

ÖZET

4-[Bis-(2-Kloretil) Amin)] Benzadehit İçeren Heterosiklik Halka Taşıyan Yeni Hidrazon Sentezi Ve Antioksidan Aktivitesi

5 Buluş, ilaç sektöründe hammadde olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş, insan metabolizmasında ortaya çıkabilen ve önemli sağlık sorunlarının temelini teşkil eden oksidatif strese karşı kullanılabilecek, antioksidan etkiye sahip molekül içeren bileşik ile ilgilidir. Bahsedilen ilaç hammaddesi sentezlenirken kısaca, başlangıç maddesi olarak seçilen etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiği öncelikle fenil izosiyanat ile 10 reaksiyona sokularak etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat elde edildi. İkincil olarak üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit kazanılmıştır. Son olarak hidrazit türevi 4-[bis-(2-kloretil)amin] benzaldehit ile etanolü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4- 15 [bis(2-kloroetil)]aminofenil)metilen]asetohidrazin elde edilmiştir.

İSTEMLER

1. Buluş, ilaç sanayinde hammadde olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş heterostik halka taşıyan, antioksidan aktiviteye sahip hidrazan türevi bileşik sentez yöntemi olup,
 - başlangıç maddesi olarak seçilen etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat gurubunun fenilizosiyanat ile reaksiyona sokularak üre türevi bir bileşik olan etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat elde edilmesi,
 - ikincil olarak üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit elde edilmesi,
 - son olarak hidrazit türevi 4-[bis-(2-kloretil)amin] benzaldehit ile etanolü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-[bis (2-kloroetil)] aminofenil) metilen] asetohidrazin elde edilmesi işlem adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.
2. İstem 1'e uygun hidrazan türevi bileşik sentez yöntemi olup, bahsedilen 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-[bis(2-kloroetil)] aminofenil)metilen] asetohidrazin sentezinin;
 - 1.37 mmol (0.40 g) 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit [2] bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1.37 mmol (0.33 g) 4-[bis-(2-kloretil)amin] benzaldehit eklenmesi,
 - reaksiyon sonucu 2-{2- [(fenilkarbamoil) amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-[bis(2-kloroetil)] aminofenil)metilen] asetohidrazin elde edilmesi,
 - reaksiyon karışımının geri çeviren soğutucu altında 100°C'de 2-3 saat ısıtılması,
 - reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımın soğutulması,
 - elde edilen katıların süzülmesi,
 - metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.
3. İstem 1'e uygun hidrazan türevi bileşik sentez yöntemi olup, 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin sentezinin;
 - 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 eklenmesi,
 - reaksiyon karışımının geri çeviren soğutucu altında 30 dakika ısıtılması,

- reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katıların süzülmesi,
 - su ile yıkama,
 - metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.
- 5 **4.** İstem 1'e uygun hidrazon türevi bileşik sentez yöntemi olup, Etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} bileşiğinin sentezinin;
- etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın CH_2Cl_2 'deki çözeltisine ile 22.20 mmol (2.40 g) fenilzosiyanatın 15 mL CH_2Cl_2 'deki çözeltisi ilave edilmesi,
 - reaksiyon karışımının geri çeviren soğutucu altında ısıtılması,
- 10 **reaksiyonun İTK ile izlenerek yaklaşık 17 saatte bitirilmesi,**
- reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katıların süzülmesi,
 - CH_2Cl_2 ile yıkanması,
 - metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.
- 15 **5.** Buluş, antioksidan aktiviteye sahip ilaç hammaddesi olarak geliştirilmiş heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, hidrazon türevi bileşiklerin elde edilmesi amacıyla primer amin grubu içeren hidrazit türevi, 4-[bis-(2-kloretil)amin] benzaldehit ile reaksiyona sokularak karbonil grubuna katılmasının ardından asit katalizörü kullanılmadan hidrazit yapısında bulunan uç azot atomu
- 20 diğer azot atomuna göre nükleofilik karakteri daha fazla olduğu için, bu atom üzerindeki serbest elektron çifti, benzaldehitin 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
- 25 koparmasıyla molekülden 1 mol suyun ayrılması ile ($-\text{N}=\text{CH}-$) azometin grubunun oluşmasıyla elde edilmiş hidrazit-hidrazon türev içermesi ile karakterize edilmektedir.
- 6.** İstem 5'e uygun heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, bahsedilen hidrazit-hidrazon türevinin, verimi %73, beyaz renkli toz halde, e.n.:203°C olan,
- 30 su, petrol eteri ve dietileterde çözünmeyen, kloroform, metanol ve etanolde kısmen çözünen 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-[bis(2-kloretil)]aminofenil)metilen]asetohidrazin olması ile karakterize edilmektedir.
- 7.** İstem 5'e uygun heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, hidrazinin nükleofilin azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektronların etil 2-{2-

[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat bileşiğinin ester ucundaki karbonil grubunda bulunan karbon atomuna saldırması sonucunda C=O bağıının π bağı elektronları karbon atomuna göre daha elektronegatif olan oksijen atomu üzerine açılmakta, molekülden etoksi iyonu ayrılmakta ve C=O bağı tekrar oluşturulmakta, etoksi grubu hidrazinin karbon atomuyla σ bağı oluşturan azot atomundaki protonlardan birini koparmasıyla yapıdan 1 mol etil alkol ayrılarak elde edilmiş hidrazit bileşiği içermesi ile karakterize edilmektedir.

