

**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GUANİLHİDRAZONLARIN NİNHİDRİN İLE  
REAKSİYONLARININ MEKANİSTİK İNCELENMESİ**

**Hazırlayan  
Aysu BALKAYA**

**Danışman  
Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2022  
KAYSERİ**



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GUANİLHİDRAZONLARIN NİNHİDRİN İLE  
REAKSİYONLARININ MEKANİSTİK İNCELENMESİ**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Hazırlayan  
Aysu BALKAYA**

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

**Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından Proje No: FYL-2021-11151 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Eylül 2022  
KAYSERİ**

## **BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK**

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

Aysu BALKAYA

imza



**“Guanilhidrazonların Ninhidrin İle Reaksiyonlarının Mekanistik İncelenmesi”** adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

**Hazırlayan**

Aysu BALKAYA

**Danışman**

Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

Prof. Dr. Emin SARIPINAR

**Kimya ABD Başkanı**

Prof. Dr. Emin SARIPINAR

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, maddi ve manevi her türlü desteğini gördüğüm değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN'a ve Prof Dr. Emin SARIPINAR hocama en içten dileklerle teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan, bana güvenen ve desteğini esirgemeyen ve tez boyunca beni yalnız bırakmayan sevgili arkadaşım Hüseyin KEKEÇMUHAMMED'e, Michael TAPERA'a, Araş. Gör. Rıfat Emin BORA'ya ve diğer tez arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Aynı zamanda çalışmalarım sırasında  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve IR spektrumlarının alınmasında yardımları olan Öğr. Gör Dr. Semiha Köprü'ye, Öğr. Gör. Mehmet Çadır'a, bu araştırmayı destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi yetkililerine ve X-ışını analizi için yardımda bulunan Gebze Teknik Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde görevli Prof. Dr. Yunus ZORLU'a teşekkür ediyorum.

Ayrıca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen babam İlhami BALKAYA'a, beni her zaman yüreklendiren annem Ayşe BALKAYA'a ve yanımda olup bana destek olan tüm ailem ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler ediyorum.

Aysu BALKAYA

EYLÜL 2022, KAYSERİ

# GUANİLHİDRAZONLARIN NİNHİDRİN İLE REAKSİYONLARININ MEKANİSTİK İNCELENMESİ

Aysu BALKAYA

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü  
Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2022  
Danışman: Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

## ÖZET

İmidazol türevleri, biyolojik olarak oldukça aktif olan bileşiklerin keşfedilmesinde ve geliştirilmesinde önemli bir yere sahiptir. İlaç yapılarının pek çoğunda küçük moleküllere dayalı imidazol yapısı bulunmaktadır. İmidazol bileşiğinin yanı sıra guanilhidrazon bileşiği de yeni bileşiklerin tasarlanmasında ve geliştirilmesinde öncülük eden, yaygın olarak kullanılmakta olan yapı iskelelerinden biridir. Son yıllarda hastalıklarda istenmeyen bir artış görülmektedir ve bu artışın önüne geçmek için ilaç keşfinden öncülük edecek bileşikler bulmak ve yapılan araştırmalara katkıda bulunmak daha önemli hale gelmektedir. Bu nedenle elde ettiğimiz bilgilerden yola çıkarak tez çalışmamızda; hastalıklara karşı önleyici ve tedavi edici bir kimyasal olarak kullanılabileceğini düşündüğümüz, ninhidrin bileşiği ile guanilhidrazon bileşiklerinin oluşturduğu reaksiyonların sonucunda yapısında imidazol türevlerinin yer aldığı yeni **Dihidroksi-tetrahidroindeno-imidazole** türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlediğimiz bileşiklerin, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve HRMS gibi çeşitli spektral teknikler kullanılarak karakterize edilmiş olup, sentezlenen bileşiklerin yapısı tek kristalli X-ışını kristalografisi ile doğrulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İmidazol, Guanilhidrazon, Ninhidrin, Nükleofilik reaksiyon.

# MECHANISTIC INVESTIGATION OF THE REACTIONS OF GUANILHYDRAZONES WITH NINHYDRIN

Aysu BALKAYA

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Master Thesis, November 2022  
Thesis Supervisor: Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

## ABSTRACT

Imidazole derivatives are considered very pivotal in the discovery and development of biologically active compounds. Numerous drugs based on small molecules consist imidazole as part of their structure. On the other hand, guanylhydrazone moiety is one of the most widely used scaffold in the design and development of novel lead compounds. Finding lead compounds for drug discovery is becoming more and more important due to the rise in diseases over the past ten years. consequently, there is need to contribute to the ongoing research in finding lead compounds as cure to these diseases. In this thesis, new **Dihydroxy-tetrahydroindeno-imidazole** derivatives were synthesized from **reaction name** using guanylhydrazone and ninhydrin. Synthesized compounds were characterized using various spectral techniques such as  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, and HRMS. Furthermore, the structure of synthesized compounds was confirmed by single-crystal x-ray diffraction.

Keywords: Imidazole, Guanylhydrazone, Ninhidrin, Nucleophilic reaction.

## İÇİNDEKİLER

### GUANİLHİDRAZONLARIN NİNHİDRİN İLE REAKSİYONLARININ MEKANİSTİK İNCELENMESİ

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ..... | ii   |
| YÖNERGEGUNLUK ONAYI.....      | iii  |
| KABUL VE ONAY .....           | iv   |
| TEŞEKKÜR .....                | v    |
| ÖZET .....                    | vi   |
| ABSTRACT .....                | vii  |
| İÇİNDEKİLER .....             | viii |
| KISALTMALAR ve SİMGELER ..... | x    |
| TABLolar LİSTESİ.....         | xi   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....        | xii  |
| GİRİŞ .....                   | 1    |

## 1. BÖLÜM

### GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

|   |    |
|---|----|
| 1.1.İMİDAZOL.....   | 4  |
| 1.1.1.İmidazol Yapısı ve Özellikleri .....                          | 4  |
| 1.1.2 İmidazol Türevlerinin Sentez Çalışmaları .....                | 6  |
| 1.2.AMİNOGUANİDİN .....   | 12 |
| 1.2.1.Aminoguanidin Yapısı Ve Özellikleri.....                      | 12 |
| 1.2.2.Aminoguanidinin (Guanilhidrazon) Sentezi ve Çalışmaları ..... | 14 |
| 1.3. NİNHİDRİN .....  | 20 |
| 1.3.1. Ninhidrin Yapısı Ve Özellikleri .....                        | 20 |
| 1.3.1. Ninhidrin reaksiyonları .....                                | 21 |

## 2.BÖLÜM

### YÖNTEM VE MATERYAL

|  |    |
|--|----|
| 2.1.Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler ..... | 25 |
| 2.2. Deneyde Kullanılan Araç ve Cihazlar ..... | 25 |
| 2.3.Deneyde Kullanılan Metotlar .....          | 26 |

### **3.BÖLÜM BULGULAR**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>3.1.Deneysel Çalışmalara Giriş .....</b>   | <b>27</b> |
| <b>3.1.1.Aminoguanidinin Türevlerinin Sentezi İçin Genel Çalışmalar .....</b>                   | <b>27</b> |
| <b>3.1.2. Dihidroksi-Tetrahidroindeno-İmidazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem .....</b> | <b>27</b> |

### **4.BÖLÜM TARTIŞMA VE SONUÇ**

|  |            |
|--|------------|
| <b>4.1. Dihidroksi-tetrahidroindone-imidazol Türevlerinin Sentezi ve Reaksiyon Mekanizması .....</b> | <b>90</b>  |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>   | <b>97</b>  |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>   | <b>104</b> |

## KISALTMALAR ve SİMGELER

|       |  |
|-------|--|
| AG    | :Aminoguanidin                                   |
| NİN   | :Ninhidrin                                       |
| İTK   | :İnce Tabaka Kromatografisi                      |
| DMF   | :Dimetilformamid                                 |
| DMSO  | :Dimetil Sülfoksit                               |
| DCM   | :Dikloro Metan                                   |
| E.N.  | :Erime Noktası                                   |
| EtOH  | :Etil Alkol                                      |
| MeCN  | :Asetonitril                                     |
| HRMS  | :Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi        |
| C-NMR | :Yüksek Nükleer Manyetik Rezonans                |
| FT-IR | :Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometresi |
| NMR   | :Nükleer Manyetik Rezonans                       |
| XRD   | :X-Işını Kırınımı Difraksiyonu                   |
| R     | :Alkil Grup                                      |
| Ar    | :Aril Grup                                       |
| İNOS  | :İndüklenebilir nitrik oksit sentaz              |
| NO    | :Nitrik Oksit                                    |
| SU    | :Sentezlenen maddelerin kodu                     |

**TABLolar LİSTESİ**

|  |    |
|--|----|
| Tablo 4.1: Sentezlenen bileşiklerin isimlendirmesi açık formülleri verim ve fiziksel özellikleri ..... | 93 |
|--|----|



## ŞEKİLLER LİSTESİ

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Şekil 1.1.  | İmidazol Yapısı.....  | 4  |
| Şekil 1.2.  | (1)İmidazol, (2)Histidin ve (3)Histamine Ait Molekül Yapıları .....                         | 5  |
| Şekil 1.3.  | Biyoaktif imidazol türevleri.....   | 6  |
| Şekil 1.4.  | İmidazol Sentez Çalışmaları. ....   | 7  |
| Şekil 1.5.  | Heinrich Debus Sentez Yöntemi İle İmidazol Sentezi. ....                                    | 7  |
| Şekil 1.6.  | Wang Reçinesi Üzerinde Ugi Reaksiyonu İle İmidazol Sentezi. ....                            | 8  |
| Şekil 1.7.  | Radiszewski Sentez Yöntemi İle İmidazol Sentezi. ....                                       | 8  |
| Şekil 1.8.  | $\alpha$ -Halo Ketonelardan İmidazol Sentezi.....   | 9  |
| Şekil 1.9.  | Mikrodalga Destekli İle İmidazol Benzoksazinlerin Sentezi. ....                             | 9  |
| Şekil 1.10. | $\alpha$ -Hidroksi Keton ve Formimidamidden, İmidazol ve Oksazol Oluşum Mekanizması.....    | 10 |
| Şekil 1.11. | $\alpha$ -Diketon ve Guanidin Reaksiyonu ile İmidazol-2-Amin Sentezi.....                   | 10 |
| Şekil 1.12. | $\alpha$ -Dikarbonil Bileşikleri ve Tiyöurelerden 1H-imidazol-2(3H)-tion Eldesi .....       | 11 |
| Şekil 1.13. | Asetik Asitli Ortamda Hidrazin Türevi İle Aldehit/Karboksilli Asitten İmidazol Eldesi. .... | 11 |
| Şekil 1.14. | İmidazol Motifi İçeren İlaçlar.....   | 12 |
| Şekil 1.15. | Aminoguanidin ve L-Arjininin Kimyasal Yapısı .....  | 13 |
| Şekil 1.16. | Aminoguanidin İçeren Aktivite Gösteren Ajan ve İnhibitörler .....                           | 14 |
| Şekil 1.17. | Guanil hidrazonun iki tautomerik formu (A ve B), protonlanmış formu (C) .....               | 15 |
| Şekil 1.17. | Azin ve Hidrazon Tautomer Yapısının Sentezi .....   | 15 |
| Şekil 1.18. | Tiyöüre Sentezinin Reaksiyon Denklemi .....   | 16 |
| Şekil 1.19. | 4-okso-1,3-tiazolidin-5-iliden asetat reaksiyon denklemi .....                              | 16 |
| Şekil 1.20. | Pirimidin Türevlerinin Biginelli Sentez Yöntemi İle Sentezi.....                            | 17 |
| Şekil 1.21. | İmidazol türevlerinin sentez şeması.....  | 18 |
| Şekil 1.22. | N-(aminoamidino) Tiyöüre Oluşum Mekanizması.....  | 18 |
| Şekil 1.23. | N-(aminoamidino) Tiyöüre Türevlerinin Şeması .....  | 19 |
| Şekil 1.24. | 1,2,4-Tiyadiazol Türevleri .....  | 19 |
| Şekil 1.25. | Hidrazineylidenetrahidropirimidin-4(1h)-On-Türevlerinin Sentez Şeması.....                  | 19 |

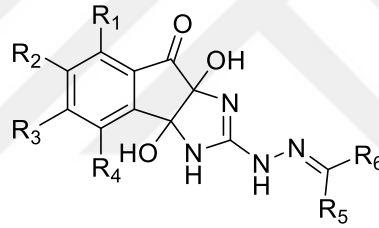
|  |    |
|--|----|
| Şekil 1.26. Metil-2-(3-((Aril) amino)-2-((Ariliden) hidraziniliden) -5-okso imidazolidin-4-iliden) asetat'ın mekanizması ..... | 20 |
| Şekil 1.29. Ninhidrin ve Triketon Yapısı.....  | 20 |
| Şekil 1.30. Ninhidrin Bileşiği İle Tiyöürenin Reaksiyonu.....  | 21 |
| Şekil 1.31. Şekil Ninhidrin Bileşiği İle Tiyöürenin / Guanidin Reaksiyonu .....  | 21 |
| Şekil 1.32. Ninhidrin İle Aminoguanidin Reaksiyonu.....  | 21 |
| Şekil 1.33. İmidazol Türevi Sentezi.....   | 22 |
| Şekil 1.34. Ninhidrin Bileşiğinden Spirohalka Eldesi .....   | 23 |
| Şekil 1.35. Pirazol Bileşiğinin Ninhidrin Bileşiği İle Reaksiyonu .....  | 23 |
| Şekil 1.36. Alkilaminin Süstitüe Reaksiyonu .....  | 24 |
| Şekil 3.1. SU-1 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....   | 29 |
| Şekil 3.2. SU-1 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....  | 29 |
| Şekil 3.3. SU-1 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....  | 30 |
| Şekil 3.4. SU-2 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....   | 31 |
| Şekil 3.5. SU-2 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....  | 31 |
| Şekil 3.6. SU-2 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....  | 32 |
| Şekil 3.7. SU-3 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....   | 33 |
| Şekil 3.8. SU-3 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....  | 33 |
| Şekil 3.9. SU-3 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....  | 34 |
| Şekil 3.10. SUB-4 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....  | 35 |
| Şekil 3.11. SU-4 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 35 |
| Şekil 3.12. SU-4 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 36 |
| Şekil 3.13. SU-5 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 37 |
| Şekil 3.14. SU-5 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 37 |
| Şekil 3.15. SU-5 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 38 |
| Şekil 3.16. SU-6 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 39 |
| Şekil 3.17. SU-6 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 39 |
| Şekil 3.18. SU-6 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 40 |
| Şekil 3.19. SU-7 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 41 |
| Şekil 3.20. SU-7 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 41 |
| Şekil 3.21. SU-7 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 42 |
| Şekil 3.22. SU-8 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 43 |
| Şekil 3.23. SU-8 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 43 |
| Şekil 3.24. SU-8 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 44 |

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Şekil 3.25. | SU-9 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....     | 45 |
| Şekil 3.26. | SU-9 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu .....  | 45 |
| Şekil 3.27. | SU-9 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....                | 46 |
| Şekil 3.28. | SU-10 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 47 |
| Şekil 3.29. | SU-10 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ..... | 47 |
| Şekil 3.30. | SU-10 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....               | 48 |
| Şekil 3.31. | SU-11 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 49 |
| Şekil 3.32. | SU-11 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ..... | 49 |
| Şekil 3.33. | SU-11 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....               | 50 |
| Şekil 3.34. | SU-12 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 51 |
| Şekil 3.35. | SU-12 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ..... | 51 |
| Şekil 3.36. | SU-12 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....               | 52 |
| Şekil 3.37. | SU-13 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 53 |
| Şekil 3.38. | SU-13 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ..... | 53 |
| Şekil 3.39. | SU-13 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....               | 54 |
| Şekil 3.40. | SU-14 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 55 |
| Şekil 3.41. | SU-14 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ..... | 55 |
| Şekil 3.42. | SU-14 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....               | 56 |
| Şekil 3.43. | SU-15 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 57 |
| Şekil 3.44. | SU-15 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ..... | 57 |
| Şekil 3.45. | SU-15 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....               | 58 |
| Şekil 3.46. | SU-16 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 59 |
| Şekil 3.47. | SU-16 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ..... | 59 |
| Şekil 3.48. | SU-16 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....               | 60 |
| Şekil 3.49. | SU-17 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 61 |
| Şekil 3.50. | SU-17 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ..... | 61 |
| Şekil 3.51. | SU-17 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....               | 62 |
| Şekil 3.52. | SU-18 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 63 |
| Şekil 3.53. | SU-18 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ..... | 63 |
| Şekil 3.54. | SU-18 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....               | 64 |
| Şekil 3.55. | SU-19 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 65 |
| Şekil 3.56. | SU-19 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ..... | 65 |
| Şekil 3.57. | SU-19 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....               | 66 |
| Şekil 3.58. | SU-20 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu .....    | 67 |

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Şekil 3.59. | SU-20 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 67 |
| Şekil 3.60. | SU-20 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 68 |
| Şekil 3.61. | SU-21 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 69 |
| Şekil 3.62. | SU-21 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 69 |
| Şekil 3.63. | SU-21 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 70 |
| Şekil 3.64. | SU-22 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 71 |
| Şekil 3.65. | SU-22 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 71 |
| Şekil 3.66. | SU-22 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 72 |
| Şekil 3.67. | SU-23 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 73 |
| Şekil 3.68. | SU-23 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 73 |
| Şekil 3.69. | SU-23 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 74 |
| Şekil 3.70. | SU-24 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 75 |
| Şekil 3.71. | SU-24 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 75 |
| Şekil 3.72. | SU-24 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 76 |
| Şekil 3.73. | SU-25 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 77 |
| Şekil 3.74. | SU-25 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 77 |
| Şekil 3.75. | SU-25 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 78 |
| Şekil 3.76. | SU-26 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 79 |
| Şekil 3.77. | SU-26 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 79 |
| Şekil 3.78. | SU-26 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 80 |
| Şekil 3.80. | SU-27 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 81 |
| Şekil 3.81. | SU-27 Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....   | 82 |
| Şekil 3.82. | SU-28 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 83 |
| Şekil 3.84. | SU-28 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 84 |
| Şekil 3.85. | SU-29 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 85 |
| Şekil 3.86. | SU-29 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....   | 85 |
| Şekil 3.87. | SU-29 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 86 |
| Şekil 3.88. | SU-30 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....  | 87 |
| Şekil 3.90. | SU-30 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....   | 88 |
| Şekil 4.1.  | Dihidroksi-tetrahidroindone-imidazol Türevlerinin Reaksiyon Mekanizması .....                 | 90 |
| Şekil 4.2.  | Tek Kristalli X-Işını Analizi ile Doğrulanmış Sentezlenmiş İmidazol Türevlerinin Yapısı ..... | 91 |

## GİRİŞ

Bu çalışmada literatürde olmayan guanilhidrazon (aminoguanidin) türevlerinin ninhidrin (2,2-dihydroxyindane-1,3-dione) ile reaksiyonu sonucunda meydana gelen, hidrazon grubu bulunduran yeni Dihidroksi-tetrahidroindeno-imidazole türevlerinin sentezlenmesi planlanmıştır. Elde edilen ürünlerin farmakolojik olarak kabul edilebilir tuzları ve tautomer yapılarıyla birlikte biyolojik yönden aktif hidrazono-imidazol grubu içeren yeni moleküllerin sentez çalışmaları yapılacaktır. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu farklı spektroskopik yöntemlerle aydınlatılacaktır.



Dihidroksi-tetrahidroindeno-imidazol türevlerinin genel formülü

İmidazol bileşikleri, iki azot atomuna sahip heterosiklik bileşikler olmasıyla geniş farmasötik aktivite özelliği gösterebilen oldukça önemli bileşiklerdir. İmidazol halkasının elektronca zengin olma özelliği, imidazol türevlerine biyolojik sistemlerdeki çeşitli geniş biyoaktivite özelliğini kazandırmıştır. Histamin, B12 vitamini, DNA ve hemoglobin gibi biyolojik moleküllerin yapısında bulunan imidazol farmakofor grubu enzimler ve reseptörlerle zayıf etkileşimler göstermesi nedeniyle ilaç kimyası için önemli bileşiklerdendir. Çoğu antifungal özellik gösteren maddelerin ve ilaçların büyük bir kısmı imidazol türevlerini içermektedir. Yüksek terapötik potansiyele ve biyolojik olarak etkin özelliğe sahip İmidazol grubu içeren çok sayıda moleküller bulunmaktadır. Örneğin, antikanser (imidazole carboxamide, zoledronik asit, dacarbazin, 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), Topoisomerase İnhibitörleri (indimitecan, Camptothecin), Microtubule Polymerization inhibitörleri (combretastatin A-4 ve N-Metilimidazol köprülü analog türevleri), Cytochrome P450 Enzim İnhibitörleri (fadrozole, letrozole), RAF İnhibitors (pyrazole üçhalkalı türevleri), TGF- $\beta$  İnhibitors (Quinoxaline-imidazoller ve amidler), TGF- $\beta$  İnhibitors (pyridinyl imidazole), Farnesyltransferase İnhibitörleri (Tipifarnib analogları, Azaheptapyridines ) ve metal-imidazol kompleksleri biyolojik olarak aktif bileşikler olup yüksek terapötik potansiyele sahip çeşitli hastalık türlerini tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [1]. Bu durum, imidazol grubu içeren biyolojik moleküllere odaklanmak yeni araştırmalar yapmak ve yeni moleküller sentezlemek için önem arz etmektedir.

Azomethine farmokofor grubu içerdikleri için Hidrazid-hidrazonlar ( $-NH-N=CH-$ ) farklı farmasötik uygulamalarından sorumlu bir grup olduğu gibi farklı heterosikliklerin sentezlenmesinde de önemli olan bileşiklerdir. Isoniazid, ciprofloksacin ve pirazinamid hidrazon grubu içeren antitüberküloz ilaçlardan bazılarıdır. Nifuroksazid, verazid ve salinazid gibi bileşikler hidrazon içermekte olup antibakteriyel ve antimikrobiyal ilaçlar olarak onaylanmıştır. Bu bileşik grubunda yer alan flubiprofen ester hidrazid, yumurtalık proliferasyonunu, karsinom ve lösemi hücreleri metastazını inhibe ettiği bilinmektedir. Zorubisin, çeşitli kanser türleri için etkisi kemoterapi etkisi kanıtlamış antrasiklin sınıfında olan bir ilaçtır. Binodenoson ise adenosine receptorü olarak kullanılan bir ilaçtır. Clotrimazole, miconazole ve ketoconazole bileşikleri imidazol türevleri olup geniş spektrumlu antifungal [2], nimorazole anaerobik bakterilere ve protozoalara karşı sahip bir antimikrobiyal ilacı olarak kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda ninhidrinin üre türevleriyle reaksiyonundan elde edilen Dihydroxy-tetrahydroindeno-tiyoidimidazole türevlerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivite gösterdiği bulunmuştur [3]. Ninhidrin ile semi ve tiyosemikarbazonların reaksiyonunda yeni bileşikler elde edilmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri ölçülmüştür [4]. Tez çalışmamızda da ninhidrin ile aminoguanidin türevlerinin reaksiyonları incelenmek istenmiştir. Çalışmamızda sentezlenen bileşikleri incelediğimizde daha önce literatürde bulunmayan bileşikler gözlemlemektediriz. Sentezlediğimiz bileşikte yer alan imidazol halkasının 2 numaralı konumunda bulunan atomda bir karbonil veya tiyol grubu bulunmaktadır. Aynı zamanda sentezlediğimiz bileşiğin başka bir yolla dahi

sentezlenmemiş olduğu görülmüştür. Buna göre mevcut çalışmamızda imidazol halkasının 2 numaralı konumuna bir hidrazon grubunun bağlanmasıyla daha önce sentezlenmemiş yeni hidrazon grubu içeren Dihidroksi-tetrahidroindeno-imidazole bileşikler sentezlenmiştir.

Tez çalışmasında belirtilen bileşiklerin sentezleri yapılarak literatüre 30 yeni bileşik kazandırılmıştır. Sentezlenen bu yeni bileşiklerin de önemli biyolojik aktiviteye sahip olabileceği tahmin edilmektedir.

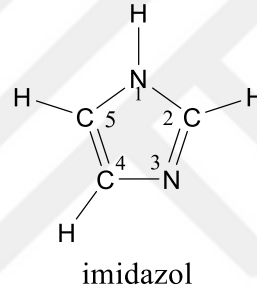


# 1. BÖLÜM

## GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

### 1.1.İMİDAZOL

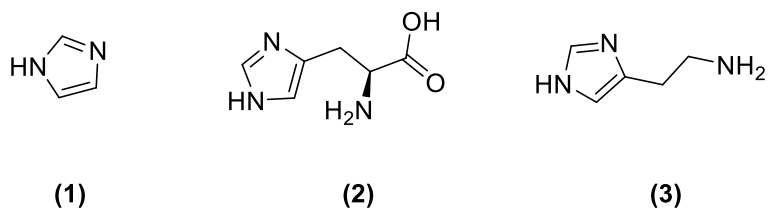
#### 1.1.1.İmidazol Yapısı ve Özellikleri



Şekil 1.1. İmidazol Yapısı

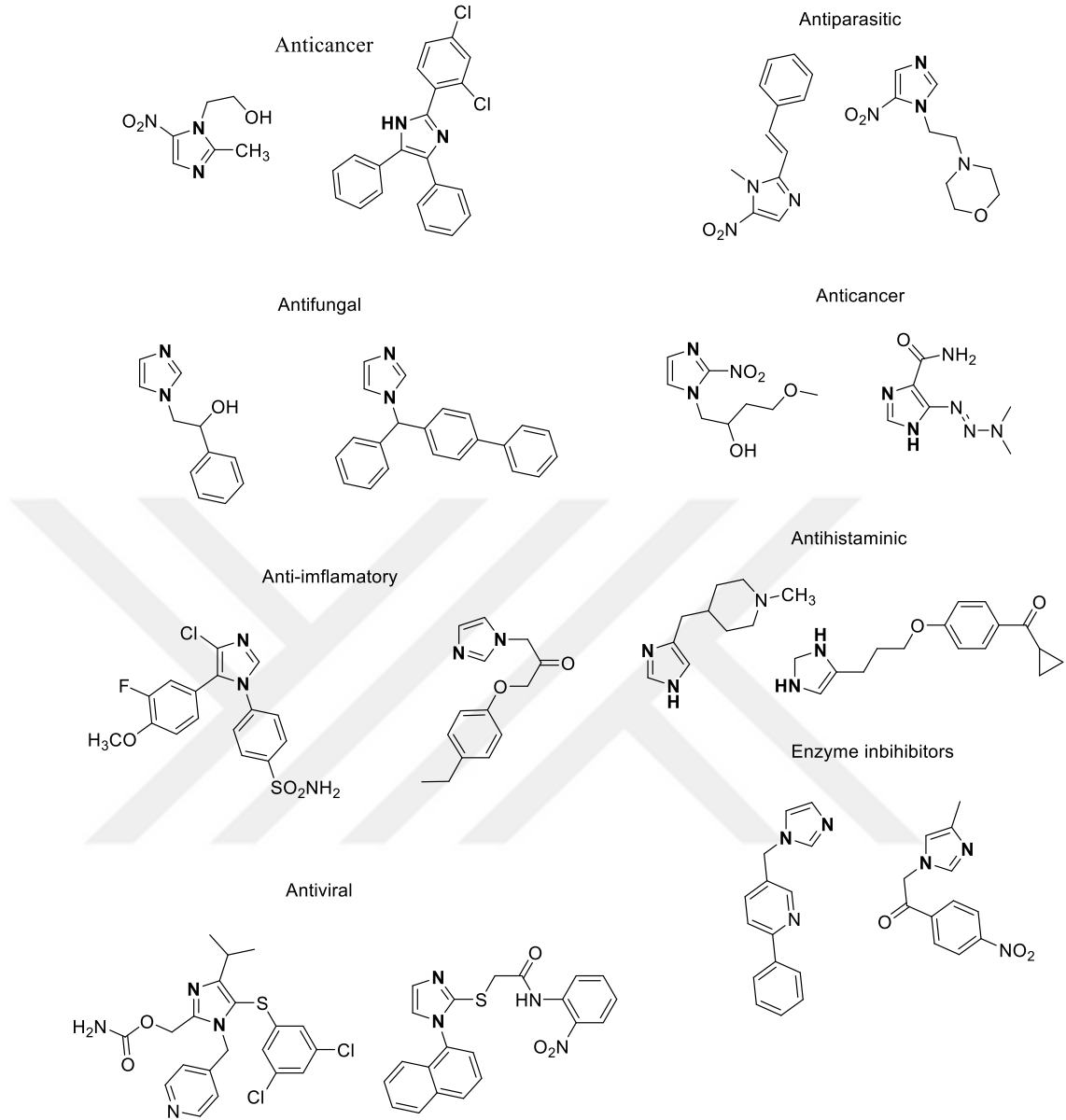
İmidazol; histidin aminoasit yapısında bulunduğu gibi bir çok biyolojik molekülün yapısında yer alan, 1,3-diazol yapısına sahip beş üyeli aromatik bileşikler sınıfındadır.  $C_3H_4N_2$  molekül formülüne sahip organik bir bileşiktir. Şekil 1.1.'de verilen imidazol bileşiği, aromatik heterosiklik 1,3- diazol olup, bir alkoloit olarak sınıflandırılır. [5, 6].

İmidazol, histidin ve histamine ait molekül yapıları inceleyecek olursak, şekil 1.2.'de bulunan (1) İmidazol ana bileşiğini belirtir. imidazoller, benzer halka yapısını barındırın ancak değişken sübstitüentlere sahip olan bir heterosiklik sınıfındadır. İmidazol molekülünün geometrik yapısı; düzlemsel ve düzenli bir beşgen yapısındadır. Bu imidazol halka sistemi, histidin (2) ve ilgili hormon histamin (3) gibi önemli biyolojik yapıtaşlarında yer almaktadır [7].



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

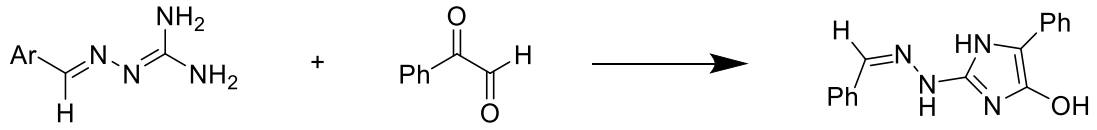
Heterosiklik özellikteki bileşikler, halka içinde bulunan atomlarından en az biri heteroatom (N, O, S) olan halkalı özellikteki bileşiklerdir. Bu bileşiklerde bulunan elektronca zengin olan azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerin farmasötik (medisinal) alanda önemli bir yere sahiptir. Heterosiklik özellikte halka yapısını ve elektronca zengin yapıları içeren azol türevler, koordinasyon bağları, iyon-dipol etkileşimleri, hidrojen bağları, hidrofobik etkileri ve Van-der Waals bağlar gibi zayıf etkileşimlerin yardımıyla enzim ve reseptörleri birbirine bağlayabilirler, bu sayede çeşitli biyolojik aktiviteleri gösterebilirler [8]. Farklı fonksiyonel gruplarla değişikliğe uğramaya yatkın olan kimyasal özelliğe sahiptir [9, 10]. Ayrıca endojen bileşiklerin pek çoğunun temel yapısını oluşturan imidazol çekirdeği, insan organizmasına çok tanıdık olan bir kimyasaldır. İmidazol yapısına sahip bileşikler, farklı özellikteki biyolojik aktiviteler ve antibakteriyel [11, 12], antialzheimer [13], anti-fungal [14], anti-HCV [15], anti-HIV [16], anti-sıtma [17] ve anti-kanser [18] aktiviteleri gibi farmakolojik nitelikleri gösterirler, ayrıca ilaç buluşunda önemli bir görev almaktadır. Bu azot içeren bileşikler hem doğal bir motif hem de tarımda bitki büyüme düzenleyicileri hem de pestisitler olarak belgelenmiştir [19, 20]. Biyoaktif özellik gösteren imidazol türevlerine şekil 1.3.'de örnekler verilmiştir.



Şekil 1.3. Biyoaktif imidazol türevleri

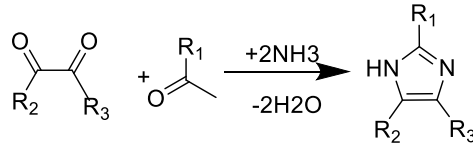
### 1.1.2 İmidazol Türevlerinin Sentez Çalışmaları

Çalışma grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada guanilhidrazon ve fenil gliksal (1,2- dikarbonil) türevlerinden çıkarak yeni 2-hidrazonoimidazol türevleri elde edilmiştir. Şekil 1.4.'de İmidazol Sentez Çalışmaları gösterilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden bazı türevlerin kanser hücrelerine karşı cis-platinden iki buçuk kat daha fazla işlevsel olması nedeniyle çok sayıda biyolojik aktivite çalışmaları için kullanılabileceği düşünülmüştür [21].



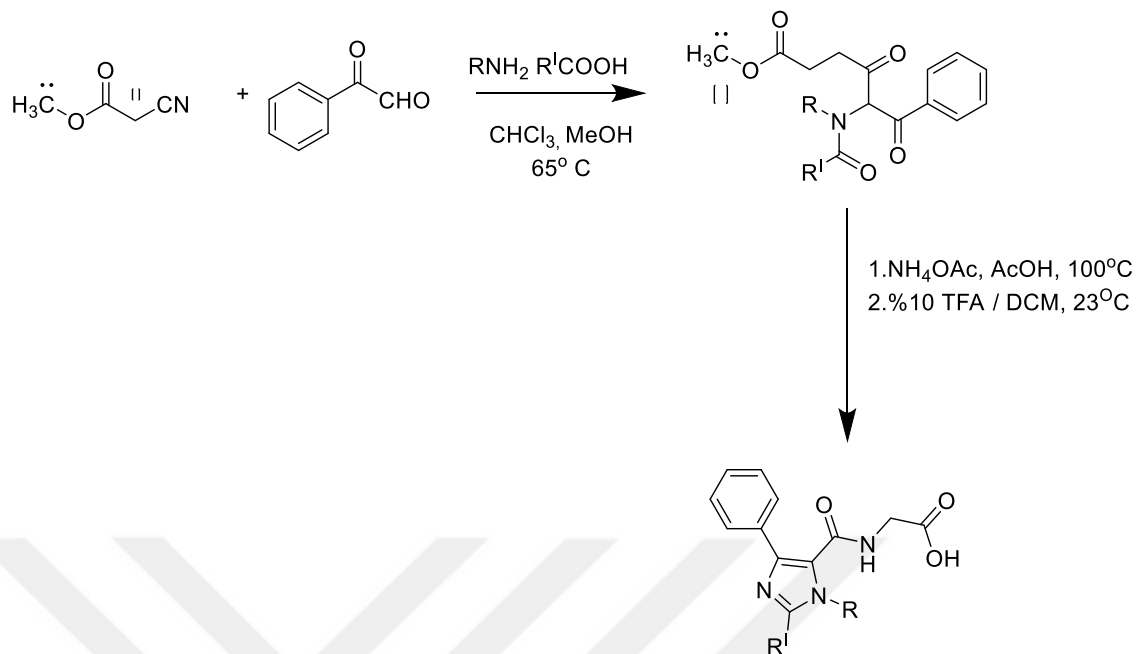
Şekil 1.4. İmidazol Sentez Çalışmaları.

İmidazollerin sentezinde birçok yöntem yer alır. Bu yöntemlerin çeşitliliği, farklı süstitüe edilen imidazollere ve imidazol türevlerine yalnızca reaktantlar üzerinde yer alan fonksiyonel grupların değiştirilmesiyle artırılmıştır. Bu yöntemler arasında Radiszewski sentezi, Debus sentezi,  $\alpha$ -halo ketonlardan imidazol eldesi, İmidazolinlerin Dehidrojenasyonu, Aminonitril ve Aldehitlerden İmidazole Eldesi, Wallach Sentezi ve Marckwald Sentezi [22] gibi yer alır. Sentetik yöntemlerden birkaçı aşağıda verildiği gibidir. İlk olarak İmidazol bileşiği 1858 yılında Heinrich Debus [23] tarafından sentezlenmiştir. (Şekil 1.5.) Heinrich Debus bu sentezinde glioksal, formaldehit ve amonyak kullanmıştır. Heinrich Debus kullandığı bu yöntemle düşük verimli ürün elde etmesine rağmen bu yöntemler C-süstitüeli imidazolleri elde etmek için tercih edilmektedir [24].



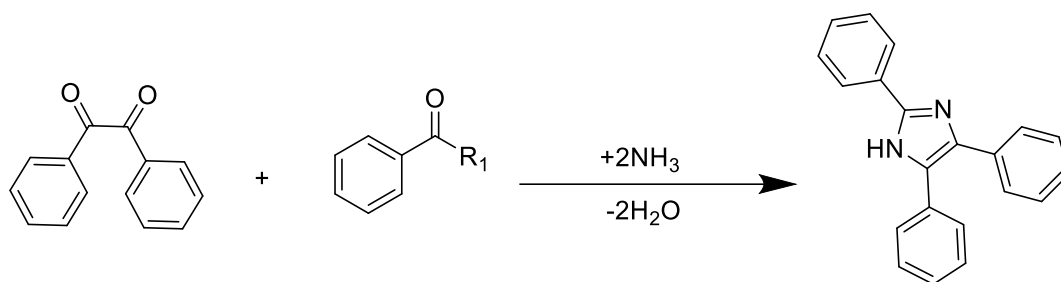
Şekil 1.5. Heinrich Debus Sentez Yöntemi İle İmidazol Sentezi.

İlerleyen yıllarda yeni yöntemler keşfedilmiştir.1996 yılında Zhang ve arkadaşları imidazollerin sentezleri için, Wang reçinesi üzerindearil glioksal, primer amin, karboksilik asit ve izosiyandırden oluşan dört bileşenli Ugi reaksiyonunu bildirmişlerdir. Çalışma şekil 1.6.' da gösterilmiştir [25].



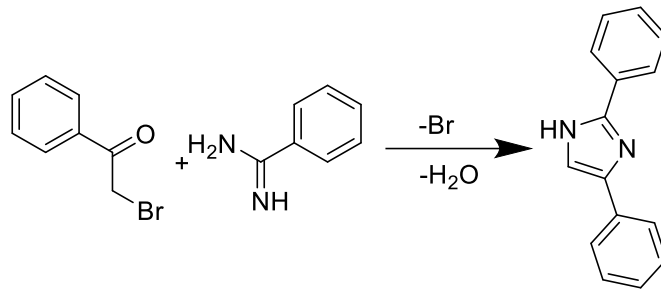
Şekil 1.6. Wang Reçinesi Üzerinde Ugi Reaksiyonu İle İmidazol Sentezi.

Bir diğer yöntemse Radiszewski yöntemidir. Radiszewski yönteminde; dikarbonil bileşiminin amonyaklı ortamda benzaldehit veya  $\alpha$ -diketon bileşikleri ile oluşturduğu kondensasyon tepkimesiyle 2,4,5-trifenilimidazol bileşiği elde edilmiştir (şekil1.7.) [26].



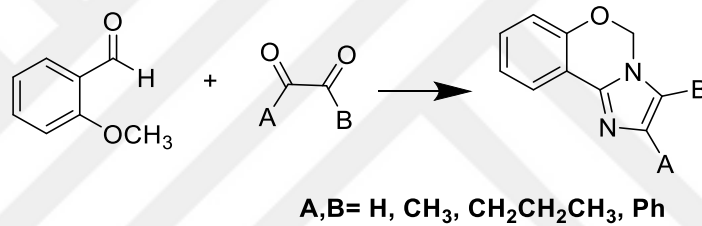
Şekil 1.7. Radiszewski Sentez Yöntemi İle İmidazol Sentezi.

$\alpha$ -Halo Ketonlardan İmidazol Eldesi;  $\alpha$ -halo ketonların imidinle gerçekleştirdiği etkileşim sonucunda başarılı bir şekilde 2,4- veya 2,5-bifenil imidazol bileşiği sentezlenmektedir (Şekil 1.8.) [27].



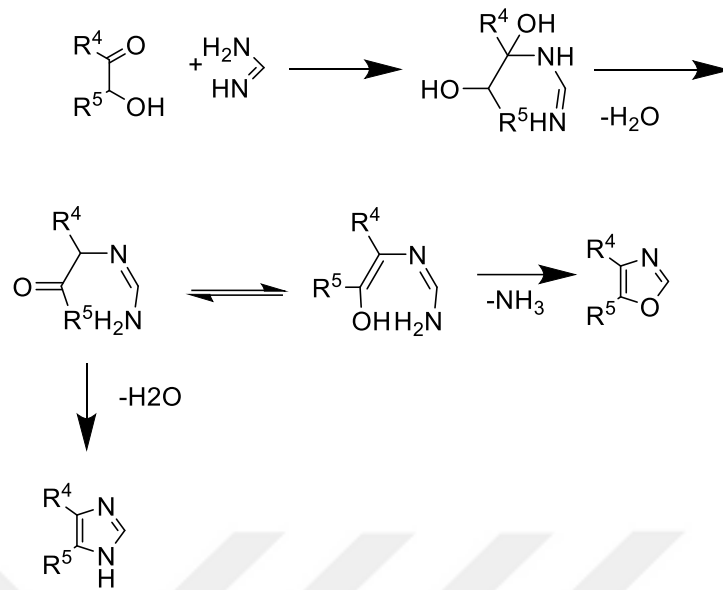
Şekil 1.8  $\alpha$ -Halo Ketonelardan İmidazol Sentezi

Fantini ile çalışma arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında, imidazo benzoksazinlerin mikrodalga ışınlarını kullanarak kolay ve çok etkili olan bir sentezini açıklamıştırlardır (Şekil 1.9.) [28].



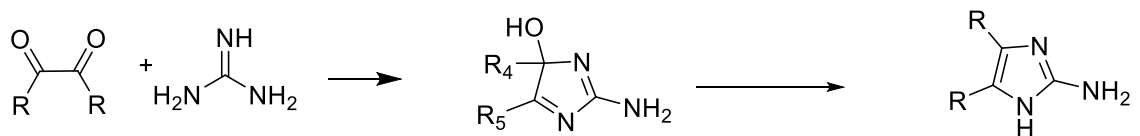
Şekil 1.9. Mikrodalga Destekli İle İmidazol Benzoksazinlerin Sentezi.

Formimidamid bileşiği,  $\alpha$ -hidroksi ya da  $\alpha$ -halo keton bileşikleriyle tepkimeye girerek oksazol ile imidazol karışımını oluşturmaktadır. Alifatik  $\alpha$ -hidroksi ketonlar ana ürün olarak imidazol ürününü %35-70 verimle elde ederler. Benzoinler ise %67-80 verimle ana ürün olarak oksazollerini oluşturmaktadır [29]. Aşağıda bulunan şekil 1.10.'da reaksiyon mekanizması bulunmaktadır.



