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

GUANİLHİDRAZONLARIN DİETİL MALEAT İLE REAKSİYONLARINDAN YENİ OKSOİMİDAZOLİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Hazırlayan
Ekrem AYDOĞDU

Danışman
Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

Yüksek Lisans Tezi

Ağustos 2022
KAYSERİ

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

GUANİLHİDRAZONLARIN DİETİL MALEAT İLE REAKSİYONLARINDAN YENİ OKSOİMİDAZOLİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Ekrem AYDOĞDU

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

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından Proje No: FYL-2020-10678 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Ağustos 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.

Ekrem AYDOĞDU

İmza

“Guanilhidrazonların Dietil Maleat ile Reaksiyonlarından Yeni Oksoimidazolidin Türevlerinin Sentezi adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan
Ekrem AYDOĞDU

Danışman
Prof. Dr.İlhan Özer İLHAN

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 dileklerimle teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan, bana güvenen ve desteğini esirgemeyen ve tez boyunca beni yalnız bırakmayan sevgili arkadaşım Hüseyin Kekeç Muhammed'e Michael Tapera'ya ve diğer tez arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Aynı zamanda çalışmalarım sırasında ^{1}H-NMR, ^{13}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 kütle analizleri hesaplamalarında Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'nde görevli Öğr.Gör.Dr.Osman Nuri Aslan'a teşekkür ediyorum.

Ve her zaman yanımda olan, maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen, beni yüreklendiren, bu yüksek lisans sürecinde yardımcı olan sevgili eşim Belgin AYDOĞDU'ya ve aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

Ekrem AYDOĞDU

Ağustos 2022, KAYSERİ

GUANİLHİDRAZONLARIN DİETİL MALEAT İLE REAKSİYONLARINDAN YENİ OKSOİMİDAZOLİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Ekrem AYDOĞDU

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2022

Danışman: Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

ÖZET

Bu çalışma sonucunda Dietil Maleat ve guanilhidrazon türevlerinden çıkarak yeni etil 2-(5-oksoimidazolidin-4-il)asetat türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Literatürde olmayan yeni sentezlenen bu bileşiklerin imidazol türevleri olması nedeni ile canlılar için koruyucu ve tedavi edici kimyasal olarak da kullanılacağı düşünülmektedir.

İmidazol türevleri genelde biyolojik aktivite gösteren (antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitümör ve antiinflamatuar aktiviteler gibi) bileşiklerdir. Bundan dolayı imidazol sentezleri tıb ve ilaç sektöründe her geçen gün daha da önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada piyasada üretimi yapılan, maliyeti ve sentezi ucuz olan aminoguanidin tuzları ile karbonil bileşiklerinden (aldehit/keton) elde edilen guanilhidrazon türevlerinin karbonil bileşikleri ve Dietil Maleat başlangıç maddelerinden çıkarak etil 2-(5-oksoimidazolidin-4-il)asetat türevleri sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dietil maleat, Aminoguanidin, etil alkol, heterosiklik bileşikler, İmidazol, Kanser.

SYNTHESIS OF NEW OXOIMIDAZOLIDINE DERIVATIVES FROM GUANYLHYDRAZONES REACTIONS WITH DETHYL MALEAT

Ekrem AYDOĞDU

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master Thesis, July 2022

Thesis Supervisor: Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

ABSTRACT

As a result of this study, the synthesis of new ethyl 2-(5-oxoimidazolidin-4-yl)acetate derivatives from Diethyl Maleate and guanylhydrazone derivatives was carried out. Since these newly synthesized compounds, which are not in the literature, are imidazole derivatives, it is thought that they will also be used as protective and therapeutic chemicals for living things.

Imidazole derivatives, which generally show biological activity (such as antibacterial, antifungal, antiviral, antitumor and anti-inflammatory activities), play a more important role as imidazole is synthesized from it.

In this study, ethyl 2-(5-oxoimidazolidin-4-yl)acetate derivatives were synthesized from the starting materials of aminoguanidine salts and guanylhydrazone derivatives obtained from carbonyl compounds (aldehyde/ketone) and Diethyl Maleate, which are produced in the market, cost and synthesis are cheap.

Keywords: Dietil maleat, Aminoguanidin, etil alkol, heterocyclic compounds, Imidazole, Cancer.

İÇİNDEKİLER

GUANİLHİDRAZONLARIN DİETİL MALEAT İLE REAKSİYONLARINDAN YENİ OKSOİMİDAZOLİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

3. BÖLÜM

BULGULAR

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ VE ÖNERİLER

KISALTMALAR ve SİMGELER

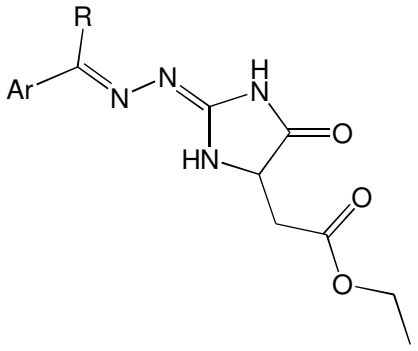
AMH	Anti Müllerian Hormon
Ar	Aril
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DMSO-d6	Dötero Dimetil Sülfoksit
E.N	Erime Noktası
EtOH	Etil Alkol
Hz	Hertz
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
AMG	Aminoguanidin
PİFA	Bis (trifloroasetoksi) iyodo benzen
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
NOS	Nitrik oksit sentaz
NO	Nitrik oksit
AY	Sentezlenen maddenin kodu
Ar_1	Aril-1
Ar_2	Aril-2

ŞEKİLLER LİSTESİ

GİRİŞ

İki heteroatom içeren beş üyeli halkalara sahip heterosiklik bileşikler son yıllarda ilaç olarak yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bu ürünler arasında, imidazol halkası, kapsamlı farmakolojik spektrumu ve çeşitli biyolojik hedeflere afinitesi göz önüne alındığında, modern tıbbi kimyada ayrıcalıklı bir yapıya sahip en önemli şablonlardan biri olarak kabul edilir. Ek olarak, hidrazon işlevselliğinin, bakteri ve mantar enfeksiyonları gibi diğer hastalıklara karşı aktivitelere ek olarak dikkate değer antikanser aktivite sergilediği bildirilmiştir.

Bu nedenle yeni bir yöntemle ucuz çevre dostu ve kısa zamanda gerçekleşen imidazol bileşikleri sentez çalışmaları planladık. Çalışmamızda aminoguanidin türevleri ve dietil maleat ile bileşiklerini etanol ortamnda kaynatarak imidazol çekirdeği ve hidrazin grubu içeren yeni 10 tane orijinal imidazol ve hidrazin grubu içeren bileşikler sentezledik. Bileşiklerin yapıları 1H NMR, 13C NMR, FTİR ve mas spektrumları ile aydınlatıldı, ve bu bileşiklerin iyi bir biyolojik aktivite göstermesini beklemekteyiz.



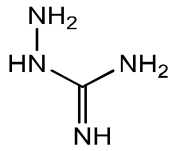
1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Literatür Çalışmaları

1.1.1. Aminoganidinler ve Biyolojik Aktivitesi

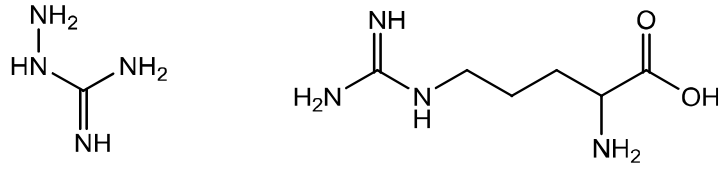
Aminoguanidin (AMG), aynı zamanda imidamid, guanilhidrazin ve pimagedin adlarıyla 1892 yılında ilk kez nitroguanidinin redüksiyonu ile elde edilmiştir. Bu bileşiğin kimyasal formülü CH_6N_4 ve molekül ağırlığı ise 74.09 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca AMG yapısında %16.21 C, %8.16 H, ve %75.62 N içermektedir.



Şekil 1.1. Aminoguanidin

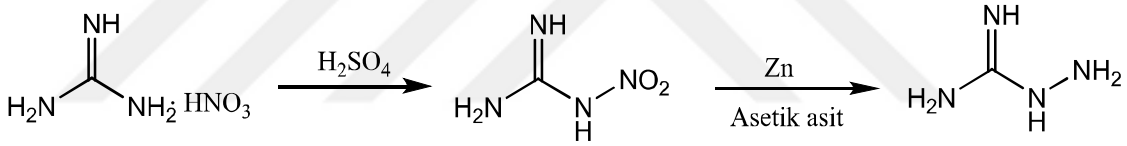
AMG'ler kristal bir yapıya sahiptir dolayısıyla su ve alkolde çözünür ama eterde çözünmez. Ayrıca AMG nin, guanidin benzeri bileşiklerin hidrolizi ile sentezlenebileceği tespit edilmiştir. Aminoguanidin, guanidin türevlerinden biri olmasına rağmen, benzer özellikleri nedeni ile hidrazinlere benzetilmesi ile birlikte hidrazin bileşikleri sınıfına yerleştirilmektedir. AMG açık havadan etkilenerek rengi kırmızıya döner eğer ısıtılırsa amonyak bileşiğini ortaya çıkarır. Dolaysıyla AMG'nin yapısal özellikleri L-Arjinin aminoasitiyle benzerlik göstermektedir. (Şekil 1.2), L-arjinin guanidin grubu içerir. Bu bileşik nitrik oksit sentaz (NOS)'ın katalitik etkisiyle nitrik oksit (NO)'in oluşumunda önemli bir moleküldür. Bir guanidin analogu olarak, aminoguanidin organik reaksiyonlara çok uygundur, bununla beraber, aminoguanidin dört asimetrik nükleofilik merkeze sahip olduğundan, ürün çeşitliliği oldukça fazladır ve verim guanidin bazlı tepkimeden daha düşüktür. Bu nedenle organik sentezde guanidin

kadar tercih edilmez. Bu sorunun üstesinden gelmek ve bileşiklerin çeşitliliğini arttırmak için bazı aminoguanidin türevleri sentezlenmiştir [1].



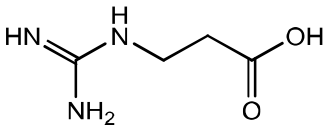
Şekil 1.2. L-Arjinin ve aminoguanidin yapısı

Pimagedin olarak da bilinen AMG'nin önemli biyolojik etkileri tespit edilmiştir. AMG bileşiği diyabetik nefropatinin ve böbrek hastalıkları için iyi bir ilaç olduğu bilinmektedir. Bu ilacı geliştirmek amacıyla AMG 1892 yılında bir ilaç şirketi tarafından nitro guanidinin redüksiyonu ile sentezlenmiştir (Şekil1.3) [2].



Şekil 1.3. Hidrazinkarboksimidamid reaksiyon denklemi.

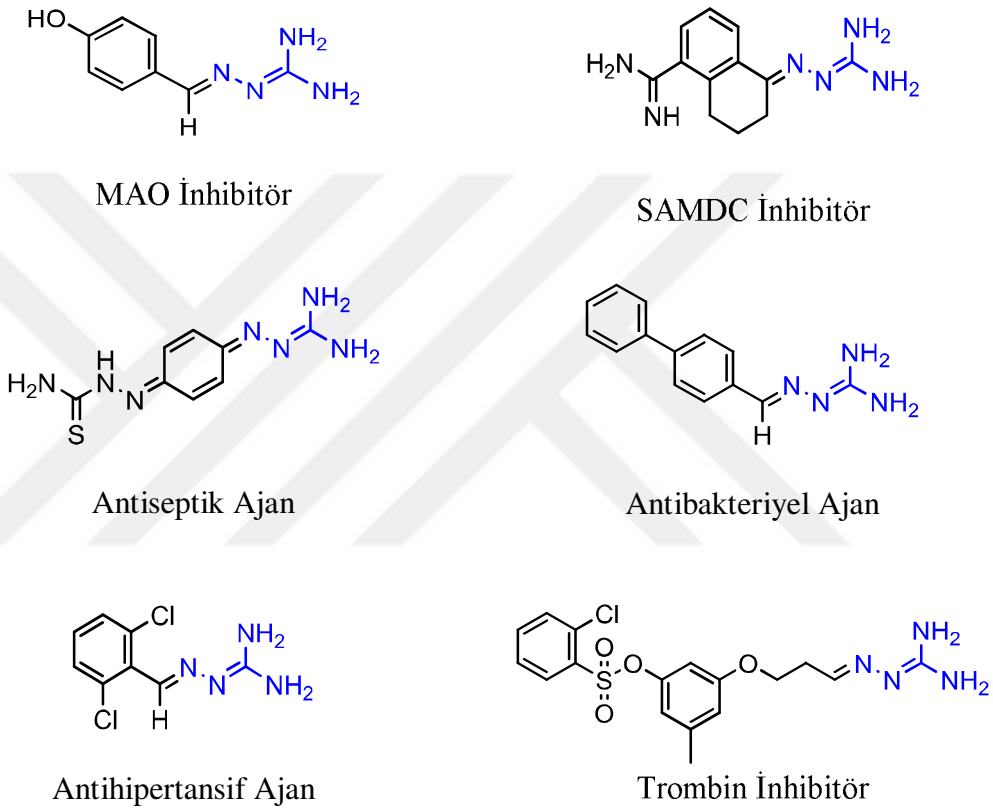
3-guanidinon propiyonikasit bileşiğinin (şekil1.4) vücutta insülin düşmesi ve kilo kaybına neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca 3-guanidinon propiyonikasitin, kreatinin taşınması ve kinazın aktivitesine etkili olduğu belirtilmiştir [3].



Şekil 1.4. 3-Guanidinon propiyonik asit

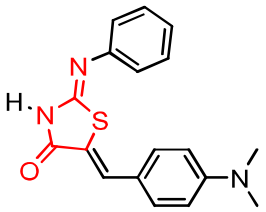
Aminoguanidinin okso bileşikleri ile (aldehit, keton) kondenzasyon reaksiyonları neticesinde aminohidrazonlar olarak da adlandırılan guanilhidrazonlar sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin antimalaryal, antiprotozoal, antibakteriyel, tripanosidal, antikoagülan,

antihipertansif, antiviral, antisekretuvar, antidiyaretik, kardiotonik, antikanser, antilösemik aktivitelerine sahip olduğu belirlenmiştir. Son zamanlarda yapılan incelemelere göre bu bileşiklerin kanser tadavisinde ilaç olarak kullanabileceği tespit edilmiştir. Tıbbi öneminin yanısıra önemli heterosiklik bileşiklerin sentezinde de kullanılmaktadır. Aşağıda biyolojik açıdan aktif olan bir kısım önemli guanidin türevleri gösterilmektedir (Şekil 1.5) [4].

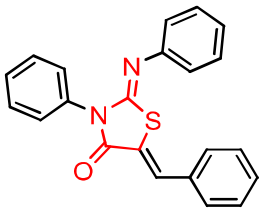


Şekil 1.5. Biyolojik açıdan aktif olan önemli guanidin türevleri

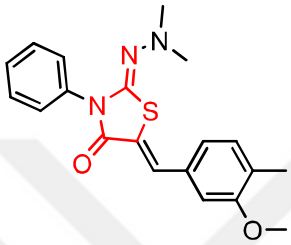
2-iminotiazolidin-4-on (Şekil 1.6) bileşiğinin çekirdeği biyolojik yönden aktif farmakofor grubu olarak kabul edilmiştir. Bu maddelerin organik kimyada yeni yöntemlerle sentezi önemli konular arasındadır. Aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi bu bileşiklerin çekirdeğinin (merkezinin) geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca antikanser aktif S_1P_1 reseptör agonist, antitümör, antiinflamatör kardiyovisküler etkisi, antiaids, antidiyabetik, antimikrobiyal, antibakteriyal, tüberküloz, antihipertansiyon gibi etkilere sahiptir. Bu bileşiklerin yapısı aşağıda belirtilmiştir (Şekil 1.6) [5].



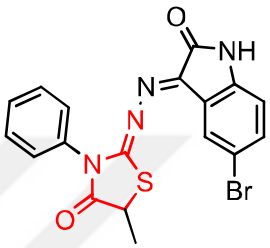
Antikanser Aktivite



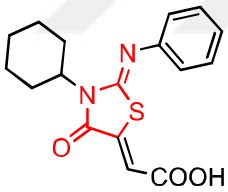
Antiinflamatuar Aktivite



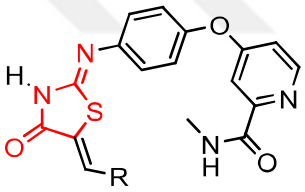
Ağızdan etkili S1P1 reseptör Agonistleri



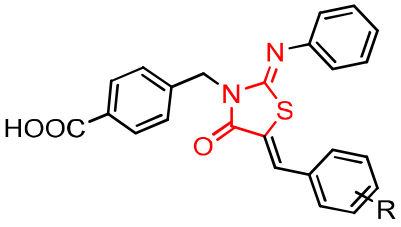
Meme ve akciğer kanserine karşı sitotoksisite



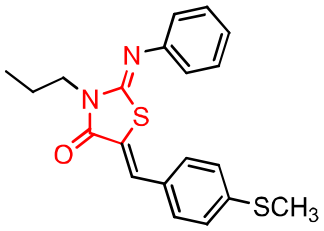
Kardiyovüskiler Aktivite



Potansiyel Antiproliferatif Ajanlar



Antidiyabetik Aktivite

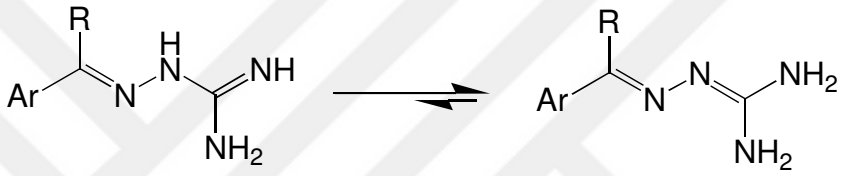


Antimoebik aktivite

Şekil 1.6. Biyolojik açıdan aktif olan tiazolidin türevleri

1.1.2. AMİNOGUANİDİN İLE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Amidinohidrazonlar olarak bilinen guanilhidrazonlar; okso bileşikleri (aldehit/keton) ile aminoguanidinin tepkimesi ile elde edilmektedir. Bu bileşikler antiprotozoal, antibakteriyel, antimalaryal, tripanosidal, antisekretuvar, antidiyaretik, antikoagülan, antihipertansif, antiviral ve antikanser aktivitelerine sahiptir. Son yıllarda yapılan alışmalarda ise yeni kanser ilaçları olabileceği rapor edilmiştir. Tıbbi önemi dışında önemli heterosiklik bileşiklerin sentezi için de kullanılmaktadır. Bahsi geçen bileşikler aşağıda görüldüğü gibi 1,3-H kayması sonucu azin hidrazon tautomerisi gösterirler.

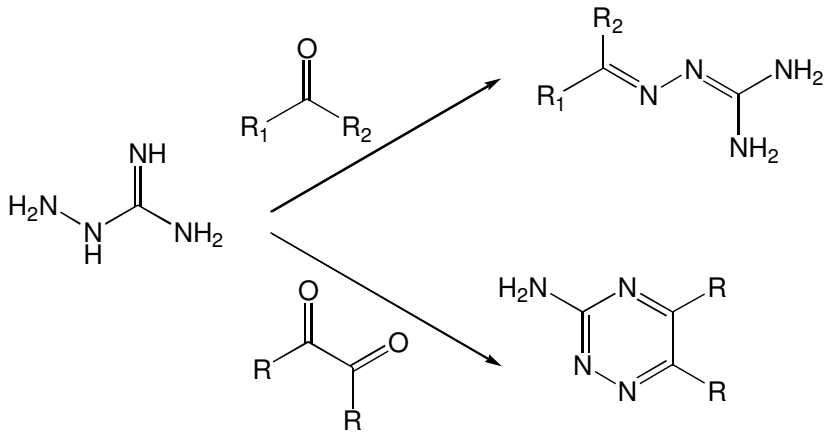


Azir Hidrazin

Azin tautomerlerinin hidrazon tautomerlerine göre 3-8 kcal/mol daha kararlı olduğu tespit edilmiştir.Aşağıda biyolojik yönden aktif bazı önemli guanidin türevleri görülmektedir [6].

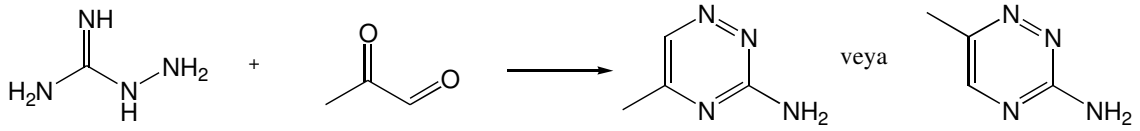
1 nolu reaksiyonda aminoguanidin hidrazon oluşturmak üzere hidroksi karbonil bileşiği ile reaksiyona girer.

2 nolu reaksiyonda aminoguanidin bir triazin oluşturmak üzere dikarbonil bileşiği ile reaksiyona girer [7].



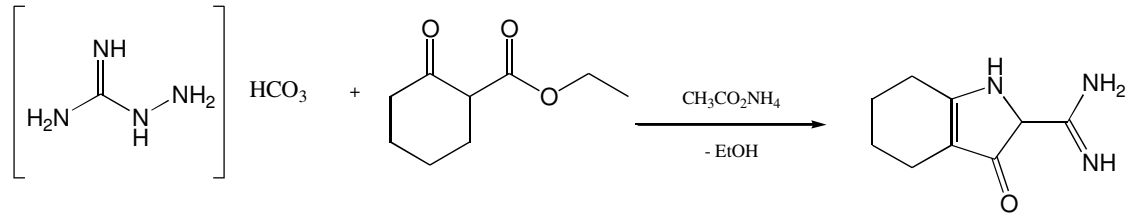
Şekil 1.4. Triazin bileşiği türevi

Aminoguanidin ile metilglioksal reaksiyonundan oluşan triazin ürünü [8].



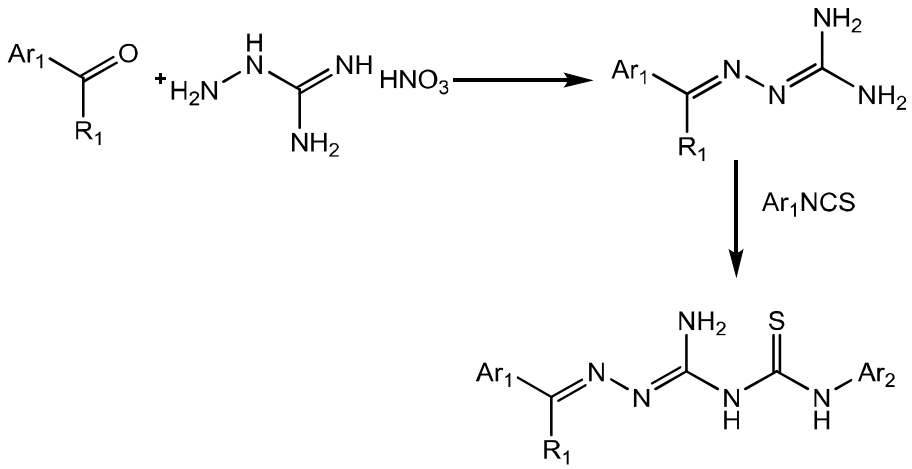
Şekil 1.5. Triazin bileşiği türevi

Aminoguanidin bikarbonat ile siklohegzanon-2-karboksilat reaksiyonundan oluşan 3-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-2(3*H*)-karboksiimidamit ürünü [9].

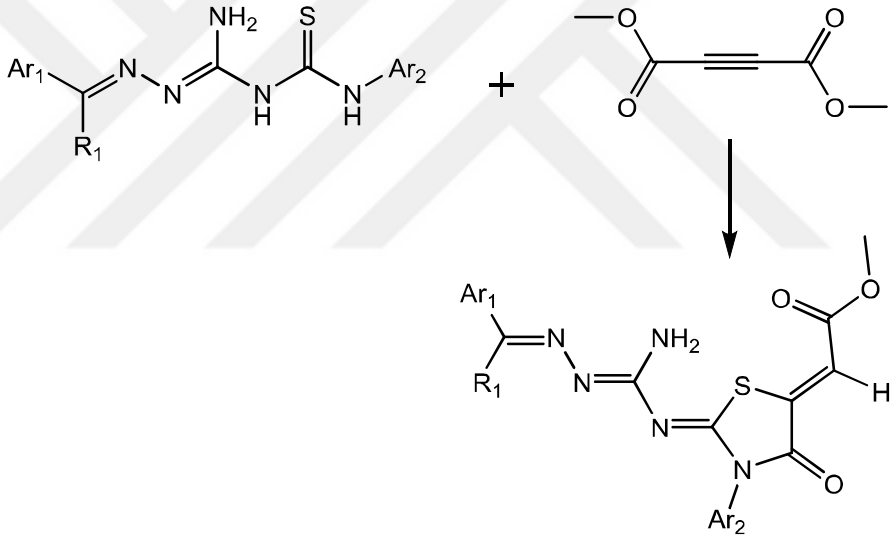


Şekil 1.6. 3-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-2(3*H*)-karboksiimidamit eldesi

İhab (2022)'nın ve N.Doğan'ın (2017) yaptığı çalışmada, aminoguanidin nitrat tuzunun çeşitli aldehit ve ketonlarla reaksiyonu sonucunda karboksiamitler oluşturulmuştur. Elde edilen karboksiamitlerin izotiyosiyanat türevleri ile reaksiyonları sonucu N-(aminoamidino) tiyoüreler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin, dimetilasetilendikarboksilat'la reaksiyonu sonucunda 4-okso-1,3-tiazolidin-5-iliden asetat elde edilmiştir. Sentezlenen 4-okso-1,3-tiazolidin-5-iliden asetat bileşikleri 3 nolu pozisyona α,β-doymamış ester yapıları içermeleri nedeniyle Michael tipi reaksiyonlarını yapmanın mümkün olduğu belirtilmiştir. [10].



