortalarında araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur. Balalaie ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, mikrodalga ışıması altında çözücü içermeyen ortamda tetra-sübstitüente sahip

imidazollerin tek kap yöntemiyle sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle elde edilen ürünün veriminin oldukça iyi olduğu (%80–92) bildirilmiştir [29].



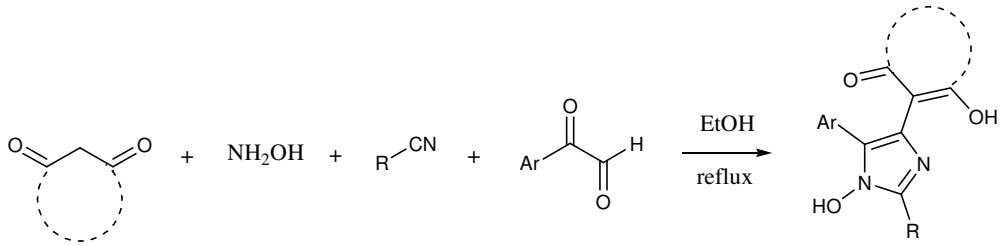
Şekil 1.16. Tek kap yöntemiyle imidazol sentezi.

S. Kanakarajuyla çalışma arkadaşları 2012 yılında imidazol-2- türevleri için hafif ve etkili bir metot geliştirmişlerdir.[Bmim] BF_4 iyonik sıvısı kullanılarak 1,3- siklik diketonlar, aril glioksaller ve üre ile üç bileşen tek kapta birleştirilerek mükemmel verimli, basit ve kısa süreli tepkime gerçekleştiği rapor edilmiştir [30].



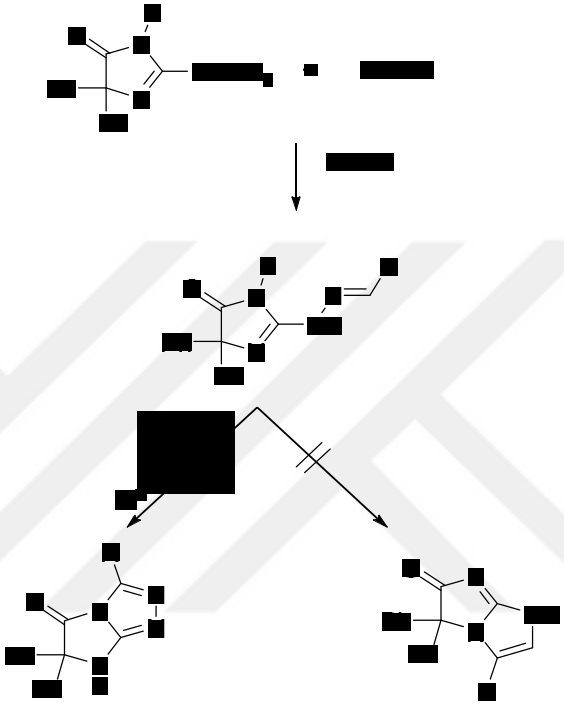
Şekil 1.17. imidazol-2-türevlerinin [Bmim]BF_4 iyonik sıvısı kullanılarak sentezi.

2019 yılında Farzaneh ve arkadaşları basit ve etkili bir prosedürle tek kapta etanol içinde geri soğutucu altında herhangi bir katalizör ve baz kullanmadan hidroksilamin, benzonitriller, arilglioksaller ve siklik 1,3- dikarbonil bileşikleri (meldrum asit ya da dimedon) arasında reaksiyon gerçekleştirerek 2,5- diaril-1-hidroksi - 1H- imidazol - 4-il türevlerini sentezlemişlerdir. Tüm ürünler iyi verimle elde edilmiştir [31].



Şekil 1.18. 2,5-diaril-1-hidroksi-1H-imidazol-4-il türevlerinin sentezi reaksiyonu.

Farghaly ile arkadaşlarının çalışmasında aldehit asetik asit ortamında 2-hidrazinil-4,4-difenil-1H-imidazol-5- (4H)-on [32] ile ilk olarak bir hidrazon yapısı elde etmişlerdir. Daha sonra yeterli asetik asitli brom ile asidik ortamda bulunan hidrazon eşit mollerde sodyum asetat ile karıştırılmış ve bunun sonucunda 3- sübstitüentli-6,6-difenil-6,7-dihidro-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-on türevleri sentezlenmiştir [33].

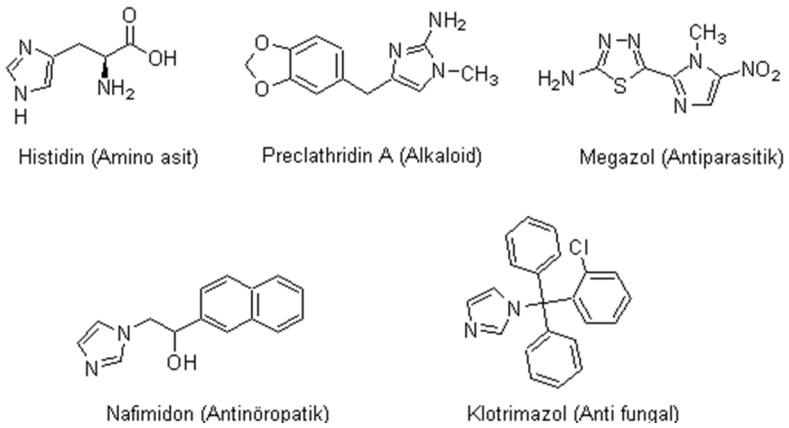


Şekil 1.19. Aldehit/Karboksilli Asit ile Asetik Asitli Ortamda Hidrazin Türevinden İmidazol Eldesi.

1.1.2.Biyolojik Aktiviteye Sahip Olan İmidazol Türevi Bileşikler

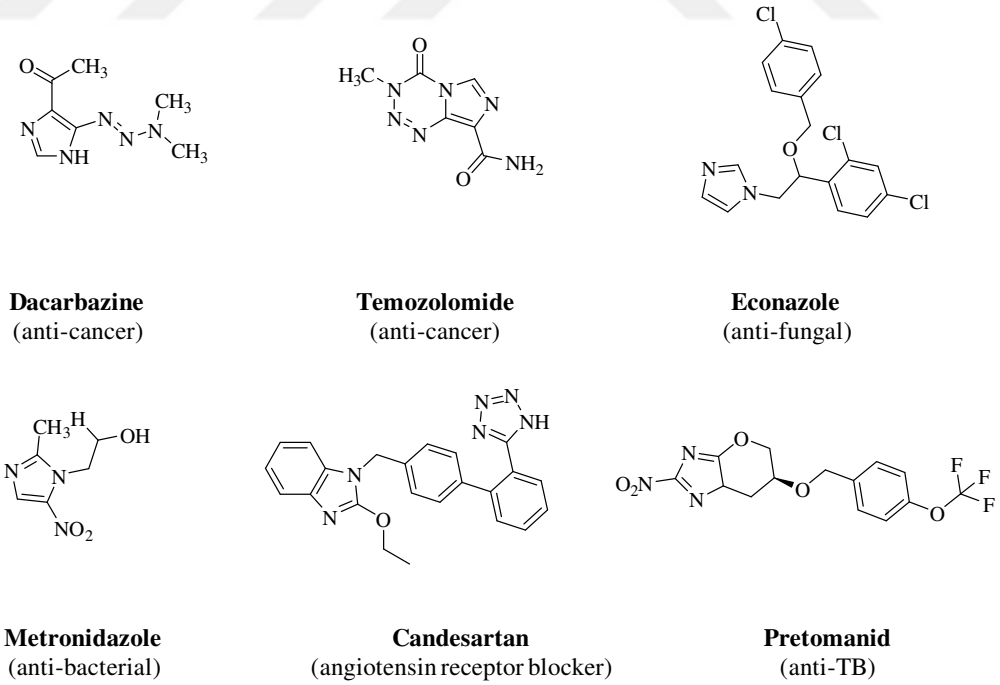
İmidazol bileşiği, heterohalkalı bileşiklerin en önemli türlerinden biridir. Bir çok uygulama alanı bulunan bu bileşik organik kimya için çok önemli bir moleküldür. Optik endüstrisinde floresan moleküller ve boya olarak, güneş pillerinde, organik ışıma yapan diyotlarda kataliz göreviyle kullanılmaktadır. Organometalik ve analitik gibi kimyanın bazı alt disiplerinde de kullanımları oldukça fazladır. [34-35].

Farklı imidazol yapılarının gösterdikleri aktivite sebebiyle bir çok alanda büyük öneme sahip oldukları bilinmektedir. İmidazol türevlerinin; mikrop karşıtı [36-38], virüs karşıtı [39], tüberküler karşıtı [40], tümör karşıtı [41] kanser karşıtı [42], iltihap karşıtı[43], anti-epileptik [44], anti-platelet [45] ve bir çok enzimde inhibitör olarak [46-48] kullanıldığı literatürde de görülmektedir.



Şekil 1.20. Biyolojik olarak önemli imidazole bazlı bileşikler.

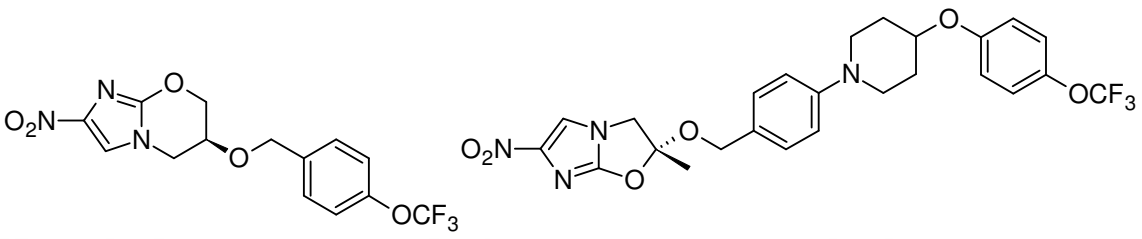
İmidazol bileşiklerinin günümüzde bir çok ilaç molekülünün yapısında bulunduğu görülmektedir. Bunun en temel sebebi imidazol bileşiklerinin çok geniş alanı kapsayan biyolojik aktiviteye sahip olmalarıdır. Eczacılık alanında imidazoller, kanser karşıtı ajanlar olarak çok etkili olarak kullanılmaktadır. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan; temzolomid, zoledronik asit, dakarbazin, tipifarnib, merkaptopurin, nilotinib gibi ilaçlar imidazol farmakoforu içermektedir [49].



Şekil 1.21. İmidazol Farmakoforu İçeren İlaçlar

Tüberküloz hastalığı dünya genelinde hala insanlar için en çok görülen, bulaşıcı ve ölümcül sonuçları olan hastalıklar içerisinde olduğu bilinmektedir. Bazı imidazol

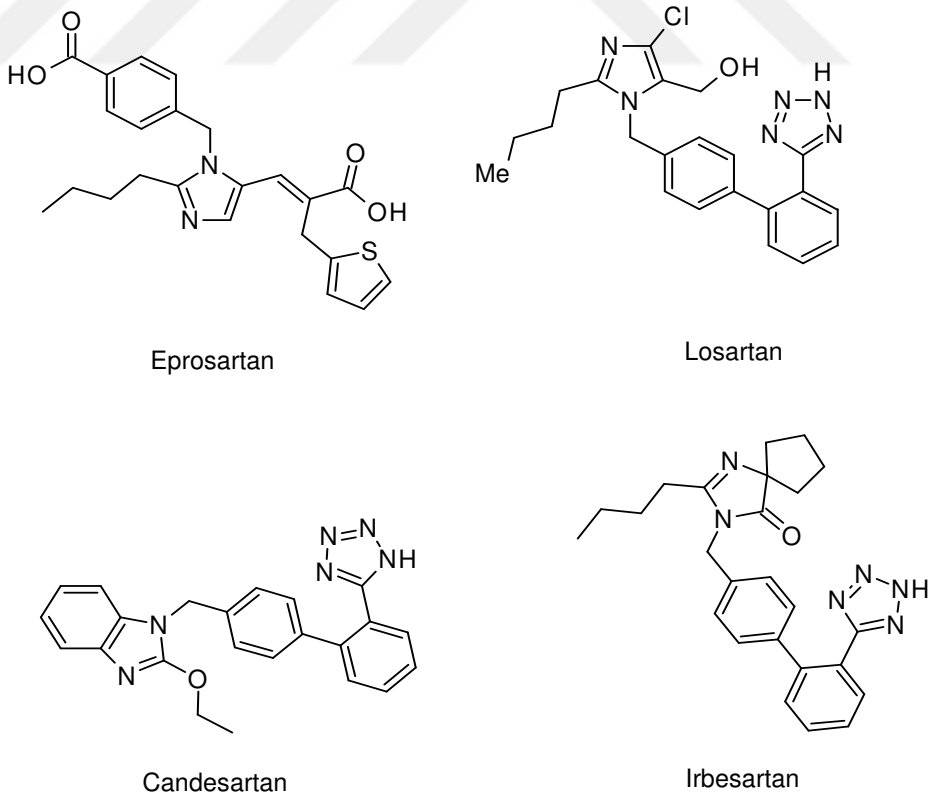
türevleri antitüberküloz (anti-TB) aktivite gösterdiği görülmüştür. Verilebilecek en bilindik örnek ; 4-nitroimidazol delamanid imidazol türevinin ilaçlara karşı dirençli olan tüberküloz hastalarının tedavisinde kullanılması için onay alması verilebilir [50]. Ayrıca 4-nitroimidazol pretomanid (PA-824) de iyi bir antitüberküloz aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [51-53.]. III. Faz klinik çalışmalarının halen devam ettiği bilinmektedir [54].



Pretomanid Delamanid

Şekil 1. 22. İmidazol halkası bulunan Antitüberküloz ajanlar (delamanid ve pretomanid)

Losartan, Irbesartan, Eprosartan, Canesartan gibi imidazol çekirdeği içeren bileşikler, Anjiyotensin II reseptörü antagonistleri göreviyle kullanılmaktadırlar [33].

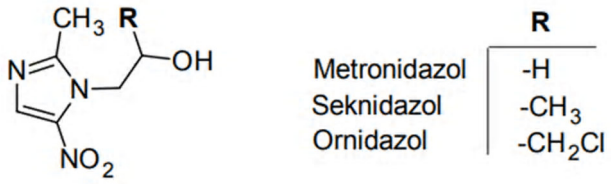


Eprosartan Losartan

Candesartan Irbesartan

Şekil 1.23. İmidazol halkası bulunan anjiyotensin II reseptörü antagonistleri.

Bakteri karşıtı ajanlardan nitroimidazol grubunda bulunan seknidazol, tinidazol, metronidazol ve ornidazol yapılarında azol grubu bulundurmaktadırlar. Nitroimidazol grubu bulunan bakteri karşıtı ajanlarla alakalı yapılan çalışmaların halen sürdüğü bilinmektedir. Bu maddelerin görülen yan etkilerinin daha az, dozaj formlarının daha fazla olduğu rapor edilmiştir [55].

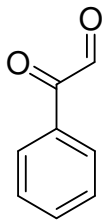


Şekil 1.24. Antibakteriyel ajanların kimyasal yapıları.

1.2.Fenil Glioksal

1.2.1.Fenil Glioksalin Yapısı ve Yapılan Çalışmalar

Fenil glioksal $C_8H_6O_2$ kapalı formülüne sahip heteroatom içeren organik bir bileşiktir. Yapısında aldehit ve keton fonksiyonel gruplarının ikisini birden barındırmaktadır. Yapısında su bulunmayan hali sarı renkli sıvı formdadır. Kolay bir şekilde renksiz kristalli hidratları oluşturulabilmektedir.

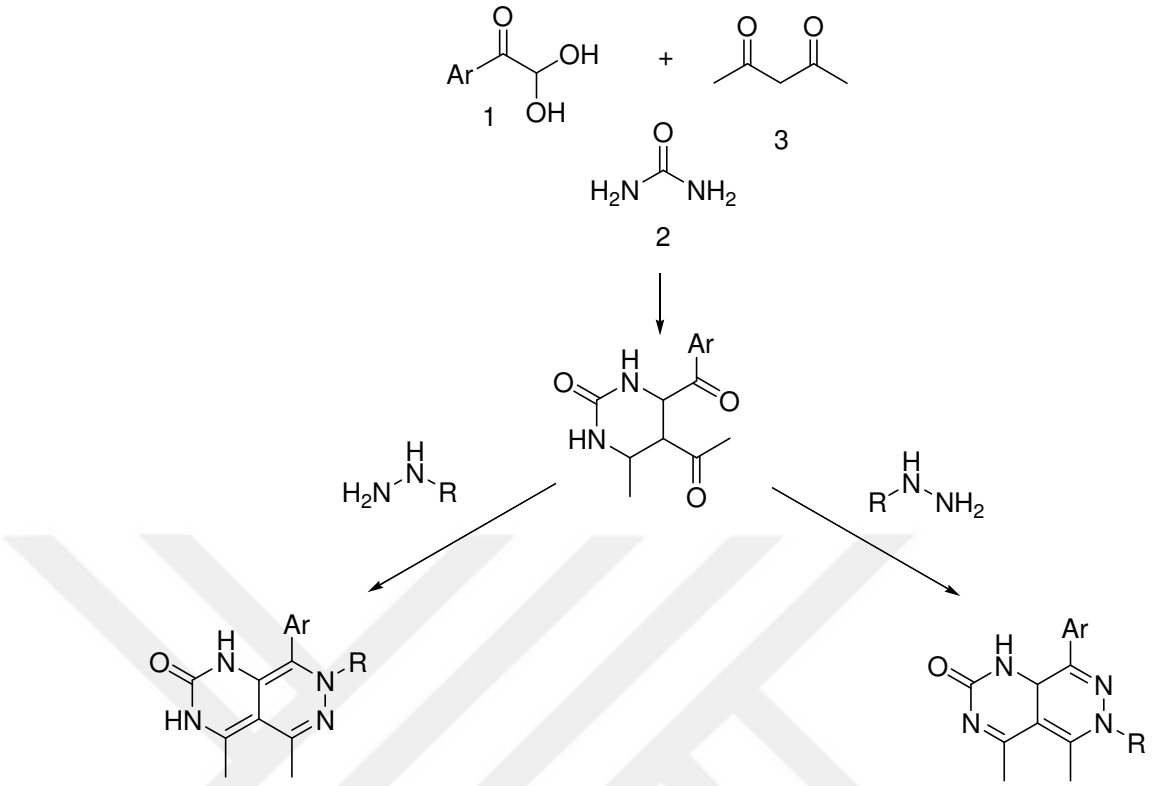


Şekil 1.25. Fenil glioksalin yapısı.

Fenil glioksal ilk olarak oksimin sülfit türevinin termal olarak ayrıştırılması sonucu elde edilmiştir [56].

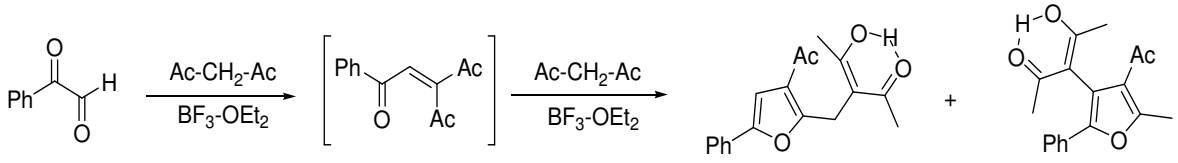
Yapılan bir çalışmada amino asit olan arginin'i değiştirmek için bir reaktif olarak kullanılmıştır [57].

2014 yılında Bahador Karami ve arkadaşlarının tek kapta aril glioksaller, asetilaseton ve üre ile molibdat sülfirik asit (%5 mol) kullanarak yaptıkları reaksiyonda hidrazinlerle kolay bir şekilde Knorr kondenzasyonu tepkimesiyle yeni primido ürünü [4,5-d]piridazinler olan yeni işlevselleştirilmiş 5-asetil-4-(ariloil)-3,4-dihidropirimidinonları elde etmişlerdir [58].



Şekil 1.26. Tek kapta üç bileşenli reaksiyonla 5-asetil-4-(ariloil)-3,4-dihidropirimidinon eldesi

Satoaki Onitsuka ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada fenil glioksalin bor triflorür varlığında 2,4-pentandion ile reaksiyonundan kararsız 3-asetil-1-fenil-2-penten-1,4-dion ara ürününü elde ettiler. Bu ara ürün büyük miktarda yeni kristalli tri- ve tetra-sübstitüentli furan olan 2,4-pentadionlara dönüşmüştür. 3-asetil-5-aril-2 metilfuranlarının fotooksijenasyonuyla elde edilen diğer kararsız 1-aril-2-penten1,4-dionlar, asit katalizli reaksiyon tarafından tutulduğu ve çok işlevli furanları iyi verimlerle verdiği rapor edilmiştir. 1-fenil-2-penten-1,4-dion ara ürününün iyileştirilmesi için konsantre hidroklorik asit ardından kaynar etanol kullanılmıştır. Bu işlemlerle kararsız 2-klorometilfuran bileşiği kararlı 2-etoksimetilfurana dönüşmüştür [59].



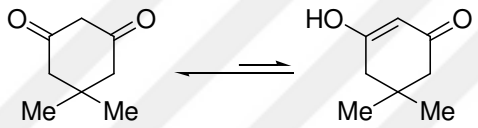
Şekil 1.27. Fenil glioksal çıkışlı polifonksiyonel furan eldesi reaksiyonu.

1.3.Dimedon (5,5-dimetil-1,3-siklohekzandion)

1.3.1.Dimedon Bileşiğinin Yapısı ve Yapılan Çalışmalar

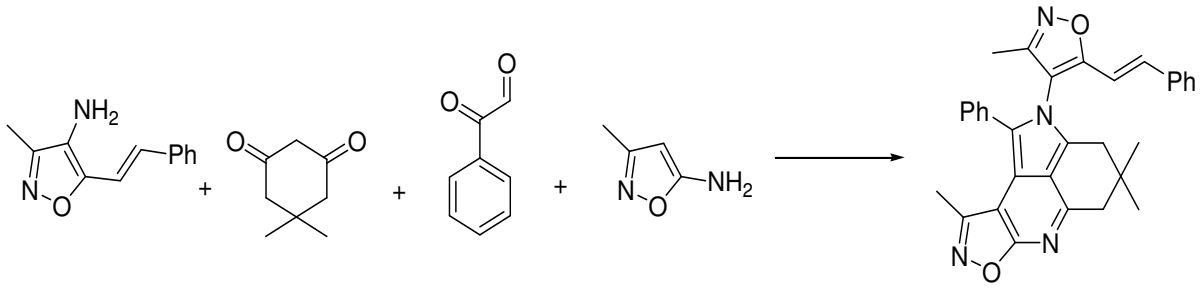
Dimedon, organik kimyada bir bileşiğin aldehit grubu bulundurup bulundurmadığını belirlemek için kullanılan siklik bir diketondur. Sikloheksandionların kullanım alanları çoğunlukla geçiş metali komplekslerinin oluşumunda katalizör olarak kullanılmalarıdır. Diğer kullanım alanları kolorimetri, kristalografi, lüminesans ve spektrofotometrik analizdeki uygulamalardır.

Dimedon bileşiğinin keto-enol tautomeri gösterdiği NMR spektroskopisiyle görülmüştür [60]. Aşağıdaki şekilde dimedonun keto-enol yapısı görülmektedir.



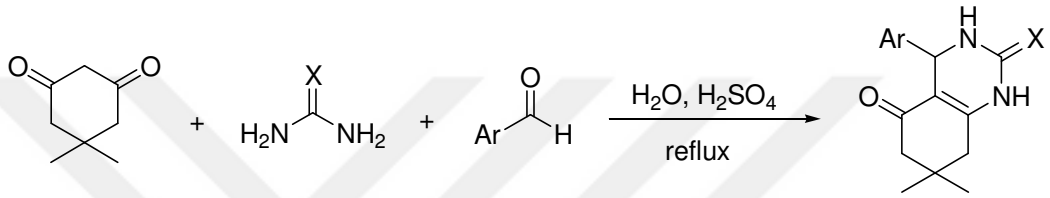
Şekil 1.28. Dimedonun keto-enol tautomerisi

2019 yılında yapılmış bir çalışmada tek kapta dört bileşenli (4-amino-3-metil-5-stirilisoksazoller, dimedon, aril glioksal monohidratlar ve 5-amino-3-metilizoksazol) gerçekleştirilen reaksiyonuyla yeni tetrasiklik bis-izoksazolopirolokinolin türevlerinin verimli, uygun maliyetli ve çevreye zarar vermeyen bir sentezi geliştirilmiştir. Reaksiyon ortamı olarak su ve yeşil kimyaya uygun asetik asit (AcOH) kullanılmıştır. Bu protokolün avantajları çevre dostu olması, metal kullanılmaması, daha az reaksiyon süresi, operasyonel basitlik, yüksek verim, ve kolay saflaştırma olduğu belirtilmiştir [61].



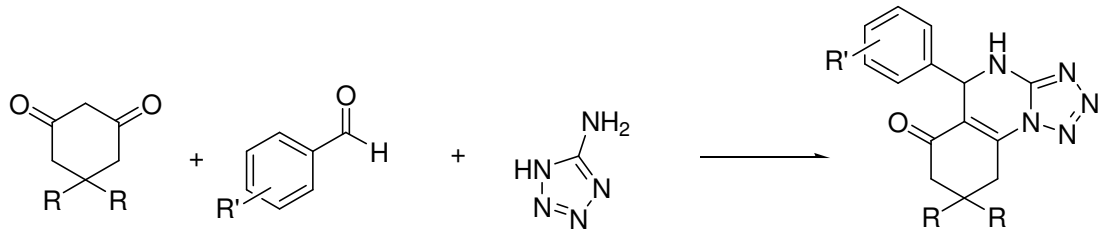
Şekil 1.29. Tek kapta dört bileşenli tepkime sonucu tetrasiklik bis-izoksazolopirolokinolin sentezi reaksiyonu

Zahra Hassani ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları araştırmada Biginelli reaksiyonu kullanılarak 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion(dimedon), üre veya tiyoüre, uygun aromatik aldehitler sulu ortamda katalizör olarak da ortama iki damla konsantre H_2SO_4 ilave ederek tepkimeye sokulmuş , bunun neticesinde oktahidrokinazolinon elde edilmiştir. Bu metodoloji çözücü olarak organik solventler yerine su kullanılması, katalizör olarak toksik metaller kullanılmaması sebebiyle ilgi çekicidir. Böylelikle maliyet, işletme tehlikeleri ve çevre kirliliği en aza indirilmiş olmaktadır. Ayrıca elde edilen ürünlerin verimlerinin de yüksek olduğu belirtilmiştir [62].



Şekil 1.30. Dimedon, üre ve aromatik aldehit maddelerinden oktahidrokinazolinon eldesi reaksiyonu.

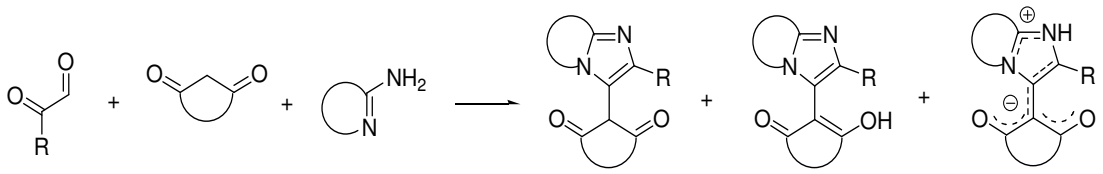
V. L. Gein ve arkadaşları 2015 yılında biyolojik aktiviteye sahip yapısında 5-aminotetrazol parçası içeren yeni heterosiklik bileşikleri sentezlemek amacıyla dikarbonil bileşenleri olarak asetilasetik ve asilpiruvik asitlerin esterleri yerine 1,3-sikloheksandion ve dimedon kullanmışlardır. Eşit mollerde aromatik bir aldehit , 5-aminotetrazol monohidrat ve 1,3-sikloheksandion veya dimedonun 160-170°C'de 10-12 dakika reaksiyonu sonucunda 9-aril-5,6,7,9-tetrahidrotetrazolo[5,1-b]-kinazolin-8(4H)-türevleri ve 9-aril-6,6-dimetil5,6,7,9-tetrahidrotetrazol[5,1-b]kinazolin-8(4G)-türevleri elde edilmiştir. Elde edilen bileşikler soluk sarı renkli ve kristal katılardı, bu kristallerin etanolde çözündüğü suda çözünmediği belirtilmiştir [63].



Şekil 1.31. 9-Aryl-5,6,7,9-tetrahydrotetrazolo[5,1-b]quinazolin-8(4H)-türevlerinin sentezi reaksiyonu.

