T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

GUANİDİN BAZLI OKSOTİAZOLİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Proje No: FHD-2017-7290

Hızlı Destek

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Emin SARIPINAR
Fen Fakültesi/Kimya

Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ
Fen Bilimleri Enstitüsü/Kimya

Aralık 2017

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Bu proje çalışmasına maddi destek veren Erciyes Üniversitesi Bilmsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: FHD-2017-7290) teşekkür ederiz.

GUANİDİN BAZLI OKSOTİAZOLİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Organik maddelerin yarısını oluşturan heterosiklik bileşikler oldukça öneme sahiptirler. Heterosiklik bileşikler ilaçların, çoğu vitaminlerin, doğal maddelerin attitümör, antibiotik, antidiyabetik gibi biyolojik yönden aktif maddelerin yapısında bulunurlar. Bunların dışında boya, sensör, polimer maddeler için de önemli bileşiklerdir. Polifonksiyonelleştirilmiş heterosiklik bileşikler ilaç çalışmaları için oldukça öneme sahiptirler. Bu çalışmada yeni polifonksiyonlaştırılmış yeni 4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene asetate türevlerinin tek kademede kısa ve etkili sentezi yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Oksotiazolidin türevleri, heterosiklik bileşikler

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF GUINIDIN BASED OXOTHYAZOLIDINE DERIVATIVES

ABSTRACT

Heterocyclic compounds that form half of the organic materials are highly importance. Heterocyclic compounds are found in the building of biologically active substances such as drugs, most vitamins, natural substances, antibiotics, antidiabetics. Apart from these, they are also important compounds for paint, sensor and polymer materials. Polyfunctionalized heterocyclic compounds are highly importance for drug trials. In this study, short and efficient synthesis of novel polyfunctionalized 4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene acetate derivatives in a single step was performed.

Keywords: Oxothiazolidine derivatives, heterocyclic compounds

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR…….…..….iii
ÖZET.....iv
ABSTRACT…….…….…..…v
İÇİNDEKİLER……..……..…vi
GİRİŞ 1

I. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Literatür Çalışmaları 3

1.1.1. Dimetilasetilendikarboksilatın Özellikleri 3

1.1.2. Sikloadisyon Reaksiyonları.....4

1.1.3. Michael Reaksiyonları 5

1.2. Aminoguanidinler.....5

II. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....9

2.2. Deneyde Kullanılan Araç ve Cihazlar 9

2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar 9

2.4. Aminoguanidinlerin Sentez Çalışmaları.....10

2.4.1. N-[(1Z)-1-(3-methylphenyl)ethylidene]carbonohydrazonic diamide (A1): ……10

2.4.2.N-[(1Z)-(2-chlorophenyl)methylidene]carbonohydrazonic diamide(A2)….…..…11

2.5. Aminoguanidinlerin Çeşitli İzotiyosiyanatlarla Reaksiyonları;N-(aminoamidino) tiyoüre Sentezi…….……...….11

2.5.1. (2Z)-2-[1-(3-methylphenyl)ethylidene]-N'-(naphthalen-1-ylcarbamothioyl) hydrazinecarboximidamide: (B1)……....11

2.5.2. (2Z)-2-[1-(2-chlorophenyl)ethylidene]-N'-(naphthalen-1-ylcarbamothioyl) hydrazinecarboximidamide: (B2)……...…14

2.6. N-(aminoamidino)tiyoürelerle DMAD'nın Reaksiyonları: 4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene acetate Türevlerinin Sentezi……..……..…16

2.6.1. Methyl(2Z)-[(2Z)-2-{[(E)-amino{(2E)-[(3-methylphenyl)methylidene] hydrazinylidene}methyl]imino} -3-(naphthalen-1-yl)-4-oxo 1,3-thiazolidin-5-ylidene]acetate: (C1)……...…16

2.6.2. Methyl(2Z)-[(2Z)-2-{[(E)-amino{(2E)-[(2-chlorophenyl)methylidene] hydrazinylidene}methyl]imino}-3-(naphthalen-1-yl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene]acetate: (C2)…….…..…18

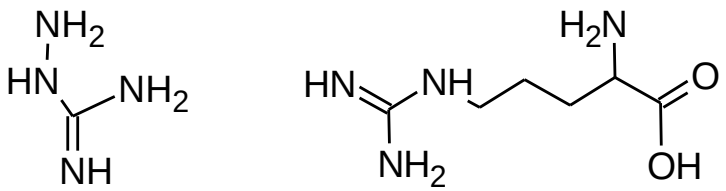
III. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ 21

KAYNAKLAR 22

GİRİŞ

Aminoguanidin (AMG) yapısal olarak L-Arjininaminoasiti ile benzerlik göstermektedir. AMG'nin ve L-Arjininin kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiş olup L-Arjinin de guanidin grubu içermektedir. Bu bileşik nitrikoksit sentaz (NOS)'ın katalitik etkisiyle nitrik oksit (NO)'in oluşumunda önemli bir moleküldür [1].

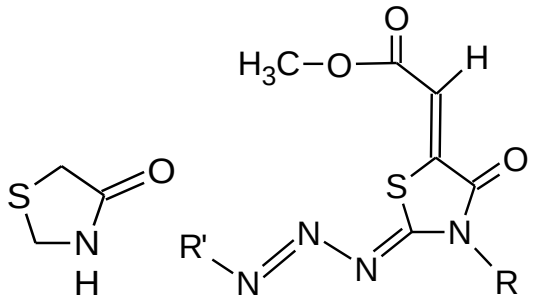


Aminoguanidin L-Arjinin

Şekil 1. Aminoguanidin ve L-Arjininin Kimyasal Yapısı

Aminoguanidin ve türevlerinin önemli biyolojik etkileri olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır. Güçlü bir antioksidan olan AMG'nin diyabette olası komplikasyonlarına karşı yararlı etkileri olduğu farklı hayvan modellerinde gösterilmiştir. AMG'nin Alzheimer ve parkinson hastalıklarına karşı da kullanılabileceğine dair çalışmalara rastlanmıştır. Son dönemlerde, AMG yaşlanmayı geciktirici yeni ve umut vadeden bir bileşik olarak görülmektedir [2].

Guanidinler gibi tiazolidinler ve türevleri Tip 2 diyabet hastalarında kullanılan ağızdan alınan yeni antidiyabetik sınıf ilaçlardır [3]. Thiazoldin-4-on temel iskeleti heterosiklik bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiazolidinler boyar maddelerin sentezinin yanı sıra antikanser, anti-inflamatory, antimikrobiyal antitansiyon, antimantar, antituberkoliz, antiaids gibi aktiviteleri bilinmektedir [4].



Şekil 2. Tiazolidinlerin genel yapısı

Son on yılda geliştirilen bazı bileşiklerde hem aminoguanidin yapısı hem de tiyazol halkası içeren yeni bileşiklerin biyolojik yönden öneme sahip olduğu gözlenmiştir. Yukarıda bahsedilen aktiviteye sahip söz edilen hastalıkların tedavisi açısından umut vadedecek yeni ve etkin aminoguanidin yapısı hem de tiazol halkası içeren biyolojik aktivite göstermesi muhtemel olan yeni bileşikler tasarlamayı sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Organik maddelerin yarısını oluşturan heterosiklik bileşikler oldukça öneme sahiptirler. Heterosiklik bileşikler ilaçların, çoğu vitaminlerin, doğal maddelerin attitümör, antibiotik, antidiyabetik gibi biyolojik yönden aktif maddelerin yapısında bulunurlar. Bunların dışında boya, sensör, polimer maddeler için de önemli bileşiklerdir. Asetilen türevleri önemli heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan maddelerden biridir. Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır.

Bu çalışmada biyolojik yönden öneme sahip olabileceğini düşündüğümüz yapısal iskeletinde hem aminoguanidin yapısı hem de tiyazol halkası içeren yeni bileşikleri sentezlenmesi planlanmıştır. Bahsedilen aktiviteye sahip söz edilen hastalıkların tedavisi açısından umut vadedecek yeni ve etkin bileşiklerin sentezlenmesi için DMAD ile N-(aminoamidino)tiyoüre başlangıç maddesi olarak kullanmayı ve bunların reaksiyonlarını yaparak guanil-tiazolidin türevlerini sentezlemek hedeflenmiştir.

