

**POTANSİYEL BİYOAKTİF MOLEKÜLLER OLAN 1-ARİL-3-
BENZİLAMİNO-1-PROPANON HİDROKLORÜRLERİN
SENTEZLENMESİ**

Ecz. Ekrem KARABİBER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
Prof. Dr. H. İnci GÜL**

**2011
Her Hakkı Saklıdır.**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİM DALI

POTANSİYEL BİYOAKTİF MOLEKÜLLER OLAN 1-ARİL-3-BENZİLAMİNO-1-
PROPANON HİDROKLORÜRLERİN SENTEZLENMESİ

Ecz. Ekrem KARABİBER

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. H. İnci GÜL

Yüksek Lisans Tezi

ERZURUM 2011

T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ECZACILIK FAKÜLTESİ FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI

POTANSİYEL BİYOAKTİF MOLEKÜLLER OLAN 1-ARİL-3-BENZİLAMİNO-1-PROPANON
HİDROKLORÜRLERİN SENTEZLENMESİ

Ecz. Ekrem KARABİBER

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 11.02.2011

Tezin Sözlü Savunma Tarihi: 25.02.2011

Tezin Danışmanı : Prof. Dr. H. İnci GÜL

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Kadir Özden YERDELEN

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Kaan KÜÇÜKOĞLU

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Mine GÜLABOĞLU

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Meltem ÇETİN

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. İsmail CEYLAN

İnci
Kadir Özden
K. Küçüköğlü
M. Gülaboğlu
Meltem Çetin
İsmail Ceylan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
SPEKTRUMLAR DİZİNİ.....	IX
ÖZGEÇMİŞ.....	X
ÖZET.....	XI
ABSTRACT.....	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. Mannich Bazları.....	1
1.2. α,β -Doymamış Ketonlar.....	5
1.3. İlaç Tasarımında Moleküllerin Fizikokimyasal Özelliklerinin Önemi	
Kantitatif Yapı Etki İlişkisi (QSAR) Yaklaşımı	6
1.3.1. Hammett Korelasyonu.....	6
1.3.2. Hansch Analizi.....	8
1.3.3. Hidrofobisite (Hidrofobiklik).....	8
1.3.4. Partisyon Katsayısı (P).....	8
1.3.5. Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti.....	9
1.3.6. İyonlaşma Değişmezi (K_a).....	10
1.3.7. Topliss Yaklaşımı.....	12
1.4. Mikrodalga Yöntemi ve Kimyasal Sentezlerde Kullanımı.....	15

1.4.1. Elektromanyetik Işın veya Elektromanyetik Radyasyon.....	15
1.4.2. Mikrodalgaların Özellikleri.....	17
1.4.3. Mikrodalga Sentez Yöntemi.....	18
1.4.3.1. Mikrodalga Sentez ve İlaç Kimyası.....	18
1.4.4. Mikrodalga Yardımlı Organik Sentez'in Tarihçesi.....	18
1.4.5. Mikrodalga Teorisi.....	19
1.4.6. Mikrodalga Radyasyonun Termal Aktivasyonu.....	22
1.4.6.1. Hızlı Isıtma Etkisi.....	22
1.4.6.2. Kızgın Noktalar, Yüzey Etkileri.....	22
1.4.6.3. Basınç Etkisi.....	22
1.4.7. Mikrodalga Radyasyonun Termal Olmayan Etkileşimi.....	23
1.4.7.1. Kızgın Nokta-Bölgesel Isınma Etkisinden Kaynaklanan Reaksiyon Artış Oranı.....	23
1.4.7.2. Moleküler Bozulmadan Dolayı Reaksiyon Hızında Artış.....	24
1.4.7.3. Moleküllerin Geliştirilen Taşınım Özelliklerinden Dolayı Reaksiyon Hız Artışı.....	24
1.4.7.4. Diğer Sebeplerden Dolayı Reaksiyon Hız Artışı.....	24
1.4.8. Mikrodalga Işımadan Kaynaklanan Ürün Seçiciliği.....	25
1.4.9. Mikrodalga Işımaya Atfedilen Daha Üstün Mekanik Özellikler.....	25
1.4.10. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları.....	26
1.4.10.1. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları.....	26
1.4.10.2. Mikrodalga Sentez Yönteminin Dezavantajları.....	27

1.4.11. Mikrodalga Cihazları.....	27
1.4.12. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri.....	29
1.4.12.1. Çözücüsüz Reaksiyonlar.....	29
1.4.12.2. Faz-Transfer Katalizleri.....	30
1.4.12.3. Çözücülü Reaksiyonlar.....	30
1.4.12.3.1. Açık Kap-Kapalı Kap Şartları.....	30
1.4.12.3.2. Basınçlı Reaksiyon Kapları.....	31
1.4.13. Klasik Olmayan Çözücüler.....	31
1.4.14. Çözücü Olarak Su.....	31
1.4.15. İyonik Sıvılar.....	32
1.5. Konvansiyonel Yöntem.....	32
1.6. Hem Mikrodalga Hem de Klasik Isıtma Yöntemleri ile Yapılmış Sentez Reaksiyon Örnekleri.....	33
1.7. Mikrodalga Yöntemiyle Sentezlenen Mannich Bazları.....	34
2. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ	42
2.1. Çalışmanın Amacı.....	42
3. DENEYSEL BÖLÜM	43
3.1. Kimyasallar ve Yöntemler.....	43
3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar.....	43
3.1.2. Yöntemler.....	43
3.1.2.1. Kromatografik Analizler.....	43
3.1.2.2. Spektral Analizler.....	44

3.1.2.3. Erime Noktası Tayinleri.....	44
3.2.1. 1-Aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorürlerin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi.....	44
3.2.2. 1-Aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorürlerin Konvansiyonel Yöntem ile Sentezi	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	59
6. KAYNAKLAR.....	61

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı çok değerli bilgi ve tecrübeleri ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını ve sabrını esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. H. İnci GÜL'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmayı maddi olarak destekleyen Atatürk Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı'na (Proje No: 2009/317), tezimdeki NMR spektrumları için Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesine ve Dr. Ebru Mete'ye, tezimin genel bilgiler kısmını oluştururken araştırma projesi dersi tezlerinden yararlandığım Ecz. Tuba DAŞAR ve Ecz. Emre ATALAY'a ve çalışmalarım sırasında ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim aileme ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

$^1\text{H NMR}$	:	1H Nükleer Manyetik Rezonans
HCl	:	Hidroklorik asit
CH₃OH	:	Metanol
K_a	:	İyonlaşma Sabiti
<i>J</i>	:	Jiromanyetik Sabiti
σ	:	Hammett Değişmezi
π	:	Hansch Sübstitüent Değişmezi
QSAR	:	Kantitatif Yapı-Etki İlişkisi (Quantitative Structure Activity Relationship)
ml	:	Mililitre
İTK	:	İnce Tabaka Kromatografisi
Sa	:	Saat
CD₃OD	:	Dötörometanol
ppm	:	Milyonda Bir Kısım
dk	:	Dakika
MeOH/Et₂O	:	Metanol/Dietileter