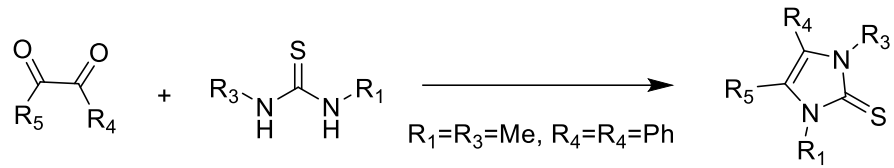
Şekil 1.10.  $\alpha$ -Hidroksi Keton ve Formimidamidden, İmidazol ve Oksazol Oluşum Mekanizması

$\alpha$ -Diketon ile birlikte guanidinin reaksiyonu sonucunda ortaya çıkan ürün imidazol-2-amin veya dihidroimidazol-2-amindir.  $\alpha$ -Diketonlarla guanidinin birincil reaksiyon ürünleri, 4Himidazol-4-ol olup, katalitik hidrojenasyon yöntemiyle aromatik imidazol-2-aminlere kolaylıkla geçiş yapmıştır (Şekil 1.11.) [30].



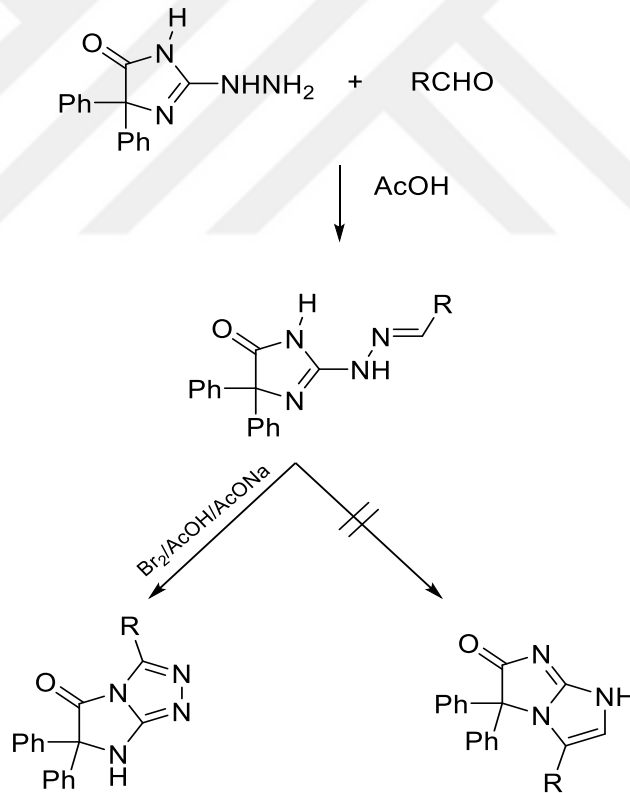
Şekil 1.11.  $\alpha$ -Diketon ve Guanidin Reaksiyonu ile İmidazol-2-Amin Sentezi

İzotiyoüre, üre, izotiyoüre ve tiyoüre bileşikleri, bileşiğin iki numaralı konumunda bulunan oksijen veya kükürt atomuna sahip imidazoller oluşturması üzere  $\alpha$ -hidroksikarbonil,  $\alpha$ -halokarbonil veya  $\alpha$ -dikarbonil bileşikleri ile kondenzasyon olabilmektedir (Şekil 1.12.) [31].



Şekil 1.12.  $\alpha$ -Dikarbonil Bileşikleri ve Tiyöurelerden 1H-imidazol-2(3H)-tion Eldesi.

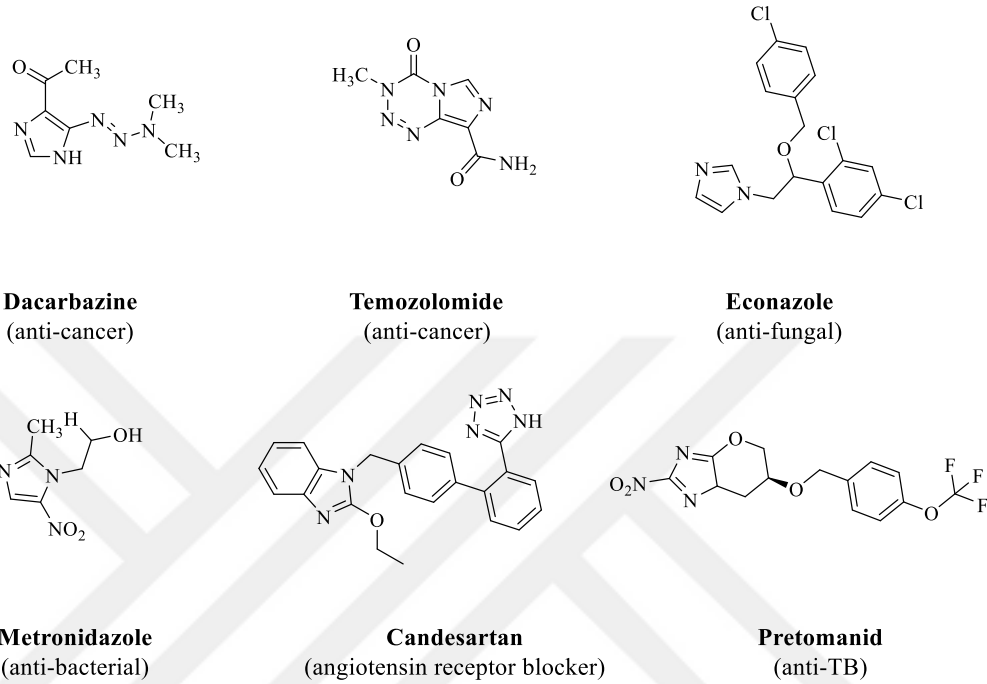
Farghaly ve arkadaşlarının yaptığı sentez çalışmasında; 2-hidrazinil-4,4-difenil-1H-imidazol-5-(4H)-on [32] ile birlikte aldehit, etanoik asitin bulunduğu ortamda ilk önce bir hidrazon meydana gelmiştir, ardından yeterli miktarlarda etanoik asit içinde brom ile hidrazon bileşiği, eşdeğer mol miktarında sodyum asetatlı ortamda karıştırılmış ve sonuç olarak 3-sübstitüentli-6,6-difenil-6,7-dihidro-imidazo [2,1-c][1,2,4]triazol-5-on yapıları sentezlenmiştir [33].



Şekil 1.13. Asetik Asitli Ortamda Hidrazin Türevi İle Aldehit/Karboksilli Asitten İmidazol Eldesi.

Yapılarında imidazol bulunan bileşikler, ticari olarak temin edilen ilaç formlarında bulunan kimyasallardır. Şekil 1.14.'de gösterildiği gibi antikanser ajanlar, antifungal

ajanlar, anti bakteriyel ajanlar ve reseptör inhibitörleri olarak pazarlanan ilaçlar arasında yer alır.



Şekil 1.14. İmidazol Motifi İçeren İlaçlar

## 1.2.AMİNOGUANİDİN

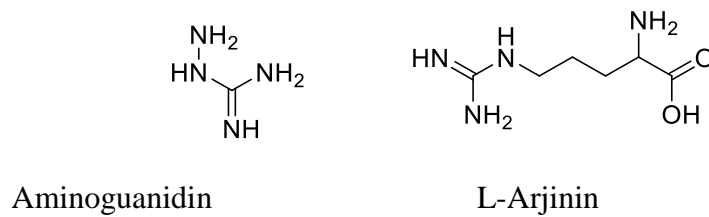
### 1.2.1.Aminoguanidin Yapısı Ve Özellikleri

Aminoguanidin, L-Arjinin aminoasitine yapı olarak benzerlik gösteren, seçici bir şekilde indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'ı engelleyici olarak nitrik oksit (NO) oluşumuna neden olan bir bileşiktir [34]. Guanidin grubuna sahip olan bileşikler, çeşitli reaksiyonlarda anyon tanıma, nükleofilik organokataliz ve koordinasyon kimyası gibi bir çok kimya alanlarında yaygın olarak kullanılır. Ayrıca, guanidin biyolojik etkiden sorumlu olduğu düşünülen ve hedef bölgeye en iyi şekilde etkileşerek biyolojik cevabı başlatmak için gerekli özelliklere sahip olan grup olan farmakoförü içeren doğal üründür. Medisinal ve sentetik yöntemlerle üretilen kozmetik ürünlerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu gruba sahip olan bileşikler biyolojik işlevsellikleri ve terapötik kullanımları sayesinde oldukça önem kazanmıştır. WO2007120096 A1 [35]. yayın numaralı uluslararası patent başvurusunda, genel formülünde tiyazol bulunduran guanidinlerinin nörodejeneratif bozukluklarda tedavi edici olduğu ifade edilmektedir.

US7531577 B2 [36] numaralı patentte ise guanidinlerin merkezi sinir sisteminde oluşan bozuklukların (Parkinson ve Huntington hastalığı, depresyon, anksiyete, migren, Alzheimer hastalığı, beslenme bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, uyuşturucu kullanımı ve şizofreni ve gastrointestinal) sebep olduğu pek çok hastalıkların tedavisinde kullanıldığı görülmektedir. Ek olarak, EP2380885A1 [37] numaralı başvuruda Guanidin türevleri serotonin 5-HT5 receptörleri olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Ayrıca, antiinflamatuvar ajanlar, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> değiştirici inhibitörleri ve epitelyal sodyum kanal blokerleri, F1F0-ATPase inhibitörleri, kardiyovasküler aktiviteye anti-diyabetik ajanlar, antiparazitik, fungisidal, antibakteriyel, antiviral guanidinler anticancer gibi kemoterapik ajanlar olarak kullanılabilmesi bahsedilmektedir.

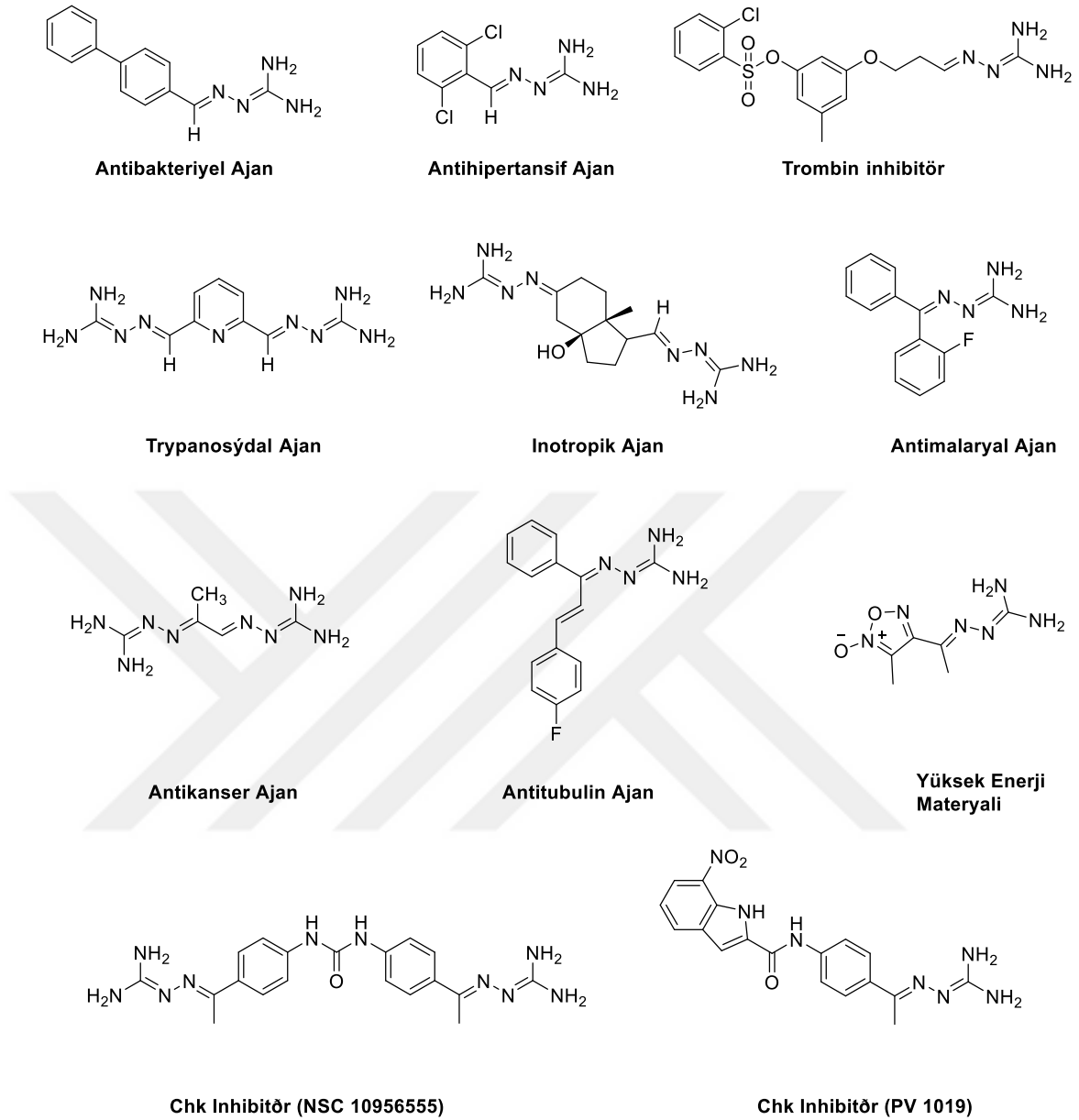
AMG'nin alzheimer ve parkinson hastalıklarının etkinliğini önleyici olarak kullanılabilmesi yönünde çalışmalar yapılmıştır [38]. Aynı zamanda

Guanilhidrazonların, antiprotozoal, antibakteriyel, antimalaryal, tripanosidal, antisekretuar, antidiyaretik, antikoagülan, antihipertansif, antilösemik, kardiotonik, antiviral, antikanser gibi aktivitelere sahip olmasından dolayı yapılan çalışmalar guanilhidrazon içeren bileşiklerin yeni kanser ilaçları olabileceğini rapor etmişlerdir. Bu özellikler guanilhidrazon içeren bileşiklere farmasötik kimya dalında geniş bir yer açmıştır [39]. Tıbbi açıdan oldukça önem taşıması yanı sıra önemli heterosiklik bileşiklerin sentezi için de guanilhidrazonlar kullanılmaktadır. Aşağıdaki Şekil 1.15.'de Aminoguanidin ve L- Arjinin yapısı görülmektedir.



Şekil 1.15. Aminoguanidin ve L-Arjininin Kimyasal Yapısı

Son zamanlarda, guanilhidrazon parçası içeren bileşiklerin, inhibitör konsantrasyon değerleri ile Tüberküloza karşı çok aktif olduğu rapor edilmiş olup, aminoguanidin bulduran bileşiklerin işlevselliklerini gösteren ajan ve inhibitörler bileşiklerin bazıları aşağıda yer almaktadır (Şekil 1.16.) [40].



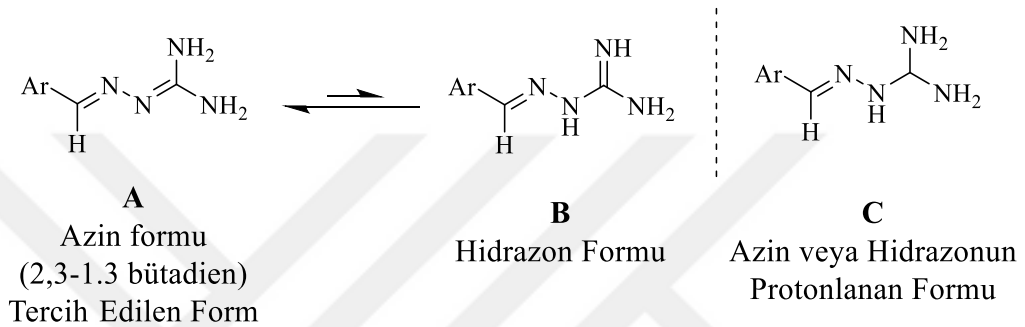
Şekil 1.16.Aminoguanidin İçeren Aktivite Gösteren Ajan ve İnhibitörler

### 1.2.2.Aminoguanidin (Guanilhidrazon) Sentezi ve Çalışmaları

Aminoguanidinlerin tıbbi öneminin yanı sıra, heterosiklerin çok faydalı yapı taşları olarak not edilmiştir. Guanilhidrazon, tiyazoller, imidazoller ve triazoller gibi farklı heterosiklileri sentezlemek için kullanılmıştır [41].

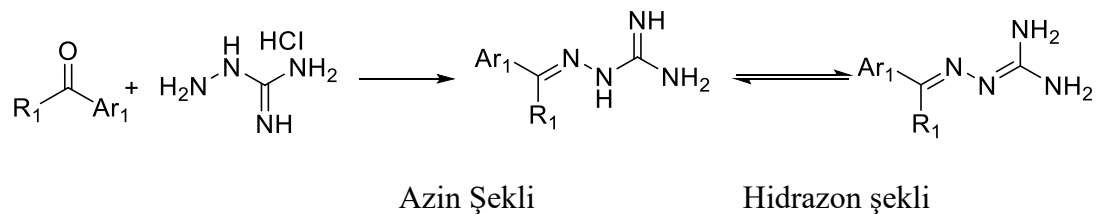
Aminoguanidinler, bir guanidin türevidir olarak bulunan bileşiklerdir. Yarım asırdan fazla bir süredir literatürde belgelenmiştir. Aminoguanidinler ayrıca amidinohidrazonlar olarak da bilinir. Bu bileşikler, okso bileşikler olan aldehytlere veya ketonların aminoguanidin ile arasında meydana gelen reaksiyon sonucunda oluşur [42]. Aminoguanidinler

(Guanilhidrazon) azinler olarak bulunabilirler. Azinlerin bir diğer adı (2,3-diazabutadienler)'dir. Hidrazonları karakterize etmenin temel kuralları ile birbirlerinden ayırt edilebilirler. Hidrazonlar, bir amino (-NHR) parçasına (-C=N-NHR) (p) bağlı bir imin (C=N) varlığı ile belirtilir ve azinler, bir ' ile konjugasyon halinde iki 'C-N' çift bağı taşırlar. N-N' bağlayıcı ve (E/E) konfigürasyonunda sergilemeyi tercih eder (-C=N-N=C-)[43]. Bu bileşikler azin $\rightleftharpoons$ hidrazon tautomerizmi sergilemek için 1,3-H kaymasına uğrayabilir [44]. Tautomer yapısı şekil 1.17.'de gösterilmiştir.



Şekil 1.17. Guanil hidrazonun iki tautomerik formu (A ve B), protonlanmış formu (C)

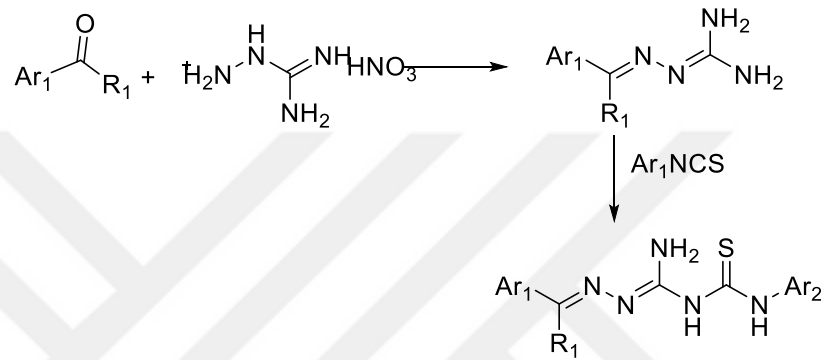
Aminoguanidinler çoğunlukla tuz halinde bulup organik kimyada kuvvetli bir baz olarak da kullanılmaktadır. Bu çalışmada çeşitli aldehit ve keton türevleri ile reaksiyonlar yapılarak aminoguanidinler sentez edilmiştir.(Şekil1.17) Aminoguanidinlerin sentezi sonrasında aminoguanidin yapısına ait bu iki farklı tautomer yapısı incelenmiştir. Yapılan NMR, X- ışınları ve kuantum kimyasal hesaplamaları sonucunda azin yapısının diğer yapılara göre daha kararlı ve daha düşük enerjide olduğu bulunmuştur. Yapılan hesaplamalara göre azin yapısının 3-12 kcal/mol olduğu ve bu sebeple hidrazon yapısına göre daha kararlı olduğu saptanmaktadır. [45]. Bu bileşiklerin sentezi ve 1,3-H kayması sonucu azin hidrazon tautomerisi gösteririlir.



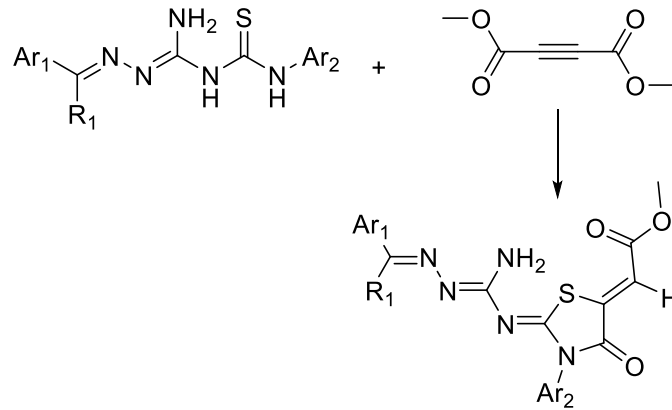
Şekil 1.17. Azin ve Hidrazon Tautomer Yapısının Sentezi

Aminoguanidin kullanılarak yapılan diğer bir çalışma ise İhab (2022)'nın ve N.Doğan'ın (2017) yaptığı aminoguanidin nitrat tuzunu farklı aldehit ve ketonlarla olan reaksiyonu

sonucunda karboksiamitler elde edilmiştir. oluşan karboksiamitlerin izotiyosiyanat türevleriyle yapılan reaksiyonlardan N-(aminoamidino) tiyöürelere sentezlenmiştir. (şekil1.18.) Sentezlenen bileşiklerin, dimetilasetilendikarboksilat'la reaksiyonu ile 4-okso-1,3-tiazolidin-5-iliden asetat oluşmuştur. Şekil 1.19'da verilmiştir. Oluşan 4-okso-1,3-tiazolidin-5-iliden asetat bileşikleri 3 nolu pozisyona  $\alpha,\beta$ -doymamış ester yapıları bulundurmaları nedeniyle Michael tipi reaksiyonların oluşmasının mümkün olduğu belirtilmiştir [46].



Şekil 1.18. Tiyöüre Sentezinin Reaksiyon Denklemi

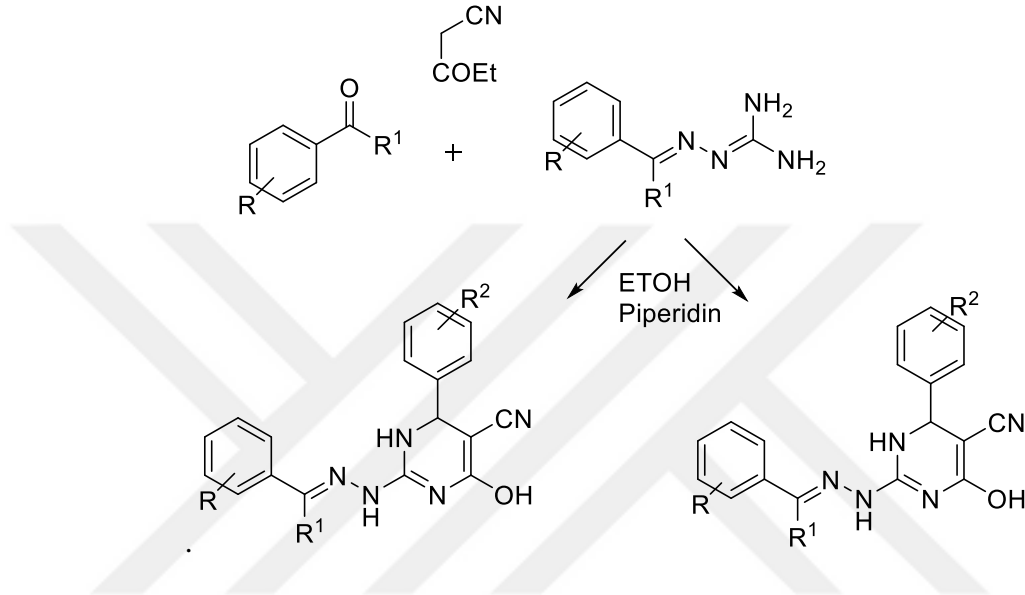


Şekil 1.19. 4-okso-1,3-tiazolidin-5-iliden asetat reaksiyon denklemi

Guanilhidrazon türevleri; antiprotozoal, antimalaryal, antidiyaretik, antibakteriyel antikoagülan, antiviral, antikanser ve antihipertansif maddeler oldukça geniş biyoaktif özellik göstermektedirler. Yapılan araştırmalarda guanilhidrazon türevlerinden yeni kanser ilaçları elde edilebileceği belirtilmiştir. Tıbbi önemi yansıra önemli heterosiklik bileşiklerin sentezi için de kullanılanmaktadır. Hedeflenen üç farklı çalışmada hidrazino-

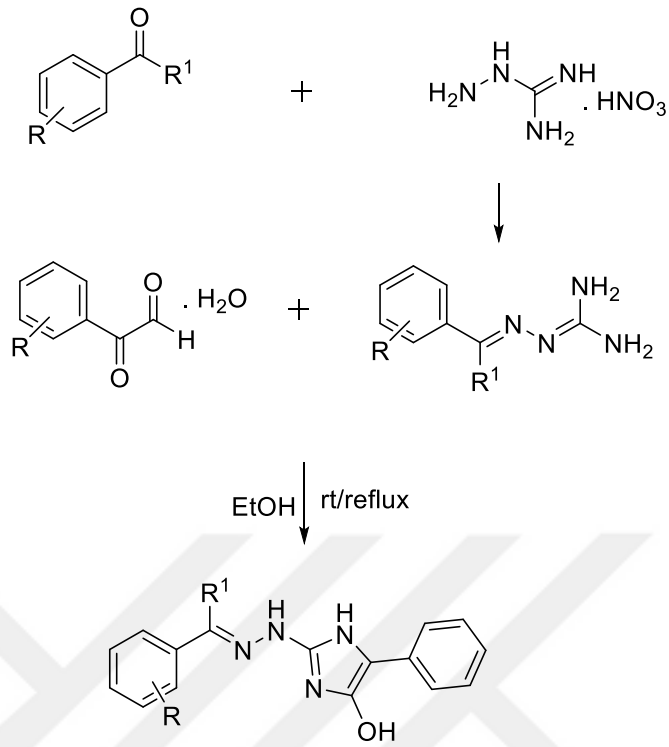
pirimidin ve hidrazino-imidazol hibrit bileşiklerinin eldesi için başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır [47].

Çağlar Yavuz (2019)'un yaptığı çalışma kapsamında meydana gelen reaksiyonda üç bileşenli pirimidin çekirdeği içeren 16 adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Bu çalışmada Biginelli Sentez yöntemi kullanılmıştır.



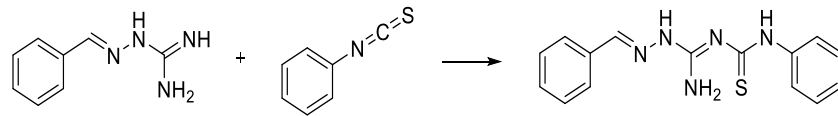
Şekil 1.20. Pirimidin Türevlerinin Biginelli Sentez Yöntemi İle Sentezi.

Bu çalışma sonucunda elde edilen bileşiklerin sitotoksik aktivite incelemeleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarına göre 16 adet bileşiklerin, DLD-1 ve MDA-MB-231 kanserli hücre bölgelerine karşı oldukça etkili olduğu belirlenmiştir.. Çağlar Yavuz (2019)'un ikinci çalışması sonucunda fenil gliksal monohidrat ve guanilhidrazonun reaksiyonuyla imidazol çekirdeği bulunduran 10 farklı yeni bileşik meydana getirilmiştir.



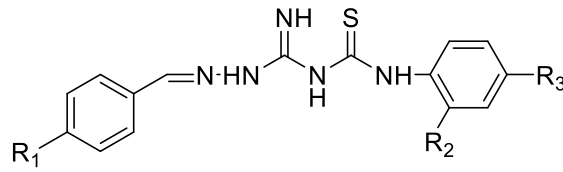
Şekil 1.21. İmidazol türevlerinin sentez şeması.

Bir diğer çalışmada aminoguanidinler farklı izotiyosiyanat bileşikleri reaksiyonuyla N-(aminoamidino) tiyüre çeşitleri sentezlenmiştir. Çalışmada Azin bileşiğinin NH<sub>2</sub> grubu, izotiyosiyanatların sp hibritleşmesine sahip karbon atomuna atak etmesiyle katılma reaksiyonu gerçekleşmiş ve tiyüre türevi bileşik elde edilmiştir. (şekil 1.22.)



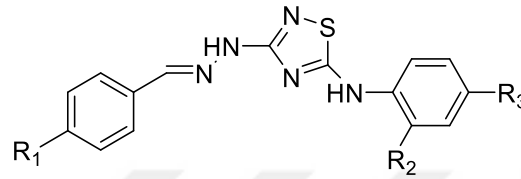
Şekil 1.22. N-(aminoamidino) Tiyüre Oluşum Mekanizması

Tiyüre türevi bileşikleri PİFA katalizörlüğünde meydana gelen reaksiyon sonucunda 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşikler sentezlenip, 18 farklı bileşik olarak literatüre katkı sağlamıştır [48].



1 R1= CH3 R2= H R3=H

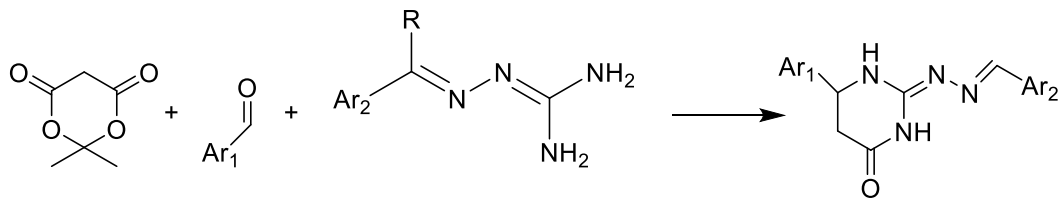
Şekil 1.23. N-(aminoamidino) Tiyöüre Türevlerinin Şeması



1 R1= CH3 R2= H R3=H

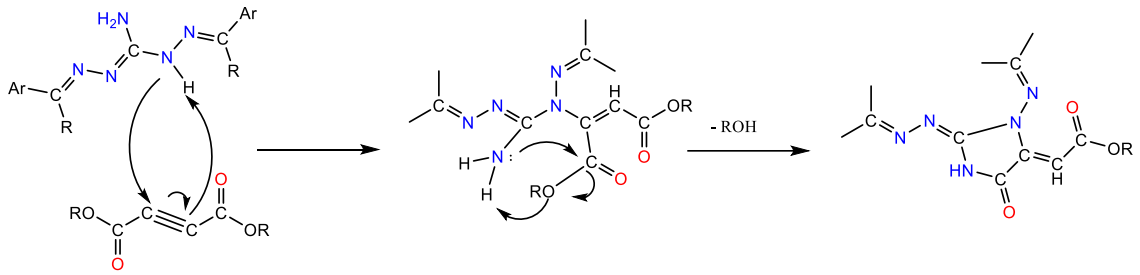
Şekil 1.24. 1,2,4-Tiyadiazol Türevleri

Hilal Janset BURCU (2021)'nin yaptığı çalışmada, aminoguanidin nitrat tuzunun farklı aldehit ve ketonlarla meydana gelen reaksiyonunda ürün olarak karboksiamitler oluşturulmuştur. Meydana gelen karboksiamitlerin meldrum asiti ile reaksiyonlarıyla Hidrazineylidenetrahidropirimidin-4(1h)-On-türevleri elde edilmiştir.(şekil 1.25.)



Şekil 1.25. Hidrazineylidenetrahidropirimidin-4(1h)-On-Türevlerinin Sentez Şeması

Dahi (2020),yaptığı çalışmada, diaminoguanidin türevinde bulunan -NH- grubu olduğu sp hibritleşmesine sahip (C)'lardan birine atak yaparak yaptığı reaksiyonlar sonucunda imidazol halkası meydana gelmiştir (Şekil 1.26).

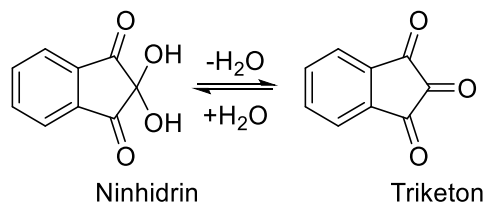


Şekil 1.26. Metil-2-(3-((Aril) amino)-2-((Ariden) hidraziniliden) -5-okso imidazolidin-4-iliden) asetat'ın mekanizması

### 1.3. NİNHİDRİN

#### 1.3.1. Ninhidrin Yapısı Ve Özellikleri

Ninhidrin; monoklinik kristal düzende kristalleşen organik bir bileşik olup, sistematik olarak 2,2-dihidroksi-1,3-indandion şeklinde adlandırılır. Ninhidrin (2,2-dihidroksi-1,3-indandion), aynı zamanda 1,2,3-indantrion monohidrat veya 1,2,3-trikethidrin monohidrat olarak da bilinir [49]. Ninhidrin, kuvvetli antibakteriyel, antiviral aktiviteler vb. özellikler sergileyen reaktif keto fonksiyonel grubuna sahip karbonil bileşikler sınıfında yer alır. Ninhidrin, organik kimya, biyokimya, analitik kimyanın yanı sıra adli bilimlerde de çok önemli özellikleri barındıran analitik bir araçtır [50]. Ninhidrin bileşiği ile triketon bileşiğinin arasında kimyasal bir denge vardır. Ninhidrin bileşiği yüksek sıcaklıklarda ısıtıldığında triketona dönüşürken, triketon bileşiği ise havanın nemiyile ninhidrine dönüşmektedir [51].

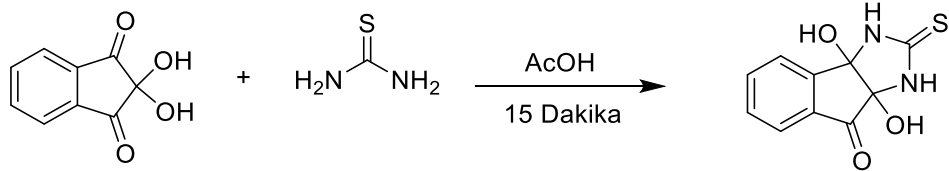


Şekil 1.29. Ninhidrin ve Triketon Yapısı

Ninhidrin bileşiği, aminoasit, amin ve peptilerin analizi ve modifikasyonu için tercih edilen bir kimyasaldır. Ayrıca, ninhidrin sentetik organik kimyada yapısı ve reaktivitesi bakımından biyolojik aktivite gösteren heterosiklik moleküllerin sentezinde de kullanılan kimyasal bir bileşiktir [52].

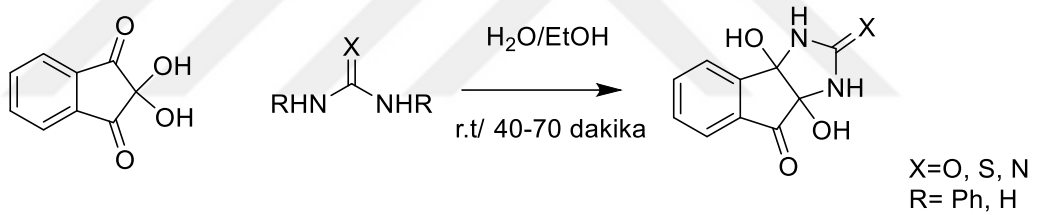
### 1.3.1. Ninhidrin reaksiyonları

Ninhidrin bileşiği ile tiyürenin reaksiyonu sonucunda imidazol türevi %100 verimle meydana gelmiştir [53].



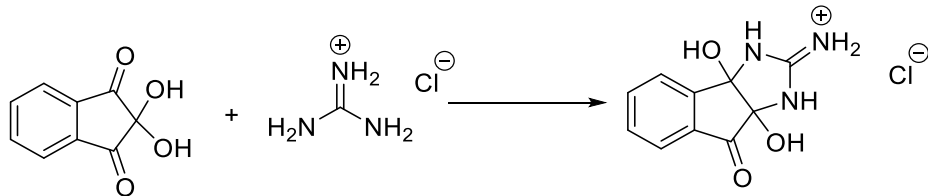
Şekil 1.30. Ninhidrin Bileşiği İle Tiyürenin Reaksiyonu

Ninhidrin ile yapılan bir çalışmada; şekil 1.31.'de verildiği üzere tiyürenin, üre türevlerinin ve guanidinin reaksiyonları yapılmıştır. Reaksiyon sonucunda elde edilen verim % 91-98 arasında olup, sentezlenen ninhidrin-imidazol halkasını bulunduran bileşiklerin yüksek biyolojik aktivite gösterdiği sonuçlanmıştır [54].



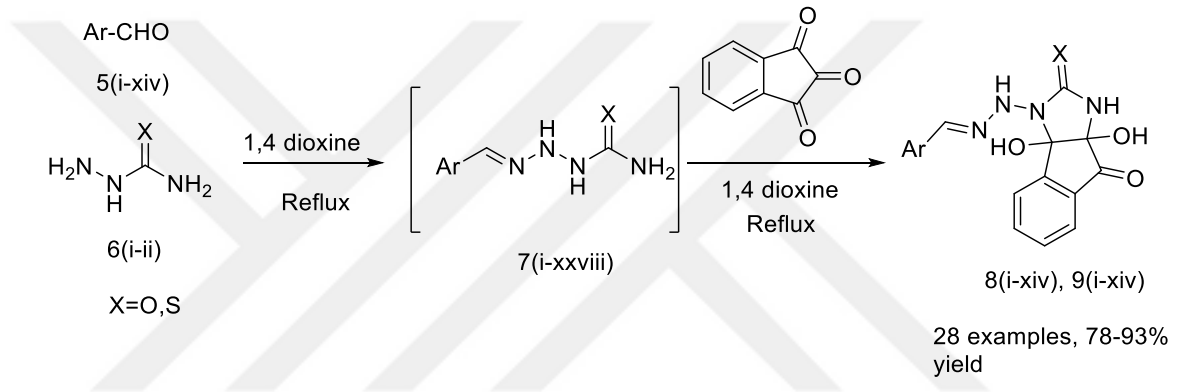
Şekil 1.31. Şekil Ninhidrin Bileşiği İle Tiyürenin / Guanidin Reaksiyonu

Ninhidrin ile aminoguanidin reaksiyonu; bu çalışmada ninhidrin ve guanidin hidroklorid reaksiyonu sonucunda oluşan imidazol halkası HCl tuzu halinde sentezlenmiştir. Sentezlenmiş olan moleküler yapı tek kristali X-Ray kırınımı ile deneysel olarak tespit edilmiştir [55].



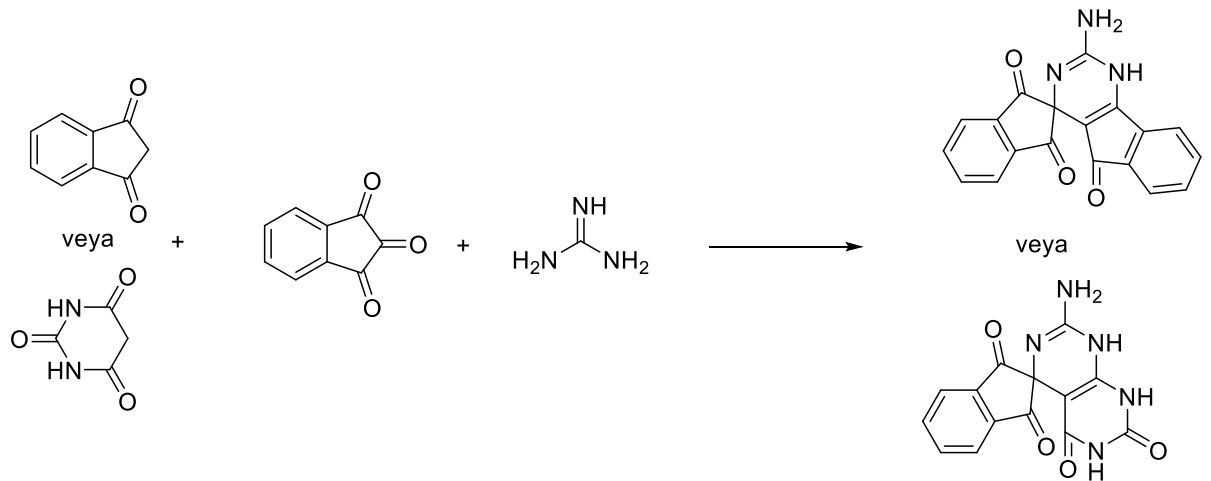
Şekil 1.32. Ninhidrin İle Aminoguanidin Reaksiyonu

Bir diğer çalışmada ise bazı yeni 3-(arilidenamino)-3a,8a-dihidroksi-1,3,3a,8a-tetrahidroindeno[1,2-d]imidazol-2,8-dionlar 8(i-xiv) ve 3-(arilidenamino)-3a,8a-dihidroksi-2-tiokso-1,3,3a,8a-tetrahidroindeno[1,2-d]imidazol-8(2H)-onlar 9(i-xiv) bileşiğin eldesi bildirilmiştir. Bu çalışmada aldehitlerle aminoguanidin hidroklorürün veya tiyosemikarbazidin tepkimesiyle elde edilen maddenin ninhidrinle katalizörsüz reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, antimikrobiyal aktivite için incelemeler yapılmış ve bazılarının, mantar patojenlerine karşı önemli antagonistik potansiyele sahip olduğu ve bu özelliğinin yanı sıra geniş spektrumlu antibakteriyel potansiyel gösterdiği bu çalışmada belirlenmiştir [56].



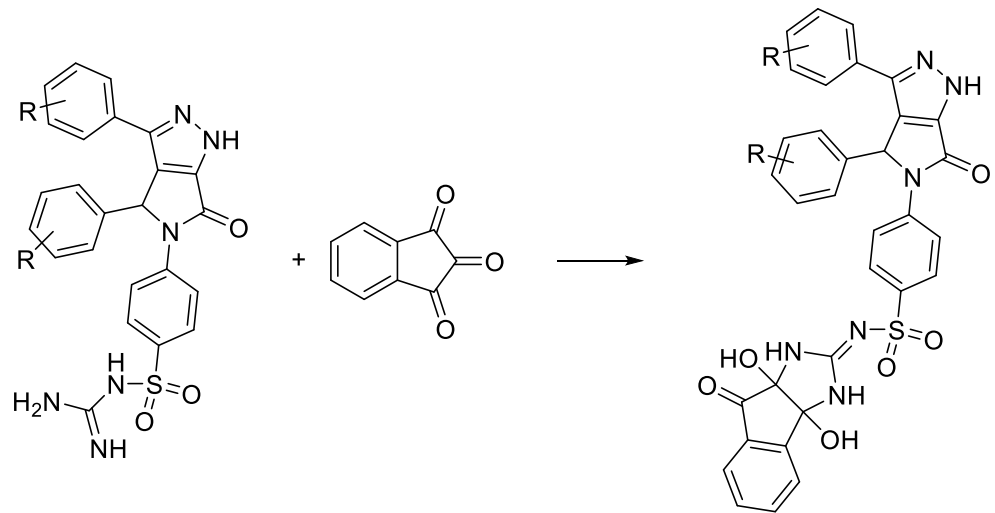
Şekil 1.33. İmidazol Türevi Sentezi

Biyolojik olarak oldukça önemli olan spiro[kinazolin/pirimidin]onlar iskelesinin yeni ve kolay tek kap sentezi, sade bir şekilde isatin, 1,3-dion ve üre veya tiyoüre reaksiyonuyla bu çalışmada sentezlenmiştir. Reaksiyonun içeriği, isatin yerine başka iki reaktif olarak keton (asenaftilen-1,2-dion ve ninhidrin) kullanılarak sonuca ulaşıldı ve bu yöntem genişletilmiş olduğu görüldü. Guanidin ile farklı 1,3-dikarbonil bileşikleri kullanılarak çok bileşenli reaksiyon yöntemiyle birçok yeni spiro siklik türevleri sentezlenmiştir [57]. Ninhidrin bileşiğinden spirohalka eldesi şekil 1.34.'de verilmiştir.