Vsevolod A. Peshkov ve arkadaşlarının yaptıkları 2014 tarihli çalışmada üç bileşenli reaksiyon sonucunda yeni bir imidazo[1,2-a]azin sınıfı ve türevleri elde edilip

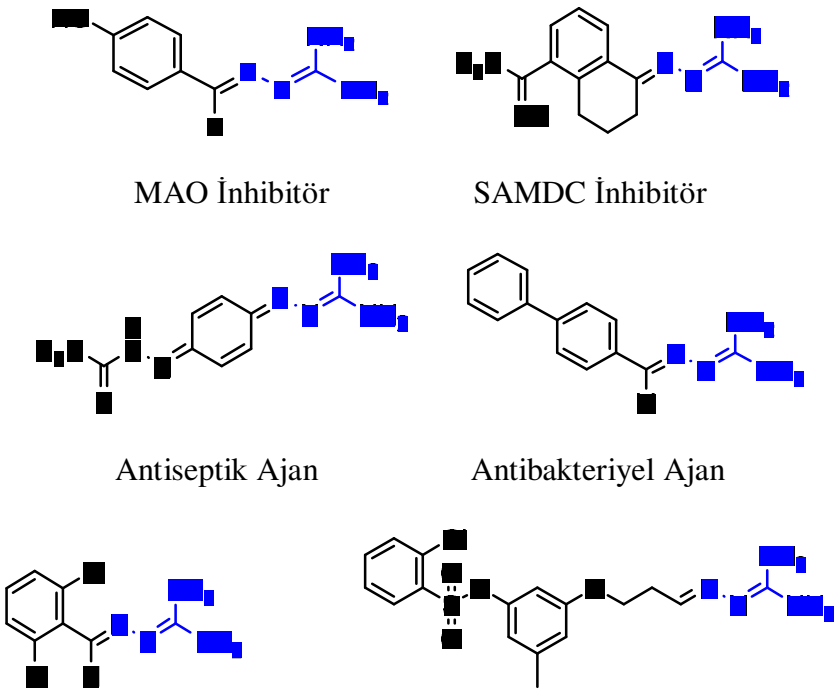
incelenmiştir. Bu reaksiyonda üç bileşen olarak 2-aminoazin, 2-oksoaldehit ve siklik 1,3-dikarbonil bileşiği kullanılmıştır. Tepkime mekanizması aşağıdaki şekilde gösterilmiştir [64].



Şekil 1.32. İmidazo[1,2-a]azin türevlerinin sentez mekanizması.

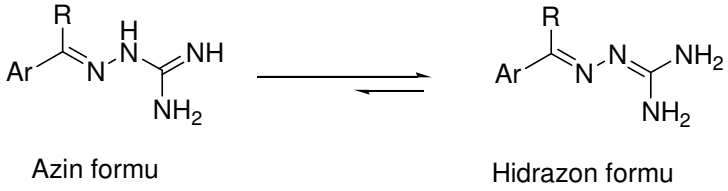
1.4.Guanilhidrazon

Guanilhidrazonlar literatürde aminohidrazonlar olarak da tanınmaktadırlar. Bu bileşikler aminoguanidin bileşiğinin, okso bileşikleri olarak da bilinen aldehit ve ketonlarla tepkimesi sonucu elde edilirler. Son yıllarda guanilhidrazonlarla yapılan çalışmalar bu bileşiklerin yeni kanser ilaçları olabileceklerini göstermektedir. Bunun yanında guanilhidrazonlar; antiviral, antihipertansif, antimalaryal, tripanosidal, antiprotozoal, antidiyaretik, antikoagülan,antibakteriyel, antisekretuvar, aktivitelerine de sahiptir. Tıbbi önemlerinin haricinde bu bileşikler heterosiklik bileşiklerin eldesinde de önemli bir yere sahiptir [65].



Şekil 1. 33. Biyolojik açıdan aktif olan önemli bazı aminoguanidin türevleri.

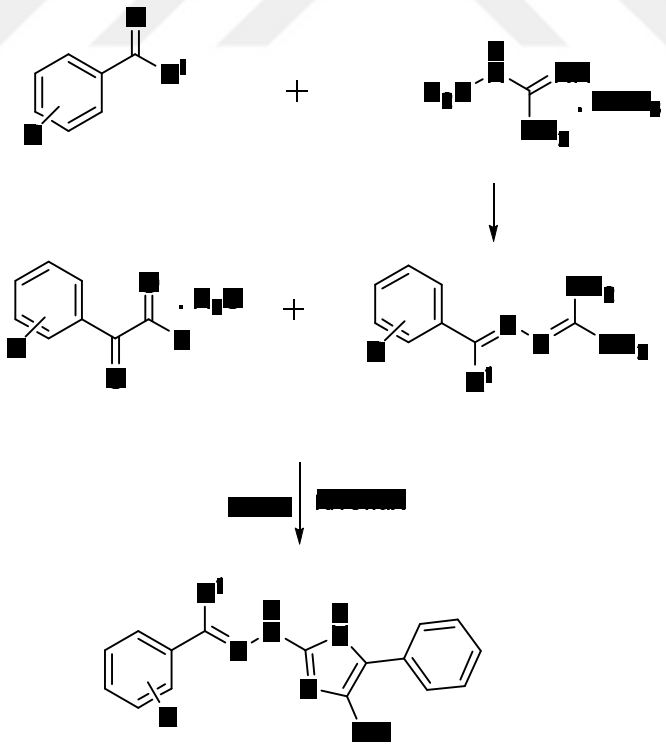
Guanilhidrazonlar 1,3- konumlarındaki H atomlarının kayması sonucunda azin ve hidrazon tautomerileri göstermektedirler. Yapılan bilgisayarlı ve deneysel çalışmalarda azin yapısının hidrazin yapısından 3-8kcal/mol daha kararlı olduğu rapor edilmiştir [66-67.].



Şekil 1.34. Guanilhidrazonların 1-3 H kayması ile oluşan iki tautomerik formu.

1.4.1.Guanilhidrazonlar ile Yapılan Çalışmalar

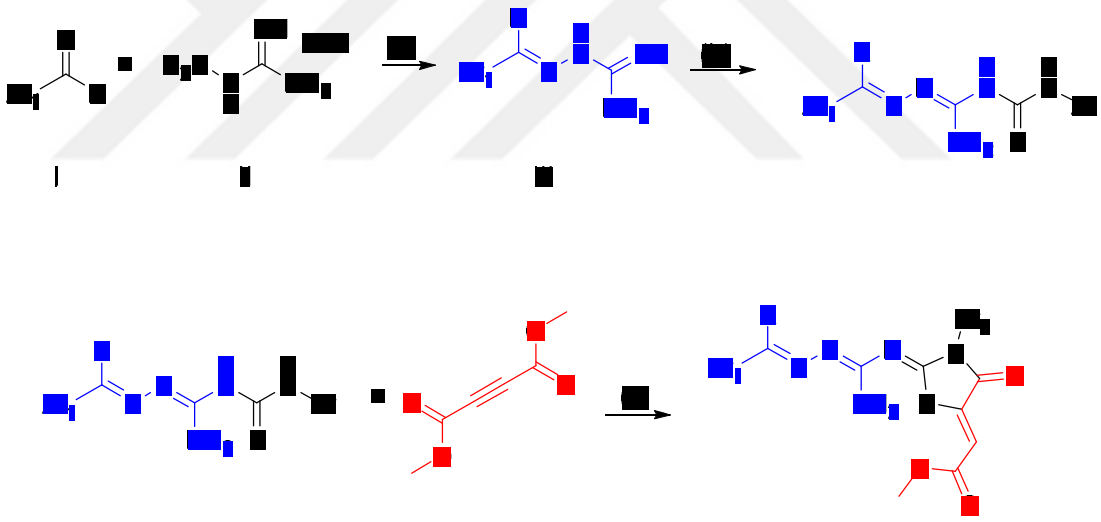
2019 yılında Sevtap Çağlar Yavuz yapmış olduğu doktora çalışmasında eşit mollerde aldığı guanilhidrazon türevi ve fenil glioksal monohidratı etanol içerisinde reaksiyona sokmuş ve bu reaksiyonlar sonucunda imidazol çekirdeği içeren 10 adet yeni bileşik elde etmiştir.



Şekil 1.35. Guanilhidrazondan imidazol türevlerinin sentezi çalışması.

Sentezlenen imidazol çekirdeklerine sahip yeni bileşiklerin karakterizasyonu spektroskopik ve analitik yöntemlerle aydınlatılmıştır . Sonuçlara göre elde edilen bileşiklerin yapısının önerilen yapı ile uyuştuğu gözlenmiştir. Sentezlenen yeni imidazol bileşiklerin yapılan sitotoksik aktivite çalışmaları sonucu umut verici antikanser aktiviteleri gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca imidazol bileşiklerinin önemli farmakolojik özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir [68].

2022 yılında yapılan çalışmada guanilhidrazon parçası içeren yeni bir 4-oksotiazolidin-5-iliden asetat (1-16) serisi tasarlanmıştır ve Michael akseptörü olarak dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) kullanılarak sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler, iki insan kanser hücresine, A549'a karşı (insan akciğer karsinomu hücresi hattı) ve MDA-MB-231'e (insan meme adenokarsinomu hücresi hattı) karşı antiproliferatif aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Bu bileşiklerin bazılarının, her iki hücre hattında da iyi antiproliferatif aktivite sergiledikleri görülmüştür [69].



Şekil 1.36. Guanilhidrazon parçası içeren 4-oksotiazolidin-5-iliden asetat serisi sentezi reaksiyonu

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Çalışmada Kullanılan Çözücüler ve Reaktifler

Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıktadır. Kullanılan kimyasallar; Alfa Aesar , Merck, Sigma-Aldrich vb. firmalara ait ürünlerdir. Ticari olarak satın alınmış olan tüm çözücüler ve reaktifler için ileri bir saflaştırma yöntemi kullanılmamıştır. Deneyde kullanılan kimyasallar; (EtOH), benzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 4-metilbenzaldehit, 2-hidroksibenzaldehit, 2,4- diklorobenzaldehit, 4-nitrobenzaldehit, 2-klorobenzaldehit, furan-2-karbaldehit, 4-etoksibenzaldehit, 4-hidroksibenzaldehit, 3,4-dimetoksibenzaldehit, 2,4-dimetoksibenzaldehit, 2-nitrobenzaldehit, 3-nitrobenzaldehit, 2-metoksibenzaldehit, 3,4-diklorobenzaldehit, fenil glioksal, dimedon, dietil eter, hekzan, , etilasetat, silika jel, n-hekzan, asetonitril, metil alkol (MeOH), sodyum hidroksit (NaOH), kloroform vb. şeklindedir.

2.2. Kullanılan Araç ve Cihazlar

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapı tayini için FT-IR spektrumları, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma - Uygulama Merkezi (TAUM)'nde alınmıştır. Kütle analizleri Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'nde yapılmıştır. Çalışma sırasında aşağıdaki cihazlardan gerektiği yerlerde yararlanılmıştır.

Electrothermal Marka 9200 Model Erime noktası Cihazı.

Shimadzu 8400 FT-IR Spektrofotometresi.

Bruker- 400 MHz Ultra Shield NMR Spektrofotometresi.

Vakum Pompası.

Heidolph - Laborota 4001 HB digital Rotary Evaporator.

Nüve - FN–500 Model Etüv (0–300 ^{o}C).

Isıtıcılı Magnetik Karıştırıcı.

Camag - İnce Tabaka Kromatogram Cihazı (254/366 nm).

DC Alufolien Kieselgel 60 / 254 Merck TLC levhaları.

Vacucell-MMM marka vakum etüvü.

2.3. Kullanılan Metotlar

Bu çalışmada öncelik olarak reaksiyonun optimum şartlarını belirleyebilmek amacıyla çözücünün cinsi, zaman, sıcaklık ve katalizör gibi parametreler için denemeler yapılmıştır. Sentez çalışmaları sırasında reaksiyon ilerleme kontrolü Thin Layer Chromatography (TLC) ile sağlanmıştır. Belli süre aralıklarıyla reaksiyonun gerçekleştiği cam balonlardan alınan numunelerin ve reaksiyonlarda kullanılan reaktantların uygun çözücüde hazırlanmış çözeltileri, adsorbanı silikajel 60 F254 kaplı olan alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla eklenmiş ve hareketli fazlar üzerinde sürüklenmesi sağlanmıştır. TLC sonucu değerlendirilerek reaksiyon sürelerine karar verilmiştir. Çalışma esnasındaki her sentezin kontrolünde uygun TLC hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denemek suretiyle bulunmuştur. Sentezlenen maddelerin safsızlık kontrolleri ilk olarak TLC ile gözlemlenerek, safsızlık içerdiği görülen bileşikler için yıkama ve kristallendirme işlemleriyle saflaştırma işlemleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları (E.N.) elektrotermal-9200 erime noktası tespit cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Sentezlenen maddelerin yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometre (FT-IR) ve kütle spektrometresi gibi çeşitli spektroskopik yöntemlerle doğrulanmıştır. NMR ve IR analizleri (ERÜ TAUM) Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkez'inde yapılmıştır. Dötero Dimetil sülfoksit (DMSOd6) ve $CDCI_3$ gibi çözücüler içinde tetrametilsilan (TMS) referans alınarak hazırlanan NMR spektrumlarının yorumu, bazı yardımcı kitaplardan, literatür bilgileri ve Mestr Nova ve farklı bilgisayar programlarından yararlanılarak yapılmıştır. Kütle analizleri Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'nde yapılmıştır. Çizimler ise Chem Draw programı kullanılarak yapılmıştır.

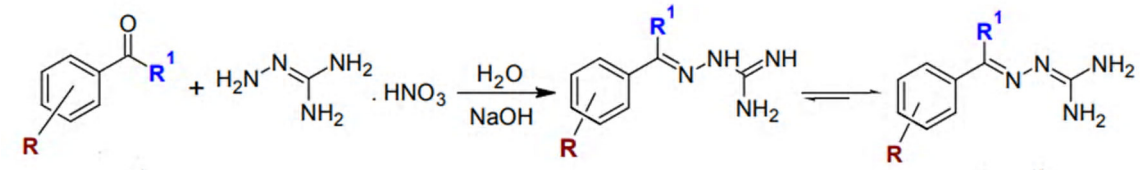
3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Deneysel Çalışmalar

3.1.1. Guanilhidrazon Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem (Genel Prosedür 1)

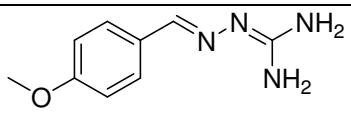
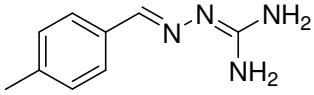
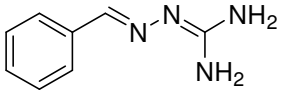
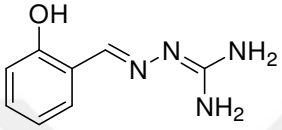
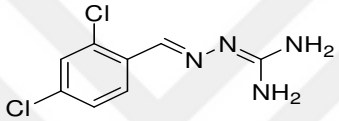
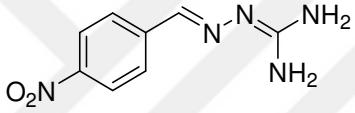
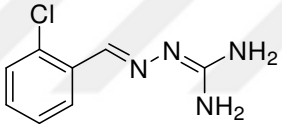
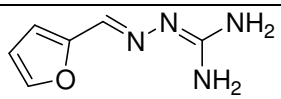
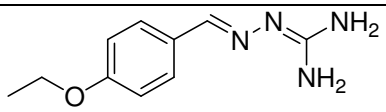
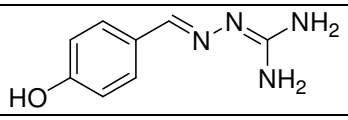
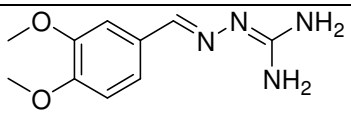
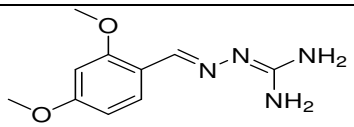
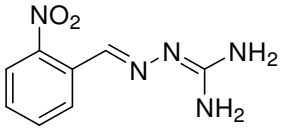
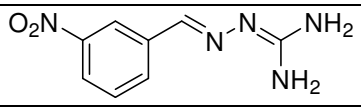
100 ml'lik cam balon içerisine aminoguanidin nitrat tuzundan 5 g alınarak üzerine 20 ml saf su eklenerek çözülmüştür. Üzerine eşit molde aromatik keton/aldehit ilave edilmiştir. Oda sıcaklığında Manyetik karıştırıcıyla bir süre karıştıktan sonra ortamı nötürleştirmek amacıyla reaksiyon balonu içerisine eşdeğer molde sodyum hidroksit bazı (NaOH) ilave edilmiştir. Tepkime manyetik karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında bir gün süreyle devam etmiştir. Tepkime tamamlandıktan sonra sentezlenen ham ürün süzülerek saf su (2x10 mL) ile yıkanıp sonra etanolde (EtOH) kristallendirilmiştir.



Şekil 3.1. Guanilhidrazon türevi bileşiklerinin sentez reaksiyonu.

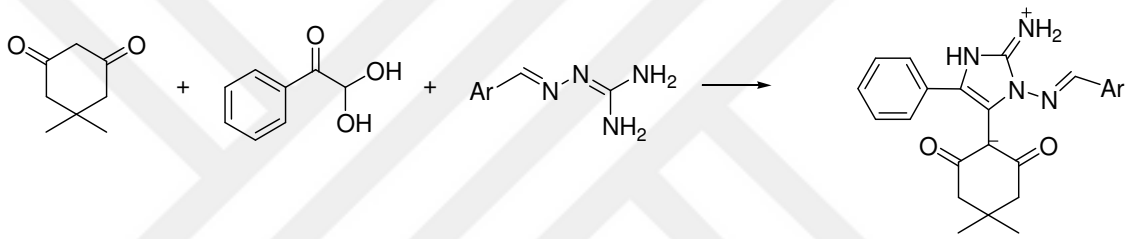
Tez çalışmasında başlangıç maddesi olarak kullanılmak amacıyla çeşitli guanilhidrazon türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen guanilhidrazon bileşiği türevleri, kapalı formülleri ve verimleri Tablo 3.1' de verilmiştir.

Tablo 3.1. Sentezlenen guanilhidrazon türevlerine ait sübstitüentler.

Kod		Kapalı Formül	M/W	Verim %
AG1		C9H12N4O	192,21778	92
AG2		C9H12N4	176,21838	89
AG3		C8H10N4	162,1918	86
AG4		C8H10N4O	178,1912	91
AG5		C8H8Cl2N4	231,08192	87
AG6		C8H9N5O2	207,18936	93
AG7		C8H9ClN4	196,63686	90
AG8		C6H8N4O	152,15392	76
AG9		C10H14N4O	206,24436	94
AG10		C8H10N4O	178,1912	85
AG11		C10H14N4O2	222,24376	88
AG12		C10H14N4O2	222,24376	83
AG13		C8H9N5O2	207,18936	90
AG14		C8H9N5O2	207,18936	87

3.2. 2,3-dihidroimidazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem (Genel Prosedür 2)

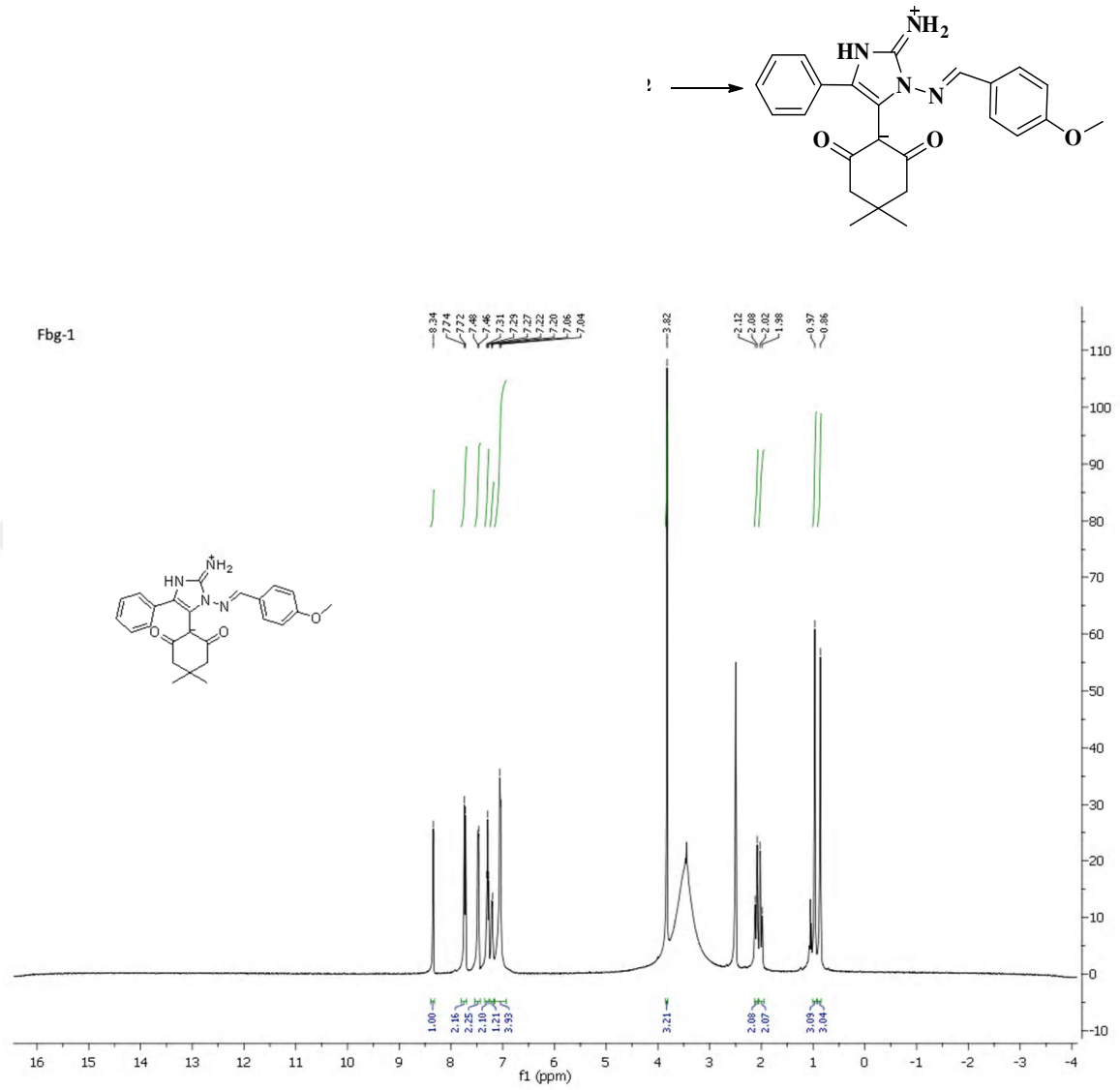
1 mmol dimedon tartılarak 100 ml'lik reaksiyon balonuna konularak üzerine 10 mL etanol (EtOH) eklenerek çözülmüştür. Daha sonra üzerine eşdeğer molde fenil glioksal mono hidrat eklenerek geri soğutucu altında kaynatılmıştır. 10 dakika sonra TLC ile tepkimenin gerçekleşmiş olduğu görülmüş ve reaksiyon balonuna eşdeğer molde guanilhidrazon eklenerek geri soğutucu altında tepkimeye 1-2 saat daha devam edilmiştir. Çökelek süzülerek TLC ile maddenin safsızlığı kontrol edilmiştir. Oluşan çökelek ilk olarak etanolle daha sonra dietil eter ile yıkandıktan sonra vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur.



Şekil 3.2. Dimedon, fenilglioksal ve guanilhidrazon kullanılarak 2,3-dihidroimidazol türevlerinin sentez reaksiyonu

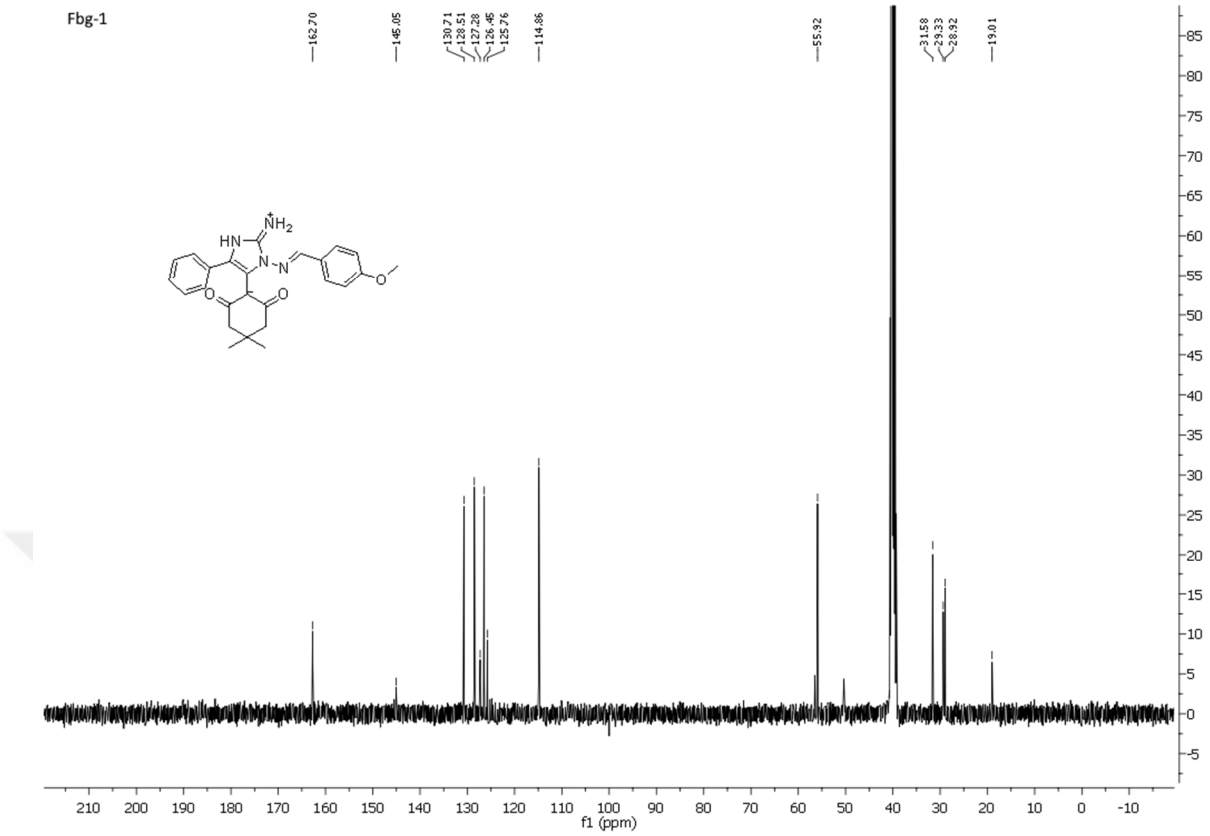
3.2.1. (E)-1-(2-imino-3-((4-metoksibenzyliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id (FBG-1)

0.109 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.103 g(1mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 10ml etilalkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır. TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.138 g (1mmol) N-(4-metoksi benzal) amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edildi. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzüldü. Çökelek ilk olarak etanolle daha sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(2-imino-3-((4-metoksibenzyliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id (FBG-1) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.



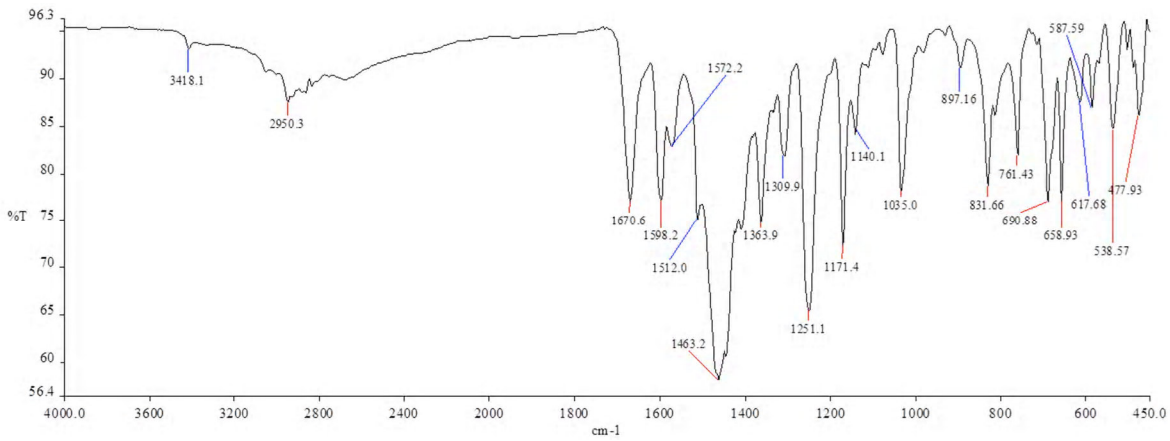
Şekil 3.3. FBG-1 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu.

Azometin/imin protonu (1H, N=CH) 8.34 ppm'de, molekülde bulunan aromatik halkaya bağlı protonlar ise sırasıyla; 7.73 ppm (2H, Ar-H), 7.47 ppm (2H, Ar-H), 7.49 ppm (2H, Ar-H), 7.24 ppm (2H, Ar-H), 7.05 ppm'de (1H, Ar-H), yapıda bulunan C=NH_2'deki protonlar 7.05 ppm'de, aromatik halkaya bağlı olan –O-CH_3 grubundaki protonlar 3.82 ppm'de, dimedon halkasındaki sp^3 hibritleşmesi yapmış –CH_2 grubundaki protonlar 2.10 ve 2.00 ppm'de son olarak dimedon halkasındaki –CH_3 grubundaki protonlar ise 0.97 ve 0.86 ppm'de rezonans olmuşlardır. 2.50 ve 3.50 ppm'de görülen pikler ise NMR analizinde kullanılan d6-DMSO çözeltisine aittir.