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Örnek Bir Mannich Reaksiyonu	1
Şekil 2. Bir Mannich Bazının Oluşum Mekanizması	2
Şekil 3. Keton Bileşiği ve Mannich Bazı	3
Şekil 4. Doymamış Mannich Bazının Tiyollere Reaksiyonu	4
Şekil 5. α,β -Doymamış Keton	5
Şekil 6. Aromatik Halkada Sübstitüent Seçmek için Topliss Şeması	14
Şekil 7. Elektromanyetik Spektrum	15
Şekil 8. Bir Dalga Modeli	20
Şekil 9. (3'-(Aril/Heteroaril)-1-morfolinometil/piperidinometilspiro[3H-indol-3,2'tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion)'ların 3-İzatiniminler Aracılığı ile Çözücüsüz Ortamda Mikrodalga Yardımlı Sentezi	35
Şekil 10. 1-Arilmetil-2-naftoller'in Mannich Bazları Üzerinden Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi	36
Şekil 11. Rezorsin[4]- ve Rezorsin[6]arenler'in Basitleştirilmiş Gösterimi	37
Şekil 12. Pirazin Karboksamit Mannich Bazlarının Mikrodalga Yöntemi İle Sentezi	38
Şekil 13. Terminal Alkin, Sekonder Amin ve Formaldehitin Al_2O_3 İçindeki Reaksiyonu	38
Şekil 14. β -Naftol'ün Mannich Bazının Sentezi	39
Şekil 15. 1-Aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür (1-9)	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Terminal Alkinlerin Oda Koşullarında Alüminyum Üzerinde (A) ve Mikrodalga Yöntemi (B) ile Aminometilasyonu (Mannich Reaksiyonu)	39
Tablo 2. Asidik Alüminyum Üzerinde Fenol ve İndollerin Hızlandırılmış Sentezi İçin Kullanılan Aktif Hidrojen Bileşiğinin Cinsi, Aldehit ve Aminin Türü ile Reaksiyon Süre ve Verimlerinin Değişimi	40
Tablo 3. Bileşik 1-9'un Mikrodalga Yöntemiyle Elde Edilen Deneysel Verileri	56
Tablo 4. Bileşik 1-9'un Konvansiyonel Yöntemle Elde Edilen Deneysel Verileri	57
Tablo 5. Sentezlenen Bileşiklerin ^1H NMR Spektrumu Yorumu	58

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

Spektrum No 1. 1-Fenil-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu	47
Spektrum No 2. 1-(4-Metilfenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu	48
Spektrum No 3. 1-(4-Metoksifenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu	49
Spektrum No 4. 1-(4-Klorofenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu	50
Spektrum No 5. 1-(4-Florofenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu	51
Spektrum No 6. 1-(4-Bromofenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu	52
Spektrum No 7. 1-(2,4-Diklorofenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu	53
Spektrum No 8. 1-(4-Nitrofenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu	54
Spektrum No 9. 1-(Tiyofen-2-il)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu	55

ÖZGEÇMİŞ

14 Ekim 1980 yılında Erzurum’da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi, Erzurum’da tamamladım. 2000 yılında girdiğim Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nden 2004 yılında mezun oldum. 2007 Yılında Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım. Evliyim.

ÖZET

Potansiyel biyoaktif moleküller olan 1-aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorürlerin sentezlenmesi

Bu tez kapsamında 1-aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür genel yapısına sahip 9 adet bileşiğin sentezi; hem mikrodalga yöntemi ile (keton, paraformaldehit ve benzilaminhidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak, asetik asitte, 80 Watt'ta, 120°C'de, değişik sürelerde ısıtılarak) hem de konvansiyonel yöntemle (keton, paraformaldehit ve benzilaminhidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak, asetik asitte 120°C'de, değişik sürelerde ısıtılarak) gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi ile izlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H NMR spektrumu alınarak doğrulanmıştır.

Mannich bazları sitotoksik ve antikanser etkiler başta olmak üzere geniş bir biyoaktivite spektrumuna sahiptir. Bu çalışmanın amacı söz konusu Mannich bazlarının sentezinde konvansiyonel yöntem ile mikrodalga yönteminden hangisinin reaksiyonların verimi ve süresi açısından avantajlı olduğunu karşılaştırarak belirlemek, literatürdeki sınırlı sayıdaki mikrodalga yöntemi ile sentezlenen Mannich bazlarına katkı sağlamak ve ileriki sentez çalışmalarında izlenebilecek en uygun sentetik yöntemi belirlemektir.

Bileşiklerin sentezinde kullanılan iki yöntem olan mikrodalga yöntemi ve konvansiyonel yöntem, sentez yöntemlerinin söz konusu bileşiklerin eldesinde reaksiyon süre ve verimine etkisi açısından karşılaştırıldığında, mikrodalga yönteminde reaksiyon süreleri konvansiyonel yöntemle kıyasla belirgin bir şekilde azalırken (1.7-

66.9 kez), konvansiyonel yöntemde reaksiyon verimleri bileşik 4 hariç belirgin bir şekilde (1.1-3.3 kat) artmıştır.

İleriki çalışmalar için, Mannich bazlarının sentezinde en uygun yöntemin hangisi olduğu bu veriler ışığında söylenemez. Bunun için daha çok sayıda ve farklı kimyasal yapılardaki Mannich bazlarının sentezinde her iki yöntem beraberce denenmeli ve sonuçlar değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mannich Bazları, Mikrodalga Yöntemi, Konvansiyonel Yöntem, Benzil Amin

ABSTRACT

Syntheses of of 1-aryl-3-benzylamino-1-propanone hydrochlorides, which are potentially bioactive compounds

In this thesis, syntheses of 9 compounds with a general chemical structure of 1-aryl-3-benzylamino-1-propanone hydrochloride were carried out both microwave and classical conventional methods. To synthesize those compounds with microwave method, ketone, paraformaldehyde and benzylamine hydrochloride were taken with 1:1.2:1 mol ratio, respectively, and then heated for varying time periods in acetic acid at 120°C at 80 Watt. To synthesize those compounds with classical conventional method, ketone, paraformaldehyde and benzylamine hydrochloride were taken with 1:1.2:1 mol ratio, respectively, and then heated for varying time periods in acetic acid at 120°C. Reactions were followed by thin layer chromatography. Chemical structures of the compounds were confirmed by ^1H NMR spectra.