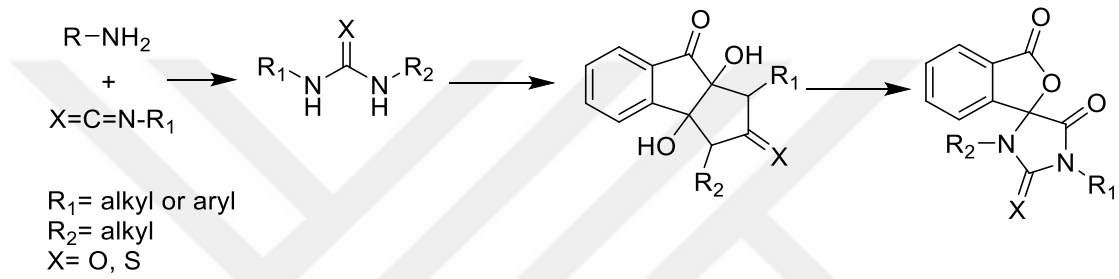
Şekil 1.34. Ninhidrin Bileşiğinden Spirohalka Eldesi

Ninhidrinin bir diğer reaksiyonu ise; 3,4-diaril-5-(4-guanidilsülfonilfenil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6-onların ninhidrin bileşiği ile reaksiyonu yer almaktadır. Bu reaksiyon etanol çözücüsü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucunda 5-[N-(4,10) olduğu görülmüştür. Çalışmada elde edilen dihidroksi-5okso1,3dihydrobenzosiklopentano[1,2-b]-2 imidazoliden)aminosülfonilfenil]-3,4-diaril-4,6 dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6-on yapıları IR ve <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi ile incelenip doğrulanmıştır.



Şekil 1.35. Pirazol Bileşiğinin Ninhidrin Bileşiği İle Reaksiyonu

Başka bir çalışmada; üre bileşikleri ile karşılık gelen alkilaminin uygun şekilde sübstitüe reaksiyonu fenilzosiyanat veya fenilzotiosiyanat bileşiği ile reaksiyona girdirilerek hazırlanılmıştır. İnindeno-[1,2-d]-imidazol ara maddeleri, disübstitüe ürelerin benzen içerisinde ninhidrin bileşiği ile 1 saat geri akıtılmasıyla kolayca hazırlanmıştır. Elde edilen bileşikler daha sonra sodyum periyodat ile spirohidantoinler 3d-p'ye yüksek verimde oksitlendirilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen yapılar kızılötesi, NMR, kütle spektrumları ve X-ışını kristalografisinde incelenmiştir [58].



Şekil 1.36. Alkilaminin Sübstitüe Reaksiyonu

## 2.BÖLÜM

### YÖNTEM VE MATERYAL

#### 2.1.Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylelerimizde kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıkta olmaktadır. Ticari olarak satın alınan reaktif ve çözücülerin tümü için ileri bir saflaştırma yöntemi kullanılmamıştır. Kullanılan başlıca kimyasal maddeler Merck, Alfa Aesar, Fluka, Sigma-Aldrich gibi firmaların ürünleridir. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işleminde kullanılan kimyasal maddeler şunlardır; Ninhidrin, 4-metoksibenzaldehit, 2-metilbenzaldehit, 4-metilbenzaldehit, benzaldehit, 2-metoksibenzaldehit, 2-nitrobenzaldehit, 3-nitrobenzaldehit, 2-nitrobenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit, 4-florobenzaldehit, 3-florobenzaldehit, 4-bromobenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 2-floro-2-klorobenzaldehit, 2,4-dimetoksibenzaldehit, 3,4-dimetoksibenzaldehit, 3,4-diklorobenzaldehit, 2-klorobenzaldehit, 2-hidroksibenzaldehit, 4-hidroksibenzaldehit, 4-etoksibenzaldehit, 4-(dimetilamino)benzaldehit, asetofenon, 4-kloroasetofenon, 4-etoksiasetofenon, furan-2-karbaldehit, tiyofen-2-karbaldehit, indolin-2,3-dion, 2-(triflorometil)benzaldehit su, etil alkol, metil alkol, sodyum hidroksit, diklormetan, kloroform, asetonitril, etilasetat, DMSO, silika jel.

#### 2.2. Deneyde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Bu araştırmada sonucunda elde edilen bileşiklerin tamamının IR spektrumları, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları (ERÜ TAUM) Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde analizleri incelenmiştir. Kütle analizleri Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'da yapıldı. X-ray analizleri Gebze Teknik Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde tespit edildi. Deneysel çalışmalarımızda aşağıdaki cihazlar kullanılmıştır.

- Bruker-400 MHz Ultra Shield NMR Spektrofotometresi
- Shimadzu 8400 FT-IR Spektrofotometresi
- Elecrothermal Marka 9200 Model Erime noktası Cihazı
- Nüve Marka FN-500 Model Etüv(0-300 °C)
- HR-MS, (Agilent 6530 Accurate-Mass-Q-TOF)
- Vakum Pompası
- Isıtıcıli Magnetik Karıştırıcı
- Heidolph Marka Laborota 4001 HB digital Rotary Evaporator
- Camag Marka İnce Tabaka Kromatogram Cihazı (254/366 nm)
- DC Alufolien Kieselgel 60 / 254 Merck İTK levhaları
- Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS)
- Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (Q-TOF)
- Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

### 2.3.Deneyde Kullanılan Metotlar

Bu çalışmada uygun reaksiyon koşulları, reaksiyonların akışını belirleyen parametreler olan sıcaklık, reaksiyon süresi, derişimi,katalizörü, çözücünün özelliği, reaktiflerin aktifliği, yapısı gibi özellikler göz önüne alınarak deneyler yapılarak reaksiyon için uygun şartlar belirlenmiştir.

Reaksiyonların tamamlanması ve sentezlenen maddelerin saflıklıkları ince tabaka kromatografisi (İTK) yardımıyla kontrol edilmiştir. Sentezlenen maddelerin saflaştırılması uygun çözücülerde yıkama ve kristallendirme işlemleri yapılarak erime noktalarına bakıldıktan sonra.  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, MS ve X-ışını spektroskopilerinden yararlanılarak yapılar aydınlatılmıştır.

NMR analizleri (ERÜ TAUM) Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkez'inde yapılmıştır.  $\text{DMSO}_{d6}$  ve  $\text{CDCl}_3$  gibi çözücülerle hazırlanmış maddelerin NMR spektrumlarının yorumları, bazı yardımcı kitaplardan, literatür bilgilerinden, Mestr Nova ve farklı bilgisayar programlarından yararlanarak yapılmıştır. Çizimler için ise Chem Draw programından yararlanılmıştır.

## 3. BÖLÜM

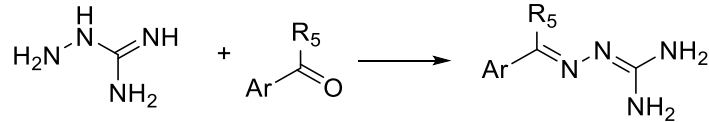
### BULGULAR

#### 3.1.Deneysel Çalışmalara Giriş

Tez çalışmamızda sentezlediğimiz bileşiklerinin sentezi iki aşamada gerçekleşmektedir.

##### 3.1.1.Aminoguanidinin Türevlerinin Sentezi İçin Genel Çalışmalar

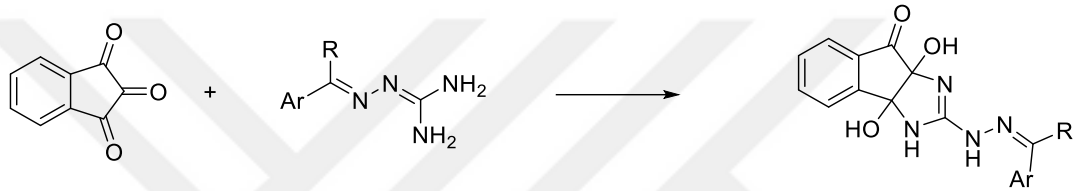
Birinci aşamada, Guanilhidrazonların (AMG) sentezidir; ilgili aldehit/keton bileşiğinden (1 eşdeğer gram) ve aminoguanidin hidroklorür tuzundan (1.1 eşdeğer gram) reaksiyon balonuna alınarak saf su/(etanol veya metenol) içerisinde yaklaşık 6-24 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon ilerleyişi genellikle ince tabaka kromatografisi yardımıyla kontrol edilerek takip edilir ve reaksiyon tamamlandıktan sonra ortamı nötürleştirmek için reaksiyon balonuna (1 eq) NaOH veya KOH gibi baz çözeltisi ekleyerek ortamı nötralleştirilir. Turnusol kağıdı ile ortamın pH sı takip edilir. Reaksiyon balonu içinde gerçekleşen reaksiyon oda koşullarda manyetik karıştırıcı yardımıyla yaklaşık 1 saat boyunca tekrar karışmaya bırakılır ve sonrasında elde edilen ham ürün süzülür. Elde edilen ürün uygun çözücülerle kristallendirilerek saflaştırılır. Reaksiyon denklemi aşağıda verilmiştir.



##### 3.1.2. Dihidroksi-Tetrahidroindeno-İmidazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem

İkinci aşamada ise **Dihidroksi-tetrahidroindeno-imidazol türevlerinin sentezidir**; 1. adımda sentezlemiş olduğumuz guanilhidrazon türevlerini ninhidrin türevleriyle eşdeğer

mol oranında etilalkol çözücüsüyle reaksiyon balonuna alarak manyetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında yaklaşık 1 ila 24 saat arasında karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Sentezlenen **3a,8a-dihydroxy-8-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]imidazol-2-yl) hidrazonoyl** türevli maddeler uygun çözücülerle kristallendirerek saflaştırılır. Maddelerin yapısı <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve mass spektroskopisi gibi yöntemlerle aydınlatılır. Reaksiyonlar sonucu literatürde yer almayan yeni bileşikler sentezlenmiştir. Böylece 2-hidrazon gruplarına farklı bir aromatik veya alifatik gibi yukarıda bahsedilen grupları (R5, R6) bağlayarak sınırsız sayılarda yeni bileşikler sentezlemek mümkündür. Tez çalışmamızda 30 farklı türev sentezlenmiştir.

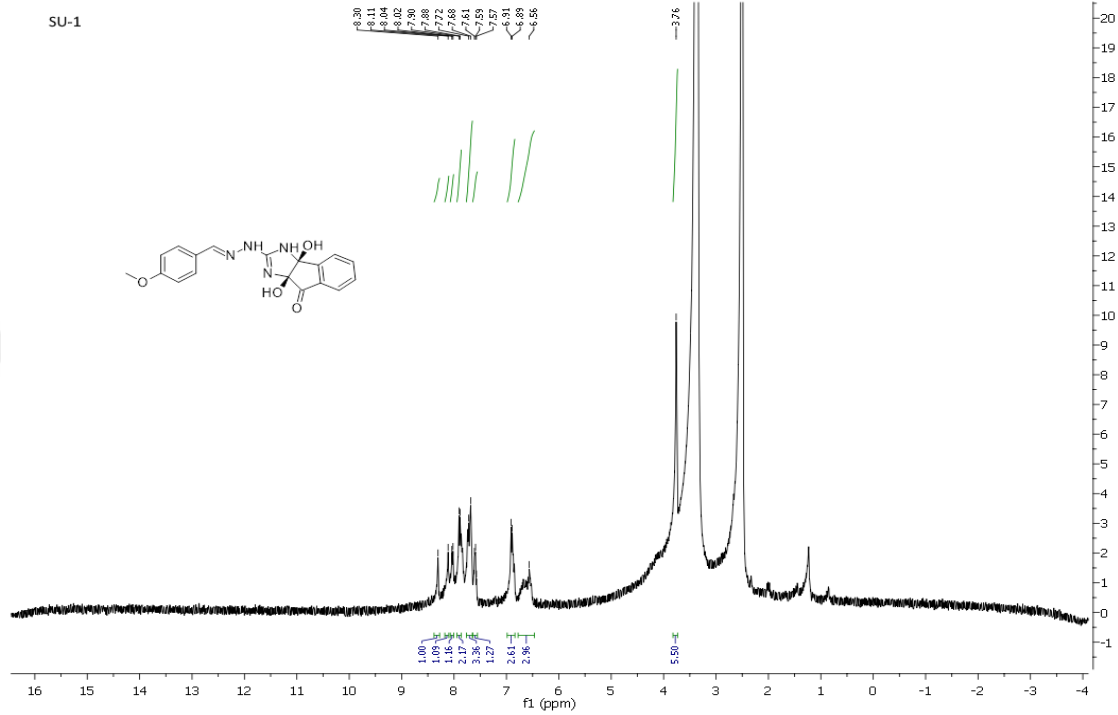
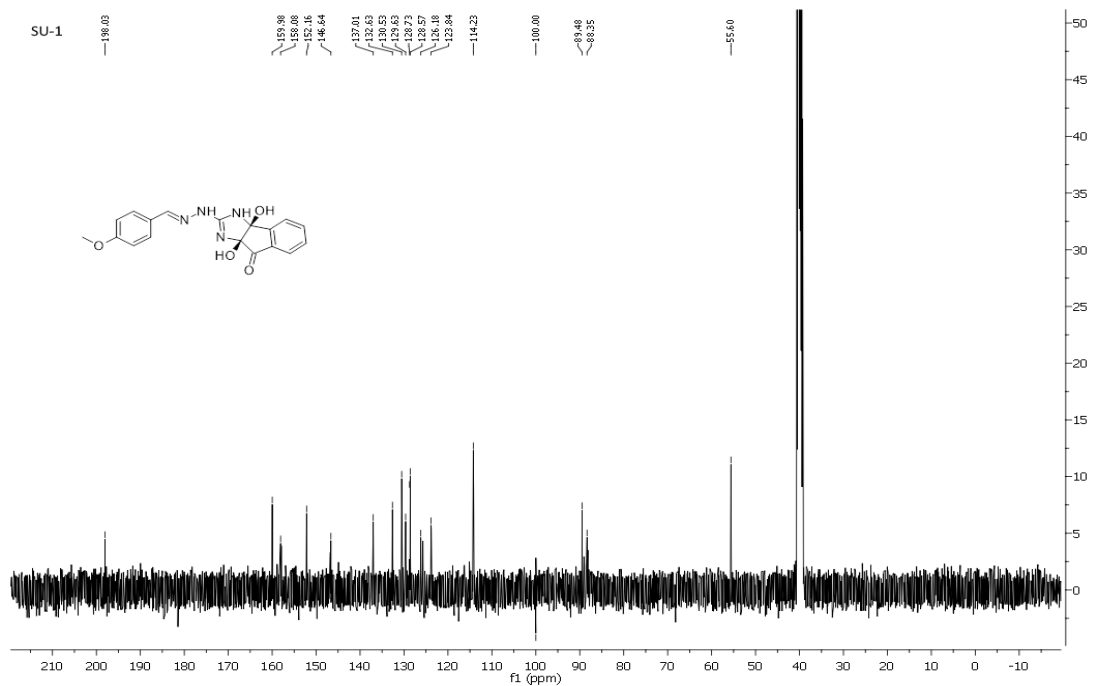


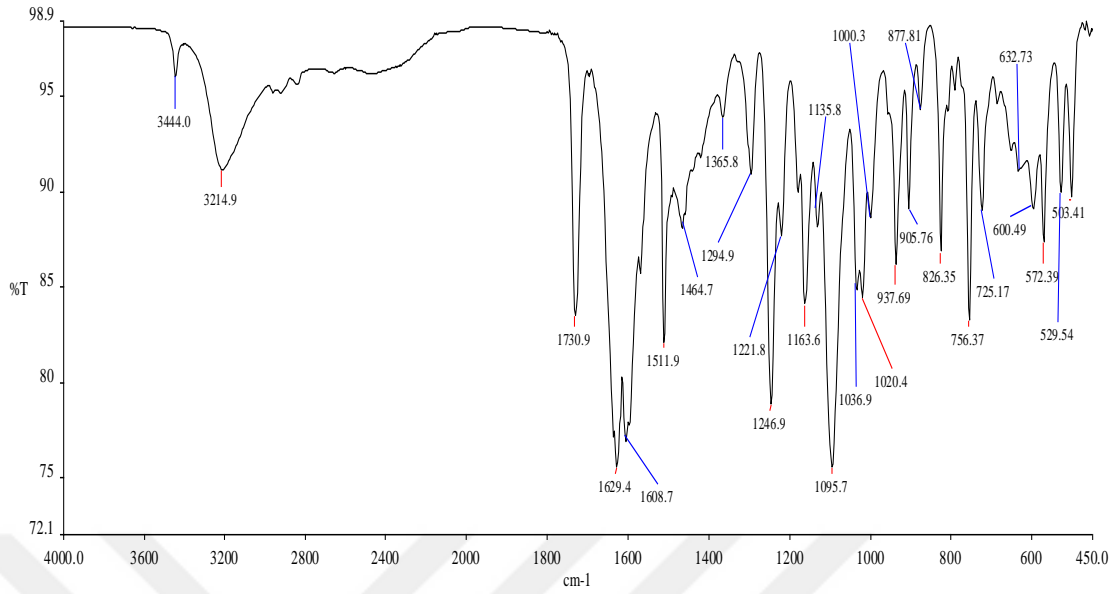
R grupları; hidrojen ve alkil gruplarına aittir.

**Deneysel çalışmalarımızın (SU1-30) analiz sonuçları aşağıda verilmiştir.**

## SU-1

## (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-4-metoksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on

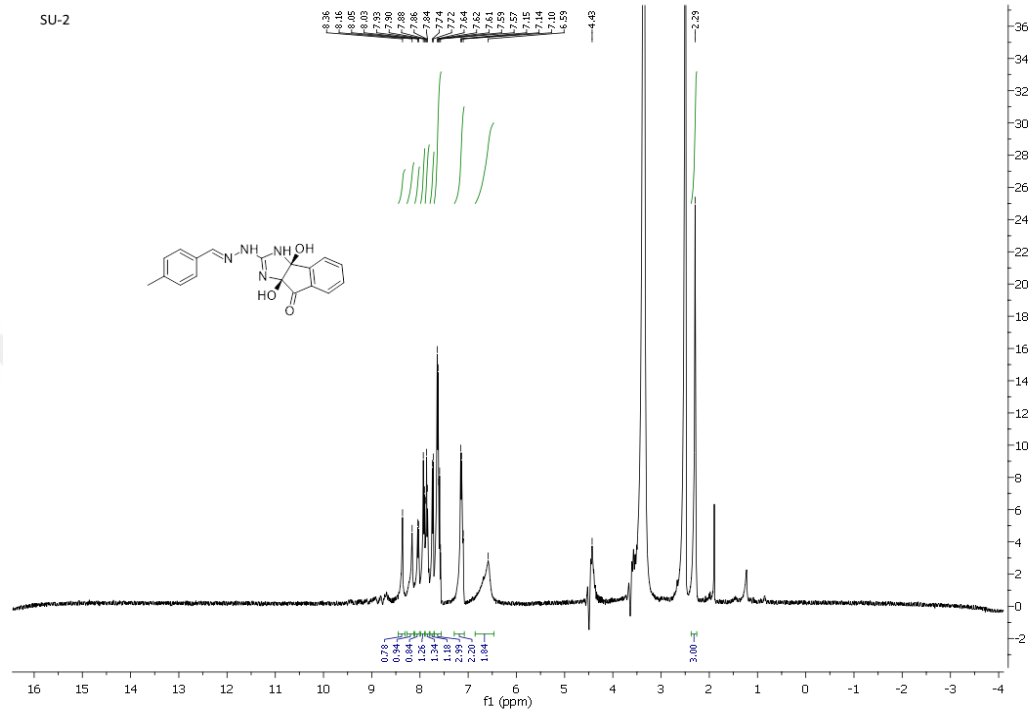
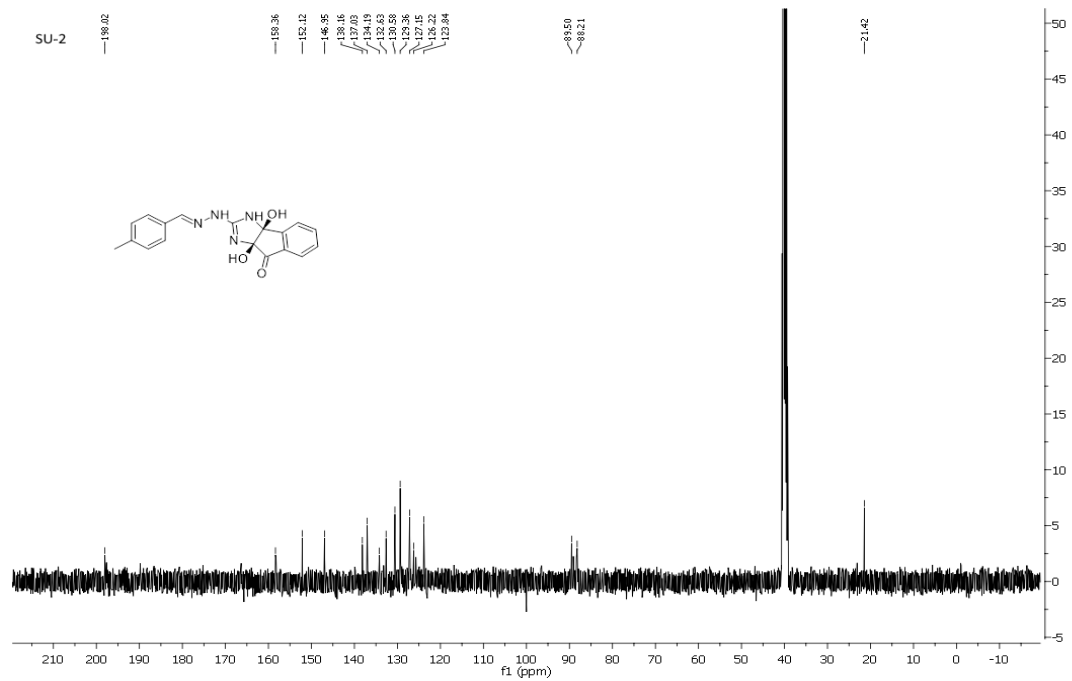
Şekil 3.1. SU-1 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR SpektrumuŞekil 3.2. SU-1 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

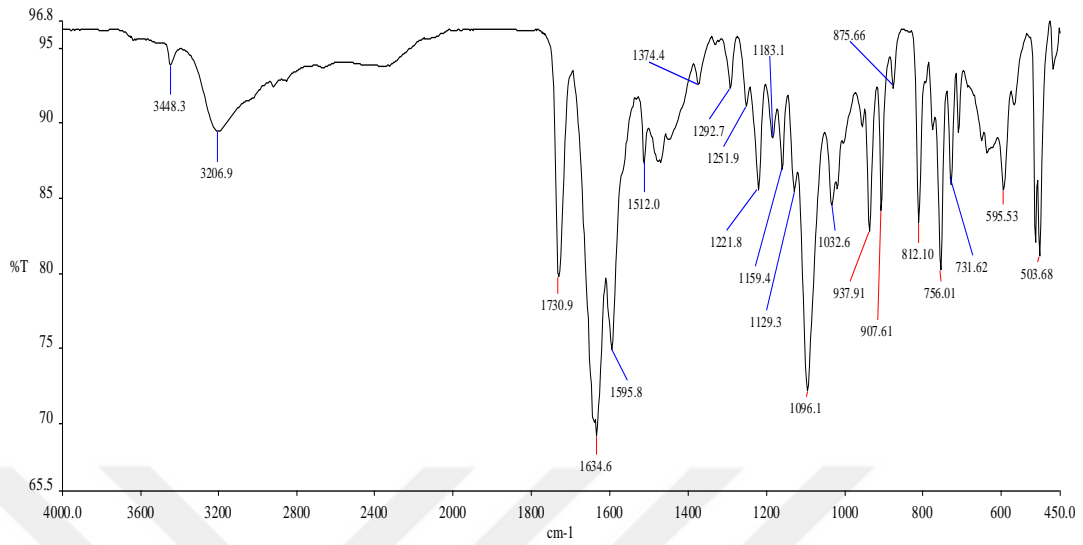


Şekil 3.3. SU-1 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.34 (s, 1H, N=CH), 8.13 (s, 1H, NH), 8.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.97 – 7.81 (m, 2H, Ar-H), 7.71 (dd,  $J = 19.3, 8.0$  Hz, 3H, Ar-H, NH), 7.59 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.88 (dd,  $J = 15.6, 8.6$  Hz, 2H, Ar-H), 6.63 (br s, 2H, OH), 3.76 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  198.03 C=O, 159.98, 158.08, 152.16, 146.64, 137.0, 132.63, 130.53, 129.63, 128.65, 126.18, 123.84, 114.23, 89.48, 88.35, 55.60. FTIR (ATR): 3444.0 N-H, 3214.9 O-H, 1730.9 C=O, 1629.4, 1608.7, 1511.9, 1464.7, 1246.9, 1163.6, 1095.7, 1020.4, 937.6. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 353,125.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 353.117.

## SU-2

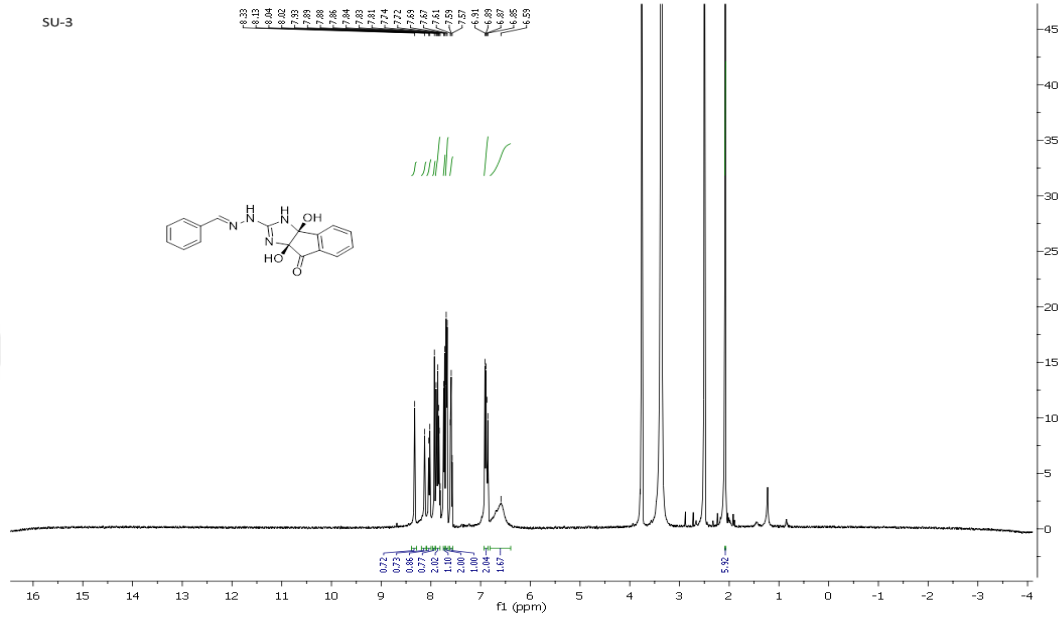
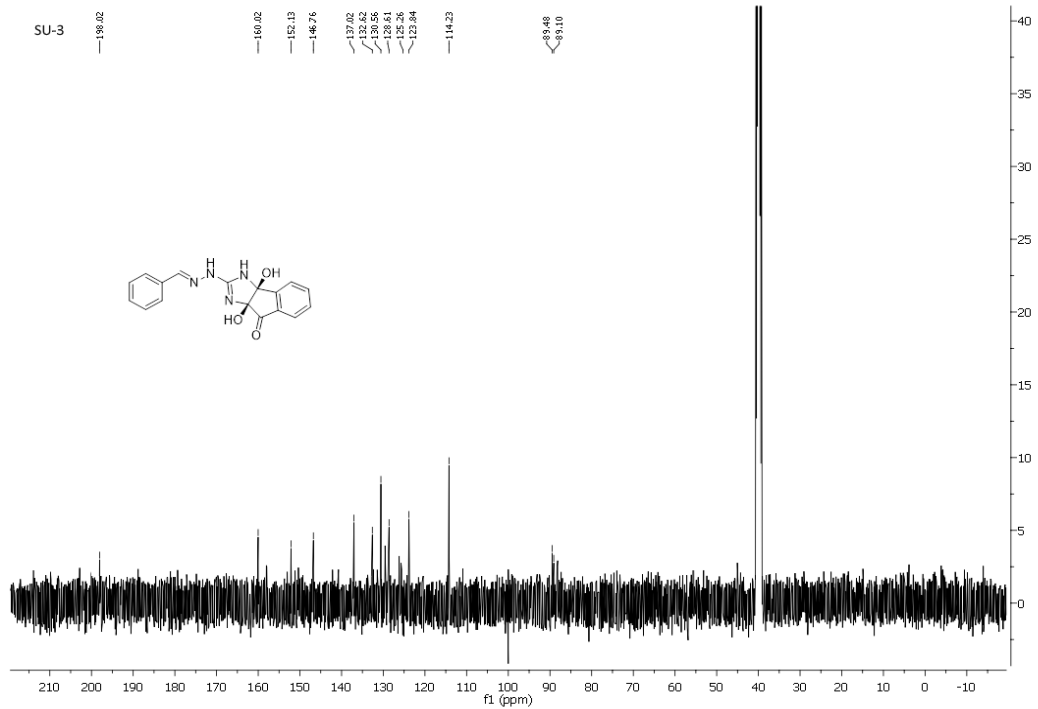
**(3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-4-metilbenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on**Şekil 3.4. SU-2 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  SpektrumuŞekil 3.5. SU-2 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

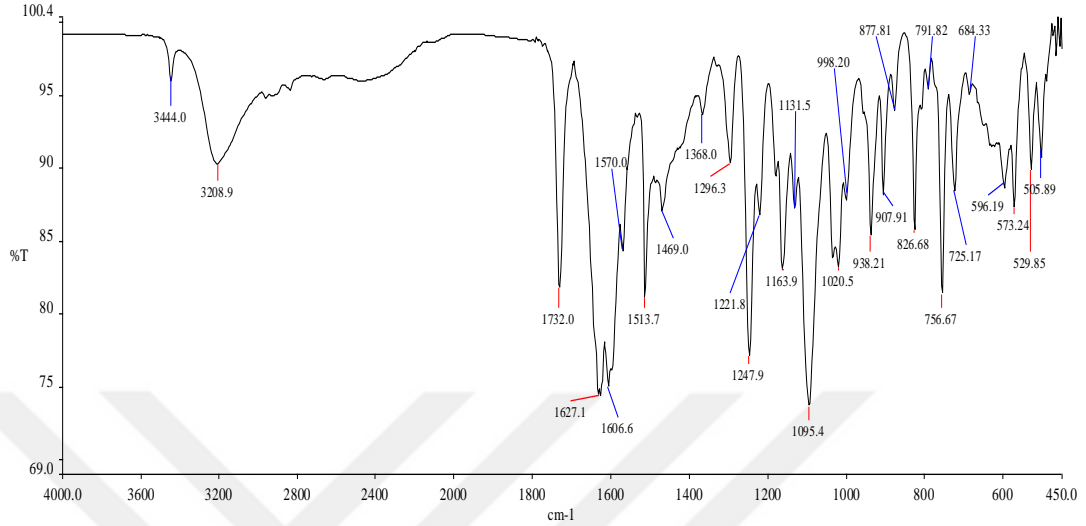


Şekil 3.6. SU-2 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.36 (s, 1H, N=CH), 8.16 (s, 1H, NH), 8.04 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.90 – 7.81 (m, 1H, Ar-H), 7.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.69 – 7.56 (m, 3H, Ar-H, NH), 7.22 – 7.03 (m, 2H, Ar-H), 6.59 (s, 2H, OH), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  198.02 C=O, 158.36, 152.12, 146.95, 138.16, 137.03, 134.19, 132.63, 130.58, 129.36, 127.15, 126.22, 123.84, 89.50, 88.21, 21.42. FTIR (ATR): 3448.3 N-H, 3206.9 O-H, 1730.9 C=O, 1634.6, 1595.8, 1512.0, 1221.8, 1159.4, 1129.3, 1096.1, 937.9. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 337,130. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 337,122.

## SU-3

**(3aS,8aS)-2-(2-((E)-benziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on**Şekil 3.7. SU-3 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR SpektrumuŞekil 3.8. SU-3 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

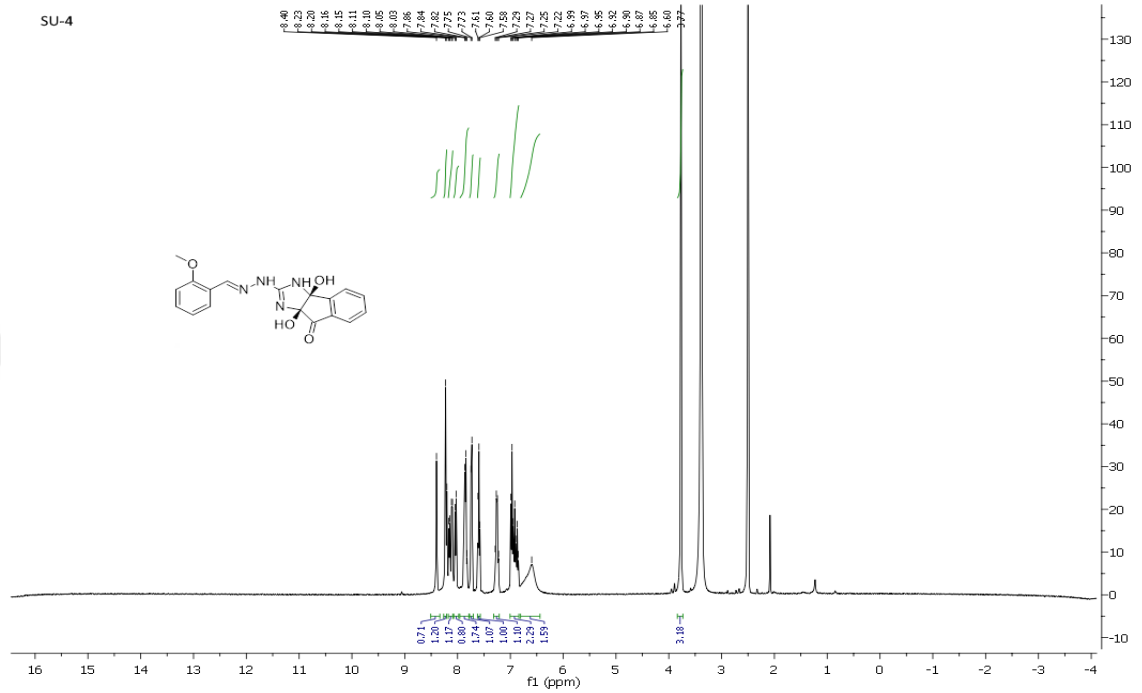
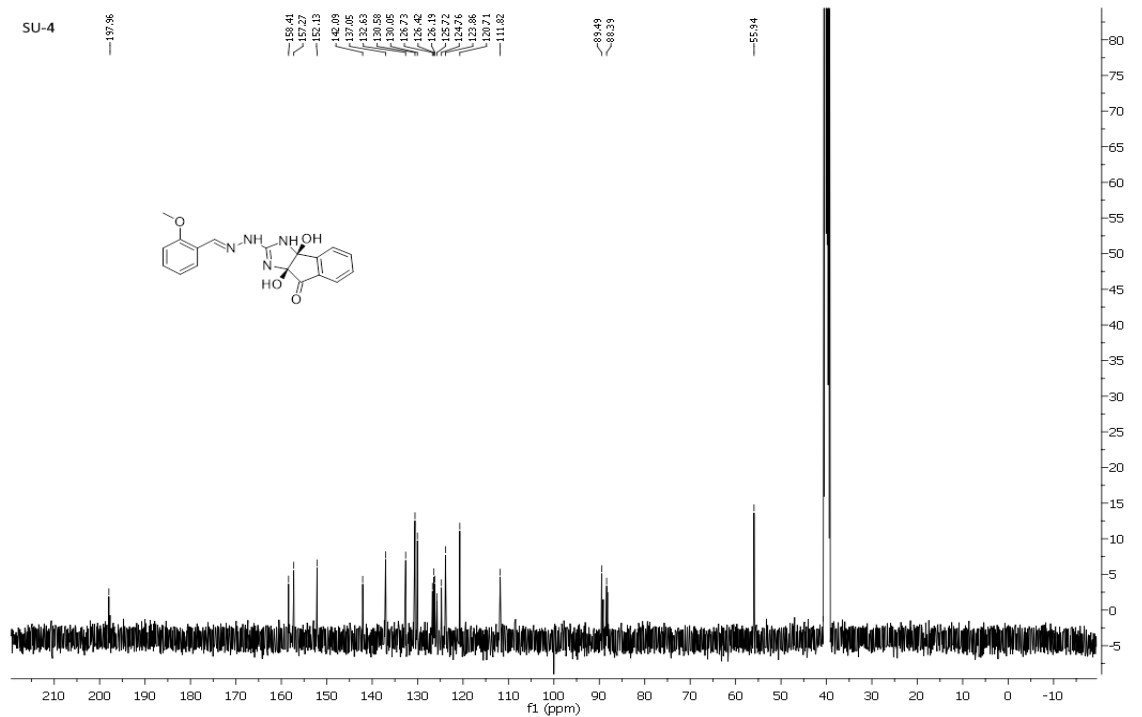


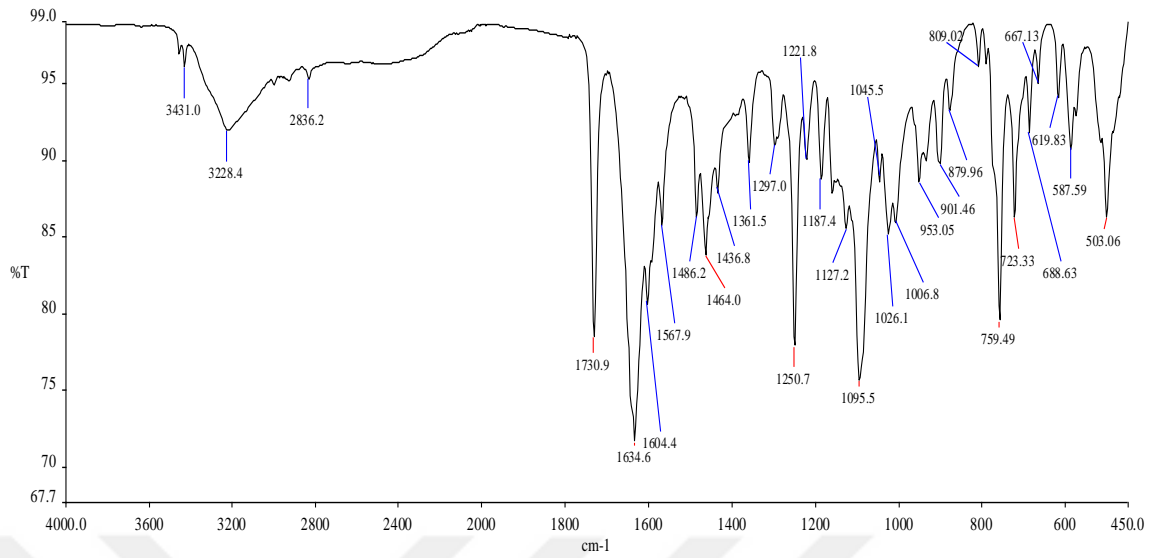
Şekil 3.9. SU-3 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.33 (s, 1H, N=CH), 8.13 (s, 1H, NH), 8.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.93 (s, 1H, NH), 7.91 – 7.79 (m, 2H, Ar-H), 7.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, Ar-H), 7.59 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.88 (dd,  $J = 15.4$ , 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.59 (br s, 2H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  198.02 C=O, 160.02, 152.13, 146.76, 137.02, 132.62, 130.56, 128.61, 125.26, 123.84, 114.23, 89.48, 89.10. FTIR (ATR): 3444.0 N-H, 3208.9 O-H, 1732.0 C=O, 1627.1, 1606.6, 1513.7, 1469.0, 1296.3, 1247.9, 1221.8, 1163.9, 1095.4, 1020.5, 938.2. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 323,118.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 323,107.

SU-4

(3a*S*,8a*S*)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((*E*)-2-metoksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-*d*]imidazol-8(3H)-on

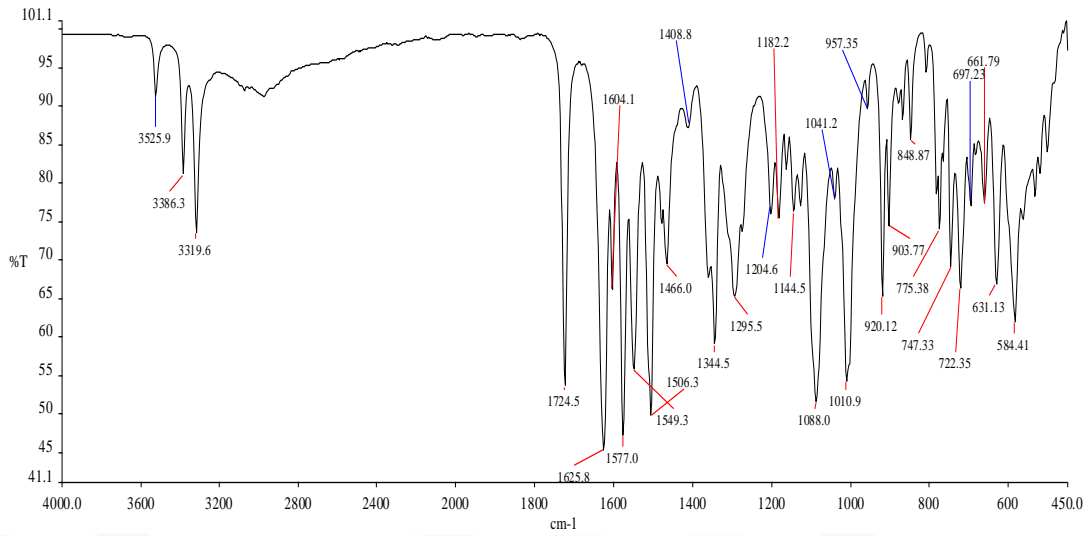
Şekil 3.10. SUB-4 Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR SpektrumuŞekil 3.11. SU-4 Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



Şekil 3.12. SU-4 Bileşiminin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.40 (s, 1H, N=CH), 8.23 (s, 1H, NH), 8.13 (dd,  $J = 19.7, 7.7$  Hz, 2H, Ar-H), 8.04 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 2H, Ar-H), 7.84 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H, 2H, Ar-H, NH), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 2H, Ar-H), 7.59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, 2H, Ar-H), 7.26 (dd,  $J = 16.6, 8.5$  Hz, 1H, 2H, Ar-H), 7.06 – 6.81 (m, 2H, 2H, Ar-H), 6.60 (br s, 2H, OH), 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.96 C=O, 158.41, 157.27, 152.13, 142.09, 137.05, 132.63, 130.58, 130.05, 126.73, 126.42, 126.19, 125.72, 124.76, 123.86, 120.71, 111.82, 89.49, 88.39, 55.94. FTIR (ATR): 3431.0 N-H, 3228.4 O-H, 1730.9 C=O, 1634.6, 1604.4, 1567.9, 1464.0, 1250.7, 1095.5, 1026.1, 1006.8, 953.0. HRMS (ED):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 353,125. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 353,117.