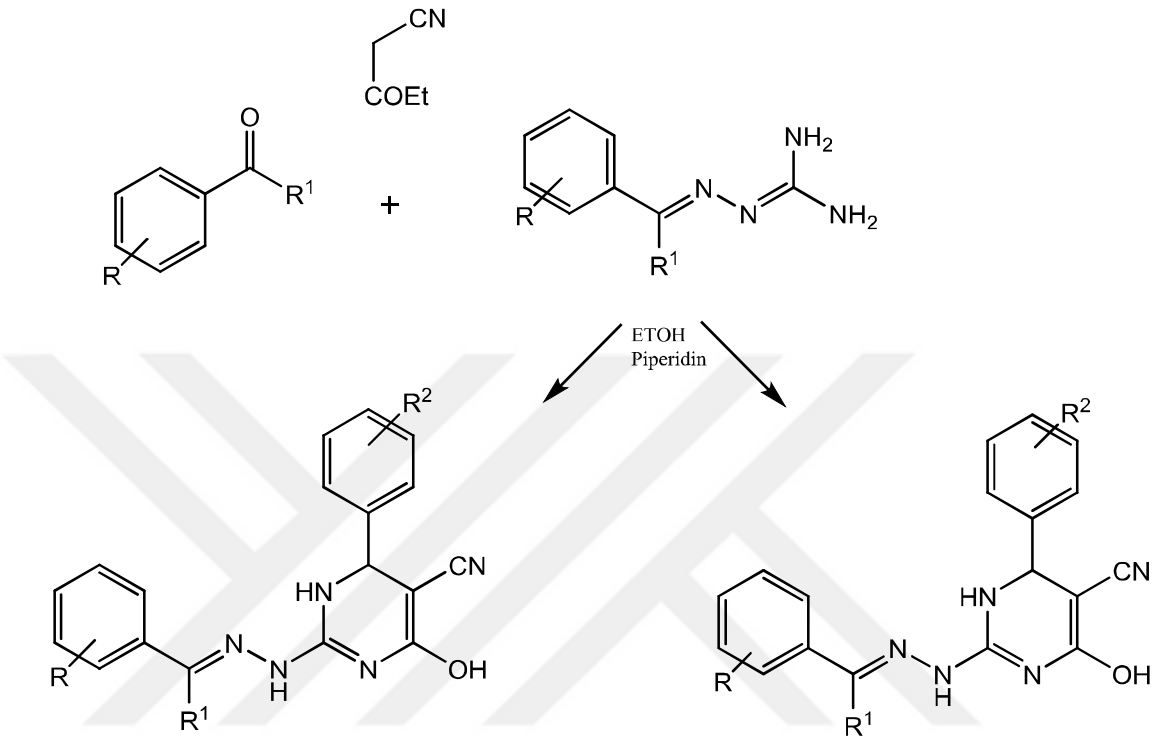
Şekil 1.9. Tiyoüre sentezi reaksiyon denklemi



Şekil 1.10. 4-okso-1,3-tiazolidin-5-iliden asetat reaksiyon denklemi

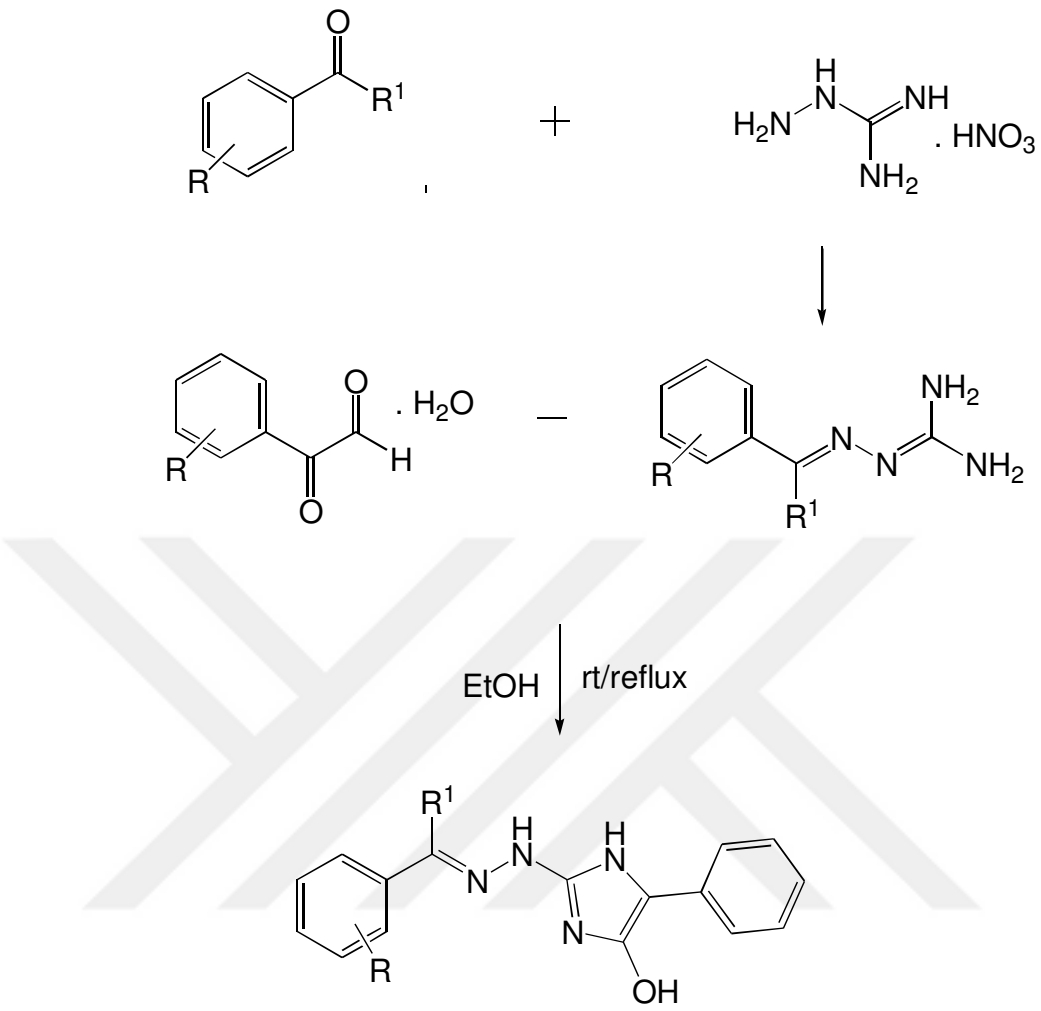
Guanilhidrazon türevleri; antiprotozoal, antibakteriyel, antimalaryal, antidiyaretik, antikoagülan, antiviral, antikanser ve antihipertansif olmak üzere çok geniş ve farklı biyoaktif özeliklere sahiptir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda guanilhidrazon türevlerinin yeni kanser ilaçları olabileceği rapor edilmiştir. Tıbbi önemi dışında önemli heterosiklik bileşiklerin sentezi için de kullanılan bu bileşikler, üç farklı çalışma kapsamında hedeflenen hidrazino-pirimidin ve hidrazino-imidazol hibrit bileşiklerinin elde edilmesinde başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır [10].

Çağlar Yavuz (2019)'un yaptığı çalışma kapsamında, gerçekleştirilen reaksiyonda üç bileşenli biginelli sentez yöntemi ile pirimidin çekirdeği içeren 16 adet yeni bileşik sentezlenmiştir.



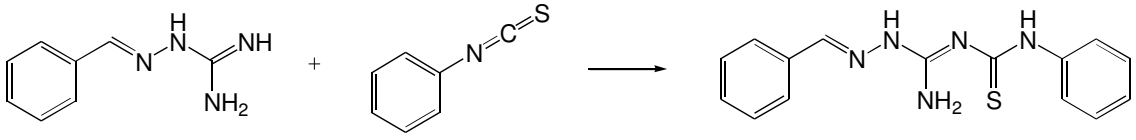
Şekil 1.11. Pirimidin türevlerinin Biginelli yöntemi ile sentez şeması.

Bu çalışmalar sonucu elde edilen bileşiklerin sitotoksik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Genel olarak sitotoksik aktivite sonuçlarına göre 16 adet bileşikleri, DLD-1 ve MDA-MB-231 kanserli hücre hatlarına karşı daha etkili olduğu gözlenmiştir. Çağlar Yavuz (2019)'un ikinci çalışmasında guanilhidrazon türevi ve fenil glioksal monohidratın reaksiyonu sonucu imidazol çekirdeği içeren 10 adet yeni bileşik sentezlenmiştir.



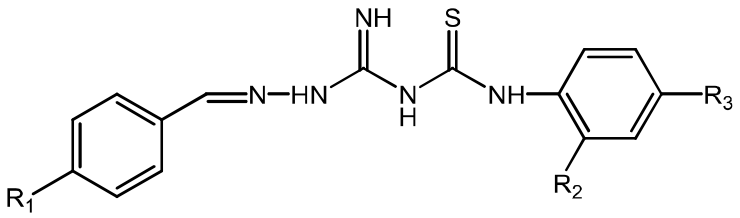
Şekil 1.12. İmidazol türevlerinin sentez şeması.

Bu çalışmalar kapsamında aminoguanidinlerin değişik izotiyosiyanat bileşikleri reaksiyonu sonucunda N-(aminoamidino) tiyoüre çeşitleri sentezlenmiştir. Azin bileşiğinin NH_2 grubu, izotiyosiyanatların sp melezleşmiş karbon atomuna atak etmesinden dolayı katılma reaksiyonu gerçekleşmesi sonucunda tiyoüre türevi bileşik elde edilmiştir.



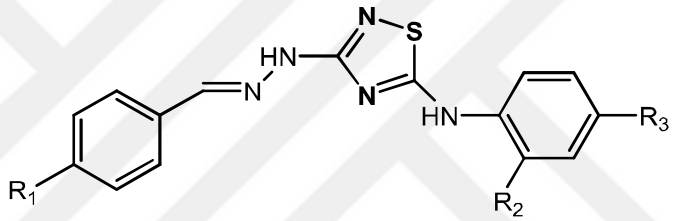
Şekil 1.16. N-(aminoamidino)tiyoüre oluşum mekanizması

Tiyoüre türevi bileşiklerin, başlangıç maddesi olarak PİFA katalizörlüğü reaksiyonları sonucunda 1,2,4-tiyadiazol türevi ürün bileşikleri sentezlenip, literatüre 18 yeni bileşik olarak katkı sağlamıştır [11].



1 R_1= CH_3 R_2= H R_3=H

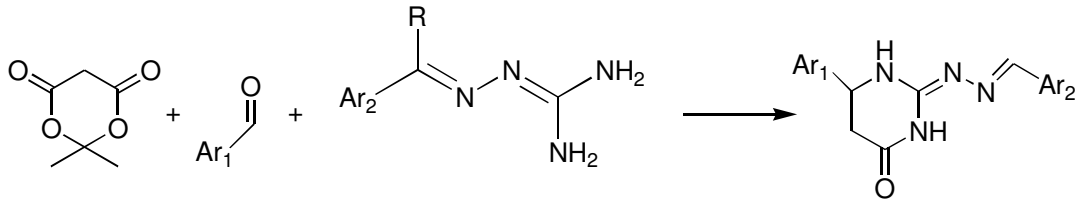
Şekil 1.17. N-(aminoamidino)tiyoüre türevleri



1 R_1= CH_3 R_2= H R_3=H

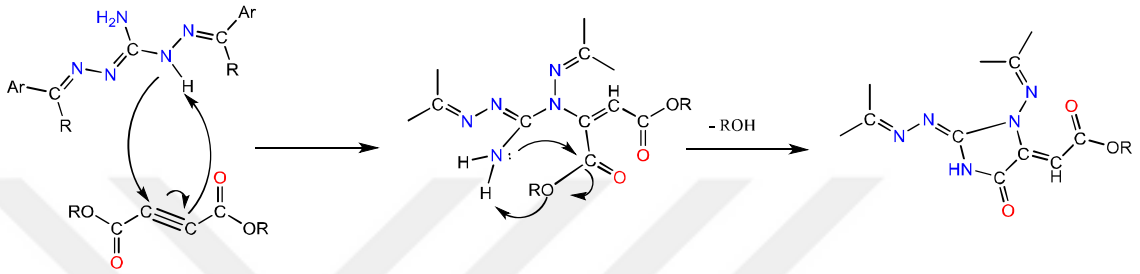
Şekil 1.18. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşikler

Hilal Janset BURCU (2021)'nun yaptığı çalışmada, aminoguanidin nitrat tuzunun çeşitli aldehit ve ketonlarla reaksiyonu sonucunda karboksiamitler oluşturulmuştur. Elde edilen karboksiamitlerin meldrum asiti ile reaksiyonları sonucu Hidrazineylidenetrahidropirimidin-4(1h)-On-Türevlerinin sentezlenmiştir.



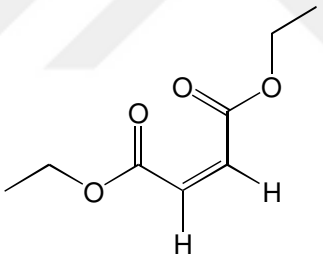
Şekil 1.18. Hidrazineylidenetrahidropirimidin-4(1h)-On-türevlerinin sentezi

Dahi (2020),yaptığı çalışmada, diaminoguanidin türevinde olan A tautomer yapısında bulunan –NH- grubu üçlü bağın olduğu SP hibritleşmesi(melezleşmesi) yapmış (C)'lardan birine atak yaparak (C-N) bağı oluştururken bu azota bağlı (H), diğer karbona atak ederek ara ürün oluşur. Daha sonra $–NH_2$ grubu SP^2 hibritleşmesi (melezleşmesi) yapmış ester (C)'nuna atak ederek bir mol alkol ayrılır ve sonuçta imidazol halkası meydana gelir (Şekil 1.23).



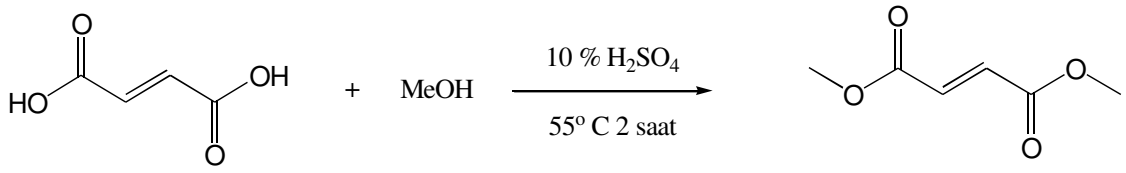
Şekil 1.23. Metil-2-(3-((Aril) amino)-2-((Ariliden) hidraziniliden) -5-okso imidazolidin-4-iliden) asetat'ın mekanizması

1.1.3. Dietil Maleat Hakında

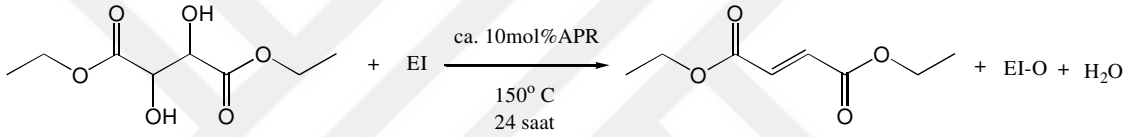


Şekil 1.19. Dimetil asetilendikarboksilat'ın yapısı

İki farklı metotla dimetil fumarat sentezine yönelik sürekli bir akış stratejisi geliştirdiler: Fumarik asitten başlayarak sürekli esterleme protokolü, kantitatif dönüşümde dimetil fumarata yol açar ve yüksek verim ve daha kısa tepkime süreleri (16 dakika) 105 °C 'de, parti protokolüne kıyasla büyük bir gelişme. Maleik anhidritten başlayarak, dimetil fumarat, iki reaksiyon bölgesini (40 °C ve 105 °C) toplam 46 dakikalık kalış süresiyle birleştiren bir kademeli reaksiyon (metanoliz / izomerizasyon / esteri-kasyon) yoluyla sentezleyebilir ve istenen ürünü elde edebiliriz. Kantitatif dönüşümde (>% 99) ve mükemmel verimle elde edilir [12].



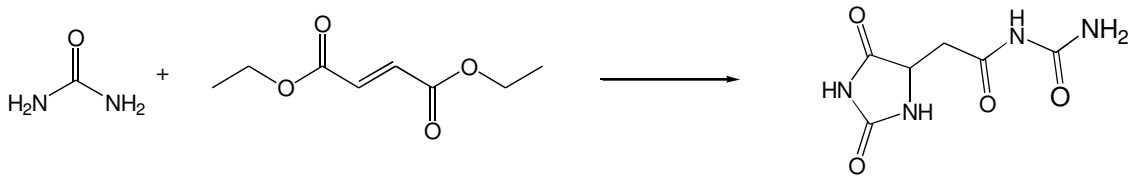
Dietil maleat bileşiği gibi alken türevleri, magnezyum, demir, çinko ve karbon benzeri elementlerle deoksi dehidrasyon (DODH) işlemi ile sentezlenir. Bu indirgeyiciler ve oksidasyon ürünleri, reaksiyon boyunca heterojen kalır ve bu da ayrılmalarına yardımcı olur. DET ((+) - dietil L-tartrat 3.9 mmol) / Zn / APR (NH_4ReO_4) ile ölçeklendirilmiş bir deney gerçekleştirildi ve heterojen reaksiyon sonrası tortunun basitçe benzen ve etil asetat ile ezilmesiyle 24 saat sonra % 84 izole edilmiş DEF (dietil fumarat) verimi gerçekleşir.



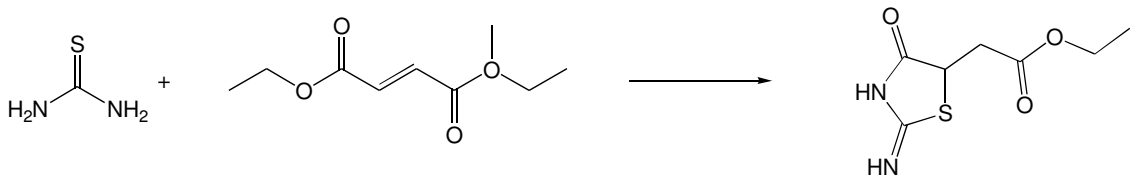
Hidantoin (imidazolidin-2,4-dion) iskeleti, halkanın 1 ve 3 pozisyonlarında iki nitrojen atomuna sahip 5 üyeli bir heterosiklik halka sistemidir. Bu iskelet, çok sayıda doğal olarak oluşan ve sentetik biyolojik olarak aktif heterosiklik bileşiklerde bulunur. Hidantoin türevlerinin kimyası ve özellikleri 140 yıldan uzun süredir araştırılmaktadır.

1.1.4. Dietil Maleat ve Sentezi

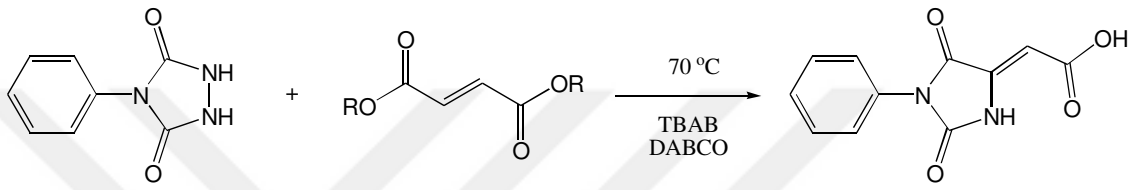
Sodyum etanolat katalizörlüğünde üre ile dietilmaleat arasındaki reaksiyon, 1-(2-(2,5-dioksoimidazolidin-4-il)asetil) üre oluşumunu sağlamıştır.



tiyoüre ile dietilmaleat arasındaki reaksiyon etanol veya metanol çözücü ortamında gerçekleşir. Reaksiyon sonucunda etil 2-(2-imino-4-oksotizolidin-5-il) asetat bileşiği sentezlenir [13].

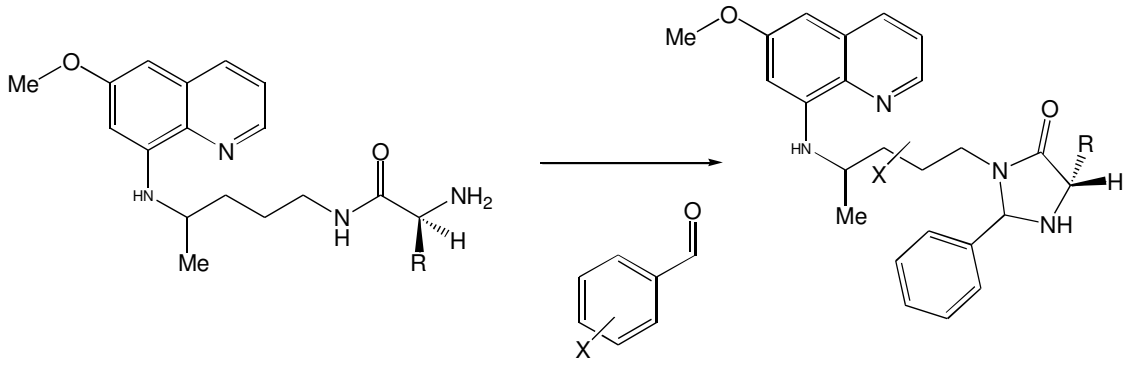


4-fenilurazol ile fumarik esterler arasındaki reaksiyon, hidantoinin 5-alkiliden türevlerinin oluşumuna yol açmıştır. Reaksiyon, çözücü içermeyen koşullar altında 70 ° C'de tetrabutilamonyum bromür (TBAB) ve 1,4-diazaisiklo [2,2,2] oktan (DABCO) ortamında gerçekleşir [14].

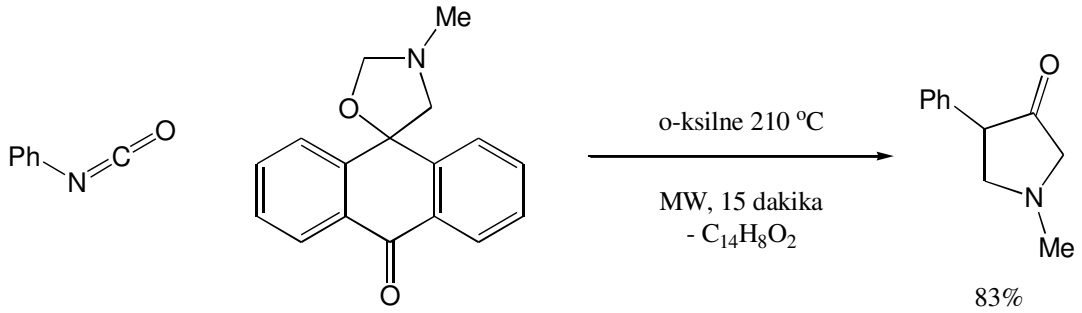


Şekil 1.7. DMAD'nin S ve N gibi farklı nükleofillerle reaksiyonları

o-karboksil veya o-metoksikarbonil ikame edicileri içeren benzaldehitler, antimalaryal ilaç primakininin R-aminoamid türevleri ile reaksiyona sokulduğunda imidazolidin-4-on oluşumunun stereoselektif olduğunu beklenmedik bir şekilde bulunmuştur. Primakin R-aminoamidlerden ve çeşitli benzaldehitlerden, imidazolidin-4-on oluşumunun stereoselektifliği üzerine sistematik hesaplamalı ve deneysel bir çalışma gerçekleştirilmiştir [15].