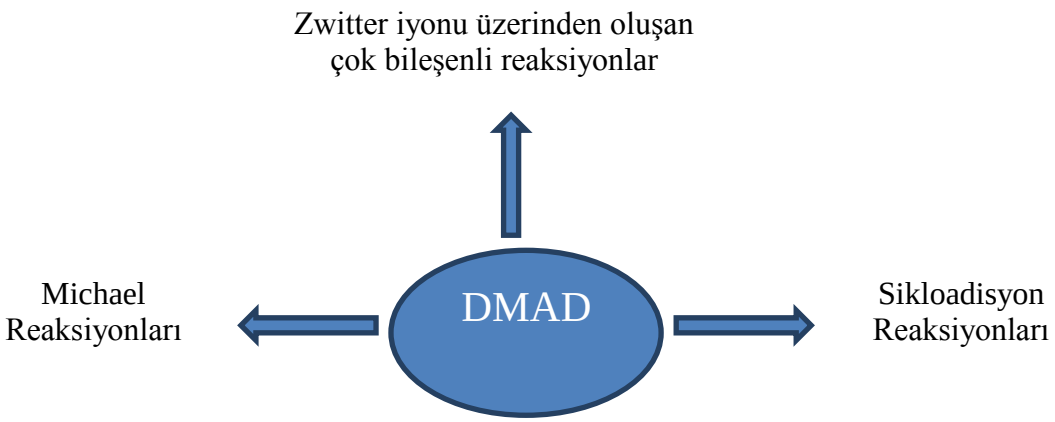
I. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1 Literatür Çalışmaları

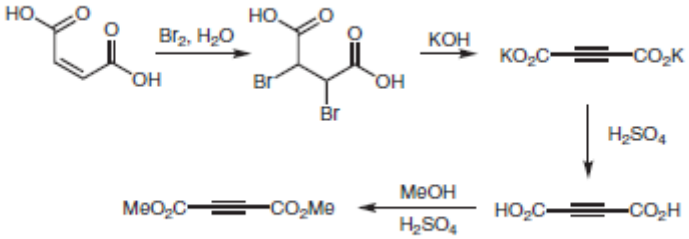
1.1.1 Dimetilasetilendikarboksilatın Özellikleri

Dimetilasetilendikarboksilat (DMAD), güçlü reaktan olarak heterohalkalı bileşiklerin sentezinde kullanılmaktadır. Çeşitli organik bileşiklerin sentezinde DMAD kullanılmaktadır. En önemli reaksiyonların başında S, N ve C gibi nükleofillerle yapılan Michael reaksiyonları gelmektedir.



Diğer reaksiyonları ise [4+2], [3+2], 1,3-dipolar, [2+2] ve [8+2] sikloadisyon reaksiyonları yapılmaktadır. Diğer önemli reaksiyonları ise fosfin ve türevleri, aminler ve izosiyanatlarla çok bileşenli reaksiyonları bilinmektedir.

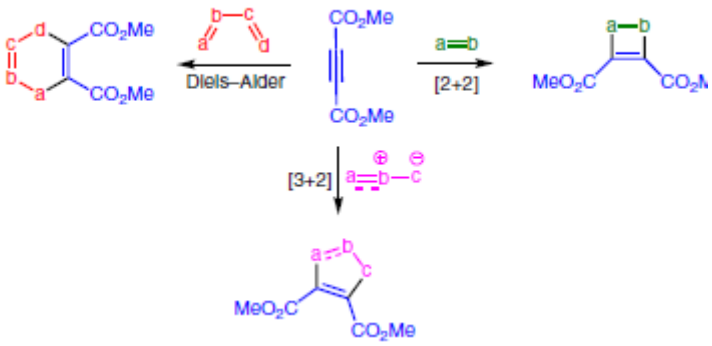
DMAD bileşiği maleik asidin önce bromlanması sonra da dehidrohalojenasyon reaksiyonu ile elde edilebilir. Aşağıda elde edilme denklemi görülmektedir [5].



Bu bileşik asetilen türevi olduğu için elektronca zengin olarak kabul edilebilir fakat elektron çekici grupların bağlı olması üçlü bağın yerini elektronca fakirleştirmektedir. DMAD' nin önemli reaksiyonları aşağıda verilmiştir.

1.1.2. Sikloadisyon Reaksiyonları

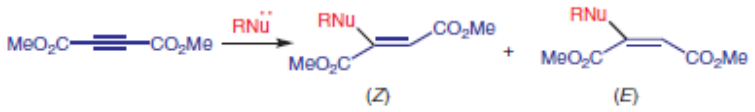
Çeşitli dienlerle [4+2] sikloadisyonu verirken 1,3- dipolar maddelerle beşli halkaları vermektedir. Ayrıca [2+2] sikloadisyon reaksiyonları da vermektedir [5].



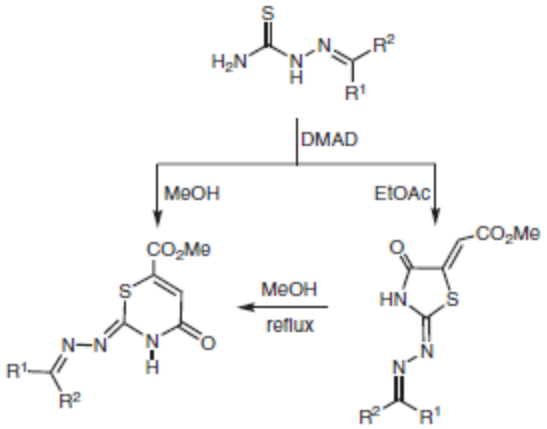
DMAD, elektron bakımından fakir alkin diesterleridir. DMAD sikloadisyon reaksiyonlarında dienofil ve dipolarofil olarak kullanılır. Ayrıca C-C bağlarının oluşturulmasında da yaygın olarak kullanılmaktadır [5].

1.1.3. Michael Reaksiyonları

DMAD' nin çoğunlukla S ve N gibi çeşitli nükleofillerle reaksiyonları yapılabilir. DMAD çoğunlukla sülfür ve azot içeren çeşitli nükleofillerle reaksiyon verdiği için güçlü bir Michael akseptörüdür. Üçlü bağ karbonil grupları ile konjuge yapı oluşturduğu için nükleofillerle Michael tipi reaksiyonlar verdikleri için Michael akseptörü olarak kabul edilir. Aşağıda denklemi görülmektedir. Katılma reaksiyonundan sonra –OMe veya $–CO_2Me$ gruplarını kaybederek halkalaşma reaksiyonu da verebilirler [5].

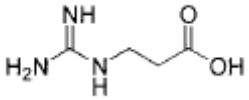


Dimetilasetilendikarboksilatın tiyoamidinler, tiyosemikarbazitler ve tiyoüre gibi sülfür içeren nükleofilleri ile reaksiyonlarında biyolojik yönden oldukça aktif tiazol, tiazolidin, tiazolidinon ve tiazinon gibi bileşikler sentez edilir. Bu bileşiklerdeki S atomu üçlü bağa Michael Reaksiyonu ile atak etmesi ile tiyolaktam ara ürünü oluşur ve daha sonra ester grubunun Aminoliz Reaksiyonu ile 1,3-tiazolidin-4-on bileşikleri sentez edilir. Aşağıda görüldüğü gibi çeşitli tiyosemikarbazon türevlerinin DMAD ile reaksiyonunda 1,3-tiazol-4-on yapıları elde edilir [5].



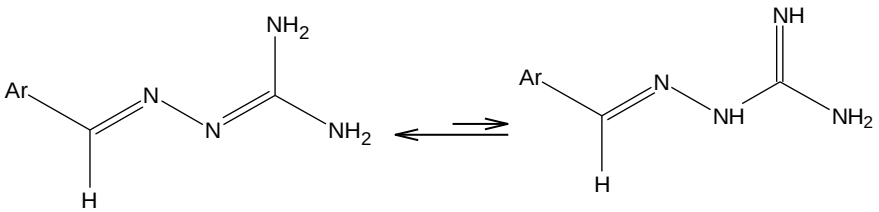
1.2. Aminoganidinler

3-guanidinon propiyonikasit bileşiğinin hem insülin hem de kilo kaybına neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu bileşik hem kreatinin taşınmasına hem de kreatin kinazın aktivitesine etkili olduğu bulunmuştur [6].



