

ÖZET**Antioksidan aktiviteye sahip 1H-pirol-2-karbaldehit içeren hidrazon türevinin üretimine ilişkin yöntem**

- 5 Buluş, insan vücudunun ve zihninin yaşlanmasından ve çeşitli hastalıklardan sorumlu tutulan oksidatif strese yönelik koruyucu ilaç hammaddesi olarak kullanılmak üzere; 1H-pirol-2-karbaldehit içeren, yeni bir hidrazon türevinin sentezlenmesine ilişkin yöntem ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Buluş, insan vücudunun ve zihninin yaşlanmasından ve çeşitli hastalıklardan sorumlu tutulan oksidatif strese yönelik koruyucu ilaç hammaddesi olarak kullanılmak üzere;

5

a. etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın diklormetandaki çözeltisine fenilzosiyanatın diklormetandaki çözeltisinin ilave edilmesi ile etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetatın elde edilmesi,

b. etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin metanoldeki çözeltisine %98'lik hidrazin monohidrat eklenmesi ile 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazitin elde edilmesi,

10

işlem adımlarını içeren bir hidrazon türevinin elde edilme yöntemi olup, özelliği;

c. 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1H-pirol-2-karbaldehit eklenmesi ile 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(1H-pirol-2-il)metilen]asetohidrazinin elde edilmesi,

15

işlem adımı içermesidir.

2. İstem 1'e uygun hidrazon türevinin elde edilme yöntemi olup, özelliği; bahsedilen c basamağının;

20

- geri soğutucu altında 100°C'de 2 ila 3 saat süreyle ısıtılması,
- elde edilen karışımın soğutulması,
- elde edilen katıların süzülüp, metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması,

25

işlem adımlarını içermesidir.

3. İstem 1'de bahsedilen üretim yöntemi ile elde edilen ürün, 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(1H-pirol-2-il)metilen]asetohidrazindir.

30

35

TARİFNAME

Antioksidan aktiviteye sahip 1H-pirol-2-karbaldehit içeren hidrazon türevinin üretimine ilişkin yöntem

5

Teknik Alan

Buluş, insan vücudunun ve zihninin yaşlanmasından ve çeşitli hastalıklardan sorumlu tutulan oksidatif strese yönelik koruyucu ilaç hammaddesi olarak kullanılmak üzere bir hidrazon türevinin üretimine ilişkin yöntem ile ilgilidir.

10

Buluş özellikle, 1H-pirol-2-karbaldehit içeren, yeni bir hidrazon türevinin sentezlenmesine ilişkin yöntem ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

15

Serbest radikaller, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında meydana gelen reaktif moleküllerdir. Oksijen molekülleri yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte, metabolizma sırasında serbest radikal kaynağı olarak bilinen ve son derece reaktif olan ara ürünler oluşmaktadır. Reaktif oksijen türleri/metabolitleri olarak bilinen bu moleküller lipid, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar vermektedir. Aerobik (oksijen soluyan) organizmalarda serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutmak ve bu moleküllerin zararlı etkilerine engel olmak üzere antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Ancak bazı durumlarda mevcut antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin etkisini tamamen önleyememekte ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkmaktadır.

20

25

UV ışınları, ilaçlar, yağ oksidasyonu, immunolojik reaksiyonlar, radyasyon, stres, sigara, alkol ve biyokimyasal redoks reaksiyonları gibi pek çok yolla serbest radikal oluşumu gerçekleşebilmektedir. Oluşan serbest radikaller, aralarında ateroskleroz, kalp hastalıkları, kanser, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, akut renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, anfizem, bronşit ve alkolik karaciğer hastalıkları gibi yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozuklukların da yer aldığı patolojik durumların oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

30

35

İnsan organizması enzimatik ve non-enzimatik birçok antioksidan yardımı ile bu zararlı etkilere korunmaya çalışmaktadır. Ancak günümüz koşullarındaki endüstriyel gelişmeler, şehir hayatı ve çevresel kirlilik faktörleri organizmanın bu koruma silahlarını yetersiz bırakmakta ve birçok durumda dışarıdan takviye antioksidan madde kullanımına gerek görülmektedir.