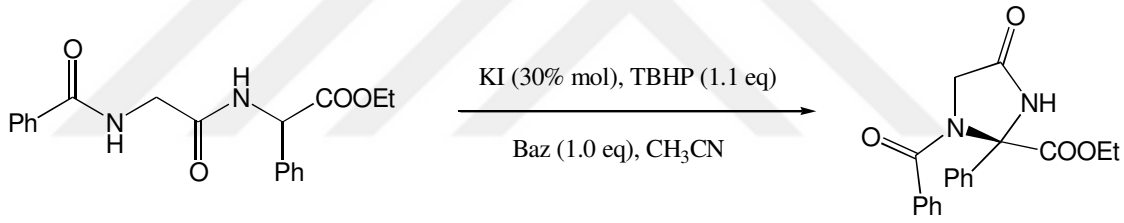


Aroil azidler ve spiro [antrasen-oksazolidin] 'den 3-arilimidazolidin-4-onların sentezi için, iki ara ürünün - aril izosiyanatlar ve stabilize edilmemiş N-metilazometin ilid - insitu üretimi yoluyla yeni bir reaksiyon geliştirilmiştir. [16].



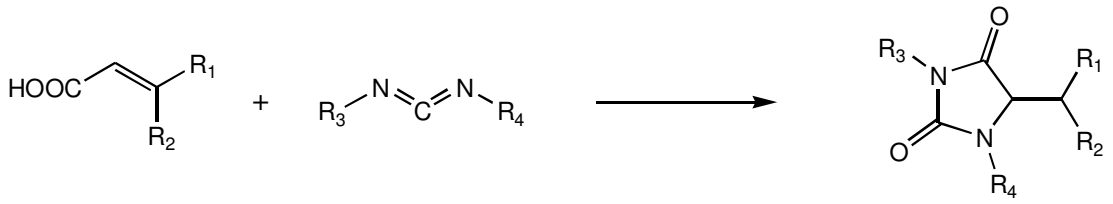
83%

Hafif koşullar altında orta ila iyi verimlerle N-asil dipeptid esterlerin dehidrojenatif siklizasyonu yoluyla imidazolidin-4-on lara basit, kolay ve geçiş metali içermeyen bir yaklaşım sergilediler. peroksitin bu siklizasyon işlemi için anahtar ara madde olduğuna inanılmaktadır [17].



92%

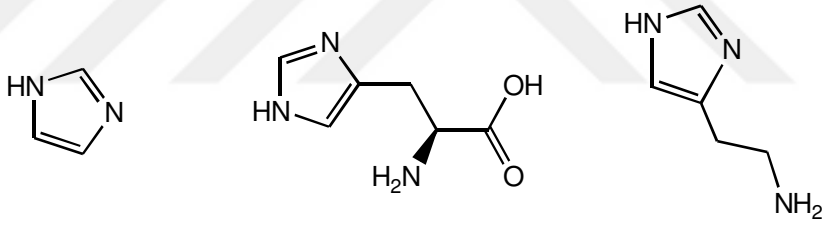
Karbodiimidler ve uygun şekilde aktive edilmiş α,β-doymamış karboksilik asitler, bir regiospesifik domino yoğunlaşması / aza-Michael / (azotan oksijine) asil göçü vasıtasıyla geniş bir 1,3,5-üç-ikame edilmiş hidantoin dizisi sağlamak için etkili bir şekilde tepkimeye girer. Reaksiyon, β konumunda bir elektron çekme grubu taşıyan fumarik asit türevleri ile çok hafif koşullarda (20 ° C, diklorometan) iyi çalışır. Daha fazla polar çözücüler (asetonitril, DMF) kullanılarak ve bir baz (2,4,6-trimetilpiridin) varlığında β konumunda yalnızca bir elektron çekme grubu taşıyan daha az etkinleştirilmiş substratlar ile de güzel sonuçlar elde edilmiştir [18].



R_1= EWG, R_2= H, COOEt, CF_3
R_3= alkil veya aril, R_4= alkil veya aril

1.1.5. İmidazol Sentezi

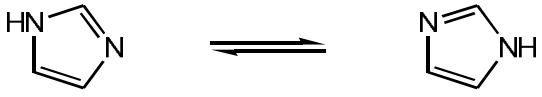
İmidazol, $C_3H_4N_2$ formülüne sahip organik bir bileşiktir. Bu aromatik heterosiklik 1,3-diazol olup, bir alkaloit olarak sınıflandırılır. İmidazol (1) ana bileşiği belirtirken, imidazoller, benzer halka yapısına sahip, fakat değişken sübstitüentlere sahip bir heterosiklik sınıfıdır. İmidazol molekülü düzlemsel bir yapıdadır ve düzenli bir beşgen molekül yapısına sahiptir Bu halka sistemi, histidin (2) ve ilgili hormon histamin (3) gibi önemli biyolojik yapı taşlarında bulunur [19].



1 2 3

İmidazol, histidin ve histamine ait molekül yapıları.

İmidazol halka sistemi amfoterik yapı göstermektedir, kısaca hem asidik hem de bazik karakter göstermektedir. İmidazol halkasının iki tautomerik formu bulunmaktadır, zira hidrojen atomu halka içinde bulunan her iki azot atomu üzerinde de bulunabilir. Bu tautomerizm imidazol halkasının 1- ve 3- pozisyonlarının arasındaki çok hızlı proton transferiyle gerçekleşmektedir [20].

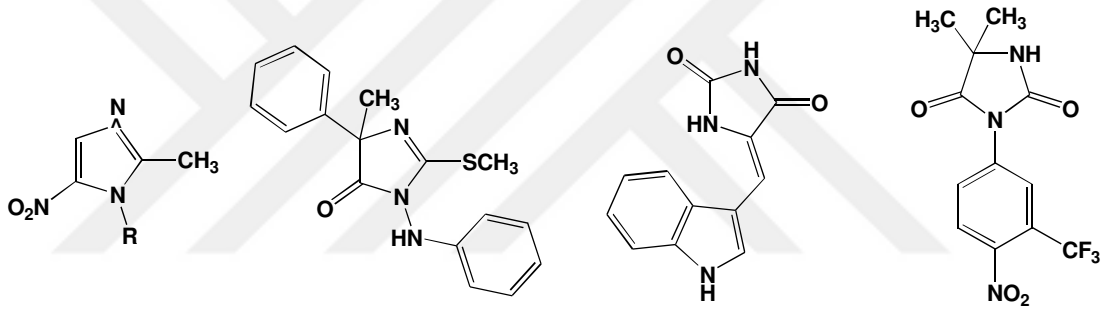


İmidazolun tautomerik yapısı.

1.1.5. İmidazol Biyolojik Aktivitesi

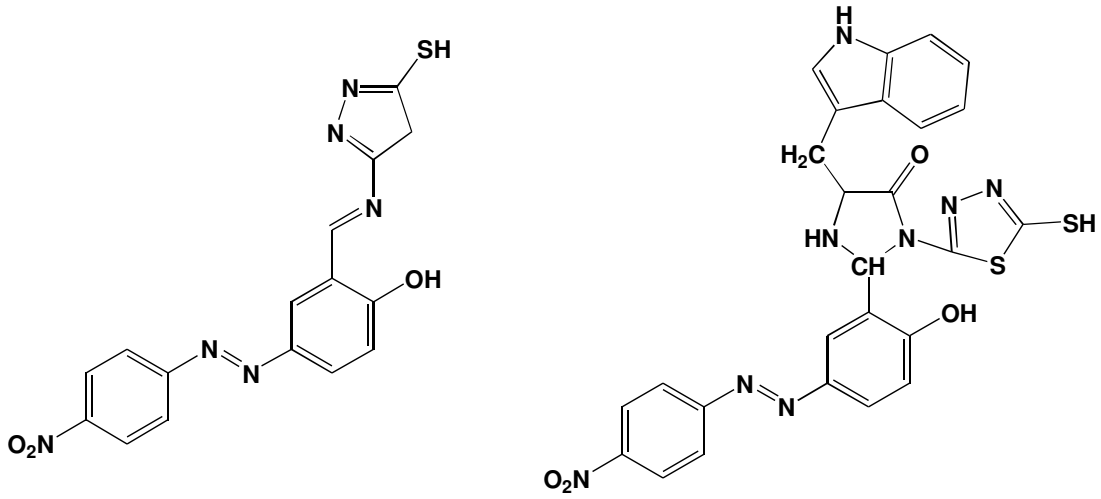
Doğal ve sentetik heterosiklik bileşiklerin çoğu, potansiyel ilaç adayları olarak tanımlanır ve geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir [21].

İmidazol parçası, histidinler gibi birçok biyoaktif doğal ve sentetik bileşikte mevcuttur [23]. Nitroimidazoller gibi bazı imidazol türevleri iyi bilinen antibakteriyel ve antiprozoal ajanlardır [24].Fenamidon fungisidal aktiviteye sahiptir (Bascou, 1994). Çeşitli biyolojik olarak aktif bileşiklerde bulunan imidazolidin-2-on parçası, örneğin aplisinopsin, kanser hücrelerine karşı sitotoksisite [25].İlerlemiş prostat kanserinin tedavisinde nilutamid kullanımı başlamıştır. [26].Dahası, imidazolidineiminothione türevleri, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitümör ve antiinflamatuar aktiviteler gibi geniş bir biyolojik özellikler yelpazesi sergilemiştir [27].

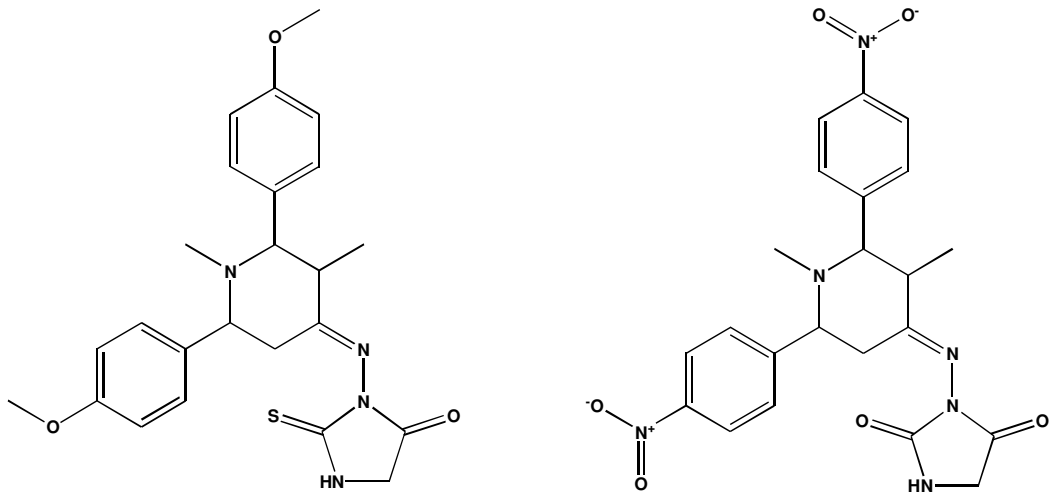


Nitroimidazol Fenamidon Aplsinopsinler Nilutamid

Çalışma, LS-175T insan kolon kanseri hücreleri ve Afrika yeşil maymunu epitel hücrelerinin (Vero) normal hücreleri üzerinde hazırlanan Imidazolidine için toksisite testlerini göstermektedir. (5-FU ve DOX) ile incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kaydedilen sonuçlar, kanser hücrelerini öldürmede oldukça seçiciydi. Normal hücrelerde son derece güvenlidir, böylece sağlıklı hücreleri hedeflemez. Imidazolidine türevi bu nedenle, kolon kanseri tedavisinde kullanılan (5-FU) yüksek hassasiyete ve seçiciliğe sahip yeni bir kolon kanseri tedavisidir ve canlı hücreler ile öldürülmüş hücreler arasında ayrım yapmak için bir pigment olarak MTT kullanılır (IC50). Imidazolidine için inhibisyon. Ve bu çalşmalar sonucunda bir sonuca ulaştılar, İmidazolidine türevi gelecekte kolon kanserine karşı etkili bir ajan olarak kullanılabilir.

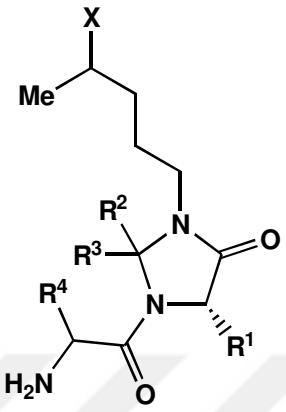


Çalışmalarda bazı imidazolidin-2,4-dion, 2-thioxoimidazolidin-4-one türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu araştırılmış ve sentezlenen bileşikler antikoagülan ve antikanser aktiviteleri yönünden değerlendirilmiştir. Bileşik 3- (2,6-bis (4-metoksifenil) -1,3-imetilpiperidin-4-ilidenamino) -2-tiyoksoim dazolidin-4-on (APTT deneylerinde> 1000), antikoagülan taramasında, bileşik 3 - {[- 1,3-Dimetil-, 6-di (4'-nitrofenil) piperidin-4-iliden] amino} imidazolidin-2,4-dion (LD50: 20.4 µg mLG1 oldukça aktifken heparinin referansı referansla karşılaştırıldığında MCF-7 göğüs kanseri hücre hattına karşı etkilidir [28].



İmidazolidin-4-on türevlerinin sentezi, imidazolidin-4-on öncüllerinin Boc korumalı amino asitlerle çözelti fazı asilasyonu ile elde edildi. Aşağıdaki bileşikler, P. falciparum'un klorokin dirençli bir suşuna karşı orta düzeyde aktivite sergiler ve

enfeksiyonun sivrisineklere bulaşmasını primakin kadar verimli bir şekilde inhibe eder…



2. BÖLÜM

KULLANILAN REAKTIFLER VE ÇÖZÜCÜLER

2.1. Kullanılan reaktifler ve çözücüler

Deneylerde kullandığımız kimyasal maddeler analitik saflıkta olup Merck, Sigma-Aldrich ve Alfa Aesar gibi önemli firmaların ürünleridir. Ticari olarak satın alınan tüm reaktif ve çözücüler için ileri bir saflaştırma yöntemi kullanılmamıştır. Çalışmada; benzaldehit, 4-metilbenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 4-etoksibenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 3,4- (dikloro) benzaldehit 3-nitrobenzaldehit, 2,4 (dimetoksi) benzaldehit, 2-klorobenzaldehit, asetofenon, benzofenon, 4- (dimetilamino) benzaldehit, 4-metilasetofenon, 4-metoksiasetofenon, 4- (triflorometil) benzaldehit, 2,4- (dikloro) benzaldehit, 2- (metoksi) benzaldehid, salisilaldehit, fururalaldehit, pirol-2-karboksialdhit 2-nitrobenzaldehit, 4-florobenzaldehit, 3,4- (dimetoksi) benzaldehit, 2-asetilperidin, etil alkol (EtOH), metil alkol (MeOH), dietileter, kloroform, n-hekzan, etilasetat, sodyum hidroksit (NaOH), dimetil solfoksit (DMSO), gibi organik kimyasal maddeler kullanılmıştır.

2.2. Deneyde yararlanan Cihaz ve Araçlar

Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşiklerin IR spektrumları ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları (ERÜ TAUM) Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezin'de tespit edildi. Uygulama esnasında gerektiğinde aşağıdaki araç ve cihazlardan kulanılmıştır.

- Electrothermal Marka 9200 Model Erime noktası Cihazı.
- Shimadzu 8400 FT-IR Spektrofotometresi.
- Bruker- 400 MHz Ultra Shield NMR Spektrofotometresi.
- Vakum Pompası.
- Heidolph Marka Laborotuar 4001 HB digital Rotary Evaporator.

- Nüve Marka FN–500 Model Etüv (0–300 ^{o}C).
- Isıtıcılı Magnetik Karıştırıcı.
- Camag Marka İnce Tabaka Kromatogram Cihazı (254/366 nm).
- DC Alufolien Kieselgel 60 / 254 Merck TLC levhaları.
- Vacucell-MMM marka vakum etüvü.

2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar

Bu çalışmada, optimum reaksiyon koşulları, kimyasal reaksiyonların seyrini belirleyen reaktiflerin sıcaklığı, süresi, katalizörü, konsantrasyonu, çözücü tipi, yapısı ve aktivitesi dikkate alınarak tekrarlanan testlerle belirlenmiştir. Reaksiyonların gerçekleşmesi ve sentezlenen ürünlerin temizliği ince tabaka kromotografisi (İTK) ile kontrol ve takip edilmiştir. Elde edilen maddelerin saflaştırması, uygun çözücülerde kristallendirme ve yıkama işlemi yapılarak erime noktaları alındıktan sonra proton ve karbon NMR'ları ve IR spektrometrelerinden yararlanarak yapıları belirlenmiştir. NMR analizleri (ERÜ TAUM) Erciyes Üniversitesi bünyesinde Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkez'inde yapılmıştır. $DMSO_{d6}$ ve $CDCI_3$ gibi çözücüler ile hazırlanan NMR spektrumlarının yorumu, bazı yardımcı kitaplardan, literatür bilgileri ve farklı bilgisayar programlarından yararlanarak yapılmıştır.

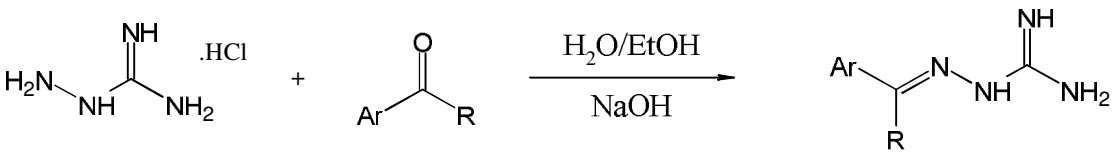
3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Guanilhidrazon Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem

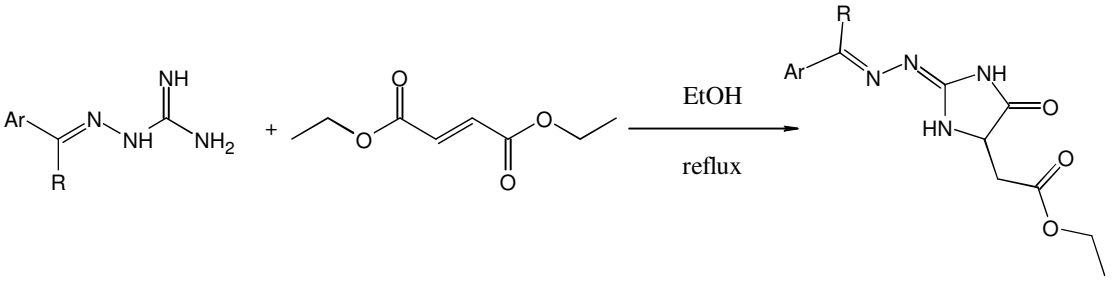
1 eq aminoguanidin hidroklorik asit tuzunun 20 ml saf su içerisindeki çözeltisi 100 ml'lik reaksiyon balon içerisinde hazırlanıp, üzerine eşdeğer molde aromatik aldehit/keton ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında bir gün karışan reaksiyon balonu içerisine ortamı nötürleştirmek için yine eşdeğer molde NaOH ilave edildi Turnusol kağıdı ile ortamın pH sı takip edildi. Tepkimeye oda sıcaklığında bir saat boyunca manyetik karıştırıcı üzerinde devam edildi. Sonra elde edilen ham ürün süzüldü. Ürün önce saf su (2x10 mL) ile yıkanıp sonra etil alkolde ($EtOH/H_2O$) kristallendirildi.



3.2. Etil 2-(-2-((substitü)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem

(1eq) başlangıç madde tartılır, 100 ml'lik balon'a eklenir ve etanolda çözülür, ardından üzerine (1.2eq) Dietil Maleat ilave edilir. Geri soğutucuya takılır, magnetik karıştırıcıyla reaksiyon gerçekleşmesi için kaynatılır, 24-72 saat de çökelek verdikten sonra (İTK) kağıdıyla kontrol edilir, reaksiyon ortamında başlangıç başlangıç maddesi tamamen bittikten sonra reaksiyon sonlandırılır ve oda sıcaklığına geldikten sonra 1 gün buzdolabında bekletilir, çöken madde kroze ile süzülür ve soğuk etanol ile yıkanır

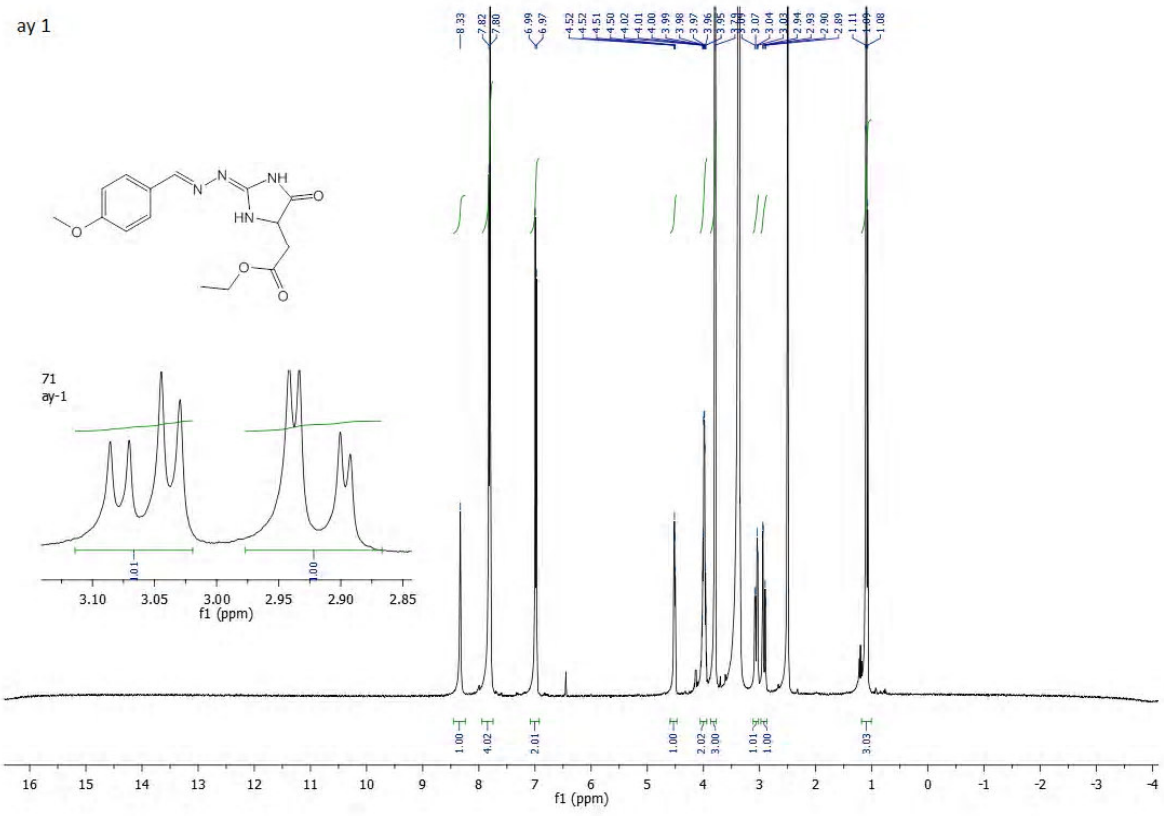
ardından dietil eter ile yıkanır ve vakum ile kurutulur. Elde edilen ürün maddeyi saflaştırmak için etanolda kristallendirlir.