8. İstem 5'e uygun heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, sentezlenen etil 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat hidrazin monohidrat ile muamele edilerek elde edilen bahsedilen hidrazit bileşiğinin, verimi %97, beyaz renkli toz halde, e.n.: 181°C olan, su ve dietileterde çözünmeyen, kloroform, metanol ve etanolde çözünen 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit olması ile karakterize edilmektedir.

TARİFNAME

4-[Bis-(2-Kloretil) Amin)] Benzadehit İçeren Heterosiklik Halka Taşıyan Yeni Hidrazon Sentezi Ve Antioksidan Aktivitesi

Teknik Alan

- 5 Buluş, ilaç sektöründe ilaç hammaddesi olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş, insan metabolizmasında ortaya çıkabilen ve önemli sağlık sorunlarının temelini teşkil eden oksidatif strese karşı kullanılabilecek, antioksidan etkiye sahip molekül ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

- 10 Oksidatif stres, nöronal hasara yol açma potansiyeline sahip prooksidan-antioksidan kapasite dengesinde, prooksidan kapasite lehine bozulmayla ilişkili fizyopatolojik durum olarak tanımlanabilmektedir. Son dönemde oksidatif stresin iki uçlu bozukluğun (İUB) fizyopatolojisinde rolü olduğuna dair bulgular artış göstermektedir. Oksidatif stres ve etkilerinin, özellikle mizacı, emosyonları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde hasara neden olduğu; böylece İUB'de görülen belirtilerin mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak oksidatif stresin mi psikiyatrik bozukluğa yol açtığı, yoksa psikiyatrik bozukluğun mu oksidan seviyeyi artırdığı bilinmemektedir.

- 20 Serbest oksijen radikalleri, özellikle oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondri matriksi başta olmak üzere tüm vücut hücrelerinde üretilmektedir. Beyin hücreleri ROB üretimine duyarlıdır. Çünkü beyin vücuttaki toplam oksijenin büyük kısmını kullanmaktadır ve beynin antioksidan kapasitesi sınırlıdır. Serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan kapasitenin yetersiz kaldığı durumlarda, oksidatif stres hücre proteinleri, deoksiribonükleik asit (DNA) ve lipidleri doğrudan hasara uğratmaktadır. Böylece hücrelerin işlevleri olumsuz etkilenmektedir. Oksidanlar, membranla ilişkili proteinler ile reaksiyona girerek enzimlerde hasara neden olabilmekte veya nörotransmitter alımını engelleyerek bazı psikiyatrik belirtilere yol açabilmektedirler. Normal koşullarda serbest
- 25 oksijen radikalleri enzimatik olan veya olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılmaktadırlar. Beyindeki major hücresel antioksidan ve redoks düzenleyicisi glutatyondur. Enzimatik mekanizmalar içerisinde yer alan süperoksit dismutaz, süperoksit radikallerini hidrojen peroksit (H₂O₂); katalaz ve glutatyon peroksidaz ise H₂O₂'yi su ve oksijene dönüştürülmektedir. Serbest oksijen radikalleri yeterince elimine

edilemezse membran ve organellerde yer alan lipid yapılarda, reseptör ve enzimlerde bulunan proteinlerde ve DNA'da oksidatif hücre hasarı meydana gelmektedir. Malondialdehid başta olmak üzere lipid peroksidasyonunun son ürünleri tiobarbitürik asit reaktifleri (TBARS) yoluyla saptanmaktadır. TBARS ve protein karboniller, sırasıyla

5 hücre lipid ve protein peroksidasyonunun doğrudan göstergesi olarak kabul edilmektedirler. Bir başka önemli serbest radikal ise nitrik oksit (NO)'dir. NO endotel kökenli gevşetici faktör olarak tanımlanmaktadır. Endojen olarak nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla L-Arjininden üretilmektedir. NOS mesajcı molekül olarak pek çok sistemde etki göstermektedir. Sinir sisteminin gelişiminde sinaps oluşumu,

10 nörotransmitter salınımı ve gen ekspresyonu mekanizmaları aracılığıyla rol almaktadır. Merkezi sinir sisteminde nörotransmisyon ve vazodilatasyonun düzenlenmesinde ana haberci molekül olarak işlev göstermektedir. Noradrenalin ve dopamin salınımının düzenlenmesine ek olarak bu maddelerle etkileşmekte ve sinaptik aktarımda bu maddelerin işlevlerini değiştirmektedir.