Mannich bases have a wide range of biological activities including cytotoxic and anticancer effects. The aims of this study were to determine whether the conventional method or microwave method has more advantages by comparing the yields of the reactions and duration of the synthesis to synthesise the above mentioned Mannich bases, and also to make contribution to the limited number of Mannich bases synthesized using microwave method and finally to determine the most suitable synthetic method that can be used in further synthetic studies.

When conventional and microwave methods were compared in terms of the yields of the reactions and duration of the synthesis to synthesise the above mentioned Mannich bases, reaction periods were remarkably (1.7 to 66.9 fold) decreased by using

microwave method, however, except compound 4, the yields of the reactions were higher (1.1 to 3.3 fold) in conventional method.

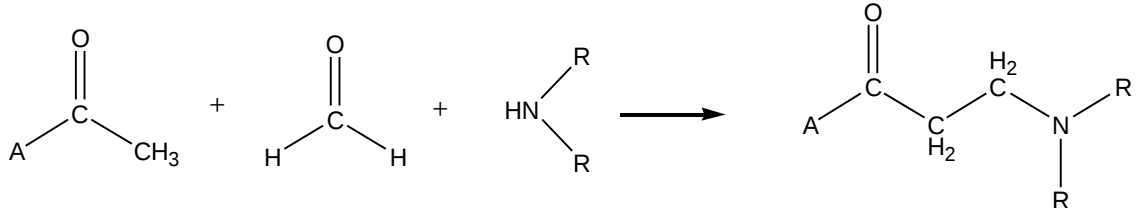
According to our results, it cannot be said that whether conventional or microwave method is the most suitable method to synthesize Mannich bases in future studies. Both conventional and microwave methods should be used to synthesize more Mannich bases with different chemical structures and the results should be evaluated again to find the most suitable method to synthesize Mannich bases.

Key Words: Mannich Bases, Microwave Method, Conventional Method, Benzyl Amine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

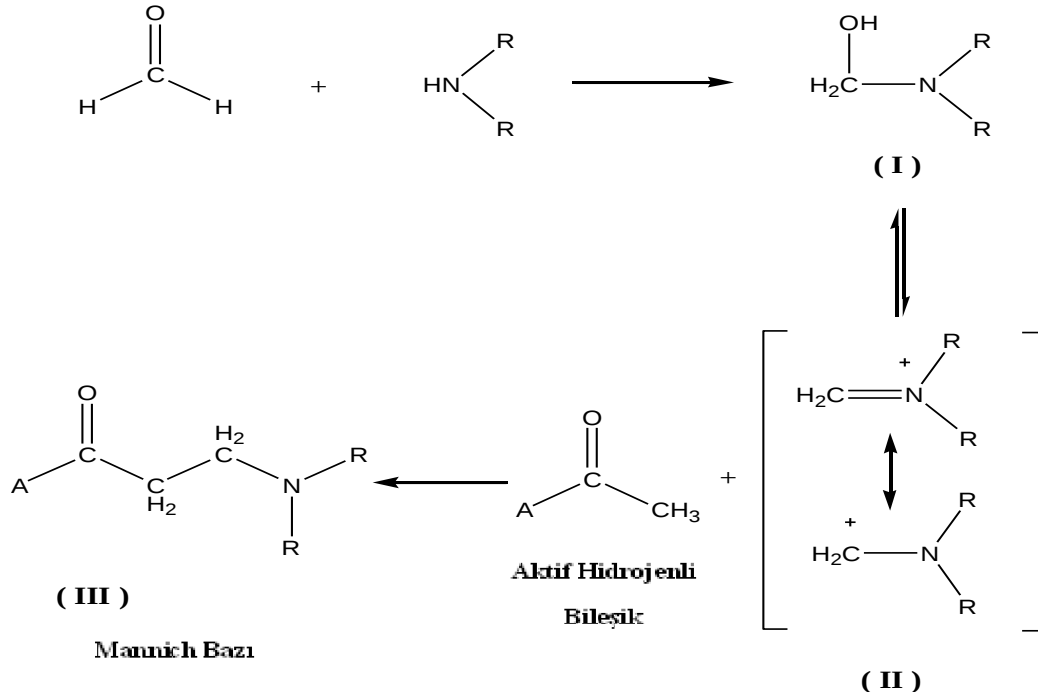
1.1. Mannich Bazları

Mannich reaksiyonu, aktif bir veya daha fazla hidrojen atomu içeren bir bileşikle, bir aldehit ve genellikle hidroklorür tuzu halinde amonyak, primer veya sekonder aminin kondensasyonu olarak tanımlanır¹. Reaksiyon sonucu oluşan β -aminokarbonil bileşiği Mannich bazı olarak adlandırılır. Örnek bir Mannich Reaksiyonu aşağıda Şekil 1’de gösterilmiştir. “Mannich Reaksiyonu” ismi kimyacı Carl Mannich’ten gelir (1912)². Organik kimyada en önemli C-C bağı oluşum reaksiyonlarından biridir.



Şekil 1. Örnek bir Mannich Reaksiyonu

Mannich bazlarının oluşum mekanizması Şekil 2’de verilmiştir. Mekanizmaya göre ilk basamak formaldehitin bir aminle kondensasyonu sonucu hidroksimetilamin oluşturmasıdır (I). Daha sonra bu hidroksimetilamin bileşiği dekompoze olarak yüksek reaktif özellikte metileniminium tuzuna (II), dönüşür ve bu yüksek reaktif bileşik aktif hidrojen bulunduran substrat bileşikle reaksiyona girerek Mannich bazını (III) oluşturur.

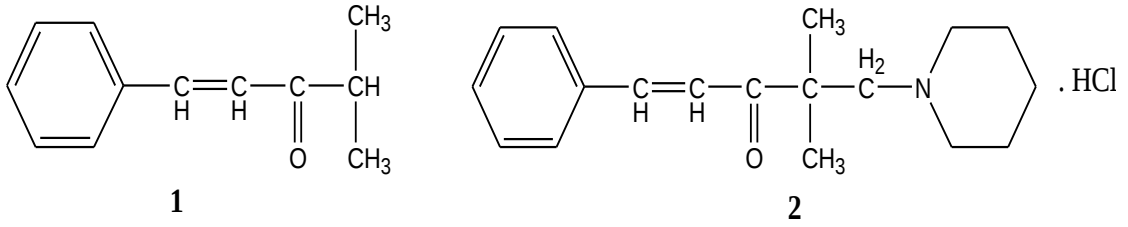


Şekil 2. Bir Mannich Bazın Oluşum Mekanizması

Mannich bazları Michael akseptörü olan α,β -doymamış ketonların prodrugları olarak dizayn edilirler³. Mannich bazlarının sitotoksik^{4, 5}, antikanser^{6, 7}, analjezik^{8, 9}, antienflamatuar^{10, 11}, diüretik^{12, 13}, antimikrobiyal^{14, 15} ve antikonvulza^{16, 17} gibi farklı biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir.