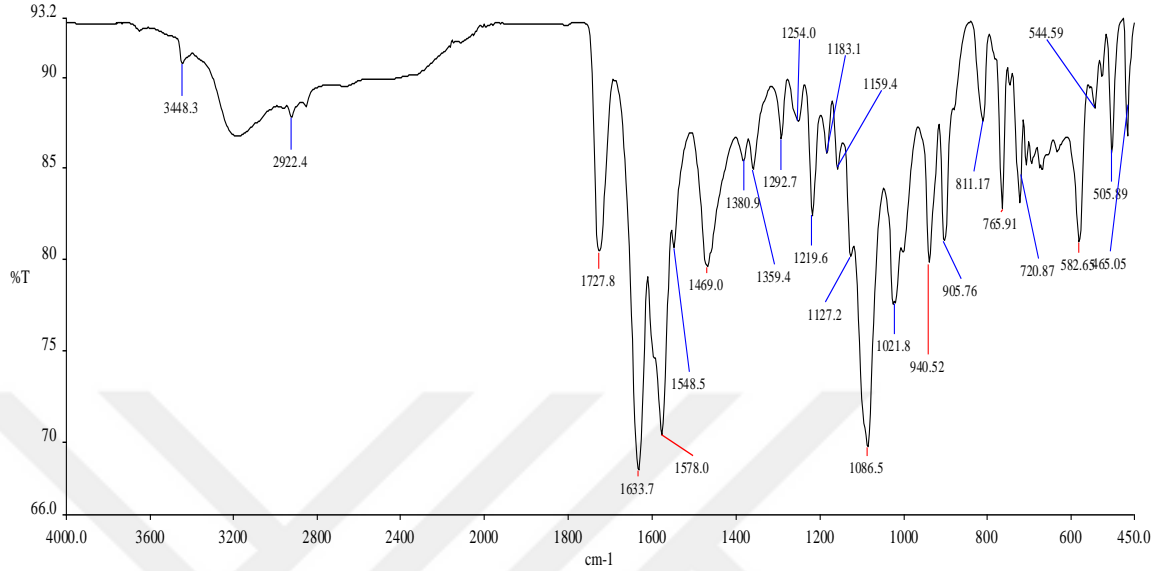




Şekil 3.15. SU-5 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.69 (s, 1H, N=CH), 8.56 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, NH), 8.46 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, NH), 8.22 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.01 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.88 (ddd,  $J$  = 16.9, 15.5, 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.75 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (dt,  $J$  = 24.0, 7.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.55 – 7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.00 – 6.53 (m, 2H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.82 C=O,  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.82 C=O, 159.33, 151.60, 148.01, 141.93, 137.65, 133.46, 132.30, 131.05, 130.23, 130.03, 129.59, 128.52, 125.86, 125.54, 124.64, 124.15, 89.47, 89.05, 88.29, 88.04. FTIR (ATR): 3525.9 N-H, 3386.3 N-H, 3319.6 O-H, 1724.5 C=O, 1625.8, 1577.0, 1506.3, 1549.3, 1344.5, 1295.5, 1144.5, 1088.0, 1010.9, 920.1. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 368,099.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 368,092.

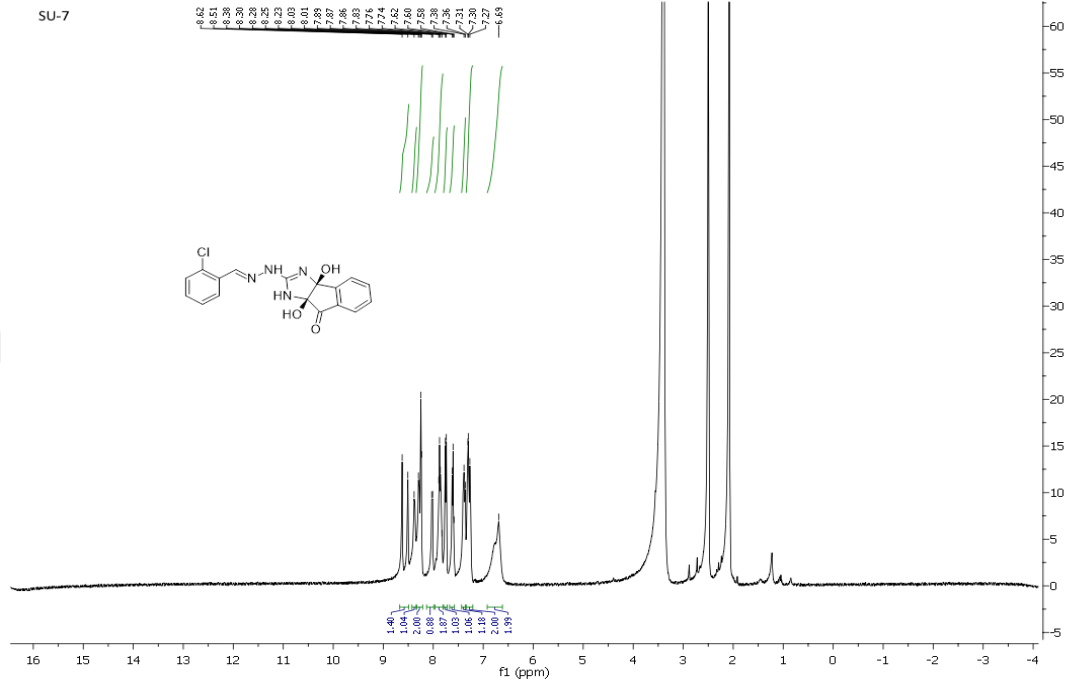
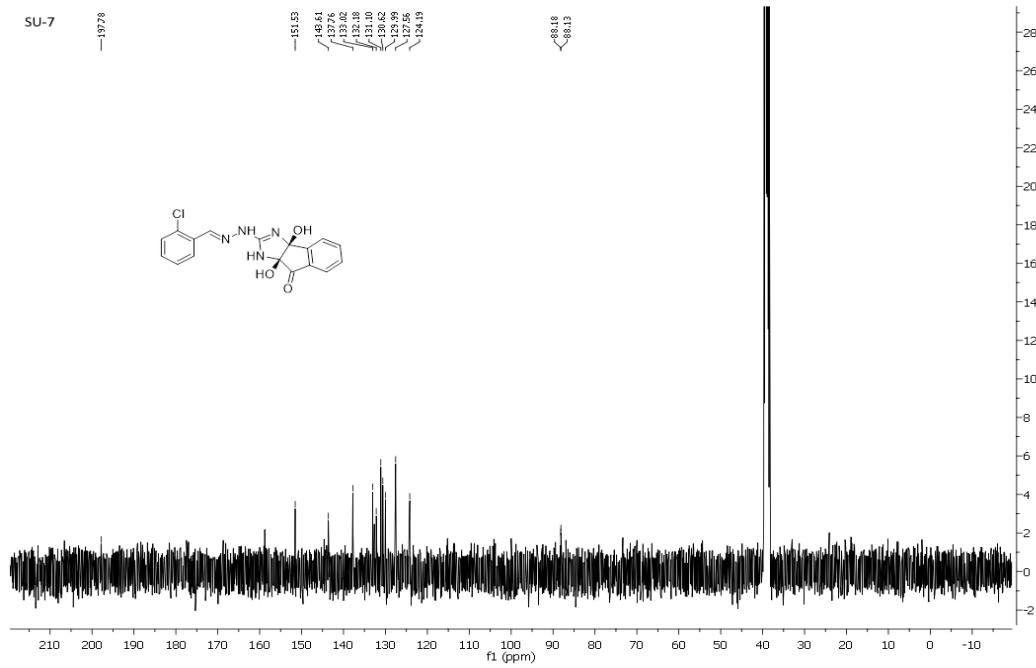


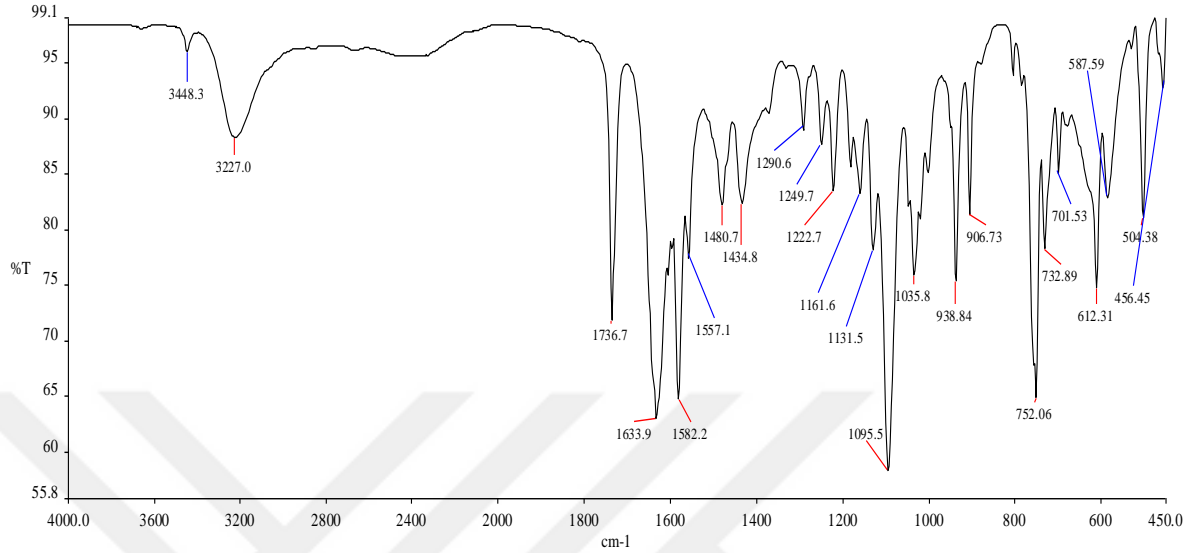


Şekil 3.18. SU-6 Bileşiminin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.64 (d,  $J = 19.7$  Hz, 1H, N=CH), 8.33 (s, 1H, NH), 8.16 (d,  $J = 35.3$  Hz, 1H, Ar-H), 8.01 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.95 – 7.81 (m, 2H, Ar-H, NH), 7.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.70 – 7.47 (m, 3H, Ar-H), 6.87 – 6.54 (m, 2H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.86 C=O, 159.17, 151.98, 144.06, 137.86, 137.19, 132.63, 131.84, 130.68, 128.09, 127.86, 125.70, 123.91, 89.56, 88.54, 88.13. FTIR (ATR): 3448.3 N-H, 2922.4 =C-H, 1727.8 C=O, 1633.7, 1578.0, 1548.5, 1469.0, 1359.4, 1219.6, 1127.2, 1086.5, 1021.8, 940.7. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 391,036.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 391,001.

## SU-7

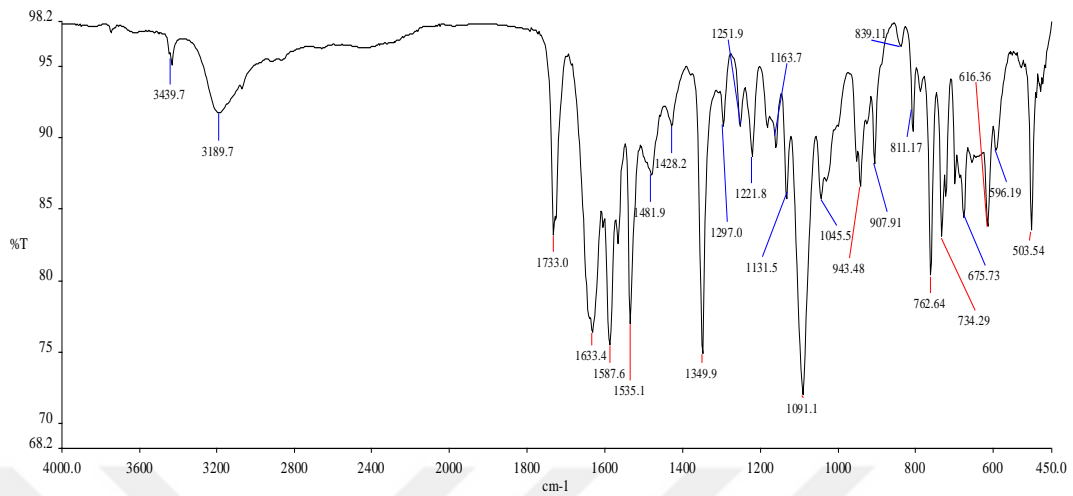
**(3aS,8aS)-2-(2-((E)-2-klorobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(1H)-on**Şekil 3.19. SU-7 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR SpektrumuŞekil 3.20. SU-7 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



Şekil 3.21. SU-7 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.62 (s, 1H, N=CH), 8.38 (s, 1H, NH), 8.26 (dd,  $J = 18.7, 6.5$  Hz, 2H, Ar-H), 8.02 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.86 (dd,  $J = 16.0, 9.5$  Hz, 1H, Ar-H), 7.75 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.37 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.34 – 7.10 (m, 2H, Ar-H, NH), 6.69 (s, 2H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.78 C=O, 151.53, 143.61, 137.76, 133.02, 132.18, 131.10, 130.62, 129.99, 127.56, 124.19, 88.18, 88.13. FTIR (ATR): 3448.3 N-H, 3227.0 O-H, 1736.7 C=O, 1633.9, 1582.2, 1557.1, 1434.8, 1222.7, 1161.6, 1131.5, 1095.5, 1035.8, 938.8. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 357,075.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 357,068.



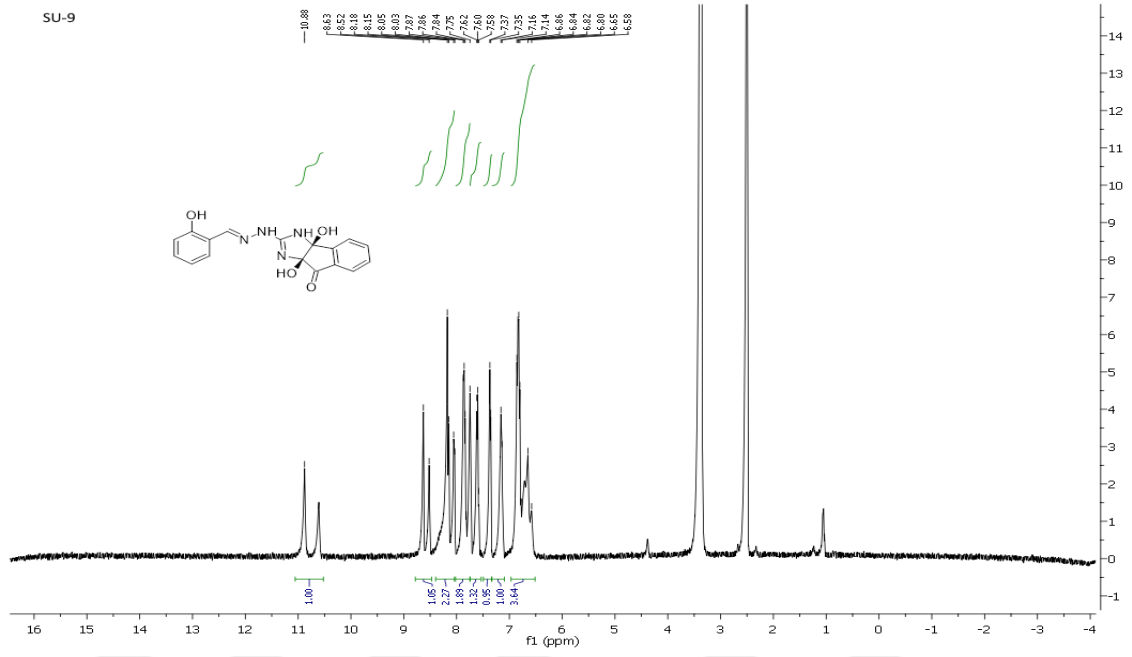
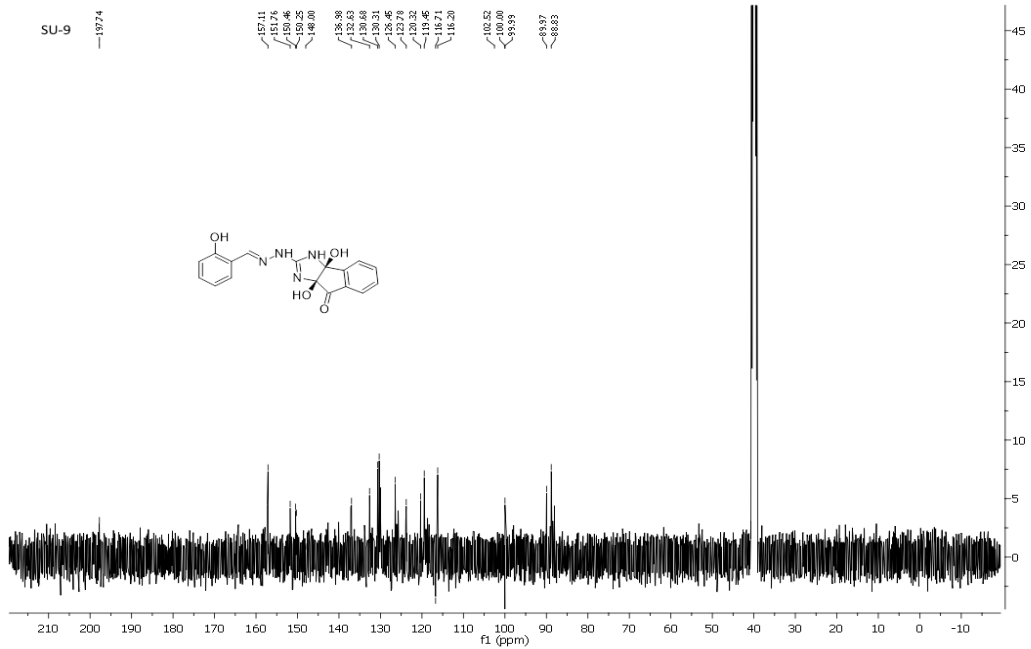


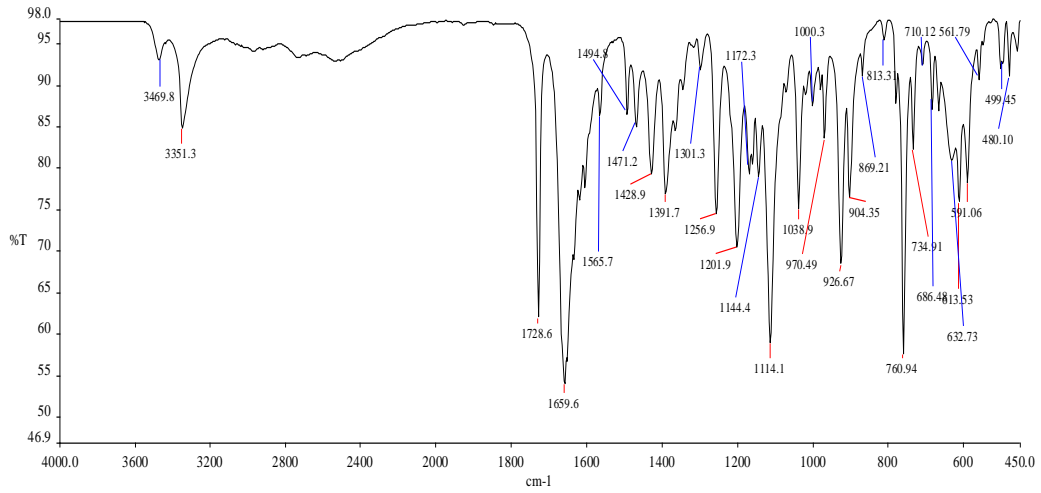
Şekil 3.24. SU-8 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.71 (d,  $J = 29.4$  Hz, 1H, N=CH), 8.58 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, Ar-H), 8.43 (s, 1H, NH), 8.31 – 8.15 (m, 1H, Ar-H), 8.06 (dd,  $J = 21.1, 12.9$  Hz, 2H, Ar-H, NH), 7.86 (dt,  $J = 14.9, 7.3$  Hz, 2H, Ar-H), 7.75 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (dt,  $J = 20.7, 7.7$  Hz, 2H, Ar-H), 6.73 (s, 2H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.63 C=O, 159.26, 151.99, 148.77, 144.61, 138.96, 137.16, 133.21, 132.65, 130.69, 130.09, 126.18, 125.73, 123.92, 122.83, 120.96, 89.63, 88.16. FTIR (ATR): 3439.7 N-H, 3189.7 O-H, 1733.0 C=O, 1633.4, 1587.6, 1535.1, 1349.9, 1297.0, 1221.8, 1091.1, 1045.5, 943.4. HRMS (ED):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 368,099.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 368,092.

## SU-9

## (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-2-hidroksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on

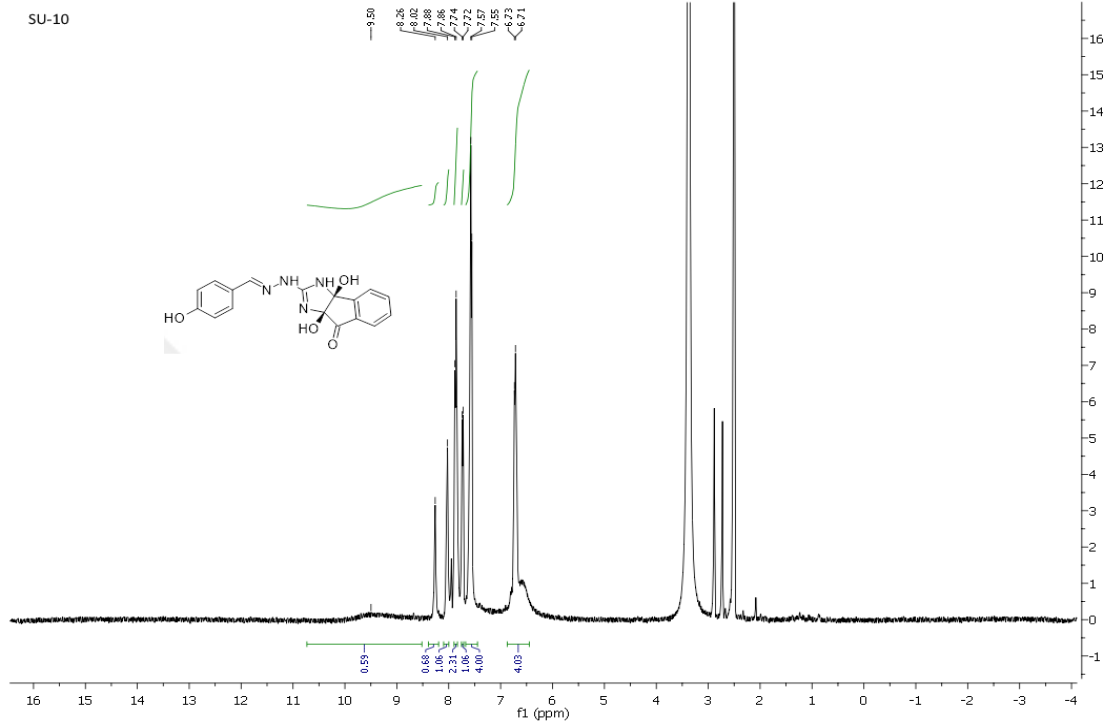
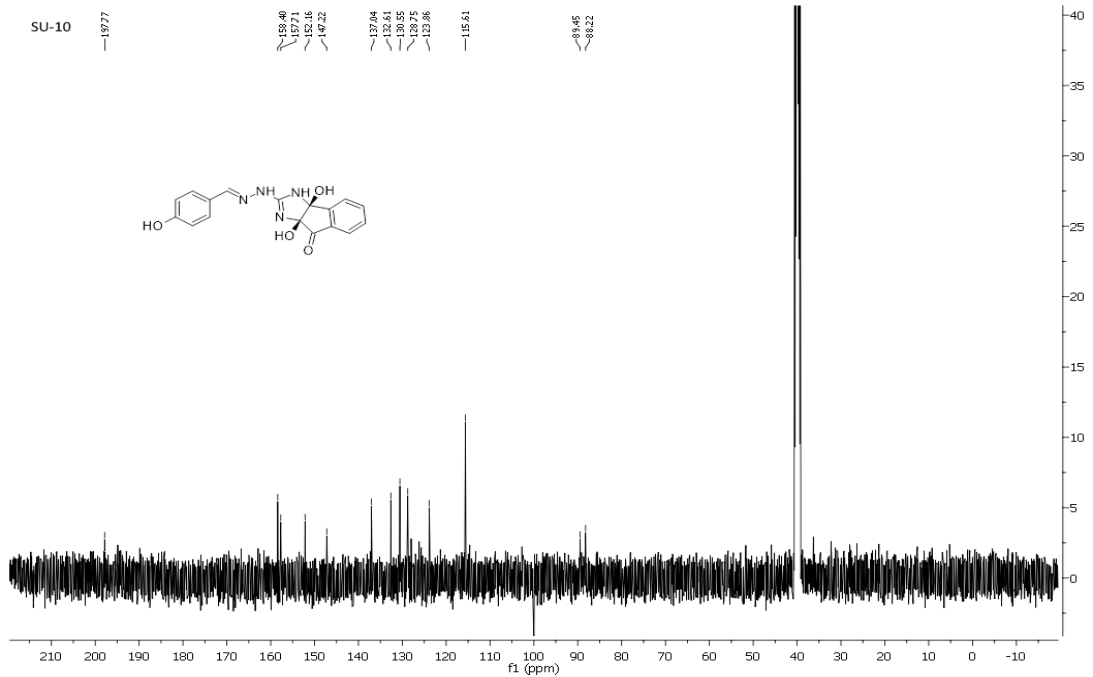
Şekil 3.25. SU-9 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  SpektrumuŞekil 3.26. SU-9 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

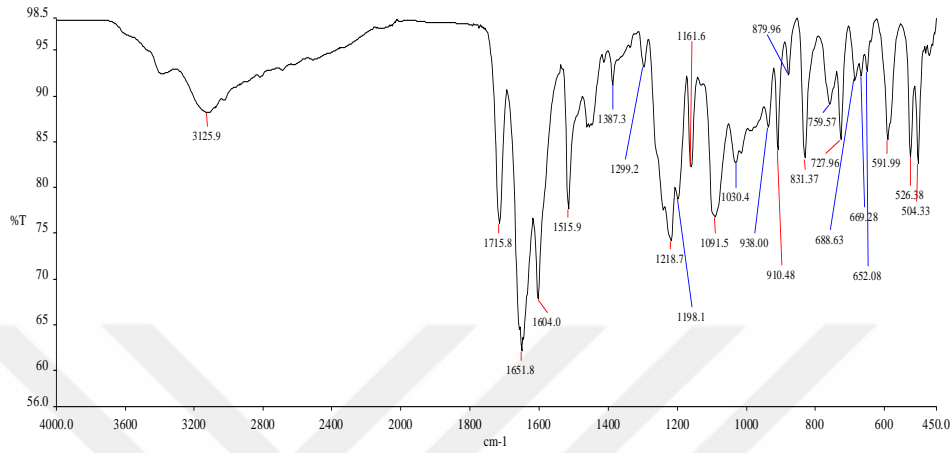


Şekil 3.27. SU-9 Bileşiminin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.88 (s, 1H, OH), 8.57 (d,  $J = 43.5$  Hz, 1H, N=CH), 8.16 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H, Ar-H, NH), 8.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.94 – 7.82 (m, 1H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, NH), 7.69 – 7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.36 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (dd,  $J = 14.5, 8.0$  Hz, 2H, Ar-H), 6.61 (d,  $J = 28.6$  Hz, 2H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.74 C=O, 157.11, 151.76, 150.46, 150.25, 148.00, 136.98, 132.63, 130.68, 130.31, 126.45, 123.78, 120.32, 119.45, 116.71, 116.20, 102.52, 100.00, 99.99, 89.97, 88.83. FTIR (ATR): 3469.8 N-H, 3351.3 O-H, 1728.6 C=O, 1659.6, 1565.7, 1428.9, 1391.7, 1201.9, 1144.4, 1114.1, 1038.9, 926.6. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 339,109.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 339,102.

## SU-10

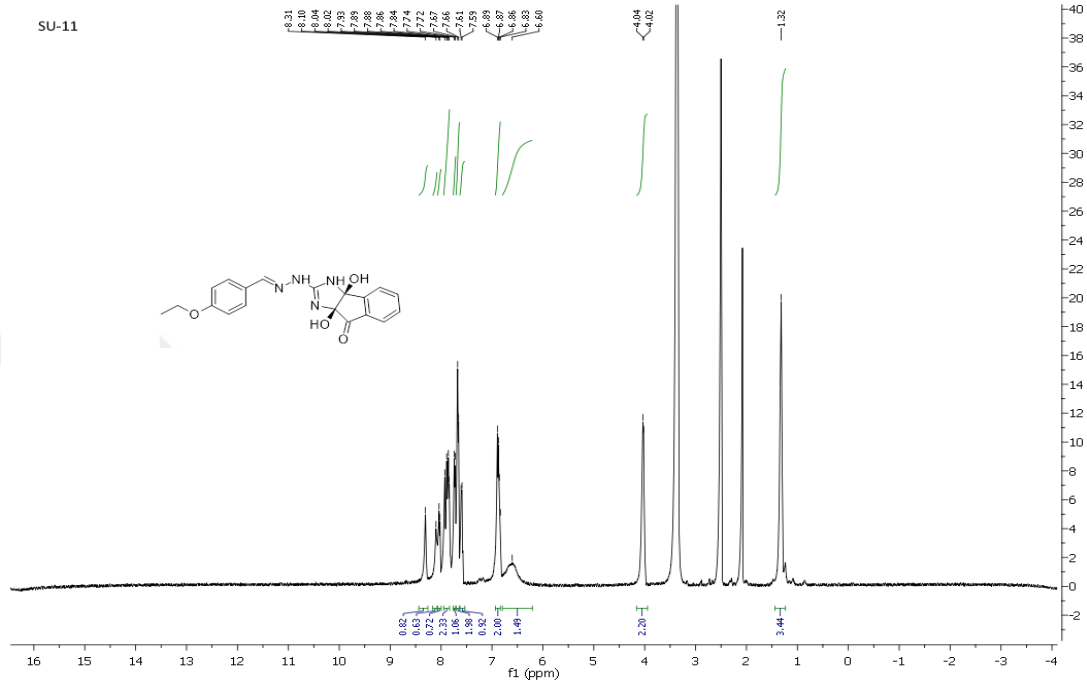
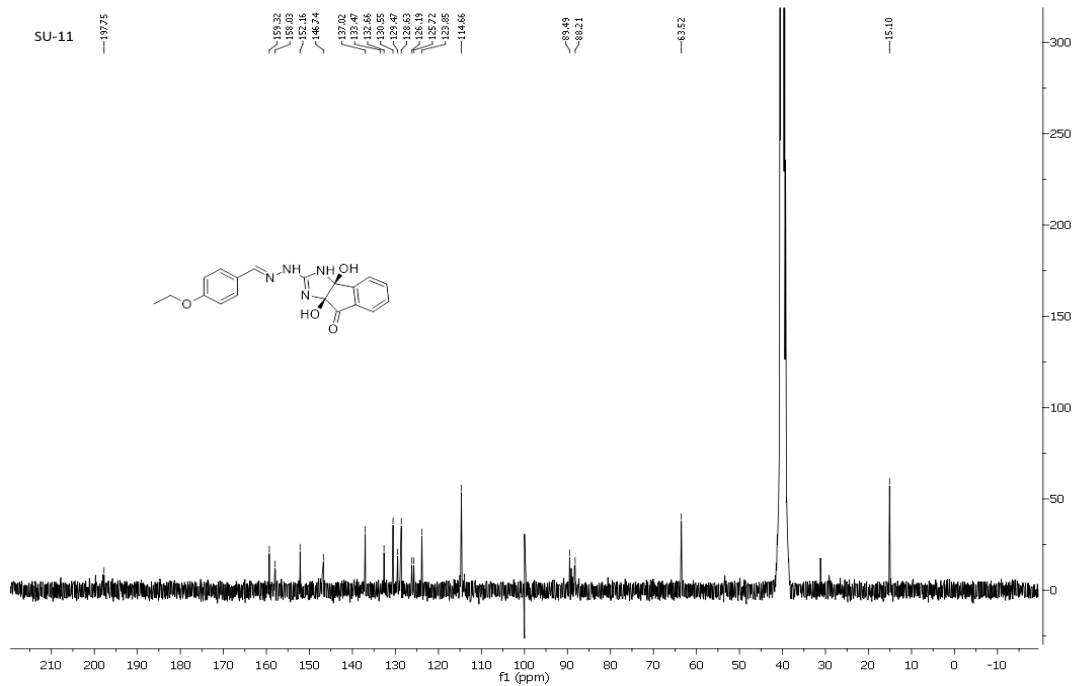
(3a*S*,8a*S*)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((*E*)-4-hidroksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-*d*]imidazol-8(3H)-onŞekil 3.28. SU-10 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR SpektrumuŞekil 3.29. SU-10 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

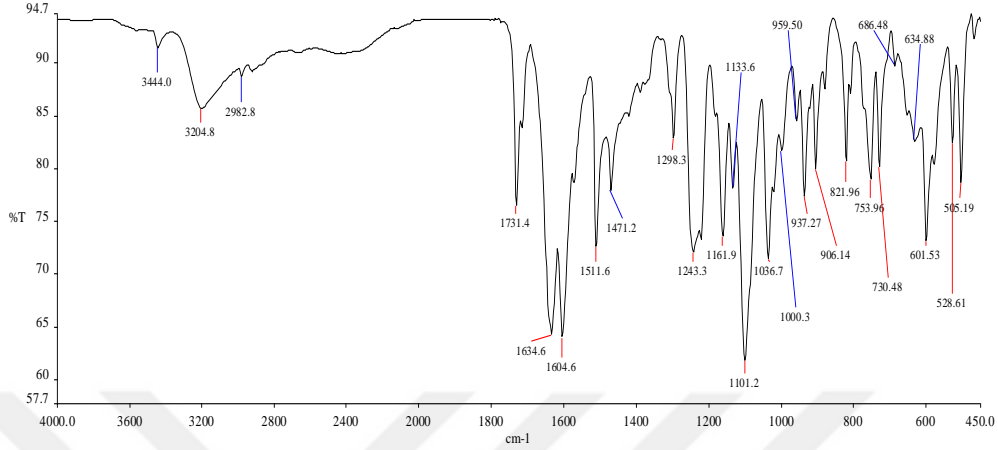


Şekil 3.30. SU-10 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.50 (br s, 1H, OH), 8.26 (s, 1H, N=CH), 8.02 (s, 1H, NH), 7.87 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H, Ar-H, NH), 7.73 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Ar-H), 6.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, Ar-H), 6.58 (br s, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.77 C=O, 158.40, 157.71, 152.16, 147.22, 137.04, 132.61, 130.55, 128.75, 123.86, 115.61, 89.45, 88.22. FTIR (ATR): 3125.9 O-H, 1715.8 C=O, 1651.8, 1604.0, 1515.9, 1387.3, 1299.2, 1218.7, 1198.1, 1091.5, 1030.4, 938.0. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 339,108.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 339,102.

## SU-11

**(3aS,8aS)-2-(2-((E)-4-etoksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on**Şekil 3.31. SU-11 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  SpektrumuŞekil 3.32. SU-11 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

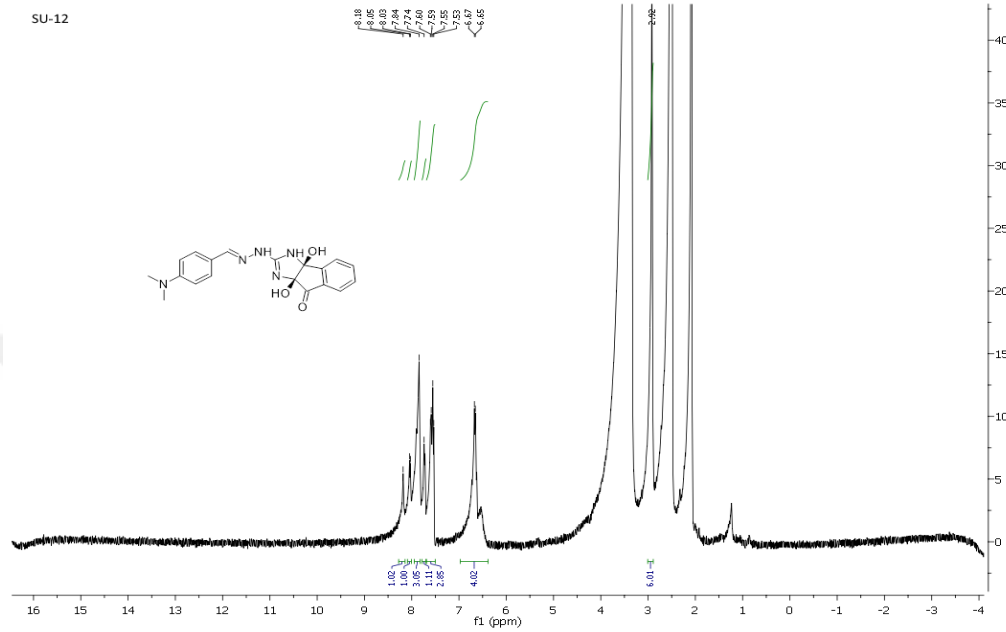
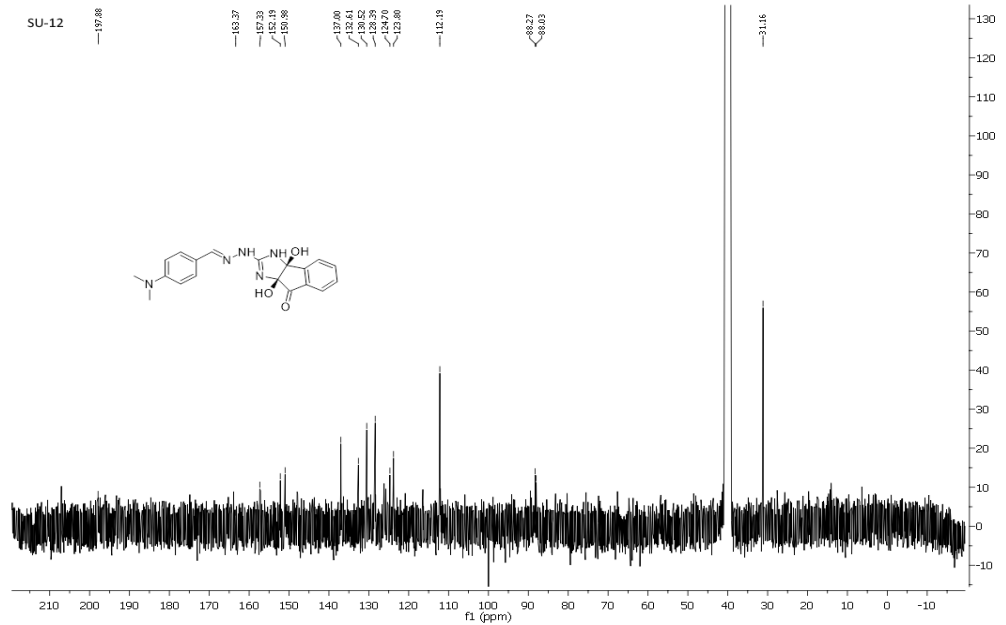


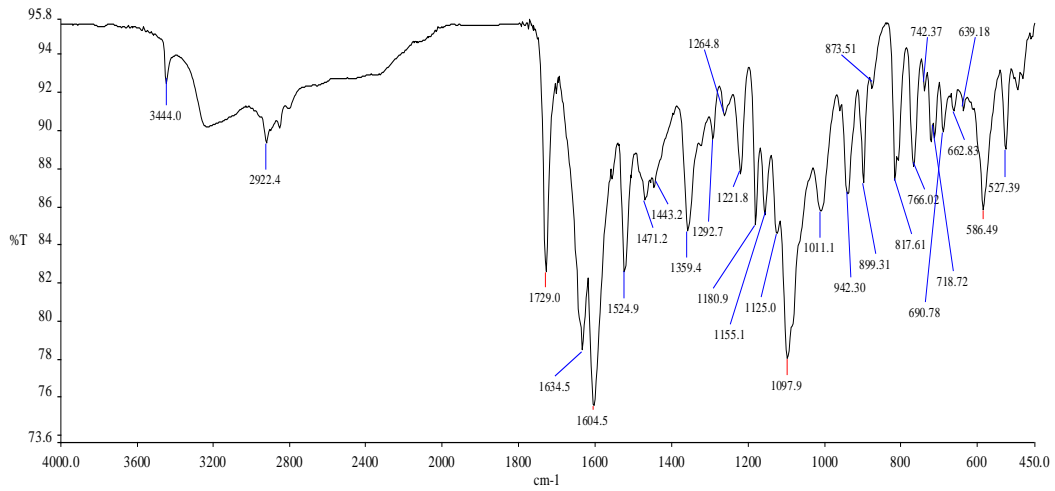
Şekil 3.33. SU-11 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.31 (s, 1H, N=CH), 8.10 (s, 1H, NH), 8.03 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.97 – 7.81 (m, 2H, Ar-H,NH), 7.73 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ar-H), 7.60 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (dd,  $J = 15.0, 8.5$  Hz, 2H, Ar-H), 6.60 (s, 2H, OH), 4.03 (dd,  $J = 11.7, 5.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47 – 1.26 (m, 3H, H<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.75 C=O, 159.32, 158.03, 152.16, 146.74, 137.02, 133.47, 132.66, 130.55, 129.47, 128.63, 126.19, 125.72, 123.85, 114.66, 89.49, 88.21, 63.52, 15.10. FTIR (ATR): 3444.0 N-H, 3204.8 O-H, 1731.4 C=O, 1634.6, 1604.6, 1511.6, 1243.3, 1161.9, 1101.2, 1000.3, 937.2. HRMS (ED):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 367,140. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 367,133.