Mevcut teknikte bilinen en etkili endojen antioksidan maddelerden biri melatonindir. Aktivitesini serbest radikalleri yakalayarak göstermekte olan melatonin molekülü başta hidroksil radikali olmak üzere birçok radikali etkisiz hale getirerek organizmayı korumaktadır. Bu güçlü etkisine rağmen melatonin kullanımı birçok durumda yetersiz kalmaktadır. Uzun süreli kullanımı libido ve düşük tansiyona neden olmakta, nörolojik, otoimmün, kanser gibi hastalıklara sahip ve alerjisi bulunan kişilerde kullanılamamaktadır. Ayrıca çok kısa yarı ömrü olmasından dolayı etki yerine ulaşmadan parçalanmakta ve hedef organlara seçici etki gösterememektedir.

- 10 Tekniğin bilinen durumunda melatonin gibi indol türevlerinin de antioksidan olarak kullanıldığı bilinmektedir. İndol türevleri yüksek rezonans stabilitesine ve halka üzerinde bir çok değişik sübstitüente sahip heterosiklik aromatik bir halka yapısına sahiplerdir.

- 15 Yapılan in vivo ve in vitro çeşitli deneyler sonucunda da birçok melatonin analogu bileşiğinin melatoninden daha iyi antioksidan özelliklere sahip olduklarını göstermektedir.

Sonuç olarak yukarıda bahsedilen olumsuzluklardan ve eksikliklerden dolayı, ilgili teknik alanda bir yenilik yapma ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

20 **Buluşun Amacı**

Mevcut buluş, yukarıda bahsedilen gereksinimleri karşılayan, tüm dezavantajları ortadan kaldıran ve ilave bazı avantajlar getiren antioksidan aktiviteye sahip, 1H-pirol-2-karbaldehit içeren hidrazon türevinin üretimine ilişkin yöntem ile ilgilidir.

- 25 Buluşun öncelikli amacı, insan vücudunun ve zihninin yaşlanmasından ve çeşitli hastalıklardan sorumlu tutulan oksidatif strese yönelik koruyucu ilaç olarak kullanılmak üzere hidrazon türevi olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(1H-pirol-2-il)metilen]asetohidrazin'in üretilmesidir.

- 30 Buluşun bir amacı, yan etkisi az, sitotoksik etkileri giderilmiş yeni bir hidrazon türevinin sentezlenmesidir.

Buluşun bir diğer amacı, serbest radikal yakalama aktivitesi yüksek yeni bir hidrazon türevinin sentezlenmesidir.

35

Buluşun bir başka amacı, sentezlenen hidrazon türevinin orijinal bir antioksidan ilaç hammaddesi olarak kullanılmasının sağlanmasıdır.

Buluşun bir başka amacı, üretim maliyetinin düşük ve üretim aşamalarının kolay olmasıdır.

Yukarıda anlatılan amaçların yerine getirilmesi için buluş, insan vücudunun ve zihninin yaşlanması ve çeşitli hastalıklardan sorumlu tutulan oksidatif strese yönelik koruyucu

ilaç hammaddesi olarak kullanılmak üzere;

- etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın diklormetandaki çözeltisine fenilzosiyanatın diklormetandaki çözeltisinin ilave edilmesi ile etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetatın elde edilmesi,
- etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin metanoldeki çözeltisine %98'lik hidrazin monohidrat eklenmesi ile 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazitin elde edilmesi,

işlem adımlarını içeren bir hidrazon türevinin elde edilme yöntemi olup, özelliği;

- 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1H-pirol-2-karbaldehit eklenmesi ile 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(1H-pirol-2-il)metilen]asetohidrazinin elde edilmesi,

işlem adımı ihtiva etmektedir.

Buluşun yapısal ve karakteristik özellikleri ve tüm avantajları aşağıda verilen detaylı açıklama sayesinde daha net olarak anlaşılacaktır ve bu nedenle değerlendirmenin de bu detaylı açıklama göz önüne alınarak yapılması gerekmektedir.

Buluşun Detaylı Açıklaması

Bu detaylı açıklamada, buluş konusu antioksidan aktiviteye sahip, 1H-pirol-2-karbaldehit içeren hidrazon türevinin üretimine ilişkin yöntem, sadece konunun daha iyi anlaşılmasına yönelik olarak ve hiçbir sınırlayıcı etki oluşturmayacak şekilde açıklanmaktadır.