Şekil 3.4. FBG-1 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 162.70 C=O, 145.05, 130.71, 128.51, 127.28, 126.45, 125.76, 114.86, 55.92, 31.58, 29.33, 28.92, 19.01. ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında molekülde yer alan C=O grubu 162.70 ppm de karakteristik zirve değerini sergilemiştir. Aromatik C grubu ise 114.86 – 145.05 ppm aralığında gözlenmiştir.



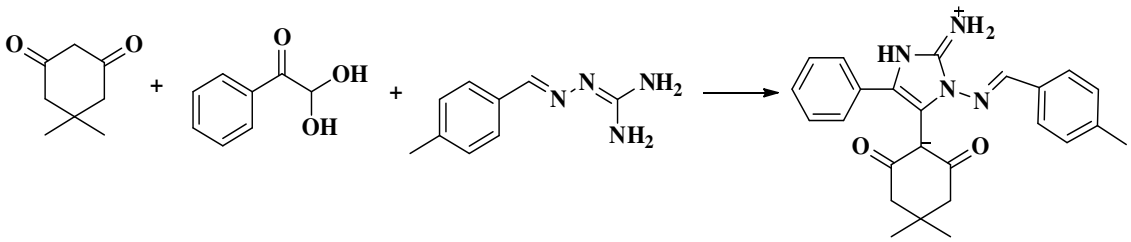
Şekil 3.5. FBG-1 Bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

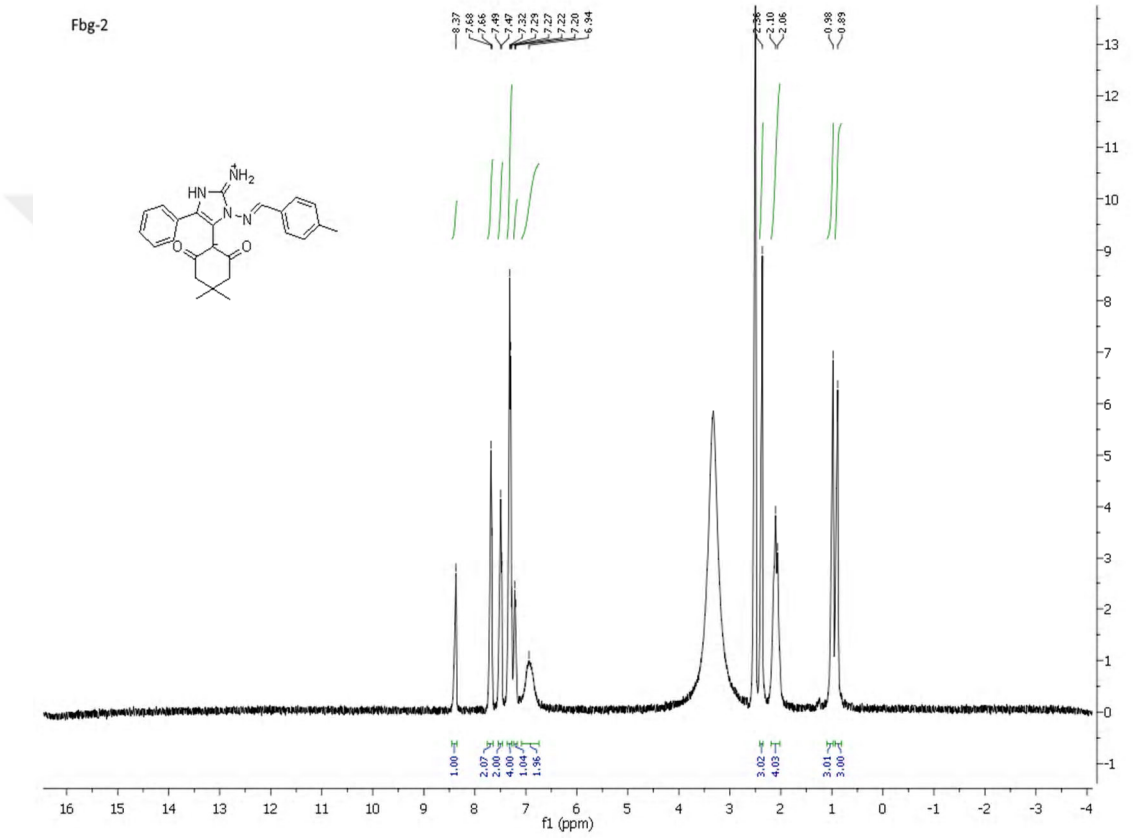
FT-IR (cm^{-1}) 3418.1 NH , 2950.3 =C-H, 1670.6 C=O, 1598.2 , 1572.2 , 1512.0 , 1463.2 , 1363.9 , 1309.9 , 1251.1 , 1140.1. FT-IR Spektrumu incelendiğinde N-H ve C=O gruplarına ait yaklaşık 3418.1 ve 1598.2 cm^{-1} 'de tipik absorpsiyon bantlarının ortaya çıktığı görülmüştür. =C-H absorpsiyon bandı ise 2950.3 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. 1598.2 cm^{-1}'de görülen titreşim ise –C=N- grubuna aittir.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H, N=CH), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.24 (dd, *J* = 29.1, 7.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, Ar-H, NH_2), 3.82 (s, 3H, O-CH□), 2.10 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H, CH□), 2.00 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H, CH□), 0.97 (s, 3H, CH_3), 0.86 (s, 3H, CH□).^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 162.70 C=O, 145.05, 130.71, 128.51, 127.28, 126.45, 125.76, 114.86, 55.92, 31.58, 29.33, 28.92, 19.01. FT-IR (cm^{-1}) 3418.1 NH , 2950.3 =C-H, 1670.6 C=O, 1598.2 , 1572.2 , 1512.0 , 1463.2 , 1363.9 , 1309.9 , 1251.1 , 1140.1. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 431,20767. $C_{24}H_{24}N_4O_3$ hesaplanan 431,20049 değeri ile uyumludur.

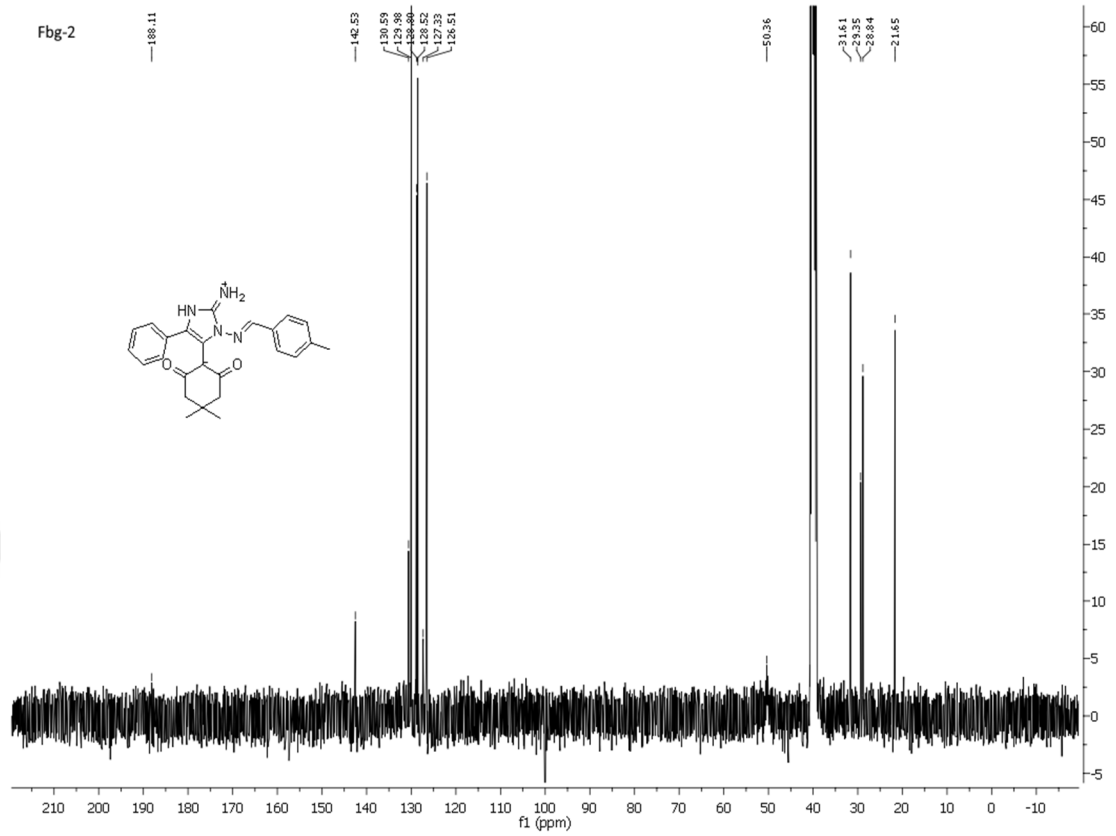
3.2.2. (E)-1-(2-imino-3-((4-metilbenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-2)

0.108 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.107 g(1mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 10ml etilalkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır.TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.125 g (1mmol) N-(4-metil benzal) amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edilmiştir. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzülmüştür. Çökelek ilk olarak etanolle daha sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(2-imino-3-((4-metilbenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1–id (FBG-2) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

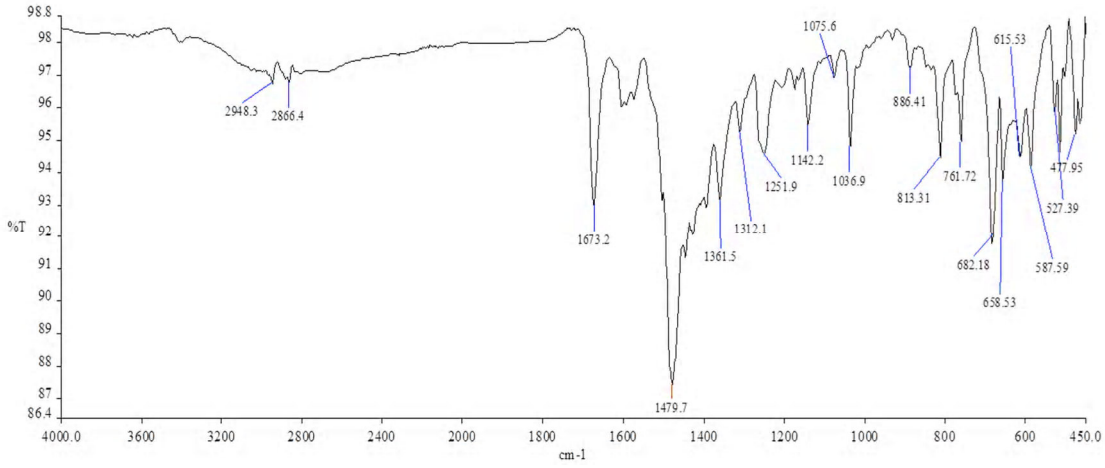




Şekil 3.6. FBG-2 bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.7. FBG-2 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



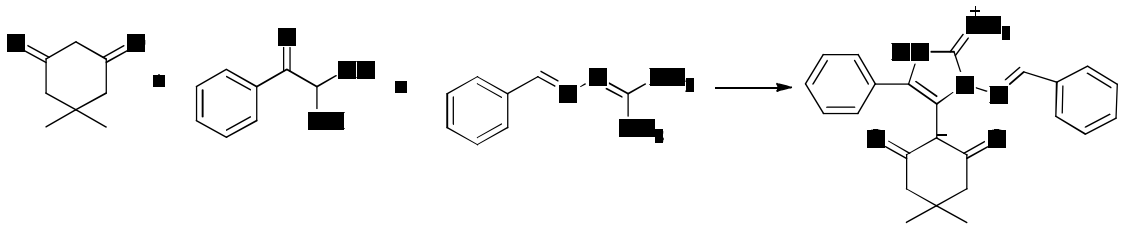
Şekil 3.8. FBG-2 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

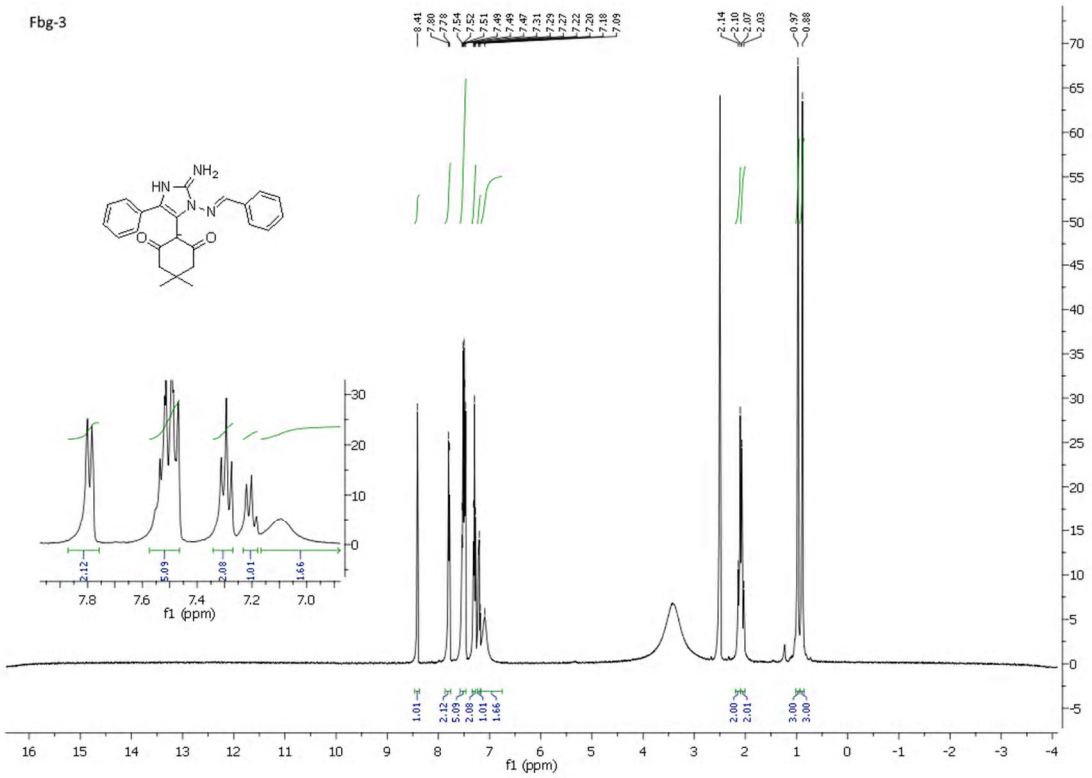
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 1H, N=CH), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.37 – 7.25 (m, 4H, Ar-H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (br s, 2H, NH□), 2.36 (s, 3H, CH□), 2.10 (s, 2H, CH□), 2.06 (s, 1H, CH□), 0.98 (s, 3H, CH□), 0.89 (s, 2H, CH□).^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 188.11 C=O ,

142.53, 130.59, 129.98, 128.80, 128.52, 127.33, 126.51, 50.36, 31.61, 29.35, 28.84, 21.65. FT-IR (cm^{-1}) 2948.3 =C-H , 2866.4 , 1673.2 C=O ,1479.7 , 1361.5 , 1312.1 , 1251.9 , 1142.2 , 1075.6 , 1036.9HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 415,21282 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 415,20558 değeri ile uyumludur.

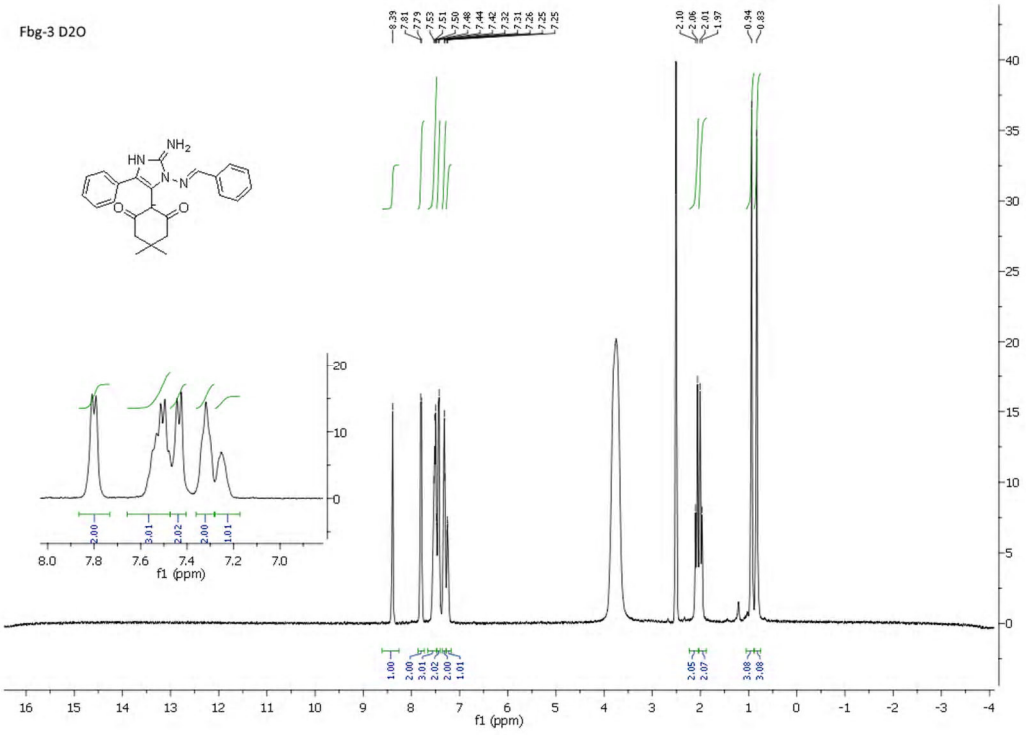
3.2.3. (E)-1-(3-(benzilidenamino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id (FBG-3)

0.109 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.103 g(1mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 10 ml etilalkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır.TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.116 g (1mmol) N-(4-benzal) amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edilmiştir. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzülmüştür. Çökelek ilk olarak etanolle daha sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(3-(benzilidenamino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id (FBG-3) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

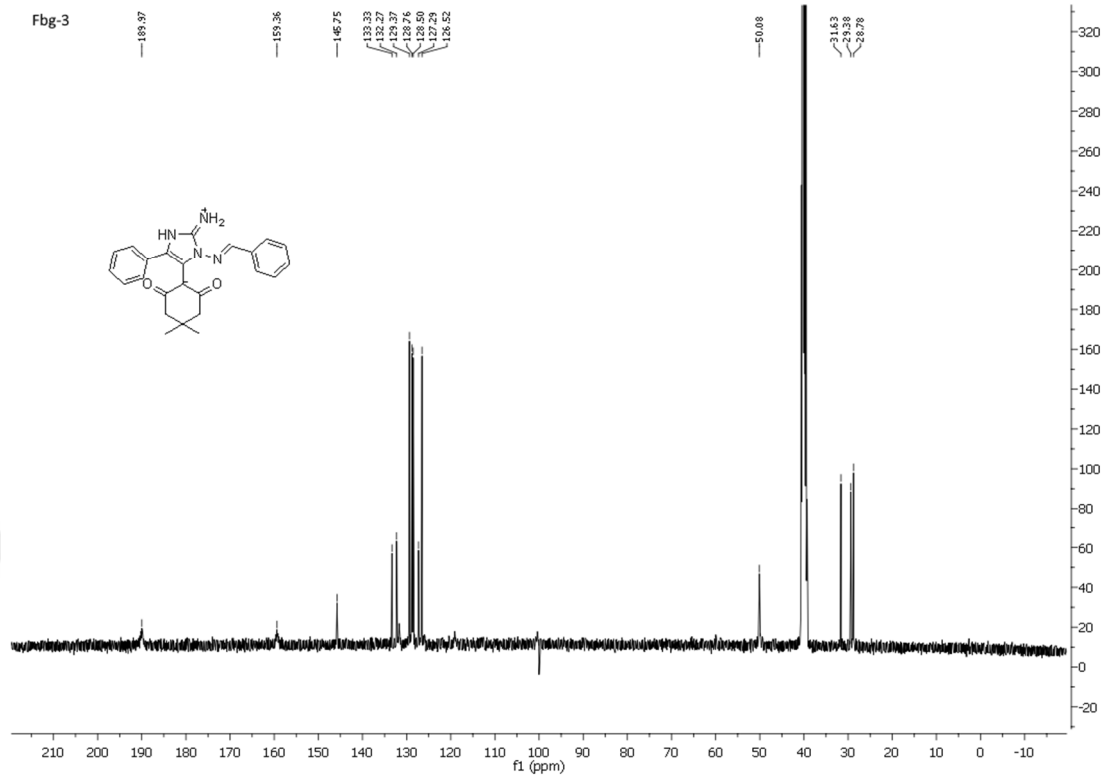




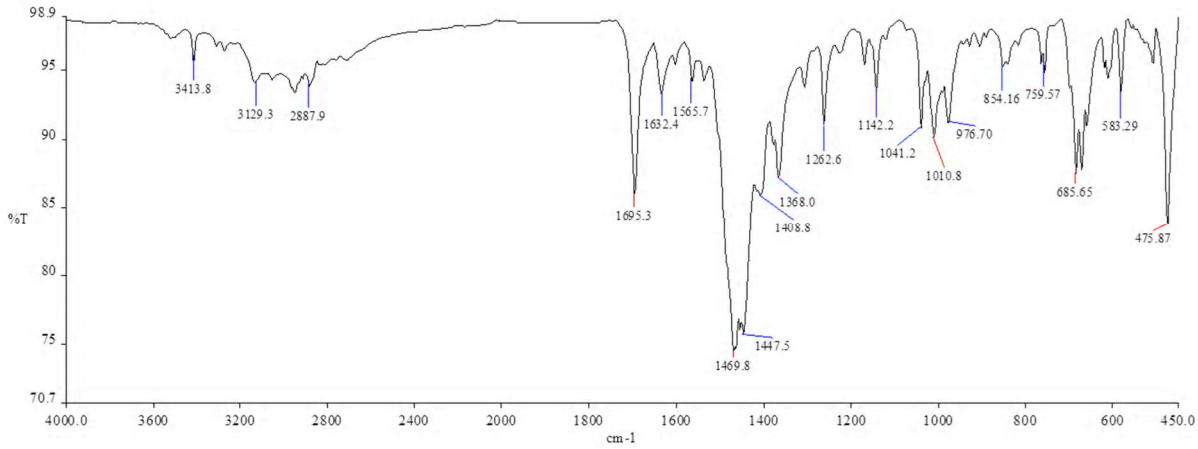
Şekil 3.9. FBG-3 bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu.



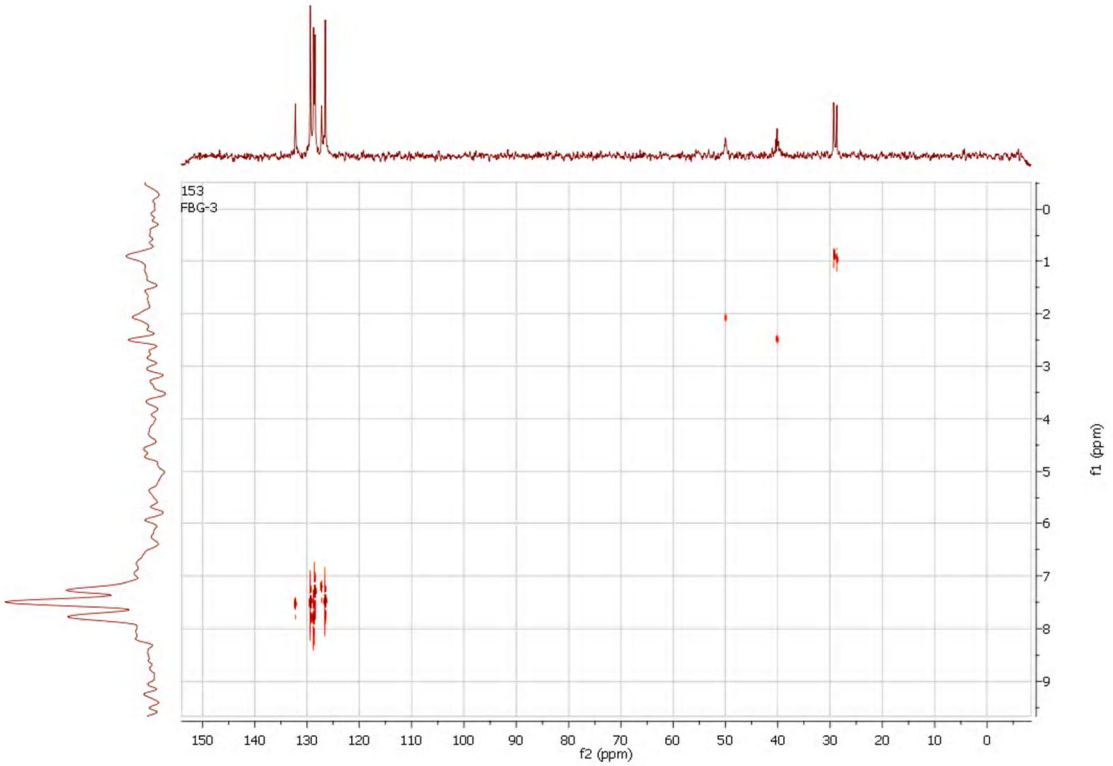
Şekil 3.10. FBG-3 bileşiğine ait D□O Değişimi NMR Spektrumu.



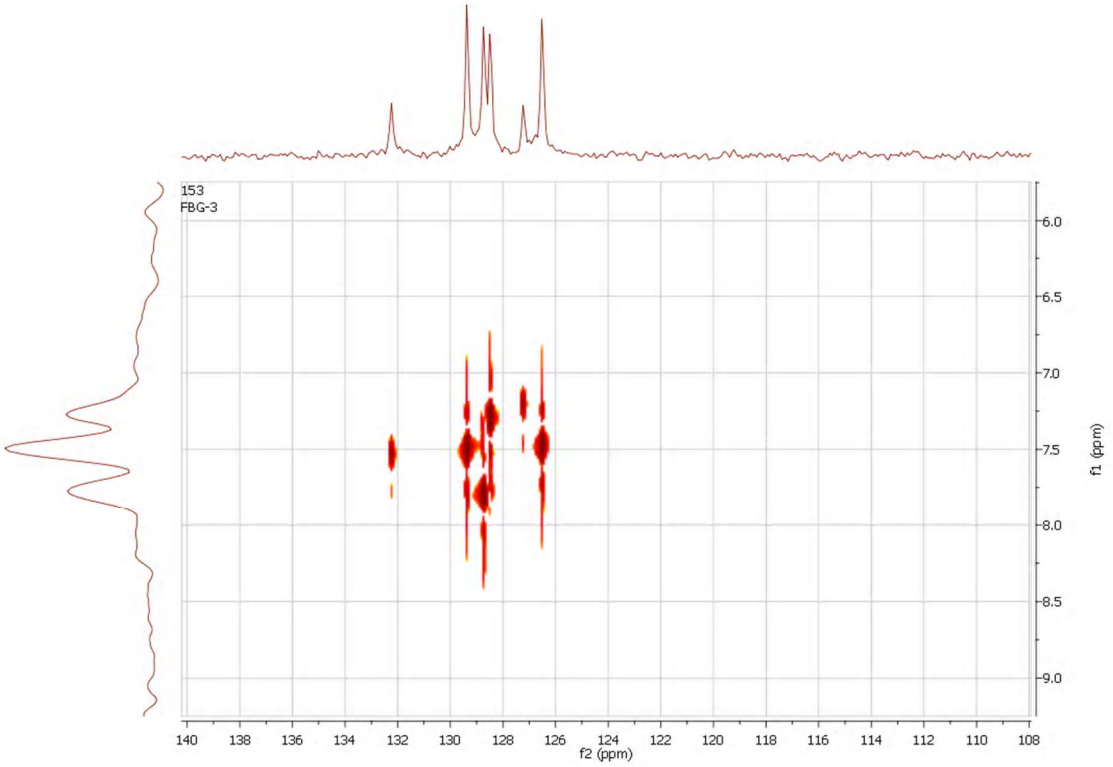
Şekil 3.11. FBG-3 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



Şekil 3.12. FBG -3 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

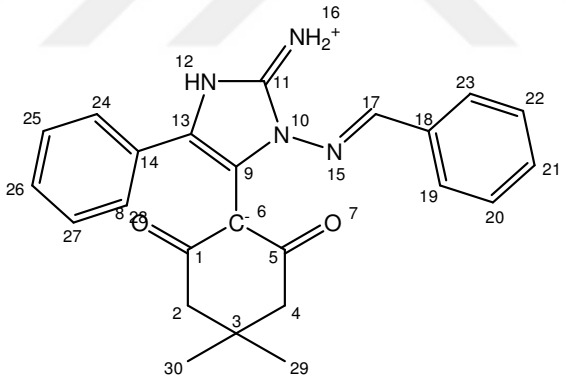


Şekil 3.13. FBG-3 bileşiğine ait HET-COR NMR yapı analiz spektrumu.