Stiril ketonların konjuge Mannich bazları antikanser ve sitotoksik ajan olarak hazırlanmıştır¹⁸. Mannich bazları nükleik asitlerde bulunan amin veya hidroksil gruplarıyla çok az veya hiç etkileşmeyen, tiyol gruplarını alkillenmekte çok başarılı bileşikler olarak bilinirler¹⁹. Bu yüzden birçok Mannich molekülü günümüzde kanser tedavisinde kullanılan birçok alkillayıcı ajanın sahip olduğu genotoksik özelliklerinden yoksundur diye düşünülür.

Bir çalışmada enonların Mannich bazları hazırlanmıştır. Bu çalışmada Mannich bazının P388 ve L1210 hücre hatlarına karşı prekürsör keton bileşiğinden (1) daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir²⁰ (Şekil 3).



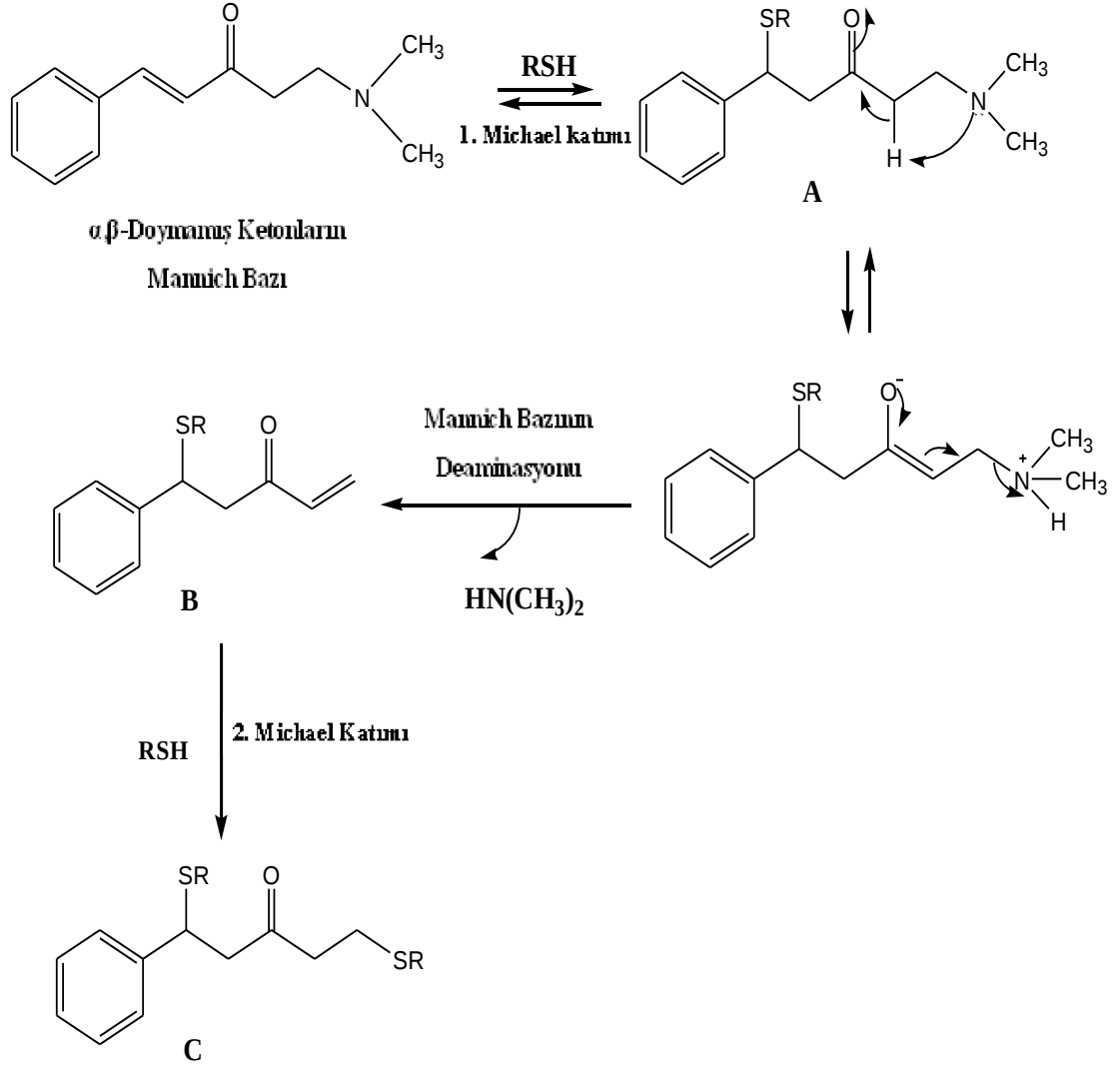
Şekil 3. Keton Bileşiği (1) ve Mannich Bazı (2)

Sitotoksik aktivite artışı Mannich bazlarının fizikokimyasal ve biyokimyasal özelliklerinden kaynaklanabilir. Bu özelliklerden bazıları;

- a) Sudaki çözünürlük arttırıldığından aktif bileşiklerin daha iyi taşınmasıyla bir veya birden fazla bölgede aktivite meydana gelebilir.
- b) Mannich bazlarının toksisitesi, mitokondrideki elektron taşıma zincirine ya kısmen ya da tamamen müdahale etmesiyle görülür.
- c) Farklı Mannich bazlarının bir tiyolle reaksiyonunun analog ketonların tiyolle reaksiyonundan daha hızlı olduğu bulunmuştur^{21, 22}.

Şekil 4’de bir stiril keton Mannich bazının tiyollerle olan reaksiyonu şematize edilmiştir. Görüldüğü gibi tiyol tarafından ilk atak olefinik bağa yapılmış, ardından mono tiyol gruplu ara ürün **A** deaminasyona uğrayarak ürün **B**’yi oluşturur. 2. Tiyolün deaminasyonla oluşan çifte bağa katılmasıyla ürün **C** oluşur. Bu kademeli olayların

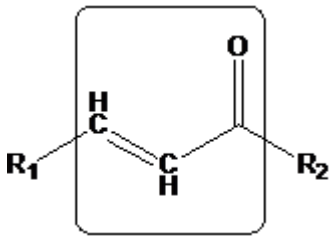
neoplastik hücrelere normal dokulardan daha fazla zarar verdiği ve oluşan sitotoksitenin sebebi olabileceği ifade edilmektedir²¹.