15

Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere "antioksidan" adı verilmektedir. Oksijen radikalleri (süperoksit anyon radikali, hidroksil radikali ve peroksi radikaller), hidrojen peroksit ve tekil oksijen gibi reaktif non-radikal oksijen türler, karbon, nitrojen ve sülfür

20 radikalleri gibi çeşitli reaktif moleküllerin hücresel ve çevresel oluşumu oksidatif strese yol açmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği etkilerin giderilmesi için vücut savunma sistemi geliştirmiştir. Antioksidan savunma sistemi adı verilen savunma sistemi, fizyolojik veya çevresel olarak meydana getirilen serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırmaktadır. Serbest radikaller dış yörüngelerinde eşlenmemiş elektron

25 bulundurmaları nedeniyle diğer bileşiklerden farklı kimyasal bileşiklerdir. Bu eşlenmemiş elektron nedeniyle kararsız yapıda bulunan serbest radikal molekülü, kararlı hale geçebilmek için elektronunu başka bir elektron ile eşleştirmesi gerekmektedir. Bu nedenle de serbest radikaller oldukça aktif moleküllerdir. Oluşan serbest radikaller, aralarında ateroskleroz, kalp hastalıkları, kanser, serebrovasküler hastalıklar,

30 nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, akut renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, anfiyem, bronşit ve alkolik karaciğer hastalıkları gibi yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozuklukların da yer aldığı patolojik durumların oluşumuna katkıda bulunurlar.

Günümüzde oksidatif strese karşı kullanılan en etkili endojen antioksidan maddelerden biri de melatonindir. Bu aktivitesini serbest radikalleri yakalayarak bazı mekanizmalarla

gösterir. Etki mekanizması ile ilgili araştırmalar halen devam etmekte ancak 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
5 olmakta, nörolojik, otoimmün, kanser gibi hastalıkları ve alerjisi bulunan kişilerde kullanılamamaktadır. Ayrıca çok kısa yarı ömrü olması etki yerine ulaşmadan parçalanmasına neden olmakta ve melatonin hedef organlara seçici etki gösterememektedir. Melatonin epifiz bezinin pineolasit adı verilen hücrelerinden salgılanır. Biyoritmi (sirkadyan ritm) belirler ya da biyoritm üzerinde etkilidir. Pineolasit
10 hücreleri ışığa duyarlıdır. Elektromanyetik dalga yoğunluğu arttıkça melatonin salgılanması azalır. Melatonin bir tür etanoamiddir. IUPAC isimlendirmesine göre adı N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]'dir. Melatonin, kişiden kişiye değişse de yaklaşık olarak 23:00 ile 05:00 saatleri arasında salgılanan bir hormondur. Hormonun temel görevi vücudu biyolojik saatini koruyup ritmini ayarlamaktır. Bunun haricinde melatoninin
15 güçlü salgılanmasının kansere karşı koruyucu etkisi vardır. Bu nedenle lösemi ve diğer kansere yakalananların kesinlikle karanlık ortamlarda yatırılmaları istenmektedir. Yapılan son araştırmalara göre hormonun yaşlanmayı geciktirici etkisi de vardır.

Sonuç olarak mevcut teknikte var olan dezavantajları ortadan kaldıran oksidatif strese
20 karşı kullanılabilecek, antioksidan etkiye sahip moleküle olan gereksinimin varlığı ve mevcut çözümlerin yetersizliği ilgili teknik alanda bir geliştirme yapmayı zorunlu kılmıştır.

Buluşun Kısa Açıklaması

25 Mevcut buluş, yukarıda bahsedilen gereksinimleri karşılayan, tüm dezavantajları ortadan kaldıran ve ilave bazı avantajlar getiren ilaç sektöründe hammadde olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş, insan metabolizmasında ortaya çıkabilen ve önemli sağlık sorunlarının temelini teşkil eden oksidatif strese karşı kullanılabilecek,
30 antioksidan etkiye sahip molekül ile ilgilidir.

Tekniğin bilinen durumundan yola çıkarak buluşun amacı, sentezlenen molekülün yüksek rezonans stabilitesi ve düşük aktivasyon enerji bariyerine sahip heterosiklik taşıyan hidrazon türevi bileşik olması sayesinde serbest radikaller ile reaksiyona girmek

için uygun olmasının heterosiklik taşıyan hidrazon türevi bileşik olması sayesinde sağlanmasıdır.

5 Buluşun amacı, sentezlenen heterosiklik halka taşıyan hidrazan türevi bileşiğin yan etkisinin az, sitotoksik etkilerinin giderilmiş ve serbest radikal yakalama aktivitesinin yüksek olması sayesinde yeni, orijinal bir antioksidan ilaç hammaddesinin geliştirilmesinin sağlanmasıdır.

10 Buluşun diğer bir amacı, geliştirilen heterostik halka taşıyan hidrazan türevi bileşik sayesinde oksidatif strese karşı melotonin kullanımına karşı olan gereksinimin ortada kaldırılarak insan metabolizması üzerinde zararsız antioksidan elde edilmesinin sağlanmasıdır.