Şekil 3.14. FBG-3 bileşiğine ait HET-COR NMR spektrumu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J = 6.7 Hz, 1H, N=CH), 7.79 (d, J = 6.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.60 – 7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H) 7.09 (br s, 2H, NH□), 2.12 (d, J = 16.0 Hz, 2H, CH□), 2.05 (d, J = 16.3 Hz, 2H, CH□), 0.96 (s, 3H, CH□), 0.88 (s, 3H, CH□).¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ D2O: 8.39 (s, 1H, N=CH), 7.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.58 – 7.47 (m, 3H, Ar-H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.31 (d, J = 5.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.28 – 7.18 (m, 1H, Ar-H), 2.08 (d, J = 16.1 Hz, 2H, CH□), 1.99 (d, J = 16.0 Hz, 2H, CH□), 0.94 (s, 3H, CH□), 0.83 (s, 3H, CH□).¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 189.97 C=O, 159.36 İmidazol C, 145.75 N=CH, 133.33 Aromatik C, 132.27 Aromatik C, 129.37 İmidazol C, 128.76 Aromatik C, 128.50 Aromatik C, 127.29 Aromatik C, 126.52 Aromatik C, 50.08 C2, 31.63 C, 29.38 CH□, 28.78. FT-IR (cm^{-1}) 3413.8 N-H, 3129.3=C-H , 2887.9 -C-H, 1695.3 C=O, 1632.4 , 1565.7 , 1469.8 , 1408.8 , 1368.0 , 1262.6 , 1142.2 , 1041.2 , 1010.8. HRMS m/z [M+H]+ bulunan 401,19721 hesaplanan C□□H□□N□O□ 401,18993 değeri ile uyumludur.

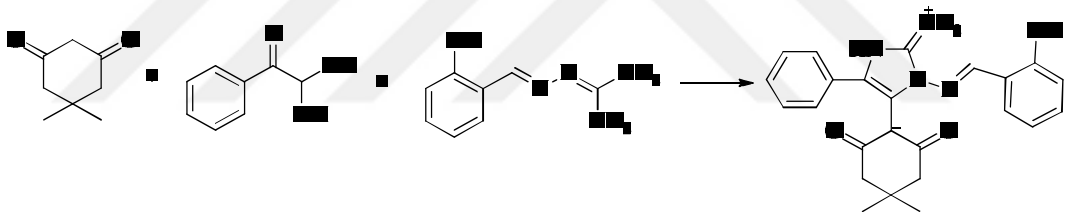


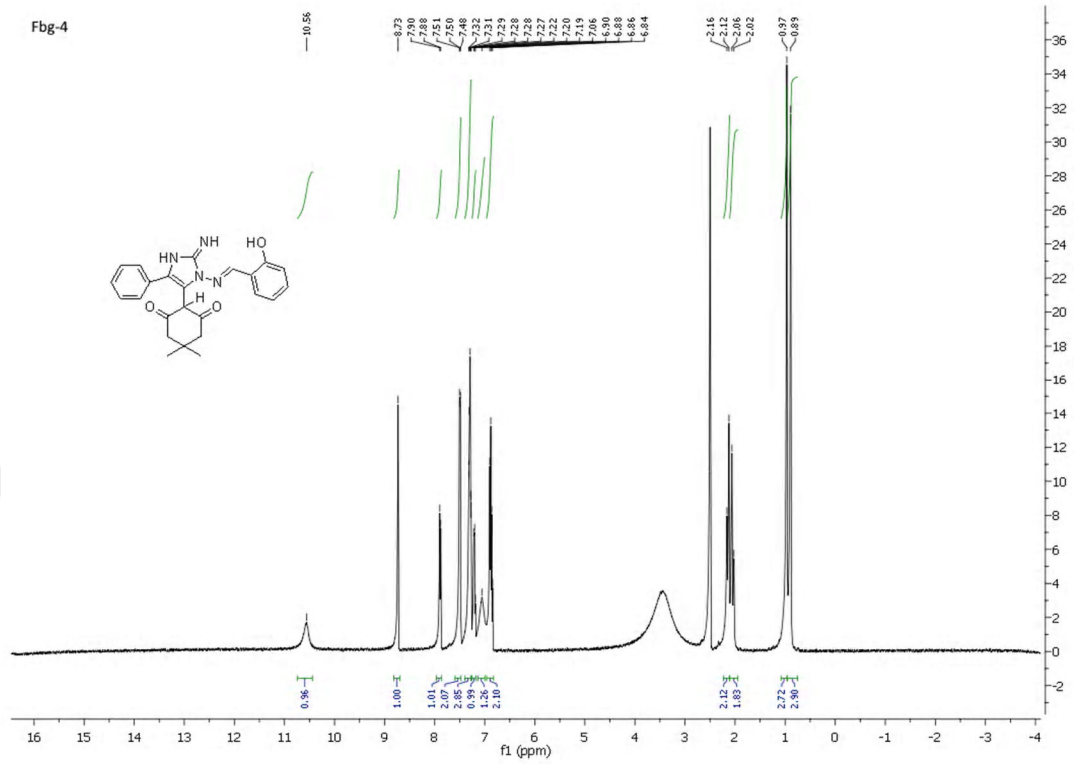
İki boyutlu NMR spektrum açıklaması:

Bileşik FBG-3'ün iki boyutlu NMR spektrumu, H29–C29'un ve H30–C30'un sırasıyla δ 0.87-0.96 ve δ 29.32-28.73 ppm'de rezonansa girdiğini göstermiştir. Benzer şekilde, H2–C2 ve H4–C4 δ 2.07 ve δ 50.06 ppm'de rezonansa girerken, aromatik protonlar δ 7.23-8.03 ppm arasında ve aromatik karbonlar ise 126.51-132.23 ppm arasında gözlenmiştir.

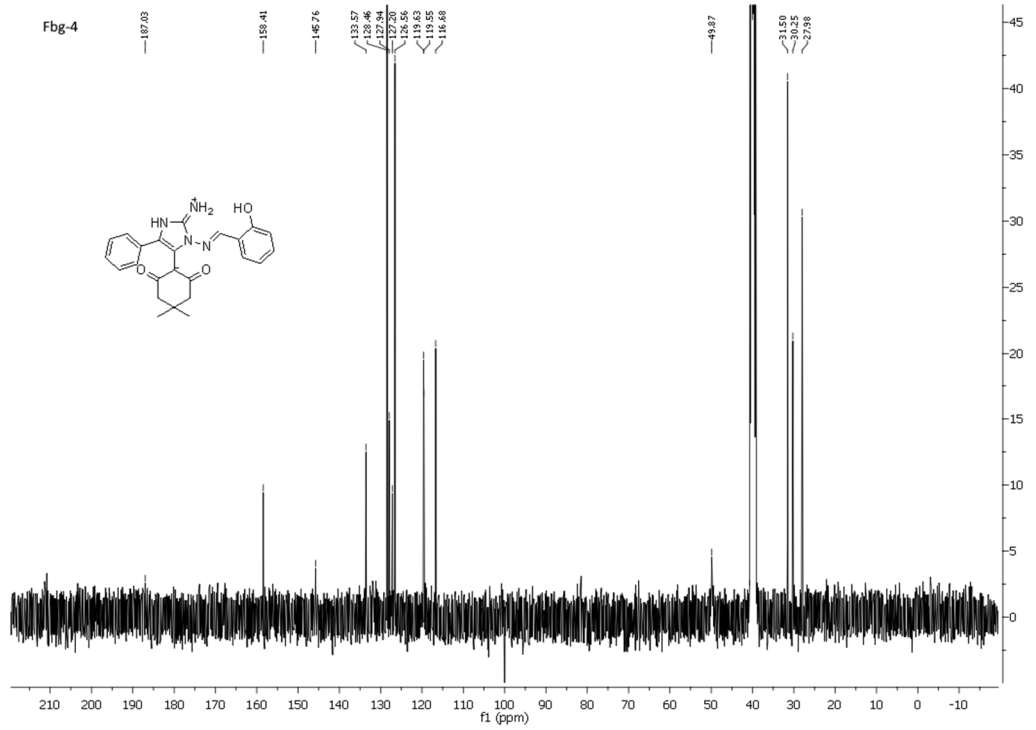
3.2.4.(E)-1-(3-((2-hidroksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-4)

0.108 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.104 g (1mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 10 ml etilalkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır. TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.127 g (1mmol) N-(2-hidroksi benzal)amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edilmiştir. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzülmüştür. Çökelek ilk olarak etanolle daha sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(3-((2-hidroksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-4) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

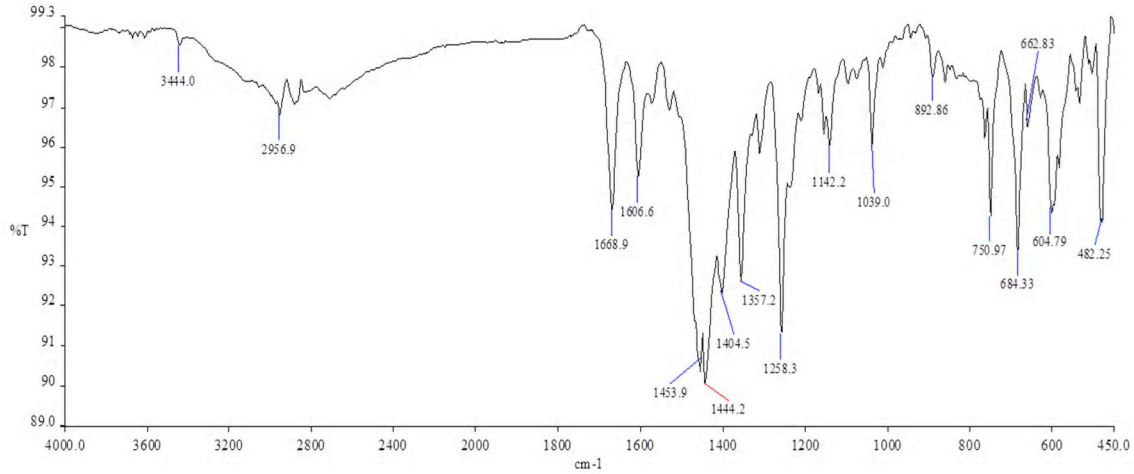




Şekil 3.15. FBG-4 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.16. FBG-4 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



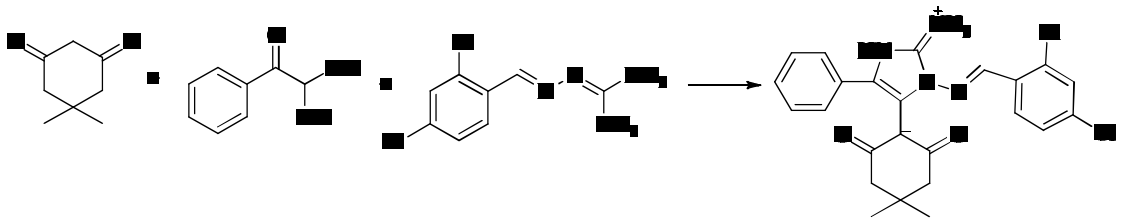
Şekil 3.17. FBG-4 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

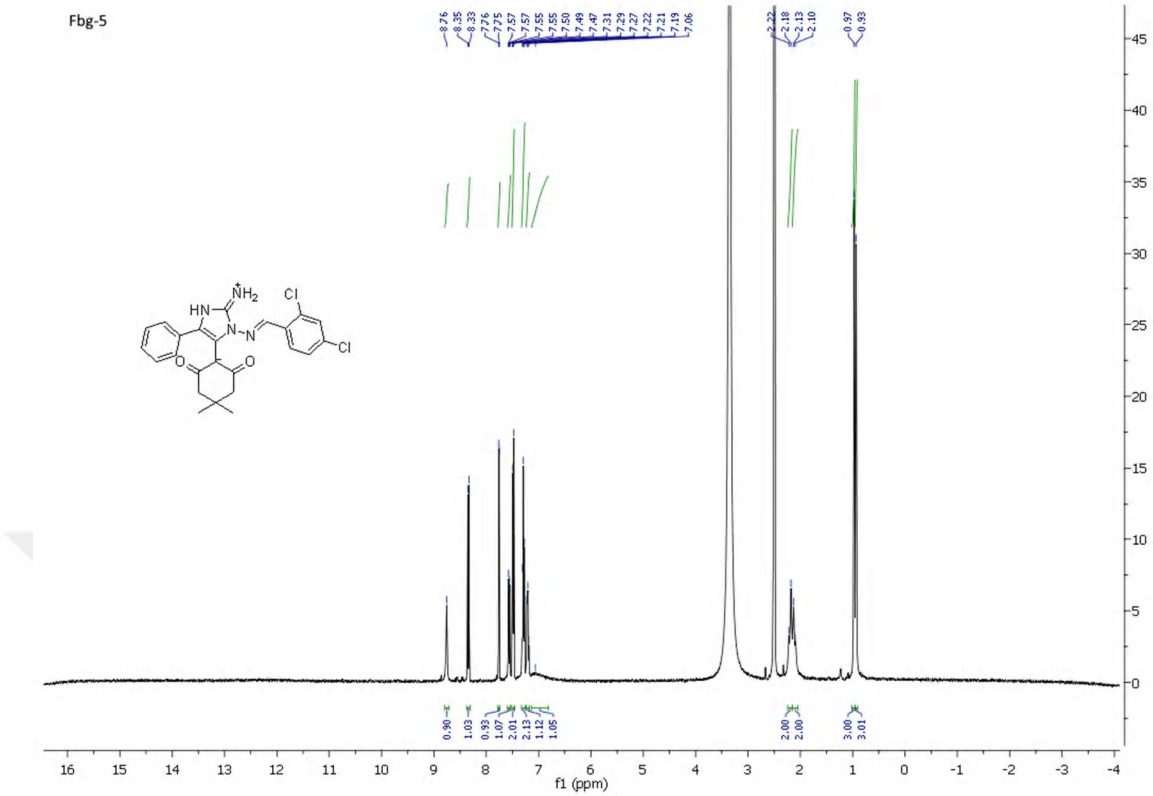
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.56 (s, 1H, OH), 8.73 (s, 1H, N=CH), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.57–7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.36 – 7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.25–7.14 (m, 1H, Ar-H), 7.06 (s, 1H, NH□), 6.87 (dd, J = 15.4, 7.8 Hz, 2H, Ar-H), 2.14 (d, J = 15.9 Hz, 2H,), 2.04 (d, J = 16.1 Hz, 2H, CH□), 0.97 (s, 3H, CH□), 0.89 (s, 3H, CH□).^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 187.03 C=O , 158.41, 145.76, 133.57, 128.46, 127.94, 127.20, 126.56, 119.63, 119.55, 116.68, 49.87, 31.50, 30.25, 27.98. FT-IR (cm^{-1}) 3440.0 NH, 2956.9 =C-H, 1668.9 C=O, 1606.6 , 1453.9 , 1444.2 , 1404.5 , 1357.2 , 1258.3 , 1142.2 , 1039.0. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 417,19217 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 417,18484 değeri ile uyumludur.

3.2.5.(E)-1-(3-((2,4-diklorobenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan -1-ide (FBG-5)

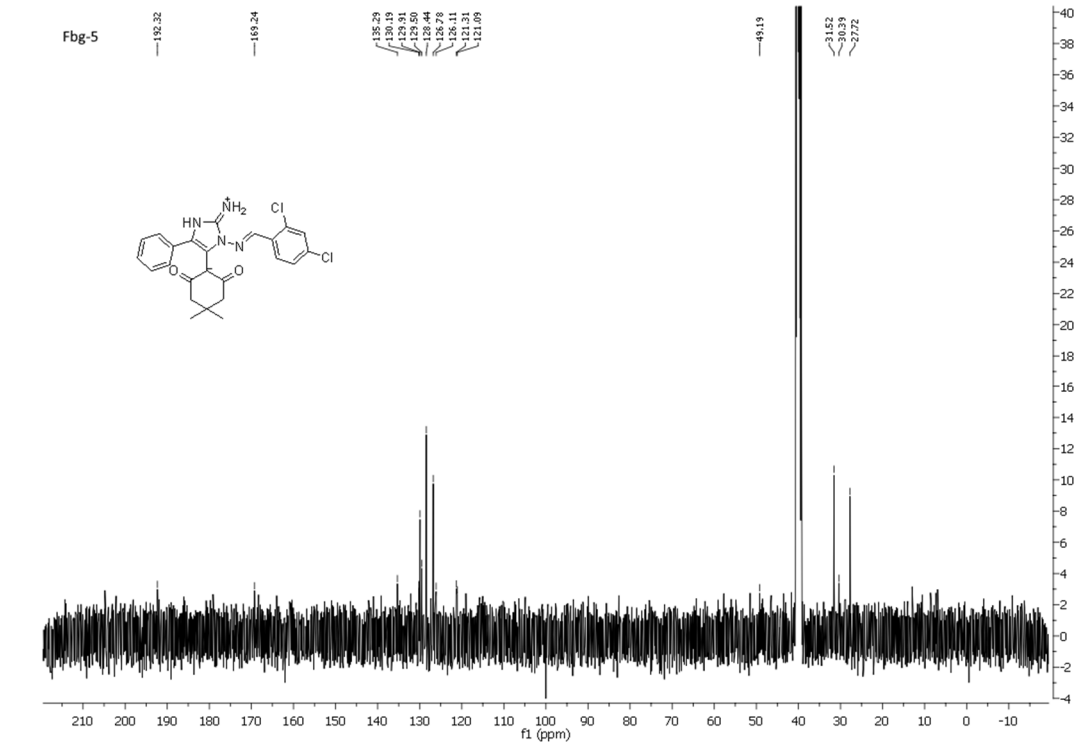
0.108 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.100 g (1 mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 10 ml etilalkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır. TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.164 g (1mmol) N-(2,4-dikloro benzal) amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edilmiştir. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzülmüştür. Çökelek ilk olarak etanolle daha sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(3-((2,4-diklorobenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-

2,6-dioksosikloheksan -1-ide (FBG-5) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

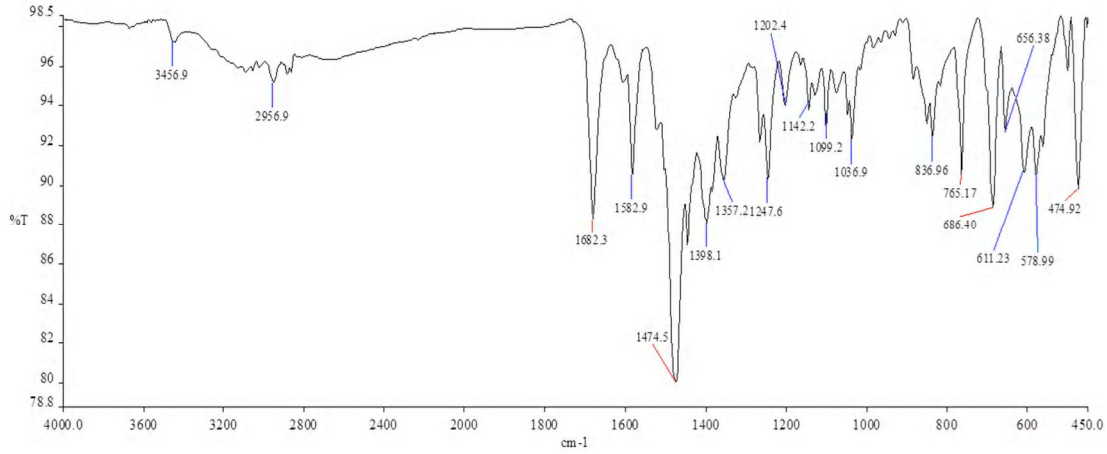




Şekil 3.18. FBG-5 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.19. FBG-5 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



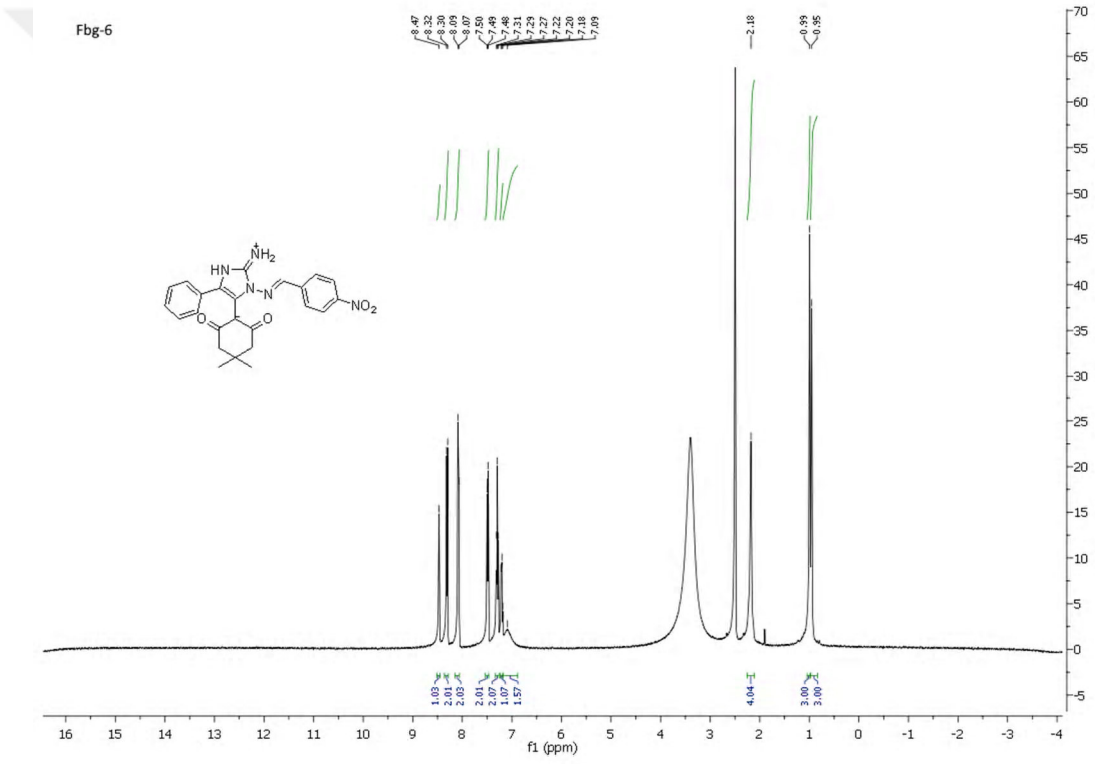
Şekil 3.20. FBG–5 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (s, 1H, N=CH), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.52 – 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.06 (br s, 2H, NH□), 2.20 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 0.97 (s, 3H,CH□), 0.93 (s, 3H,CH□). ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 192.32 C=O , 169.24, 135.29, 130.19, 129.91, 129.50, 128.44, 126.78, 126.11, 121.31, 121.09, 49.19, 31.52, 30.39, 27.72. FT-IR (cm^{-1}) 3456.9 NH, 2956.9 =C-H, 1682.3 C=O, 1582.9, 1474.5, 1398.1 , 1357.2 , 1247.6 , 1202.4 , 1142.2 , 1099.2 HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 469,11921 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 469,11198 değeri ile uyumludur.

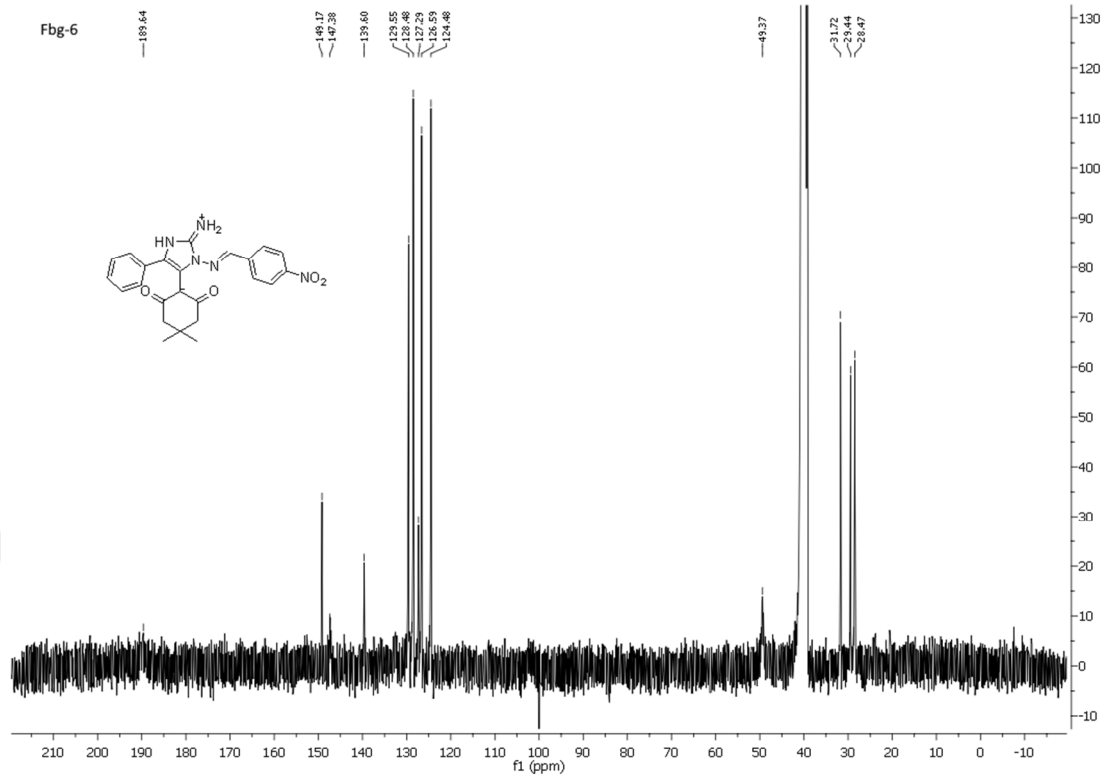
3.2.6. (E)-1-(2-imino-3-((4-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-6)

0.108 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.100 g (1mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 10 ml etilalkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır. TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.148 g (1mmol) N-(4-nitro benzal)amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edilmiştir. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzülmüştür. Çökelek ilk olarak etanolle daha sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum

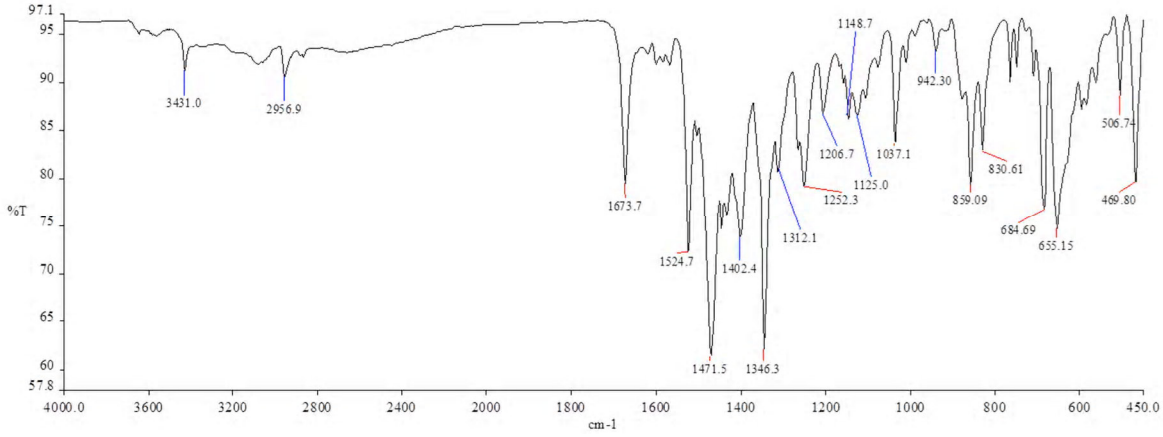
etüvünde kurutulmuştur.Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(2-imino-3-((4-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-6) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.