Şekil 4. Doymamış Mannich Bazının Tiyollere Reaksiyonu

1.2. α,β -Doymamış Ketonlar

α,β -Doymamış ketonların (Şekil 5), amin ve hidroksil gruplarına karşı ilgisi yok ya da yok denecek kadar az, tiyollere karşı ilgisi ise çok fazladır^{23, 24}. Bu özellik nükleik asitlerle etkileşmeyi engeller. Bundan dolayı bu bileşiklerde alkilleyici bileşiklerin kullanımında gözlenen kanserojenik ve mutajenik yan etkiler gözlenmez²⁵. Tiyollere karşı α,β -doymamış ketonların tercihli afinitesi daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Hücre bölünmesinden hemen önce artmış glutatyon seviyeleri daha önce rapor edilmiştir²⁶. Bu yüzden normal dokulardan ziyade tümörlü dokulara karşı başarılı bir seçici sitotoksosite α,β -doymamış ketonlarla mümkün olabilir. Ayrıca bazı seçici tiyolalkilleyicilerin tümörlü dokulara normal dokulardan daha fazla etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu tespit, genellikle kanserli dokulardan daha çok normal dokulardaki makro moleküllere bağlanmayı tercih eden geleneksel alkilleyici ajanlara ve antimetabolitlere karşın, tercihen tümörlü dokulardaki DNA, RNA ve proteinlerin farklı prekürsörlerine bağlanan seçici tiyolalkilleyicilerin yeteneğine atfedilir¹.



Şekil 5. α,β -Doymamış Keton

1.3. İlaç Tasarımında Moleküllerin Fizikokimyasal Özelliklerinin Önemi Kantitatif Yapı Etki İlişkisi (QSAR) Yaklaşımı

İlacın fizikokimyasal özelliklerini inceleme ve aydınlatmaya ve de bu özelliklerin ilacın biyolojik aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını anlamamıza imkân verir. QSAR için ilk yaklaşım kimyasal yapı ve biyoaktivite arasındaki ilişkileri kantitatif olarak ifade etmek olmuştur. Bununla birlikte kantitatif metotların ilk kez modern medisinal kimyaya Corwin Hansch tarafından tanıtıldığı Hamon ve arkadaşlarının bir çalışmalarında belirtilmiştir²⁷.

QSAR yaklaşımı ile birçok fiziksel, yapısal ve kimyasal özellikler çalışılmıştır. Birçok araştırmacı QSAR çalışmalarını hidrofobik, elektronik ve sterik parametreler üzerinde yoğunlaştırmıştır.

İlaç tasarlamada QSAR kapsamında muhtelif korelasyon ve yaklaşımlardan yararlanılır. Bunlar:

1. Hammett Korelasyonu
2. Hansch Analizi
3. Topliss Yaklaşımıdır.

1.3.1. Hammett Korelasyonu

Bu korelasyon homolog bir seride aromatik halka üzerindeki bir sübstitüentin elektronik yapısı (elektron verme ya da çekme özellikleri) ile kimyasal tepkinliği arasındaki kantitatif ilişkiyi açıklar^{28, 29}.

Hammett değişmezi (σ) bir aromatik halkanın meta ve para konumlarındaki süstituentlerinin indüktif ve rezonans etkilerinin toplamı olan elektronik etkisinin kantitatif ifadesidir. Sigma elektron veren gruplar için -, elektron çeken gruplar için + işareti alır. Pek çok süstitüentin Hammett değişmezleri çeşitli çalışmalarla deneysel olarak belirlenmiştir²⁸.

Yeterli sentez yapıldıktan sonra bulunan değerlerin standart sapmaları ve hata oranları saptanır. Böylece istenildiği zaman artık başka sentez yapmadan belirli molekül etkisini yönlendirecek ya da nicel olarak değiştirecek gruplar için bilgi edinilmiş olur²⁸.

Bu tür incelemelerde fizikokimyasal parametreler kullanılır. Aşağıdaki formülde görülen genel yapıda Y yan zincirinin etkinliği ile X süstitüentinin özelliği ve yeri arasında bir ilişki vardır²⁸.

Bu ilişki aşağıdaki denklemle verilir:

$$P \sigma = \frac{K^X}{K^H}$$

Bu denklemde K^H nonsüstitüe bileşiğin reaksiyonları için denge değişmezidir.

K^X süstitüe olmuş bileşiğin reaksiyonları için denge değişmezidir. σ , yalnız X süstitüentinin özelliğine ve yerine bağlı bir değişmezdir. P reaksiyon koşullarına ve yan zincirin özelliklerine bağlı bir değişmezdir²⁸.

Eğer yukarıdaki denklem açılarak yeniden yazılırsa

$$\log K^X - \log K^H = P\sigma$$

$$\log K^x = P\sigma + \log K^H$$

eşitliği bulunur. Burada süstitüe olmuş bileşiğin etkinliği doğrusal olarak σ ile ilişkili olduğu sonucuna varılır. P ise süstitüentin etkisini simgeler²⁸.

1.3.2. Hansch Analizi

İlk kez 1964 yılında Hansch korelasyonu *in vivo* biyolojik sistemlere uygulandı. Hansch kavramına göre ilaç etkisi iki etkene bağlıdır³⁰.

1. Biyolojik bakımdan aktif bileşiklerin uygulandığı yerden etkili oldukları yere taşınımı bileşiğin dağılım (partisyon) katsayısı ile ilgilidir.
2. Etkili oldukları yöredeki ilaç ve reseptör etkileşmesi molekülde bulunan aktif işlevsel grupların tepkinliklerine bağlıdır.

Hansch modeline göre; bileşiklerin hidrofobik, elektronik ve sterik özellikleri kantitatif biyolojik yanıtını belirler³⁰.

1.3.3. Hidrofobisite (Hidrofobiklik)

Bir ilacın lipofilik özelliği o ilacın canlı hücre membranlarından geçmesinde ve ilacın reseptörle etkileşmesinde çok önemli bir parametredir. Bir ilaç molekülünde farklı süstitüentlerin kullanımı o ilacın lipofilik özelliğini değiştireceği gibi ilacın biyoaktivitesini de değiştirecektir.

1.3.4. Partisyon Katsayısı (P)

Bir ilacın partisyon katsayısı, o ilacın organik çözücü / su karışımında çalkalandığında organik çözücü ile suya geçen niceliğinin orantısıdır. Hidrofilik

moleküller bu iki sistemden su tabakasında, hidrofobik moleküller ise organik çözücünde çözünecektir. Partisyon katsayısı molekülün bu iki sistem arasındaki dağılımını gösteren bir parametredir³⁰.

$$P = \frac{[\text{Oktanol'de çözünen ilaç konsantrasyonu}]}{[\text{Suda çözünen ilaç konsantrasyonu}]}$$

Hidrofobik bileşikler yüksek P değerine, hidrofilik bileşikler düşük P değerine sahiptirler. P değerinin logaritması log P olarak ifade edilir³⁰.