15 Buluşun yapısal ve karakteristik özellikleri ve tüm avantajları aşağıda verilen şekiller ve bu şekillere atıflar yapılmak suretiyle yazılan detaylı açıklama sayesinde daha net olarak anlaşılacaktır, bu nedenle değerlendirmenin de bu şekilleri ve detaylı açıklamaları göz önüne alınarak yapılması gerekmektedir.

Şekillerin Kısa Açıklaması

20 Mevcut buluşun yapılanması ve ek elemanlarla birlikte avantajlarının en iyi şekilde anlaşılabilmesi için aşağıda açıklaması yapılan şekiller ile birlikte değerlendirilmesi gerekir.

25 Şekil-1; Etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat sentez mekanizması
 Şekil-2; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetohidrazit sentez mekanizması
 Şekil-3; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-[bis(2-kloroetil)] aminofenil) metilen]asetohidrazin sentez mekanizması,
 Şekil-4; Etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat molekül yapısı,
 30 Şekil-5; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit molekül yapısı,
 Şekil-6; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-[bis(2-kloroetil)] aminofenil) metilen]asetohidrazin molekül yapısı.

Buluşun Detaylı Açıklaması

Bu detaylı açıklamada, buluş konusu ilaç sektöründe hammadde olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş, insan metabolizmasında ortaya çıkabilen ve önemli sağlık sorunlarının temelini teşkil eden oksidatif strese karşı kullanılabilir, antioksidan etkiye sahip molekül içeren bileşik sadece konunun daha iyi anlaşılmasına yönelik örnek olarak ve hiçbir sınırlayıcı etki oluşturmayacak şekilde anlatılmaktadır.

İnsan organizmasının yüksek oranda oksidatif strese maruz kalması sonucunda bir çok kardiyovaziküler, romatizmal, oto-immün ve nörolojik hastalığın gelişmesinde serbest radikallerin rol oynadığı bilinmektedir. İnsan organizması enzimatik ve non-enzimatik birçok antioksidan yardımı ile bu zararlı etkilerden 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. Başvuruya konu olan kimyasal molekül, ilaç sektöründe, antioksidan aktiviteye sahip ilaç hammaddesi olarak kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Sentezlenen heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik, yüksek rezonans stabilitesi ve düşük aktivasyon enerji bariyeri nedeniyle serbest radikaller ile reaksiyona girmek için çok uygundur. Bahsedilen hidrazon ilaç hammaddesi yan etkisi az, sitotoksik etkileri giderilmiş, serbest radikal yakalama aktivitesi yüksek etkileri nedeniyle yeni, orijinal bir antioksidan ilaç hammaddesi olarak kullanılabilmektedir.

Bahsedilen heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olan ilaç hammaddesi elde edilirken 22.20 mmol/3.00 gr etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın CH_2Cl_2 'deki çözeltisi, 22.20 mmol/2.40 gr fenilizosiyanat, 6.50 mmol/2.00 gr Etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat, 39.27 mmol/1.96 gr hidrazin monohidrat (2HN-NH_2), 1.37 mmol/0.40 gr 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit, 1.37 mmol/0.33 gr 4-[bis-(2-kloretil)amin] benzaldehit kullanılmış ve %73 verimde 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-[bis(2-kloroetil)]aminofenil)metilen] asetohidrazin elde edilmiştir. Bahsedilen ilaç hammaddesi sentezlenirken kısaca, başlangıç maddesi olarak seçilen etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiği öncelikle fenil izosiyanat ile reaksiyona sokularak etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat elde edildi. İkincil olarak üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit kazanılmıştır. Son

olarak hidrazit türevi 4-[bis-(2-kloretil)amin] benzaldehit ile etanollü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-[bis(2-kloroetil)]aminofenil)metilen]asetohidrazin elde edilmiştir. Reaksiyon koşulları; i) Diklorometan, ii) %98'lik $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Metanol iii) Etanol, 4-[bis-(2-kloretil)amin] benzaldehittir.

Bahsedilen heterosiklik taşıyan hidrazon türevi bileşik olan ilaç hammaddesi bileşik sentezlenirken başlangıç maddesi olarak kullanılan etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat grubunun fenilizosiyanat ile reaksiyonu sonucu şekil-1'de gösterilen üre türevi sentezlenmiştir. 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 ($\text{C}=\text{O}$) karbon atomuna saldırması sonucunda, π bağı elektronları oksijen atomuna göre daha elektronegatif olan azot atomu üzerine açılmakta ve $\text{C}=\text{N}$ arasındaki π bağı kırılarak karbon ve azot arasında σ bağı ($\text{C}-\text{N}$) oluşmaktadır. Böylece etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın primer aminin azot atomu pozitif yüklü iken fenilizosiyonattaki azot atomu ise negatif yüklü iyon oluşturmaktadır. 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-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat elde edilmektedir.