Buluş, oksidatif strese yönelik olarak kullanılan koruyucuların yan etkilerinin, mevcut teknikte kullanılan ürünlere nazaran daha düşük, sitotoksik etkileri giderilmiş yeni bir hidrazon türevini sentezlenmek üzere;

- başlangıç maddesi olan etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetatı elde etmek üzere; etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın diklormetandaki çözeltisine fenilzosiyanatın diklormetandaki çözeltisinin ilave edilmesi,

- etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin metanoldeki çözeltisine %98'lik hidrazin monohidrat eklenmesi sonucunda 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazitin elde edilmesi,
- 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1H-pirol-2-karbaldehit eklenmesi sonucunda nihai ürün olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(1H-pirol-2-il)metilen]asetohidrazinin elde edilmesi ile ilgilidir.

10 **Genel Sentez Yöntemleri**

1) Etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat

22.20 mmol (3.00 g) etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın diklormetandaki çözeltisine 22.20 mmol (2.40 g) fenilizosiyanatın 15 mL diklormetandaki çözeltisi ilave edilir ve geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon İTK (ince tabaka kromatografisi) ile izlenerek yaklaşık 17 saatte bitirilir ve elde edilen karışım süzülüp, diklormetan ile yıkanır, kurutulur ve ardından metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılır.

20

Beyaz renkli kristal madde, e.n: 125°C. Su ve petrol eterinde çözünmez. Kloroform, dioksan, metanol, asetonitril, diklorometan, aseton ve etanolde çözünür. Oluşan maddenin verimi %82.

25 **Elementel Analiz (CHNS tayini)**

Analiz: C₁₄H₁₅N₃O₃S (305.35 g/mol)

Hesaplanan: C, 55.07; H, 4.95; N, 13.76; S, 10.50

Bulunan: C, 55.15; H, 4.99; N, 13.60; S, 10.67

30

2) 2-{2-[(Fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit

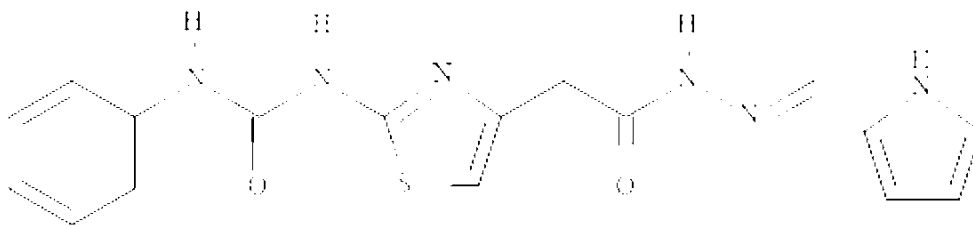
- 5 6.50 mmol (2.00 g) etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin 15 mL metanoldeki çözeltisine 39.27 mmol (1.96 g) %98'lik hidrazin monohidrat eklenir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 30 dakika ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katılar süzülür, su ile yıkanır ve metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılır.
- 10 Beyaz renkli toz madde, e.n.: 181°C. Su ve dietileterde çözünmez. Kloroform, metanol ve etanolde çözünür. Oluşan maddenin verimi %97.

Elementel Analiz (CHNS tayini)

Analiz: C₁₂H₁₃N₅O₂S (291.08 g/mol)

- 15 Hesaplanan: C, 49.47; H, 4.50; N, 24.04; S, 11.00
Bulunan: C, 48.98; H, 5.01; N, 23.03; S, 10.45

3) 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(1H-pirol-2-il)metilen]asetohidrazin



20

- 1.37 mmol (0.40 g) 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin etanoldeki çözeltisine çözeltisine 1.37 mmol (0.13 g) 1H-pirol-2-karbaldehit eklenir. Reaksiyon sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(1H-pirol-2-il)metilen]asetohidrazin elde edilir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında
- 25 100°C'de 2-3 saat ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım soğutulur, elde edilen katılar süzülür ve metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılır.