Şekil 3.21. FBG-6 bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.22. FBG-6 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



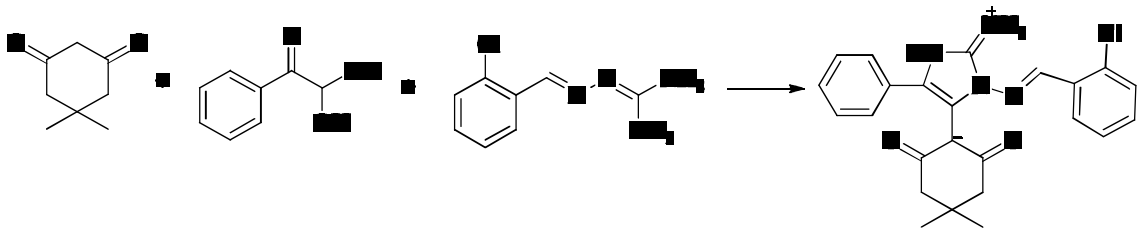
Şekil 3.23. FBG-6 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

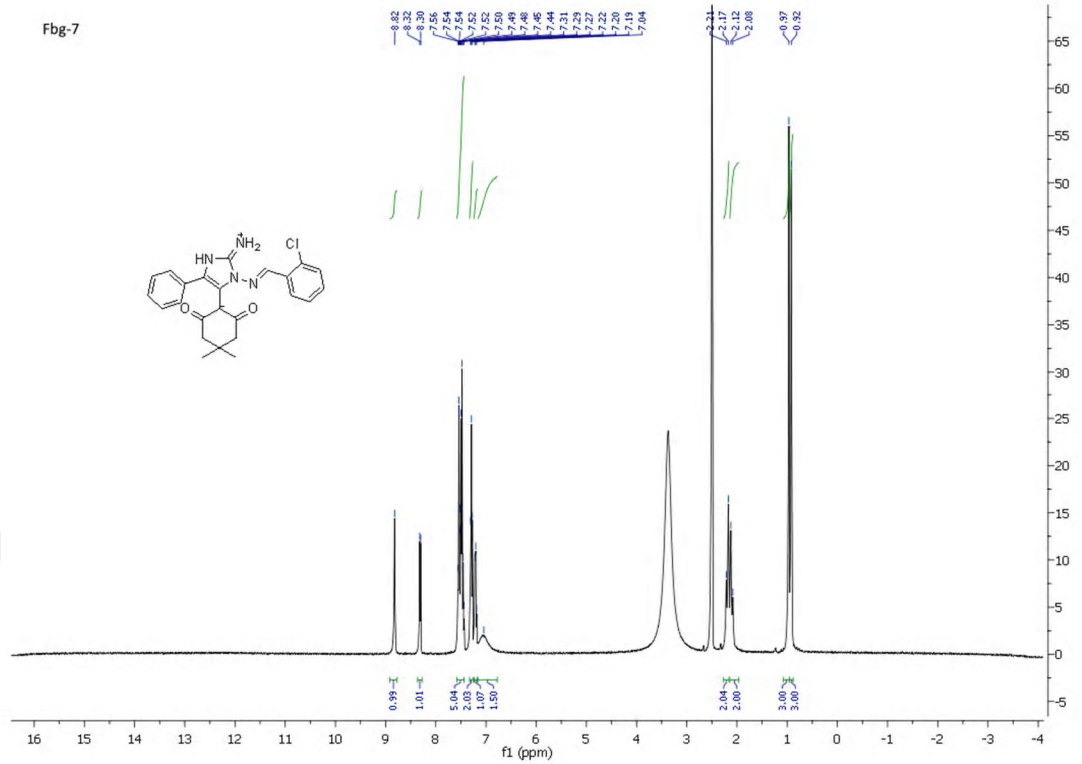
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 1H, N=CH), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.55 – 7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (br s, 2H, NH□), 2.18 (s, 4H, CH□), 0.99 (s, 3H, CH□), 0.95 (s, 3H, CH□).^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 189.64 C=O , 149.17, 147.38, 139.60, 129.55, 128.48, 127.29, 126.59, 124.48, 49.37, 31.72, 29.44, 28.47. FT-IR (cm^{-1}) 3431.0 NH, 2956.9 =C-H, 1673.7 C=O, 1524.7 , 1471.5 , 1402.4 , 1346.3 ,

1312.1 , 1252.3 , 1206.7 , 1148.7 , 1125.0 , 1037.1 HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 446,18231 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 446,17500 değeri ile uyumludur.

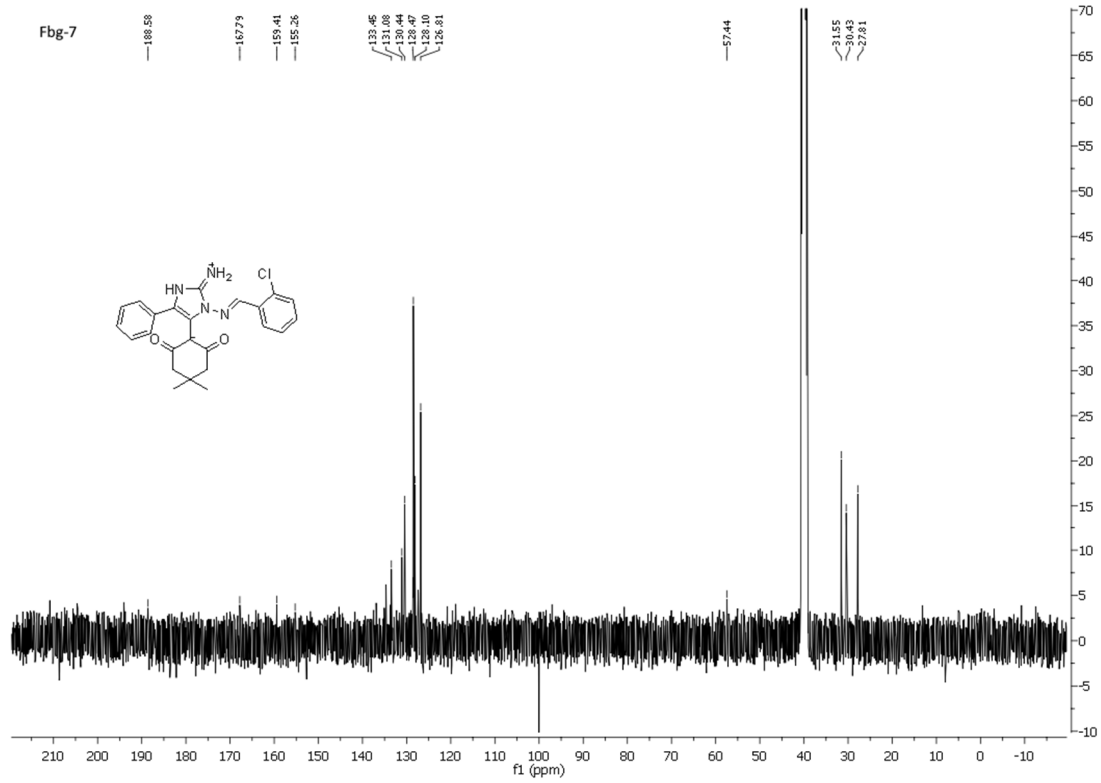
3.2.7. (E)-1-(3-((2-klorobenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-7)

0.109 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.103 g (1mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 10ml etilalkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır.TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.139 g (1mmol) N-(2-kloro benzal)amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edilmiştir. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzülmüştür. Çökelek ilk olarak etanolle daha sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(3-((2-klorobenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-7) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

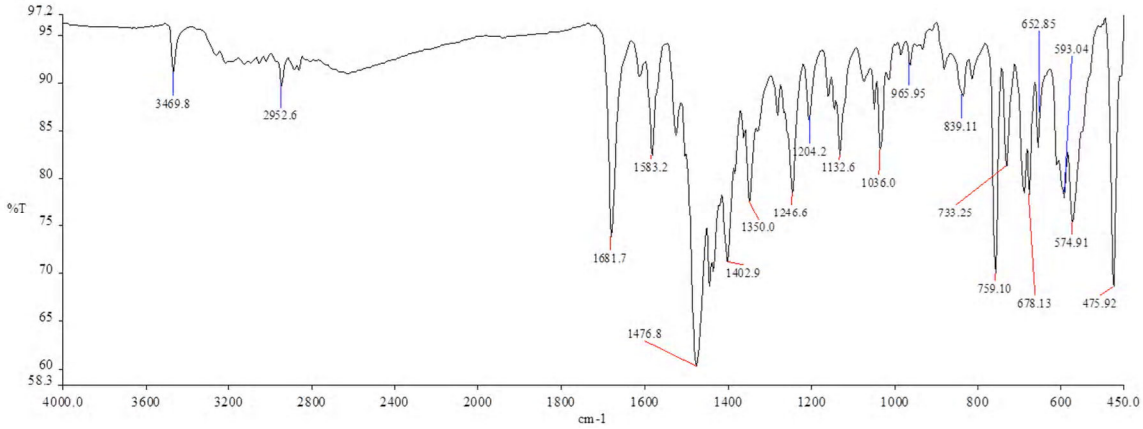




Şekil 3.24. FGB-7 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.25. FBG-7 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



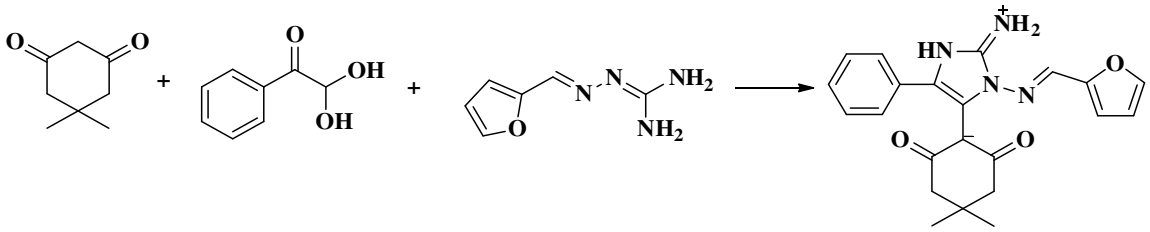
Şekil 3.26. FBG-7 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

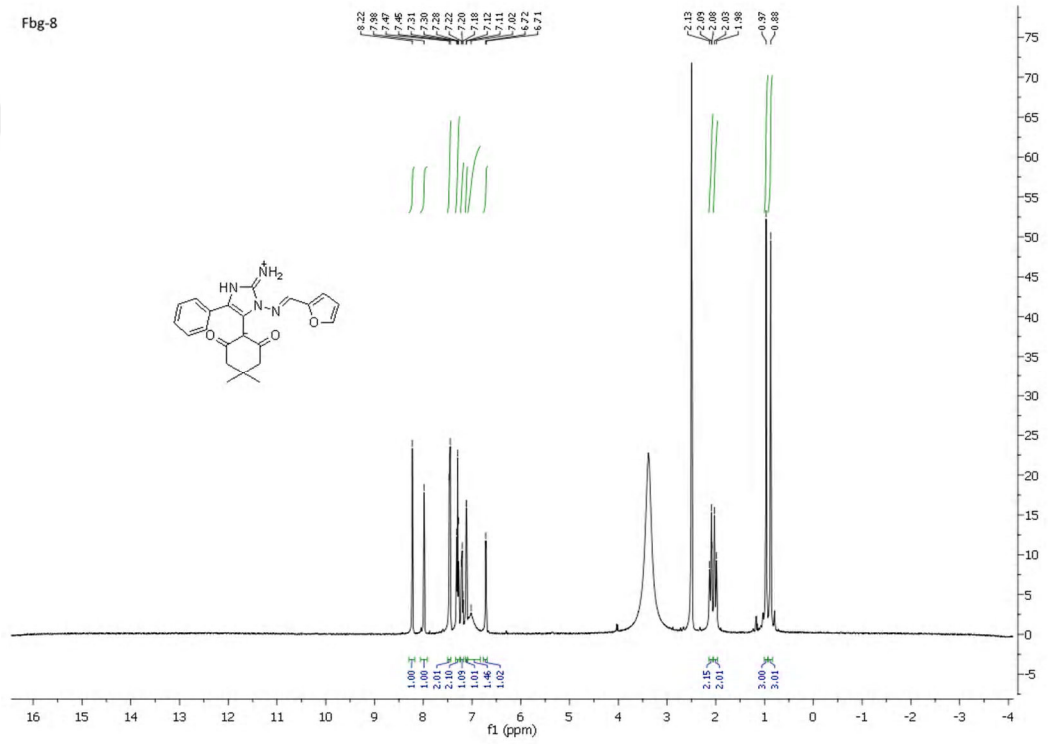
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H, N=CH), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.62-7.42 (m, 5H, Ar-H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.04 (s, 2H, NH□), 2.19 (d, J = 16.1 Hz, 2H, CH□), 2.10 (d, J = 16.1 Hz, 2H, CH□), 0.97 (s, 3H, CH□), 0.92 (s, 3H, CH□).^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 188.58 C=O , 167.79, 159.41, 155.26, 133.45, 131.08, 130.44, 128.47, 128.10, 126.81, 57.44, 31.55, 30.43, 27.81. FT-IR (cm^{-1}) 3469.8 NH, 2952.6 =C-H, 1681.7 C=O, 1582.3, 1476.8, 1402.9, 1350.0, 1246.6, 1204.2, 1132.6 , 1036.0. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 435,15821 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 435,15095 değeri ile uyumludur.

3.2.8. (E)-1-(3-((furan-2-ilmetilen)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan -1-id (FBG-8)

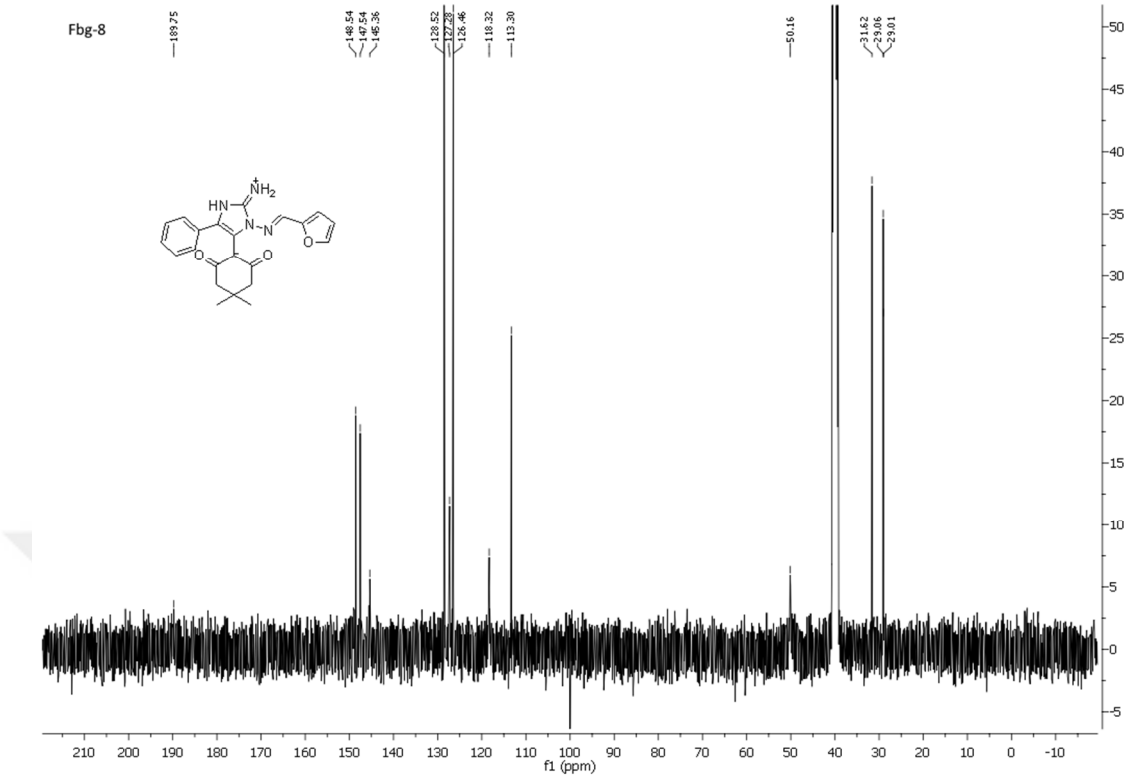
0.0542 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.051 g (1mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 5 ml etil alkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır.TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.0543 g (1mmol) N-(furan)amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edilmiştir. Asetonitrille çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzülmüştür. Çökelek dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(3-((furan-2-ilmetilen)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-

dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan -1-id (FBG-8) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

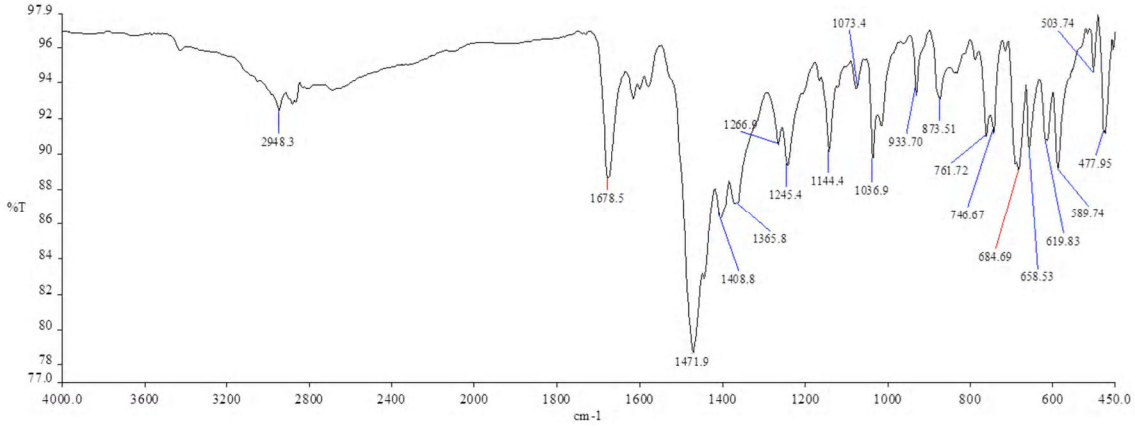




Şekil 3.27. FBG-8 bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.28. FBG-8 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



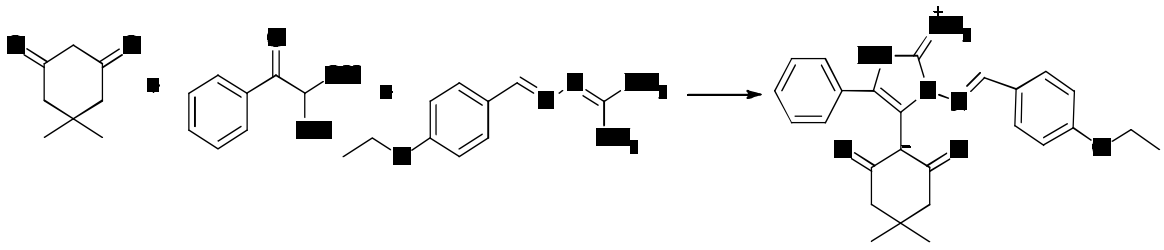
Şekil 3.29. FBG-8 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

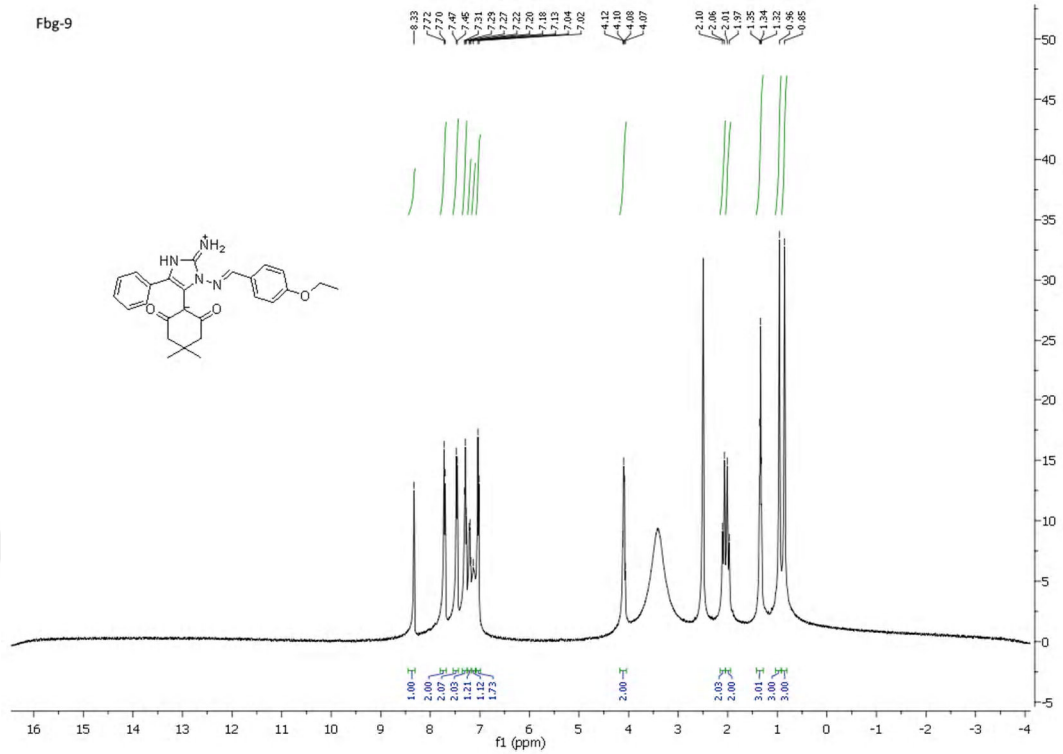
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H, N=CH), 7.98 (s, 1H, Ar-H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.02 (s, 1H, NH□), 6.72 (d, J = 3.4 Hz, 1H, Ar-H), 2.10 (t, J = 9.6 Hz, 2H, CH□), 2.01 (d, J = 17.8 Hz, 2H,CH□), 0.97 (s, 3H, CH□), 0.88 (s, 3H, CH□).^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 189.75 C=O , 148.54, 147.54, 145.36, 128.52,

127.28, 126.46, 118.32, 113.30, 50.16, 31.62, 29.06, 29.01. FT-IR (cm^{-1}) 2948.3 =C-H , 1678.5 C=O, 1471.9 , 1408.8 , 1365.8 , 1266.9 , 1245.4 , 1144.4 , 1073.4 , 1036.9. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 391,17642 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 391,16919 değeri ile uyumludur.

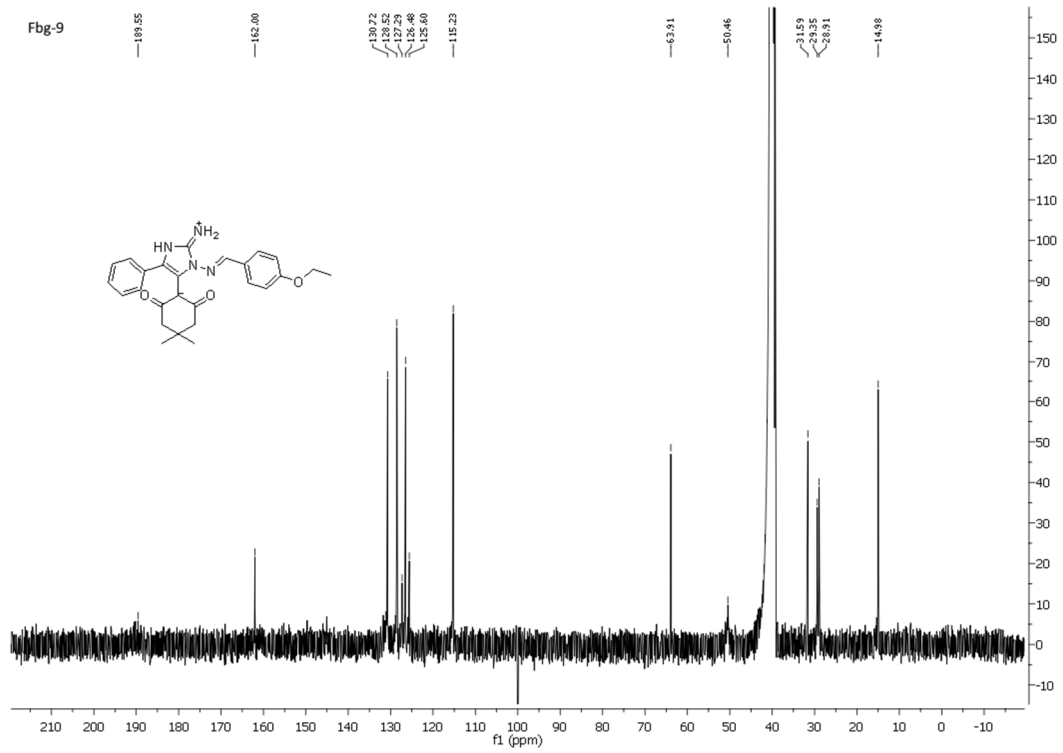
3.2.9. (E)-1-(3-((4-etoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-9)

0.054 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.051 g (1mmol) dimedon tartıldı. 100 ml'lik balona konularak üzerine 5ml etilalkol eklendi. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlandı.TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.0735 g (1mmol) N-(4-etoksi benzal) amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edildi. Asetonitrille çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzüldü. Çökelek dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(3-((4-etoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id (FBG-9) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

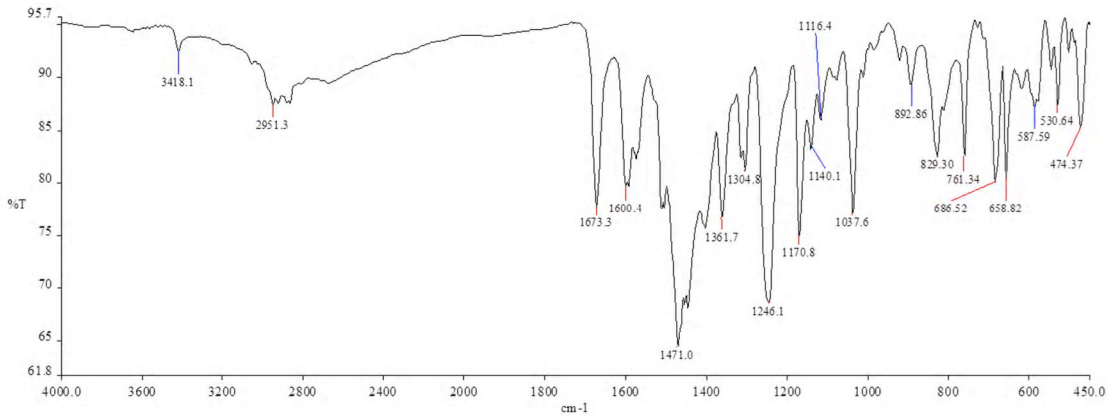




Şekil 3.30. FBG-9 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.31. FBG-9 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



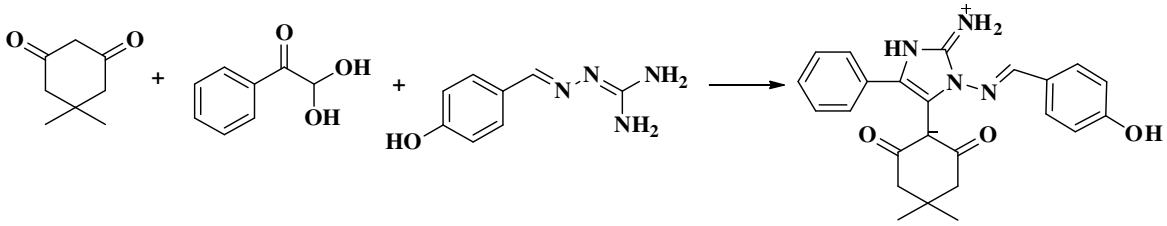
Şekil 3.32. FBG-9 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

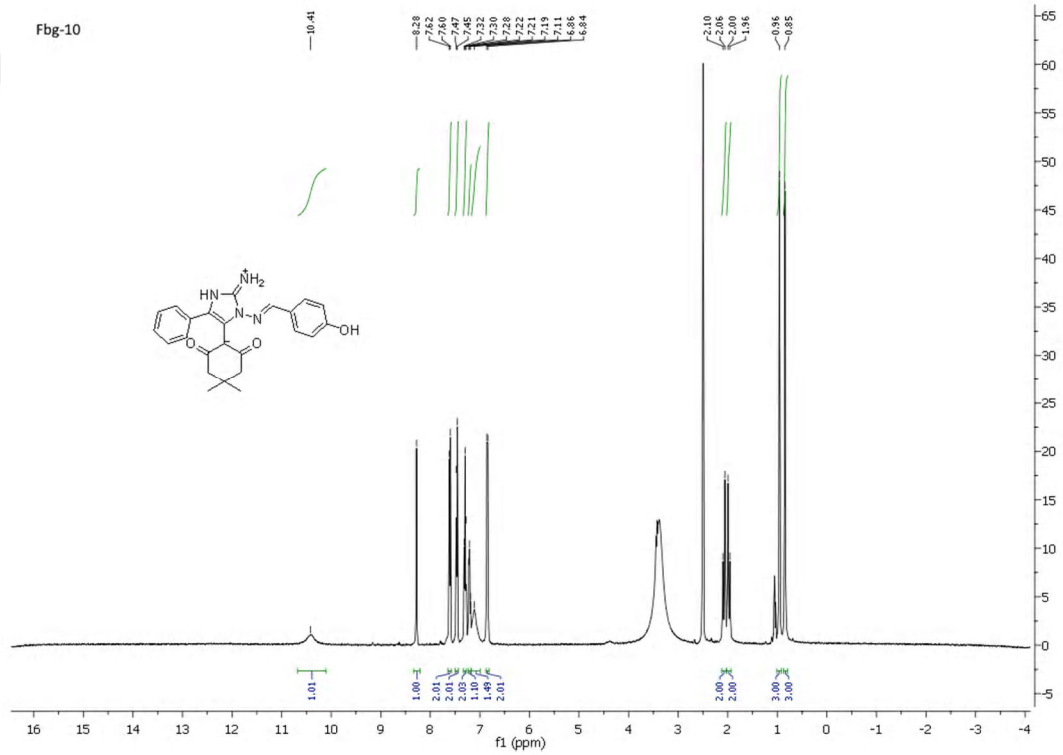
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H, N=CH), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.36 – 7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.24 – 7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.13 (s, 2H, NH2), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 4.09 (dd, J = 13.8, 6.8 Hz, 2H, O-CH□), 2.08 (d, J = 16.0 Hz, 2H, CH□), 1.99 (d, J = 16.2 Hz, 2H, CH□), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH□), 0.96 (s, 3H, CH□), 0.85 (s, 3H, CH□). ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 189.55 C=O , 162.00, 130.72, 128.52, 127.29, 126.48, 125.60, 115.23, 63.91, 50.46, 31.59, 29.35, 28.91, 14.98. FT-IR (cm^{-1}) 3418.1 NH, 2951.3 =C-H, 1673.3 C=O, 1600.4 , 1471.0 , 1361.7 , 1304.8 , 1246.1 , 1170.8 , 1140.1 , 1116.4 , 1037.6. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 445,22340 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 445,21614 değeri ile uyumludur.