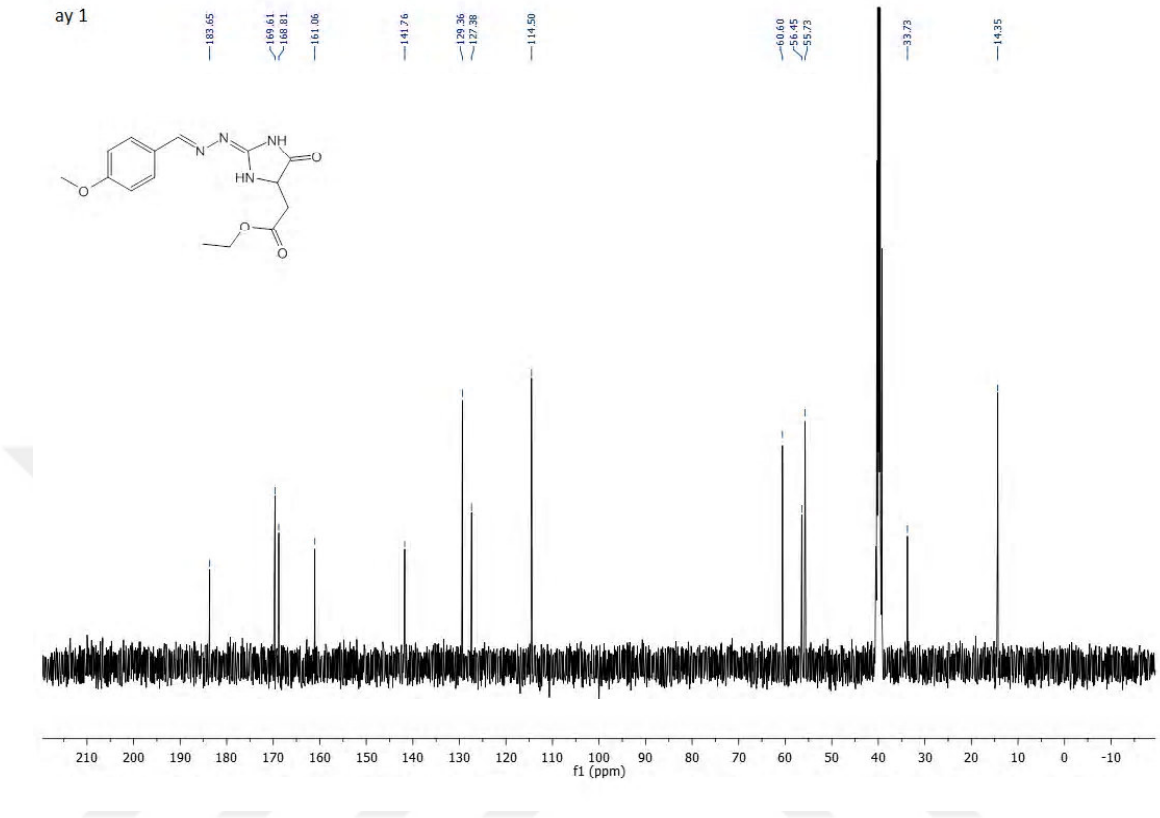
3.2.1. Etil 2 - (-2 - ((-4-metoksibenziliden) hidrazineyliden) -5-oksoimidazolidin-4-il) asetat (Ay1)

Genel prosedür 3.2'ye göre parametoksibenzalAMG ile dietil maleat reaksiyonundan elde edildi.

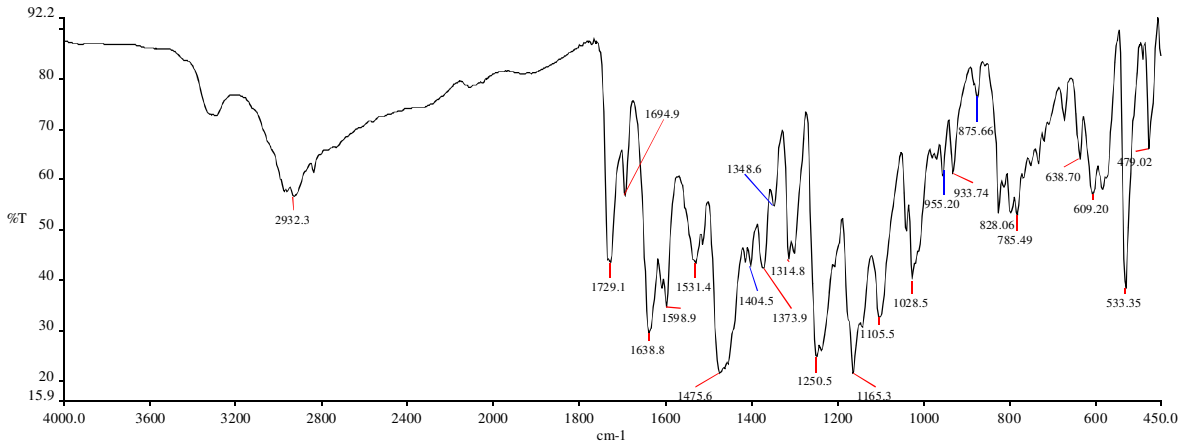
Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN;213^{O}C, verim % 79



Şekil 3.1. Ay1 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 3.2. Ay1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



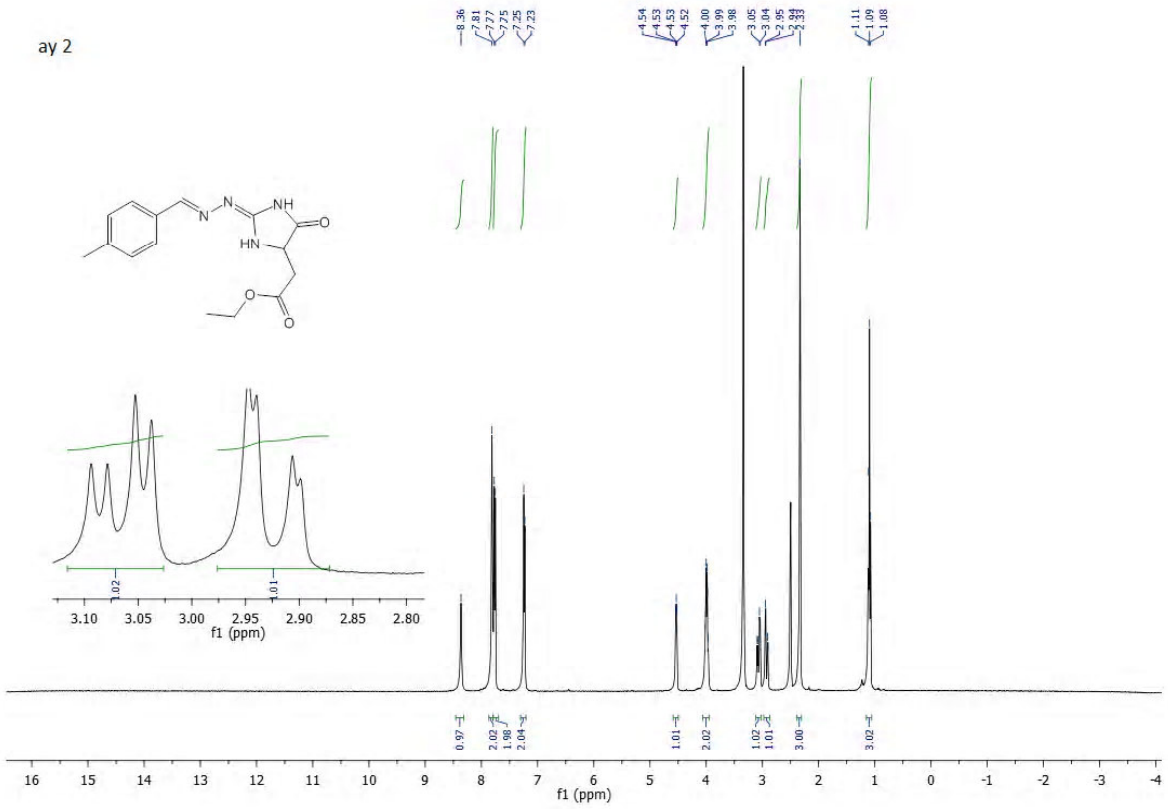
Şekil 3.3. Ay1 bileşiğine ait FT-IR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H, N=CH), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, NH, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 4.51 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H, CH), 4.11 – 3.91 (m, 2H, OCH_2), 3.06 (dd, *J* = 16.4, 6.1 Hz, 1H, CH_2), 2.92 (dd, *J* = 16.5, 3.3 Hz, 1H, CH_2), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 183.64 C=O, 169.58 C=O, 168.85, 141.81, 134.75, 130.27, 129.04, 127.73, 60.63 OCH_2, 56.43 CH, 33.60 CH_2, 14.34 CH_3. IR (cm^{-1}): 2932.3 (C-H), 1729.1 (C=O), 1694.9 (C=O). *HRMS (EI): [M+H]$^{+}$,* bulunan *319.14. $C_{25}H_{26}N_6OS$* hesaplanan *319.13.*

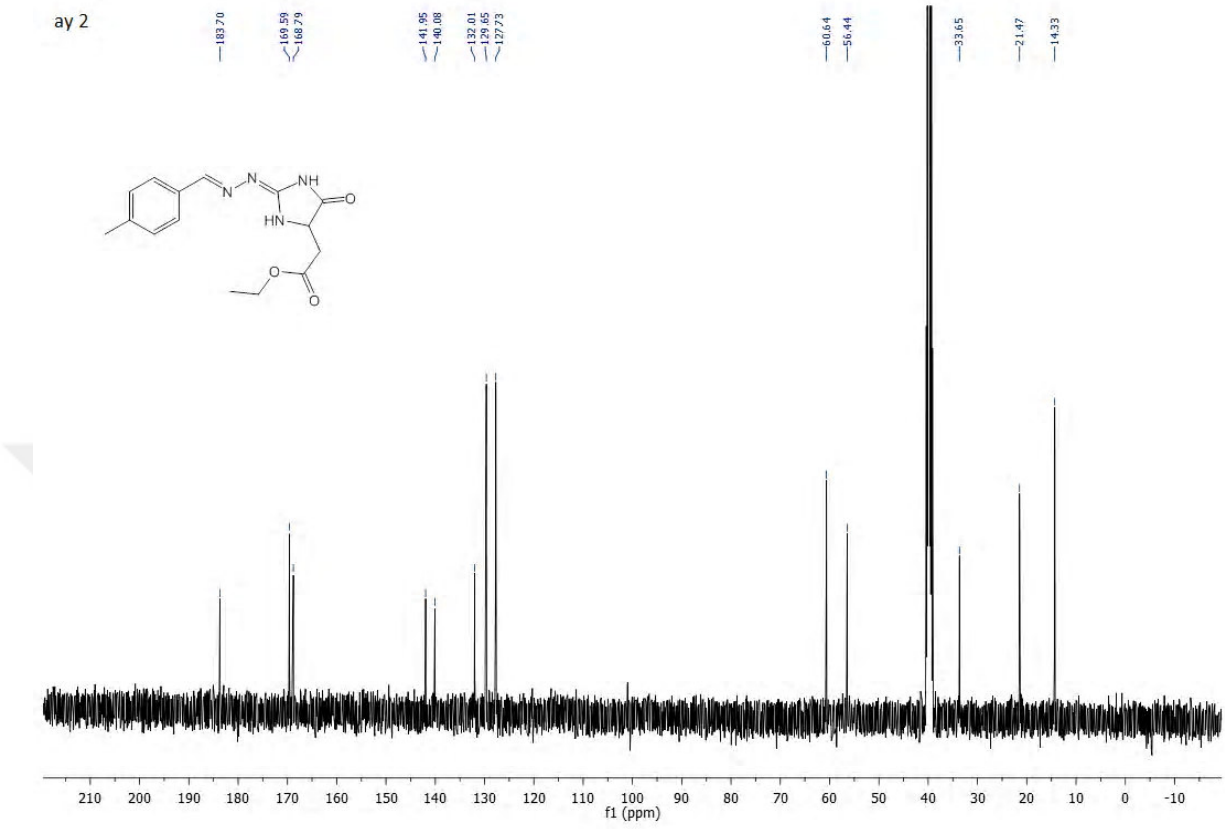
3.2.2. Etil 2 - (-2 - ((-4-metilbenziliden) hidrazineyliden) -5-oksoimidazolidin-4-il) asetat (Ay2)

Genel prosedür 3.2'ye göre 4-metilbenzalAMG ile dietil maleat reaksiyonundan elde edildi.

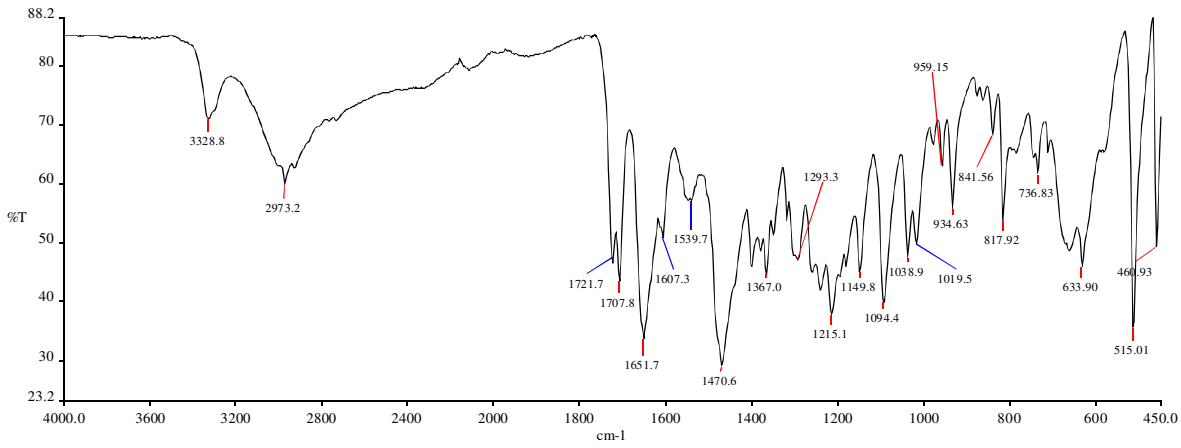
Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN;239^{O}C, verim % 84



Şekil 3.4. Ay2 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu



*Şekil 3.5.*Ay2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 3.6. Ay2 bileşiğine ait FT-IR spektrumu

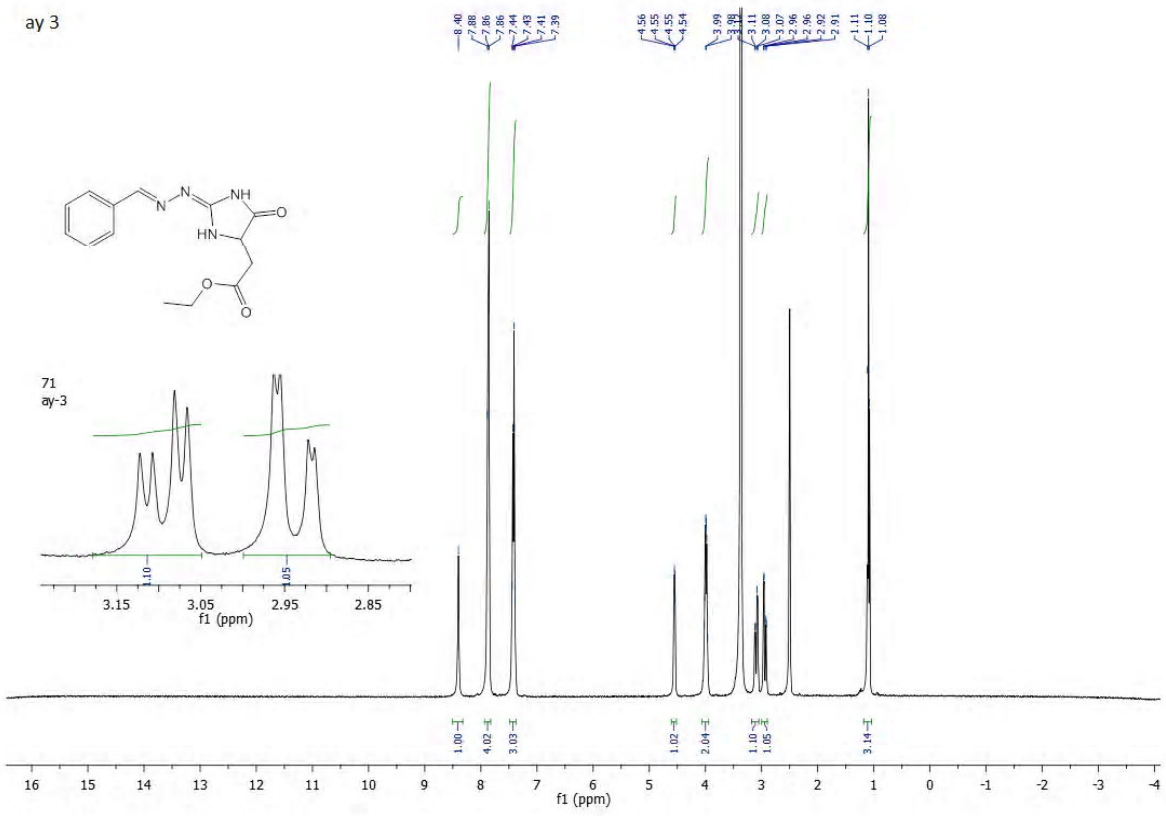
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H, N=CH), 7.81 (s, 2H, NH), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ar-H), 4.53 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 1H, CH), 4.09

– 3.88 (m, 2H, CH_2), 3.07 (dd, J = 16.4, 6.0 Hz, 1H, CH_2), 2.92 (dd, J = 16.4, 3.0 Hz, 1H, CH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 183.70 C=O, 169.59 C=O, 168.79, 141.95, 140.08, 132.01, 129.65, 127.73, 60.64 CH, 56.44 OCH_2, 33.65 CH_2, 21.47 CH_3, 14.33 CH_3. IR (cm^{-1}): 3328.8 (N-H), 2973.2 (C-H), 1721.7 (C=O), 1707.8 (C=O). *HRMS (EI): $[M+H]^+$*, bulunan *303.15*. *$C_{25}H_{26}N_6OS$* hesaplanan *303.14*.

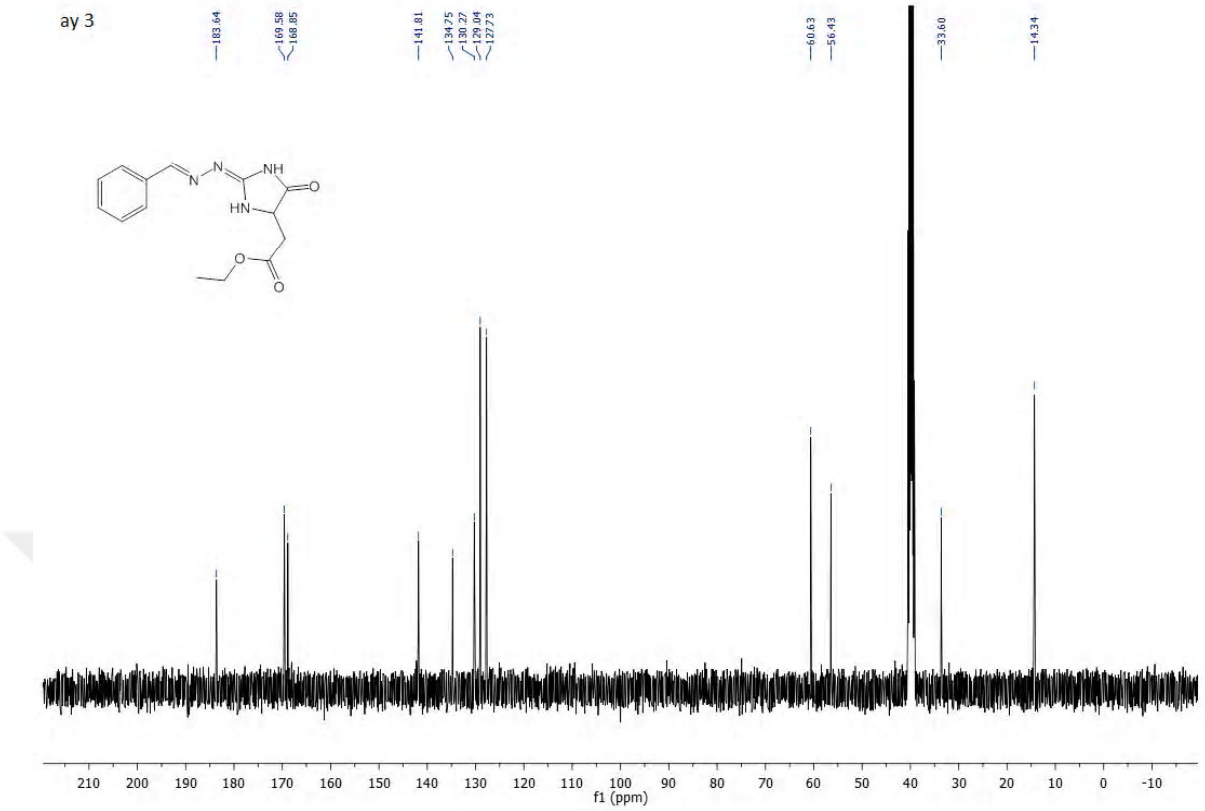
3.2.2. Etil 2 - (-2 - ((-benziliden) hidrazineyliden) -5-oksoimidazolidin-4-il) asetat (ay3)

Genel prosedür 3.2'ye göre benzalAMG ile dietil maleat reaksiyonundan elde edildi.

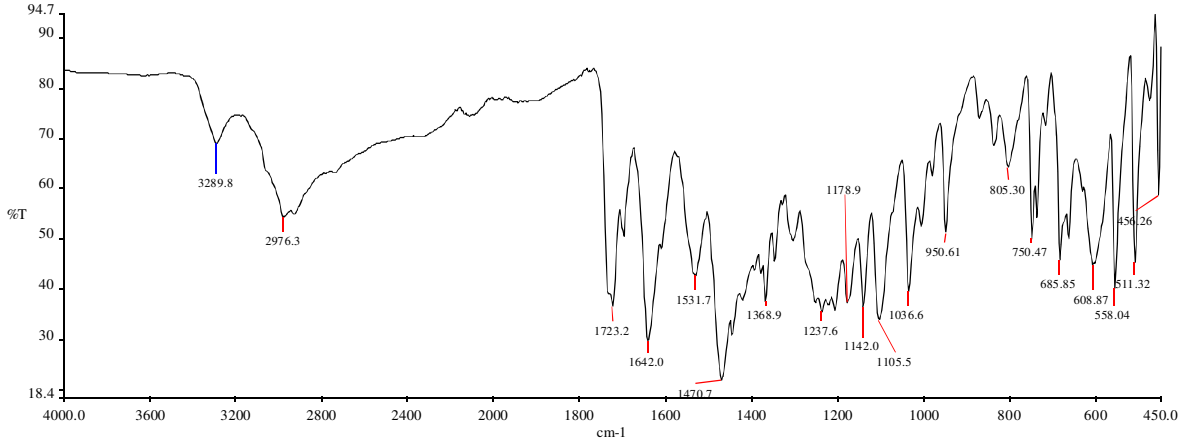
Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN;255^{O}C, verim % 76



*Şekil 3.7.*Ay3 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 3.8. Ay3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 3.9. Ay3 bileşiğine ait FT-IR spektrumu

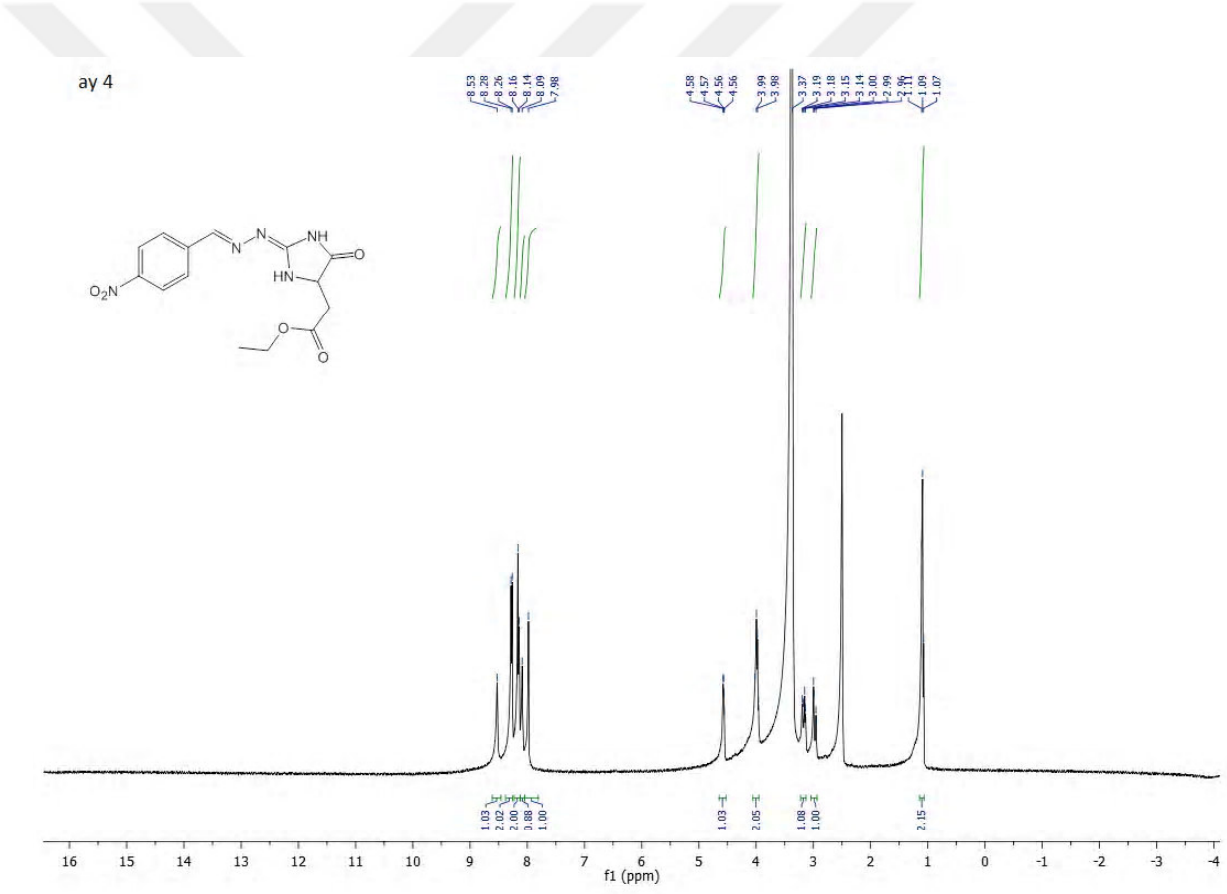
H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H, N=CH), 8.00 – 7.80 (m, 4H, NH, ArH), 7.53 – 7.33 (m, 3H, ArH), 4.55 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 1H, CH), 3.99 (dt, *J* = 7.0, 3.9 Hz, 2H, OCH_2), 3.09 (dd, *J* = 16.5, 6.0 Hz, 1H, CH_2), 2.94 (dd, *J* = 16.4, 3.0 Hz, 1H, CH_2), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 183.64 C=O, 169.58 C=O,