Şekil-2'de gösterilen reaksiyonun ikinci basamağında ilk basamakta sentezlenen etil 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat hidrazin monohidrat ile muamele edilerek 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit sentezlenmiştir. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde; hidrazinin nükleofilin azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektronların etil 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat bileşiğinin ester ucundaki karbonil grubunda bulunan karbon atomuna saldırması sonucunda $\text{C}=\text{O}$ bağının π bağı elektronları karbon atomuna göre daha elektronegatif olan oksijen atomu üzerine açılır ve molekül kararsız bir geçiş halinde bulunmaktadır. Daha sonra molekülden etoksi iyonu ayrılmakta ve $\text{C}=\text{O}$ bağı tekrar oluşmaktadır. 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-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit elde edilmektedir.

Şekil-3'de gösterilen üçüncü basamakta ise; hidrazon türevi bileşiklerin elde edilmesi amacıyla primer amin grubu içeren hidrazit türevi, 4-[bis-(2-kloretil)amin] benzaldehit 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 atomuna göre nükleofilik karakteri daha fazla olduğu için, bu atom üzerindeki serbest elektron çifti, 4-[bis-(2-kloretil)amin] benzaldehitin karbonil grubuna saldırırken C=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 ($-N=CH-$) azometin grubu oluşarak hidrazit-hidrazon türevler elde edilmektedir.

Şekil-4'de molekül yapısı gösterilen Etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat bileşiğinin sentezinde; 22.20 mmol (3.00 g) etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın CH_2Cl_2 'deki çözeltisine ile 22.20 mmol (2.40 g) fenilizosiyanatın 15 mL CH_2Cl_2 'deki çözeltisi ilave edilmektedir ve geri çeviren soğutucu altında ısıtılmaktadır. Reaksiyon İTK ile izlenerek yaklaşık 17 saatte bitirilmekte ve elde edilen karışım süzülerek, CH_2Cl_2 ile yıkanmakta, kurutulmakta ve metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılmaktadır. Oluşan maddenin verimi %82'dir. Beyaz renkli kristal madde, e.n: $125^\circ C$ 'dir. Su ve petrol eterinde çözünmemektedir. Kloroform, dioksan, metanol, asetonitril, diklorometan, aseton ve etanolde çözünmektedir.

Elementel Analiz (CHNS tayini)

Analiz : $C_{14}H_{15}N_3O_3S$ (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

Şekil-5'de molekül yapısı gösterilen 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin sentezinde; 6.50 mmol (2.00 g) etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin 15 mL metanoldeki çözeltisine 39.27 mmol (1.96 g) %98'lik hidrazin monohidrat eklenmektedir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 30 dakika ısıtılmaktadır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katılar süzülmekte, su ile yıkanmakta ve metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılmaktadır. Oluşan maddenin verimi %97'dir. Beyaz renkli toz madde, e.n.:

181°C'dir. Su ve dietileterde çözünmemektedir. Kloroform, metanol ve etanolde çözünmektedir.

Elementel Analiz (CHNS tayini)

Analiz : C₁₂H₁₃N₅O₂S (291.08 g/mol)

5 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

Şekil-6'da molekül yapısı gösterilen 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-[bis(2-kloroetil)]aminofenil)metilen]asetohidrazin sentezinde; 1.37 mmol (0.40 g) 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1.37 mmol (0.33 g) 4-[bis-(2-kloroetil)amin] benzaldehit eklenmektedir. Reaksiyon sonucu 2-{2- [(fenilkarbamoyl) amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-[bis(2-kloroetil)] aminofenil)metilen] asetohidrazin elde edilmektedir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 100°C'de 2-3 saat ısıtılmaktadır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım 15 soğutulmakta, elde edilen katılar süzülmekte ve metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılmaktadır. Oluşan maddenin verimi %73'dür. Beyaz renkli toz madde, e.n.:203°C'dir. Su, petrol eteri ve dietileterde çözünmemektedir. Kloroform, metanol ve etanolde kısmen çözünmektedir.