1.3.5. SübstitüentHidrofobiklik Sabiti

Bir molekülde farklı sübstitüentlerin varlığı, molekülün hidrofobisitesini etkiler. Herhangi bir sübstitüentin bir molekülün çözünürlüğü üzerine olan etkisini araştırmak için:

$$\Pi_x = \log P_x - \log P_H = \frac{\log P_x - \log P_H}{\log P_H}$$

eşitliğinden yararlanılır. Bu eşitlikte P_H nonsübstitüe bileşiğin, P_x sübstitüe bileşiğin partisyon katsayısını, π ise Hansch hidrofobik sübstitüent değişmezini gösterir³¹. Π değerinin pozitif bulunması incelenen X sübstitüentinin hidrojenenden daha hidrofobik olduğunu ifade eder bu da X sübstitüentinin molekülün yağdaki çözünürlüğünü artırdığını gösterir. Π değerinin negatif bulunması ise bunun aksini ifade eder. İdeal partisyon katsayısına sahip bir bileşik bu partisyon katsayısından daha yüksek veya daha küçük olan bileşiklerden daha yüksek konsantrasyonlarda etki yöresine ulaşır. Bileşiklerin hem π değeri, hem de log P değeri ile biyolojik aktivite arasında bir

korelasyon kurulabildiği için π değerinin literatürde bulunmadığı durumlarda log P değeri deneysel olarak saptanabilir.

Yapı-etki ilişkisi çalışmalarında sık kullanılan parametreler karşılaştırıldığında, regresyon analizi, biyoaktivite korelasyonunda log P değerinin çalışılan diğer parametrelerden daha önemli olduğunu göstermiştir³⁰.

1.3.6. İyonlaşma Değişmezi (K_a)

Her asit ya da baz sulu ortama alındığında, yapısına bağlı olarak değişik iyonizasyon oranlarında dissosiyeye olur. Asitlerin ya da bazların dissosiasyonunu etkileyen sebeplerden birisi de içinde bulundukları ortamın pH'sıdır. Eğer ortam asidik ise bazik ilaçlar katyonik durumda, eğer ortam bazik ise asidik ilaçlar anyonik durumda olmayı tercih ederler. Her iki durum da söz konusu bileşikler için iyonize durumdur³².

Zayıf asit veya zayıf baz niteliğinde olan ilaçların lipoit nitelikteki zarlardan geçişleri ne kadar iyonize olduklarına bağlıdır. Bu sebeple; bu tip ilaçların yüzde kaçının iyonize, yüzde kaçının non iyonize olduğunun hesaplanması gerekir. Noniyonize durumda olanlar, lipoit nitelikteki zarlardan kolay geçerler. Böylece oluşan konsantrasyonun biyolojik etki üzerindeki rolü büyüktür¹⁴. İlaçlar bilindiği gibi iyonize, non iyonize, kısmen iyonize, kısmen noniyonize olmak üzere üç şekilde bulunabilirler.

Belirli pH'da bir ilacın iyonize ya da noniyonize şekillerinin bağıl konsantrasyonu Henderson-Hasselbach denklemi ile hesaplanabilir.

Zayıf asitler için:

$$pH - pK_a = \log \frac{[\text{iyonize ilaç konsantrasyonu}]}{[\text{noniyonize ilaç konsantrasyonu}]}$$

Zayıf bazlar için:

$$\text{pH} - \text{pK}_a = \log \frac{[\text{noniyonize ilaç konsantrasyonu}]}{[\text{iyonize ilaç konsantrasyonu}]}$$

Bu denklemlerden çıkılarak her zaman bir ilacın iyonize ya da noniyonize kısımlarının konsantrasyonunu hesaplamak mümkündür.

$$\text{pH} = \log \frac{(\text{B})}{(\text{BH}^+)} + \text{pK}_a$$

Zayıf bir asit içeren çözeltinin pH'sı yükseldikçe, asidin iyonik şeklinin konsantrasyonu da yükselir. Zayıf bir baz içeren çözeltinin pH'sı yükseldikçe bazın moleküler şeklinin konsantrasyonu yükselir.

Henderson-Hasselbach denklemi ile zayıf asit molekülünün iyonizasyon yüzdesi ya da fraksiyonu hesaplanabilir. Yüzde iyonize şekil aşağıdaki denklem ile bulunur.

$$\% \text{ İyonize Şekil} = \frac{i \times 100}{i + N}$$

i, ilacın iyonik şeklinin konsantrasyonudur. N ise noniyonik (moleküler) şeklinin konsantrasyonudur.

Asitler düşük pH değerlerinde yani asit pH' da daha güçlü biyolojik etki gösterirler. pH arttıkça etki düşmeye başlar. Çünkü bu sahada iyonizasyon artmaktadır. Bunun tam tersi zayıf bazlar için doğrudur.

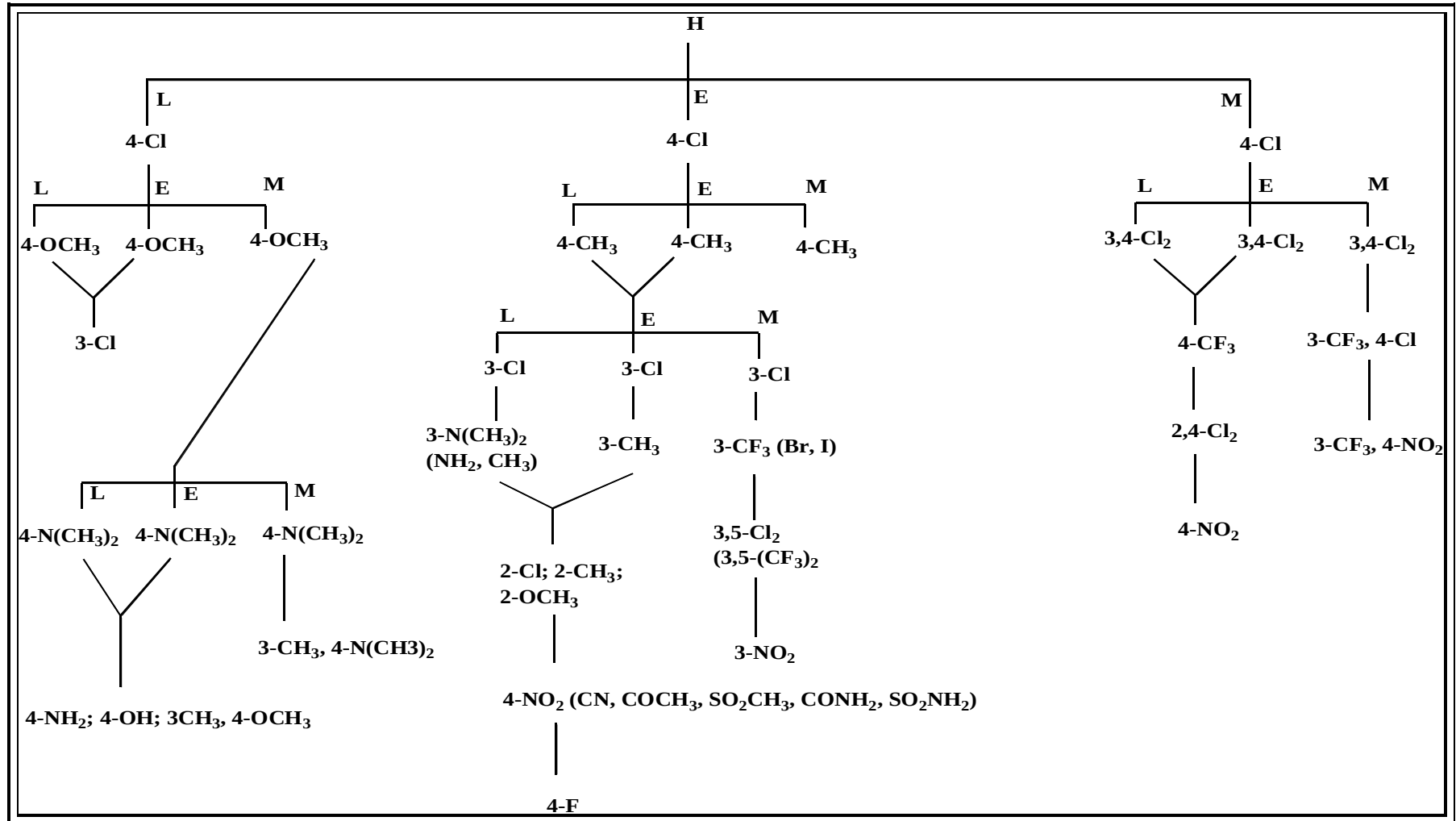
Zayıf asitler ve zayıf bazlar için söylenen bu özelliğin sebebi her iki tip bileşiğin değişik pH'lardaki davranışlarıdır. Moleküller genellikle hücre zarını parçalanmamış ve dissosiyasyon olmamış biçimde geçerler. Zayıf asitler, düşük pH'larda nondissosiyasyon durumunda bulunacakları için bu pH'larda hücre zarını kolay geçerler. Aynı bileşikler