168.85, 141.81, 134.75, 130.27, 129.04, 127.73, 60.63 OCH_2, 56.43CH, 33.60 CH_2, 14.34 CH_3. IR (cm^{-1}): 3289.8 (N-H), 2976.3 (C-H), 1723.2 (C=O). . *HRMS (EI): $[M+H]^+$,* bulunan *289.13. $C_{25}H_{26}N_6OS$* hesaplanan *289.12.*

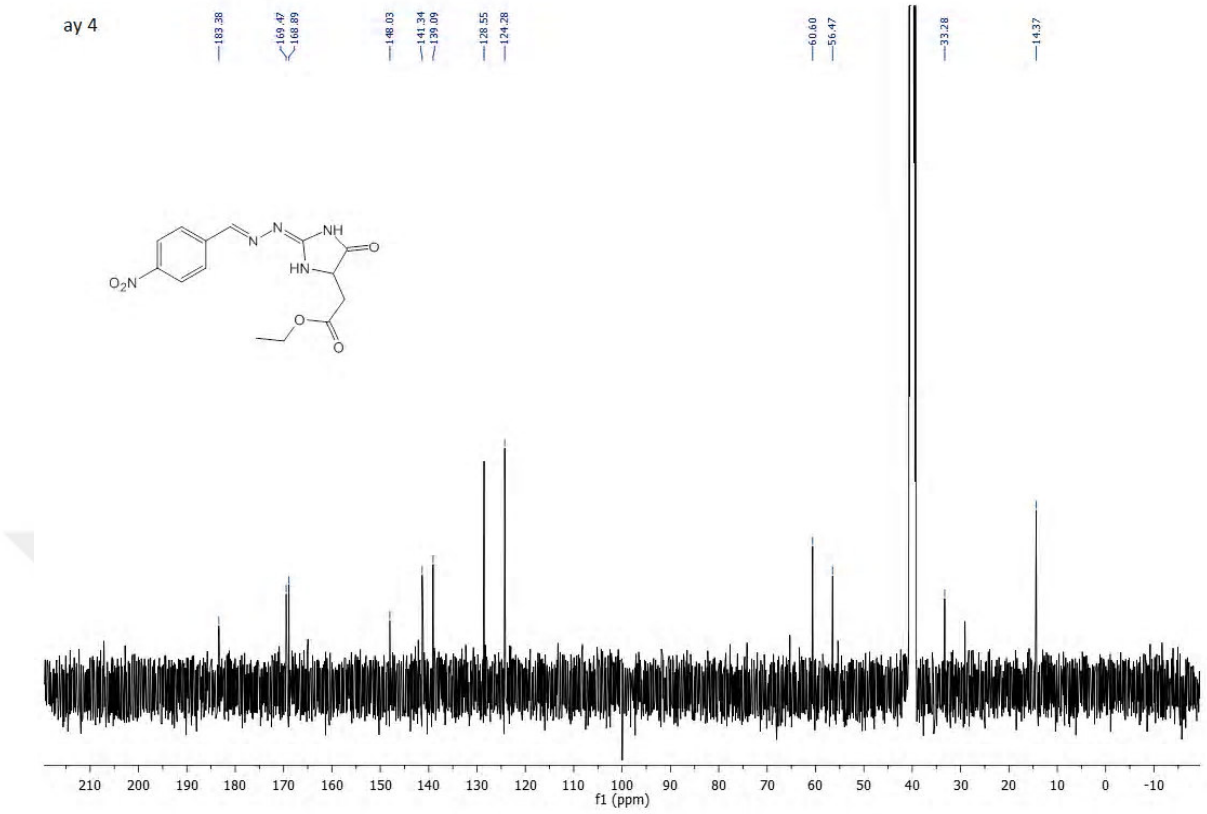
3.2.4. Etil 2-(-2-((-4-nitrobenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat (Ay4)

Genel prosedür 3.2'ye göre 4-nitrobenzalAMG ile dietil maleat reaksiyonundan elde edildi.

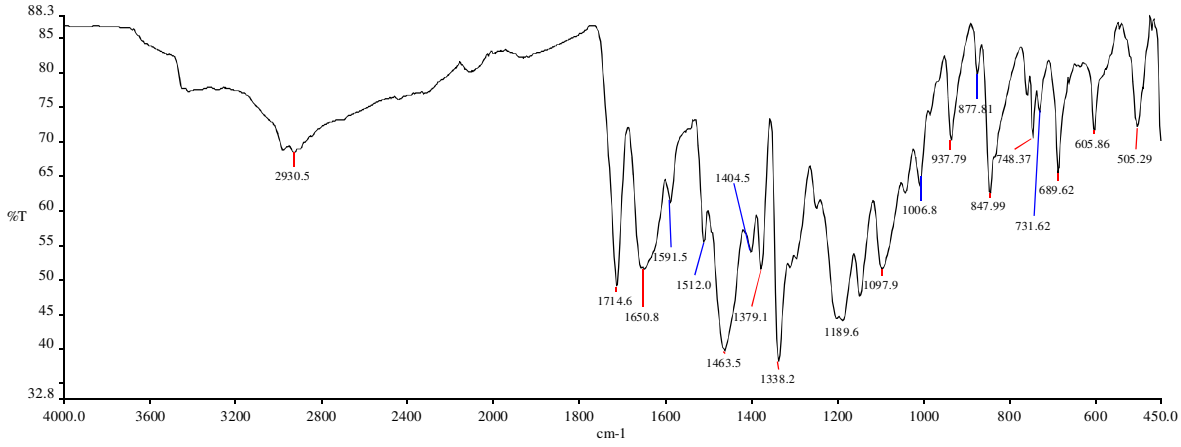
Elde edilen ürün sarı renkte katı, EN;240^{O}C, verim % 51



Şekil 3.10. Ay4 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 3.11. Ay4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



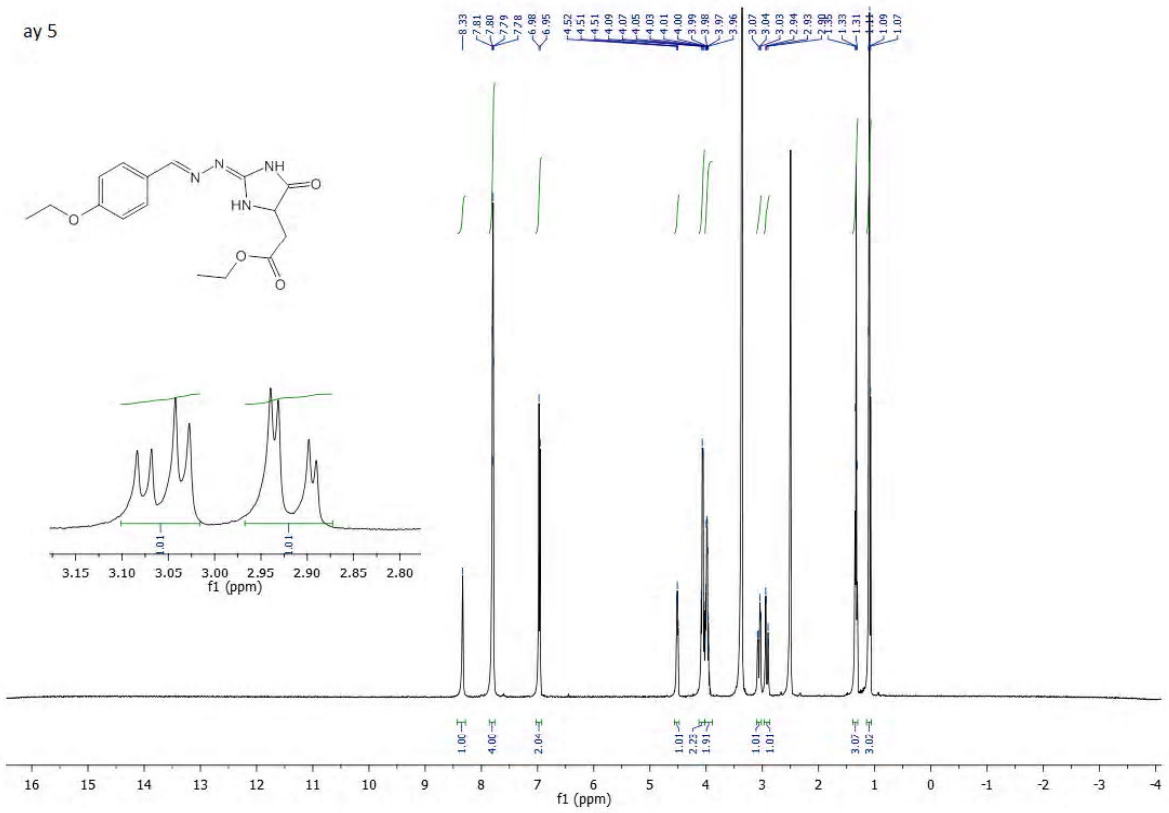
*Şekil 3.12.*Ay4 bileşiğine ait FT-IR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H, N=CH), 8.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 8.09 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, NH), 4.57 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H, CH), 4.29 – 3.90 (m, 2H, OCH_2), 3.17 (dd, *J* = 16.6, 6.1 Hz, 1H, CH_2), 2.97 (dd, *J* = 16.8, 2.5 Hz, 1H, CH_2), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 183.38 C=O, 169.47 C=O, 168.89, 148.03, 141.34, 139.09, 128.55, 124.28, 60.60 OCH_2, 56.47 CH, 33.28 CH_2, 14.37 CH_3.IR (cm^{-1}): 2980.5 (C-H), 1714.6 (C=O), 1650.8(C=O). *HRMS (EI): $[M+H]^+$,* bulunan *334.12. $C_{25}H_{26}N_6OS$* hesaplanan *334.11.*

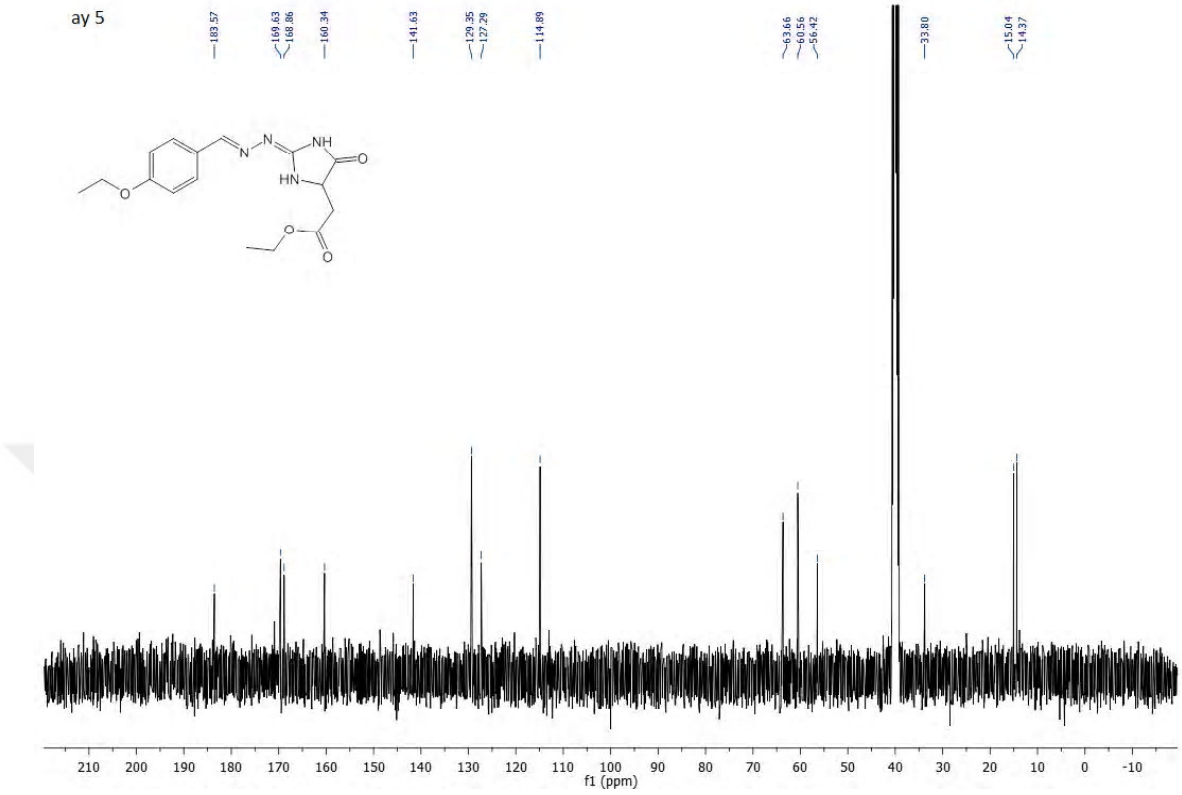
3.2.5. Etil 2-(-2-((-4-etoksibenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il) asetat (Ay5)

Genel prosedür 3.2'ye göre 4-etoksibenzalAMG ile dietil maleat reaksiyonundan elde edildi.

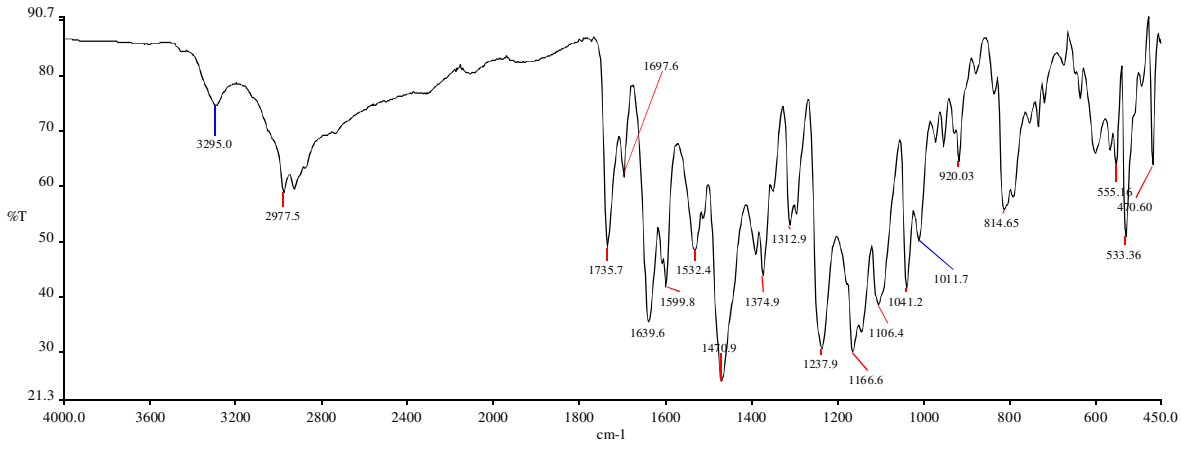
Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN;209^{O}C, verim % 75



Şekil 3.13. Ay5 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 3.14. Ay5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



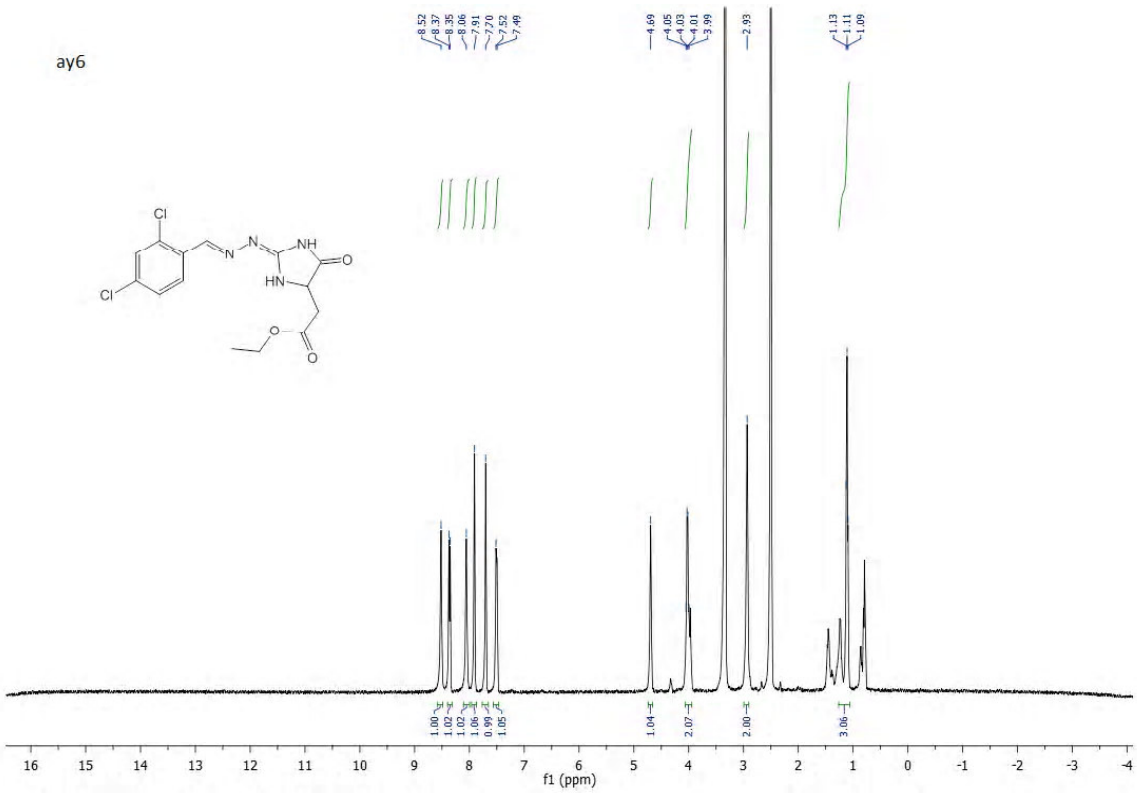
Şekil 3.15. Ay5 bileşiğine ait FT-IR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ; 8.33 (s, 1H, CH, N=CH), 7.79 (dd, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 4H, NH, Ar-H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 4.51 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 1H, CH), 4.06 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, OCH_2), 3.99 (ddd, *J* = 10.8, 7.1, 3.6 Hz, 2H, OCH_2), 3.06 (dd, *J* = 16.4, 6.1 Hz, 1H, CH_2), 2.91 (dd, *J* = 16.5, 3.2 Hz, 1H, CH_2), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 183.57 C=O, 169.63 C=O, 168.86, 160.34, 141.63, 129.35, 127.29, 114.89, 63.66 OCH_2, 60.56 OCH_2, 56.42 CH, 33.80 CH2, 15.04 CH_3, 14.37 CH_3. IR (cm^{-1}): 3295.0 (N-H), 2977.5 (C-H), 1735.7 (C=O), 1697.6 (C=O). *HRMS (EI): $[M+H]^+$,* bulunan *333.16. $C_{25}H_{26}N_6OS$* hesaplanan *333.14.*

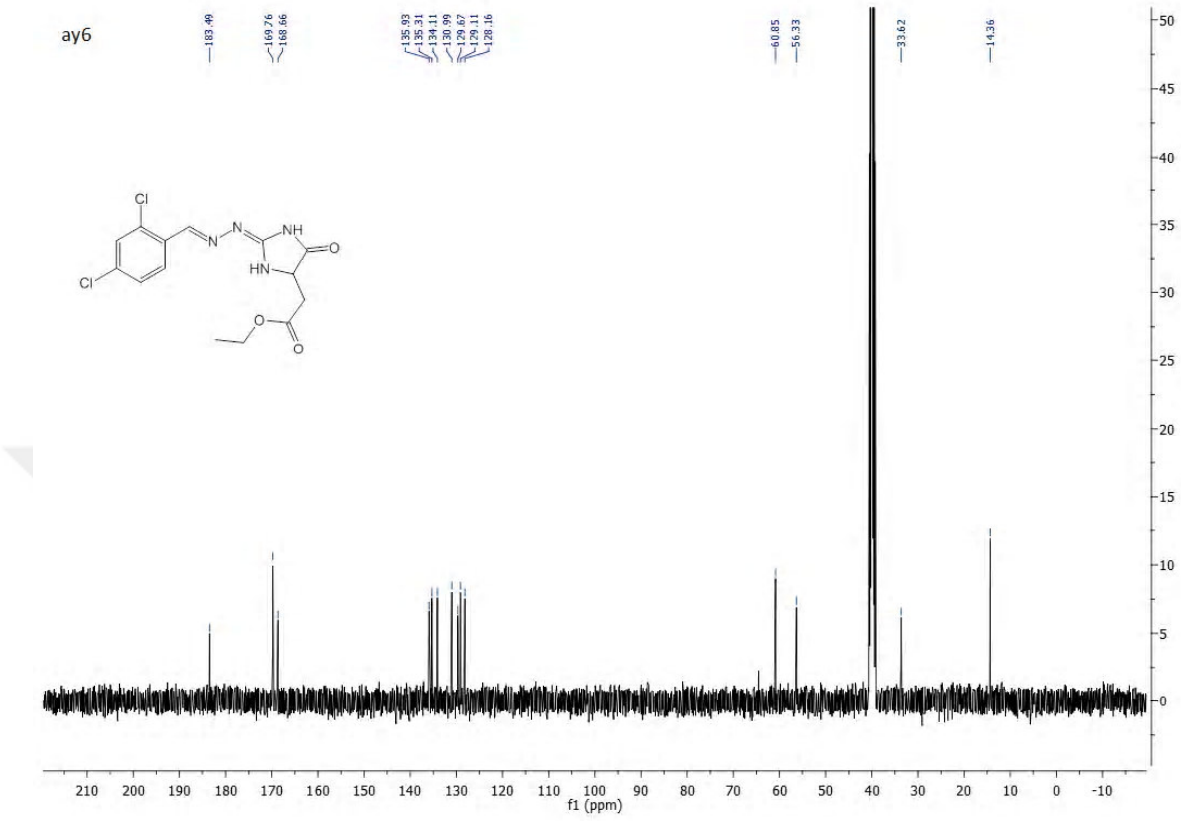
3.2.6. Eil 2-(-2-((-2,4-diklorobenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat (Ay6)

Genel prosedür 3.2'ye göre 1-4 diklorbenzalAMG ile dietil maleat reaksiyonundan elde edildi.