3-guanidinon propiyonikasit

Aminoguanidinin okso bileşikleri ile (aldehit, keton) kondenzasyon reaksiyonları sonucu aminohidrazonlar olarak da bilinen guanilhidrazonlar elde edilir. Bu bileşikler antiprotozoal, antibakteriyel, antimalaryal, tripanosidal, antisekretuvar, antidiyaretik, antikoagülan, antihipertansif, antiviral, antilösemik, kardiotonik, antikanser aktivitelerine sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni kanser ilaçları olabileceği rapor edilmiştir. Tıbbi önemi dışında önemli heterosiklik bileşiklerin sentezi için de kullanılmaktadır. Bu bileşikler aşağıda görüldüğü gibi 1,3-H kayması sonucu azin ⇌ hidrazon tautomerisi gösterirler.

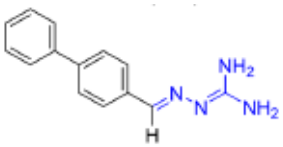


Azin Şekli Hidrazon şekli

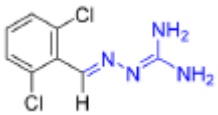
2,3-diaza-1,3-bütandien

Şekil 3. Guanil hidrazonların muhtemel iki tautomerik formu

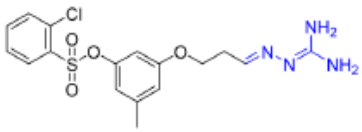
Azin tautomerlerinin hidrazon tautomerlerine göre 3-8 kcal/mol daha kararlı olduğu bulunmuştur. Aşağıda biyolojik yönden aktif bazı önemli guanidin türevleri görülmektedir [7].



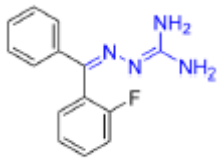
Antibakteriyel Ajan



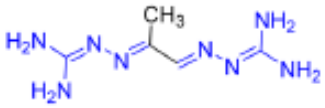
Antihipertansif Ajan



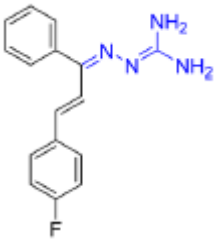
Trombin İnhibitör



Antimalaryal Ajan

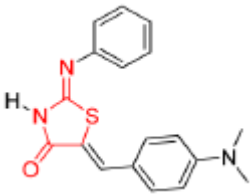


Antikanser Ajan

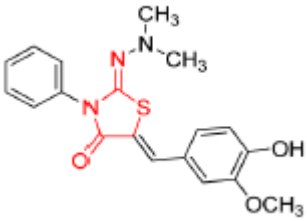


Antitubulin Ajan

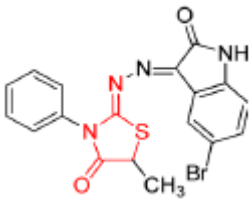
2-iminotiazolidin-4-on çekirdeği biyolojik olarak aktif farmakofor grubu olarak kabul edilmekte ve bunların sentezi organik kimyada çok önemli konular arasında gösterilmektedir. Bu çekirdek aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi çok geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Antikanser aktif S1P1 reseptör agonist, antiaids, antidiyabetik, antitümör, antiinflamatör kardiyovisküler etkisi, antimikrobiyal, tüberküloz, antihipertansiyon, antibakteriyal gibi etkiye sahip bileşiklerdir. Bu bileşiklerden bazıları aşağıda verilmiştir [8].



Antikanser Aktivite

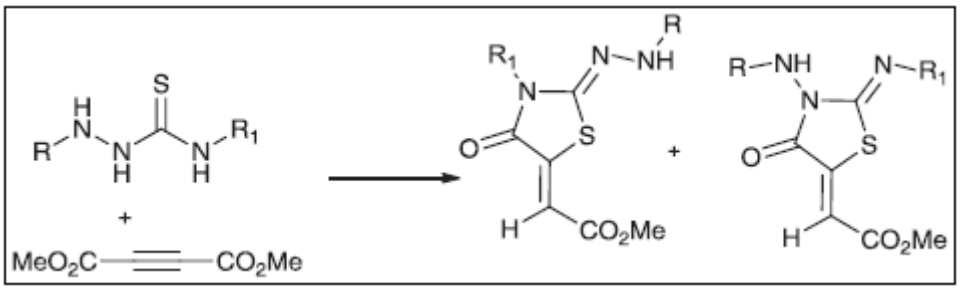


Ağızdan etkili S1P1 reseptör Agonistleri



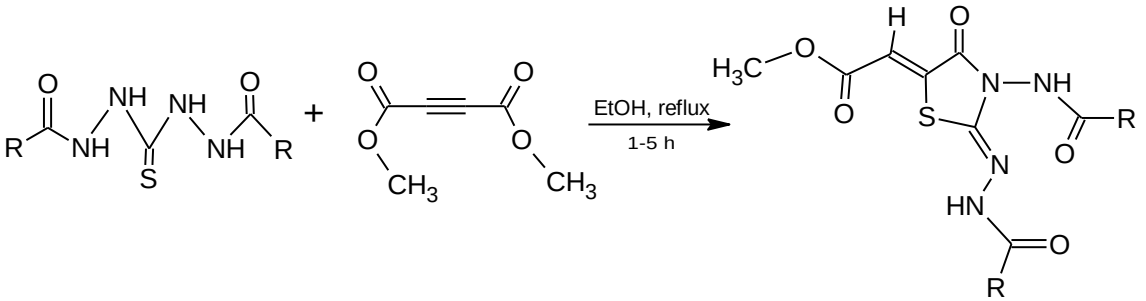
Meme ve akciğer kanserine karşı sitotoksisite

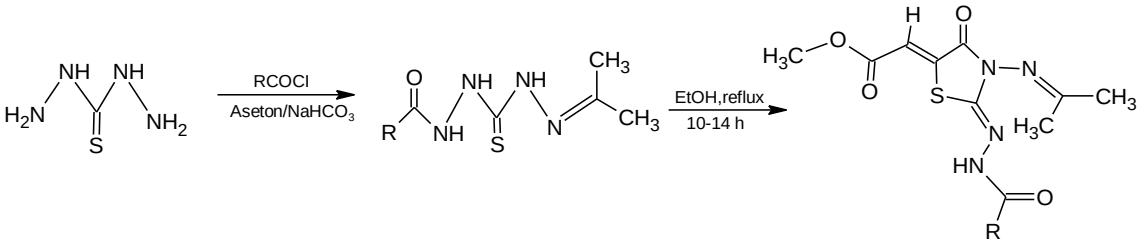
Hidrazine karbotiyoamitlerin (tiyosemikarbazitler) elektronca eksik bileşikler ile reaksiyonundan tiazoller sentezlenir. Tiyosemikarbazitlerin DMAD ile reaksiyonunda tiazolidin-4-on‘lar elde edilmiştir. Hidrazinkarbontioamidler dimetil asetilendikarboksilat ile yüksek verimde 4-oxo-Z-(tiazolidin-5-ylidin)acetat türevleri vermek üzere reaksiyona girerler. Bazı muhtemel reaksiyon mekanizmaları literatürde mevcuttur [9].



Bu bileşikler çeşitli biyolojik aktivite gösteren bileşiklerdir. Bu bileşikler antimikrobiyal, antimikrobakteriyel, antiaids, antiinflammatory ve antikanser özellikleri olan yapılardır [10].

Diaçil tiyokarbohidrazitlerin DMAD ile reaksiyonunda 4-okso-tiazolidin-5-ylidin asetatlar yüksek verimle elde edilir. Diaçiltiyokarbohidrazitlerin dimetil but-2-ynedioatlarla etanol içinde geri soğutucuda reaksiyona sokulduğu zaman yüksek verimde 4-oxa-thiazolidine-5-ylidene- acetat oluştururlar. İlk kez sentezlenmiş N-(2-(propan-2-ylidene) hydrazine-carbonothioyl)arylhydrazidlerindimethyl but-2-ynedioatlarla reaksiyonu(Z)-methyl-2-arylhydrazide-4-oxo-3-(propan-2-ylideneamino) thiazolidine-5-ylidene)-acetatları verirler. Mekanizma ve Antitümör ve antioksidan aktiviteleri çalışmada verilmiştir.





II. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde kullanılan başlıca kimyasal maddeler; Merck, Sigma-Aldrıch gibi firmalara ait maddelerdir. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işlemlerinde etil alkol, metil alkol asetonitril gibi organik çözücüler ileri saflaştırma yapılmadan kullanıldı.

2.2. Deneyde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Bu araştırmada elde edilen tüm bileşiklerin IR spektrumları, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi(ERÜ TAUM) ‘da alındı. Çalışma sırasında aşağıdaki cihazlardan da gerektiği yerlerde yararlanıldı.

- Elecrothermal Marka 9200 Model Erime noktası Cihazı,
- Isıtıcılı Magnetik Karıştırıcı,
- Heidolph Marka Laborota 4001 HB digital Rotary Evaporator,
- DC Alufolien Kieselgel 60 / 254 Merck TLC levhaları
- Memmert Marka Etüv (0–300 ^{o}C)

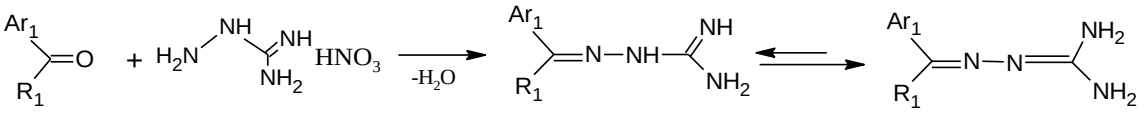
2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar

Bu çalışmada kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler olan sıcaklık, zaman, katalizör, konsantrasyon, çözücünün cinsi, reaktiflerin yapısı ve aktifliği göz önüne alınarak defalarca yapılan denemelerle en optimum reaksiyon şartları belirlenmiştir. Reaksiyonların ilerleyişi ve elde edilen ürünlerin saflığı ince tabaka kromotografisi (TLC) ile

takip ve kontrol edilmiştir. Sentezlenen bileşikler uygun çözücülerde yıkama ve kristallendirme işlemi ile saflaştırılıp erime noktasına bakıldıktan sonra IR ve NMR spektrometreleri kullanılarak yapıları aydınlatıldı.

2.4. Aminoguanidinlerin Sentez Çalışmaları

Aminoguanidinler tuz halinde bulunurlar. Organik kimyada kullanılan kuvvetli bir bazdır. Bu çalışmada çeşitli aldehit, ketonlarla reaksiyonları yapılarak aminoguanidinler sentez edilmiştir. Aminoguanidinler tautomeri gösterdikleri için muhtemel iki farklı şekilde bulunabilirler. Yapılan X- ışınları, NMR ve quantum kimyasal hesaplamalarında azin yapısının daha kararlı olduğu bulunmuştur.



5 gram (36,46 mmol) aminoguanidin nitrat tuzu tartılır. Eşdeğer molde NaOH ile nötürleştirilir. Suda çözülerek 1,5 saat oda şartlarında karıştırılır. Üzerine eşdeğer molde aldehit/keton eklenir. 1 gün oda şartlarında karıştırılır. Çöken madde süzülür, kristallendirilir. Ürün desikatörde P_2O_5 varlığında kurutulur.

Tablo 2.1. Sentezlenen aminoguanidin türevlerine ait erime noktası ve yüzde verim değerleri

BİLEŞİK	**Ar_1**	**R_1**	**Erime Noktası**	**Verim %**
A1	m-metil fenil	-Metil	216-217	78
A2	o-klor fenil	-H	188-189	81

2.4.1. N-[(1Z)-1-(3-methylphenyl)ethylidene]carbonohydrazonic diamide (A1):

Tartılan 5 g aminoguanidin nitrat tuzu saf su ile çözülür. Üzerine eşdeğer molde 3-metilbenzaldehit ilave edilir. Oda şartlarında karışmaya bırakılır. Bir süre sonra ortamı nötürleştirmek için eşdeğer molde NaOH ilave edilir. 1 gün oda şartlarında karıştırılır. Çöken madde süzülür. Kristallendirilir, süzülür. Vakum etüvünde kurutulur (verim %78, E.N. : 216-217 ˚C).

2.4.2. N-[(1Z)-(2-chlorophenyl)methylidene]carbonohydrazonic diamide (A2):

Tartılan 5 g aminoguanidin nitrat tuzu saf su ile çözülür. Üzerine eşdeğer molde o-klorbenzaldehit ilave edilir. Oda şartlarında karışmaya bırakılır. Bir süre sonra ortamı nötürleştirmek için eşdeğer molde NaOH ilave edilir. 1 gün oda şartlarında karıştırılır. Çöken madde süzülür. Kristallendirilir, süzülür. Vakum etüvünde kurutulur (verim %81, E.N. : 188-189 ˚C).

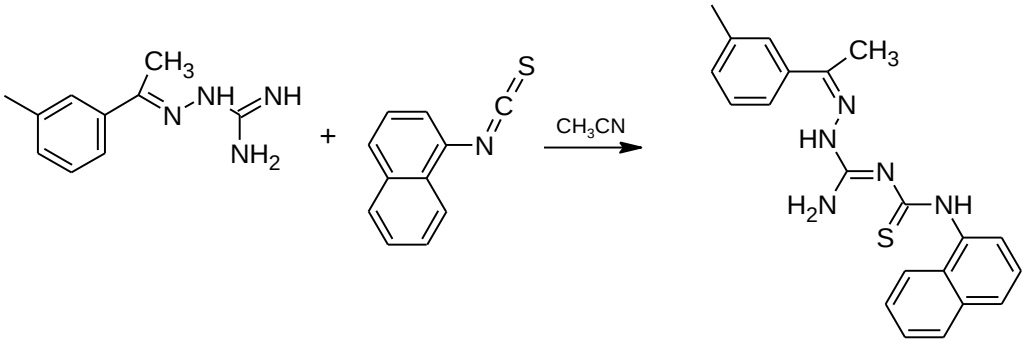
2.5. Aminoguanidinlerin Çeşitli İzotiyosiyanatlarla Reaksiyonları; N-(aminoamidino) tiyoüre Sentezi:

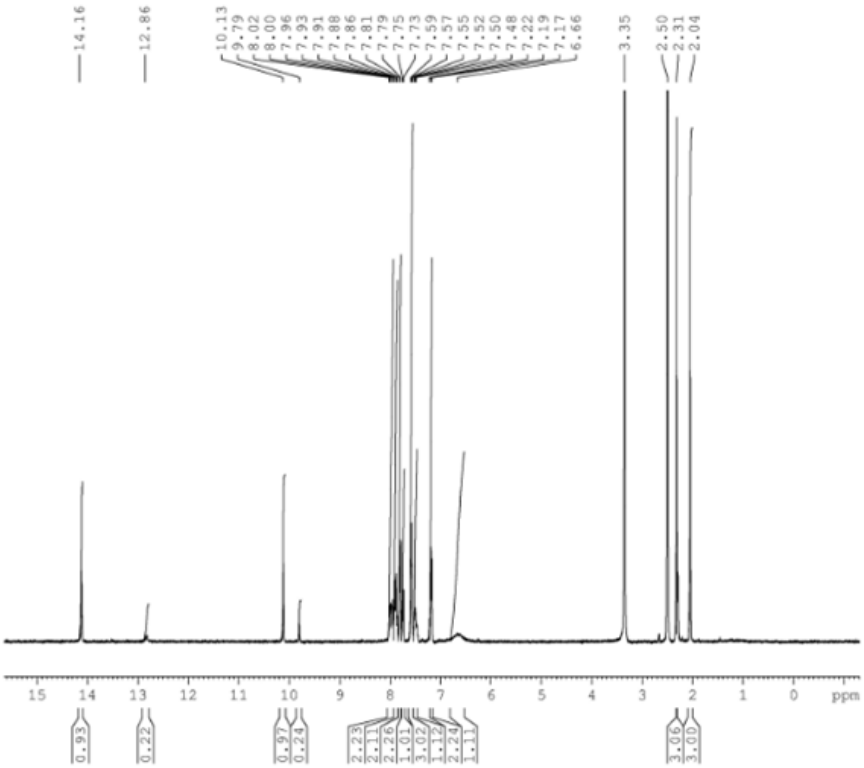
Aminoguanidinler oldukça kuvvetli nükleofiller olup izotiyosiyanatlarla reaksiyona girdiğinde katılma reaksiyonu vererek düz zincirli hydrazine-1-carboximidamide türevleri elde edilirler [11]. Aminoguanidinler 5-10 ml asetonitrilde ısıtılır daha sonra üzerine eşdeğer miktarda tiyoizosiyanat ilave edilerek 1 saat geri soğutucuda kaynatılır.1 gün oda şartlarında bekletilerek çöken madde süzülür, sıcak etanolde yıkanır.