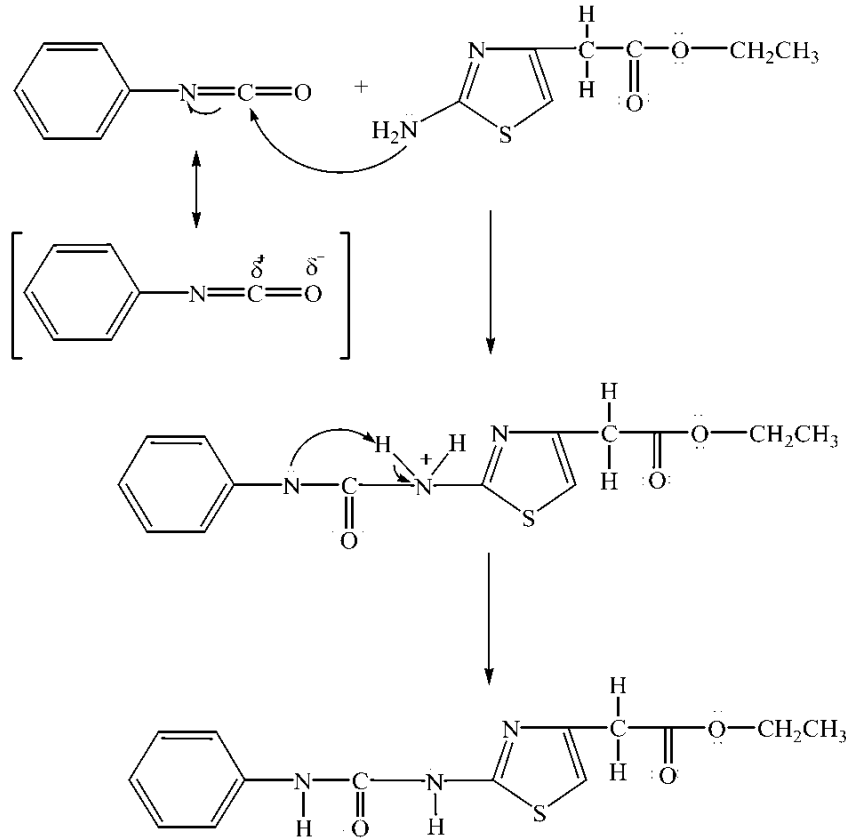
Kahverengi renkli toz madde, e.n.:221°C. Su, petrol eteri ve dietileterde çözünmez. Kloroform, metanol ve etanolde kısmen çözünür. Oluşan maddenin verimi %60.

Elementel Analiz (CHNS tayini) :

- 5 Analiz: C₁₇H₁₆N₆O₂S (368.41 g/mol)
 Hesaplanan: C, 55,42; H, 4.38; N, 22.81; S, 8.70
 Bulunan: C, 55,05; H, 4.33; N, 23.38; S, 8.90

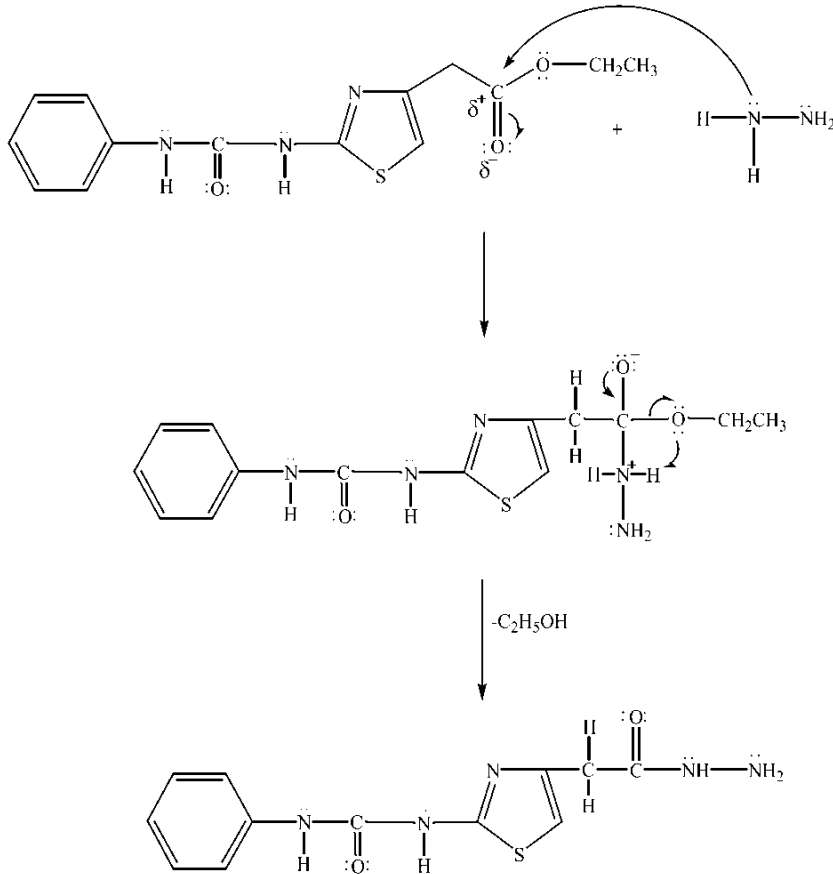
- 10 Söz konusu buluşta, başlangıç maddesi olarak kullanılan etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat grubunun fenilizosiyanat ile reaksiyonu sonucu üre türevi sentezlenmiştir.