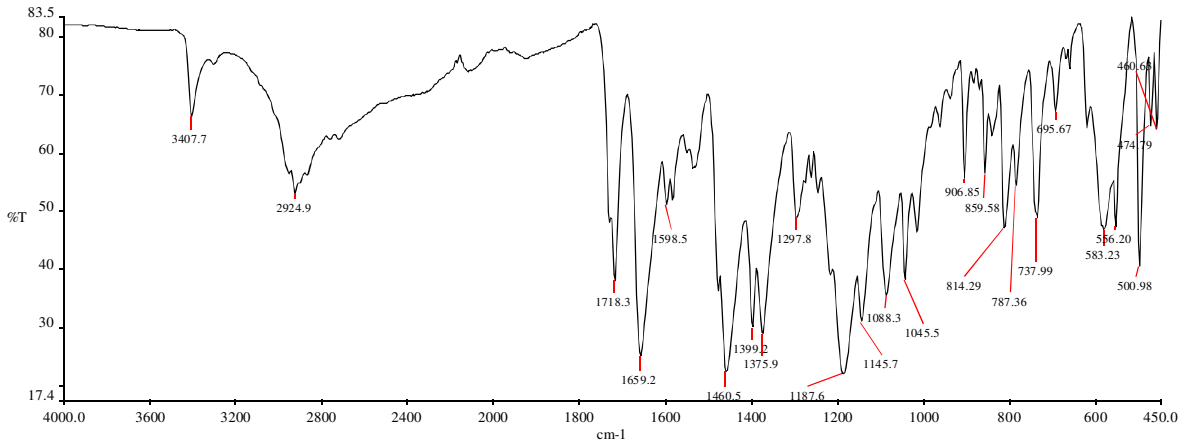
Elde edilen ürün açık sarı renkte katı, EN;239^{O}C, verim % 61



Şekil 3.16. Ay6 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 3.17. Ay6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



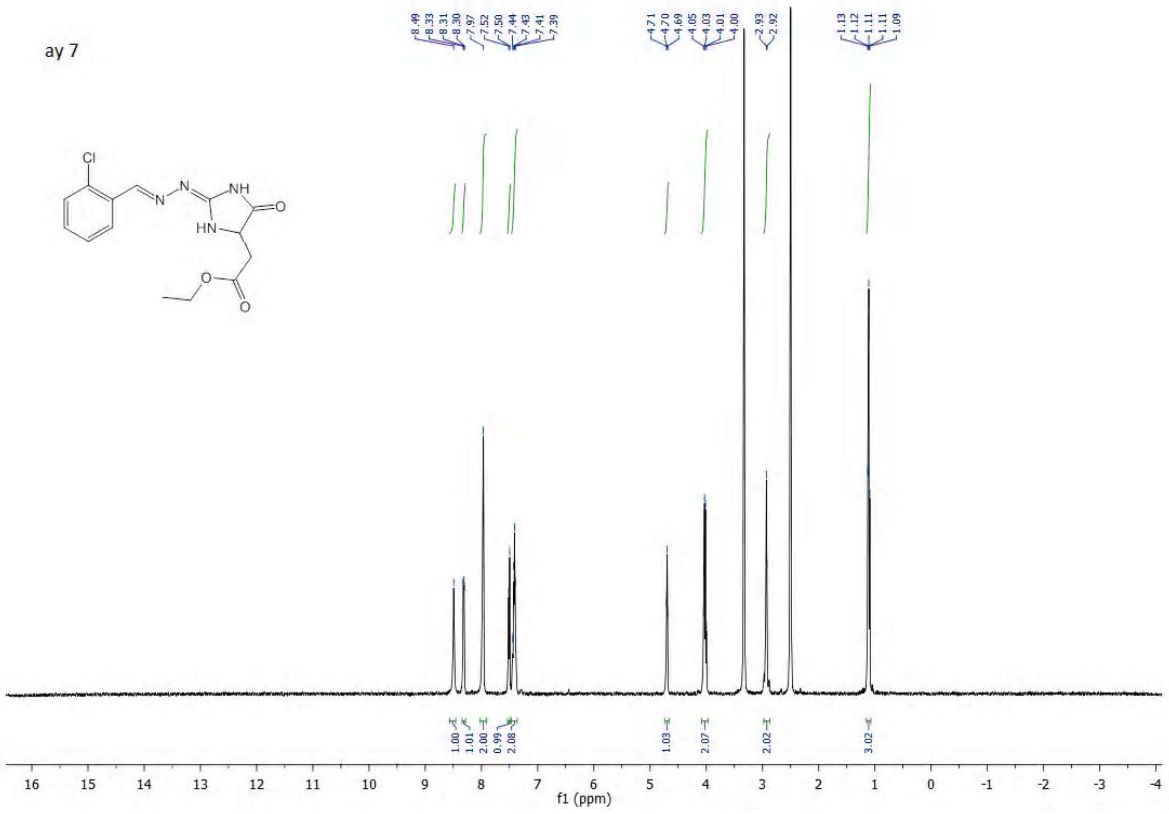
Şekil 3.18. Ay6 bileşiğine ait FT-IR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (s, 1H, N=CH), 8.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 8.06 (s, 1H, ArH), 7.91 (s, 1H, NH), 7.70 (s, 1H, NH), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, NH), 4.69 (s, 1H,CH), 4.02 (dd, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 2H, OCH_2), 2.93 (s, 2H, CH_2), 1.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 183.49 C=O, 169.76 C=O, 168.66, 135.93, 135.31, 134.11, 130.99, 129.67, 129.11, 128.16, 60.85O-CH2, 56.33CH, 33.62 CH2, 14.36 CH_3. IR (cm^{-1}): 3407.7 (N-H), 2924.9 (C-H), 1718.3 (C=O), 1659.2 (C=O). *HRMS (EI): [M+H]$^{+}$,* bulunan *357.05. $C_{25}H_{26}N_6OS$* hesaplanan *357.05.*

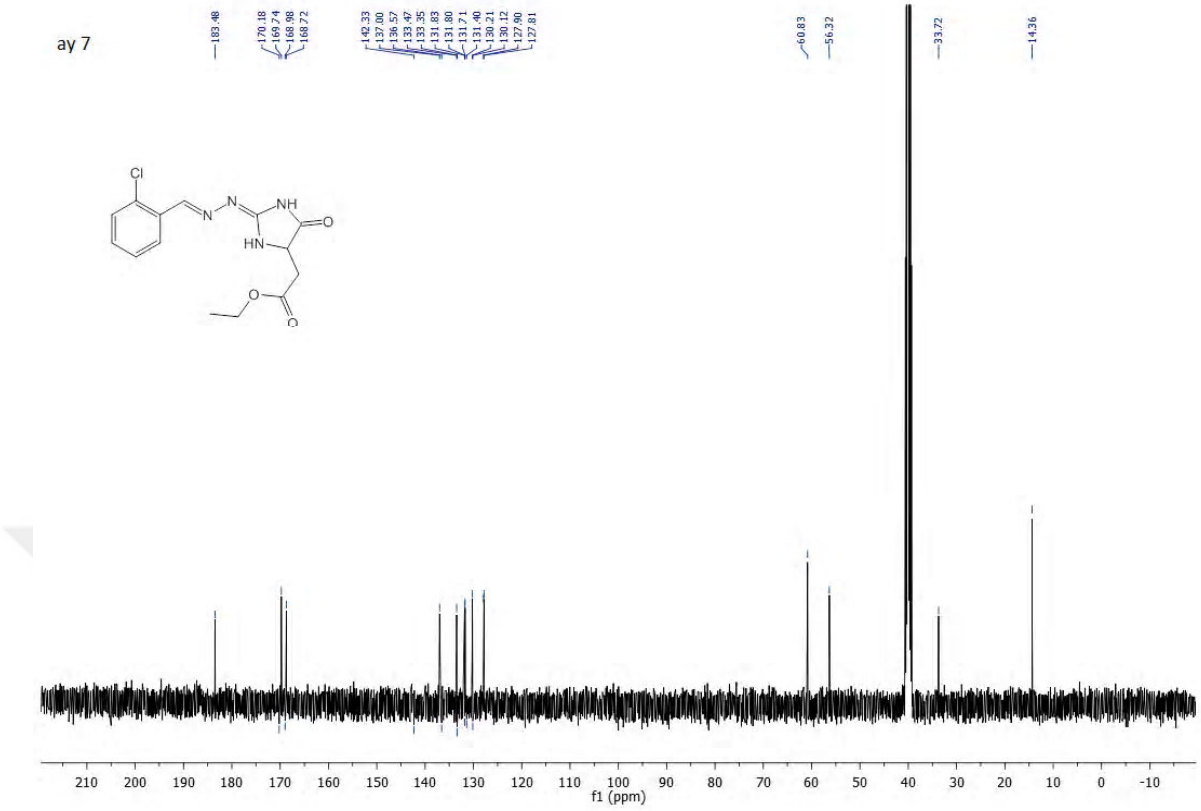
3.2.7. Etil 2-(-2-((-2-klorobenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat (Ay7)

Genel prosedür 3.2'ye göre 2-klorbenzalAMG ile dietil maleat reaksiyonundan elde edildi.

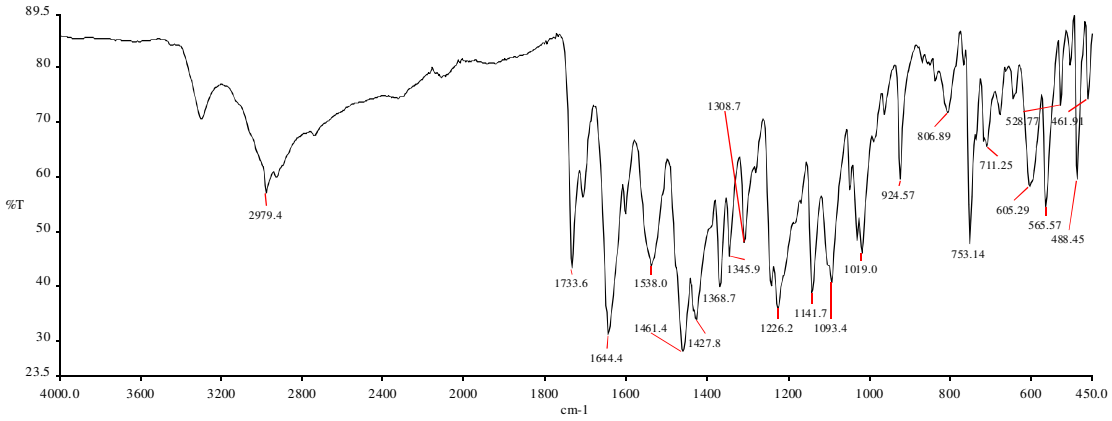
Elde edilen ürün krem renkte katı, EN;230^{O}C, verim % 66



*Şekil 3.19.*Ay7 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 3.20. Ay7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



*Şekil 3.21.*Ay7 bileşiğine ait FT-IR spektrumu

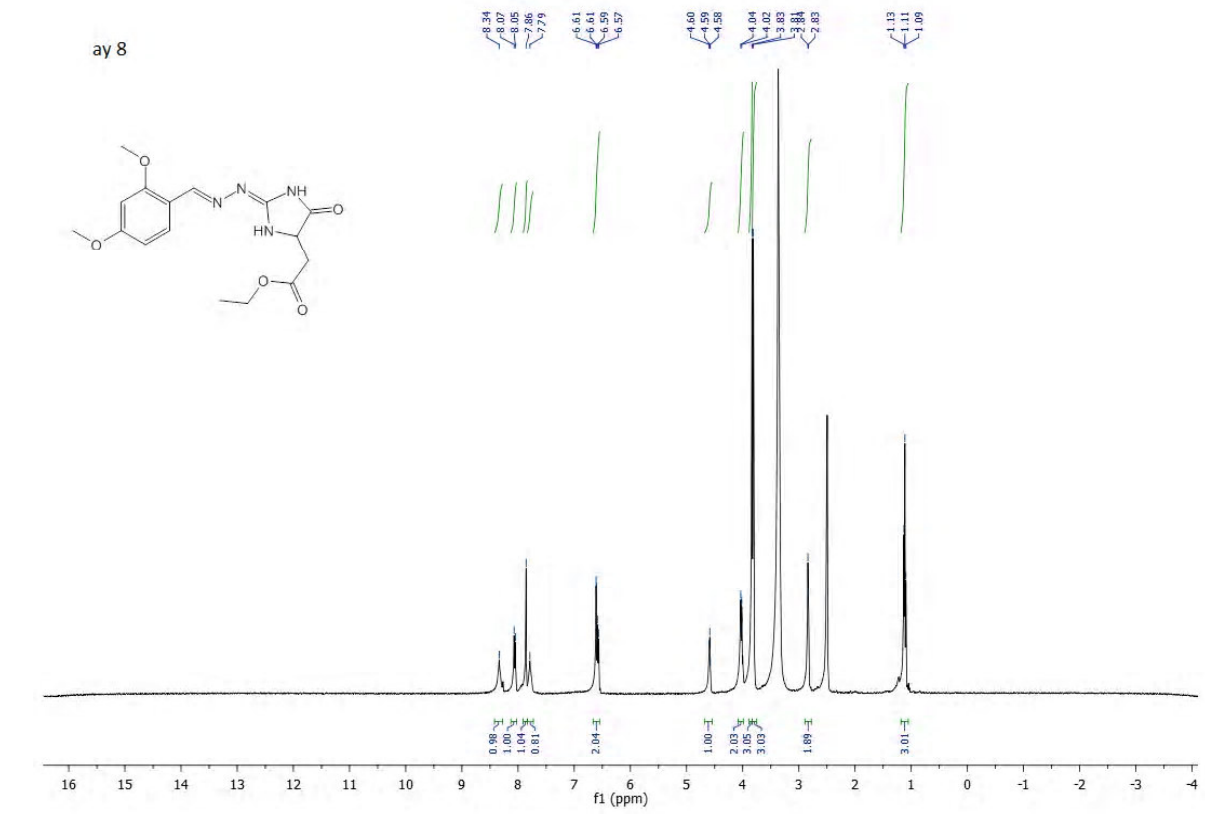
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (s, 1H, N=CH), 8.37 – 8.26 (m, 1H, ArH), 7.97 (s, 2H, 2NH), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.42 (dd, *J* = 12.4, 6.7 Hz, 2H, ArH), 4.70 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, CH), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH_2), 2.92 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, CH_2), 1.20 – 1.05 (m, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 183.48 C=O, 170.18 C=O, 169.74, 168.98, 168.72, 142.33, 137.00, 136.57, 133.47, 133.35, 131.83, 131.80,

131.71, 131.40, 130.21, 130.12, 127.90, 127.81, 60.83 OCH_2, 56.32 CH, 33.72 CH_2, 14.36 CH_3. IR (cm^{-1}): 2979.4 (C-H), 1733.6 (C=O), 1644.4 (C=O). *HRMS (EI): $[M+H]^+$,* bulunan *323.09. $C_{25}H_{26}N_6OS$* hesaplanan *323.08.*

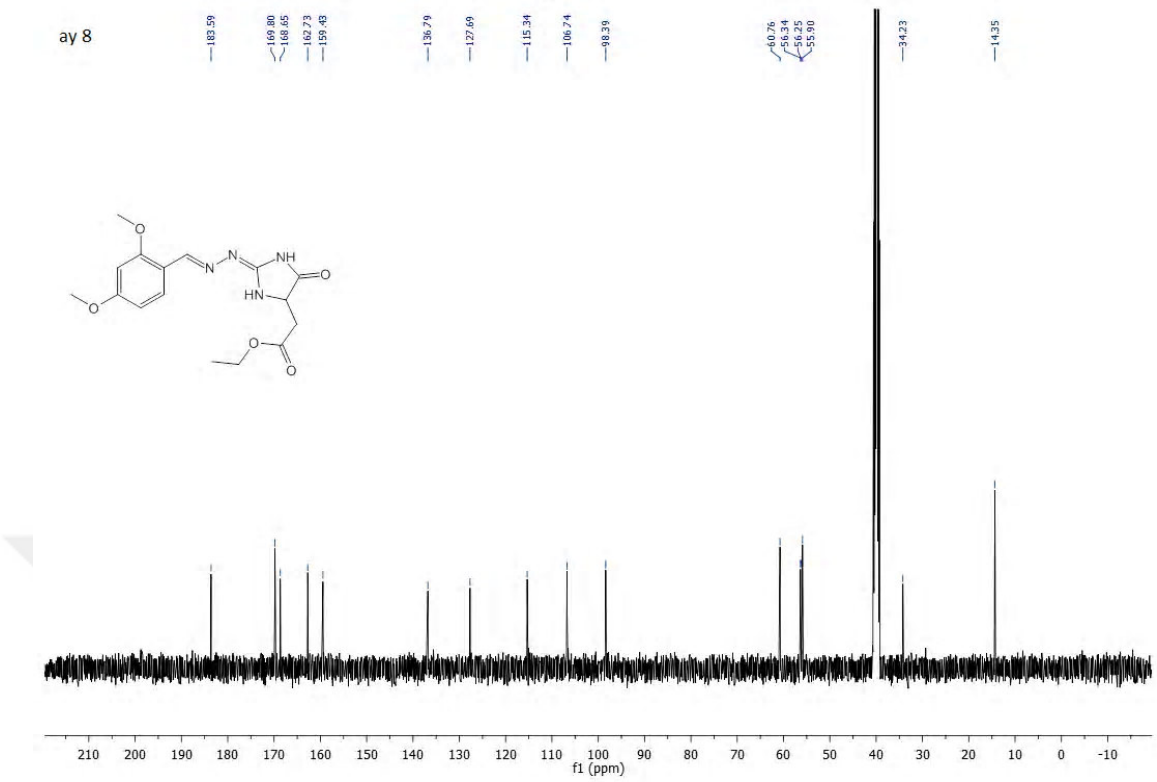
3.2.8. Etil 2-(-2-((-2,4-dimetoksibenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il) asetat (Ay8)

Genel prosedür 3.2'ye göre 2-4 dimetoksibenzalAMG ile dietil maleat reaksiyonundan elde edildi.

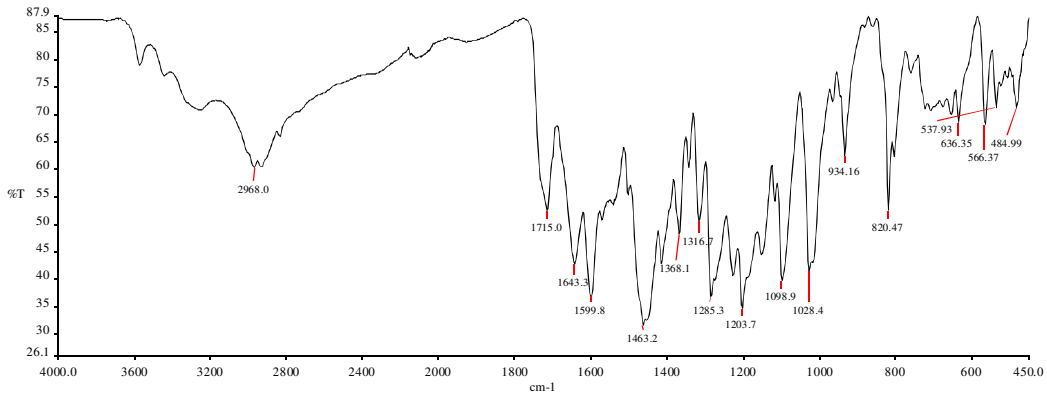
Elde edilen ürün kremrenkte katı, EN;181^{O}C, verim % 72



*Şekil 3.22.*Ay8 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 3.23. Ay8 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 3.24. Ay8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu

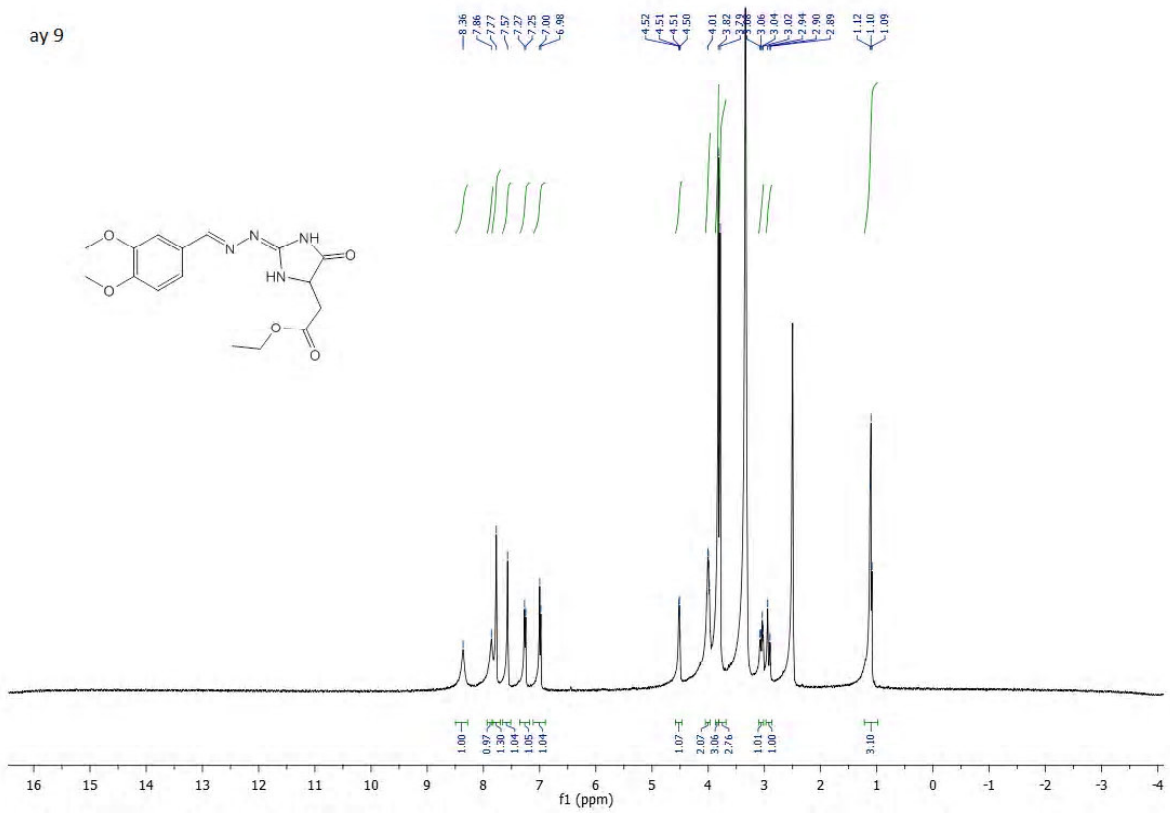
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H, N=CH), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.86 (s, 1H, NH), 7.79 (s, 1H, NH), 6.59 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 2H, ArH), 4.59 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH), 4.15 – 3.93 (m, 2H, OCH_2), 3.83 (s, 3H. OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, CH_2), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 183.59 C=O, 169.80 C=O, 168.65, 162.73, 159.43, 136.79, 127.69, 115.34, 106.74,

98.39, 60.76 CH_2, 56.34 OCH_3, 56.25 OCH_3, 55.90 CH, 34.23 CH_2, 14.35 CH_3. IR (cm^{-1}): 2968.0 (C-H), 1715.0 (C=O), 1643.3 (C=O). *HRMS (EI): $[M+H]^+$,* bulunan *349.15. $C_{25}H_{26}N_6OS$* hesaplanan *349.14.*

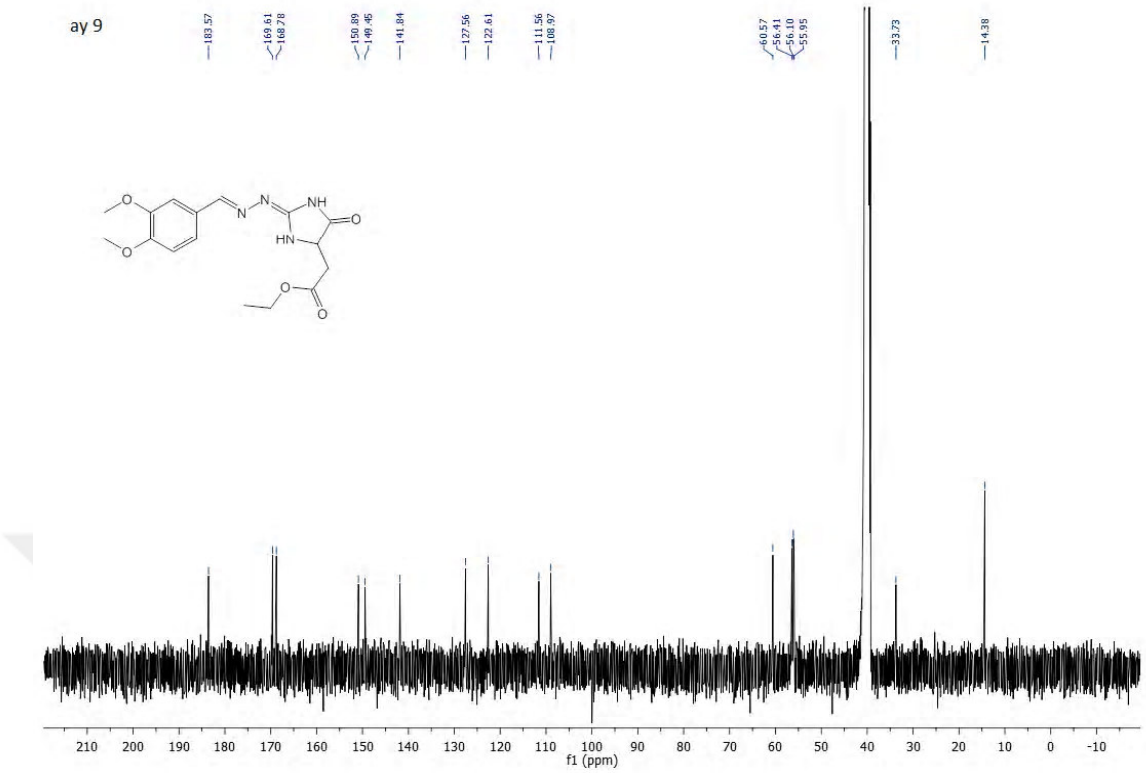
3.2.9. Etil 2-(-2-((-3,4-dimetoksibenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il) asetat (ay9)

Genel prosedür 3.2'ye göre 3-4 dimetoksibenzalAMG ile dietil maleat reaksiyonundan elde edildi.