yüksek pH değerlerinde iyonize olmaya başlarlar. Bu ise hücre zarlarını en zor geçebilecekleri durumdur. Bu sebeple daha düşük etki gösterirler.

Zayıf bazlar ise alçak pH değerinde çoğunlukla katyonik durumda bulunurlar (BH^+). Bu durumda non iyonize konsantrasyon daha azdır. Böylece hücre zarını kolay geçemezler. Sonuç olarak biyolojik aktiviteleri düşüktür. Bunun yanı sıra yüksek pH'larda bazın, dissosiyeye olmamış şeklinin konsantrasyonu daha fazladır. Bu durumda hücre zarlarını daha fazla sayıda ilaç aşar. Bu sebeple biyolojik aktivite daha yüksektir.

1.3.7. Topliss Yaklaşımı

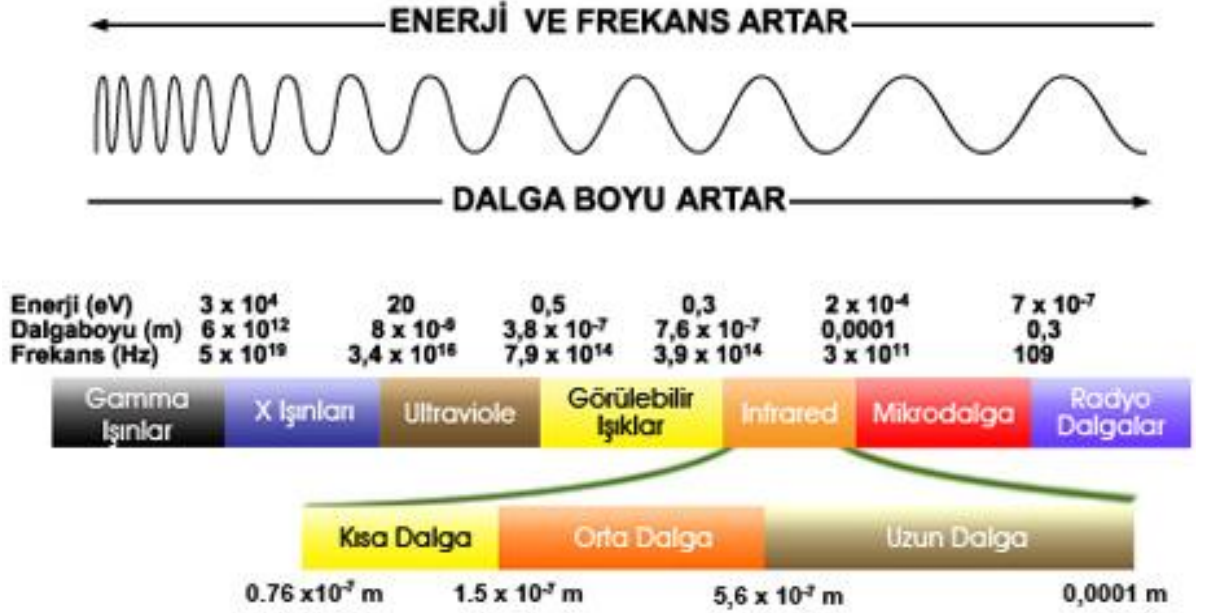
Topliss yöntemi Hansch analizine benzer bir yöntemdir. Hansch yönteminden farklı kompüterize olmamasıdır. Bu yaklaşım model bileşiğin aktivitesini optimize etmek için kullanılan nispeten basit ve matematiksel olmayan bir yoldur. Topliss'in Karar Ağacı yaklaşımı aromatik halkaları ve yan zincirleri modifiye etmek için kullanılır. Bu yöntem türev serilerin hazırlanmasını ve adım adım sentez edilmelerini içerir. Aril halkalı bileşiklerde önce 4-kloro analogu hazırlanır ve bunun biyolojik aktivitesi nonsüstitüe ana bileşik ile karşılaştırılır. Eğer 4-kloro türevi daha aktifse bir sonraki basamakta 3,4-dikloro türevi sentezlenir. Böylece hem Π , hem de σ değerleri önemli ölçüde artırılmış olur. Eğer 4-kloro türevi ana bileşikten daha az aktif ise π ve σ değerlerini ana bileşiğe göre daha düşürmek amacıyla 4-metoksi türevi hazırlanır. 4-Kloro türevi ana bileşik ile eşit aktiviteye sahipse 4-metil analogu hazırlanır. π ve σ değerleri göz önünde tutularak yapılan bu sistematik basamaklandırma işlemine optimum aktivite elde edilinceye kadar devam edilir. Aromatik optimum süstitüsyonda kullanılan Topliss'in Karar Ağacı aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Yan zincirinde metil grubu taşıyan bir model bileşiğin alifatik yan zinciri üzerinde de benzer bir karar ağacı yapılabilir³³.