- 15 Reaksiyonun oluşum mekanizması incelendiğinde, etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın amino ucundaki azot atomunun üzerindeki eşleşmemiş elektronların bir diğer başlangıç maddesi olan fenilizosiyanattaki karbonil grubundaki (-C=O) karbon atomuna saldırması sonucunda, π bağı elektronları oksijen atomuna göre daha elektronegatif olan azot atomu üzerine açılır ve C=N arasındaki π bağı kırılarak karbon ve azot arasında σ bağı (C-N) oluşur. Böylece etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın primer aminin azot atomu pozitif yüklü iken fenilizosiyanattaki azot atomu ise negatif yüklü iyon oluşturur. Bunun sonucunda molekül içi proton kayması ile negatif yüklü azot atomu, pozitif yüklü diğer azot atomundan proton alarak üre türevi bileşik olan Etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat elde edilmiştir.
- 20



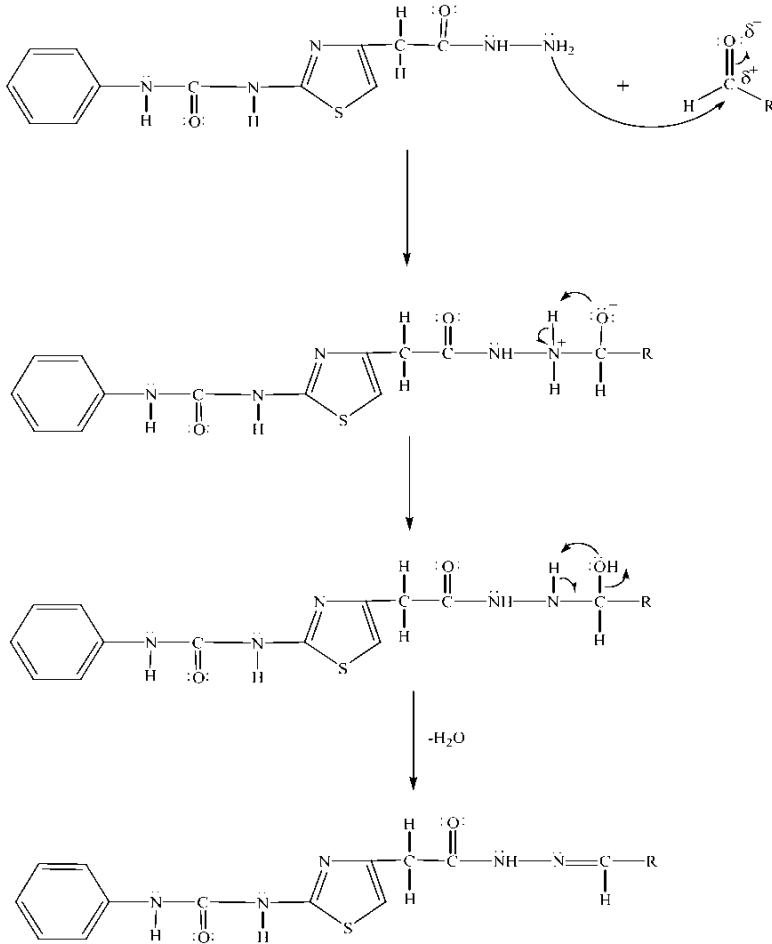
Reaksiyonun ikinci basamağında ilk basamakta sentezlenen etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat hidrazin monohidrat ile muamele edilerek 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit aşağıdaki mekanizmaya göre sentezlenmiştir.