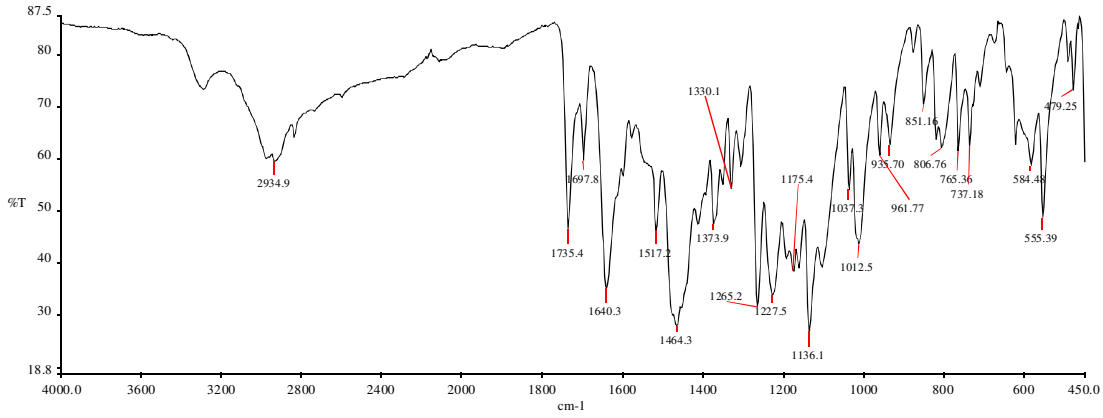
Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN;240^{O}C, verim % 90



*Şekil 3.25.*Ay9 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 3.26. Ay9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



*Şekil 3.27.*Ay9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu

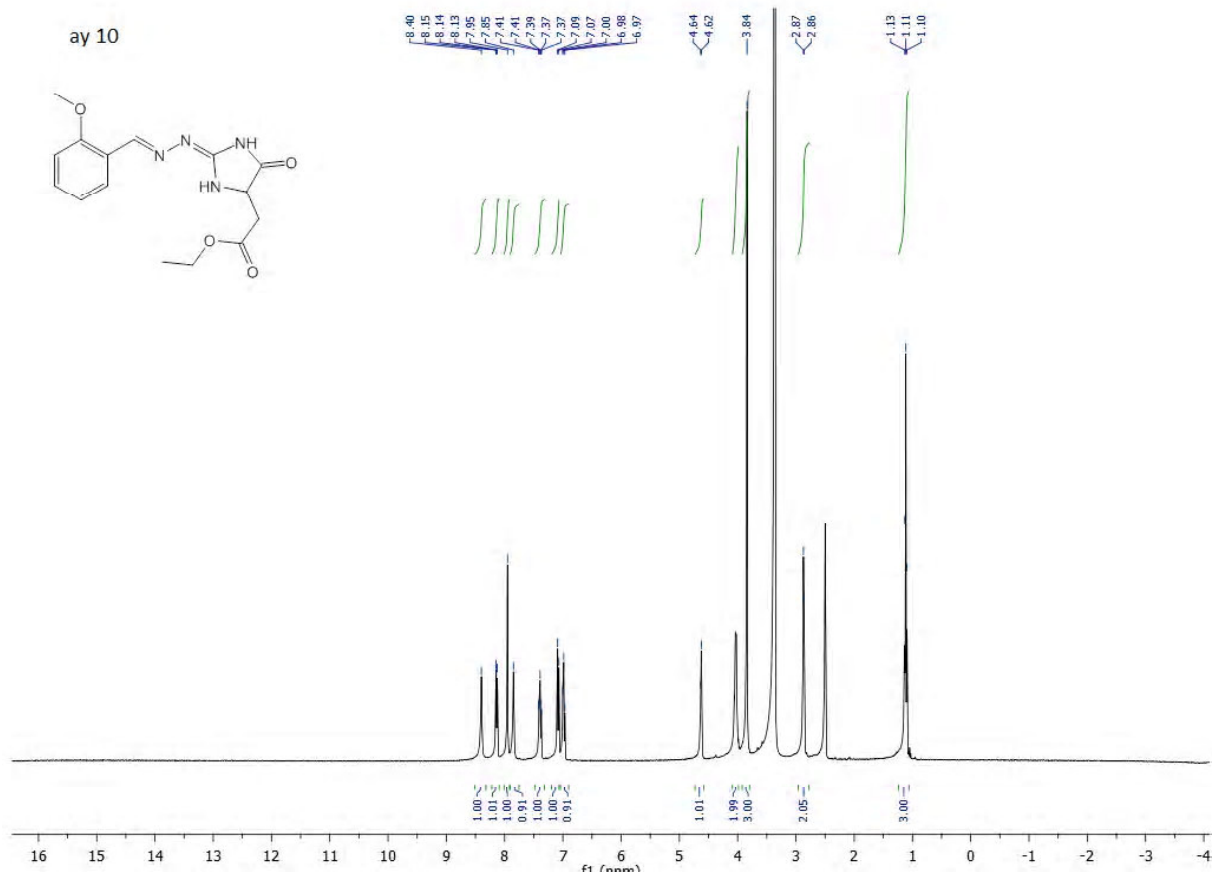
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H, N=CH), 7.86 (s, 1H, ArH), 7.77 (s, 1H, NH), 7.57 (s, 1H, NH), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 4.51 (dd, *J* = 5.5, 3.3 Hz, 1H, CH), 3.99 (dd, *J* = 6.9, 3.8 Hz, 2H, OCH2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.05 (dd, *J* = 16.4, 5.7 Hz, 2H, CH_2), 2.98 – 2.78 (m, 1H, CH_2), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 183.57C=O, 169.61 C=O, 168.78, 150.89, 149.45, 141.84, 127.56, 122.61, 111.56, 108.97, 60.57

OCH_2, 56.41 OCH_3, 56.10 OCH_3, 55.95 CH, 33.73 CH_2, 14.38 CH_3. IR (cm^{-1}): 2973.9 (C-H), 1735.4 (C=O), 1697.8 (C=O). *HRMS (EI): $[M+H]^+$,* bulunan *349.15. $C_{25}H_{26}N_6OS$* hesaplanan *349.14.*

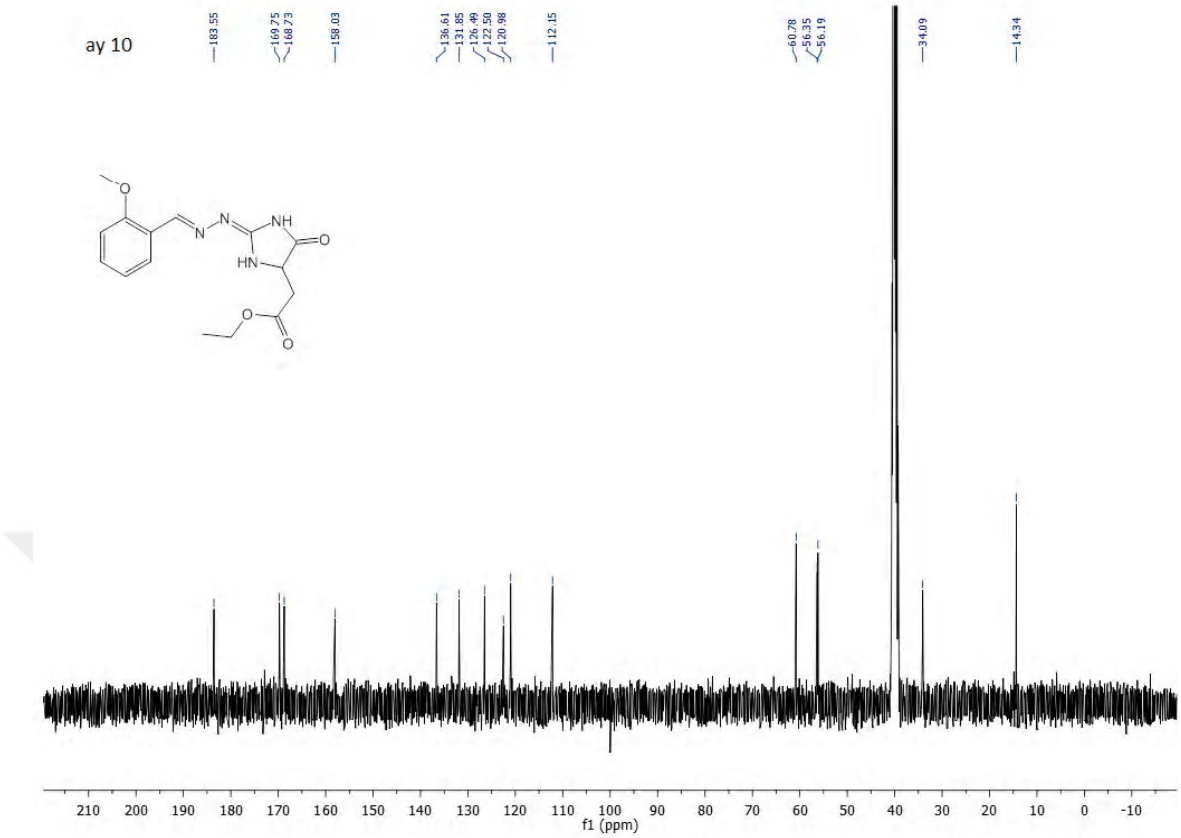
3.2.10. Etil 2-(-2-((-2-metoksibenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il) asetat (ay10)

Genel prosedür 3.2'ye göre 2-metoksibenzalAMG ile dietil maleat reaksiyonundan elde edildi.

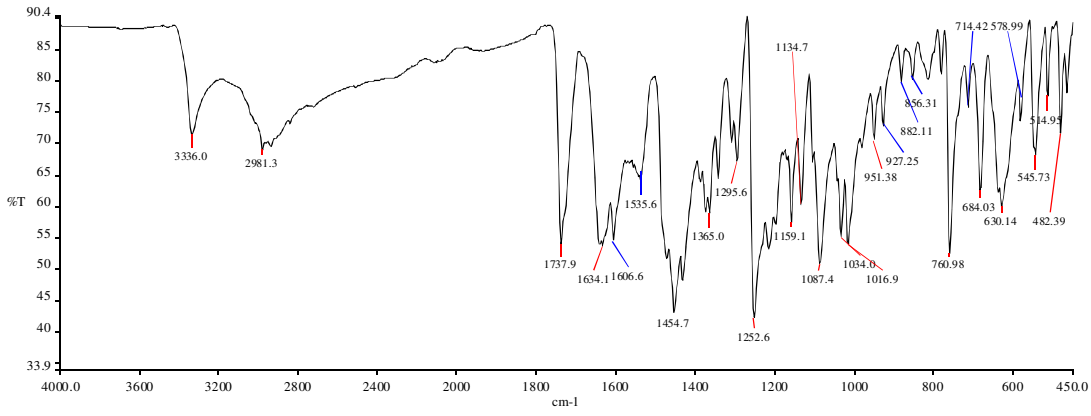
Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN;222^{O}C, verim % 83



*Şekil 3.28.*Ay10 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 3.29. Ay10 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 3.30. Ay10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H, N=CH), 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, NH), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 4.62 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH), 4.03 (dd, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 2H, O-CH_2), 3,84 (s, 3H, O-CH_3), 2.87 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH_2), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 183.55 C=O, 169.75 C=O, 168.73,

158.03, 136.61, 131.85, 126.49, 122.50, 120.98, 112.15, 60.78 OCH_2, 56.35 OCH_3, 56.19 CH, 34.09 CH_2, 14.34 CH_3. IR (cm^{-1}): 3336.0 (N-H), 2981.3 (C-H), 1737.9 (C=O), 1634.1 (C=O). *HRMS (EI): $[M+H]^+$,* bulunan *319.14. $C_{25}H_{26}N_6OS$* hesaplanan. *319.13.*

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ VE ÖNERİLER

4.1. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma sonucunda Dietil Maleat ve guanilhidrazon türevlerinden çıkarak yeni etil 2-(5-oksoimidazolidin-4-il)asetat türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Literatürde olmayan yeni sentezlenen bu bileşiklerin imidazol türevleri olması nedeni ile canlılar için koruyucu ve tedavi edici kimyasal olarak da kullanılacağı düşünülmektedir.

İmidazol türevleri genelde biyolojik aktivite gösteren (antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitümör ve antiinflamatuar aktiviteler gibi) ondan dolayı imidazol sentez gittikçe daha önemli rol almaktadır.

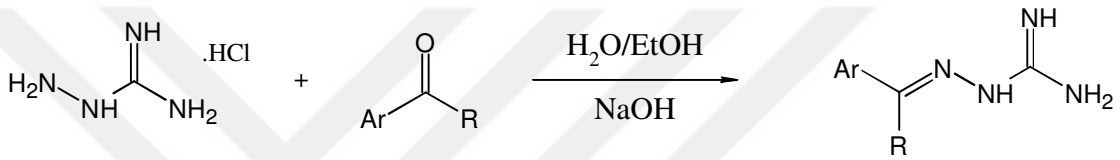
Bu çalışmada piyasada üretimi yapılan, maliyeti ve sentezi ucuz olan aminoguanidin tuzları ile karbonil bileşiklerinden (aldehit/keton) elde edilen guanilhidrazon türevlerinin karbonil bileşikleri ve Dietil Maleat başlangıç maddelerinden çıkarak etil 2-(5-oksoimidazolidin-4-il)asetat türevleri sentezlenmiştir.

Çalışmanın bir diğer amacı; antikanser, antimikrobiyal, antiviral, antitüberküloz, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiparasitik, antifungal, antiobezite, antihipertansif, analjezik, antikonvülsan ve AIDS gibi çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı enzim inhibitörlerine ilaveten biyolojik aktivite göstermeside beklenebilir.

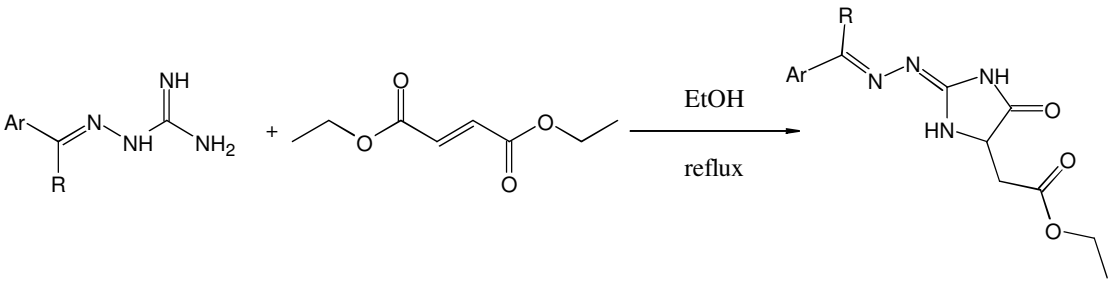
Çalışmada kapsamında hedeflenen etil-2-(5-oksoimidazolidin-4-il)asetat; farmakolojik özellikleri bakımından çok önemli bir grup olan hem hidrazon grubu içermesi hem de yapısında 5-oksoimidazolidin-4-il türevi olması nedeniyle, yukarıda adı geçen biyolojik aktivite göstermesi beklendiğinden ve potansiyel farmakolojik aktivite sahibi olmaları nedeniyle oldukça önemlidir.

4.2. Guanilhidrazon Türevlerinin Sentezi

1 eq aminoguanidin hidroklorik asit tuzunun 20 ml saf su içerisindeki çözeltisi 100 ml'lik reaksiyon balon içerisinde hazırlanıp, üzerine eşdeğer molde aromatik aldehit/keton ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında bir gün karışan reaksiyon balonu içerisine ortamı nötürleştirmek için yine eşdeğer molde NaOH ilave edildi Turnusol kağıdı ile ortamın pH sı takip edildi. Tepkimeye oda sıcaklığında bir saat boyunca manyetik karıştırıcı üzerinde devam edildi sonra elde edilen ham ürün süzüldü. Ürün önce saf su (2x10 mL) ile yıkanıp sonra etil alkolde ($EtOH/H_2O$) kristallendirildi.



(1eq) başlangıç madde tartılır, 100 ml'lik balon'a eklenir ve etanolda çözülür, ardından üzerine (1.2eq) Dietil Maleat ilave edilir. Geri soğutucuya takılır, magnetik karıştırıcıyla reaksiyon gerçekleşmesi için kaynatılır, 24-72 saat de çökelek verdikten sonra (İTK) kağıdıyla kontrol edilir, reaksiyon ortamında başlangıç başlangıç maddesi tamamen bittikten sonra reaksiyon sonlandırılır ve oda sıcaklığına geldikten sonra 1 gün buzdolabında bekletilir, çöken madde kroze ile süzülür ve soğuk etanol ile yıkanır ardından dietil eter ile yıkanır ve vakum ile kurutulur. Elde edilen ürün maddeyi saflaştırmak için etanolda kristallendirlir

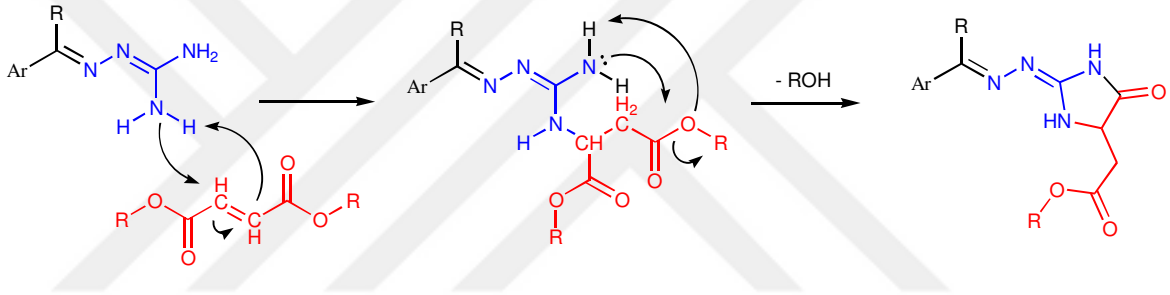


*Şekil 4.1.*Etil 2-(5-oksoimidazolidin-4-il)asetat ve tautomer yapılarının reaksiyon şeması

4.3. Etil 2-(-2-((substitü)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il) asetat Türevlerinin Sentezi ve Reaksiyon Mekanizması

Aşağıda sentezlenen etil 2-(5-oksoimidazolidin-4-il)asetat yapılarının reaksiyon şeması verilmiştir.

Guanilhidrazon türevindeki A tautomer yapısında bulunan –NH2 grubu İkili bağın olduğu SP^2 melezleşmesi yapmış (C) lardan birine atak yaparak (C-N) bağı oluşurken bu azota bağlı (H) değer karbona atak ederek ara ürün oluşur. Daha sonra ikinci $–NH_2$ grubu SP^2 melezleşmesi yapmış ester (C) 'nuna atak ederek bir mol alkol ayrılır sonuçta imidazol halkası meydana gelir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Guanilhidrazon ve Dietil Maleat reaksiyonun mekanizması

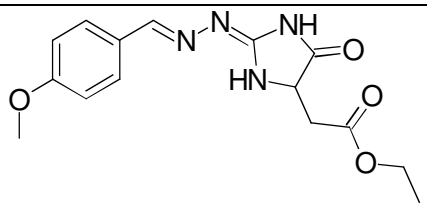
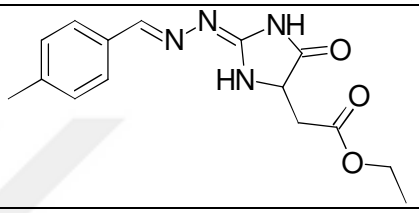
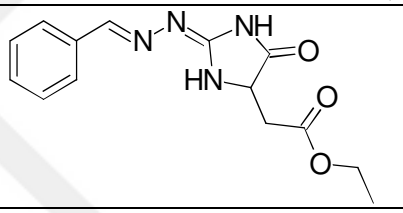
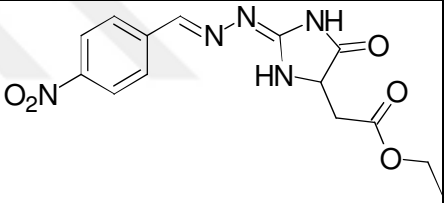
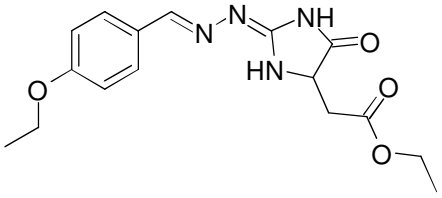
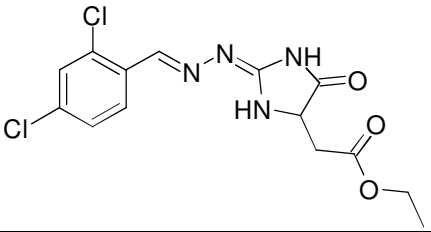
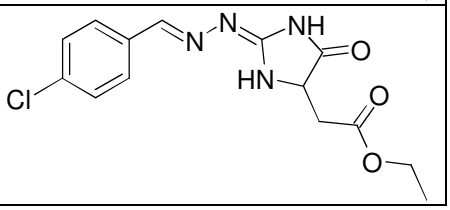
4.4. Etil 2-(-2-((substitü)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il) asetat Türevlerinin spektrumlarının açıklamaları

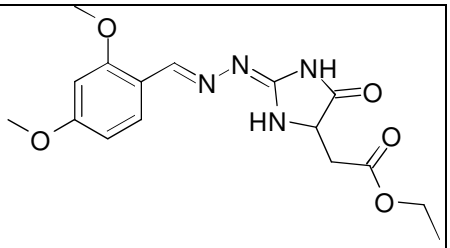
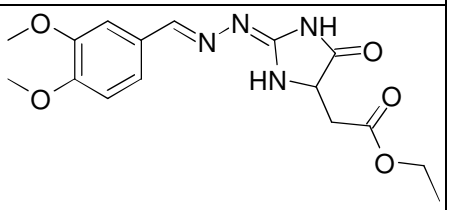
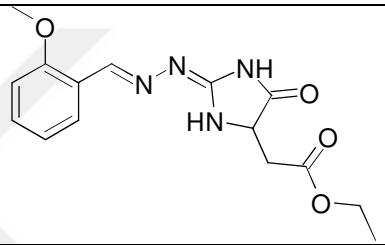
Sentezlenen bileşiklerin yapısı FTIR, ^{1}HNMR ve ^{13}CNMR gibi farklı spektral teknikler kullanılarak aydınlatıldı. AY1-10 bileşiğinin FTIR, ^{1}HNMR ve ^{13}CNMR spektrumları, tamamlayıcı malzemeler olarak sağlanır. ^{1}HNMR, metil ($-CH_3$) grubuna ait yaklaşık 1.11-1.32 ppm'de spektrumun yukarı-alan bölgesinde bazı karakteristik kimyasal kayma değerleri sergiledi. Ayrıca, ($-CH_2$)'ye karşılık gelen 2.56-2.94 ppm civarında AB paterni tarandı. ($-OCH_2-$) 4.01-4.23 ppm aralığında dörtlü olarak gözlendi. Son olarak, yukarı-alan bölgesinde, 4.19-4.28 ppm aralığında kiral karbonun hidrojenine karşılık gelen bir üçlü gözlendi. Spektrumun yukarı alanında, 8.10-8.31 ppm aralığında azometin (-HC=N) hidrojen ve aromatik bölgedeki aromatik protonlar görüntülendi. ^{13}CNMR spektrumu, 170-184 ppm civarında spektrumun aşağı alanındaki karbonil gruplarına

karşılık gelen iki tepe sergiledi. Ayrıca sırasıyla 61.3, 55.2, 37.3 ve 14.3'te taranan bu grupların (OCH_2-), kiral karbon, (-CH_2-) ve (CH_3) varlığı, bileşiklerin yapısını doğruladı.

Bileşiğinerimiz ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, sonucunda NH 3407.7-3289.8 cm-1 ve birinci C=O 1735.7-1715.3 cm-1 ikinci C=O 1707.8-1643.3 cm-1 gruplarına ait frekans değerleri ile tipik absorpsiyon bantları göstererek maddenin yapısını doğrulayıcı titreşim piklerine sahip olduğu gözlemlendi.