Bu bileşikleri yapmaktaki amaç bunların DMAD ile reaksiyonları yapılarak yeni bileşikler sentez edilmesi amaçlanmıştır. Bu bileşiklerin bazıları literatürde olmadığı için ve sentezi farklı olduğu için yapılışları aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

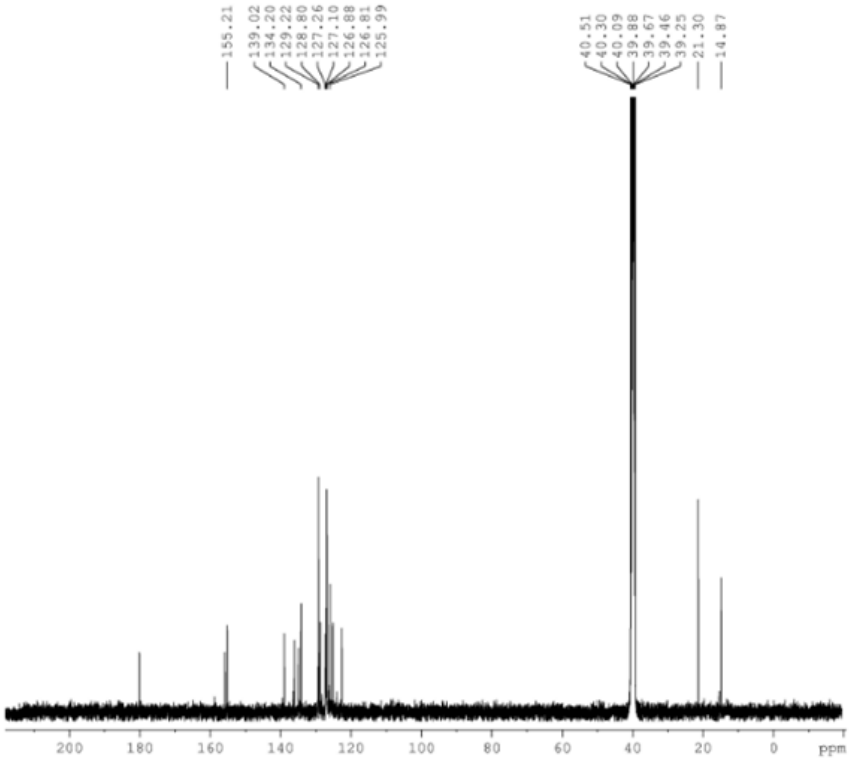
2.5.1. (2Z)-2-[1-(3-methylphenyl)ethylidene]-N'-(naphthalen-1-ylcarbamothioyl) hydrazinecarboximidamide: (B1)

1 g A1 maddesi üzerine 10 ml asetonitril ilave edilerek geri soğutucu altında 5-10 dakika ısıtılır. Süspansiyon halindeki sıcak çözelti üzerine eşdeğer molde 1-naftil izotiyosiyanat eklenir ve geri soğutucu altında 1 saat kaynatılır. TLC ile reaksiyon takip edilir. Bir gece soğumaya bırakılır. Çöken sarı renkli madde süzülerek sıcak etanolde yıkanır. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile saflığı kontrol edilir. Vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur (verim %73 , E.N. : 225-227°C).

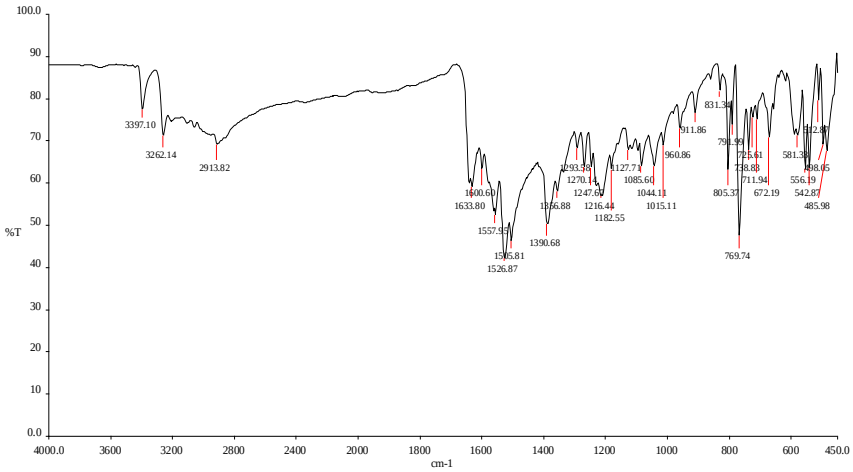




B1 bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



B1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu

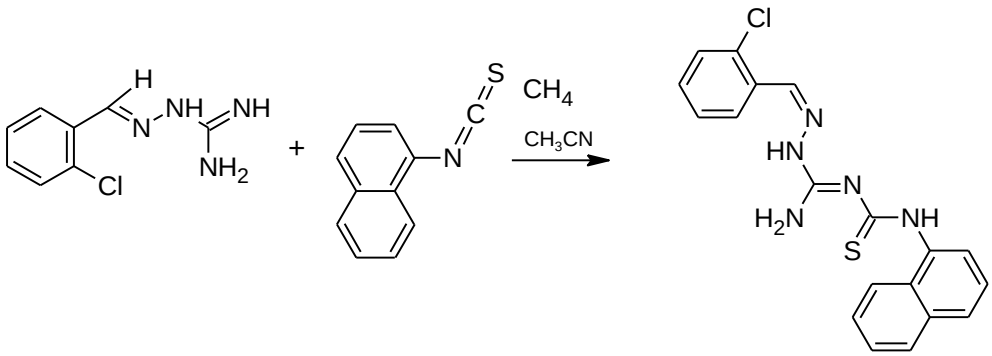


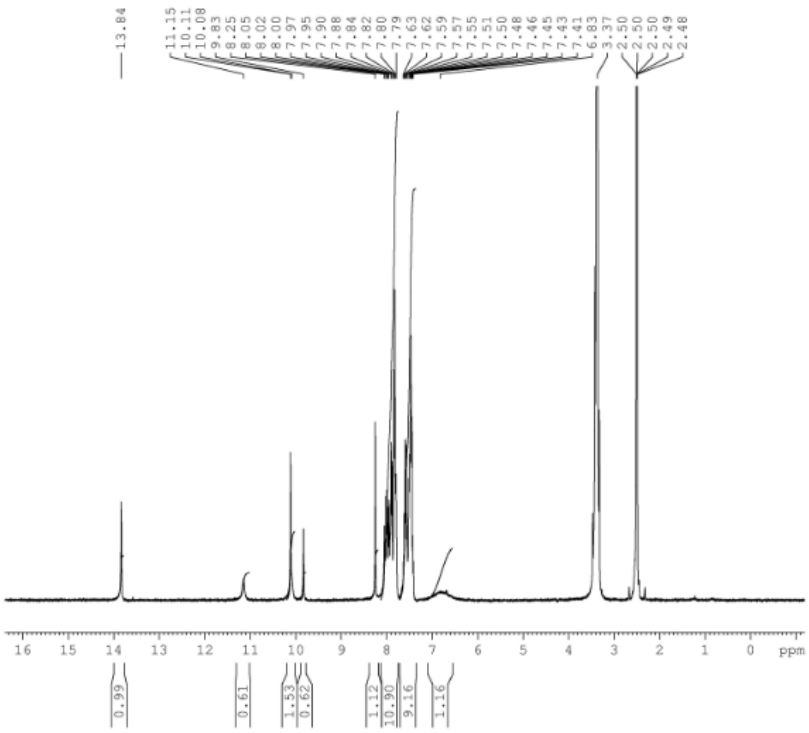
B1 Bileşiğinin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO- δ_6) 14.12 (s, 1H), 12.83 (s, 0H), 10.12 (s, 1H), 9.80 (s, 0H), 8.04 – 7.92 (m, 2H), 7.88 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 22.4, 7.5 Hz, 3H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 6.65 (s, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 4H), 2.05 (s, 3H). ^{13}C- NMR (100 MHz, DMSO- δ_6) 180.18, 155.85, 155.23, 139.02, 136.42, 136.07, 134.97, 134.21, 129.35, 129.23, 129.19, 128.81, 127.26, 127.11, 127.04, 126.88, 126.81, 126.20, 126.00, 125.15, 122.70, 21.31, 14.87. IR(cm^{-1}) 3262, 2913,1557, 1247, 1526