## SU-12

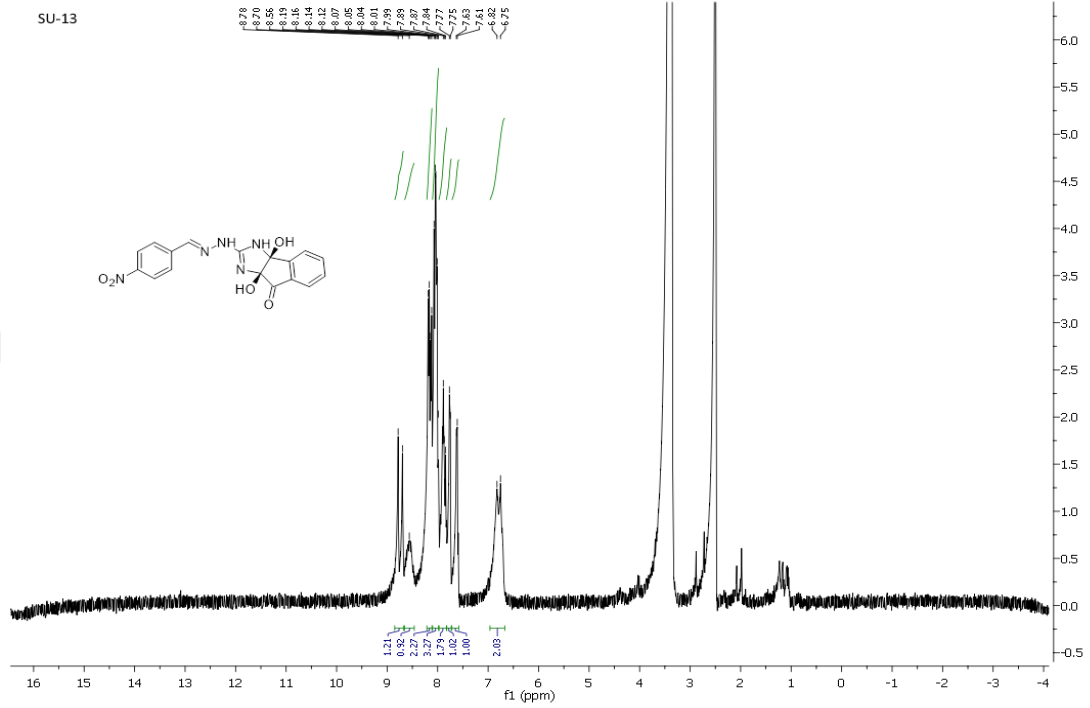
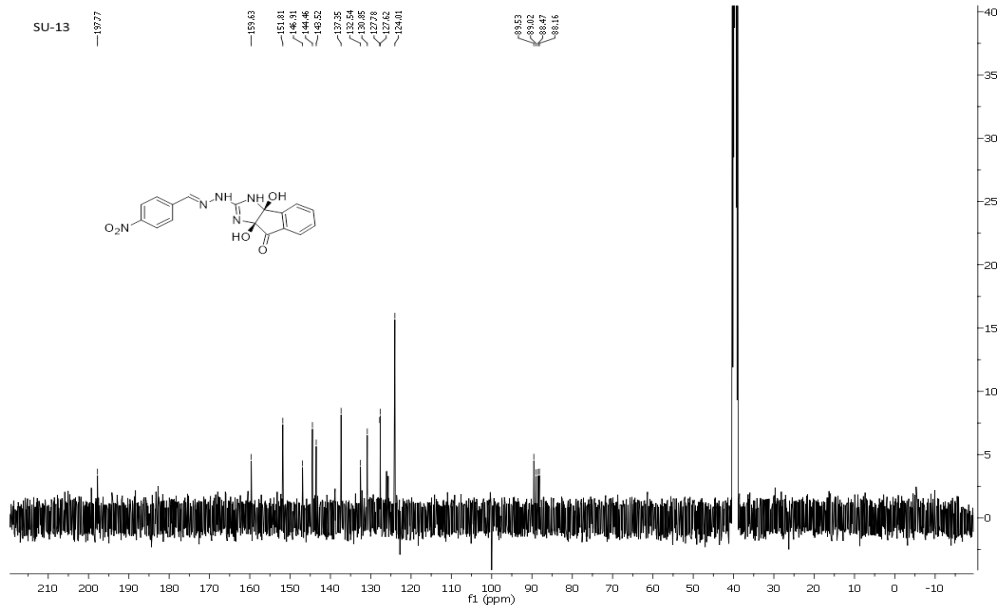
**(3aS,8aS)-2-(2-((E)-4-(dimetilamino)benziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on**Şekil 3.34. SU-12 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR SpektrumuŞekil 3.35. SU-12 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

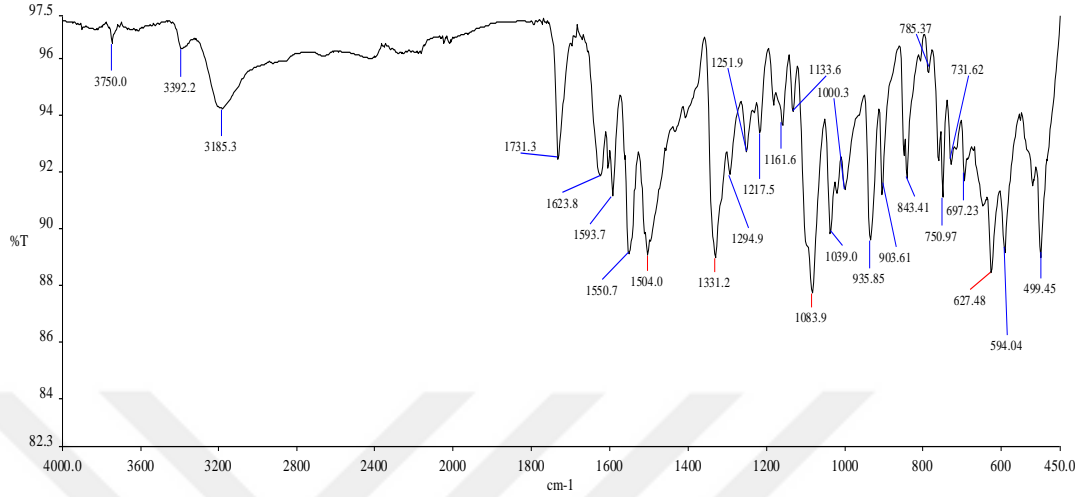


Şekil 3.36. SU-12 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.18 (s, 1H, N=CH), 8. 8.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, Ar-H), 7.85 (dd,  $J = 12.7, 10.6$  Hz, 3H, Ar-H, 2NH), 7.73 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.57 (dd,  $J = 21.0, 7.7$  Hz, 3H, Ar-H), 6.66 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Ar-H), 6.54 (br s, 2H, OH), 2.92 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.88 C=O, 163.37, 157.33, 152.19, 150.98, 137.00, 132.61, 130.52, 128.39, 124.70, 123.80, 112.19, 88.27, 88.03, 31.16. FTIR (ATR): 3444.0 N-H, 2922.4 =C-H, 1729.0, 1634.5, 1604.5, 1524.9, 1471.2, 1359.4, 1180.9, 1125.0, 1097.9, 942.3. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 368,098. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 368,058.

## SU-13

(3a*S*,8a*S*)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((*E*)-4-nitrobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-*d*]imidazol-8(3H)-onŞekil 3.37. SU-13 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR SpektrumuŞekil 3.38. SU-13 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

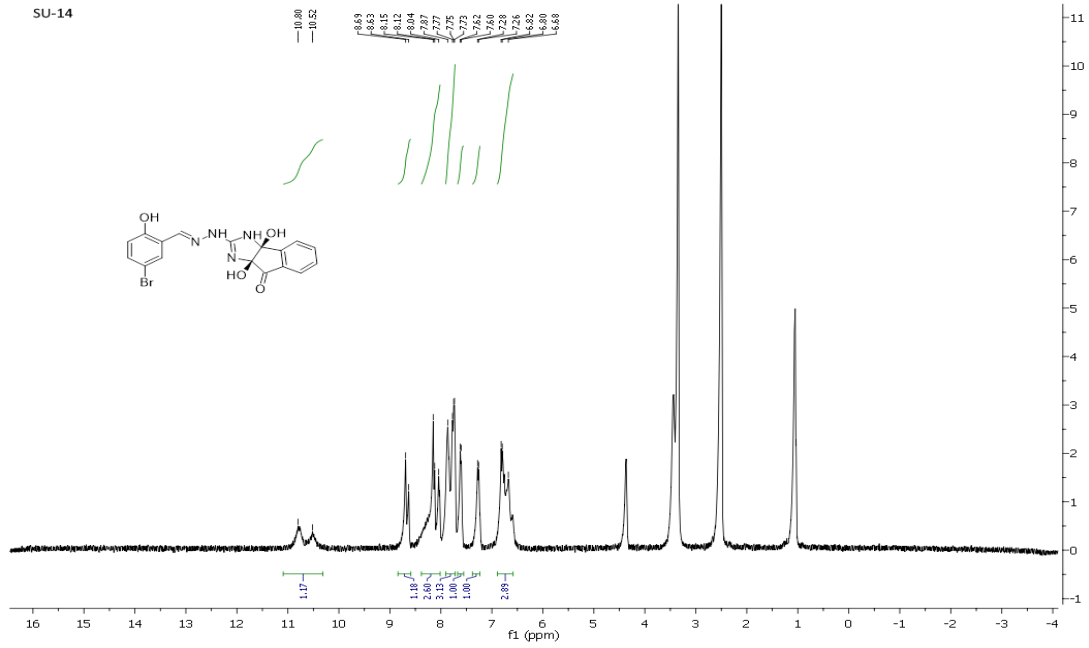
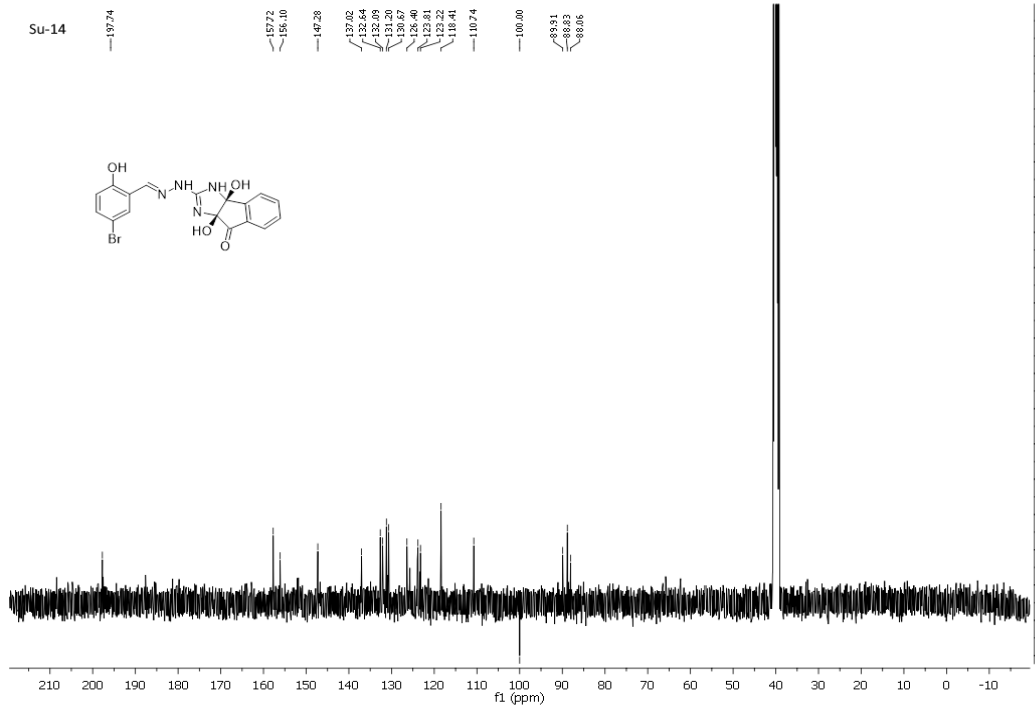


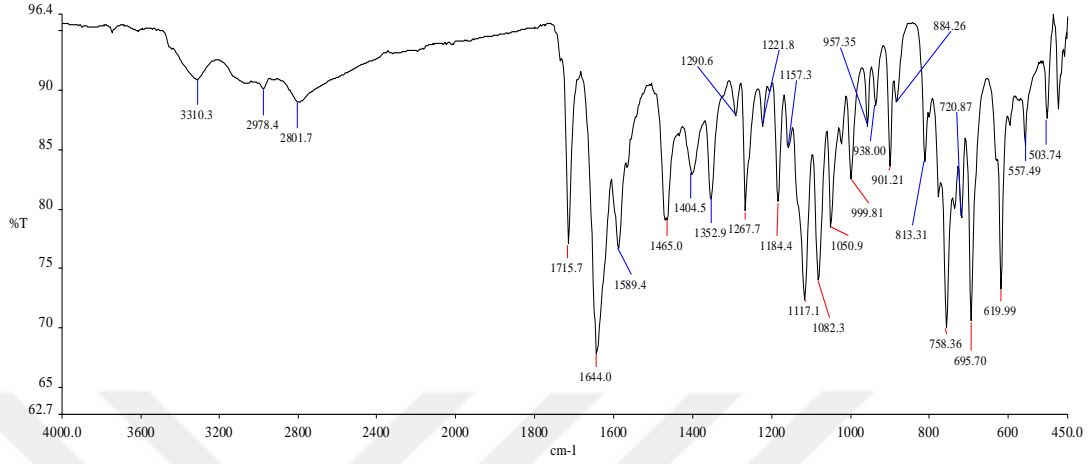
Şekil 3.39. SU-13 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.74 (d,  $J = 34.2$  Hz, 1H, N=CH), 8.56 (s, 1H, NH), 8.15 (dd,  $J = 18.8, 8.8$  Hz, 2H, Ar-H), 8.08 – 7.96 (m, 3H, Ar-H, NH), 7.95 – 7.78 (m, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ar-H), 6.82 (br s, 1H, OH), 6.75 (br s, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.77 C=O, 159.63, 151.81, 146.91, 144.46, 143.52, 137.35, 132.54, 130.85, 127.78, 127.62, 124.01, 89.53, 89.02, 88.47, 88.16. FTIR (ATR): 3750.0 N-H. 3392.2 N-H. 3185.3 O-H. 1731.3 C=O. 1623.8. 1593.7. 1550.7. 1504.0. 1331.2. 1294.9. 1251.9. 127.5. 1161.6. 1133.6. 1083.9. 1039.0. 935.85. HRMS (ED):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 368,098.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 368,092.

## SU-14

## (3aS,8aS)-2-(2-((E)-5-bromo-2-hidroksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on

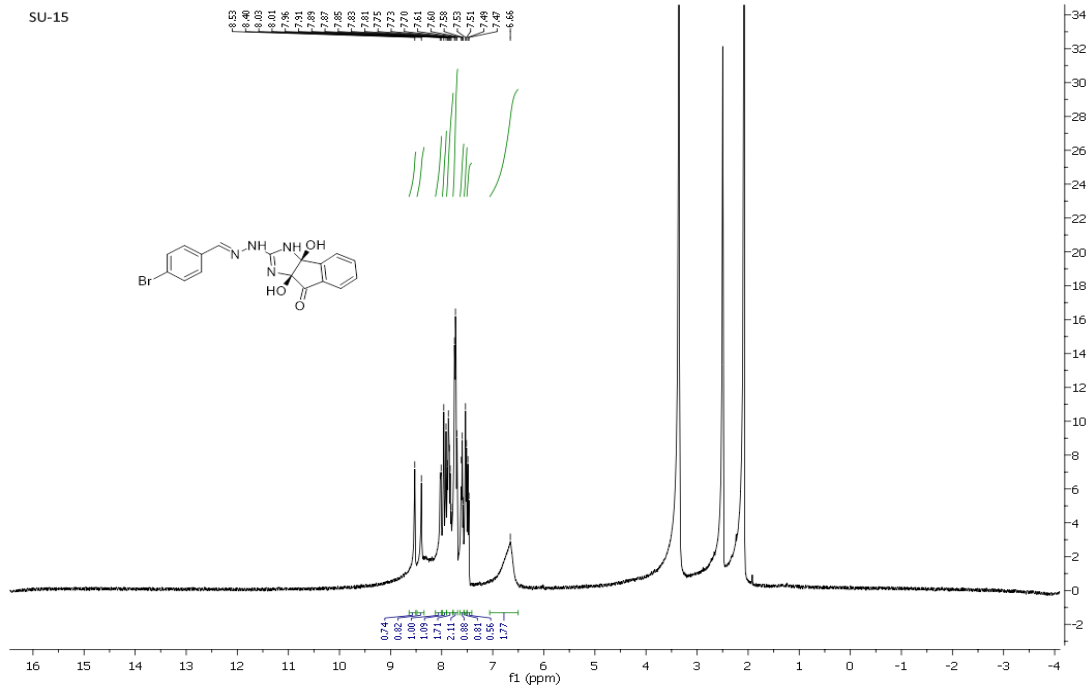
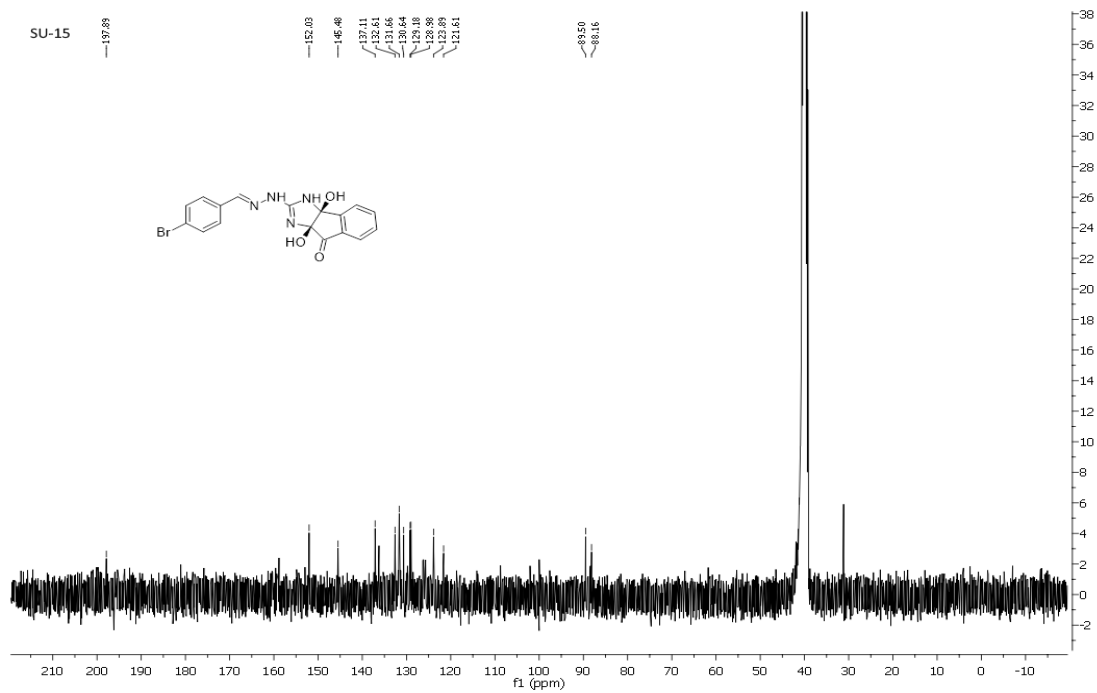
Şekil 3.40. SU-14 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  SpektrumuŞekil 3.41. SU-14 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

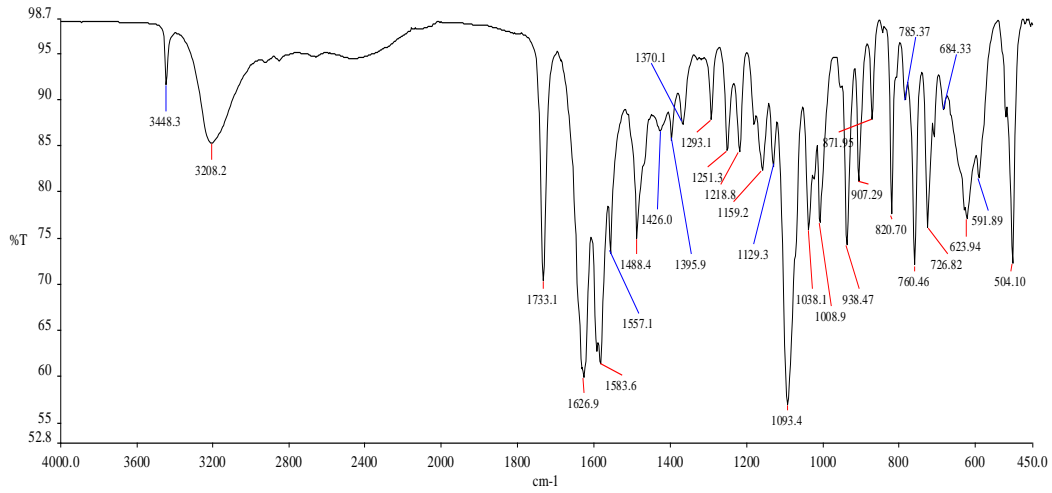


Şekil 3.42. SU-14 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.66 (d,  $J = 112.6$  Hz, 1H, OH), 8.66 (d,  $J = 23.5$  Hz, 1H, N=CH), 8.33 – 8.02 (m, 3H, Ar-H, NH), 7.78 (dd,  $J = 31.1, 22.1$  Hz, 3H, Ar-H, NH), 7.61 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 6.97 – 6.24 (m, 3H, Ar-H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.74 C=O, 157.72, 156.10, 147.28, 137.02, 132.64, 132.09, 131.20, 130.67, 126.40, 123.81, 123.22, 118.41, 110.74, 100.00, 89.91, 88.83, 88.06, 56.49, 19.00. FTIR (ATR): 3310.3 O-H, 2978.4 =C-H, 1715.7 C=O, 1644.0, 1589.4, 1465.0, 1404.5, 1352.9, 1267.7, 1184.4, 1117.1, 1082.3, 1050.9, 938.0. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 417,019.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 417,012.

## SU-15

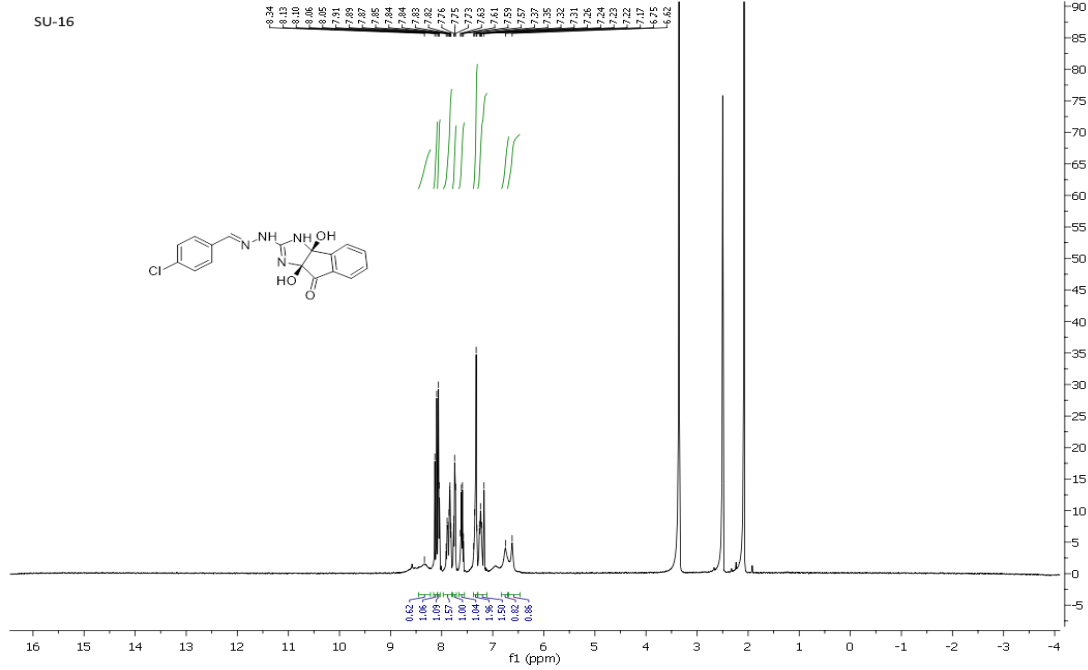
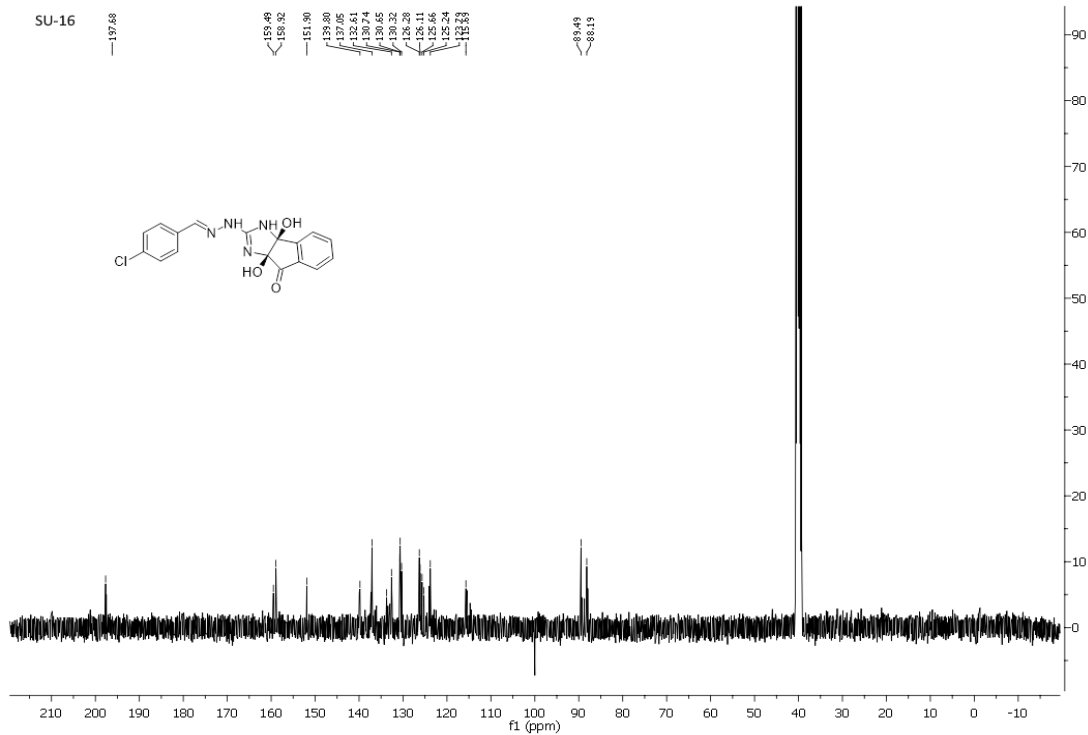
**(3aS,8aS)-2-(2-((E)-4-bromobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on**Şekil 3.43. SU-15 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR SpektrumuŞekil 3.44. SU-15 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

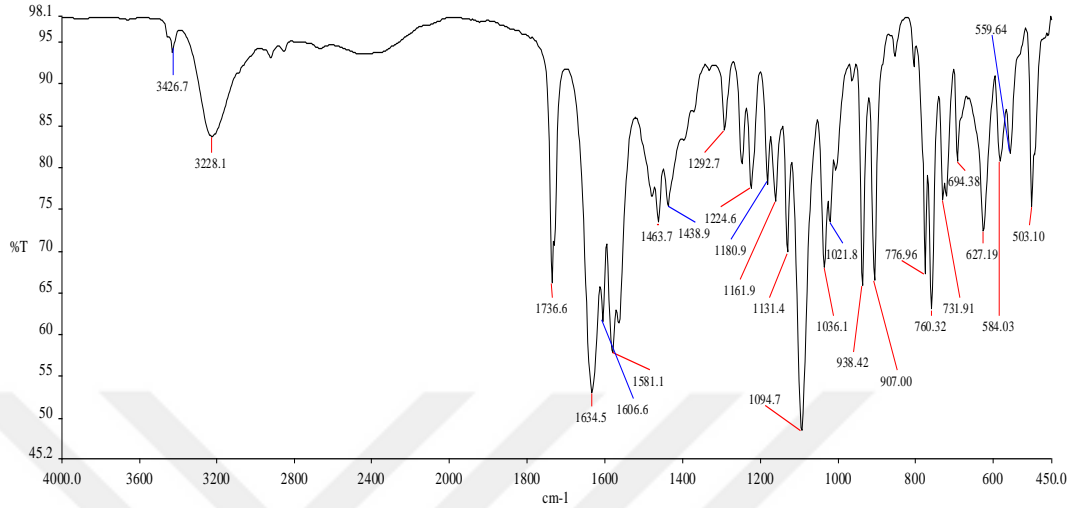


Şekil 3.45. SU-15 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.53 (s, 1H, N=CH), 8.40 (s, 1H, NH), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.94 ((d,  $J = 17.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.90 – 7.80 (m, 1H, Ar-H), 7.79 – 7.66 (m, 2H, Ar-H, NH), 7.64 – 7.57 (m, 1H, Ar-H), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 7.48 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ar-H), 6.66 (br s, 2H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.89 C=O, 152.03, 145.48, 137.11, 132.61, 131.66, 130.64, 129.18, 128.98, 123.89, 121.61, 89.50, 88.16. FTIR (ATR): 3448.3 N-H, 3208.2 O-H, 1733.1 C=O, 1626.9, 1583.6, 1557.1, 1488.4, 1395.9, 1159.2, 1093.4, 1008.9, 938.4. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 401,024.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 401.017.

## SU-16

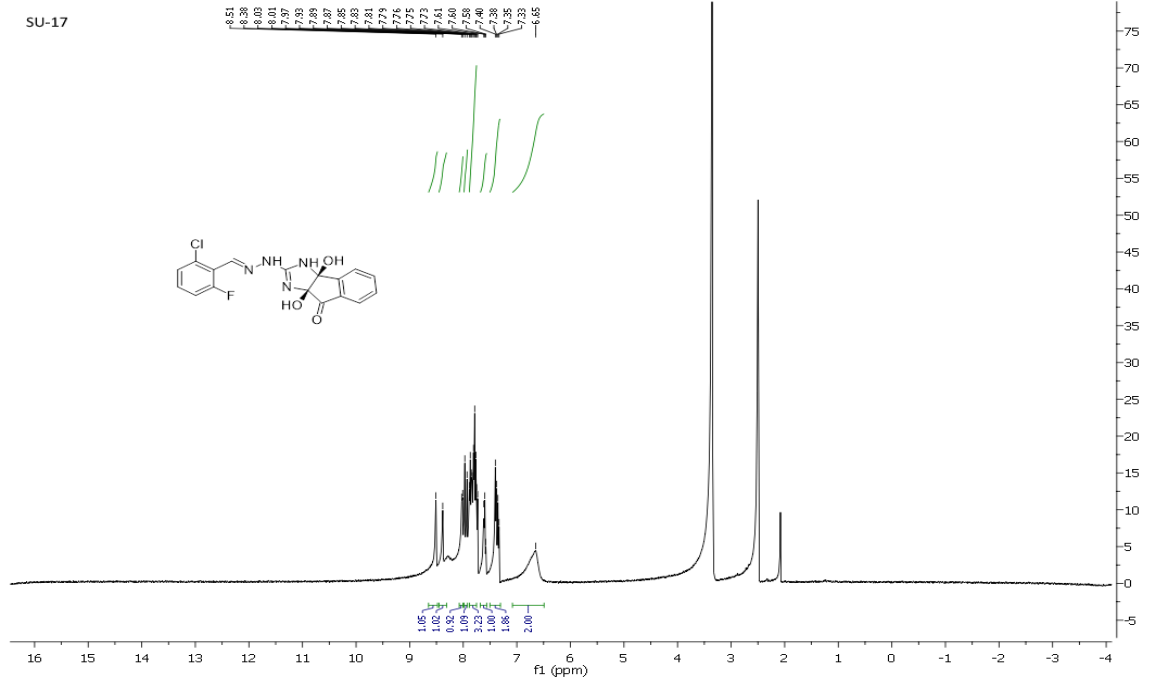
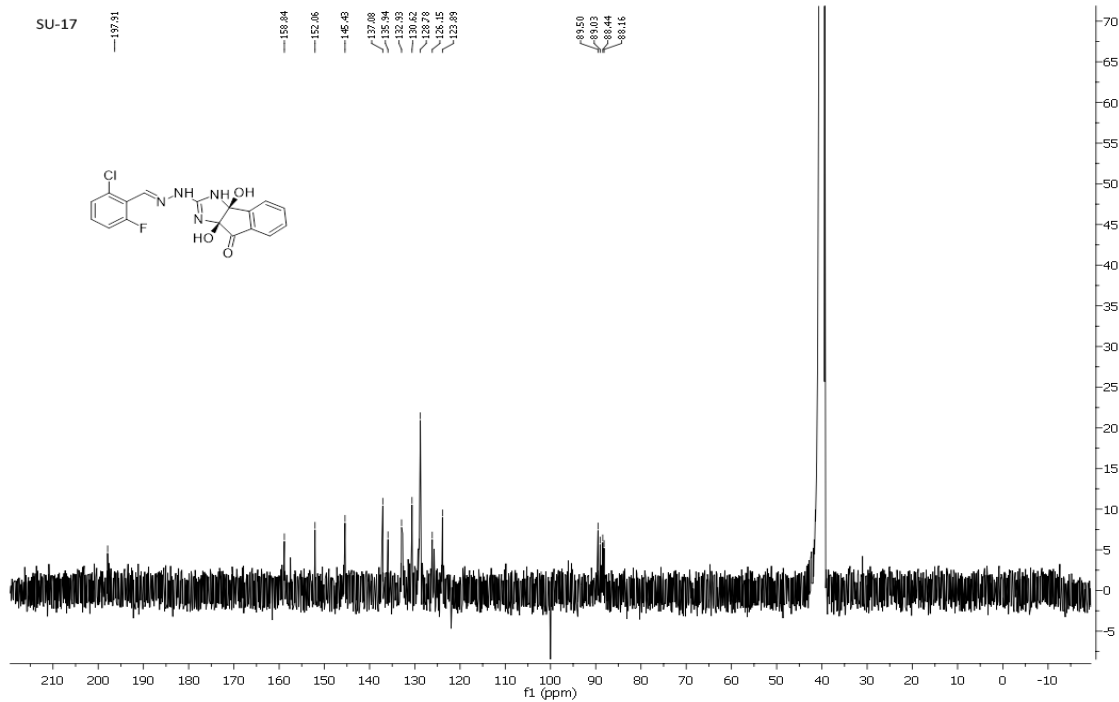
(3a*S*,8a*S*)-2-(2-((*E*)-4-klorobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-*d*]imidazol-8(3*H*)-onŞekil 3.46. SU-16 Bileşiminin  $^1\text{H}$ -NMR SpektrumuŞekil 3.47. SU-16 Bileşiminin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

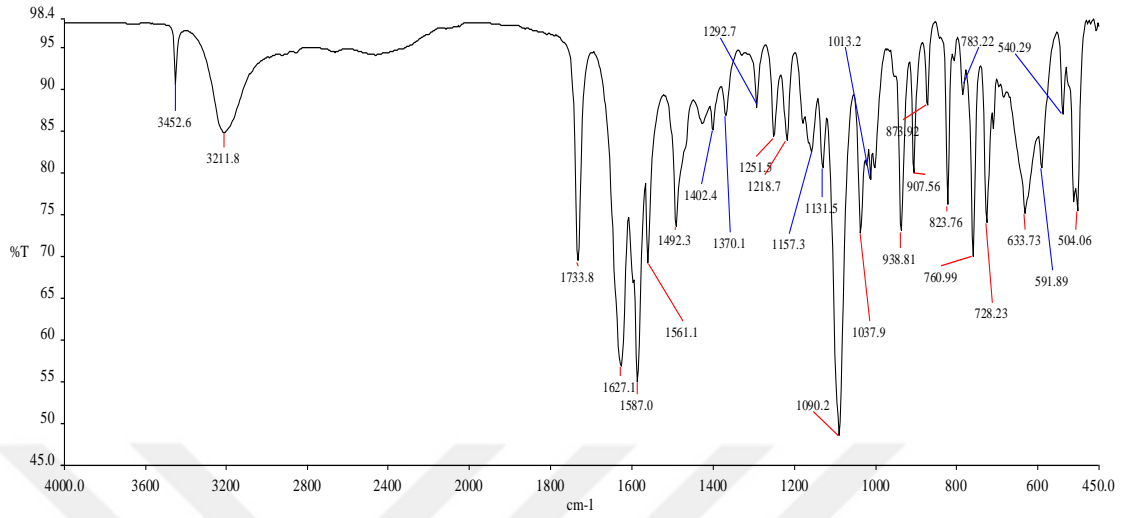


Şekil 3.48. SU-16 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.34 (br s, 1H, NH), 8.11 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, N=CH), 8.05 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, Ar-H), 7.93 – 7.81 (m, 2H, Ar-H, NH), 7.75 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (dd,  $J = 15.8, 7.9$  Hz, 1H, Ar-H), 7.37 – 7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.29 – 7.12 (m, 2H, Ar-H), 6.75 (br s, 1H, OH), 6.62 (br s, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.68 C=O, 159.49, 158.92, 151.90, 139.80, 137.05, 133.75, 132.61, 130.74, 130.65, 130.32, 126.28, 126.11, 125.66, 125.24, 123.79, 115.69, 89.49, 88.19. FTIR (ATR): 3426.7 N-H, 3228.1 O-H, 1736.6 C=O, 1634.5, 1606.6, 1581.1, 1463.7, 1224.6, 1180.9, 1131.4, 1094.7, 1036.1, 907.0. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 357,075.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 357,068.

## SU-17

(3a*S*,8a*S*)-2-(2-((*E*)-2-kloro-6-florobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-*d*]imidazol-8(3*H*)-onŞekil 3.49. SU-17 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR SpektrumuŞekil 3.50. SU-17 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

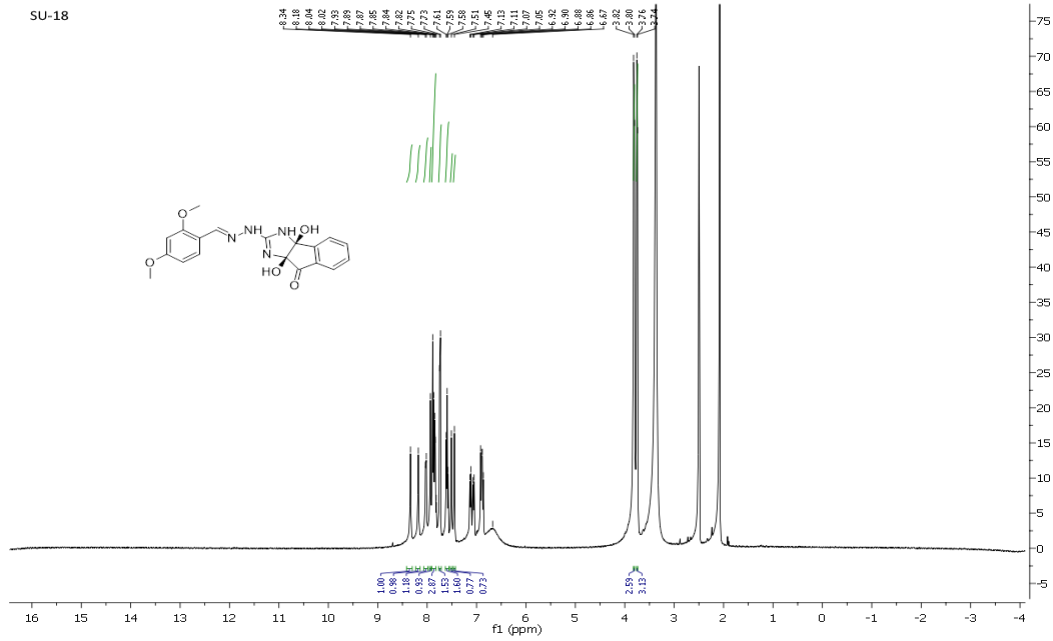
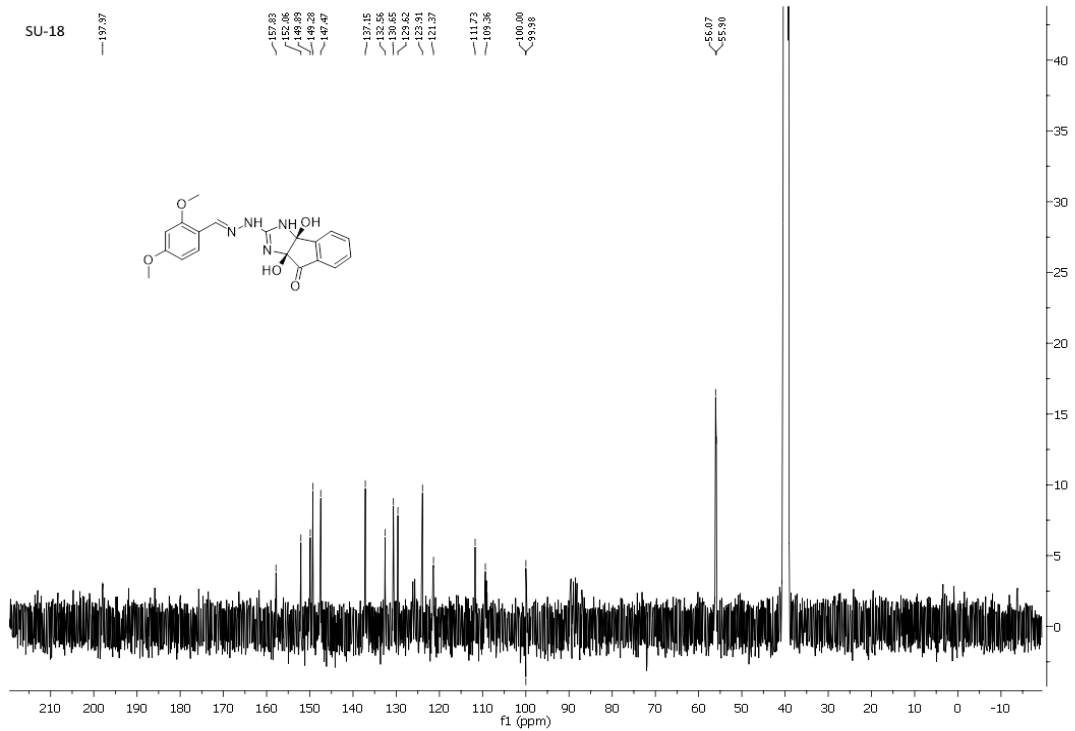


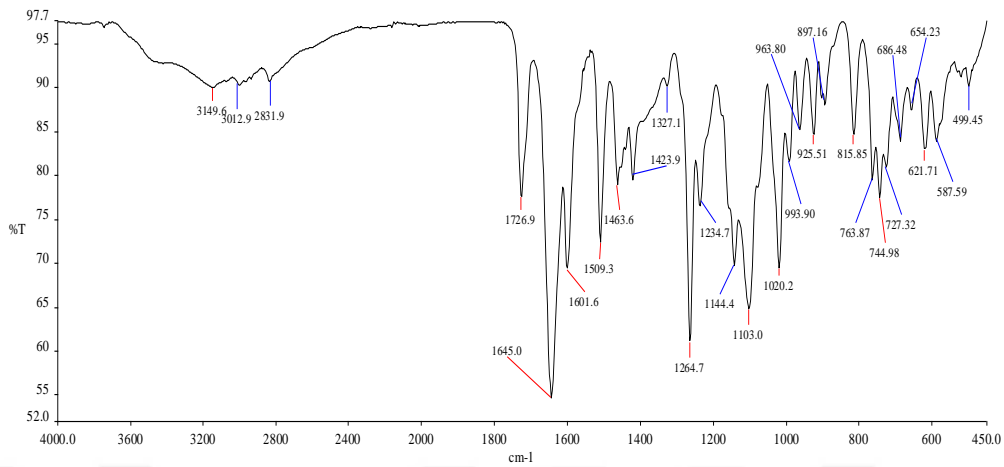
Şekil 3.51. SU-17 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 1H, N=CH), 8.38 (s, 1H, NH), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.95 (d, J = 16.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 – 7.70 (m, 3H, Ar-H, NH), 7.66 – 7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.37 (dd, J = 19.0, 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.65 (s, 2H, OH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 197.91 C=O, 158.84, 152.06, 145.43, 137.08, 135.94, 132.93, 130.62, 128.78, 126.15, 123.89, 102.07, 89.50, 89.03, 88.44, 88.16. **FTIR (ATR):** 3452.6 N-H, 3211.8 O-H, 1733.8 C=O, 1627.1, 1587.0, 1561.1, 1492.3, 1370.1, 1157.3, 1090.2, 938.81, HRMS (ED): [M+H]<sup>+</sup>, bulunan 375,065. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 375,058.