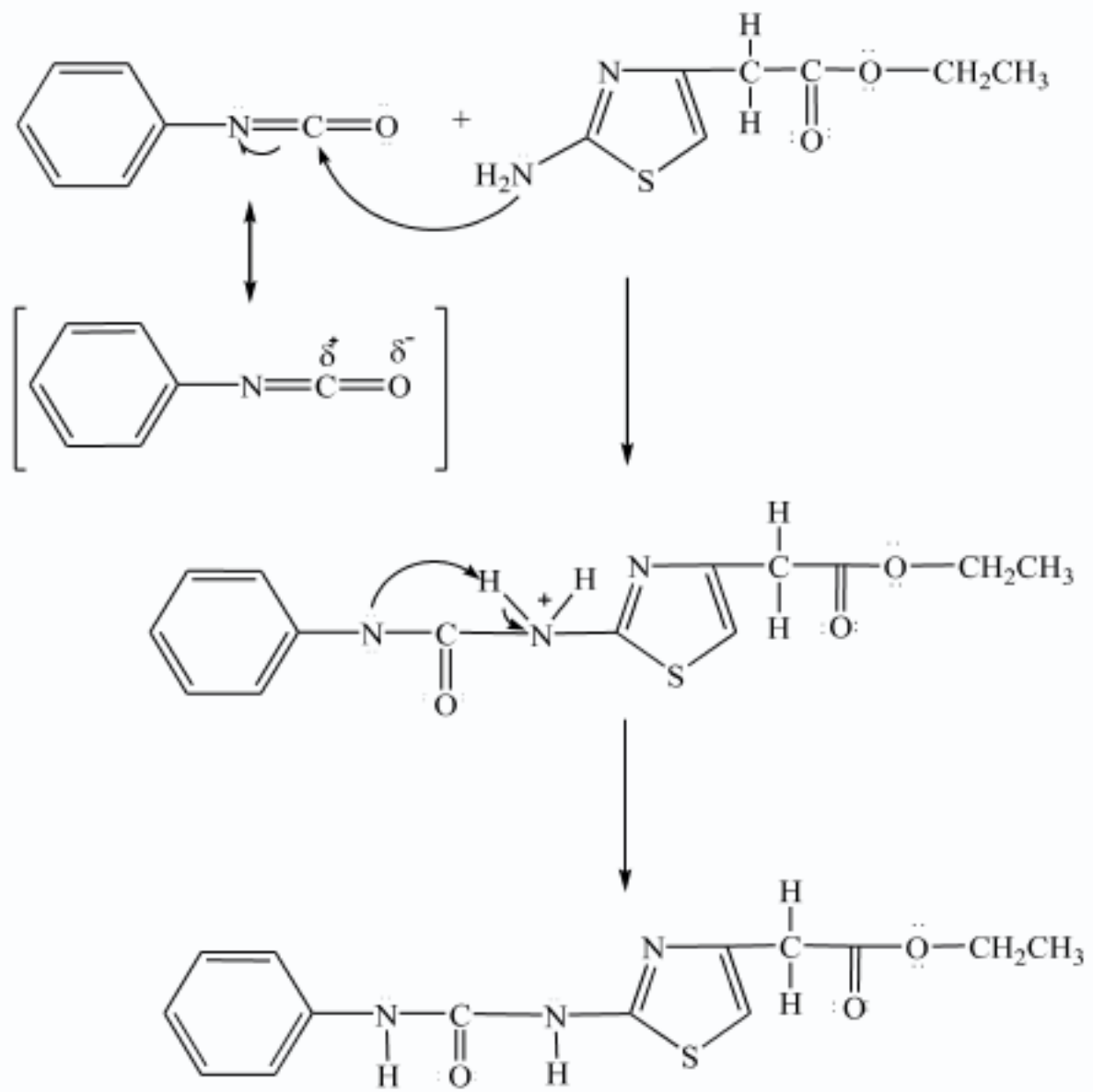
Elementel Analiz (CHNS tayini) :

20 Analiz : C₂₃H₂₄Cl₂N₆O₂S (519.45 g/mol)

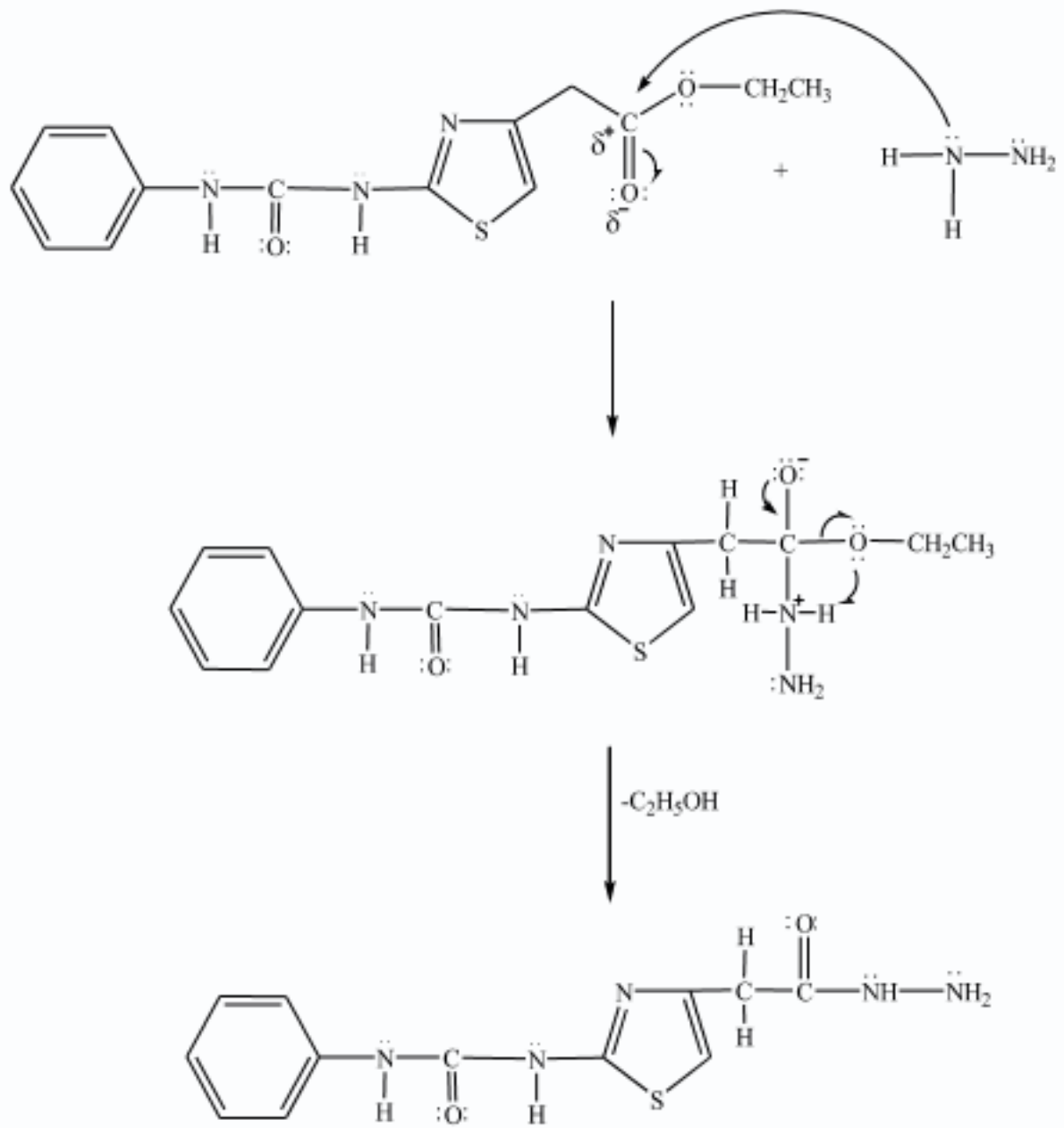
Hesaplanan : C, 53.67; H, 4.66; N, 16.18; S, 6.17