Reaksiyon mekanizması incelendiğinde; hidrazinin nükleofilin azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektronların etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin ester ucundaki karbonil grubunda bulunan karbon atomuna saldırması sonucunda C=O bağının π bağ elektronları karbon atomuna göre daha elektronegatif olan oksijen atomu üzerine açılır ve molekül kararsız bir geçiş halinde bulunur. Daha sonra molekülden etoksi iyonu ayrılır ve C=O bağı tekrar oluşur. Sonraki basamakta etoksi grubu hidrazinin karbon atomuyla σ bağı oluşturan azot atomundaki protonlardan birini koparmasıyla (molekül içi proton aktarımı) yapıdan 1 mol etil alkol ayrılarak hidrazit bileşiği olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit elde edilir.



Üçüncü basamakta ise; hidrazit türevi bileşiklerin elde edilmesi amacıyla primer amin grubu
 5 içeren hidrazit türevi, 1H-pirol-2-karbaldehit reaksiyona sokularak karbonil grubuna katılmaktadır. Asit katalizörü kullanılmadan gerçekleştirilen reaksiyonun verimi %40-100 arasında değişmektedir.

Reaksiyon mekanizmasına bakıldığında hidrazit yapısında bulunan uç azot atomu diğer azot
 10 atomuna göre nükleofilik karakteri daha fazla olduğu için, bu atom üzerindeki serbest elektron çifti, 1H-pirol-2-karbaldehitin karbonil grubuna saldırırken $\text{C}=\text{O}$ bağının π elektronları oksijen üzerine açılır ve molekül kararsız ara ürün olan karbinol üre halindeyken azot atomunun pozitif değer alması ve oksijen atomunun negatif yüklü olmasından dolayı oksijenin azota ait hidrojenleri koparmasıyla molekülden 1 mol suyun ayrılması ile ($-\text{N}=\text{CH}-$)
 15 azometin grubu oluşarak hidrazit-hidrazon türevler elde edilir.



Buluşun özelliği heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşikler, yüksek rezonans stabilitesi ve düşük aktivasyon enerji bariyeri sayesinde serbest radikaller ile reaksiyona girmek için çok uygun bileşiklerdir.

İSTEMLER

1. Buluş, insan vücudunun ve zihninin yaşlanmasından ve çeşitli hastalıklardan sorumlu tutulan oksidatif strese yönelik koruyucu ilaç hammaddesi olarak kullanılmak üzere;

5

a. etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın diklormetandaki çözeltisine fenilzosiyanatın diklormetandaki çözeltisinin ilave edilmesi ile etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetatın elde edilmesi,

b. etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin metanoldeki çözeltisine %98'lik hidrazin monohidrat eklenmesi ile 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazitin elde edilmesi,

10

işlem adımlarını içeren bir hidrazon türevinin elde edilme yöntemi olup, özelliği;

c. 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1H-pirol-2-karbaldehit eklenmesi ile 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(1H-pirol-2-il)metilen]asetohidrazinin elde edilmesi,

15

işlem adımı içermesidir.

2. İstem 1'e uygun hidrazon türevinin elde edilme yöntemi olup, özelliği; bahsedilen c basamağının;

- geri soğutucu altında 100°C'de 2 ila 3 saat süreyle ısıtılması,
- elde edilen karışımın soğutulması,
- elde edilen katıların süzülüp, metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması,

25

işlem adımlarını içermesidir.

3. İstem 1'de bahsedilen üretim yöntemi ile elde edilen ürün, 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(1H-pirol-2-il)metilen]asetohidrazindir.

30

35

ÖZET**Antioksidan aktiviteye sahip 1H-pirol-2-karbaldehit içeren hidrazon türevinin üretimine ilişkin yöntem**

- 5 Buluş, insan vücudunun ve zihninin yaşlanmasından ve çeşitli hastalıklardan sorumlu tutulan oksidatif strese yönelik koruyucu ilaç hammaddesi olarak kullanılmak üzere; 1H-pirol-2-karbaldehit içeren, yeni bir hidrazon türevinin sentezlenmesine ilişkin yöntem ile ilgilidir.