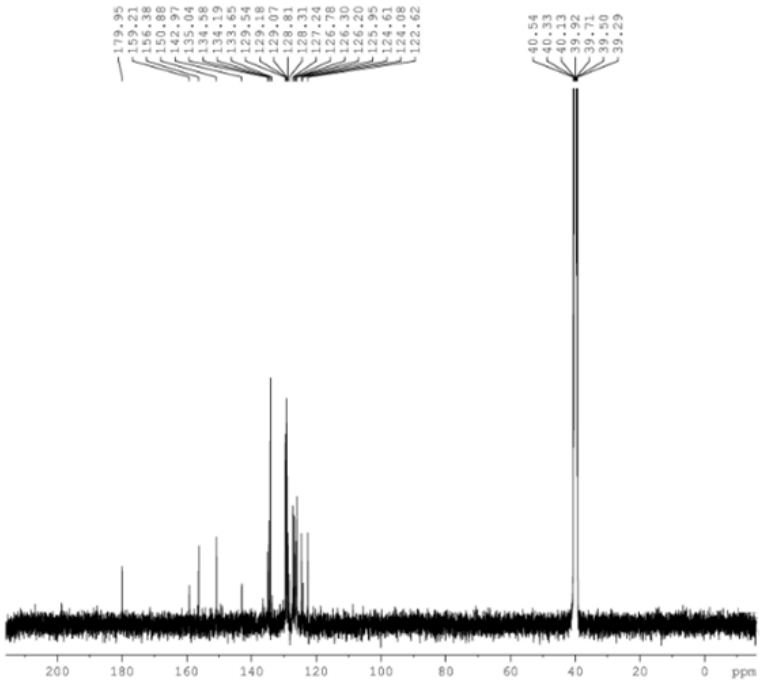
2.5.2. (2Z)-2-[1-(2-chlorophenyl)ethylidene]-N'-(naphthalen-1-ylcarbamothioyl) hydrazinecarboximidamide: (B2)

1 g A2 maddesi üzerine 10 ml asetonitril ilave edilerek geri soğutucu altında 5-10 dakika ısıtılır. Süspansiyon halindeki sıcak çözelti üzerine eşdeğer molde 1-naftil izotiyosiyanat eklenir ve geri soğutucu altında 1 saat kaynatılır. TLC ile reaksiyon takip edilir. Bir gece soğumaya bırakılır. Çöken sarı renkli madde süzülerek sıcak etanolde yıkanır. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile saflığı kontrol edilir. Vakum desikatöründe P2O5 üzerinde kurutulur (verim %65 , E.N. : 201-204°C).

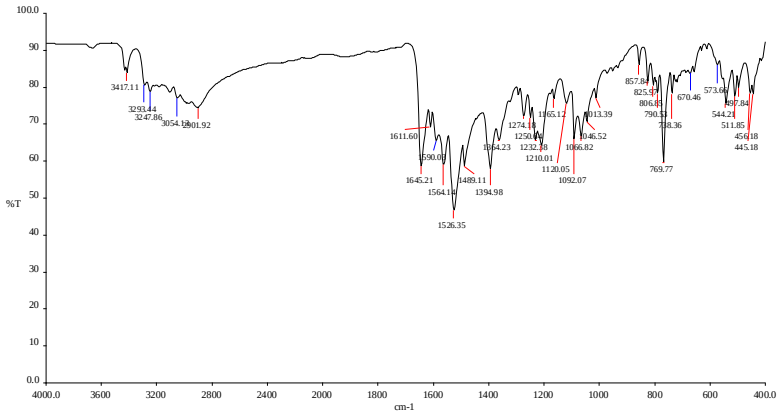




B2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



B2 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu



B2 Bileşiğinin IR Spektrumu

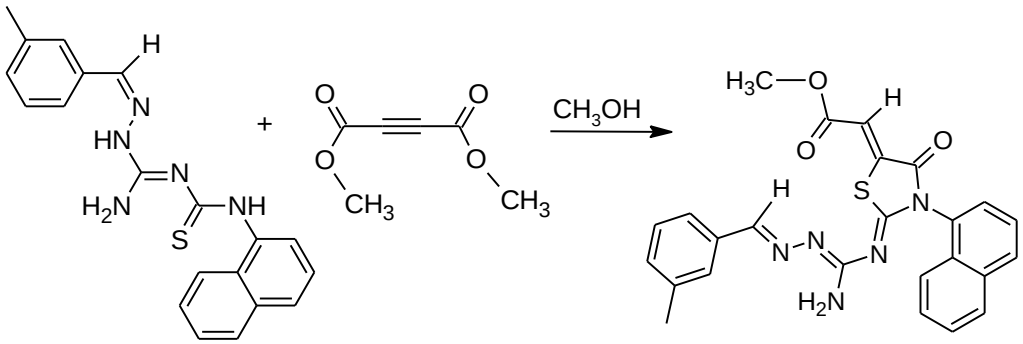
^{1}H- NMR (400 MHz, DMSO- δ_6) 13.84 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 – 7.77 (m, 10H), 7.59 (p, J = 8.0, 7.4 Hz, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 6H), 6.71 (s, 2H), 3.41 (s, 6H).^{13}C- NMR (100 MHz, DMSO- δ_6) 179.95, 159.21, 156.38, 150.88, 142.98, 135.04, 134.58, 134.19, 129.55, 129.19, 129.08, 128.82, 128.31, 127.24, 126.79, 126.31, 126.20, 125.98, 124.61, 124.08, 122.62. 3250-3417 IR (cm^{-1}): 3032, 1611, 1274, 1526.

2.6. *N*-(aminoamidino)tiyoürelerle DMAD'nın Reaksiyonları: 4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene acetate Türevlerinin Sentezi

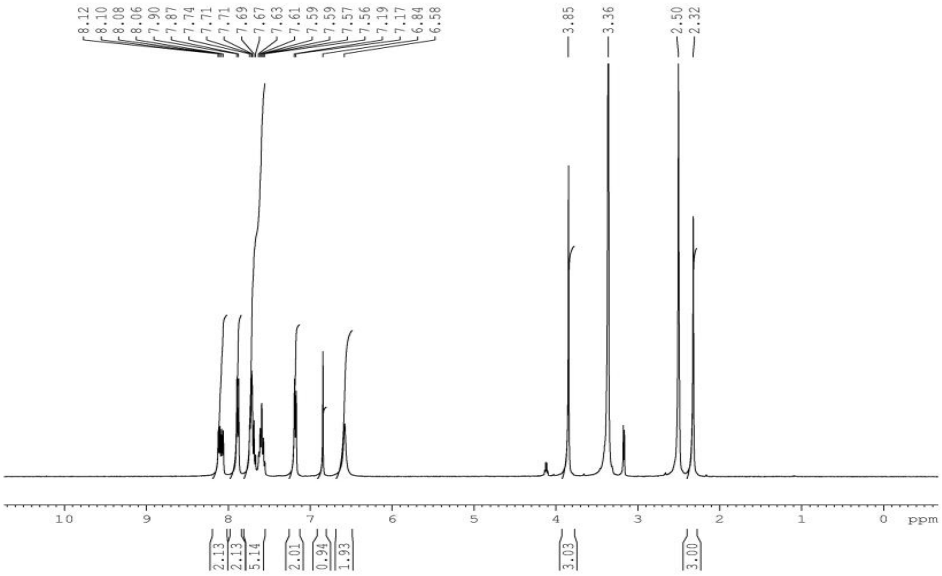
Dimetilasetilendikarboksilat, elektronca fakir bir bileşiktir. Sentezlediğimiz bileşikler için çeşitli optimum şartlar denendi. Benzen, etanol, metanolde denemeler yapıldı. En uygun optimum şart metanolde sağlandı. Sıcaklık taramaları yapıldı. Farklı denemeler sonucunda en uygun optimum şartlar yakalandı ve reaksiyonlar bu koşullara göre gerçekleştirildi.