3.2.10. (E)-1-(3-((4-hidroksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-10)

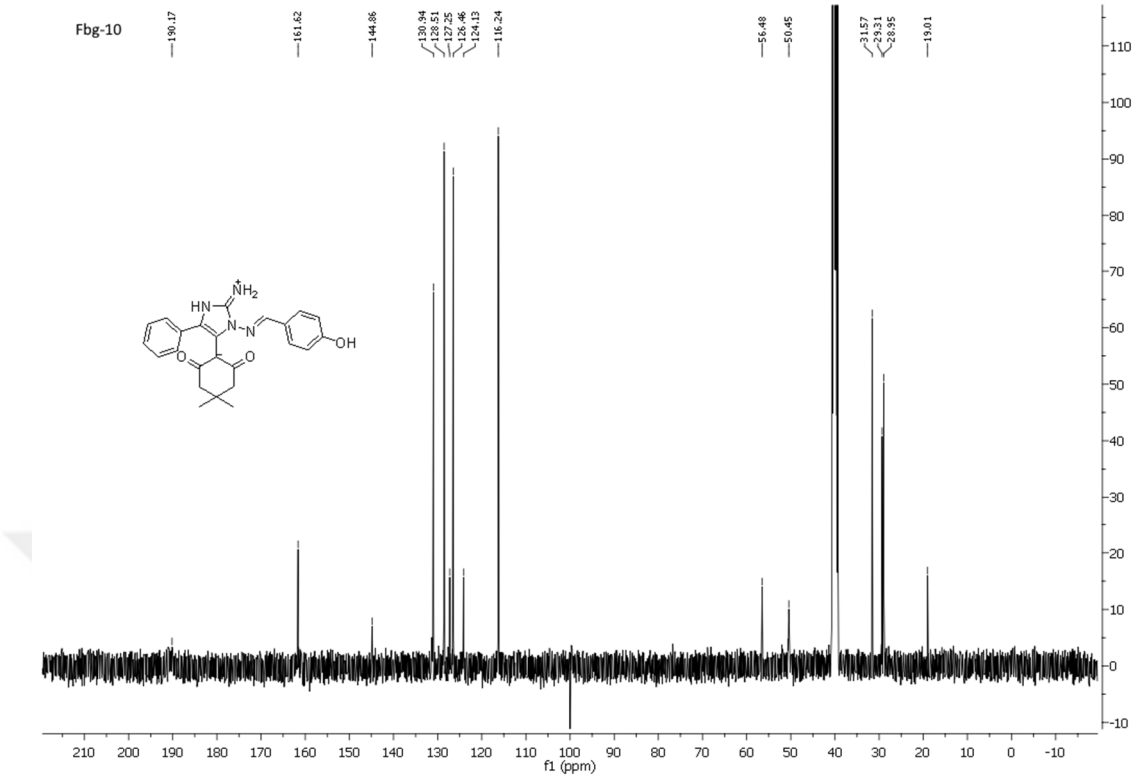
0.0542 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.0505 g (1mmol) dimedon tartıldı. 100 ml'lik balona konularak üzerine 5ml etil alkol eklendi. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlandı. TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.0635 g (1mmol) N-(4-hidroksi benzal) amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edildi. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzüldü. Çökelek önce etil alkolle sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(3-((4-

hidroksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-10) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

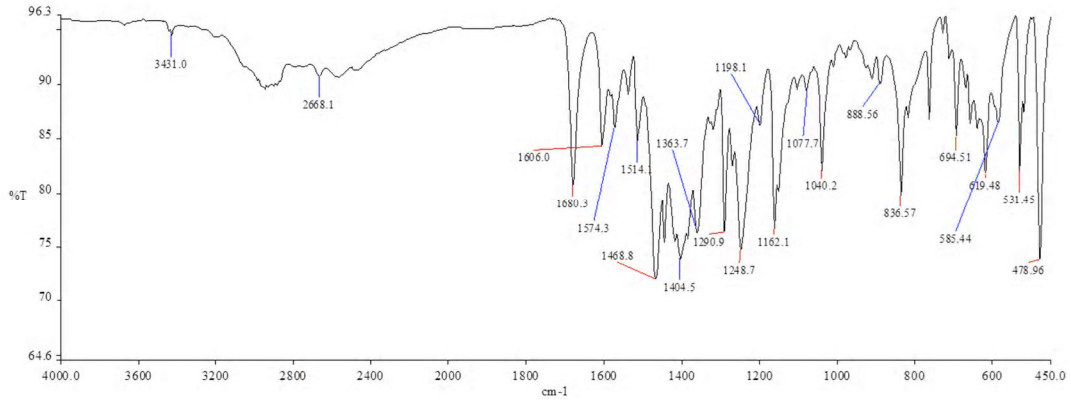




Şekil 3.33. FBG-10 bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.34. FBG-10 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



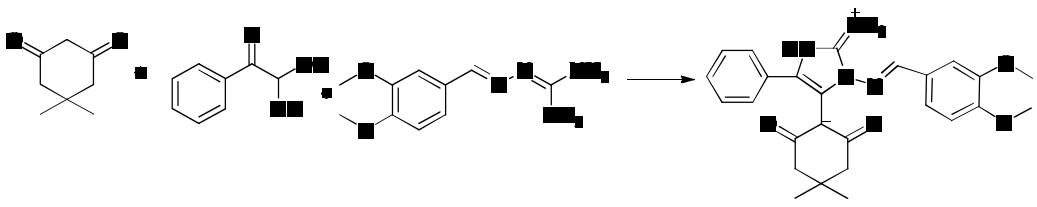
Şekil 3.35. FBG-10 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

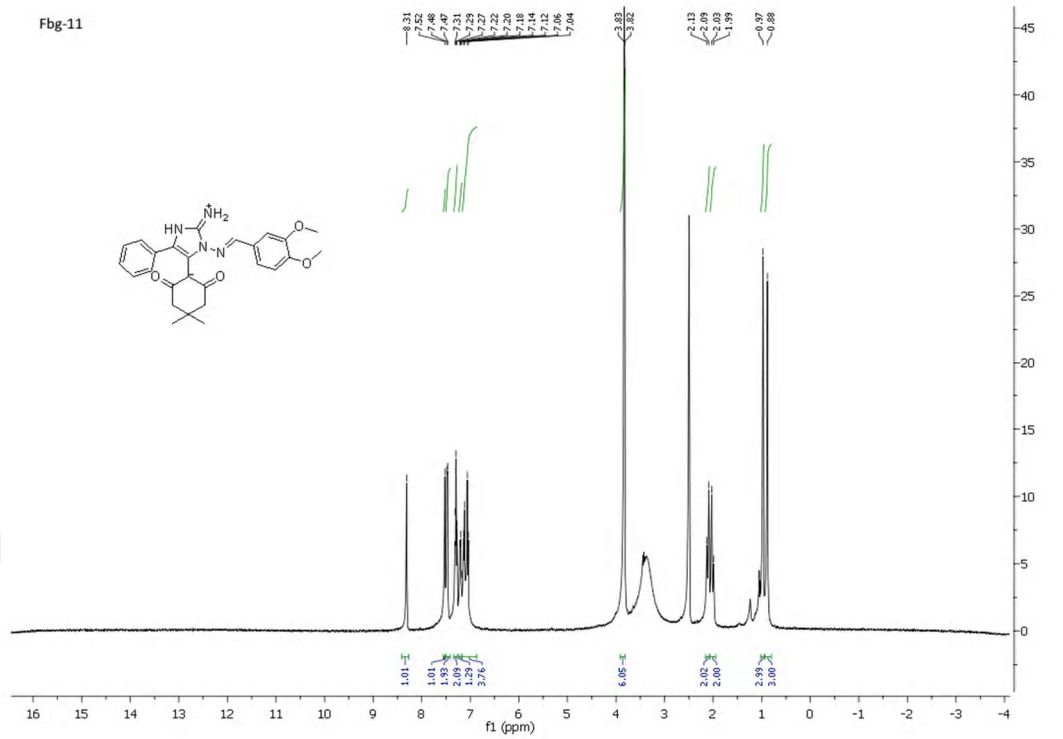
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H, OH), 8.28 (s, 1H, N=CH), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (s, 2H, NH□), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H, , Ar-H), 2.08 (d, J = 16.1 Hz, 2H, CH□), 1.98 (d, J = 15.9 Hz, 2H, CH□), 0.96 (s, 3H, CH□), 0.85 (s, 3H, CH□). ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 190.17 C=O , 161.62, 144.86, 130.94, 128.51, 127.25, 126.46, 124.13, 116.24, 56.48, 50.45, 31.57, 29.31, 28.95, 19.01. FT-IR (cm^{-1})

3431.0 N-H, 2668.1=C-H , 1680.3 C=O, 1606.0 , 1574.3 , 1514.1 , 1468.8 , 1404.5 , 1363.7 , 1290.9 , 1248.7 , 1198.1 , 1162.1 , 1077.7 , 1040.2. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 417,19208 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 417,18484 değeri ile uyumludur.

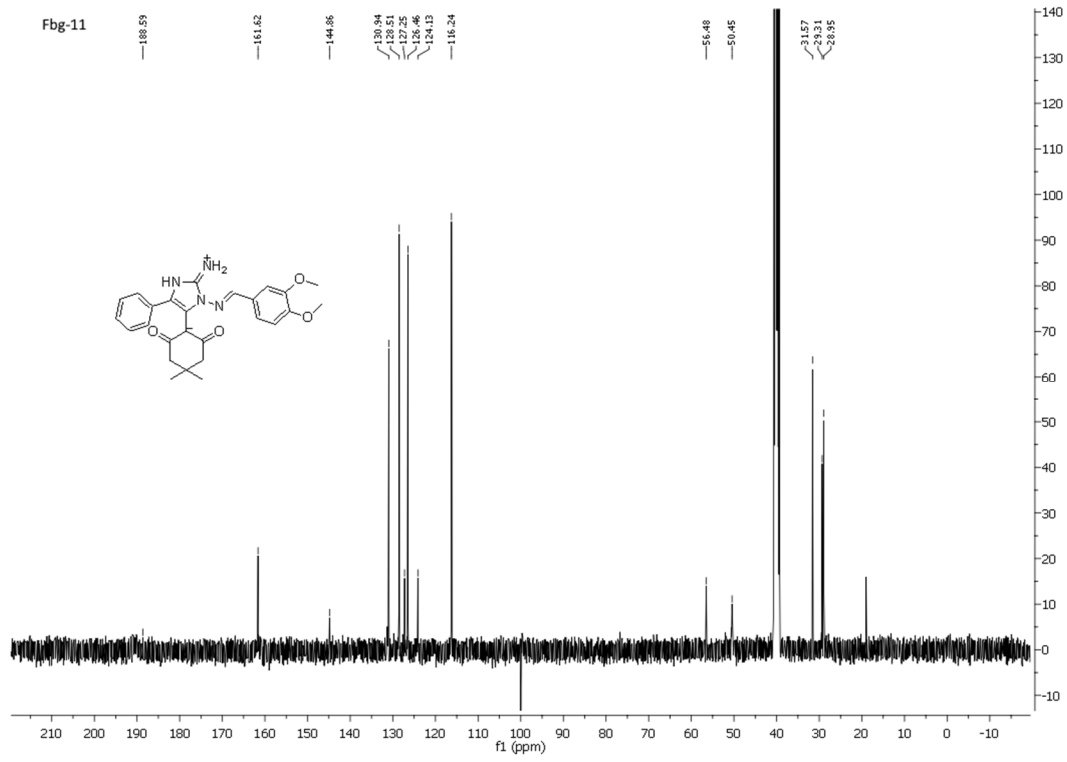
3.2.11. (E)-1-(3-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan -1-id (FGB-11)

0.0333 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.0307 g (1mmol) dimedon tartıldı. 100 ml'lik balona konularak üzerine 5ml etilalkol eklendi. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlandı. TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.00022 g (1mmol) N-(3,4-dimetoksi benzal) amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edildi. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzüldü. Çökelek önce etil alkolle sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(3-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan -1-id (FGB-11) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

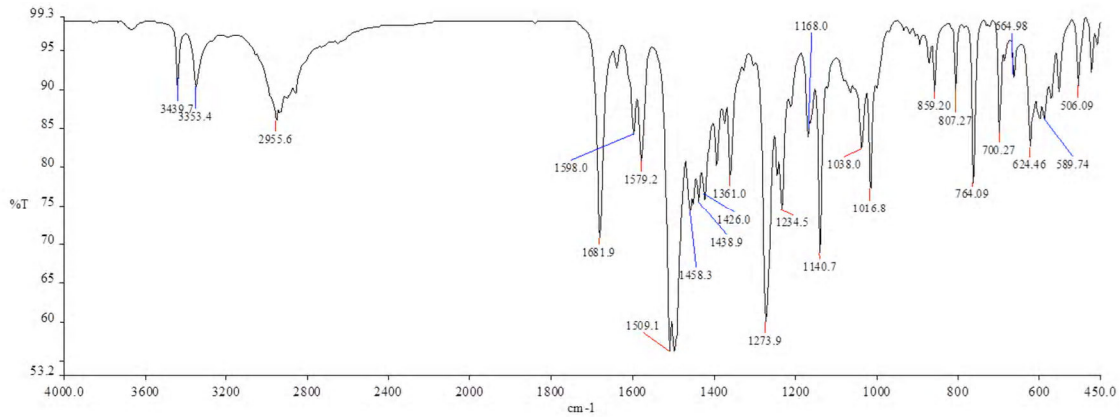




Şekil 3.36. FBG-11 bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.37. FBG-11 bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu.



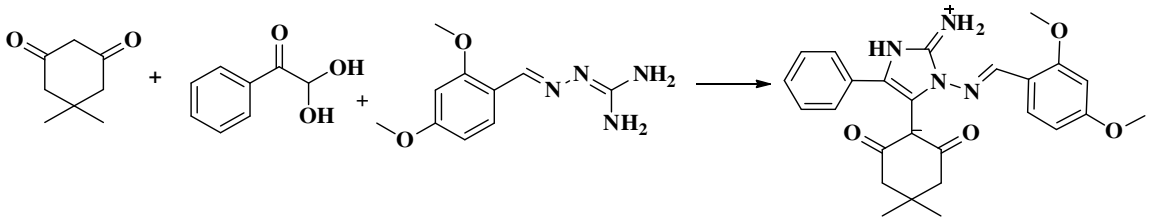
Şekil 3.38. FBG-11 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

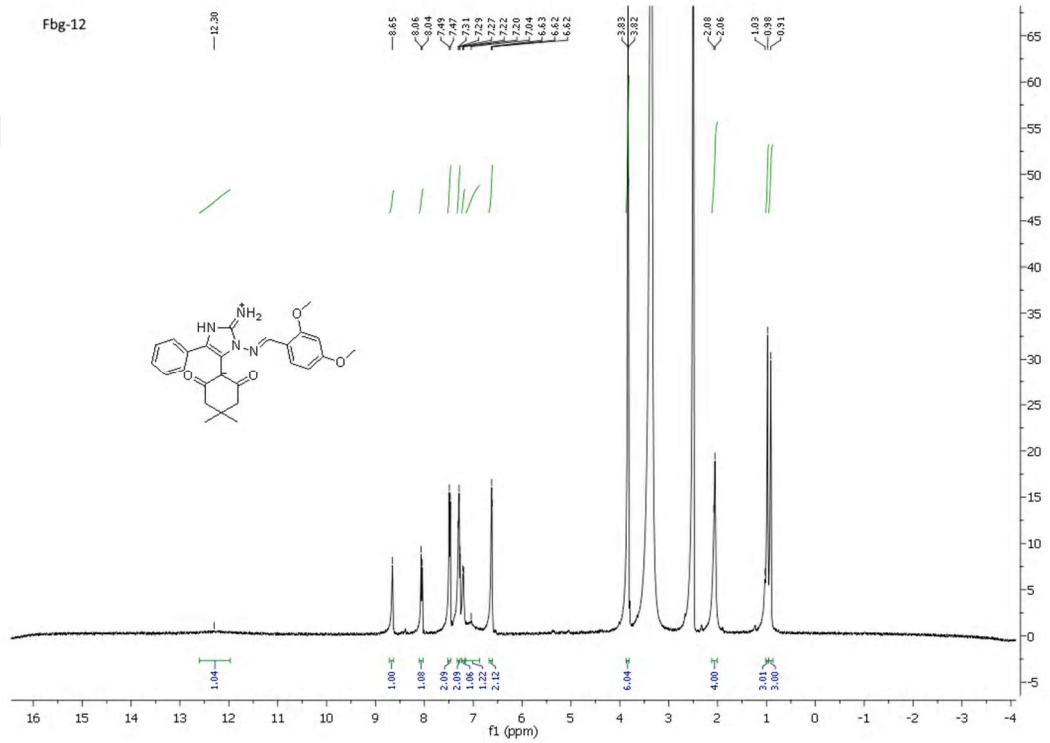
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H, N=CH), 7.52 (s, 1H, Ar-H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.24 – 7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.09 (dd, J = 31.2, 8.2 Hz, 5H, Ar-H, NH□), 3.83 (s, 3H, O-CH□), 3.82 (s, 3H, O-CH□), 2.11 (d, J = 15.7 Hz, 2H, CH□), 2.01 (d, J = 16.1 Hz, 2H, CH□), 0.97 (s, 3H, CH□), 0.88 (s, 3H, CH□). ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 188.59 C=O , 161.62, 144.86, 130.94, 128.51, 127.25, 126.46, 124.13, 116.24, 56.48, 50.45, 31.57, 29.31, 28.95. FT-IR (cm^{-1}) 3439.7 NH, 3353.4 NH, 2955.6 =C-H, 1681.9 C=O, 1598.0 , 1579.2 , 1509.1 , 1458.3 , 1438.9 , 1426.0 , 1361.0 , 1273.9 , 1234.5 , 1168.0 , 1140.7 , 1038.0 , 1016.8. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 461,21832 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 461,21106 değeri ile uyumludur.

3.2.12. (E)-1-(3-((2,4-dimetoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan -1-id (FBG-12)

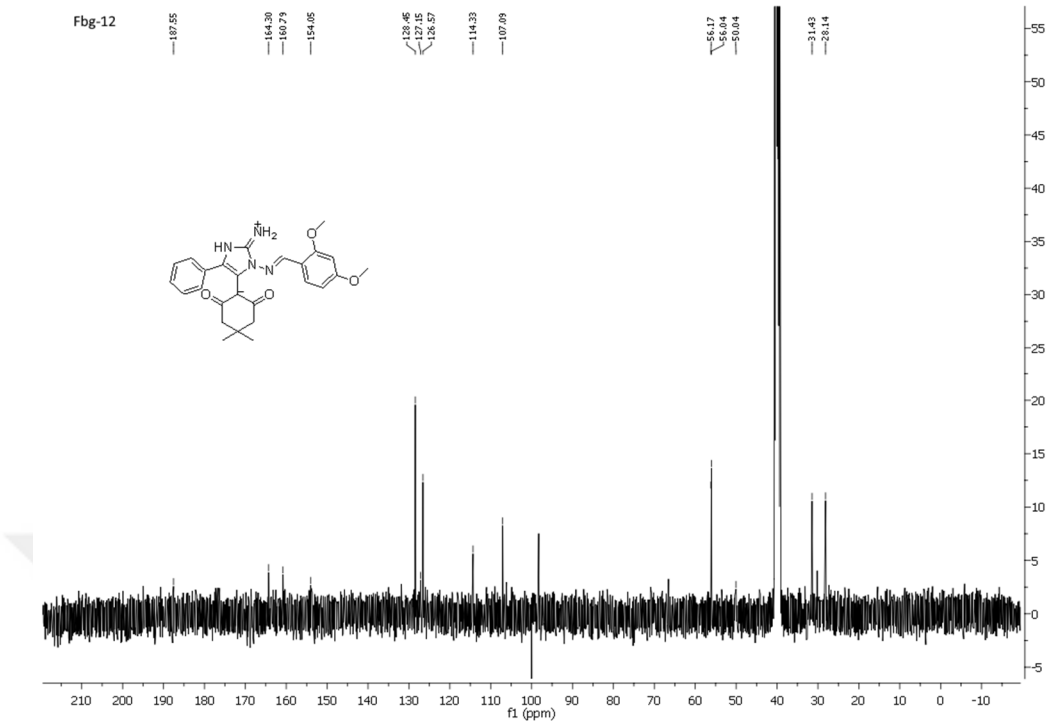
0.0372 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.0343 g (1mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 5ml etilalkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır. TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.00024 g (1mmol) N-(2,4-dimetoksi benzal)amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edilmiştir. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzülmüştür. Çökelek önce etil alkolle sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur.Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(3-((2,4-dimetoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-

2,6-dioksosikloheksan -1-id (FBG-12) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

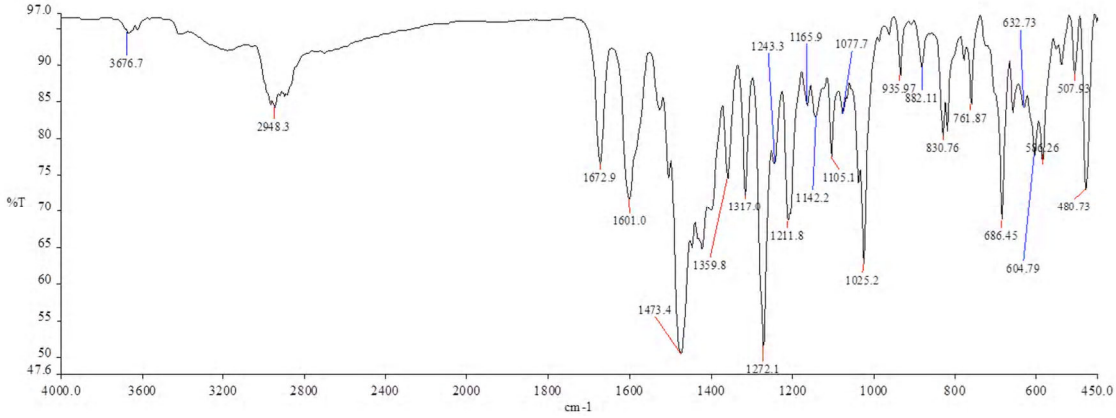




Şekil 3.39. FBG-12 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.40. FBG-12 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



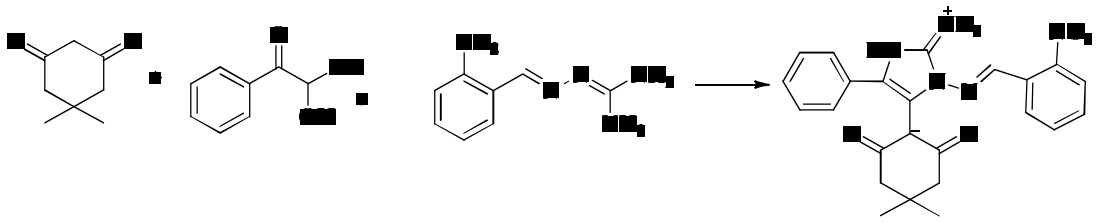
Şekil 3.41. FBG-12 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

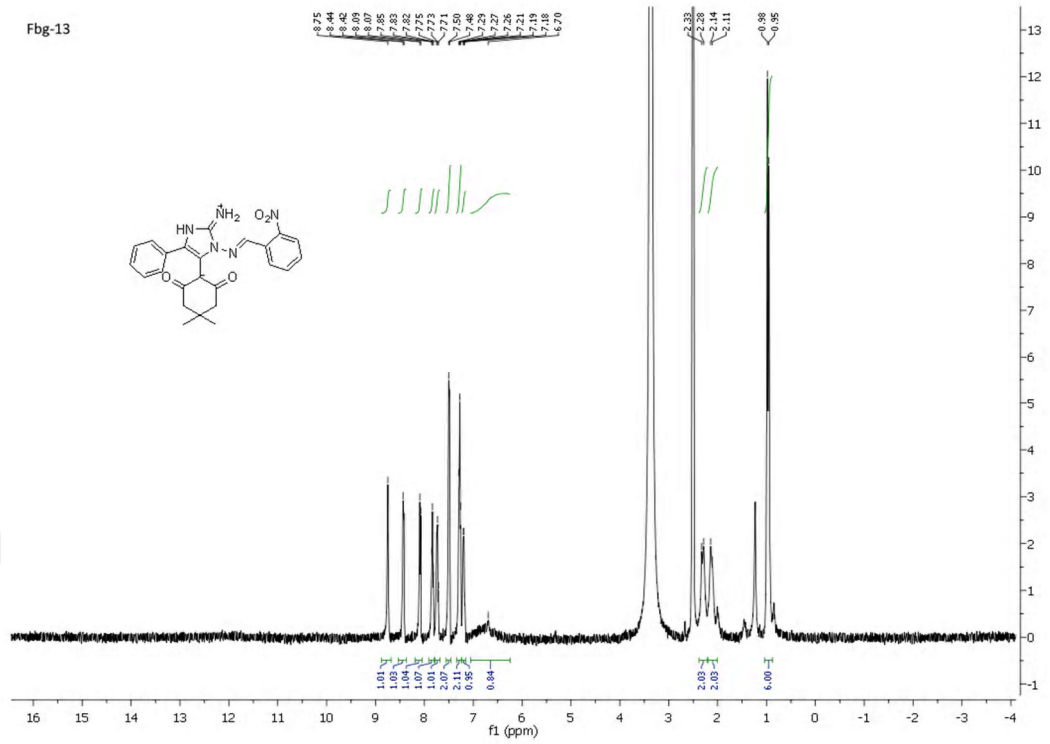
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.30 (s, 1H, NH), 8.65 (s, 1H, N=CH), 8.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.04 (s, 2H, NH□), 6.72 – 6.55 (m, 1H, Ar-H), 3.83 (s, 3H, O-CH□), 3.82 (s, 3H, O-CH□), 2.08 (s, 2H, CH□), 2.06 (s, 2H, CH□), 0.98 (s, 3H, CH□), 0.91 (s, 3H, CH□). ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 187.55 C=O , 164.30, 160.79, 154.05, 128.45, 127.15, 126.57, 114.33, 107.09, 56.17, 56.04, 50.04, 31.43, 28.14. FT-IR (cm^{-1}) 3676.7 NH, 2948.3 =C-H, 1672.9 C=O, 1601.0 , 1473.4 , 1359.8 ,

1317.0 , 1272.1 , 1243.3 , 1211.8 , 1165.9 , 1142.2 , 1105.1 , 1077.7 , 1025.2. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 461,21830 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 461,21106 değeri ile uyumludur.