## SU-18

## (3aS,8aS)-2-(2-((E)-2,4-dimetoksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on

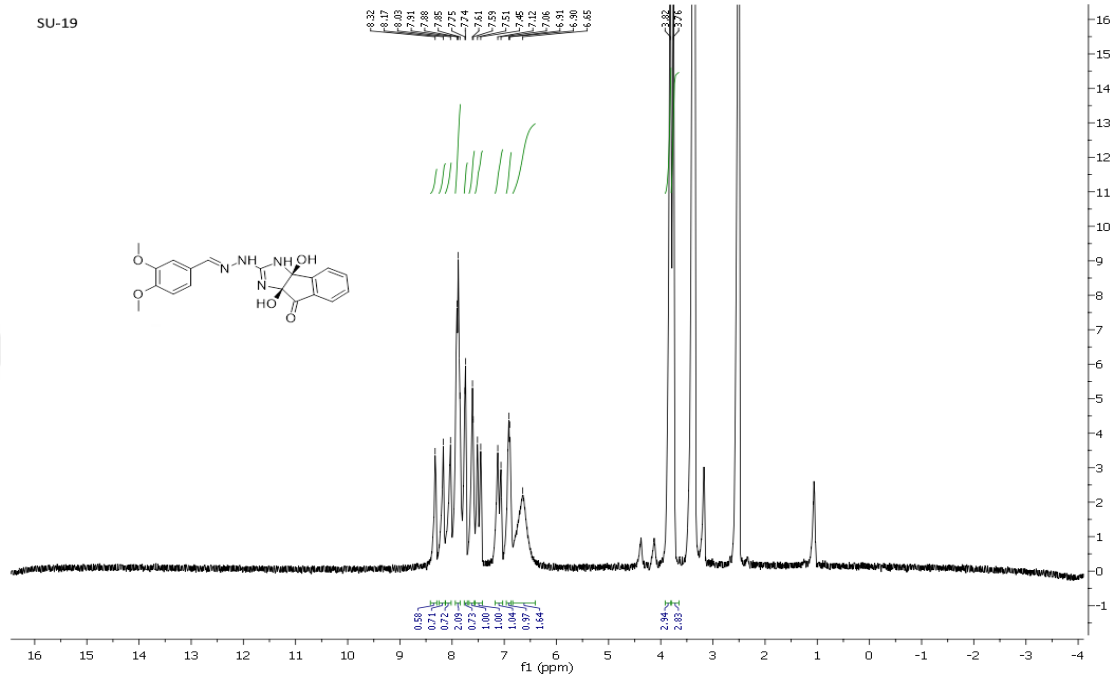
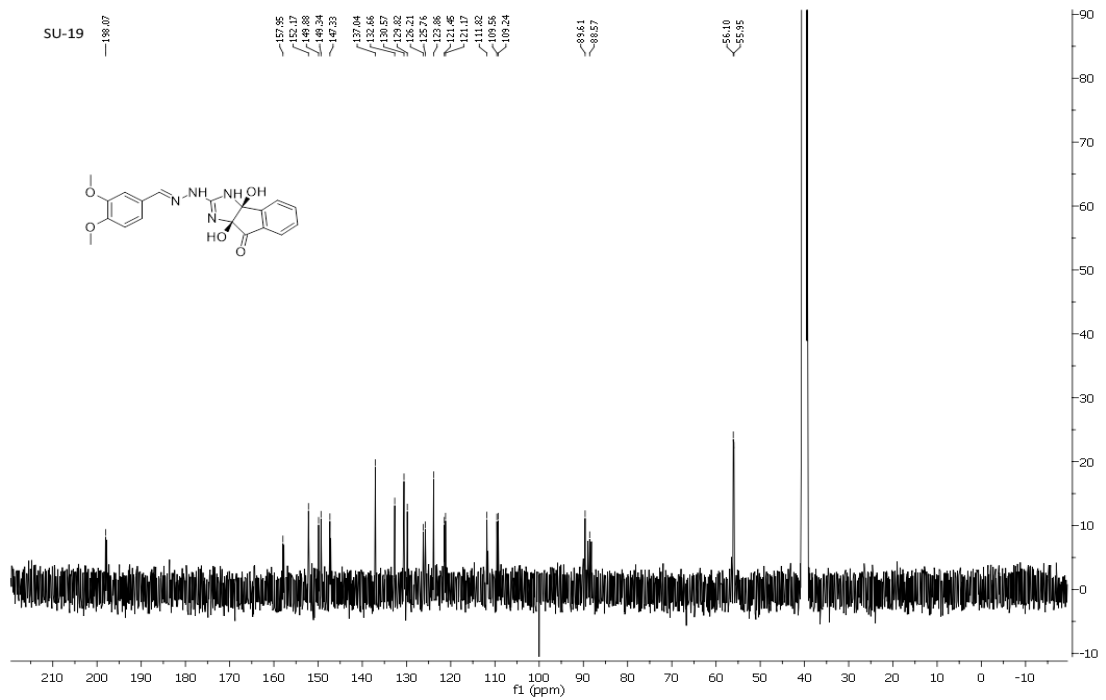
Şekil 3.52. SU-18 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR SpektrumuŞekil 3.53. SU-18 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

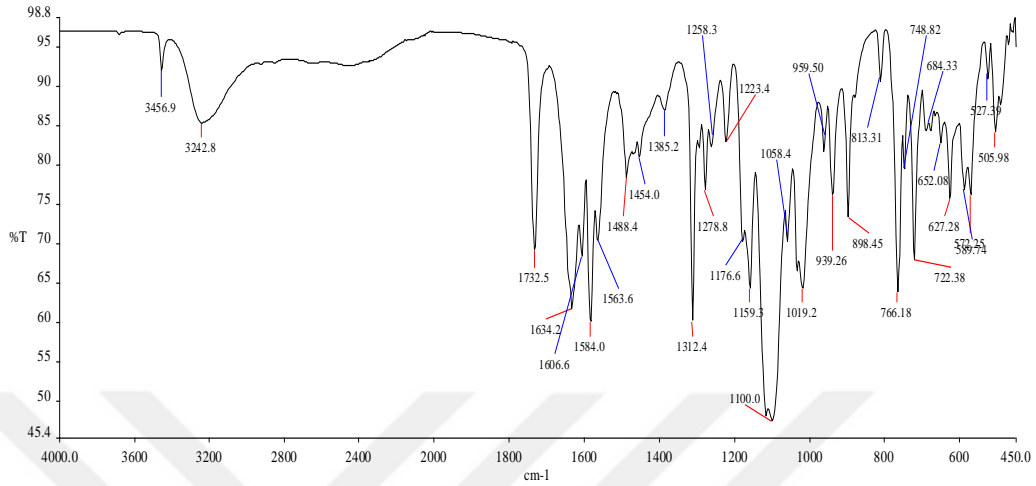


Şekil 3.54. SU-18 Bileşiminin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.26 (d,  $J = 63.7$  Hz, 1H, N=CH), 8.03 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.93 (s, 1H, NH), 7.86 (dd,  $J = 14.2, 6.4$  Hz, 2H, Ar-H, NH), 7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.48 (d,  $J = 24.5$  Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (dd,  $J = 25.7, 8.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (dd,  $J = 14.0, 8.3$  Hz, 1H, Ar-H), 6.67 (br s, 2H, OH), 3.82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.97 C=O, 157.83, 152.06, 149.89, 149.28, 147.47, 137.15, 132.56, 130.65, 129.62, 123.91, 121.37, 111.73, 109.36, 100.00, 99.98, 56.07, 55.90. **FTIR (ATR):** 3149.6 N-H, 3012.9 O-H, 2831.9 =C-H, 1726.9 C=O, 1645.0, 1601.6, 1601.6, 1509.3, 1463.6, 1463.6, 1423.9, 1264.7, 1144.4, 1103.0, 993.9. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 383,135. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 383,128.

## SU-19

(3a*S*,8a*S*)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((*E*)-2-(triflorometil)benziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-*d*]imidazol-8(3H)-onŞekil 3.55. SU-19 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR SpektrumuŞekil 3.56. SU-19 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

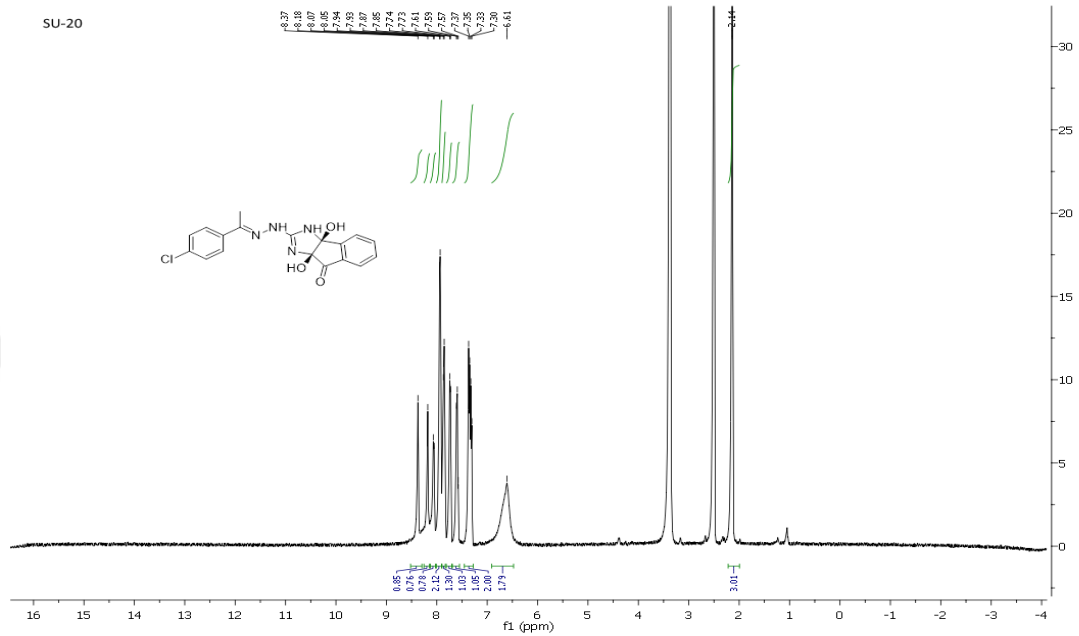
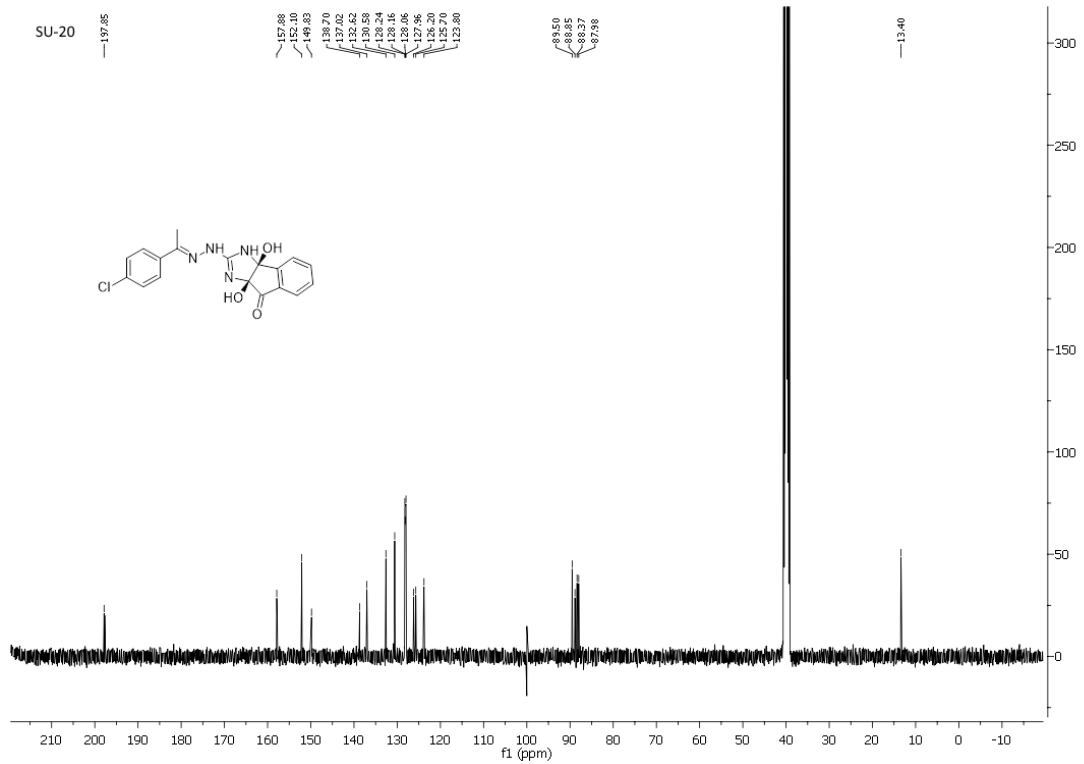


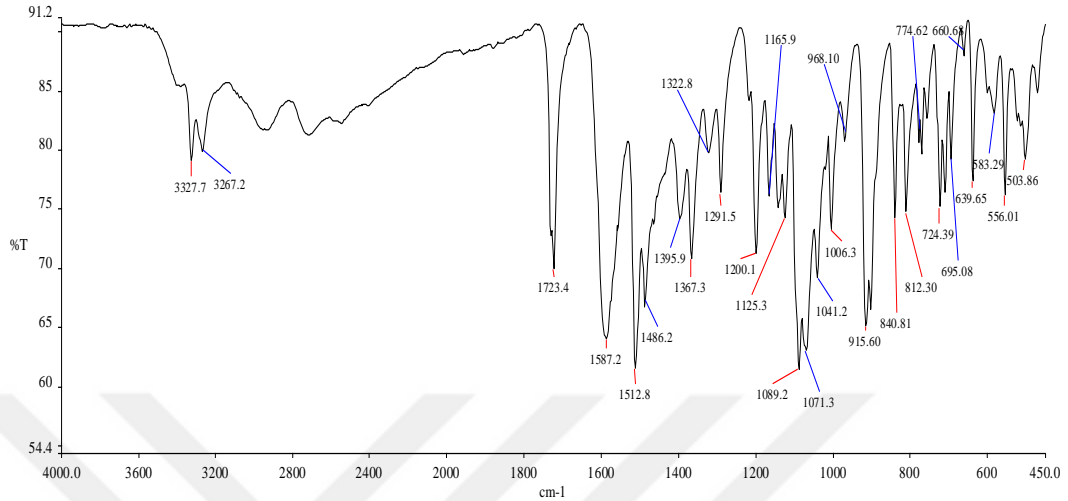
Şekil 3.57. SU-19 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.32 (s, 1H, N=CH), 8.17 (s, 1H, NH), 8.03 (s, 1H, NH), 7.96 – 7.82 (m, 2H, Ar-H), 7.61 (m, 1H, Ar-H), 7.61 (s, 1H, Ar-H), 7.48 (d,  $J = 25.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (d,  $J = 24.3$  Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (dd,  $J = 12.6, 5.8$  Hz, 1Har-H), 6.65 (br s, 2H, OH), 3.82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3HO-CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  198.07 C=O, 157.95, 152.17, 149.88, 149.34, 147.33, 137.04, 132.66, 130.57, 129.82, 126.21, 125.76, 123.86, 121.45, 121.17, 111.82, 109.56, 109.24, 89.61, 88.57, 56.10, 55.95. FTIR (ATR): 3456.9 N-H, 3242.8 O-H, 1732.5 C=O, 1634.2, 1606.6, 1584.0, 1563.6, 1312.4, 1176.6, 1159.3, 1100.0, 1019.2, 939.2. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 391,100. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 391,094.

## SU-20

## (3aS,8aS)-2-(2-((E)-1-(4-klorofenil)etiliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on

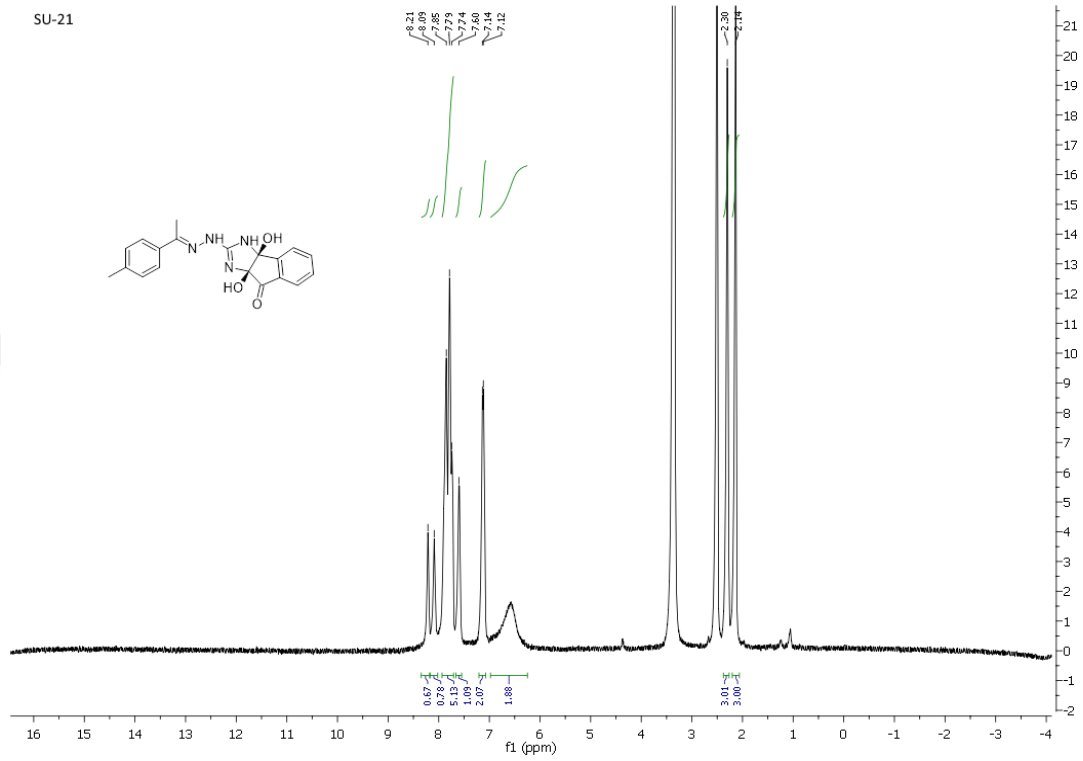
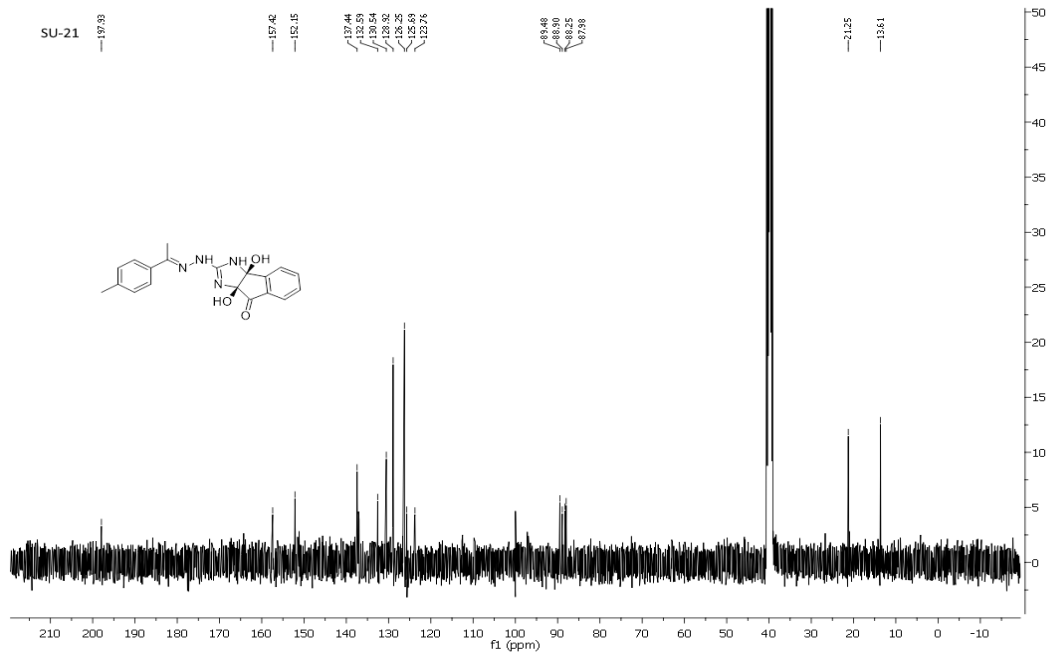
Şekil 3.58. SU-20 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR SpektrumuŞekil 3.59. SU-20 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

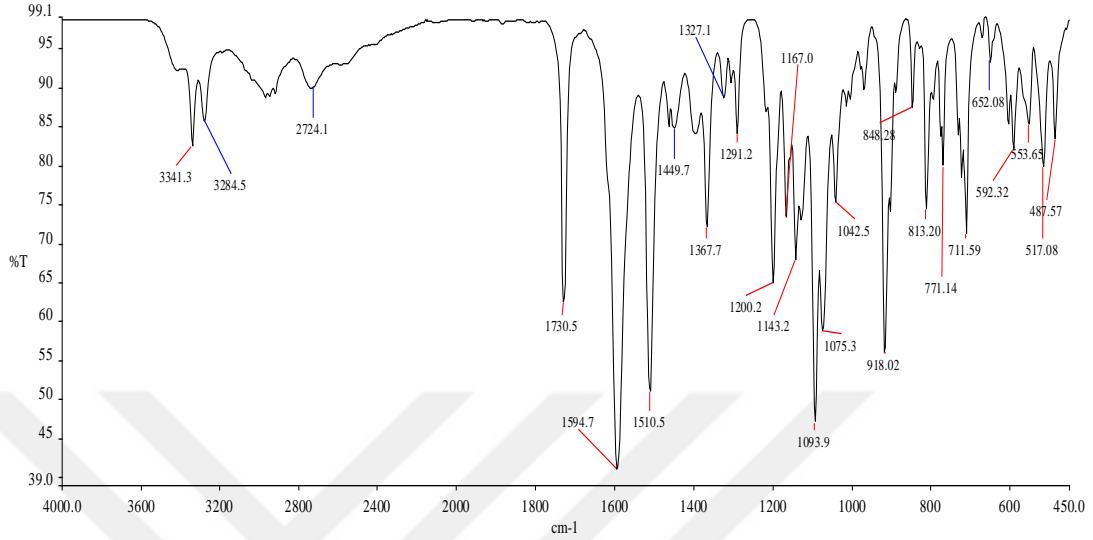


Şekil 3.60. SU-20 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H, NH), 8.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, NH), 7.94 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H, Ar-H), 7.86 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.73 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, Ar-H), 7.34 (dd,  $J = 17.0, 8.2$  Hz, 2H, Ar-H), 6.61 (br s, 2H, OH), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.85 C=O, 157.88, 152.10, 149.83, 138.70, 137.02, 132.62, 130.58, 128.24, 128.16, 128.06, 127.96, 126.20, 125.70, 123.80, 89.50, 88.85, 88.37, 87.98, 13.40. FTIR (ATR): 3327.7 N-H, 3267.2 O-H, 1723.4 C=O, 1587.2, 1512.8, 1486.2, 1367.3, 1291.5, 1200.1, 1089.2, 1041.2, 1006.3, 915.6. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 371,090. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 371,083.

## SU-21

**(3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-1-(p-tolil)etiliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on**Şekil 3.61. SU-21 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR SpektrumuŞekil 3.62. SU-21 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

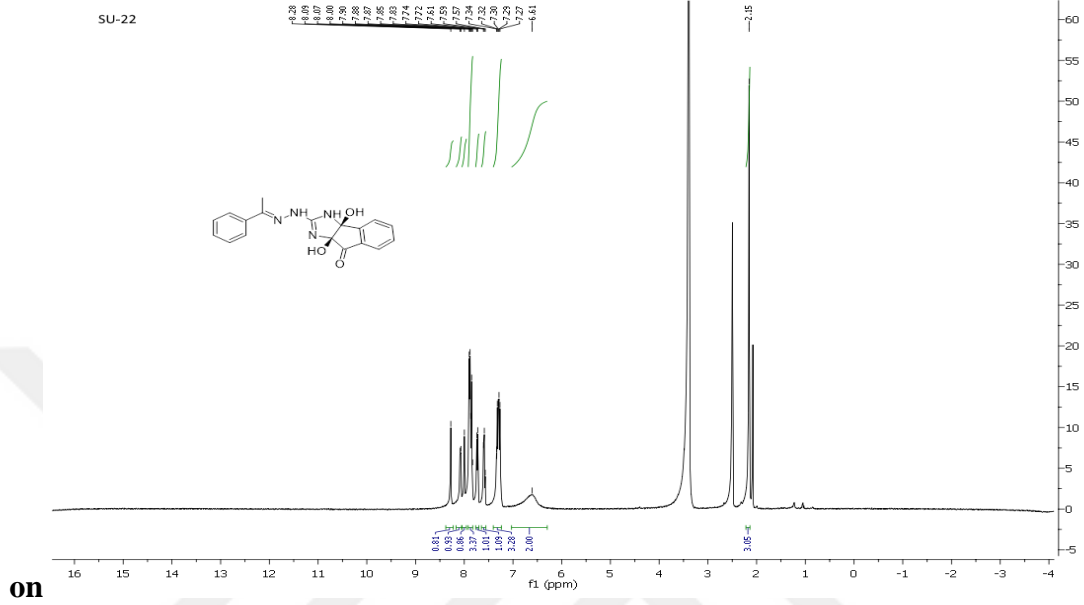
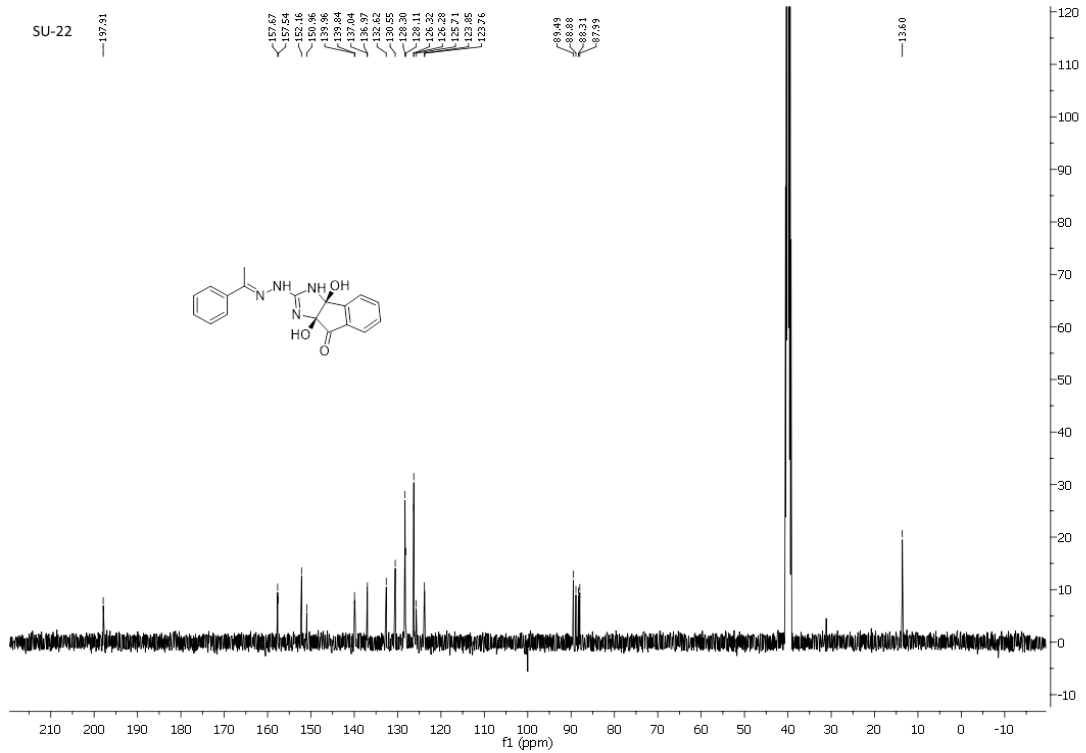


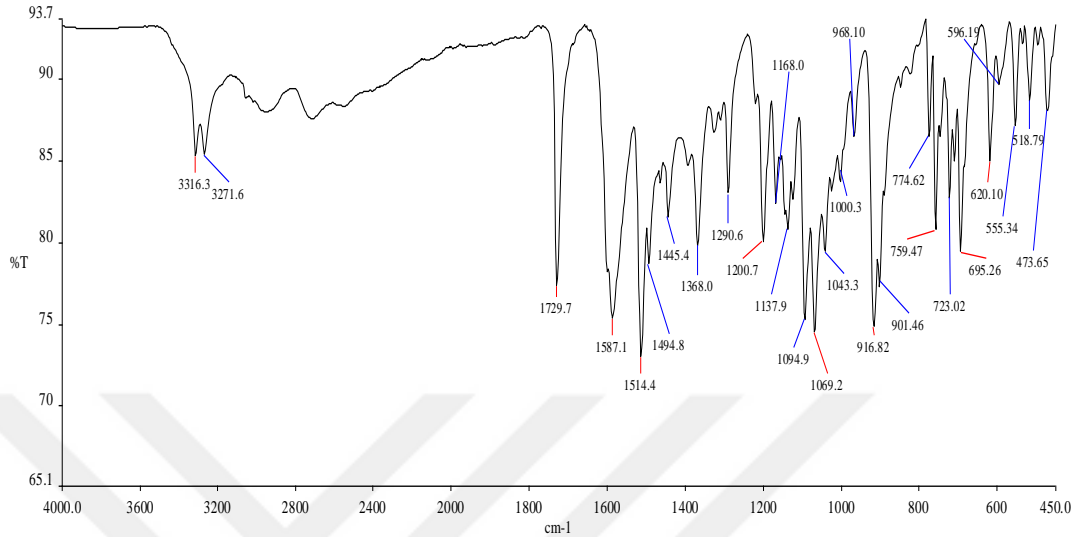
Şekil 3.63. SU-21 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.21 (s, 1H, NH), 8.08 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, NH), 7.99 – 7.70 (m, 5H, Ar-H), 7.60 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, Ar-H), 6.57 (br s, 2H, OH), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.93 C=O, 157.42, 152.15, 137.44, 132.59, 130.54, 128.92, 126.25, 125.69, 123.76, 89.48, 88.90, 88.25, 87.98, 21.25, 13.61. **FTIR (ATR):** 3341.3 N-H, 3184.5 O-H, 1730.5 C=O, 1594.7, 1510.5, 1449.7, 1367.7, 1291.2, 1200.2, 1143.2, 1093.9, 918.0, HRMS (ED):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 351,145. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 351,138.

## SU-22

## (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-1-feniletiliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-

Şekil 3.64. SU-22 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR SpektrumuŞekil 3.65. SU-22 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



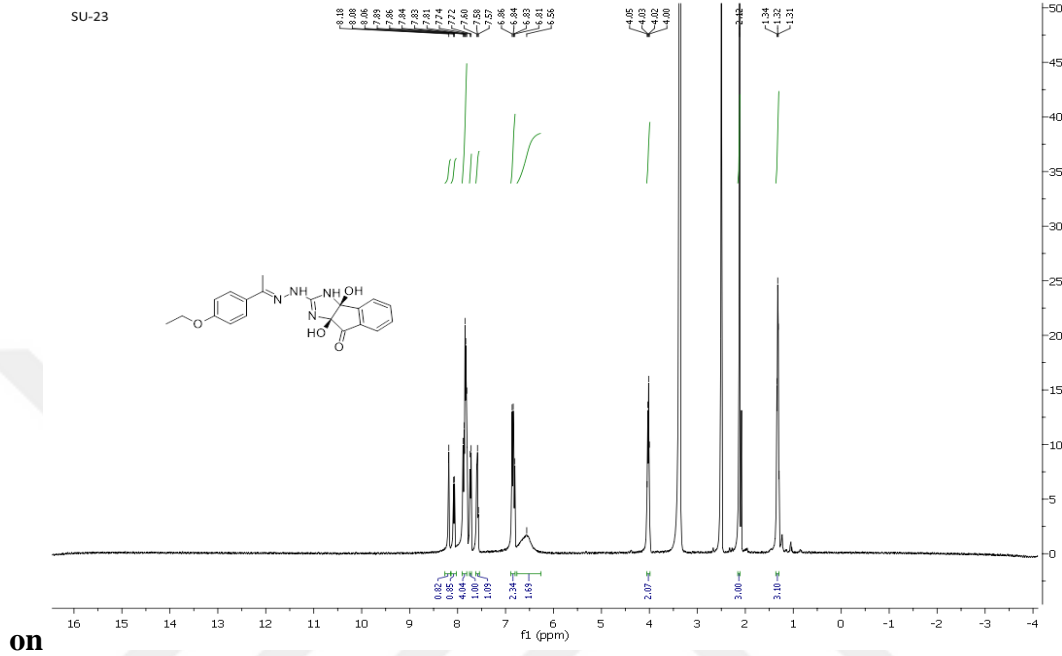
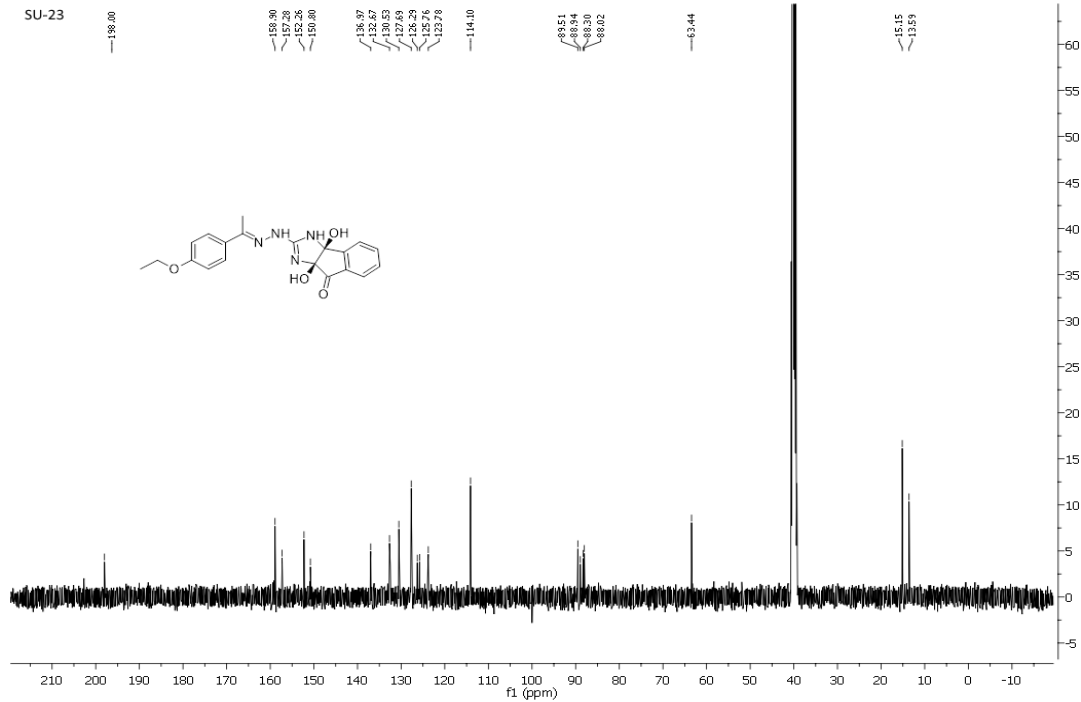
Şekil 3.66. SU-22 Bileşiminin FT-IR Spektrumu

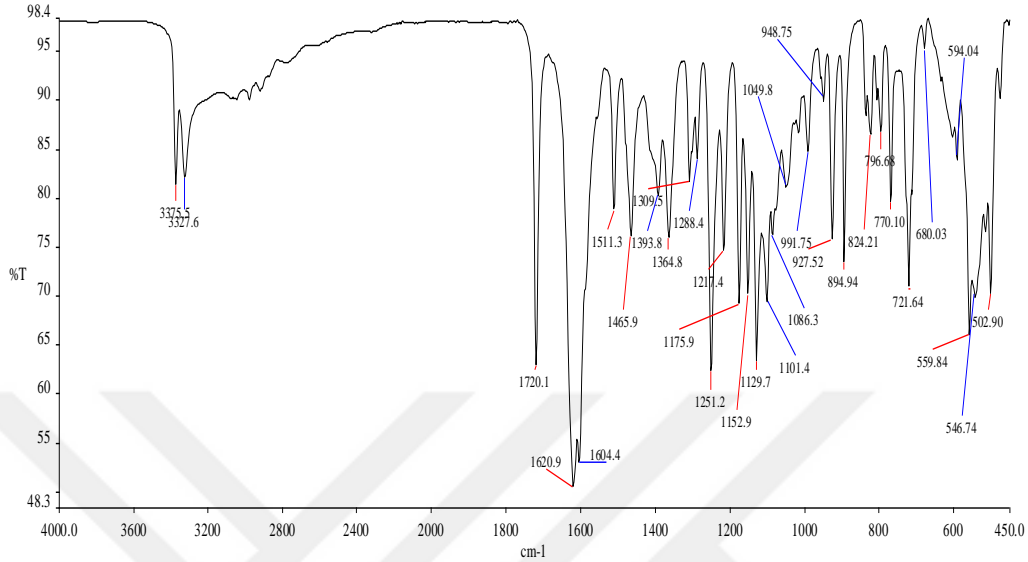
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.28 (s, 1H, NH), 8.08 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar-H), 8.00 (s, 1H, NH), 7.97 – 7.80 (m, 3H, Ar-H), 7.73 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.45 – 7.16 (m, 3H, Ar-H), 6.61 (br s, 2H, OH), 2.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.91 C=O, 157.67, 157.54, 152.16, 150.96, 139.96, 139.84, 137.04, 136.97, 132.62, 130.55, 128.30, 128.11, 126.32, 126.28, 125.71, 123.85, 123.76, 89.49, 88.88, 88.31, 87.99, 13.60. **FTIR (ATR):** 3316.3 N-H, 3271.6 O-H, 1729.7 C=O, 1587.1, 1514.4, 1494.8, 1445.4, 1368.0, 1290.6, 1200.7, 1137.9, 1094.9, 916.8. HRMS (EI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 337,129.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 337,122.

## SU-23

## (3aS,8aS)-2-(2-((E)-1-(4-etoksifenil)etiliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-

Şekil 3.67. SU-23 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR SpektrumuŞekil 3.68. SU-23 Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

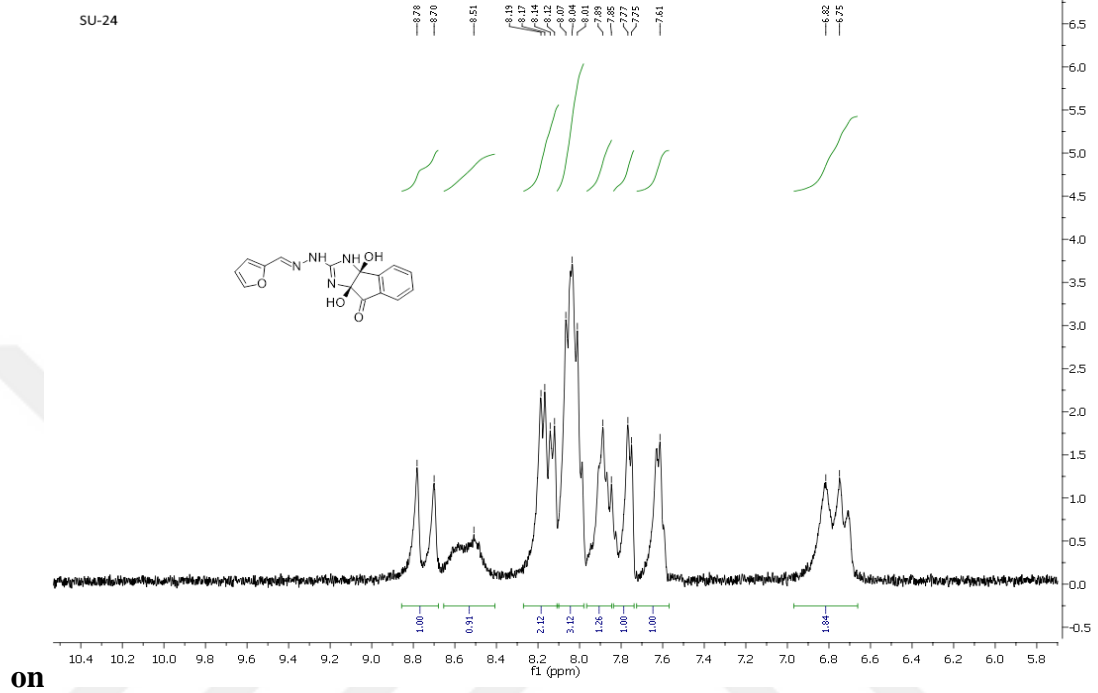


Şekil 3.69. SU-23 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

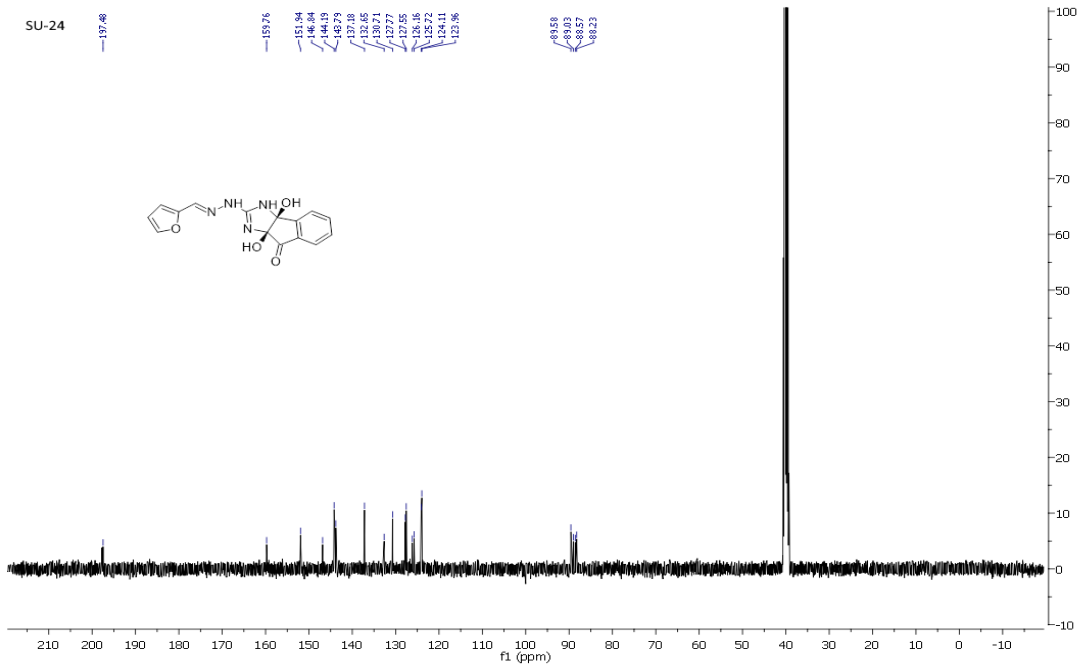
**$^1\text{H NMR}$ :** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.18 (s, 1H, NH), 8.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.89 – 7.75 (m, 4H, Ar-H, NH), 7.73 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.58 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (dd,  $J = 13.4, 8.8$  Hz, 2H, Ar-H), 6.56 (br s, 2H, OH), 4.02 (dd,  $J = 12.7, 6.5$  Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35-1.30 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C NMR}$ :** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  198.00 C=O, 158.90, 157.28, 152.26, 150.80, 136.97, 132.67, 130.53, 127.69, 126.29, 125.76, 123.78, 114.10, 89.51, 88.94, 88.30, 88.02, 63.44, 15.15, 13.59. **FTIR (ATR):** 3375.5 N-H, 3327.6 O-H, 1720.1 C=O, 1620.9, 1604.4, 1465.9, 1393.8, 1364.8, 1217.4, 1251.2, 1152.9, 1101.4, 927.52. **HRMS (EI):**  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 381,155. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 381,148.