Bulunan : C, 57.35; H, 4.59; N, 16.35; S, 6.21

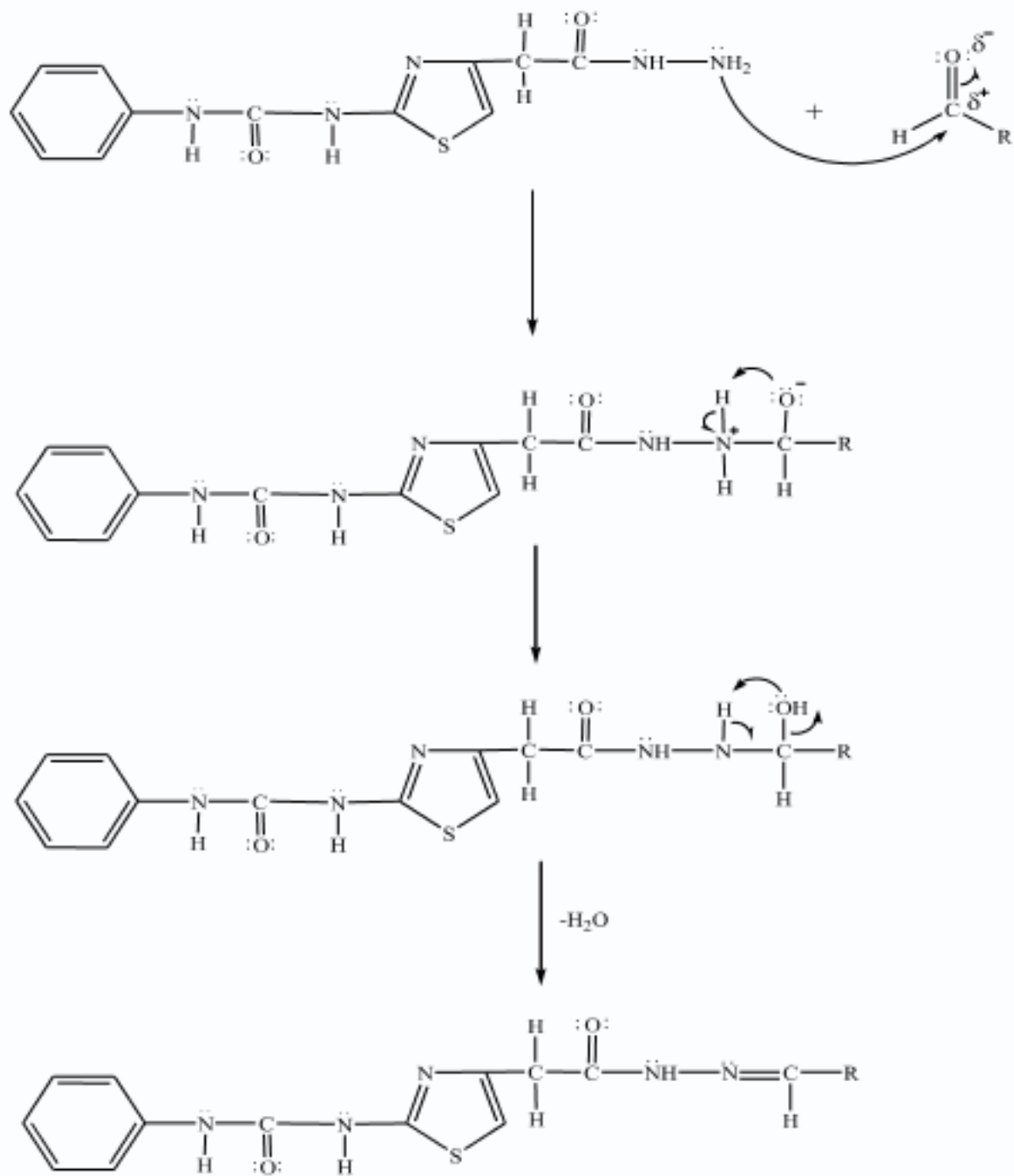
Bu başvurunun koruma kapsamı, istemler kısmında belirlenmiş olup yukarıda kesinlikle 25 örnekleme amacıyla anlatılanlarla sınırlı tutulamaz. Teknikte uzman bir kişinin buluşta ortaya konan yeniliği, benzer yapılanmaları kullanarak da ortaya koyabileceği ve/veya bu yapılanmayı ilgili teknikte kullanılan benzer amaçlı diğer alanlara da uygulayabileceği açıktır. Dolayısıyla böyle yapılanmaların özellikle başvurumuzun varlığında yenilik ve tekniğin bilinen durumunun aşılması kriterinden yoksun olacağı da aşikârdır.