2.6.1. Methyl(2Z)-[(2Z)-2-{[(E)-amino{(2E)-[(3-methylphenyl)methylidene] hydrazinylidene}methyl]imino} -3-(naphthalen-1-yl)-4-oxo 1,3-thiazolidin-5-ylidene]acetate: (C1)

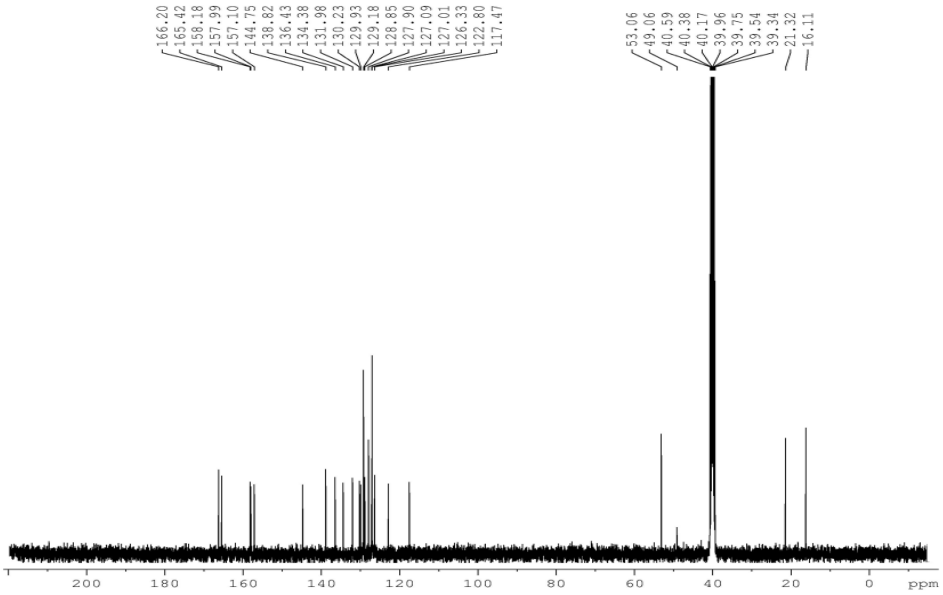
0,2 g B1 maddesi üzerine 10 ml metanol ilave edilerek geri soğutucu altında 5-10 dakika ısıtılır. Süspansiyon halindeki sıcak çözelti üzerine eşdeğer molde dimetilasetilendikarboksilat (DMAD) ilave edildiğinde çözelti ortamında turuncu renkli pamuksu yapıda çökelek oluşur. TLC ile reaksiyon takip edilir. Çöken madde süzülerek sıcak metanolde yıkama yapılır. 60 ℃ ye ayarlanmış vakum etüvünde veya vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. (Verim %59) E.N. : 210-211 °C



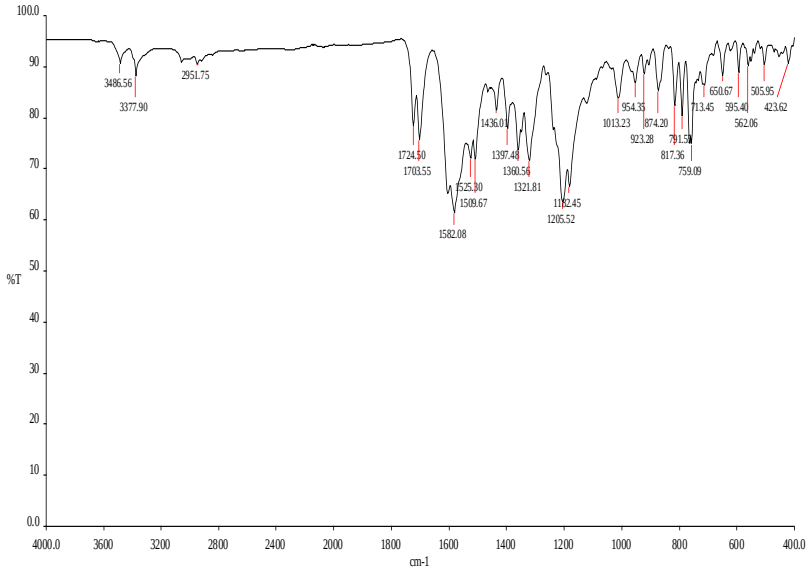
B1 C1



C1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



C1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu

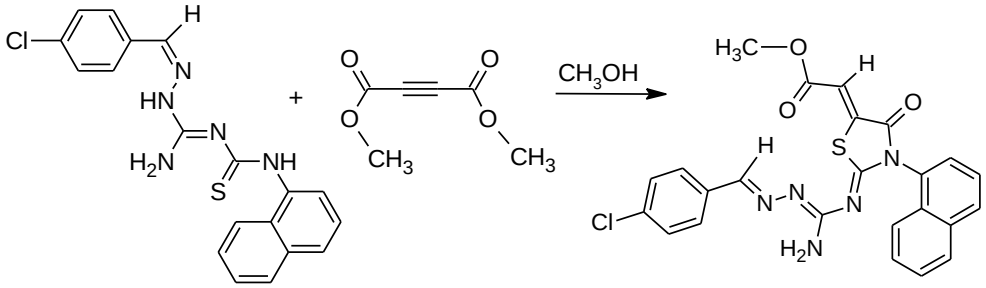


C1 Bileşiğinin IR Spektrumu

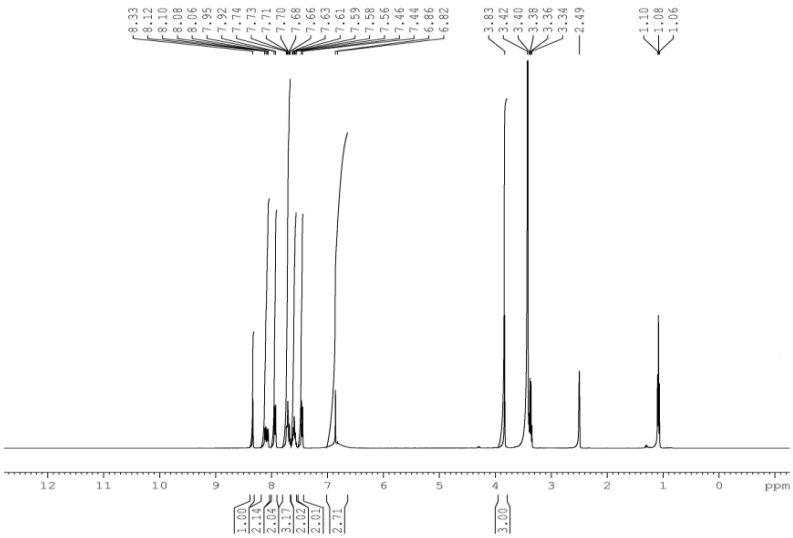
^{1}H- NMR (400 MHz, DMSO- δ_6) 8.15 – 8.04 (m, 1H), 7.97 (s, 0H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.69 – 7.53 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 0H), 6.58 (s, 1H), 4.12 (q, J = 5.3 Hz, 0H), 3.85 (s, 1H), 3.39 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 0H), 2.50 (s, 2H), 2.32 (s, 1H). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- δ_6) 166.21, 165.43, 158.19, 157.99, 157.10, 144.76, 138.82, 136.44, 134.38, 131.99, 130.23, 129.93, 129.18, 128.85, 127.90, 127.10, 127.01, 126.34, 122.80, 117.47, 53.06, 49.07, 21.32, 16.12. IR(cm^{-1}) 3486, 2951, 1703, 1509, 1582

2.6.2. Methyl(2*Z*)-[(2*Z*)-2-{[(*E*)-amino{(2*E*)-[(2-chlorophenyl)methylidene] hydrazinylidene}methyl]imino}-3-(naphthalen-1-yl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene]acetate: (C2)