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

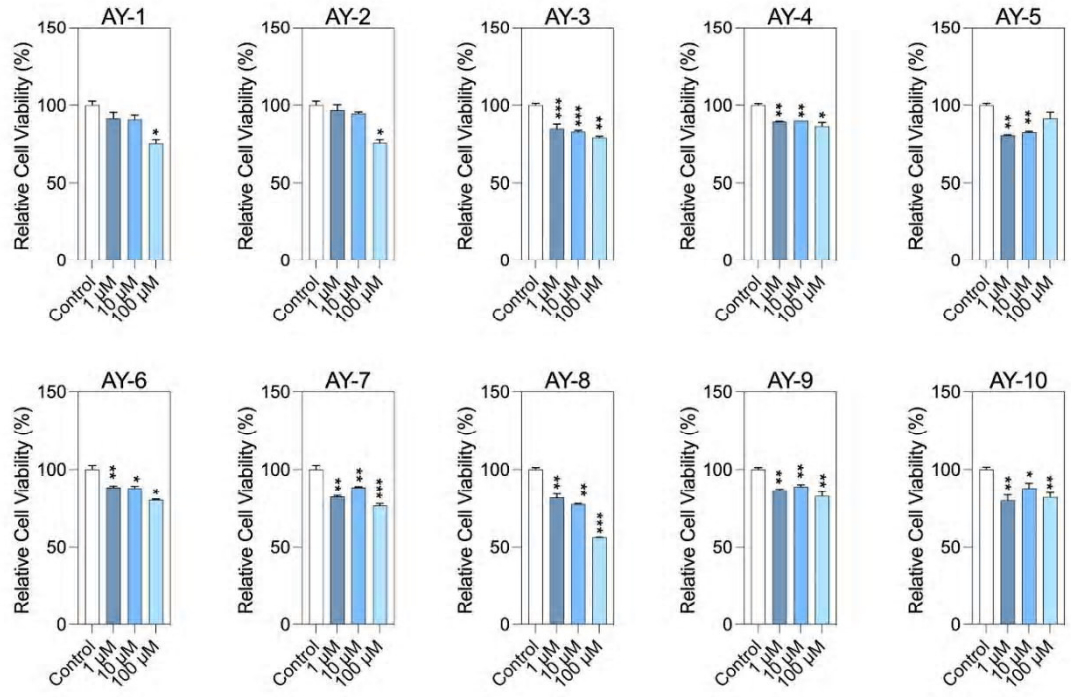
Kod	isim	Renk	Er.	Veri m%	Moleküller Açık formülü
Ay1	Etil-2-(-2-((4-metoksibenziliden) hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat	Beyaz	213-215	*79*	
Ay2	Etil-2-(2-((4-metilbenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat	Beyaz	239-241	*84*	
Ay3	etil 2-((E)-2-(((E)-benziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat	Beyaz	253-255	*76*	
Ay4	etil 2-((E)-2-(((E)-4-nitrobenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat	sarı	240-241	*51*	
Ay5	etil 2-((E)-2-(((E)-4-etoksibenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat	Beyaz	207-209	*75*	
Ay6	etil 2-((E)-2-(((E)-2,4-diklorobenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat	Acık sarı	229-236	*61*	
Ay7	etil 2-((E)-2-(((E)-4-klorobenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat	krem	230-231	*66*	

Ay8	etil 2-((E)-2-(((E)-2,4-dimetoksibenziliden) hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat	krem	181-183	*72*	
Ay9	etil 2-((E)-2-(((E)-3,4-dimetoksibenziliden) hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat	Beyaz	239-241	*90*	
Ay 10	etil 2-((E)-2-(((E)-2-metoksibenziliden)hidrazineyliden)-5-oksoimidazolidin-4-il)asetat	Beyaz	222-225	*83*	

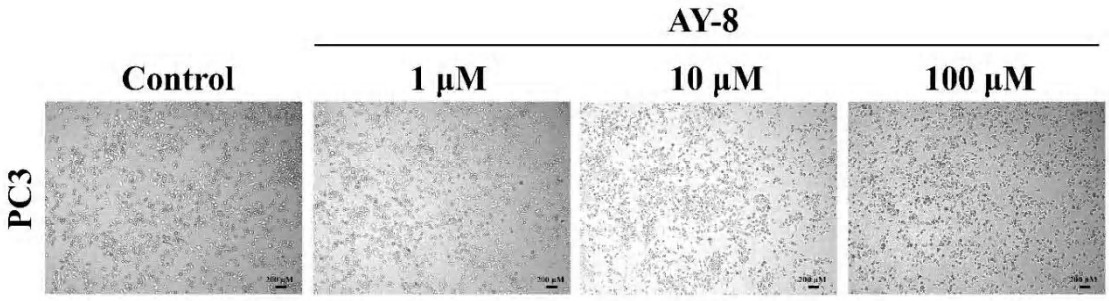
Yeni bileşiklerin sitotoksik aktivite değerlendirmesi

Bu çalışmada, sentezlenen AY1-10 bileşiklerinin insan prostat kanseri hücre dizisi, PC3 üzerindeki etkisini inceledik. Bu amaçla, CVDK-8 yöntemi kullanılarak test bileşiklerinin bu hücre hatları üzerindeki in vitro etkileri belirlendi. PC3 hücreleri, AY1-10'un farklı konsantrasyonları (1, 10 ve 100 uM) ile ayrı ayrı muamele edildi. Kontrol olarak bileşik içermeyen ortam kullanıldı. Tedaviden sonra hücreler 24 saat 37°C'de inkübe edildi ve hücre canlılığındaki fark CVDK-8 tahlili ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar Şekil 1'de gösterilmektedir. Sonuçlar, tüm AY1-10 bileşiklerinin PC3 hücrelerinde hücre canlılıklarını önemli ölçüde azalttığını gösterdi. AY1 ve AY2'de hücre canlılığı en yüksek konsantrasyonda daha etkili bir şekilde azaldı. AY8'de doza bağlı ölüm meydana gelirken, diğer bileşiklerle tedavi edilen PC3 hücrelerinin canlılığı üzerinde doza bağlı bir etki yoktu. Özetle, tüm bileşikler, konsantrasyonlu veya konsantrasyonsuz PC3 hücrelerinin canlılığını azalttı. Bununla birlikte, AY5 hariç 100 uM bileşik dozları, diğer dozlara kıyasla PC3 hücrelerinin canlılığını daha etkili bir şekilde azalttı. Öte yandan sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde sentezlenen AY1-10 bileşiklerinin prostat kanseri hücre canlılığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, sentezlenen bileşiklerin, özellikle AY8'in, PC3 prostat

kanseri hücrelerinde hücre canlılığı üzerinde önemli bir anti-ajan olduğunu ortaya koydu ve PC3'ün bu bileşiklerle hedeflenmesinin, prostat kanseri için yeni bir ilaç adayı sağlayabileceğini öne sürdü.



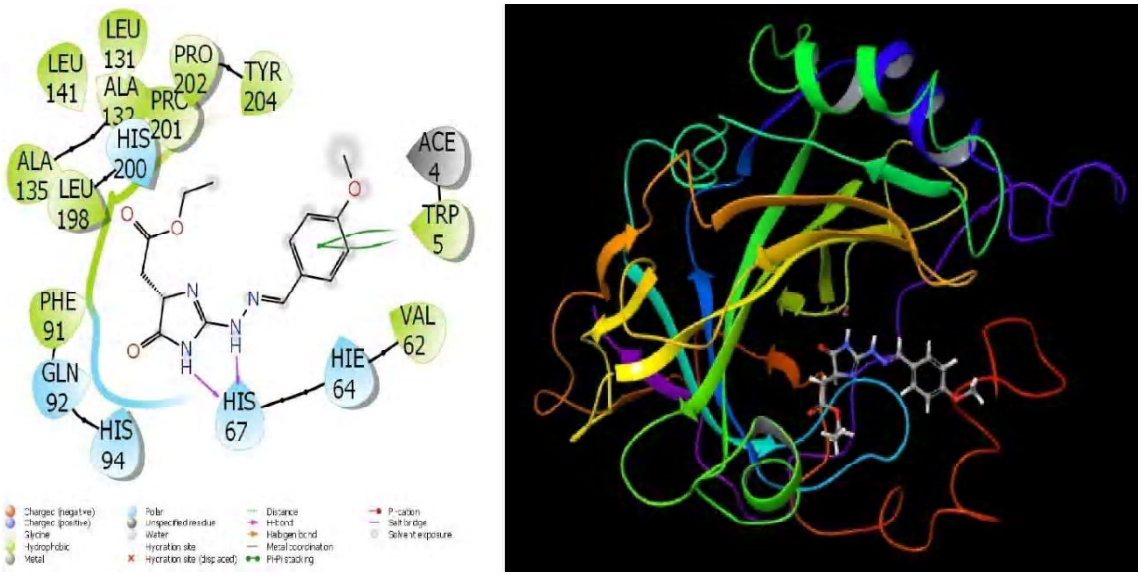
Şekil 4.3. 24 saatte AY bileşiklerine maruz kaldıktan sonra nispi hücre canlılığı.



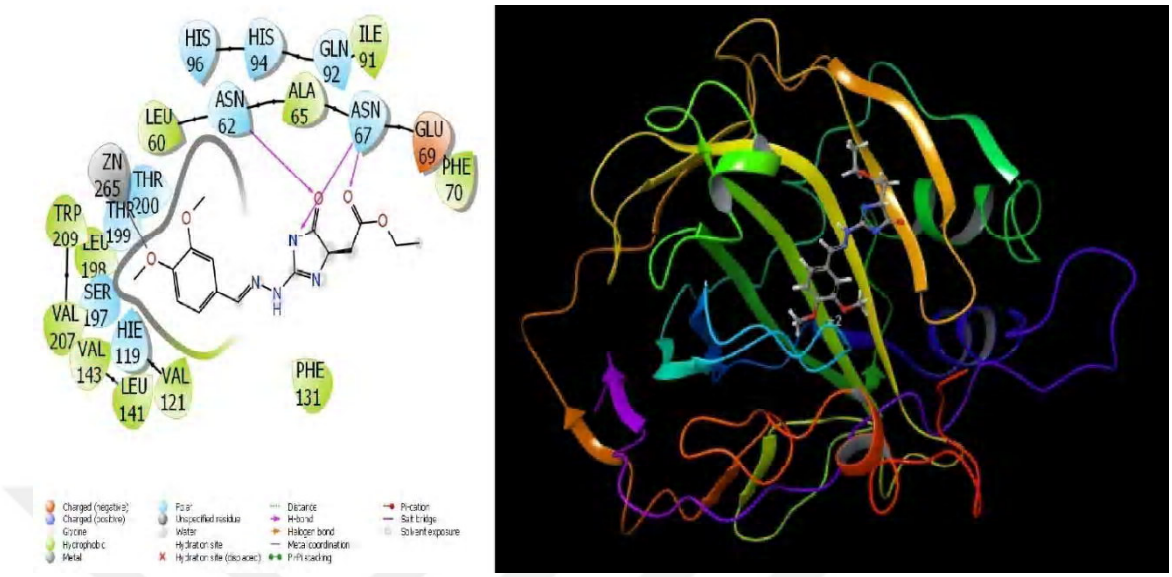
*Şekil 4.4.*AY-8 (0, 1, 10 ve 100 uM) ile tedavi edilen PC3 hücrelerinin morfolojisi. Ölçek çubukları 200 µM'yi temsil eder.

Moleküler Docking

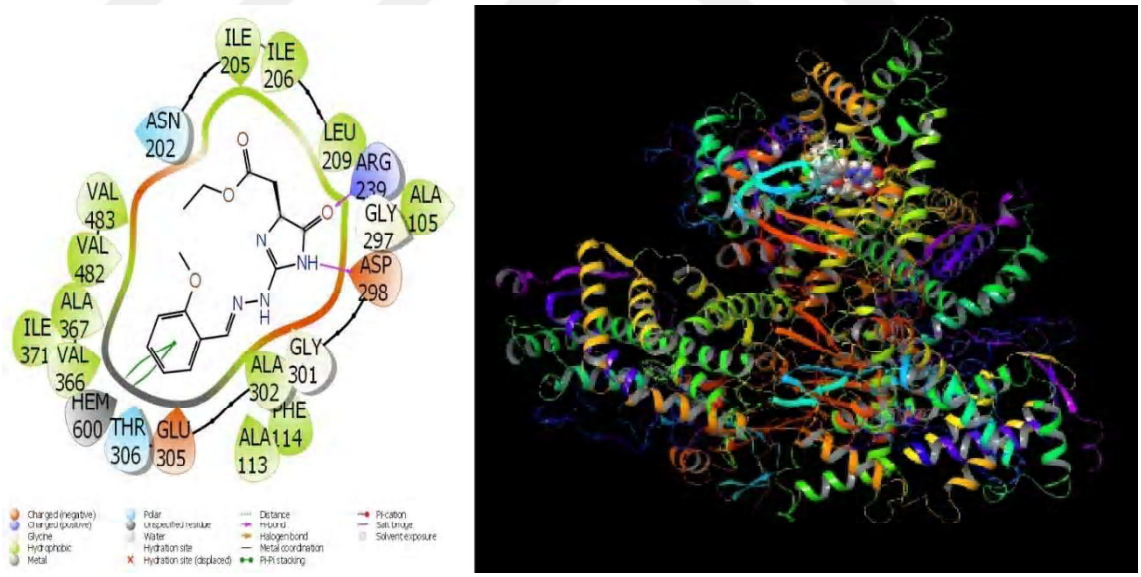
Moleküler docking hesaplamalarından sonra moleküllerin etkileşimleri detaylı olarak incelenmiştir. Daha sonra, İmidazol türev moleküllerinin yüksek aktiviteleri, ilaç olarak kullanımları için İmidazol türev moleküllerinin incelenmesini önemli hale getirdi. Bu inceleme için yapılan hesaplamalara ADME/T analizi adı verilir. Bu analiz ile moleküllerin hem kimyasal hem de biyolojik özellikleri incelenir. Hesaplanan tüm parametreler Tablo 4'te verilmiştir. Bu analiz ile moleküllerin mol kütlelerinin 302-348 arasında olduğu görülmektedir. Moleküllerin dipol momentinin 1.8-7.5 arasında olduğu görülmektedir. bu değer maksimum 12,5 olabilir. Molekül hacminin 996-1160 A3 arasında olduğu, maksimum 2000 A3 olabileceği görülmektedir. Öte yandan, QPPCaco ve QPPMDCK gibi moleküllerin biyolojik özellikleri, beyin ve bağırsak bariyerlerini geçme yeteneğini inceleyen önemli parametrelerdir.Ancak moleküllerin İnsan Oral Absorpsiyon değerlerinin hepsinin 3 olduğu görülmektedir. Bu değer moleküller için oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Son olarak, moleküllerin ilaç olması için iki parametre, Lipinski'nin beş kuralı olarak bilinen RuleOfFive ve Jorgensen'in üç kuralı olarak bilinen RuleOfFive'dır, bu iki parametre İmidazol türevleri molekülleri için sıfırdır. Yapılan ADME/T analizleri sonucunda İmidazol türev moleküllerinin ilaç olarak kullanılmasında herhangi bir sakınca yoktur.



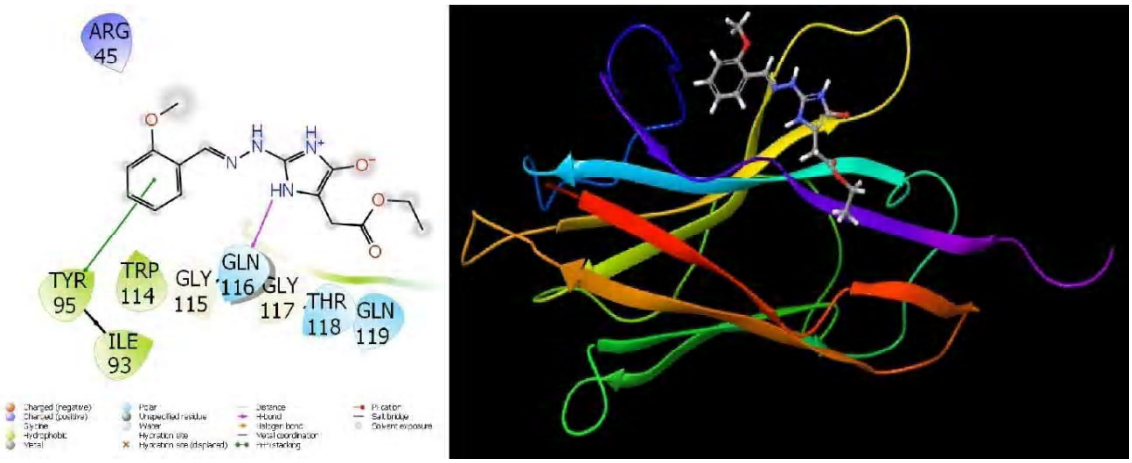
Şekil 4.5. AY1'in hCA I enzimi ile sunum etkileşimleri



Şekil 4.6. AY9'un hCA II enzimi ile sunum etkileşimleri



Şekil 4.7. AY8'in 3RUK proteini ile sunum etkileşimleri



Şekil 4.8. AY8'in 6XXP proteini ile sunum etkileşimleri

KAYNAKLAR

[1]. Su, C. M., Hou, G. G., Wang, C. H., Zhang, H. Q., Yang, C., Liu, M., & Hou, Y. (2019). Potential multifunctional agents with anti-hepatoma and anti-inflammation properties by inhibiting NF-κB activation. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 34**(1), 1287-1297.

[2]. Smith, G. B. L. (1939). The Chemistry of Aminoguanidine and Related Substances. **Chemical Reviews, 25**(2), 213-271.

[3]. Vaillancourt, V. A., Larsen, S. D., Tanis, S. P., Burr, J. E., Connell, M. A., Cudahy, M. M., ... & Robinson, D. D. (2001). Synthesis and biological activity of aminoguanidine and diaminoguanidine analogues of the antidiabetic/antiobesity agent 3-guanidinopropionic acid. **Journal of medicinal chemistry, 44**(8), 1231-1248.

[4]. Chourasiya, S. S., Kathuria, D., Nikam, S. S., Ramakrishnan, A., Khullar, S., Mandal, S. K., ... & Bharatam, P. V. (2016). Azine-Hydrazone Tautomerism of Guanylhydrazones: Evidence for the Preference Toward the Azine Tautomer. **The Journal of organic chemistry, 81**(17), 7574-7583.

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

[6]. Chourasiya, S.S., Kathuria, D., Nikam, S.S., Ramakrishnan, A., Khullar, S., Mandal, S.K., Chakraborti, A.K., Bharatam, P.V., 2016. Azine-hydrazone Tautomerism of Guanylhydrazones: Evidence for the Preference Toward the Azine Tautomer. **Journal of Organic Chemistry, 81** (17): 7574-7583

[7]. Nagai, R., Murray, D. B., Metz, T. O., & Baynes, J. W. Chelation (2012). A fundamental mechanism of action of age ınhibitors, age breakers, and other ınhibitors of diabetes complications. **Diabetes, 61** (3): 549–559.].

[8]. Lund, M. N., & Ray, C. A. (2017). Control of maillard reactions in foods: strategies and chemical mechanisms. **Journal of Agricultural and Food Chemistry, 65** (23): 4537–4552.

[9]. Hassan, A. A., Aly, A. A., Tawfeek, H. N., (2018). Indazoles: synthesis and bond-forming heterocyclization. **Advances in Heterocyclic Chemistry 39** (11): 235–300.

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

[11]. 11.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

[12]. 12.Lima, M. T., Finelli, F. G., de Oliveira, A. V., Kartnaller, V., Cajaiba, J. F., Leão, R. A., & de Souza, R. O. (2020). Continuous-flow synthesis of dimethyl fumarate: a powerful small molecule for the treatment of psoriasis and multiple sclerosis. **RSC Advances, 10**(5), 2490-2494.

[13]. 13.Arakelian, A., Dunn, Jr, H., Grieshammer, L., & Coleman, L. (1960). 2-Imino-4-oxo-5-thiazolidineacetic acid and its derivatives. **The Journal of Organic Chemistry, 25**(3), 465-467).

[14]. Soltanzadeh, Z., Imanzadeh, G., Noroozi-Pesyan, N., Şahin, E., & Hooshmand, H. (2016). Unexpected formation of 5-alkylidene derivatives of hydantoin from the Michael addition of 4-phenylurazole to fumaric esters. **Tetrahedron, 72**(14), 1736-1741.).

[15]. Ferraz, R., Gomes, J. R., de Oliveira, E., Moreira, R., & Gomes, P. (2007). Unanticipated stereoselectivity in the reaction of primaquine α-aminoamides with substituted benzaldehydes: A computational and experimental study. **The Journal of organic chemistry, 72**(11), 4189-4197.

[16]. Buev, E. M., Moshkin, V. S., & Sosnovskikh, V. Y. (2019). Reaction of N-methylazomethine ylide with aroyl azides: Synthesis of imidazolidin-4-ones. **Tetrahedron Letters, 60**(11), 773-776.).

[17]. Yu, H., & Shen, J. (2015). Dehydrogenative cyclization of N-acyl dipeptide esters for the synthesis of imidazolidin-4-ones. **RSC advances, 5**(13), 9815-9818.).

[18]. Volonterio, A., Ramirez de Arellano, C., & Zanda, M. (2005). Synthesis of 1, 3, 5-trisubstituted hydantoins by regiospecific domino condensation/aza-Michael/O→ N acyl migration of carbodiimides with activated α, β-unsaturated carboxylic acids. **The Journal of organic chemistry, 70**(6), 2161-2170.

[19]. 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.

[20]. Katritzky, A.R., Elquero, J., 1976. The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press., London, 61-79.

[21]. Al-Harbi, R. A., El-Sharief, M. A. S., & Abbas, S. Y. (2019). Synthesis and anticancer activity of bis-benzo [d][1, 3] dioxol-5-yl thiourea derivatives with molecular docking study. **Bioorganic chemistry, 90**, 103088

[22]. Ammar, Y. A., El-Sharief, A. M. S., Belal, A., Abbas, S. Y., Mohamed, Y. A., Mehany, A. B., & Ragab, A. (2018). Design, synthesis, antiproliferative activity, molecular docking and cell cycle analysis of some novel (morpholinosulfonyl) isatins with potential EGFR inhibitory activity. **European journal of medicinal chemistry, 156**, 918-932..].

[23]. Gao, Z., Duhl, D. M., & Harrison, S. D. (2003). Beyond kinases: purine-binding enzymes as cancer targets.

[24]. Trunz, B. B., Jędrysiak, R., Tweats, D., Brun, R., Kaiser, M., Suwiński, J., & Torreele, E. (2011). 1-Aryl-4-nitro-1H-imidazoles, a new promising series for the treatment of human African trypanosomiasis. **European journal of medicinal chemistry, 46**(5), 1524-1535.

[25]. Odake, S., Morıkawa, T., Tsuchıya, M., Imamura, L., & Kobashı, K. (1994). Inhibition of Helicobacter pylori urease activity by hydroxamic acid derivatives. **Biological and Pharmaceutical Bulletin, 17**(10), 1329-1332.],

[26]. Kassouf, W., Tanguay, S., & Aprikian, A. G. (2003). Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. **The Journal of urology, 169**(5), 1742-1744.].

[27]. Abbas, S. Y., El-Sharief, M. A. S., Al-Harbi, R. A., El-Gammal, E. W., & El-Sharief, A. M. S. (2019). Synthesis and evaluation of 5-imino-4-thioxoimidazolidin-2-one derivatives as antibacterial and antifungal

agents. **Medicinal Chemistry (Shariqah (United Arab Emirates) 3 (2), 16-21.**

[28]. Mostafa, A. A., Al-Rahmah, A. N., Kumar, R. S., Manilal, A., & Idhayadhulla, A. (2016). Biological evaluation of some imidazolidine-2, 4-dione and 2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives as anticoagulant agents and inhibition of MCF-7 breast cancer cell line. **International Journal of Pharmacology, 12**(4), 290-303.

[29]. El-Sharief, M. A. S., Abbas, S. Y., El-Sharief, A. M. S., Sabry, N. M., Moussa, Z., El-Messery, S. M., ... & El Sayed, M. T. (2019). 5-Thioxoimidazolidine-2-one derivatives: Synthesis, anti-inflammatory activity, analgesic activity, COX inhibition assay and molecular modelling study. **Bioorganic chemistry, 87**, 679-690.

[30]. Moussa, Z., El-Sharief, M. A. S., & Abbas, S. Y. (2016). New imidazolidineiminothione derivatives: Synthesis, spectral characterization and evaluation of antitumor, antiviral, antibacterial and antifungal activities. **European journal of medicinal chemistry, 122**, 419-428.

[31]. Mostafa, A. A., Al-Rahmah, A. N., Kumar, R. S., Manilal, A., & Idhayadhulla, A. (2016). Biological evaluation of some imidazolidine-2, 4-dione and 2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives as anticoagulant agents and inhibition of MCF-7 breast cancer cell line. **International Journal of Pharmacology, 12**(4), 290-303.).

[32]. Vale, N., Matos, J., Gut, J., Nogueira, F., do Rosário, V., Rosenthal, P. J., ... & Gomes, P. (2008). Imidazolidin-4-one peptidomimetic derivatives of primaquine: synthesis and antimalarial activity. **Bioorganic & medicinal chemistry letters, 18**(14), 4150-4153.).

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı:	**Ekrem AYDOĞDU**
Uyruğu:	**Türkiye (T.C)**

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi, Kimya	2019-2022
Lisans	Erciyes Üniversitesi, Kimya	2002
Lise	Atatürk Lisesi	1996

İş Deneyimleri

Yıl	Kurum	Görev
2019-2022	Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi	Yüksek lisans
2001-2022	Milli Eğitim Bakanlığı	Öğretmen

Yabancı Dil

İngilizce (Orta Düzey)