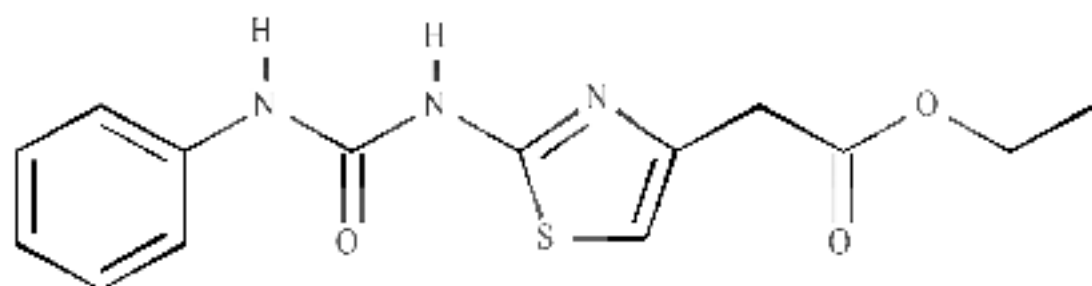
Şekil-1



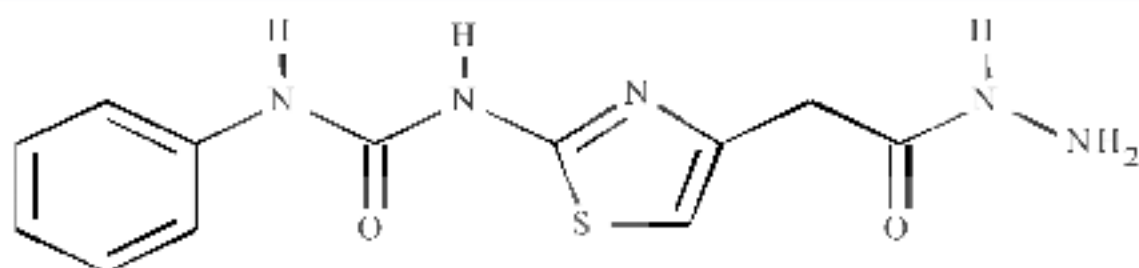
Şekil-2



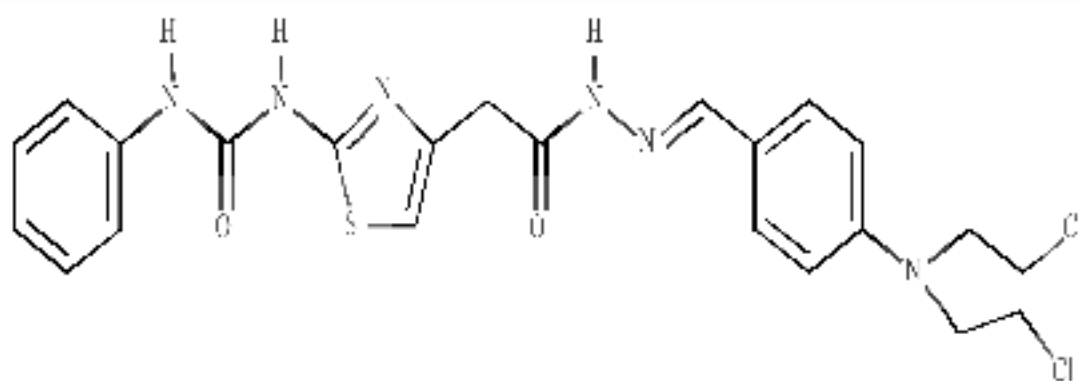
Şekil-3



Şekil-4



Şekil-5



Şekil-6