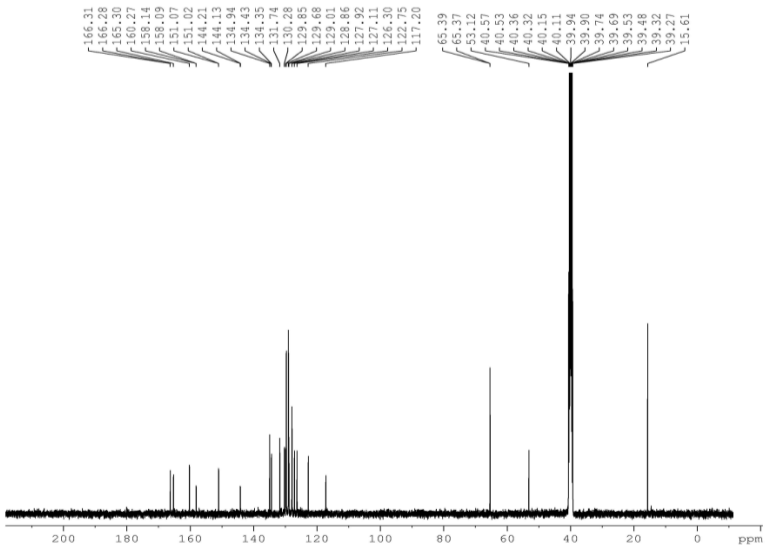
0,2 g B2 maddesi üzerine 10 ml metanol ilave edilerek geri soğutucu altında 5-10 dakika ısıtılır. Süspansiyon halindeki sıcak çözelti üzerine eşdeğer molde dimetilasetilendikarboksilat (DMAD) ilave edildiğinde çözelti ortamında turuncu renkli pamuksu yapıda çökelek oluşur. TLC ile reaksiyon takip edilir. Çöken madde süzülerek sıcak metanolde yıkama yapılır. 60 ℃ ye ayarlanmış vakum etüvünde veya vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. (Verim %65) E.N. : 192-193 °C



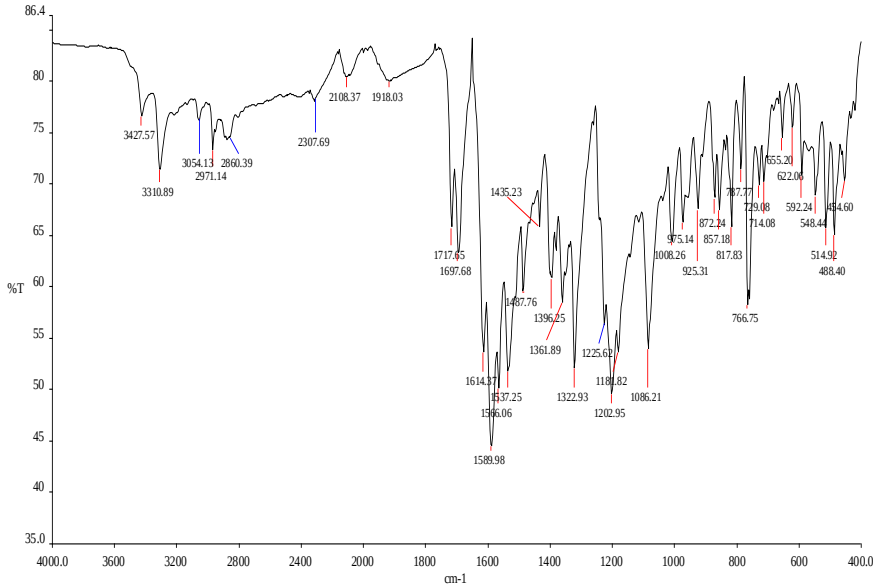
B2 C2



C2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR Spektrumu



C2 Bileşiğinin^{13}C-NMR Spektrumu



C2 Bileşiğinin IR Spektrumu

^{1}H- NMR (400 MHz, DMSO- δ_6) 8.33 (s, 0H), 8.17 – 8.03 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 0H), 6.86 (s, 0H), 3.83 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H). ^{13}C- NMR (100 MHz, DMSO- δ_6) 165.30, 160.27, 130.28, 129.69, 129.01, 128.86, 127.92, 127.11, 126.31, 122.75, 65.39, 53.11, 40.53, 40.32, 40.12, 39.90, 39.69, 39.48, 39.28, 15.62. IR(cm^{-1}) 3310, 3054, 1697, 1614 1589

III. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Guanidin, aminoguanidin ve türevleri; antibakteriyel, antidiyaretik, antiviral, antilösemik, antikanserojenik, antifungal, antiprotozoal, gibi pek çok yararlı farmakolojik aktivite göstermektedirler. Tiazolidinler ise benzer şekilde aktiviteler göstermekte olup tıpta yaygın olarak kullanılmakta, özellikle anti-tümör aktivitesi nedeni ile bazı tür kanser tedavisinde de kullanılabilen farmakolojik aktiviteye sahiptirler.

Çalışma kapsamında hedeflenen aminoguanidin-tiazolidin türevlerinin; farmakolojik özellikleri bakımından çok önemli bir grup olan aminoguanidin grubu içermesi, tıpta anti-tümör aktiviteleri nedeniyle kullanılıyor olmaları, potansiyel farmakolojik aktivite sahibi olmaları, literatüre önemli katkı sağlayacağı ve yeni bileşikler kazandıracağı düşünülmektedir.

Bu proje kapsamında hedeflenen aminoguanidin-tiazolidin türevleri elde edilmiştir. Biyolojik öneme sahip olmaları sebebiyle aktivite çalışmalarının yapılması düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Parlakpınar, H., Örüm, M., Acet, A., (2012). Aminoguanidin ve Kardiyovasküler Sistem, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2:9-14.

2. Özgü neş, H.,Atasayar, S., (2009). Aminoguanidin ve Hastalıklardaki Önemi, Türkiye Klinikleri J Med Sci, 29(4), 976-986.

3. Hauner, H., (2002). The mode of action of thiazolidinediones, Dıabetes/Metabolism Research and Reviews ,18, 10-15.

4. Singla, R., Gautam, D.,Gautam, P., (2016). Chaudhary,R.,Efficient “on water” green route heterocyclization of thiosemicarbazones with DMAD, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 191(5), 740-745.

5. Neochoritis, C.G., (2014). Zarganes-Tzitzikas, T., Stephanidou-Stephanatou, J., Dimethyl Acetylenedicarboxylate: A Versatile Tool in Organic Synthesis, Synthesis, 46: 537-585.

6. Vaillancourt, V.A.,Larsen, S.D.,Tanis, S.P., Burr, J.E., Connell, M.A.,Cudahy, M.M.,Evans, B.R., Fisher, P.V., May, P.D.,Meglasson, M.D., Robinson, D.D., Stevens, F.C.,Tucker, J.A.,Vidmar, T.J.,andYu, J.H., (2001). Synthesis and Biological Activity of Aminoguanidine and Diaminoguanidine Analogues of the Antidiabetic/Antiobesity Agent 3-Guanidinopropionic Acid, Journal of Medicinal Chemistry, 44:1231-1248.

7. 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, 81:7574-7583

8. Wagh, Y.,Kuwar, A., Patil, D., Tayade, Y., Jangale,A., Terdale, S., Trivedi, D., Gallucci, J., Dalal, D., (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, 9675-9682.

9. Benmohammed, A., Khoumeri, O., Djafri, A., Terme, T., Vanelle, P.,(2014). Synthesis ofNovel Highly Functionalized 4-Thiazolidinone Derivatives from 4-Phenyl-3-thiosemicarbazones, Molecules, 19:3068-3083.

10. Hassan, A.A., Mohamed, N.K., El-Shaieb, K., Tawfeek, H.N., Brase, S., Nieger, M., (2016). The Reactivity of Dimethyl Acetylenedicarboxylate and Heterocyclization of Hydrazinecarbothioamides to 1,3-Thiazolidin-4-ones, Journal of Heterocyclic Chemistry, 53:46-50.

11. Sreejalekshmi, K., (2010). A Facile, Sequential Multicomponent Approach to N-Aminoamidinothioureas-Versatile Synthons to Bioactive Heterocycles, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 185(9), 1830-1837.