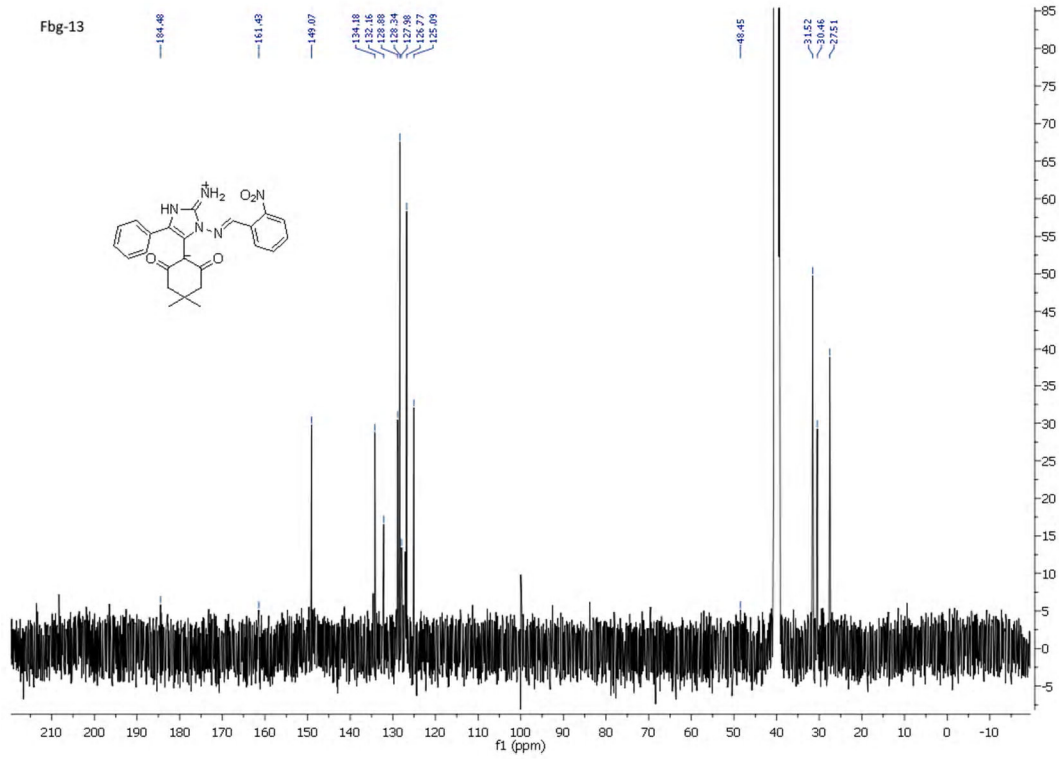
3.2.13. (E)-1-(2-imino-3-((2-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-13)

0.108 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.100 g(1mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 10 ml etilalkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır. TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.148 g (1mmol) N-(2-nitro benzal)amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edilmiştir. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzülmüştür. Çökelek önce etil alkolle sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(2-imino-3-((2-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-13) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

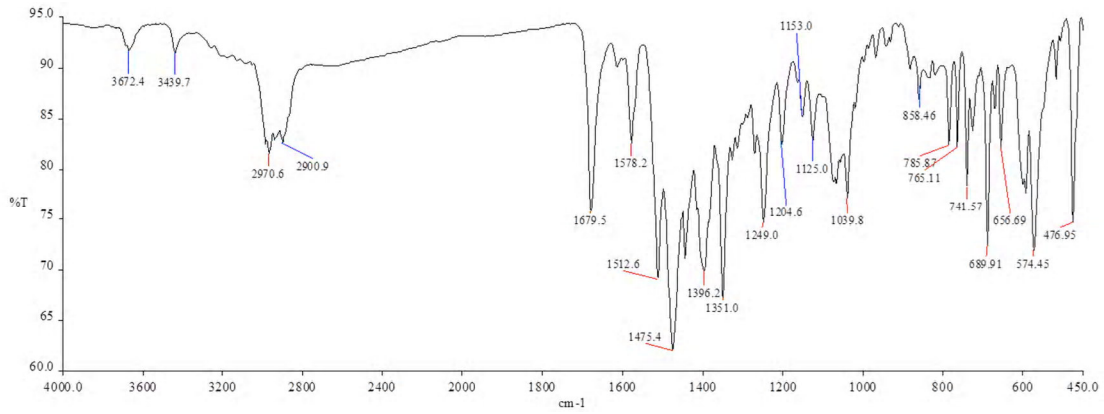




Şekil 3.42. FBG-13 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.43. FBG-13 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



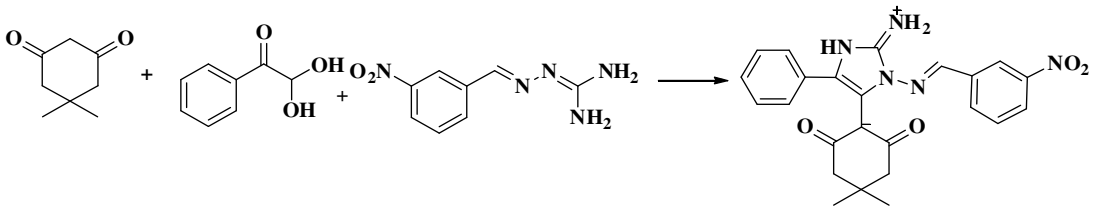
Şekil 3.44. FBG-13 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

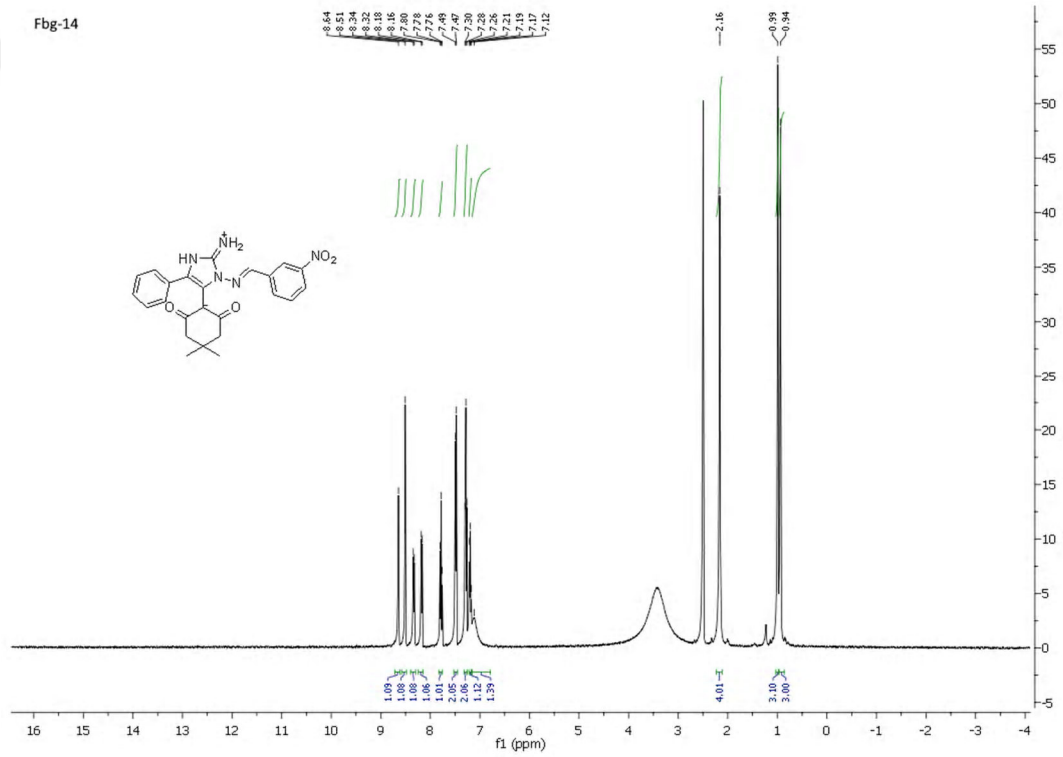
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H, N=CH), 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.83 (t, J = 6.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.49 (d, J = 7.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H) , Ar-H, 7.23 – 7.07 (m, 1H, Ar-H), 6.70 (br s, 2H, NH□) 2.30 (d, J = 16.5 Hz, 2H, CH□), 2.12 (d, J = 14.0 Hz, 2H, CH□), 0.98 (s, 3H, CH□), 0.95 (s, 3H, CH□). ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 184.48 C=O , 161.43, 149.07, 134.18, 132.16, 128.88, 128.34, 127.98, 126.77, 125.09, 48.45, 31.52, 30.46, 27.51. FT-IR (cm^{-1}) 3672.4 NO□, 3439.7 NH, 2970.6 =C-H, 2900.9 , 1679.5 C=O, 1578.2 , 1512.6 , 1475.4 , 1396.2 , 1351.0 , 1249.0 , 1204.6 , 1153.0 , 1125.0 , 1039.8. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 446,18233 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 446,17500 değeri ile uyumludur.

3.2.14. (E)-1-(2-imino-3-((3-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id (FBG-14)

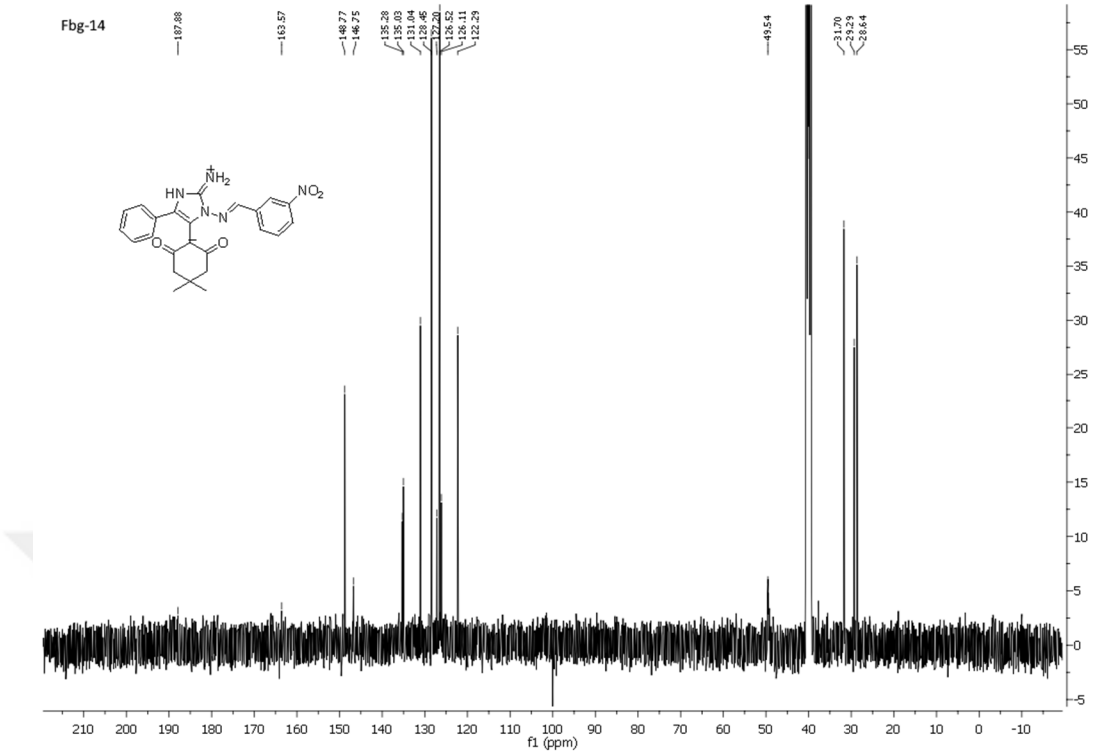
0.1084 g (1 mmol) fenilglioksal ve 0.100 g (1mmol) dimedon tartılmıştır. 100 ml'lik balona konularak üzerine 10 ml etilalkol eklenmiştir. Geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla 10 dakika karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlanmıştır. TLC ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra üzerine 0.1478 g (1mmol) N-(3-nitro benzal) amino guanidin eklenerek geri soğutucu altında manyetik karıştırıcıyla reaksiyona 1-2 saat devam edildi. Çökelek oluştuktan sonra madde safsızlığı TLC ile kontrol edildikten sonra oluşan katı süzülmüştür. Çökelek önce etil alkolle sonra dietileterle yıkandıktan sonra 60℃ ye ayarlanmış olan vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde veya vakum etüvünde kurutulmuştur. Genel prosedür aşamaları sonucunda (E)-1-(2-imino-3-((3-

nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id (FBG-14) bileşiği elde edilmiştir. Tepkime denklemi aşağıda verilmiştir.

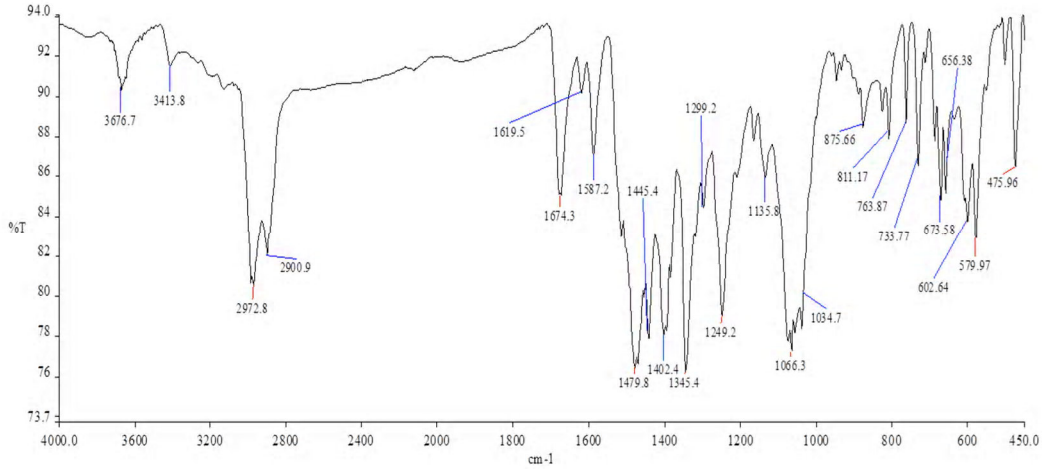




Şekil 3.45. FBG-14 bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.46. FBG-14 bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



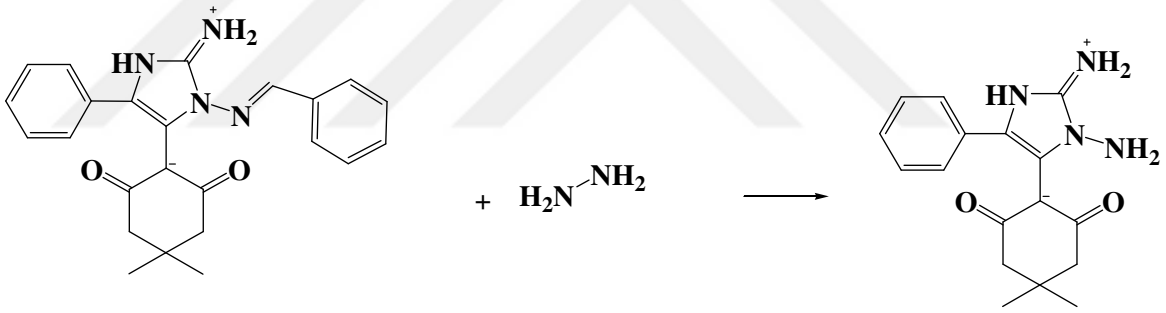
Şekil 3.47. FBG-14 bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H, N=CH), 8.51 (s, 1H, Ar-H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.22 – 7.16 (m, 1H, Ar-H), 7.12 (s, 2H, NH□), 2.16 (s, 4H, CH□), 0.99 (s, 3H, CH□), 0.94 (s, 3H, CH□). ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 187.88 C=O , 163.57, 148.77, 146.75, 135.28, 135.03, 131.04, 128.45,

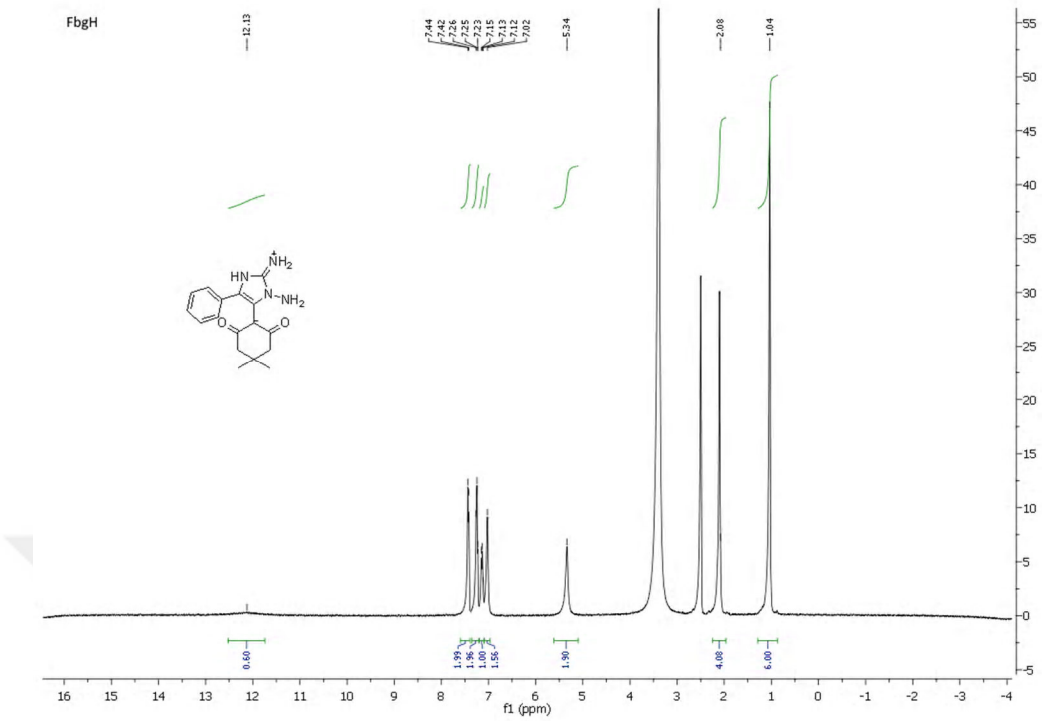
127.20, 126.52, 126.11, 122.29, 49.54, 31.70, 29.29, 28.64. FT-IR (cm^{-1}) 3676.7 NO□, 3413.8 NH, 2972.8 =C-H, 2900.9 , 1674.3 C=O, 1619.5 , 1587.2 , 1479.8 , 1445.4 , 1402.4 , 1345.4 , 1299.2 , 1249.2 , 1135.8 , 1066.3 , 1034.7. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 446,18237 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 446,17500 değeri ile uyumludur.

3.2.17. FBG HİDROLİZ (Hidrojen-1-(3-amino-2-hidrazono-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id) (FBGH Bileşiği)

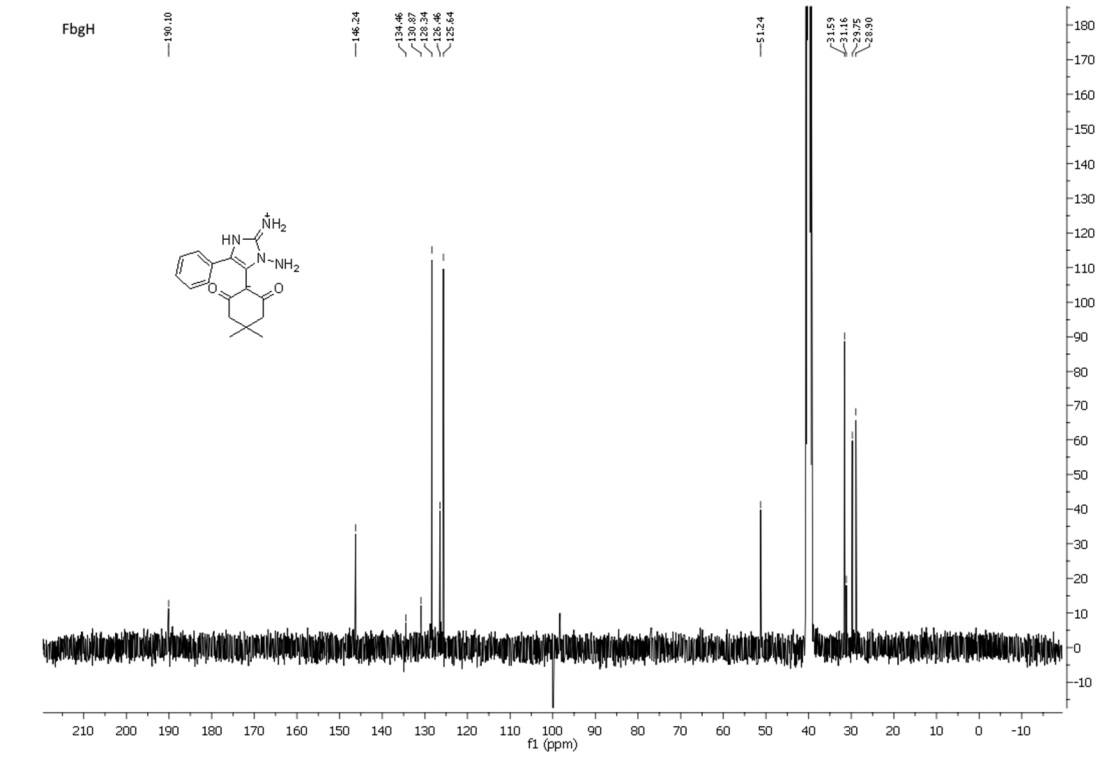
2,3-dihidroimidazol türevlerinden FBG-1'den 0,1 g alınarak 100 ml lik balon içerisinde etanol ile çözüldükten sonra ortam 0,020 ml hidrazin ile bazik yapılarak geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı ile 60 dakika kadar kaynatılmıştır. Reaksiyon takibi aralıklı olarak ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Elde edilen katı madde dietil eter ile yıkanmıştır. Daha sonra metanol yardımıyla kristallendirme işlemi yapılmıştır. Tepkime reaksiyonu aşağıda verilmiştir.



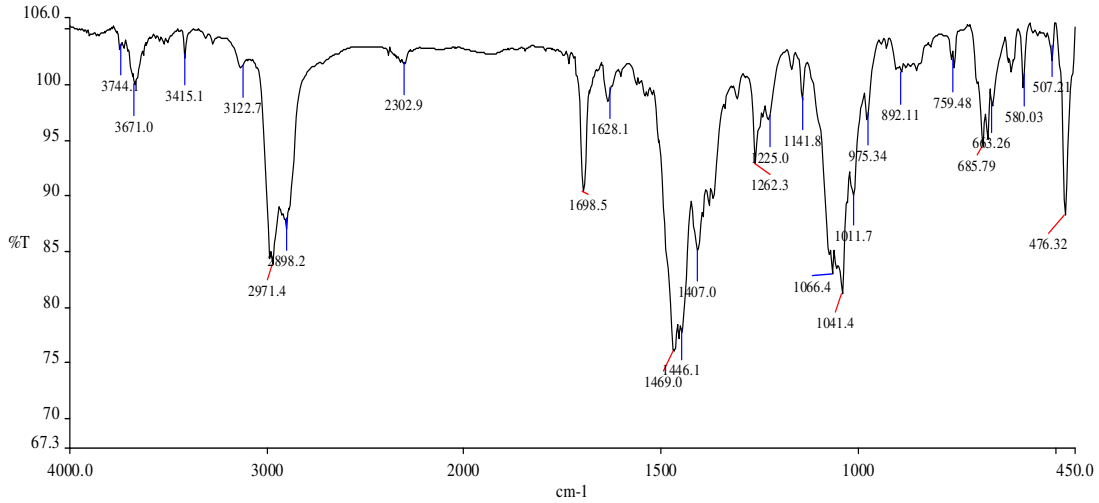
Şekil 3.48. 2,3-dihidroimidazol türevlerinden hidroliz ile FBGH bileşiğinin eldesi.



Şekil 3.49. FBG-H bileşiğine ait ^{1}H-NMR Spektrumu.



Şekil 3.50. FBG-H bileşiğine ait ^{13}C-NMR Spektrumu.



Şekil 3.51. FBG-H bileşiğine ait FT-IR Spektrumu.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H, NH), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.02 (s, 2H, NH□), 5.34 (s, 2H, NH□), 2.08 (s, 4H, CH□), 1.04 (s, 6H, CH□). ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 190.10 C=O, 166.79 İmidazol C, 146.24 İmidazol C, 134.46 Aromatik C, 130.87 İmidazol C, 128.34 Aromatik C, 126.46 Aromatik C, 125.64 Aromatik C, 51.24 CH□, 31.59 C, 29.75 CH□, 28.90 CH□. FT-IR (cm^{-1}): 3744.1 N-H, 3671.0 N-H, 3425.1 N-H, 2971.4 –C-H, 2898.2=C-H, 1698.5C=O, 1628.1, 1469.0, 1446.1, 1407.0, 1262.3. HRMS m/z $[M+H]^+$ bulunan 313,15863 hesaplanan $C_{24}H_{24}N_4O_3$ 313,16582 değeri ile uyumludur.

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

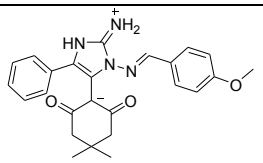
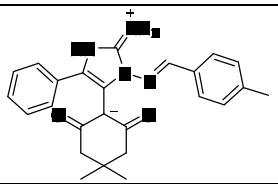
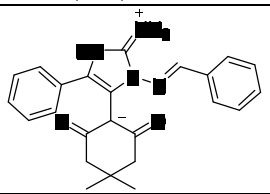
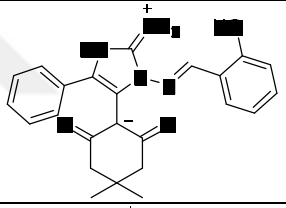
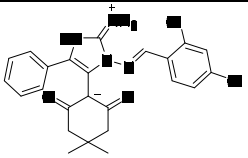
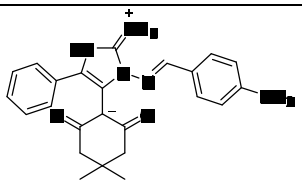
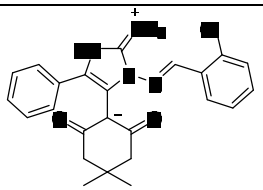
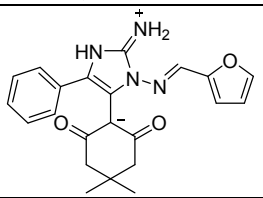
Bu çalışmada guanilhidrazon türevleri (aminoguanidin) ile dimedon ve fenilglioksalin tek kapta reaksiyonlarıyla literatürde olmayan imidazol halkası içeren 2,3-dihidroimidazol türevleri sentezlenmiştir. İmidazol halkası bulunduran bileşikler farmakolojik aktiviteleri sebebiyle bir çok hastalık tedavisinde ilaçların yapısında kullanılmakta bu da imidazol türevlerinin sentezinin daha da önemli bir yere sahip olmasını sağlamaktadır. Reaksiyonda kullanılan maddelerin kolay temin edilebilir ve uygun fiyatlı olması, ayrıca çözücü olarak etanol kullanılmasıyla çevre için zararlı olmaması bu çalışmanın önemini daha da artırmaktadır.

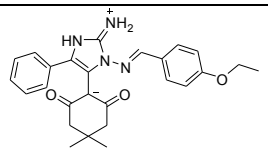
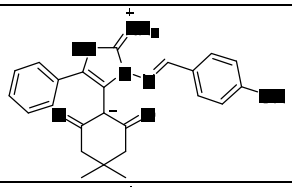
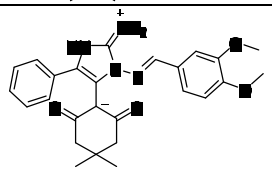
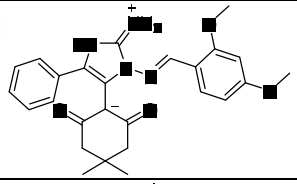
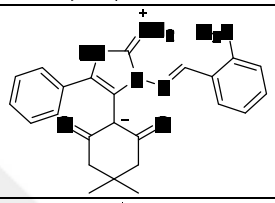
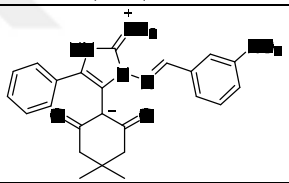
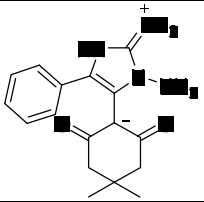
İmidazol yapısına sahip bileşiklerin antikanser, antimikrobiyal, antiviral, antitüberküloz, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiparasitik, antifungal, antiobezite, antihipertansif, analjezik, antikonvülsan ve AIDS gibi çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı enzim inhibitörlerine ilaveten biyolojik aktivite gösterdikleri bilinmektedir.

Bu çalışma ile biyolojik aktivite göstermesi beklenen 2,3-dihidroimidazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin farmakolojik olarak kabul edilebilir tuzları ve tautomer yapısında olmaları nedeniyle biyolojik yönden aktivite göstermeleri beklenmekte hücre, hayvan ve bitki deneylerinde hastalıkları önleme ve koruma amacı için kullanılabilecekleri düşünülmektedir.

Çalışma neticesinde sentezlenen maddelere ait özellikler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin isimlendirmesi, açık ve kapalı formülleri ile fiziksel özelliklerine ait tablo.