SU-24

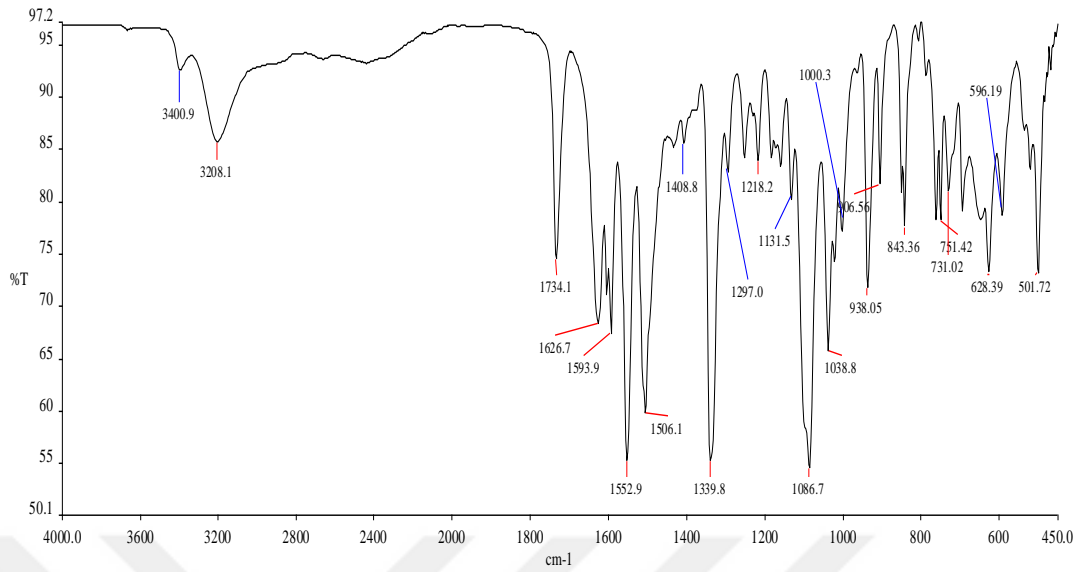
(3a*S*,8a*S*)-2-(2-((*E*)-furan-2-ylmetilen)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-*d*]imidazol-8(3*H*)-



Şekil 3.70. SU-24 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



Şekil 3.71. SU-24 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

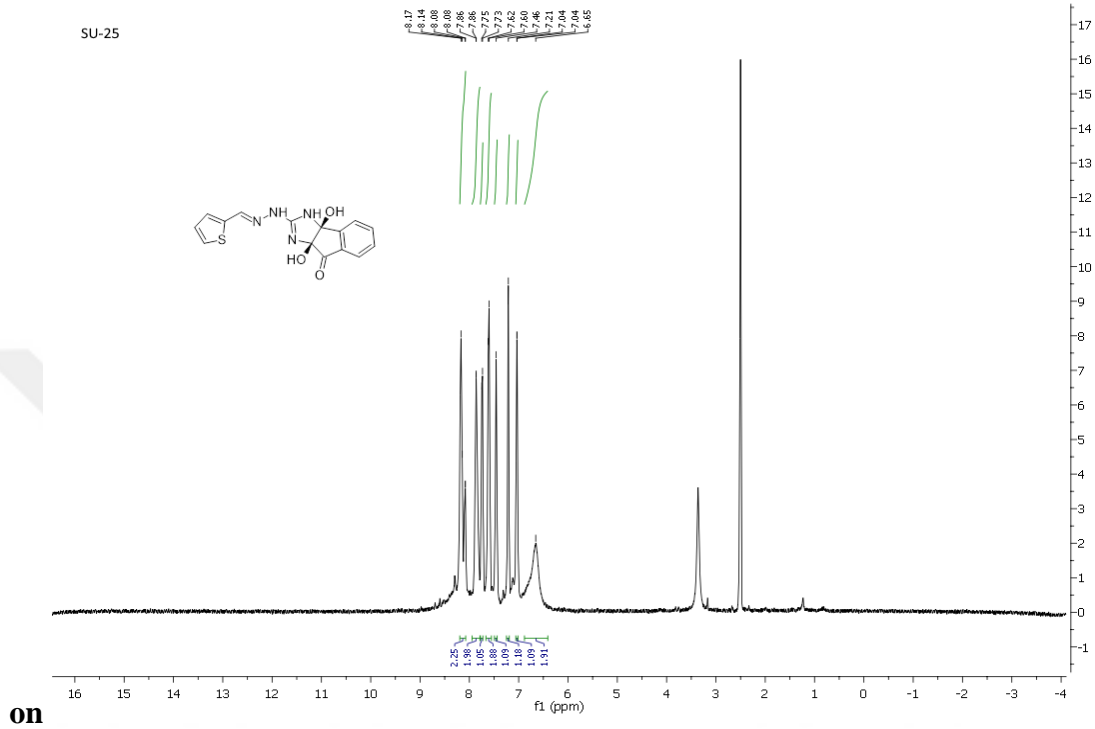
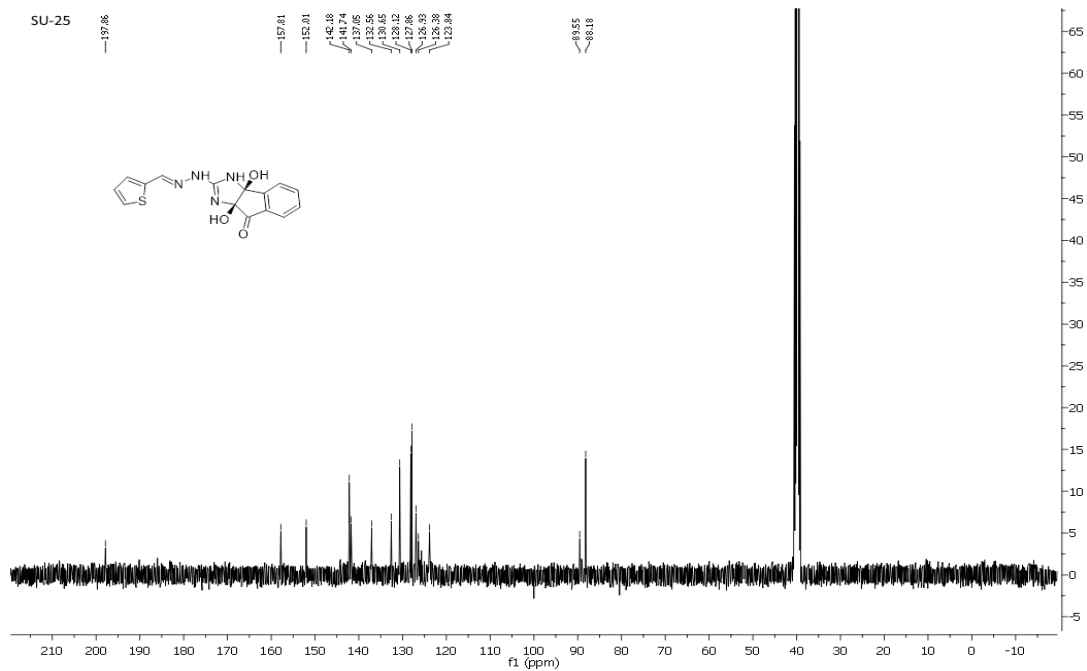


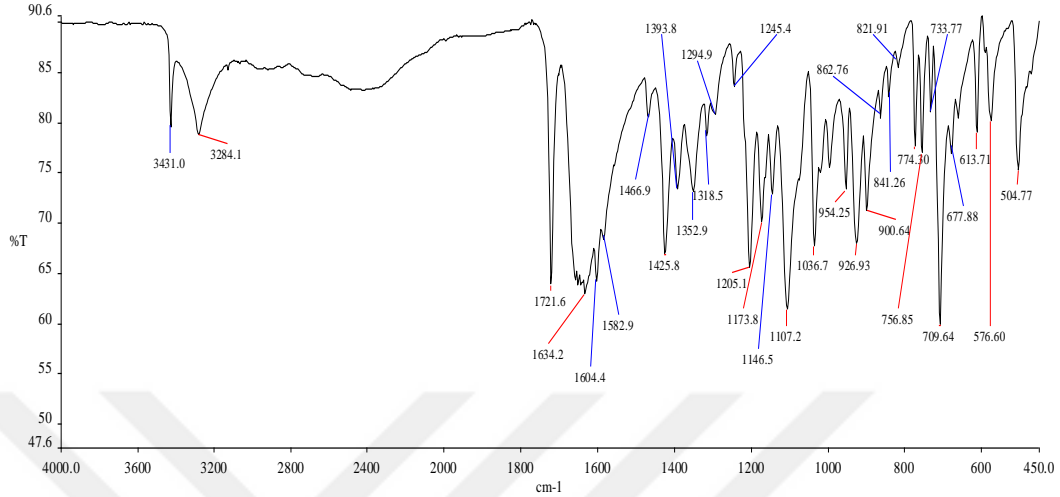
Şekil 3.72. SU-24 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

**<sup>1</sup>H NMR:** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.74 (d,  $J = 32.8$  Hz, 1H, N=CH), 8.51 (br s, 1H, NH), 8.32 – 8.12 (m, 2H, Ar-H), 8.10 – 7.96 (m, 3H, Ar-H, NH), 7.94 – 7.86 (m, 1H, Ar-H), 7.76 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.61 (s, 1H, Ar-H), 6.78 (d,  $J = 26.4$  Hz, 2H, OH). **<sup>13</sup>C NMR:** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.48 C=O, 159.76, 151.94, 146.84, 144.19, 143.79, 137.18, 132.65, 130.71, 127.77, 127.55, 126.16, 125.72, 124.11, 123.96, 89.58, 89.03, 88.57, 88.23 **FTIR (ATR):** 3400.9 N-H, 3208.1 O-H, 1734.1 C=O, 1626.7, 1593.9, 1552.9, 1506.1, 1339.8, 1297.0, 1086.7, 1038.8, 938.0. **HRMS (EI):**  $[M+H]^+$ , bulunan 368,099. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 375,058.

## SU-25

## (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-tiofen-2-ilmetilen)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-

Şekil 3.73. SU-25 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  SpektrumuŞekil 3.74. SU-25 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

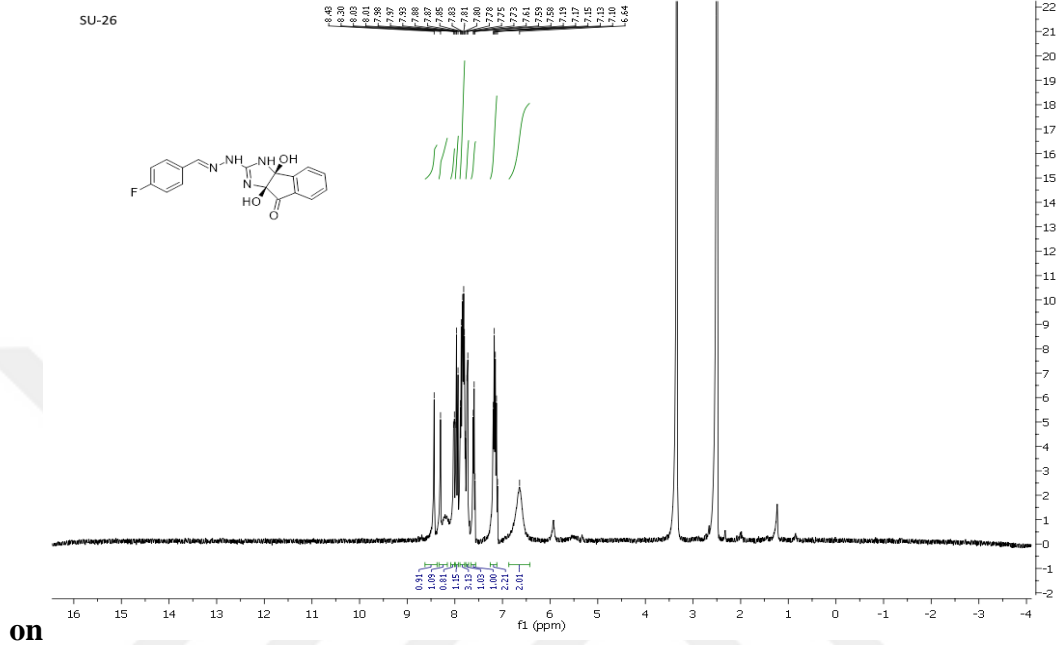
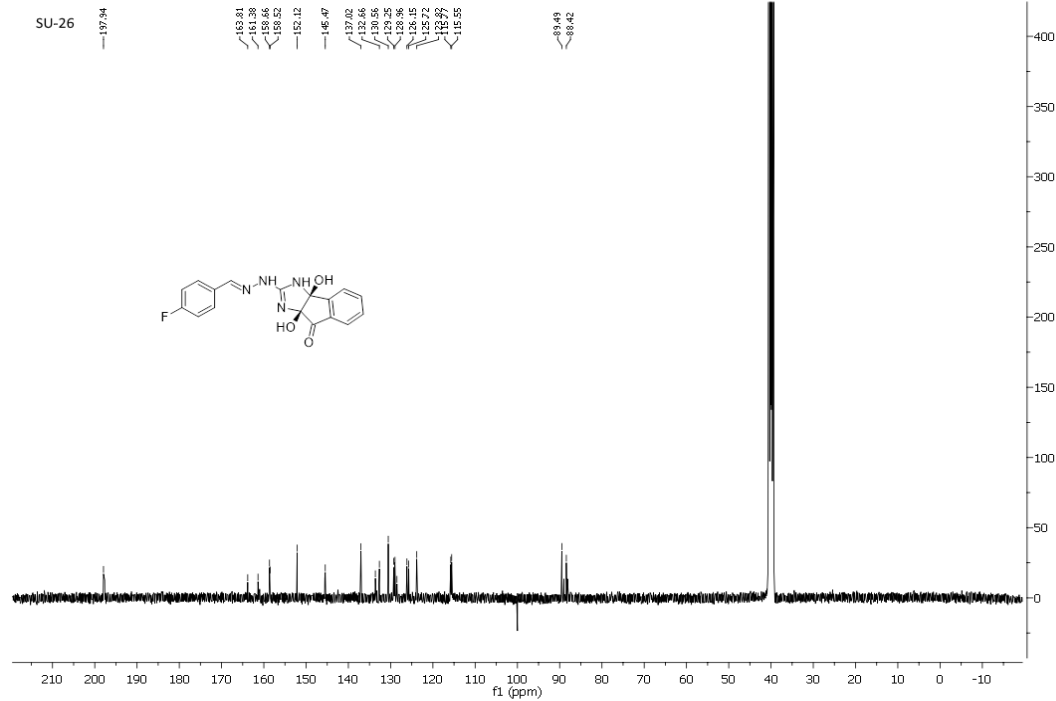


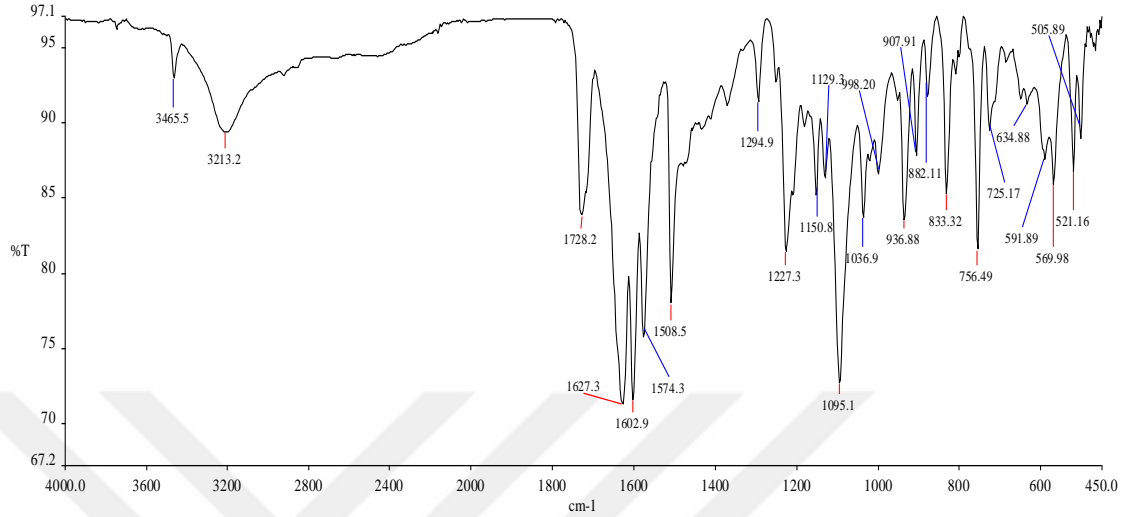
Şekil 3.75. SU-25 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

**$^1\text{H NMR}$ :** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.23 – 8.13 (m, 2H, N=CH, NH), 7.86 (d,  $J = 0.5$  Hz, 2H, Ar-H, NH), 7.74 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, Ar-H), 7.61 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H, Ar-H), 7.46 (s, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 1H, Ar-H), 7.04 (s, 1H, Ar-H), 6.65 (br s, 2H, OH).  **$^{13}\text{C NMR}$ :** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.86 C=O, 157.81, 152.01, 142.18, 141.74, 137.05, 132.56, 130.65, 128.12, 127.86, 126.93, 126.38, 123.84, 89.55, 88.18. **FTIR (ATR):** 3431.0 N-H, 3284.1 O-H, 1721.6 C=O, 1634.2, 1604.4, 1582.9, 1425.8, 1352.9, 1318.5, 1205.1, 1173.8, 1107.2, 926.9. **HRMS (EI):**  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 329,070.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 329,063.

## SU-26

## (3aS,8aS)-2-(2-((E)-4-florobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-

Şekil 3.76. SU-26 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  SpektrumuŞekil 3.77. SU-26 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

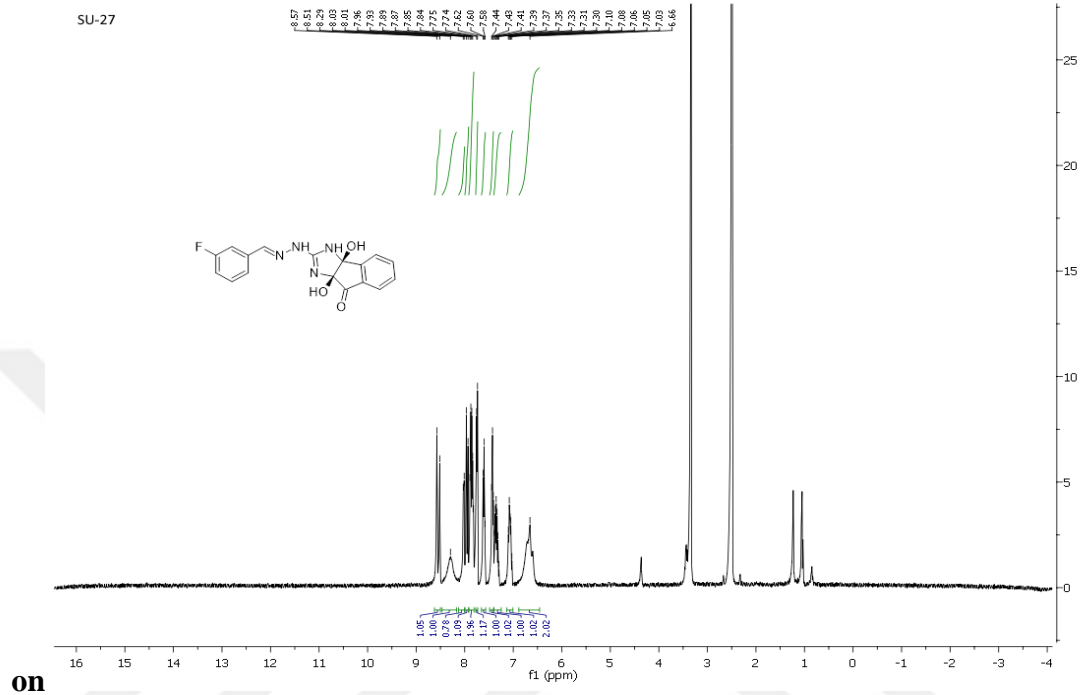


Şekil 3.78. SU-26 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

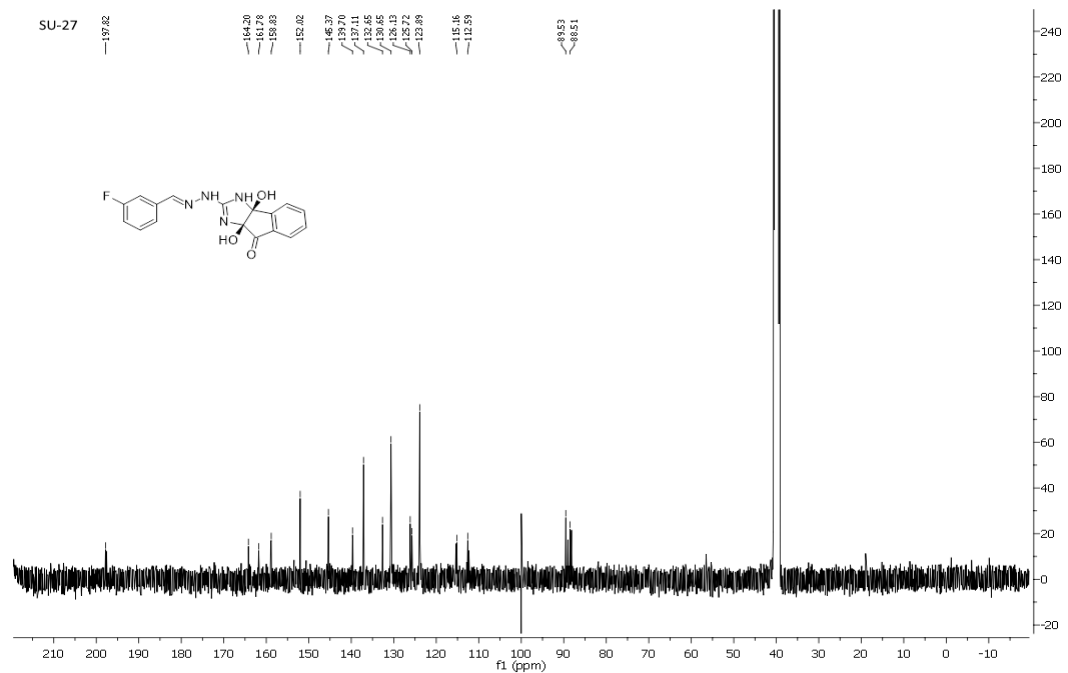
**$^1\text{H NMR}$ :** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.43 (s, 1H, N=CH), 8.20 (s, 1H, NH),  $\delta$  8.02 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1Har-H), 7.99 – 7.92 (m, 1H, Ar-H), 7.83 (ddd,  $J = 23.1, 14.9, 8.0$  Hz, 3H, Ar-H, NH), 7.74 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.25 – 7.05 (m, 2H, Ar-H), 6.64 (br s, 2H, OH).  **$^{13}\text{C NMR}$ :** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.94 C=O, 163.81, 161.38, 158.66, 158.52, 152.12, 145.47, 137.02, 133.61, 132.66, 130.56, 129.25, 128.96, 128.50, 126.15, 125.72, 123.82, 115.77, 115.55, 89.49, 88.42. **FTIR (ATR):** 3465.5 N-H, 3213.2 O-H, 1728.2, 1627.3, 1602.9, 1574.3, 1508.5, 1227.3, 1150.8, 1095.1, 1036.9, 936.8. **HRMS (EI):**  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 341,104.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  hesaplanan 341,097.

SU-27

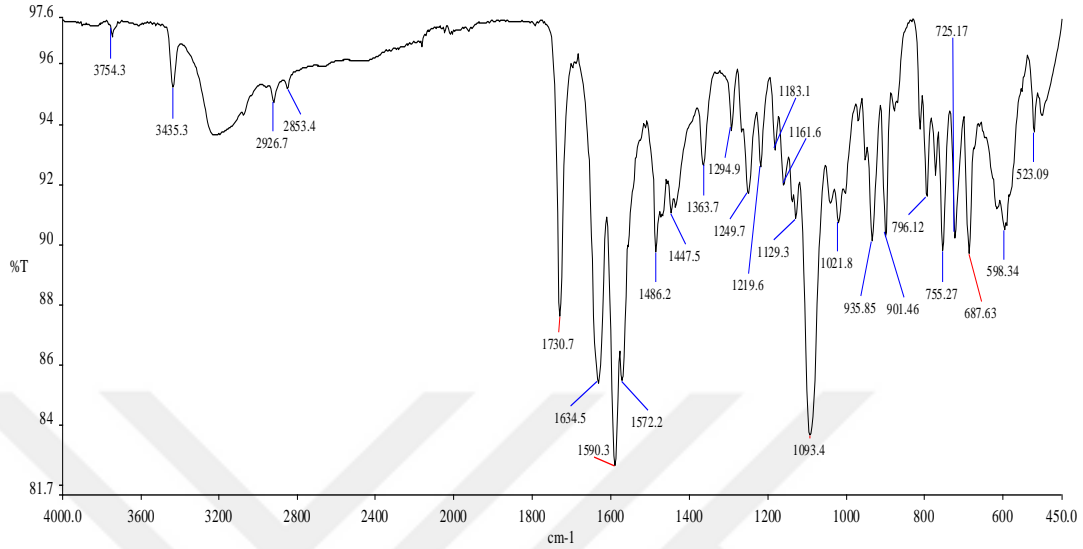
(3a*S*,8a*S*)-2-(2-((*E*)-3-florobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-*d*]imidazol-8(3H)-



Şekil 3.79. SU-27 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



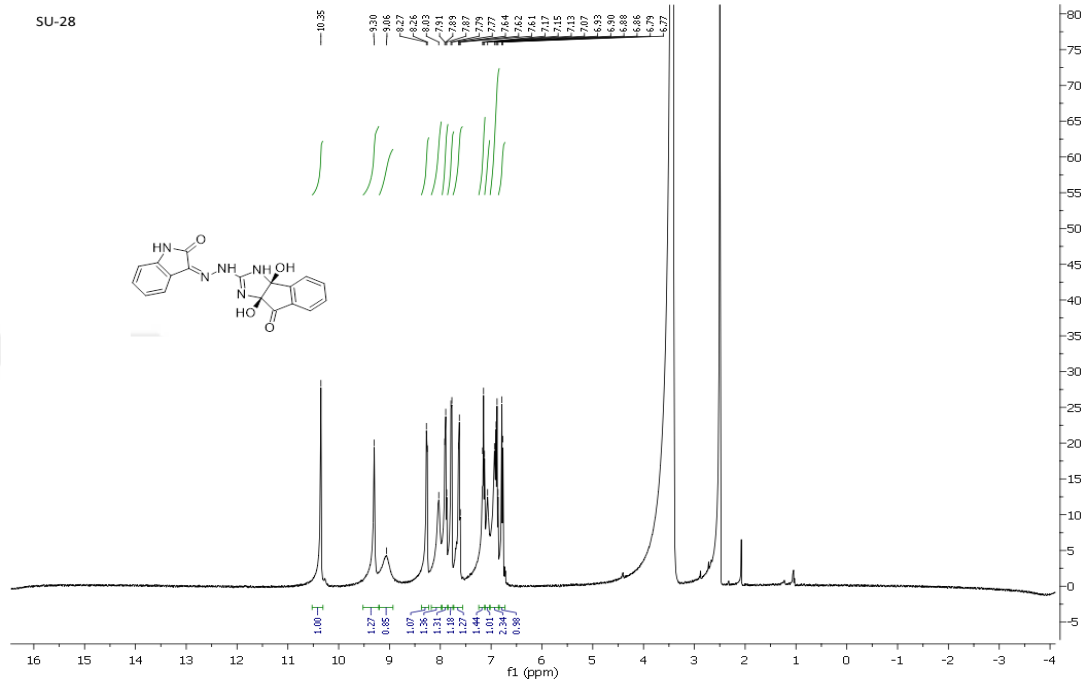
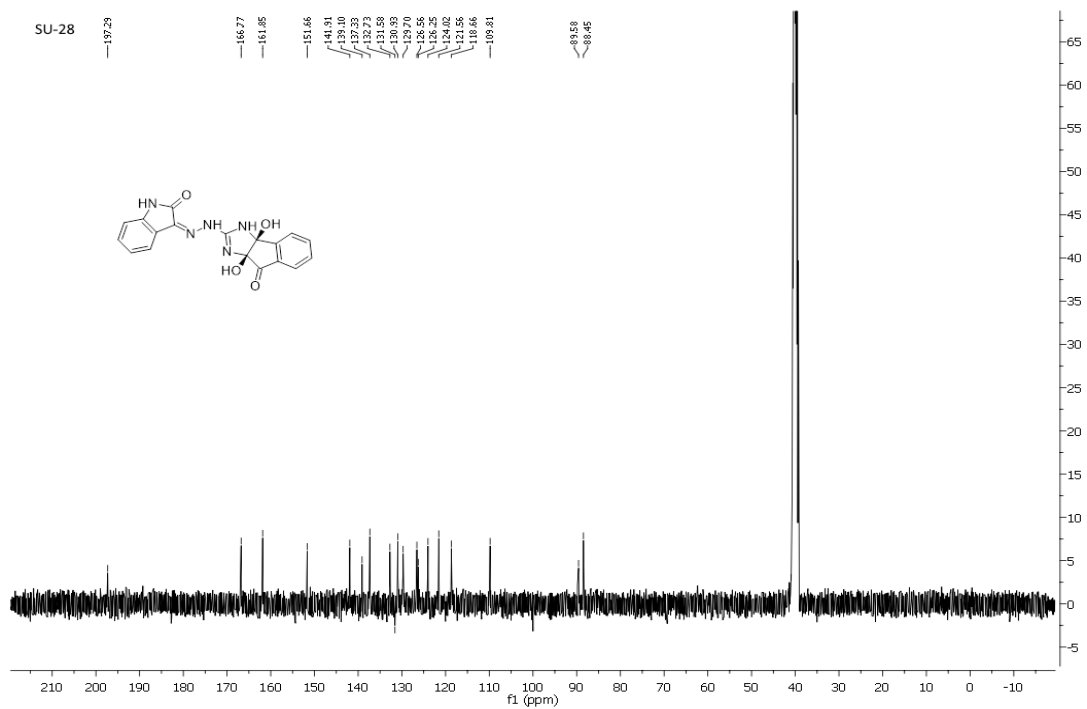
Şekil 3.80. SU-27 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

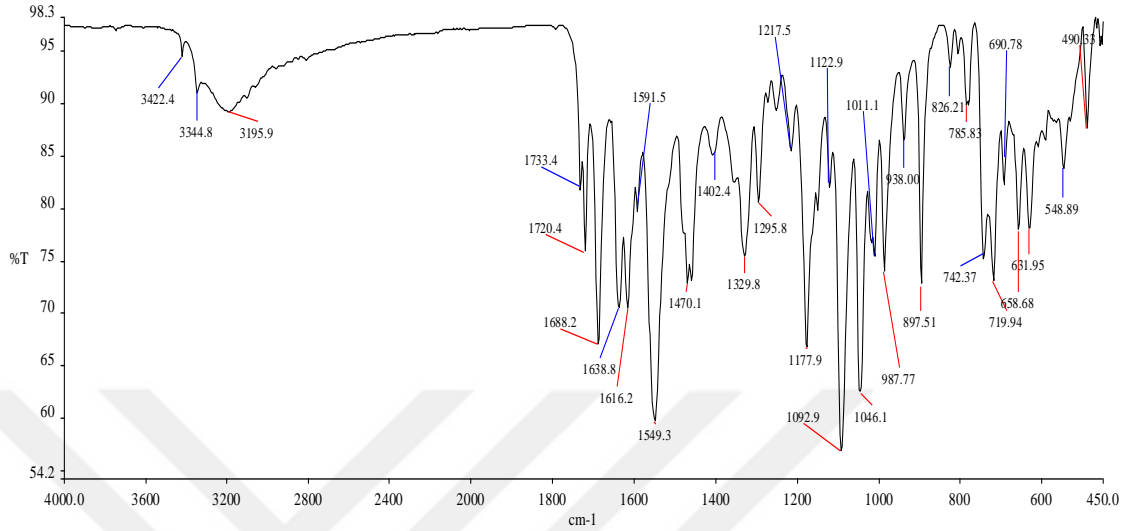


Şekil 3.81. SU-27 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

**<sup>1</sup>H NMR:** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.54 (d,  $J = 23.6$  Hz, 1H, N=CH), 8.29 (br s, 1H, NH), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.95 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.86 (dd,  $J = 14.6, 7.0$  Hz, 2H, Ar-H), 7.75 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.43 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.34 (dt,  $J = 22.2, 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.13 – 6.99 (m, 1H, Ar-H), 6.66 (br s, 2H, OH). **<sup>13</sup>CNMR:** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.82 C=O, 164.20, 161.78, 158.83, 152.02, 145.37, 139.70, 137.11, 132.65, 130.65, 126.13, 125.72, 123.89, 115.16, 112.59, 89.53, 88.51. **FTIR (ATR):** 3435.3 NH, 2926.7 =C-H, 1730.7 C=O, 1634.5, 1590.3, 1572.2, 1486.2, 1447.2, 1363.7, 1294.9, 1219.6, 1093.4, 1021.8, 935.8. **HRMS (EI):**  $[M+H]^+$ , bulunan 341,104. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 341,097.

## SU-28

**(3a*S*,8a*S*)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((*Z*)-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-*d*]imidazol-8(3*H*)-on**Şekil 3.82. SU-28 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR SpektrumuŞekil 3.83. SU-28 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

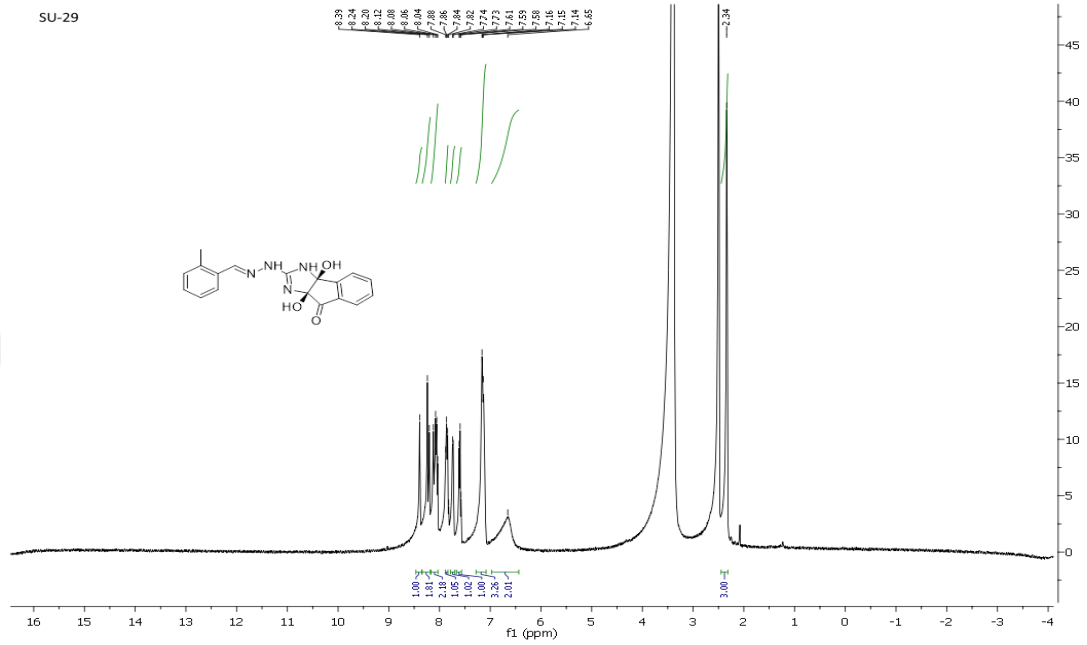


Şekil 3.84. SU-28 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

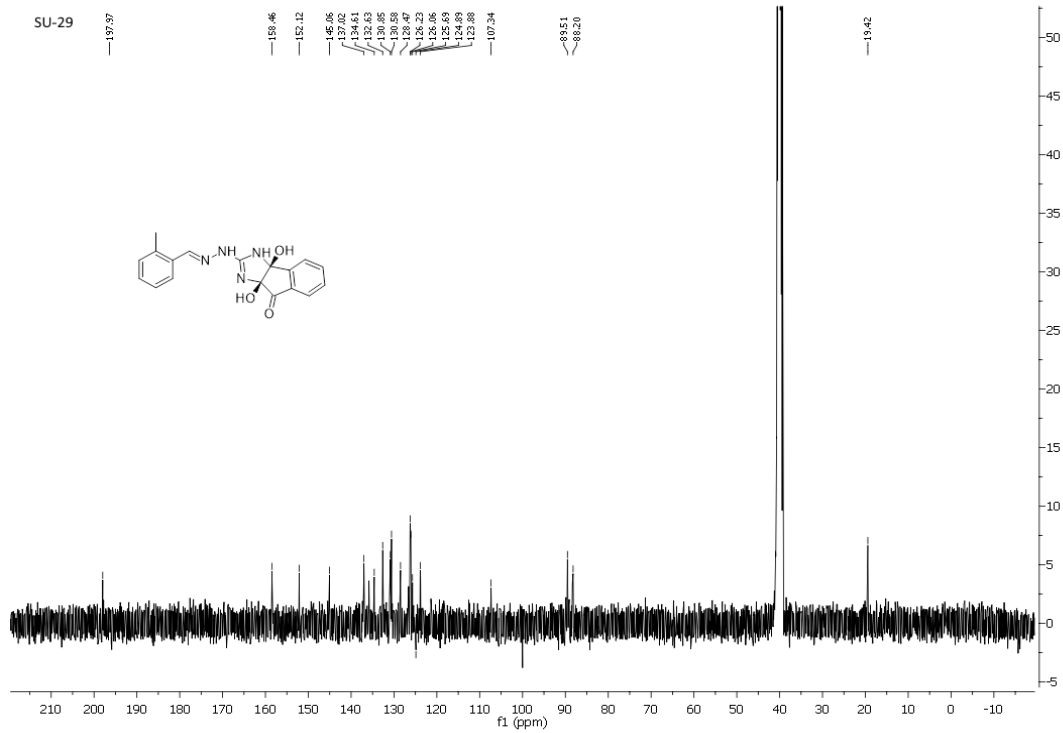
**<sup>1</sup>H NMR:** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.35 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, N=CH), 9.06 (s, 1H, NH), 8.26 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 8.03 (br s, 1H, NH), 7.95 – 7.83 (m, 1H, Ar-H), 7.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.11 (m, 1H, Ar-H), 7.07 (br s, 1H, OH), 6.90 (dd,  $J = 18.0, 10.3$  Hz, 2H, Ar-H, OH), 6.78 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar-H). **<sup>13</sup>C NMR:** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.29 C=O, 166.77, 161.85, 151.66, 141.91, 139.10, 137.33, 132.73, 131.58, 130.93, 129.70, 126.56, 126.25, 124.02, 121.56, 118.66, 109.81, 89.58, 88.45. **FTIR (ATR):** 3422.4 N-H, 3344.8 N-H, 3195.9 O-H, 1720.4 C=O, 1688.2, 1638.8, 1616.2, 1549.3, 1470.1, 1329.8, 1295.8, 1177.9, 1092.9, 1046.1, 987.7. **HRMS (ED):**  $[M+H]^+$ , bulunan 364,104. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 364,097.