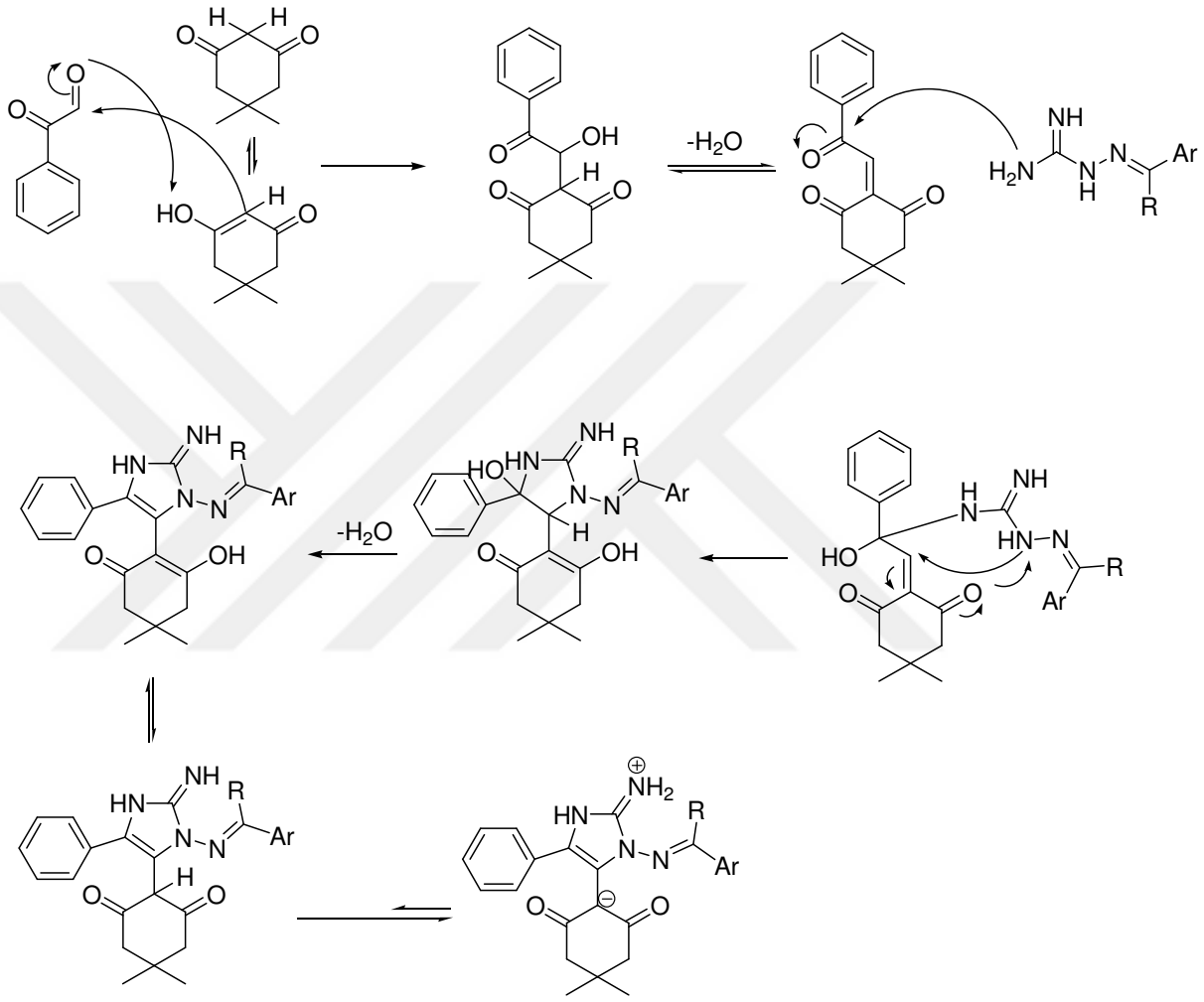
Kod	Kapalı Formül	isim	Renk	Er. (^{0}C)	Verim%	Moleküller Açık formülü
FBG-1	$C_{25}H_{26}N_4O_3$	(E)-1-(2-imino-3-((4-metoksibenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id	Bej	255-256	55	
FBG-2	$C_{25}H_{26}N_4O_2$	(E)-1-(2-imino-3-((4-metilbenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id	Sarı	262-263	42	
FBG-3	$C_{24}H_{24}N_4O_2$	(E)-1-(3-(benzilidenamino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id	Sarı	261-264	68	
FBG-4	$C_{24}H_{24}N_4O_3$	(E)-1-(3-((2-hidroksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id	Beyaz	257-259	69	
FBG-5	$C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_2$	(E)-1-(3-((2,4-diklorobenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id	Sarı	299-300	56	
FBG-6	$C_{24}H_{23}N_5O_4$	(E)-1-(2-imino-3-((4-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id	Turuncu	267-269	76	
FBG-7	$C_{24}H_{23}ClN_4O_2$	(E)-1-(3-((2-klorobenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id	Bej	293-295	95	
FBG-8	$C_{22}H_{22}N_4O_3$	(E)-1-(3-((furan-2-ilmetilen)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosiklohekzan-1-id	Krem	219-221	57	

FBG-9	$C_{26}H_{28}N_4O_3$	(E)-1-(3-((4-etoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id	Bej	260-261	49	
FBG10	$C_{24}H_{24}N_4O_3$	(E)-1-(3-((4-hidroksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id	Bej	297-298	47	
FBG11	$C_{26}H_{28}N_4O_4$	(E)-1-(3-((3,4-dimetoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id	Beyaz	276-277	60	
FBG12	$C_{26}H_{28}N_4O_4$	(E)-1-(3-((2,4-dimetoksibenziliden)amino)-2-imino-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan -1-id	Krem	248-249	55	
FBG13	$C_{24}H_{23}N_5O_4$	1-(2-imino-3-((2-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id	Turuncu	259-260	56	
FBG14	$C_{24}H_{23}N_5O_4$	1-(2-imino-3-((3-nitrobenziliden)amino)-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1 -id	Sarı	267-269	64	
FBG-H	$C_{24}H_{24}N_4O_3$	Hidrojen-1-(3-amino-2-hidrazono-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il)-4,4-dimetil-2,6-dioksosikloheksan-1-id	Beyaz	269-270		

4.1. 2,3- dihidro imidazol Türevlerinin Sentezi ve Reaksiyon Mekanizması

Bu çalışmada tek kapta fenil glioksal , dimedon ve aminoguanidin (guanilhidrazon) bileşiklerinin tek kapta reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Gerçekleşen kondenzasyon tepkimesi ile imidazol türevi bileşikler elde edilmiştir. Aşağıda tepkime mekanizmasında da görüldüğü gibi gerçekleşen tepkime bir domino tepkimesidir. İlk olarak fenil glioksal ile dimedon bileşiğinden 1 mol H□O ayrılarak C=C çiftli bağı oluşmuştur. Daha sonra aminoguanidin bileşiğinin -NH□ grubu C=O deki C atomuna atak ederek sp^2 melezleşmesi yapmış C atomunu sp^3 melezleşmesine dönüştürmüştür.

Sonraki adımda guanilhidrazondaki NH yani hidrazon azotunun, C=C daki C'lardan birine atak etmesi ve 1 mol H□O ayrılması ile 5'li imidazol halkası oluşmuştur. Dimedon bileşiğindeki hidrojen asidik olduğu için azotlardan bazik olanına giderek Zwitter İyon yapısındaki bileşik türevlerini oluşturmuştur.



Şekil 4.1. 2,3-dihidro-imidazol Türevlerinin Reaksiyon Mekanizması

4.2. 2,3-dihidro-imidazol Türevlerinin Spektrumlarının Açıklamaları

Tepkimeler sonucunda elde edilen imidazol türevi bileşiklerin yapısı FT-IR, ^{1}H-NMR , ^{13}C-NMR ve HRMS gibi farklı spektral tekniklerle aydınlatılmıştır. FBG (1-14) ve FBG-H bileşiğinin FT-IR, ^{1}H-NMR , ^{13}C-NMR ve HRMS spektrumları , FBG-3 bileşiğinin D□O değişimi NMR spektrumu ve HET-COR NMR Spektrum analizleri alınarak yapıları aydınlatılmıştır.

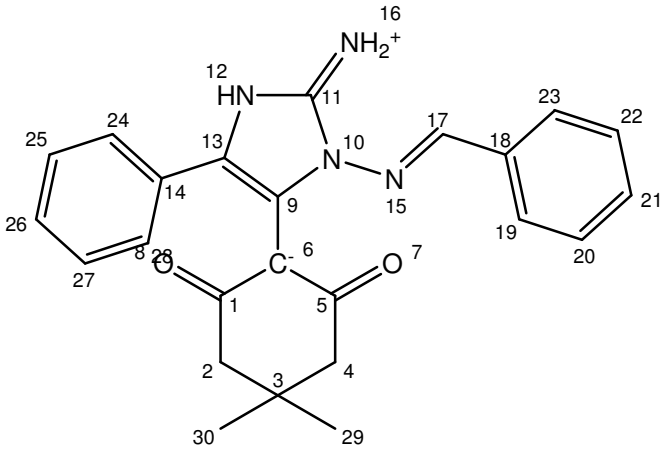
FBG (1-14) bileşiğinin FT-IR, HRMS, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları incelenmiş olup bu veriler FBG (1-14) ve FBGH yapıları ile tutarlıdır. ^{1}H-NMR spektrumu analizinde; Azometin/imin protonu (1H, N=CH) yaklaşık 8.22-8.82 ppm civarında görüntülenmiştir. Aromatik halkada bulunan amin grubu (-NH□) protonu ; 6.70-7.13 ppm aralığında gözlenmiştir.(-NH) protonu yaklaşık olarak 12.30-12.13 ppm aralığında gözlenmiştir. (OH) protonunun yaklaşık 10.56 ppm civarında piki gözlemlenmiştir. Metoksi (-0-CH□) grubu içeren türevlerde yaklaşık 3.82-3.83 ppm aralığında pik gözlemlenmiştir. Metil grubu (-CH□) içeren türevlerde yaklaşık 2.36-1.34 ppm'de spektrumun yukarı-alan bölgesinde bazı karakteristik kimyasal kayma değerleri sergilenmiştir. Aromatik hidrojen atomları ise (Ar-H) yaklaşık olarak 7.07-7.98 ppm civarında pikleri sergilenmiştir.

FBG-H bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu analizinde; Amin grubu protonlarının pikleri 5.34-7.02 ppm aralığında görülmüştür. 1.04 ppm de –CH□ protonlarının piki , 2.08 ppm de –CH□ protonlarının piki sergilenmiştir. Aromatik protonlar (Ar-H) ise 7.43-7.14 ppm aralığında görülmüştür.

^{13}C-NMR spektrumu analizlerinde; karbonil C=O grubuna karşılık gelen yaklaşık değer 188-190 ppm civarında olup karakteristik zirve değerini sergilemiştir. Ayrıca taranan diğer değerlerle de bileşiklerin yapısı doğrulanmıştır. FBG-H bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu analizinde C=O grubunun değeri 190 ppm de görülmüştür. Taranan diğer değerlerle de bileşik yapısı doğrulanmıştır.

Bileşiklerin FT-IR spektrumlarının incelenmesi sonucunda ; N-H grubu yaklaşık olarak 3469.8 -3413.8 cm-^{1} civarında , =C-H grubu 2668.1-2972.8 cm^{-1} civarında ve C=O grupları 1582.3-1695.3 cm-^{1} civarında gösterdiği tipik absorpsiyon bantları ile frekans değerleri eşleşerek maddelerin yapısını doğrulayıcı olan titreşim pikleri gözlemlenmiştir. FBG-H bileşiğinin FT-IR spektrumu incelemesi sonucunda 3744.1-3425.1 cm^{-1} aralığında üç N-H absorpsiyon bantı görülmüştür. –C-H grubu 2971.4 cm^{-1} ‘de , =C-H grubu 2898.2 cm^{-1} ‘de ve C=O grupları 1698.5-1628.1 cm^{-1} aralığında pikleri gözlenmiştir.

Kütle spektrumlarından ekstrakte edilen tüm imidazol türevlerinin moleküler iyon tepe noktası m/z'si hesaplanan değerlerle uyum içinde bulunmuştur.



Bileşik FBG-3'ün iki boyutlu NMR spektrumu; H29–C29'un ve H30–C30'un sırasıyla δ 0.87-0.96 ve δ 29.32-28.73 ppm'de rezonansa girdiği gözlenmiştir. Benzer şekilde, H2–C2 ve H4–C4 δ 2.07 ve δ 50.06 ppm'de rezonansa girerken, aromatik protonlar δ 7.23-8.03 ppm arasında ve aromatik karbonlar ise 126.51-132.23 ppm arasında gözlenmiştir.

Sentezlenen yeni imidazol türevi maddenin yapısı spektral verilerle de desteklenmiştir. Elde edilen verilerle öngörülen madde yapısının uyumlu olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak sentezlerinin az basamaklı, kolay ve kısa süreli olması, molekül yapılarının bilinmeleri ve literatürde de biyolojik aktivitelerinin geniş alan kaplamalarından sebeple çalışmamız neticesinde sentezlenen bileşiklerin yeni ilaç molekülü olabilecek potansiyele sahip bileşikler olabilecekleri düşünülmektedir. Dünya genelinde son yıllarda görülen sağlık giderlerindeki artış düşünüldüğünde düşük maliyetli, çevre dostu, sentezi kolay ve etkisi daha yüksek antikanser bileşik türevlerinin eldelerinin ekonomik olarak çok büyük katkılarının olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Zhang, L., Peng, X. M., Damu, G. L., Geng, R. X., & Zhou, C. H. 2014. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry. **Medicinal research reviews, 34**(2), 340-437.
2. Breslow, R., 1991. How Do Imidazole Groups Catalyze The Cleavage of RNA in Enzyme Models and in Enzymes? Evidence From 'Negative Catalysis'. **Accounts of Chemical Research, 24** (11): 317-324.
3. Katritzky, A.R., Elquero, J., 1976. The Tautomerism of Heterocycles. Academic Press., London, 61-79
4. Rohini, R., Shanker, K., Reddy, P.M., Ho, Y.P., Ravinder, V., 2009. Mono and Bis-6-arylbenzimidazo[1,2-c]quinazolines: A New Class of Antimicrobial Agents**. European Journal of Medicinal Chemistry, 44** (8): 3330–3339.
5. Zhang, L., Chang, J.J., Zhang S.L., Damu, G.L.V., Geng, R.X., Zhou, C.H., 2013. Synthesis and Bioactive Evaluation of Novel Hy Derivativbrids of Metronidazole and Berberine as New Type of Antimicrobial Agents and Their Transportation Behavior by Human Serum Albumin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry, 21** (14): 4158-4169.,
6. Zhang, L., Chang, J.J., Damu, G.L.V., Geng, R.X., Zhou, C.H., 2013. Berberine Azoles as Antimicrobial Agents: Synthesis, Biological Evaluation and Their Interactions with Human Serum Albumin. **Medicinal Chemistry Communication, 4** (5): 839-846
7. Hu, Y., Shen, Y.F., Wu, X.H., Tu, X., Wang, G.X., 2018. Synthesis and Biological Evaluation of Coumarin Derivatives Containing Imidazole Skeleton as Potential Antibacterial Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry, 143**:958-969.,
8. Zhang, G.F., Zhang,S., Pan, B.F., Liu, X.F., Feng, L.S., 2018. 4-Quinolone derivatives and their activities against Gram positive pathogens. **European Journal of Medicinal Chemistry, 143**:710-723.
9. Xu, Y.X., Wang, H., Li, X.K., Dong, S.N., Liu, W.W., Gong, Q., Wang, T.D.Y., Tang, Y., Zhu, J., Li, J., Zhang, H.Y., Mao, F., 2018. Discovery of Novel Propargylamine-Modified 4-Aminoalkyl Imidazole Substituted Pyrimidinylthiourea Derivatives as Multifunctional Agents for the Treatment

of Alzheimer's Disease. **European Journal of Medicinal Chemistry, 143**:33-47.

10. Hu, X.L., Xu, Z., Liu, M.L., Feng, L.S., Zhang, G.D., 2017. Recent Developments of Coumarin Hybrids as Anti-fungal Agents. **Current Topics in Medicinal Chemistry, 17** (29): 3219-3231.
11. Wittine, K., Babic, M.S., Makuc, D., Plavec, J., Pavelic, S.K., Sedic, M., Pavelic, K., Leyssen, P., Neyts, J., Balzarini, J., Mintas, M., 2012. Novel 1,2,4-Triazole and Imidazole Derivatives of L-Ascorbic and Imino-ascorbic Acid: Synthesis, Anti-HCV and Antitumor Activity Evaluations. **Bioorganic & Medicinal Chemistry, 20** (11): 3675-3685.
12. Serrao, E., Xu, Z.L., Debnath, B., Christ, F., Debyser, Z., Long, Y.Q., Neamati, N., 2013. Discovery of a Novel 5-Carbonyl-1H-imidazole-4-carboxamide Class of Inhibitors of the HIV-1 Integrase-LEDGF/P75 Interaction. **Bioorganic & Medicinal Chemistry, 21**:5963-5972
13. Hu, Y.Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L.S., Wu, X., Zhao, F., Quinoline Hybrids and Their Antiplasmodial and Antimalarial Activities. **European Journal of Medicinal Chemistry, 139**:22-47
14. Bistrovi, A., Krstulovic, L., Harej, A., Grbcic, P., Sedic, M., Kostrun, S., Pavelic, S.K., Bajic, M., Raic-Malic, S., 2018. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazole Amidines as Potent Multi-target Inhibitors for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. **European Journal of Medicinal Chemistry, 143**:1616-1634.
15. Randaccio, L., Geremia, S., & Wuerges, J., 2007. Crystallography of Vitamin B12 Proteins. **Journal of Organometallic Chemistry, 692** (6): 1198-1215.,
16. Field, R.A., Haines, A.H., Chrystal, E.J.T., Luszniak, M.C., 1991. Histidines, Histamines and Imidazoles as Glycosidase Inhibitors. **Biochemical Journal, 274** (3): 885–889.
17. Bhatnagar, A., Sharma, P.K., Kumar, N., 2011. A Review on Imidazoles: Their Chemistry and Pharmacological Potentials. **International Journal of PharmTech Research, 3** (1): 268-282.
18. Debus, H., 1858. Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal. Annalen der **Chemie und Pharmacie, 107** (2): 199-208.

19. Vanleusen, A.M., Wildeman, J., Oldenziel, O., 1977. Base Induced Cycloaddition of Sulfonylmethyl Isocyanides to c, n Double-bonds-synthesis of 1,5-Disubstituted and 1,4,5-Trisubstituted Imidazoles from Aldimines and Imidoyl Chlorides. **The Journal of Organic Chemistry, 42** (7): 1153–1159.
20. Zhang, C., Moran, E. J., Woiwode, T. F., Short, K.M., Mjalli, A.M., 1996. Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles via α-(N-acyl-N-alkylamino)-βketoamides on Wang Resin, **Tetrahedron Letters, 37** (6): 751–754.
21. Lunt, E., Newton, C.G., Smith, C., Stevens, G.P., Stevens, M.F., Straw, C.G., Walsh, R.J., Warren, P.J., Fizames, C., Lavelle, F., 1987. Antitumor Imidazotetrazines. 14. Synthesis and Antitumor Activity of 6- and 8-Substituted Imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazinones and 8-Substituted Pyrazolo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazinones. **Journal of Medicinal Chemistry, 30** (2), 357- 66.
22. Robert, C., 1957. Heterocyclic Compounds. Edited by Elderfield. John Wiley & Sons, Inc., New York.
23. Wallach, O., Schuelze, E., 1881. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 14:420-423.
24. Pathan, M.Y., Paike, V.V., Pachmase,P.R., More, S.P., Ardhapure, S.S., Pawar, R.P., 2006. Microwave-assisted Facile Synthesis of 2-Substituted 2-Imidazolines. **Arkivoc, 15**:205-210.
25. Fantini, M., Zuliani, V., Spotti, M.A., Rivara, M., 2010. Microwave Assisted Efficient Synthesis of Imidazole-Based Privileged Structures. **Journal of Combinatorial Chemistry, 12** (1):181-185.
26. Bredereck, H., Gompper, R., Schuh, H.G.V., Theilig, W., 1964. Academic: New York, 241.
27. Litt1e, T.L., Webber, S.E., 1994. A Simple and Practical Synthesis of 2-Aminoimidazoles. The Journal of Organic Chemistry, 59 (24): 7299-7305.
28. Broan, C.J., But1er, A.R., 1991. Mechanistic Studies in the Chemistry of Thiourea. Part 2. Reaction with Benzil in Acid Solution. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**,10:1501-1504.
29. Balalaie, S., Hashemi, M.M., Akhbari, M., 2003. A Novel One Pot Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles Under Solventfree Conditions and Microwave Irradiation. **Tetrahedron Letters, 44** (8): 1709–1711.

30. Kanakaraju, S., Prasanna, B., Venkatanarayana, P., & Chandramouli, G. V. P. 2012. An efficient one-pot three-component synthesis of imidazol-2-ones using [Bmim] BF4 ionic liquid. **Journal of the Iranian Chemical Society, 9**(6), 933-937.
31. Alizadeh-Bami, F., Salehzadeh, M., Mehrabi, H., & Ranjbar-Karimi, R. (2019). Efficient synthesis of novel 1-hydroxy-2, 4, 5-trisubstituted imidazole derivatives via a one-pot, four-component reaction between hydroxylamine, benzonitriles, arylglyoxals and cyclic 1, 3-dicarbonyl compounds. **Organic Chemistry, (part vi),** 55-63.
32. Muccioli, G.G., Poupaert, J.H., Wouters, J., Norberg, B., Poppitz, W., Gerhard, K., Lamberta, D.M., 2003. A Rapid and Efficient Microwave-Assisted Synthesis of Hydantoins and Thiohydantoins. **Tetrahedron, 59** (8): 1301- 1307.
33. Farghaly, T.A., Gomha, S.M., Abdalla, M.M., 2014. Synthesis of a New Series of Angiotensin II Receptor Antagonists and Antibacterial Agents. **Archives of Pharmacal Research, 37** (3): 306–314.
34. Vock, C.A., Scolaro, C., Phillips, A.D., Scopelliti, R., Sava, G., Dyson, P.J., 2006. Synthesis, Characterization, and In Vitro Evaluation of Novel Ruthenium(II) Eta6-Arene Imidazole Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry, 49** (18): 5552–5561.,
35. Kumar, D., Thomas, K.R.J., Lee, C.P., Ho, K.C., 2014. Organic Dyes Containing Fluorene Decorated with Imidazole Units for Dye-Sensitized Solar Cells. **The Journal of Organic Chemistry, 79** (7): 3159–3172
36. Rani, N., Sharma, A., Singh, R., 2013. Imidazoles as Promising Scaffolds for Antibacterial Activity: A Review. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 13** (12): 1812–1835. ,
37. Wen, S.Q., Jeykkumar, P., Avula, S.R., Zhang, L., Zhou, C.H., 2016. Discovery of Novel Berberine Imidazoles as Safe Antimicrobial Agents by Down Regulating ROS Generation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 26** (12): 2768–2773.,
38. Zhao, D., Zhao, S., Zhao, L., Zhang, X., Wei, P., Liu, C., Hao, C., Sun, B., Su, X., Cheng, M., 2017. Discovery of Biphenyl Imidazole Derivatives as Potent Antifungal Agents: Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship Studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry, 25**:750–758.

39. Edwards, T.G., Fisher, C., 2018. Antiviral Activity of Pyrrole-Imidazole Polyamides Against SV40 and BK Polyomaviruses. **Antiviral Research, 152**:68–75.

40. Pieroni, M., Wan, B., Zuliani, V., Franzblau, S.G., Costantino, G., Rivara, M., 2015. Discovery of Antitubercular 2,4-Diphenyl-1H-Imidazoles from Chemical Library Repositioning and Rational Design. **European Journal of Medicinal Chemistry, 100**:44-49.

41. Xiao, Z., Lei, F., Chen, X., Wang, X., Cao, L., Ye, K., Zhu, W., Xu, S., 2018. Synthesis of Novel Benzimidazole Acrylonitriles for Inhibition of Plasmodium Falciparum Growth by Dual Target Inhibition. **Archiv der Pharmazie, 351** (1): 1–11.

42. Liu, Z., Zhang, Z., Zhang, W., & Yan, D., 2018. 2-Substituted-1-(2-morpholinoethyl)-1H-naphtho[2,3-d]imidazole-4,9-diones: Design, Synthesis and Antiproliferative Activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 28** (14): 2454-2458.

43. Ravindernath, A., Reddy, M.S., 2017. Synthesis and Evaluation of Antiinflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Densely Functionalized Novel Benzo [d] Imidazolyl Tetrahydropyridine Carboxylates. **Arabian Journal of Chemistry, 10**: S1172–S1179.

44. Mishra, R., Ganguly, S., 2012. Imidazole as an Anti-epileptic: An Overview. **Medicinal Chemistry Research, 21** (12): 3929-3939.

45. Tanaka, A., Ito, K., Nishino, S., Motoyama, Y., Takasugi, H., 1994. Studies on Anti-platelet Agents. II. Synthesis and Platelet-Inhibitory Activity of 5-Methyl-4-(3-pyridyl)-2-(substituted Benzimidazol-5-yl)imidazoles. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 42** (3): 560–569.

46. Narasimhan, B., Sharma, D., Kumar, P., 2011. Biological Importance of Imidazole Nucleus in the New Millennium. **Medicinal Chemistry Research, 20** (8): 1119–1140.,

47. Dimova, D., Iyer, P., Vogt, M., Totzke, F., Kubbutat, M.H.G., Schachtele, C., Laufer, S., Bajorath, J., 2012. Assessing the Target Differentiation Potential of Imidazole-Based Protein Kinase Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry, 55** (24): 11067–11071. ,

48. Kumar, S., Ceruso, M., Tuccinardi,T., Supuran, C.T., Sharma, P.K., 2016. Pyrazolylbenzo[d]imidazoles as New Potent and Selective Inhibitors of Carbonic Anhydrase Isoforms hCA IX and XII. **Bioorganic & Medicinal Chemistry, 24** (13): 2907–2913.

49. Ali, I., Lone, M.N., Aboul-Enein, H.Y., 2017. Imidazoles as Potential Anticancer Agents. **Medicinal Chemistry Communications, 8** (9): 1742-1773.

50. Fan, Y.L., Jin, X.H., Huang. Z.P., Yu, H.F., Zeng, Z.G., Gao, T., Feng, L.S., 2018. Recent Advances of Imidazole-containing Derivatives as Antitubercular Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry, 150**:347-365.

51. Xu, Z., Gao, C., Ren, Q.C., Song, X.F., Feng, L.S., Lv, Z.S., 2017. Recent Advances of Pyrazole-containing Derivatives as Anti-Tubercular Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry, 139**:429-440. ,

52. Xu, Z., Zhang,S., Gao, C., Zhao, F., Lv, Z.S., Feng, L.S., 2017. Isatin Hybrids and Their Antituberculosis Activity, Chinese Chemical Letters, 28 (2): 159-167.

53. Fan, Y.L., Wu, J.B., Cheng, X.W., Zhang, F.Z., Feng, L.S., 2018. Fluoroquinolone Derivatives and Their Anti-Tubercular Activities. **European Journal of Medicinal Chemistry, 146**:554-563

54. Chety, S., Ramesh, M., Snghillay, A., Solian, M.E.S., 2017. Recent Advancements in Thedeveopmens of Anti-Tuberculosis Drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 27** (3): 370-386.

55. Li, Z.L., Li, Q.S., Zhang, H.J., Hu, Y., Zhu, D.D., Zhu, H.L., 2011. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Urea Derivatives from O-hydroxybenzylamines and Phenylisocyanate as Potential FabH Inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19** (15): 4413-4420.

56. von Pechmann, H. (1887). Zur Spaltung der Isonitrosoverbindungen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 20**(2), 2904-2906.

57. Takahashi, K. (1968). The reaction of phenylglyoxal with arginine residues in proteins. **Journal of Biological Chemistry, 243**(23), 6171-6179.

58. Karami, B., Khodabakhshi, S., Akrami, S., & Farahi, M. (2014). Regiospecific strategies for the synthesis of novel dihydropyrimidinones and pyrimidopyridazines catalyzed by molybdate sulfuric acid. **Tetrahedron Letters, 55**(26), 3581-3584.

59. Onitsuka, S., Nishino, H., & Kurosawa, K. 2000. Acid-catalyzed convenient transformation of 1-aryl-2-pentene-1, 4-diones into polyfunctionalized furans. **Tetrahedron Letters, 41**(17), 3149-3152.

60. Martínez-Richa, A., Mendoza-Díaz, G., & Joseph-Nathan, P. 1996. Keto-enol tautomerism of dimedone studied by dynamic NMR. **Applied spectroscopy, 50**(11), 1408-1412.

61. Rayudu, S. V., Karmakar, D., & Kumar, P. 2019. Water-acetic acid mediated an efficient one-pot eco-friendly synthesis of novel bis-isoxazolopyrroloquinoline derivatives**. Tetrahedron Letters, 60**(36), 151025.

62. Hassani, Z., Islami, M. R., & Kalantari, M. 2006. An efficient one-pot synthesis of octahydroquinazolinone derivatives using catalytic amount of H2SO4 in water. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16**(17), 4479-4482.

63. Gein, V. L., Kazantseva, M. I., Zamaraeva, T. M., Gein, L. F., & Slepukhin, P. A. 2015. 9-Aryl-5, 6, 7, 9-tetrahydrotetrazolo [5, 1-b] quinazolin-8 (4H)-ones. **Russian Journal of General Chemistry, 85**(8), 1984-1986.

64. Peshkov, V. A., Peshkov, A. A., Pereshivko, O. P., Van Hecke, K., Zamigaylo, L. L., Van der Eycken, E. V., & Gorobets, N. Y. 2014. Three-component reaction of a 2-aminoazine, a 2-oxoaldehyde, and a cyclic 1, 3-dicarbonyl compound for the synthesis of imidazo [1, 2-a] azine derivatives. **ACS Combinatorial Science, 16**(10), 535-542.

65. Wagh, Y. B., Kuwar, A. S., Patil, D. R., Tayade, Y. A., Jangale, A. D., Terdale, S. S., ... & Dalal, D. S. 2015. Highly Efficient Regioselective Synthesis of 2-Imino-4-oxothiazolidin-5-ylidene Acetates via a Substitution-Dependent Cyclization Sequence under Catalyst-Free Conditions at Ambient Temperature. **Industrial & Engineering Chemistry Research, 54**(40), 9675-9682

66. Chourasiya, S. S., Kathuria, D., Nikam, S. S., Ramakrishnan, A., Khullar, S., Mandal, S. K., Bharatam, P. V., 2016. Azine-hydrazone tautomerism of guanylhydrazones: evidence for the preference toward the azine tautomer. **The Journal of Organic Chemistry, 81** (17), 7574–7583.,

67. Demir, S., Dinçer, M., & Sarıpınar, E., 2006. 2-(1-Phenylethylideneamino) guanidine. **Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online, 62** (9): 4194–4195

68. Yavuz, S. Ç., Akkoç, S., & Sarıpınar, E. 2019. The cytotoxic activities of imidazole derivatives prepared from various guanylhydrazone and phenylglyoxal monohydrate. **Synthetic Communications, 49**(22), 3198-3209.

69. Al-Janabi, I. A. S., Yavuz, S. Ç., Köprü, S., Tapera, M., Kekeçmuhammed, H., Akkoç, S., ... & Sarıpınar, E. 2022. Antiproliferative activity and molecular docking studies of new 4-oxothiazolidin-5-ylidene acetate derivatives containing guanylhydrazone moiety. **Journal of Molecular Structure, 1258**, 132627.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Fatma GÜRBÜZ BOZ

Uyruğu: Türkiye (T.C)

EĞİTİM

Derece	**Kurum**	**Mezuniyet Tarihi**
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Tezli Yüksek Lisans	2022
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tezsiz Yüksek Lisans	2010
Lisans	Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	2009
Lise	General Ali Rıza Ersin Anadolu Lisesi (Süper Lise) Acıbadem/ İstanbul	2005

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görev**
2013-Halen	MEB Kimya Öğretmeni	2013-2022

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

1. Tokalıoğlu, Ş., & Gürbüz, F. (2010). Selective determination of copper and iron in various food samples by the solid phase extraction. *Food Chemistry*, *123*(1), 183-187.