SU-29

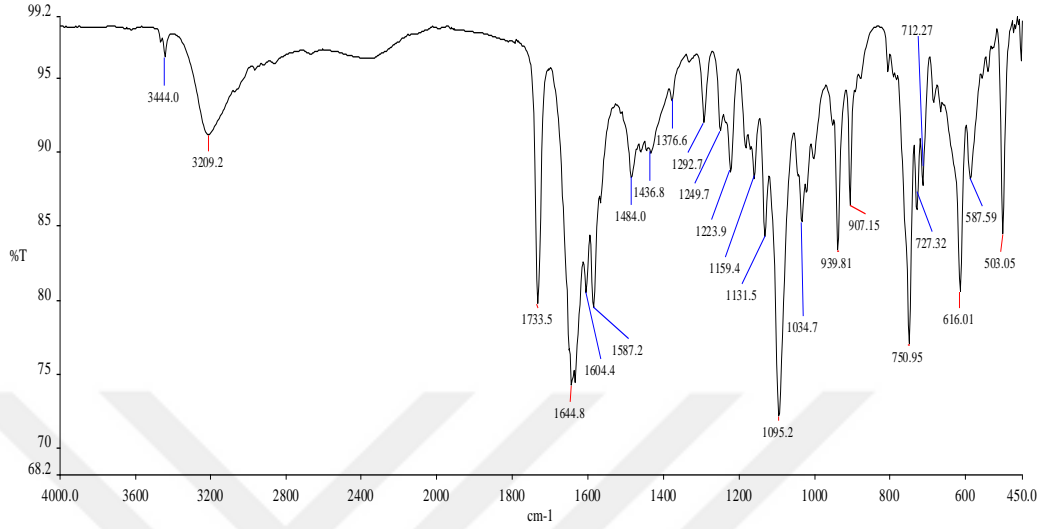
(3a*S*,8a*S*)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((*E*)-2-metilbenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on



Şekil 3.85. SU-29 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



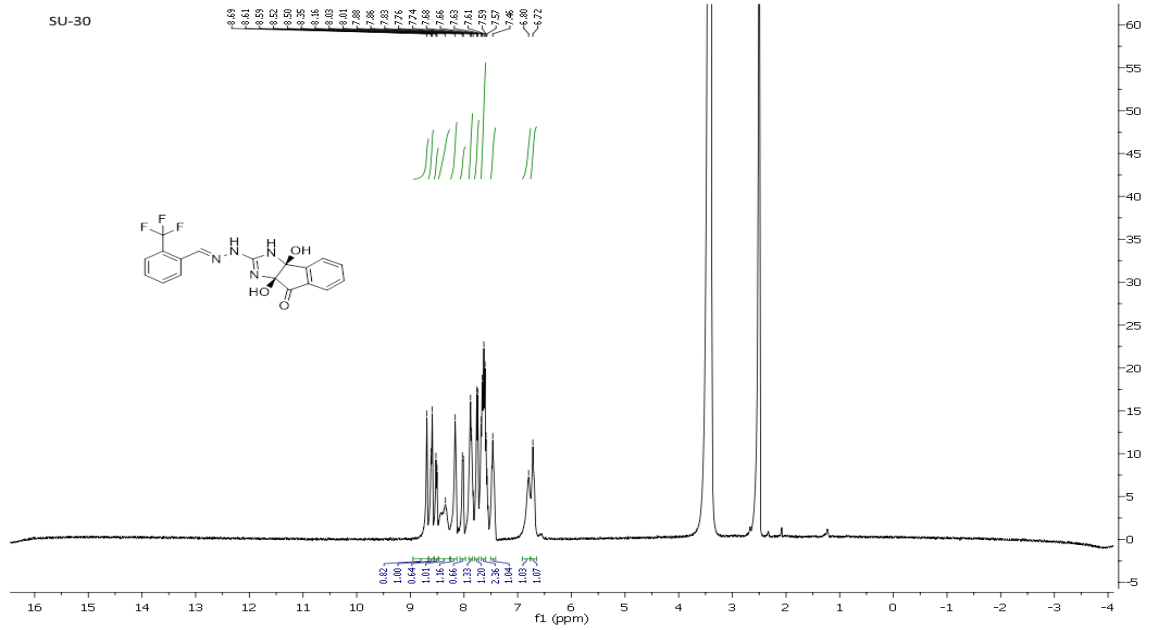
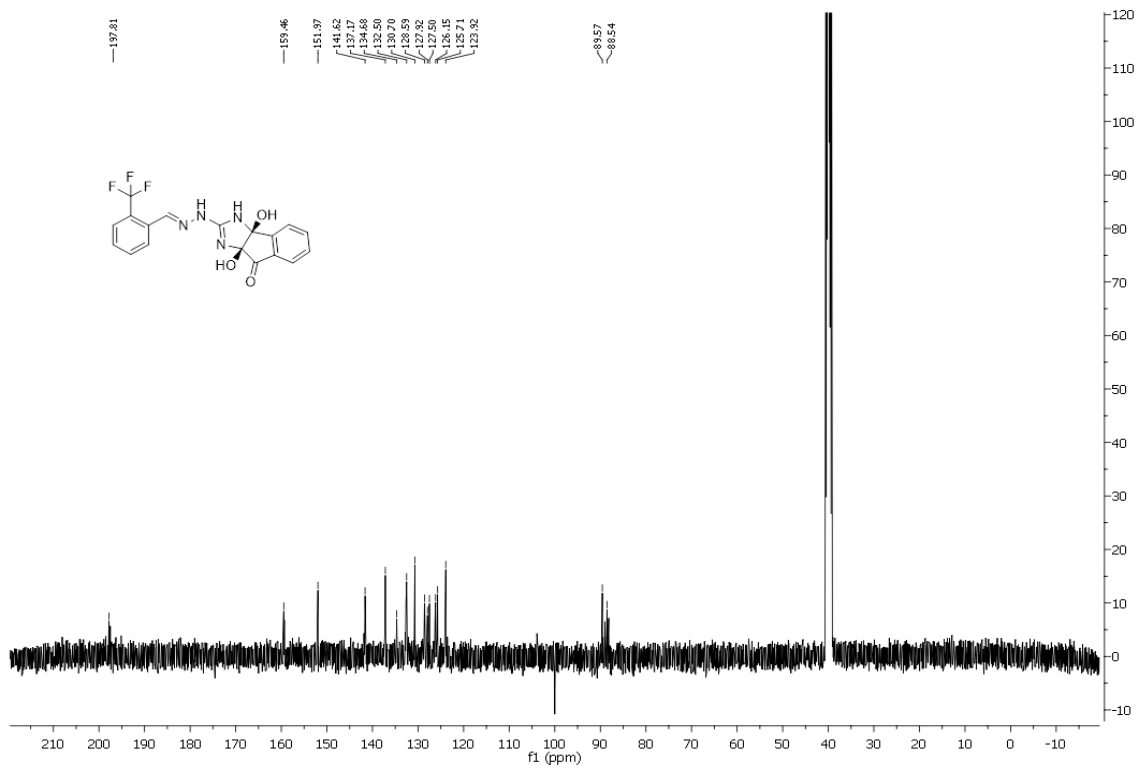
Şekil 3.86. SU-29 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

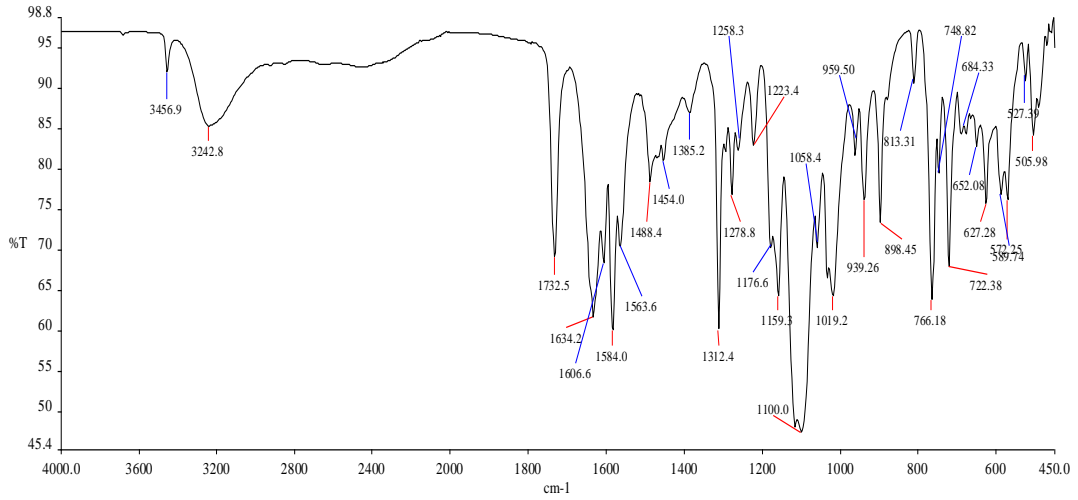


Şekil 3.87. SU-29 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

**$^1\text{H NMR}$ :** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.39 (s, 1H),  $\delta$  8.22 (d,  $J = 15.1$  Hz, 2H, Ar-H, NH), 8.07 (dd,  $J = 21.5, 12.6$  Hz, 2H, Ar-H, NH), 7.85 (dd,  $J = 15.8, 7.4$  Hz, 2H, Ar-H), 7.74 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.27 – 7.02 (m, 3H, Ar-H), 6.65 (br s, 2H, OH), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C NMR}$ :** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.97 C=O, 158.46, 152.12, 145.06, 137.02, 134.61, 132.63, 130.85, 130.58, 128.47, 126.23, 126.06, 125.69, 124.89, 123.88, 107.34, 89.51, 88.20, 19.42. **FTIR (ATR):** 3444.0 N-H, 3209.2 O-H, 1733.5 C=O, 1644.8, 1604.4, 1587.2, 1484.0, 1484.0, 1249.7, 1131.5, 1095.2, 1034.7, 939.8. **HRMS (ED):**  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , bulunan 337.130. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 337,122.

## SU-30

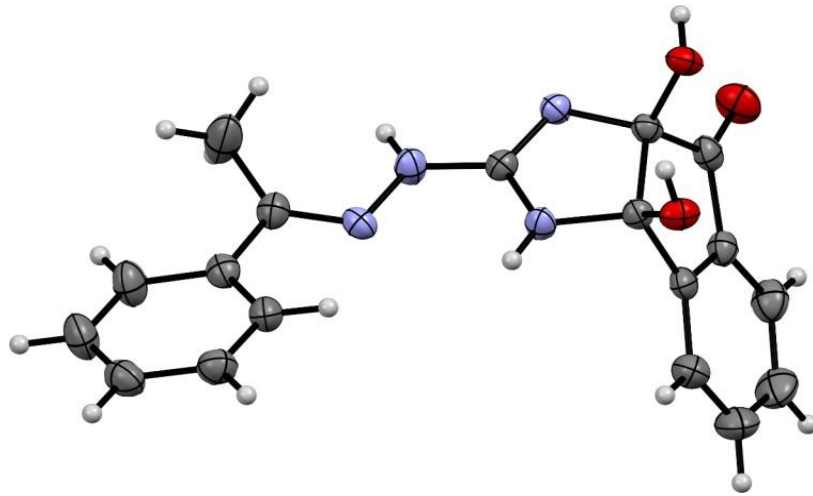
**(3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-2-(triflorometil)benziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on**Şekil 3.88. SU-30 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  SpektrumuŞekil 3.89. SU-30 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



Şekil 3.90. SU-30 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

**<sup>1</sup>H NMR:** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.69 (s, 1H, N=CH), 8.60 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, Ar-H), 8.51 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar-H), 8.35 (br s, 1H, NH), 8.16 (br s, 1H, NH), 8.02 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.93 – 7.86 (m, 1H, Ar-H), 7.75 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (dd,  $J = 18.1, 9.8$  Hz, 2H, Ar-H), 7.53 – 7.41 (m, 1H, Ar-H), 6.80 (s, 1H, OH), 6.72 (s, 1H, OH).  
**<sup>13</sup>C NMR:** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  197.81 C=O, 159.46, 151.97, 141.62, 137.17, 134.68, 132.50, 130.70, 128.59, 127.92, 127.50, 126.15, 125.71, 123.92, 89.57, 88.54. **FTIR (ATR):** 3456.9 N-H, 3242.8 O-H, 1732.5 C=O, 1634.2, 1606.6, 1584.0, 1563.6, 1312.4, 1176.6, 1159.3, 1100.0, 1019.2, 939.2. **HRMS (ED):**  $[M+H]^+$ , bulunan 391,100. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 391,094. değerlerle uyumludur.

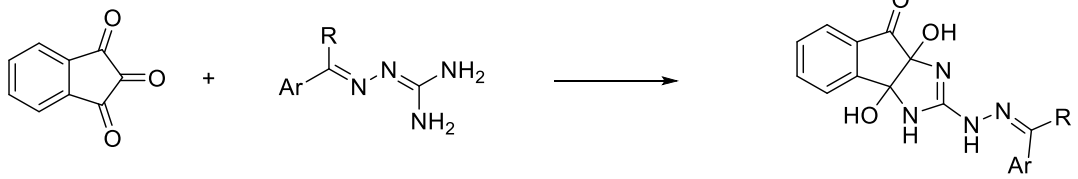
## X - IŞINI



## 4.BÖLÜM

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, guanilhidrazonların (aminoguanidin) türevleri ile ninhidrinin (2,2-dihidroksiinden-1,3-dion) reaksiyonundan hidrazon içeren DihidroksiDihydroxy-tetrahydroindeno-imidazole türevlerinin sentezlenmiştir. Sentez aşamasında kullanılan başlangıç maddeleri oldukça ucuz ve piyasada bulunan aminoguanidin (guanylhidrazon) türevlerinden oluşmaktadır. Çalışma çerçevesinde çok sayıda biyolojik aktivite göstermesi beklenen, imidazol grubu içeren yeni moleküller sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin farmakolojik olarak kabul edilebilir tuzları, tautomer ve cis-diol yapısında olması nedeniyle biyolojik yönden aktivite göstermesi beklenmekte, hücre ve hayvan deneylerinden sonra faz çalışmaları içinde kullanılabilceği düşünülmektedir. Sentezlenen moleküllerin bitkilerde de koruma amaçlı hastalıklarda da kullanılacağı düşünülmektedir.



*R: Hidrojen ve alkil gruplarıdır.*

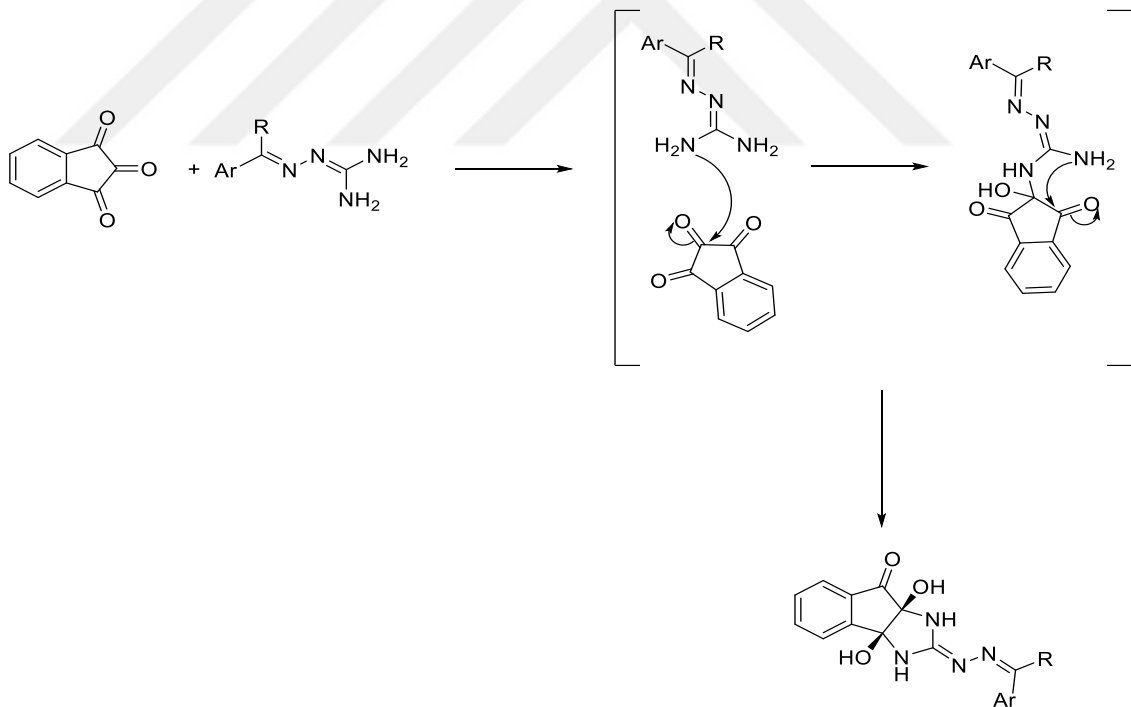
*Su(1-30) Bileşikleri*

Şekilde yer alan reaksiyon denklemi ile sentezlenen Su(1-30) bileşiğin tautomer yapıları, stereoizomerleri veya farmakolojik olarak kabul edilen tuzları veya çözeltileri halinde de olabilmektedir. Burada kullanılan "tautomer", protonların komşu tekli ve çift bağlar arasındaki göçünü belirtir. Burada tarif edilen bileşikler fiziksel ve kimyasal olarak herhangi bir olası tautomerizasyona uğrayabilir. Bileşiklerdeki OH grubu Cis yapısı sentezlenmesine rağmen trans yapısında da olabilmesi mümkündür. Mevcut çalışmaya göre elde edilen yeni bileşikler farklı polimorf veya modifikasyonları mevcut olabilir.

#### 4.1. Dihidroksi-tetrahidroindone-imidazol Türevlerinin Sentezi ve Reaksiyon Mekanizması

Çalışmamızda aminoguanidin bileşiklerinin ninhidrin bileşiğinde yer alan karbonil bileşiği ile gerçekleştirdiği reaksiyonla oluşturduğu kondenzasyon tepkimesi sonucunda imidazol türevleri oluşmuştur. Şekil 4.1’de gösterildiği üzere karbonil grubunun guanilhidrazon bileşiğinde yer alan uçtaki  $-NH_2$  grubuyla reaksiyona girmesinin nedeni  $-NH_2$  grubunun güçlü nükleofilik özelliğe sahip olmasından kaynaklanır.

Guanilhidrazon türevinin yapısında bulunan  $-NH_2$  grubu çift bağın olduğu  $sp^2$  hibritleşmesi yapmış olan karbon (C) atomlarından 2.sine atak yaparak (C-N) bağı oluşurken guanilhidrazonda bulunan diğer  $NH_2$  grubu ninhidrin bileşiğindeki  $sp^2$  hibritleşmesi yapan diğer karbon atomuna atak ederek imidazol halkası oluşmuştur. Aşağıda sentezlenen Dihidroksi-tetrahidroindone-imidazol yapılarının reaksiyon mekanizması verilmiştir.

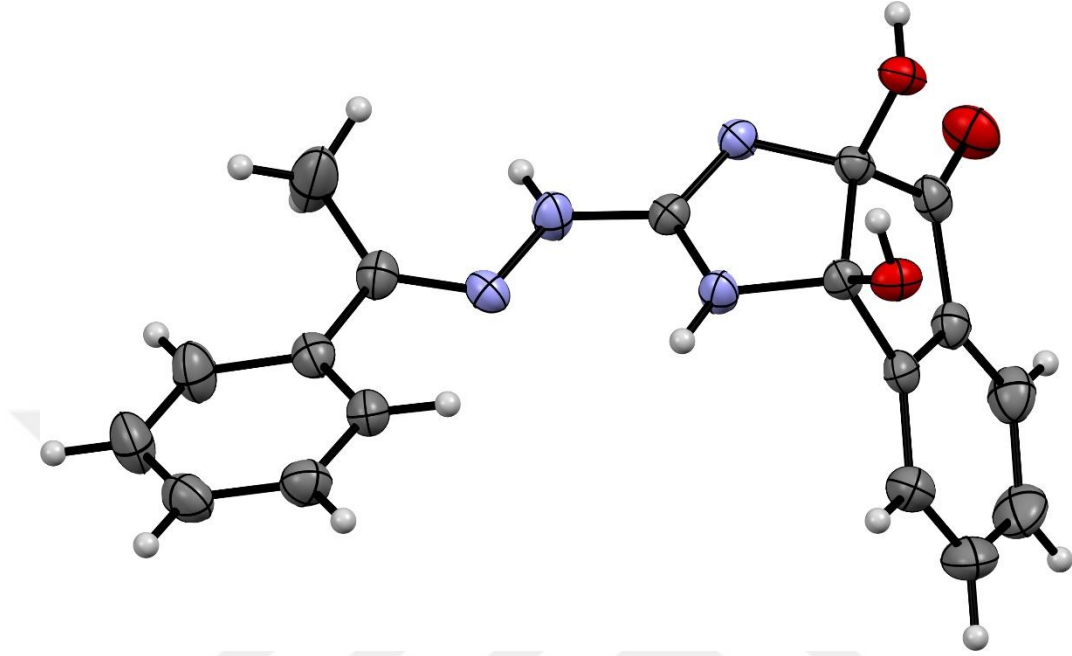


Şekil 4.1. Dihidroksi-tetrahidroindone-imidazol Türevlerinin Reaksiyon Mekanizması

#### Dihidroksi-tetrahidroindone-imidazol Türevlerinin spektrumlarının açıklamaları

Sentezlemiş olduğumuz bileşiklerin yapısı FTIR, <sup>1</sup>HNMR ve <sup>13</sup>CNMR gibi farklı spektral tekniklerle aydınlatılmıştır. SU (1-30) bileşiğinin FTIR, HRMS, <sup>1</sup>HNMR ve

$^{13}\text{C}$ NMR spektrumları ve SU-22 bileşiğinin X-Ray ışını kristalografisi ile analizleri alınarak aydınlatılmıştır.



Şekil 4.2. Tek Kristalli X-Işını Analizi ile Doğrulanmış Sentezlenmiş İmidazol Türevlerinin Yapısı

SU (1-30) bileşiğinin FTIR, HRMS,  $^1\text{H}$ NMR ve  $^{13}\text{C}$ NMR spektrumlarını incelenmiş olup  $^1\text{H}$ NMR spektrumu analizinde; Azometin/imin protonu (1H, N=CH) yaklaşık 8.03-8.58 ppm civarında görüntülendi. (NH) p-r.otonu; 8.3-8.5 ppm civarında pik gözlemlenmiştir. (OH) protonu; yaklaşık 6.48-6.72 civarında pik gözlemlenmiştir. Metil (-CH<sub>3</sub>) grubu içeren türevlerde yaklaşık 1.18-1.37 ppm aralığında spektrumun yukarıalan bölgesinde bazı karakteristik kimyasal kayma değerleri gözlemlendi. Aromatik hidrojen atomları ise (Ar-H) yaklaşık olarak 6.81-7.89 ppm civarında pikleri sergilenmiştir.

$^{13}\text{C}$ NMR spektrumu analizlerinde; karbonil C=O grubuna karşılık gelen yaklaşık değer 197 ppm civarında olup karakteristik zirve değerini sergiledi. Ayrıca taranan diğer değerlerle de bileşiklerin yapısını doğruladı.

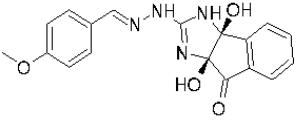
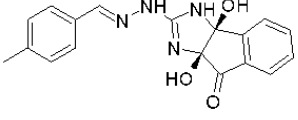
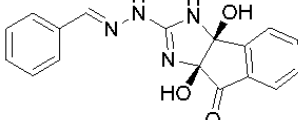
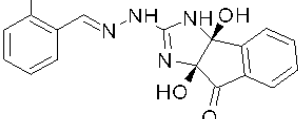
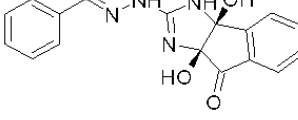
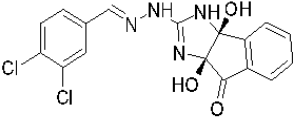
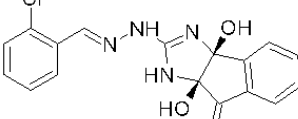
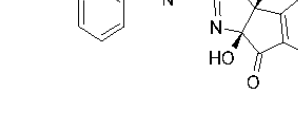
FT-IR spektrumu inceleme sonucunda NH grubu yaklaşık olarak 3456.9 - 3316.3  $\text{cm}^{-1}$  civarında frekans göstermiş, O-H grubu yaklaşık olarak 3012.9 – 3310.3  $\text{cm}^{-1}$  ve C=O grubu 1720.7-1730.3  $\text{cm}^{-1}$  civarında gösterdiği frekans değerleri ile tipik absorpsiyon

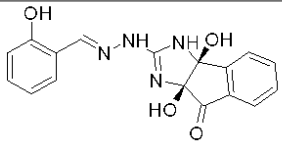
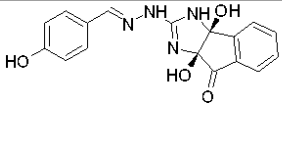
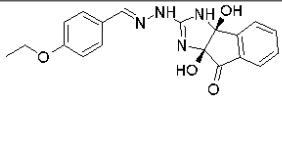
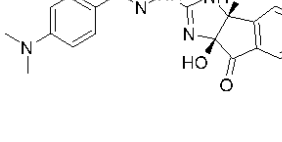
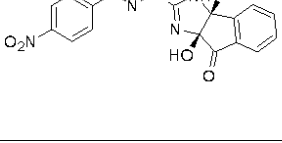
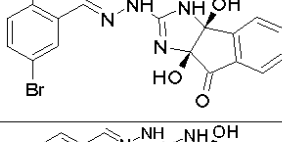
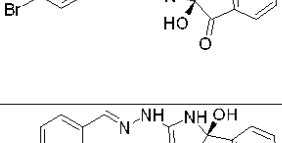
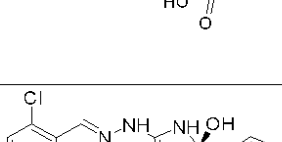
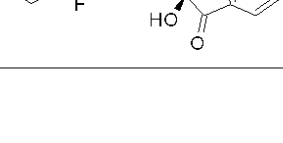
bantları ile eşleşerek maddenin yapısının doğrulayıcı olarak titreşim pikleri gözlemlenmiştir.

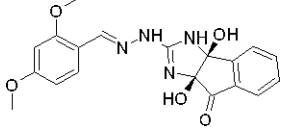
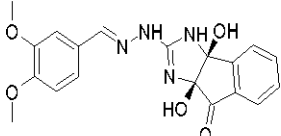
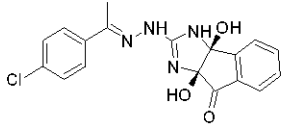
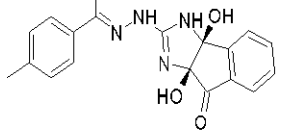
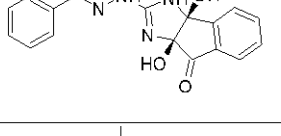
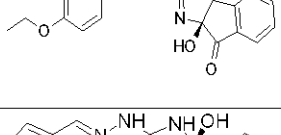
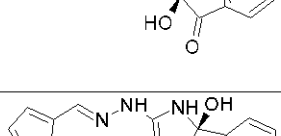
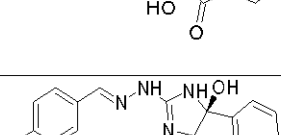
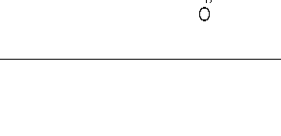
Kütle spektrumlarından ekstrakte edilen tüm imidazol türevlerinin moleküler iyon tepe noktası  $m/z$ 'si hesaplanan değerlerle uyum içinde bulundu. Bu bileşiklerin yapısı, tek kristal X-ışını kristalografisi ile doğrulanmıştır ve şekil 4.2.'de yer alan yapı, sentezlemiş olduğumuz türevlerden SU-22'nin yapısını göstermektedir.

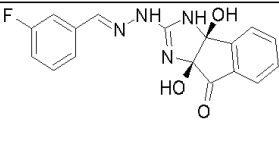
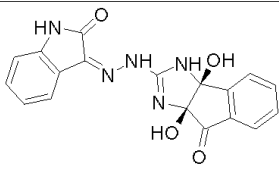
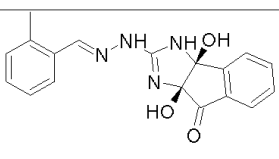
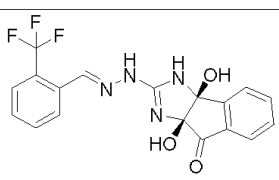


Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin isimlendirmesi açık formülleri verim ve fiziksel özellikleri

| Kod  | Yapısal formül  | adlandırma   | E.N     | Renk       | % verim |
|------|---|--|---------|------------|---------|
| Su-1 |    | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-4-metoksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on   | 190-192 | Beyaz      | 82      |
| Su-2 |    | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-4-metilbenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on     | 185-187 | Krem rengi | 73      |
| Su-3 |    | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-benziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on            | 185-187 | Krem rengi | 75      |
| Su-4 |   | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-2-metoksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on   | 198-200 | Beyaz      | 57      |
| Su-5 |  | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-2-nitrobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on     | 235-237 | sarı       | 82      |
| Su-6 |  | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-3,4-diklorobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on | 200-202 | Beyaz      | 58      |
| Su-7 |  | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-2-klorobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(1H)-on     | 202-204 | Beyaz      | 74      |
| Su-8 |  | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-3-nitrobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on     | 206-208 | Krem rengi | 81      |

|       |   |   |           |            |    |
|-------|---|---|-----------|------------|----|
| Su-9  |    | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-2-hidroksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on         | 190-192   | Beyaz      | 57 |
| Su-10 |    | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-4-hidroksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on         | 220-222   | Krem rengi | 67 |
| Su-11 |    | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-4-etoksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on           | 185-188   | Krem rengi | 58 |
| Su-12 |    | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-4-(dimetilamino)benziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on   | -         | Beyaz      | 50 |
| Su-13 |  | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-4-nitrobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on            | 230-232   | Sarı simli | 42 |
| Su-14 |  | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-5-bromo-2-hidroksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on | 195 yandı | Krem rengi | 52 |
| Su-15 |  | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-4-bromobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on            | 208-210   | Beyaz      | 72 |
| Su-16 |  | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-4-klorobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on            | 215-217   | Beyaz      | 84 |
| Su-17 |  | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-2-kloro-6-florobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on    | 205-208   | Beyaz      | 83 |

|       |   |  |         |            |    |
|-------|---|--|---------|------------|----|
| Su-18 |    | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-2,4-dimetoksibenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on     | 185-187 | Krem rengi | 91 |
| Su-19 |    | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-2-(triflorometil)benziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on | 173-175 | Açık sarı  | 65 |
| Su-20 |    | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-1-(4-klorofenil)etiliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on    | 213-215 | Beyaz      | 84 |
| Su-21 |    | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-1-(p-tolil)etiliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on         | 195-197 | Beyaz      | 74 |
| Su-22 |   | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-1-feniltiliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on              | 190-192 | Beyaz      | 69 |
| Su-23 |  | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-1-(4-etoksifenil)etiliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on   | 208-210 | krem       | 65 |
| Su-24 |  | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-furan-2-ylmetilen)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on           | 225-227 | Beyaz      | 71 |
| Su-25 |  | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-tiofen-2-ilmtilen)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on           | 230-232 | Krem simli | 83 |
| Su-26 |  | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-4-florobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on           | 178-180 | Beyaz      | 73 |

|       |   |  |         |       |    |
|-------|---|--|---------|-------|----|
| Su-27 |  | (3aS,8aS)-2-(2-((E)-3-florobenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroksi-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on           | 203-205 | Beyaz | 65 |
| Su-28 |  | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((Z)-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on      | 258-260 | Sarı  | 68 |
| Su-29 |  | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-2-metilbenziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on           | 195-198 | Beyaz | 42 |
| Su-30 |  | (3aS,8aS)-3a,8a-dihidroksi-2-(2-((E)-2-(triflorometil)benziliden)hidrazinil)-3a,8a-dihidroindeno[1,2-d]imidazol-8(3H)-on | 212-215 | Beyaz | 37 |

## KAYNAKLAR

1. Zhang, L., Peng, XM, Damu, GL, Geng, RX, & Zhou, CH., 2014. İmidazol bazlı tıbbi kimyanın güncel gelişmelerinde kapsamlı bir derleme. **Tıbbi araştırma incelemeleri**, **34** (2): 340-437.
2. Victoria Castelli, M., Butassi, E., Candida Monteiro, M., Svetaz, L. A., Vicente, F., & Zacchino, S. A. 2014. Novel antifungal agents: a patent review 2011-present. **Expert opinion on therapeutic patents**, **24**(3):323-338. (Doi: 10.1517/13543776.2014.876993).
3. Ghalib, RM, Hashim, R., Alshahateet, SF, Mehdi, SH, Sulaiman, O., Murugaiyah, V., & Aruldass, CA 2011. 3a, 8a-dihidroksi-2-tiokso-1, 3, 3a, 8a-tetrahidroindeno [1, 2-d] imidazol-8 (2H)-on'un sentezi, supramolekülerliği ve in vitro antimikrobiyal aktivitesi. **Moleküler yapı dergisi**, **1005** (1-3): 152-155. [doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.08.042].
4. Saini, Y., Khajuria, R., Kaur, R., Kaul, S., Sharma, T., Gupta, S., & Kapoor, KK 2017. Yeni 3-(arilidenamino)-3a, 8a-dihidroksi-1, 3, 3a, 8a-tetrahidroindeno [1, 2-d] imidazol-2, 8-dionlar ve bunların 2-tiokso analoglarının sentezi ve antimikrobiyal değerlendirmesi. **Sentetik İletişim**, **47** (12): 1159-1168. [doi.org/10.1080/00397911.2017.1316407].
5. Hoffman, K. 1953. Heterocyclic Compounds, Imidazole and its Derivatives. Part I, Interscience Publishers, New York, NY, 247.
6. Joule, J. A., Mills, K., & Smith, G. F. 2020. **Heterocyclic chemistry**: CRC Press.
7. 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.
8. 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.
9. Zhang, L., Chang, J. J., Zhang, S. L., Damu, G. L., Geng, R. X., & Zhou, C. H. 2013. Synthesis and bioactive evaluation of novel hybrids 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.
10. Zhang, S. L., Chang, J. J., Damu, G. L., Geng, R. X., & Zhou, C. H. 2013. Berberine azoles as antimicrobial agents: synthesis, biological evaluation and their interactions with human serum albumin. **Med chem comm**, **4** (5): 839-846.
11. Hu, Y., Shen, Y., Wu, X., Tu, X., & Wang, GX. 2018. Potansiyel antibakteriyel ajanlar olarak imidazol iskeleti içeren kumarin türevlerinin sentezi ve biyolojik olarak değerlendirilmesi. **Avrupa tıbbi kimya dergisi**, **(143)**: 958-969.
12. Zhang, GF, Zhang, S., Pan, B., Liu, X., & Feng, LS. 2018. 4-Kinolon türevleri ve Gram pozitif patojenlere karşı aktiviteleri. **Avrupa tıbbi kimya dergisi**, **(143)**: 710-723.
13. Xu, Y. X., Wang, H., Li, X. K., Dong, S. N., Liu, W. W., Gong, Q., ... & 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.
14. 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.
15. Wittine, K., Babić, M. S., Makuc, D., Plavec, J., Pavelić, S. K., Sedić, M., ... & 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.
16. 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** (19): 5963-5972.
17. Hu, Y. Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L. S., ... & Zhao, F. 2017. Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. **European journal of medicinal chemistry**, **(139)**: 22-47.

18. Bistrovic, A., Krstulović, L., Harej, A., Grbčić, P., Sedić, M., Koštrun, S., ... & Raić-Malić, S. 2018. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi için güçlü çok hedefli inhibitörler olarak yeni benzimidazol amidinlerin tasarımı, sentezi ve biyolojik değerlendirmesi. **Avrupa tıbbi kimya dergisi**, (143): 1616-1634.
19. Randaccio, L., Geremia, S., & Wuerger, J. 2007. Crystallography of vitamin B12 proteins. **Journal of organometallic chemistry**, 692 (6): 1198-1215.
20. Field, R. A., Haines, A. H., Chrystal, E. J., & Luszniak, M. C. 1991. Histidines, histamines and imidazoles as glycosidase inhibitors. **Biochemical journal**, 274 (3): 885-889.
21. Yavuz, S. Ç., Akkoc, S., & Sarıpınar, E. 2019. The cytotoxic activities of imidazole derivatives prepared from various guanylhydrazone and phenylglyoxal monohydrate. **Synthetic communications**, 49 (22): 3198-3209.
22. Bhatnagar, A., Sharma, P. K., & Kumar, N. 2011. A review on "Imidazoles": Their chemistry and pharmacological potentials. **Int J PharmTech Res**, 3 (1): 268-282.
23. Debus, H. 1858. Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal, **Annalen der chemie und pharmacie**, (107):199–208.
24. Alkorta, I. ve Elguero, J. 2015. Pirazolinlerin (dihidropirazoller) totomerizmi. **Şili Kimya derneği dergisi**, 60 (2): 2966-2970.
25. Zhang, C., Moran, EJ, Woiwode, TF, Short, KM, & Mjalli, AM. 1996. Wang reçinesi üzerinde a-(N-asil-N-alkilamino)-p-ketoamidler aracılığıyla tetrasübstitüe imidazollerin sentezi. **Dörtüzlü harfler**, 37 (6): 751-754.
26. Lunt, E., Newton, CG, Smith, C., Stevens, GP, Stevens, MF, Straw, CG, ... & Fizames, C. 1987. Antitümör imidazotetrazinler. 14. 6- ve 8-ikameli imidazo [5, 1-d]-1, 2, 3, 5-tetrazinonlar ve 8-ikameli pirazolo [5, 1-d]-1, 2, 3'ün sentezi ve antitümör aktivitesi, 5-tetrazinonlar. **Tıbbi kimya dergisi**, 30 (2): 357-366.
27. Green, F. O. 1957. **Heterocyclic Compounds**. Volume 6 (Elderfield, Robert C., ed.).

28. 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.
29. Kirchhoff, E. W., Anderson, D. R., Zhang, S., Cassidy, C. S., & Flavin, M. T. 2001. Automated Process Research and the Optimization of the Synthesis of 4 (5)-(3-Pyridyl) imidazole. **Organic process research & development**, **5** (1): 50-53.
30. Little, T. L., & Webber, S. E. 1994. A simple and practical synthesis of 2-aminoimidazoles. **The journal of organic chemistry**, **59** (24): 7299-7305.
31. Broan, CJ ve Butler, AR 1991. Tiyöüre kimyasında mekanik çalışmalar. Bölüm 2. Asit çözeltisi içinde benzil ile reaksiyon. **Journal of the chemical society, perkin işlemleri 2** (10): 1501-1504.
32. Muccioli, GG, Poupaert, JH, Wouters, J., Norberg, B., Poppitz, W., Scriba, GK, & Lambert, DM 2003. Hidantoinler ve tiyohidantoinlerin hızlı ve verimli mikrodalga destekli sentezi. **Dörtüzlü**, **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. Index, M. 1989. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 1130.
35. Berg, S., Kolmodin, K., 2007. Thiazol-guanidine derivatives used as a )beta)-related pathologies. PCT Int. Appl. WO 2007120096 A1 20071025.
36. Ralph New Harris, III, 2009. Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. PCT Int. Appl. US7531577 B2.
37. Astrid Netz, Wilhelm Amberg, Udo Lange, 2011. Guanidinverbindungen und ihre Verwendung als Bindungspartner fuer 5-HT5-Rezeptoren. PCT Int. Appl. EP2380885A1.
38. Sabuncuoğlu, S., & Özgüneş, H. 2009. Aminoguanidin ve Hastalıklardaki Önemi
39. Andreani, A., Granaiola, M., Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M., ... & Shoemaker, RH 2011. RSK2 inhibitörleri olarak imidazo [2, 1-b] tiyazol guanilhidrazonlar. **Avrupa tıbbi kimya dergisi**, **46** (9): 4311-4323.

40. Vaillancourt, V.A., Larsen, S.D., Tanis, S.P., Burr, J.E., Connell, M.A., Cudahy, M.M., Evans, B.R., Fisher, P.V., May, P.D., Meglasson, M.D., Robinson, D.D., Stevens, F.C., Tucker, J.A., Vidmar, T.J., and Yu, J.H., 2001. Synthesis and biological activity of aminoguanidine and diamino-guanidine analogues of the antidiabetic/antiobesity agent 3-guanidinopropionic acid. **Journal of medicinal chemistry**, **44** (8): 1231-1248.
41. Saczewski, F. ve Balewski, Ł. 2009. Guanidin bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri. **Terapötik patentler hakkında uzman görüşü**, **19** (10): 1417-1448.
42. Lieber, E., & Smith, GBL 1939. Aminoguanidin ve İlgili Maddelerin Kimyası. **Kimyasal incelemeler**, **25** (2): 213-271.
43. Soll, RM, Lu, T., Tomczuk, B., Illig, CR, Fedde, C., Eisennagel, S., ... & Salemme, FR 2000. Guanidin biyoizosterleri olarak amidinohidrazonlar: yeni bir güçlü, seçici ve oral olarak biyoyararlı, amid bazlı olmayan küçük molekül trombin inhibitörleri sınıfına uygulama. **Biyorganik ve tıbbi kimya mektupları**, **10** (1): 1-4.
44. Ramakrishnan, A., Chourasiya, S. S., & Bharatam, P. V. 2015. Azine or hydrazone? The dilemma in amidinohydrazones. **RSC advances**, **5** (69): 55938-55947.
45. Lieber, E., Smith, G, 1939. The chemistry of aminoguanidine and related substances. **Chem. Rev.**, **25** (2): 213-271.
46. 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 guanylhyazone moiety. **Journal of molecular structure**, 1258, 132627
47. Yavuz, S. Ç., Akkoç, S., Tüzün, B., Şahin, O., & Sarıpınar, E. 2021. Efficient synthesis and molecular docking studies of new pyrimidine-chromeno hybrid derivatives as potential antiproliferative agents. **Synthetic communications**, **51**(14): 2135-2159.
48. Doğan, H., Doğan, Ş. D., Gündüz, M. G., Krishna, V. S., Lherbet, C., Sriram, D., ... & Sarıpınar, E. 2020. Discovery of hydrazone containing thiadiazoles as

- Mycobacterium tuberculosis growth and enoyl acyl carrier protein reductase (InhA) inhibitors. **European journal of medicinal chemistry**, 188, 112035.
49. Hansen, D. B., & Joullié, M. M. 2005. The development of novel ninhydrin analogues. **Chemical society reviews**, **34** (5): 408-417.
50. Joullié, MM, Thompson, TR ve Nemeroff, NH 1991. Ninhidrin ve ninhidrin analogları. Sentezler ve uygulamalar. **Dörtüzlü**, **47** (42): 8791-8830.
51. Ruhemann, S. 1910. CCXII.—Triketohydrindene hydrate. **Journal of the chemical Society, transactions**, (97): 2025-2031.
52. Pilicer, SL ve Wolf, C. 2020. Ninhidrin tekrar ziyaret edildi: tahribatsız dinamik kovalent kimyaya dayalı olarak aminlerin ve amino alkollerin kantitatif kiralite tanınması. **Organik kimya dergisi**, **85** (17): 11560-11565.
53. Ghalib, R. M., Hashim, R., Alshahateet, S. F., Mehdi, S. H., Sulaiman, O., Murugaiyah, V., & Aruldass, C. A. 2011. Synthesis, supramolecularity and in vitro antimicrobial activity of 3a, 8a-dihydroxy-2-thioxo-1, 3, 3a, 8a-tetrahydroindeno [1, 2-d] imidazol-8 (2H)-one. **Journal of molecular structure**, **1005** (1-3): 152-155.
54. Rifat, S., Jahan, K., Romman, U. K. R., Akhter, K., & Halim, M. E. 2016. A Green Approach to Synthesize and in vitro Antimicrobial Activity of Indeno-Imidazole Derivatives and Ninhydrin-Nucleophile Adducts. **Asian journal of chemistry**, **28** (7): 1611.
55. Devi, T. U., Priya, S., Selvanayagam, S., Ravikumar, K., & Anitha, K. 2012. Synthesis, structural elucidation and spectroscopic analysis of 3a, 8b-dihydroxy-4-oxo-1H, 2H, 3H, 3aH, 4H, 8bH-indeno [1, 2-d] imidazolidin-2-iminium chloride. **Spectrochimica Acta Part A: molecular and biomolecular spectroscopy**, **97**, 1063-1071.
56. Saini, Y., Khajuria, R., Kaur, R., Kaul, S., Sharma, T., Gupta, S., ... & Kapoor, K. K. 2017. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 3-(arylideneamino)-3a, 8a-dihydroxy-1, 3, 3a, 8a-tetrahydroindeno [1, 2-d] imidazole-2, 8-diones and their 2-thioxo analogues. **Synthetic communications**, **47** (12): 1159-1168.

57. Meshram, G., Wagh, P., Deshpande, S. ve Amratlal, V. 2013. Çok bileşenli reaksiyon yoluyla yeni spiro [kinazolin/pirimidin]lerin tek kap sentezi. **Organik kimyada mektuplar**, **10** (6): 445-450.
58. Patel, H. J., Sarra, J., Caruso, F., Rossi, M., Doshi, U., & Stephani, R. A. 2006. Synthesis and anticonvulsant activity of new N-1', N-3'-disubstituted-2' H, 3H, 5' H-spiro-(2-benzofuran-1, 4'-imidazolidine)-2', 3, 5'-triones. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, **16** (17): 4644-4647.



**ÖZGEÇMİŞ****KİŞİSEL BİLGİLER****Adı Soyadı:** Aysu BALKAYA**Uyruğu:** Türkiye (T.C)**EĞİTİM**

| Derece        | Kurum                       | Mezuniyet Tarihi |
|---------------|-----------------------------|------------------|
| Yüksek Lisans | Erciyes Üniversitesi, Kimya | 2020-2022        |
| Lisans        | Erciyes Üniversitesi, Kimya | 2012             |
| Lise          | Kocasinan Anadolu Lisesi    | 2006             |

**İş Deneyimleri**

| Yıl       | Kurum                                  | Görev           |
|-----------|--|-----------------|
| 2019-2022 | Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi     | Yüksek lisans   |
| 2012-2018 | Seviye Temel Lisesi                    | Kimya Öğretmeni |
| 2018-2020 | İstem Koleji                           | Kimya Öğretmeni |
| 2021-2022 | ODTÜ Geliştirme Vakfı Kayseri Okulları | Kimya Öğretmeni |
| 2022      | Milli Eğitim Bakanlığı                 | Kimya Öğretmeni |

**Yabancı Dil****İngilizce (Orta Düzey)****Rusça (Başlangıç Düzey)**