Şekil 6. Aromatik Halkada Süstitüent Seçmek için Topliss Şeması

1.4. Mikrodalga Yöntemi ve Kimyasal Sentezlerde Kullanımı

1.4.1. Elektromanyetik Işın veya Elektromanyetik Radyasyon



Şekil 7. Elektromanyetik Spektrum

Elektromanyetik ışın veya elektromanyetik radyasyon, atomlardan çeşitli şekillerde ortaya çıkan enerji türleri ve bunların yayılma şekillerine verilen addır. İçinde X ve γ ışınlarının ve görülebilir ışığın da bulunduğu ışımlar, dalga boyları ve frekanslarına göre elektromanyetik spektrumu oluştururlar. Bu spektrumun bir ucunda dalga boyları en büyük, enerjileri ve frekansları ise en küçük olan radyo dalgaları bulunur. Diğer ucunda ise; dalga boyları çok küçük, fakat enerji ve frekansları büyük olan X ve γ ışınları bulunur.

Işığın parçacık teoremine göre elektromanyetik ışımının da en küçük birimi fotondur. Fotonların kütsüz olduğu ve boşlukta ışık hızında enerji paketleri şeklinde

yayıldığı kabul edilir. Görülebilir ışık için geçerli olan bütün fizik kuralları tüm elektromanyetik ışımlar için de geçerlidir. Elektromanyetik ışımların ortak özellikleri şunlardır:

- I. Boşlukta düz bir doğrultuda yayılırlar.
- II. Hızları ışık hızına (yaklaşık 300.000 km/sn) eşittir.
- III. Geçtikleri ortama; frekanslarıyla doğru orantılı, dalga boylarıyla ters orantılı olmak üzere enerji aktarırlar.
- IV. Enerjileri, maddeyi geçerken, yutulma ve saçılma nedeniyle azalır, boşlukta ise uzaklığın karesiyle ters orantılı olarak azalır.
- V. Elektromanyetik radyasyonlar, sinüzoidal yayılım yaparlar. Elektromanyetik dalgaların elektriksel ve manyetik güçleri birbirine dik ve eş zamanlı olarak salınım yaparlar.
- VI. Sinüzoidal yayılımdaki hız, frekans ve dalga boyu parametreleri fotonun yayılımını açıklamaktadır. Dalga yüksekliğinin (genlik veya amplitüd) diğer parametrelerle bir ilişkisi yoktur. Hız (c); dalga boyu (λ) ile frekansın (f) çarpımına eşittir ($c = \lambda \cdot f$). Elektromanyetik radyasyonların hızları, ışık hızına eşittir.
- VII. Nokta ışık kaynağından yayılan elektromanyetik radyasyonların enerjileri (I), uzaklığın (d) karesi ile azalır.

$$I_1/I_2=(d_1/d_2)^2$$

Bu formüle göre, ışık kaynağına 2x uzaklıkta ışığın aydınlanma şiddeti, x uzaklığına göre 4 kat azalır.

Fotonlar ışık hızı ile hareket ederler ve enerjileri frekansları ile doğru orantılıdır. Enerjileri; $E= h \cdot f$ denklemiyle gösterilebilir. Burada E; fotonun enerjisi, h; Planck

sabiti ($4,13 \times 10^{-18} \text{ keVs}$), f , frekansı gösterir. Bu denklem daha önce verilen $c = \lambda \cdot f$ $\longrightarrow$ denklemiyle birleştirilirse, $E = h \cdot c / \lambda$ olur.

Elektromanyetik radyasyonların madde ile etkileşimini dalga boyları belirler. Dalga boyları metreleri bulan radyo dalgaları, radyo antenleriyle alınabilir. Mikrodalgaların dalga boyları santimetrelerle belirtilir. Görülebilir ışığın dalga boyu, görme hücrelerini (rod ve cone) etkileyecek boyuttadır. Ultraviyole ışık, X ışını ise atom ve subatomik parçacıklarla etkileşir. Elektromanyetik spektrumun algılayabileceğimiz bölümü olan görülebilir ışık, spektrumun çok dar bir bölümünü oluşturur. Görülebilir ışığın, kırmızı radyasyona uzanan bir renk spektrumu vardır. Elektromanyetik spektrumda görülebilir ışığa yakın yerleşen morötesi ve kızıl ötesi radyasyonlar insan gözüyle görülmezler fakat fotografik emülsiyon ve benzeri diğer yöntemlerle saptanabilirler. Görülebilir ışığın ve dolayısı ile elektromanyetik radyasyonların birçok özellikleri, yukarıda da belirtildiği gibi dalga modeliyle açıklanabilmektedir.

Yapay dalgalarla yapılan deneylerde elektromanyetik radyasyonların; yansıma (refleksiyon), emilim (absorbsiyon) ve maddeyi geçebilme (transmisyon) gibi özellikleri gösterilebilmektedir. Görülebilir ışığı geçiren maddeler saydam, yarı geçirgen maddeler, geçirmeyen maddeler ise opak olarak adlandırılır³⁴.

1.4.2. Mikrodalgaların Özellikleri

Mikrodalgalar iletişim, endüstri gibi alanlarda kullanılan elektromanyetik dalgalardır. Çok geniş bir frekans spektrumuna sahip mikrodalgaların, değişik teknolojilerde kullanımını karakterize eden iki önemli fiziksel büyüklüğü vardır. Bunlar, frekans ve güç yoğunluğudur. Günümüzde mikrodalgalara endüstriyel uygulamalarda kullanılmak üzere birçok frekans tahsis edilmiştir³⁴.

1.4.3. Mikrodalga Sentez Yöntemi

1.4.3.1. Mikrodalga Sentez ve İlaç Kimyası

Organik sentezlerde amaç uygun şartlarda uygun ürünlerle reaksiyonların optimizasyonudur. Birçok reaksiyonda bir veya birden fazla uzun periyotlardaki ısıtma işlemi optimizasyonu zor ve zaman alıcı hale getirmektedir. Bu yüzden mikrodalga yardımcı ısıtma ile yapılan sentezlerin sonuçları bu yöntemin ilaç kimyası için çok değerli bir teknoloji olduğunu düşündürmektedir. Mikrodalga ısıtma ile yapılan kimyasal sentezlerde reaksiyon süreleri günler ve saatlerden dakikalara kadar azalmıştır. Son birkaç yıl içinde mikrodalga ısı enerjisi ile yapılan kimyasal reaksiyonlar medisinale kimyada da ilgi uyandırmaya başlamıştır. İlk olarak 20 yıl kadar önce tanımlanan bu klasik olmayan ısıtma yöntemi bugün akademik ve endüstriyel alanda sıklıkla kullanılan bir teknik haline gelmiştir³⁵.

1.4.4. Mikrodalga Yardımlı Organik Sentez'in Tarihçesi

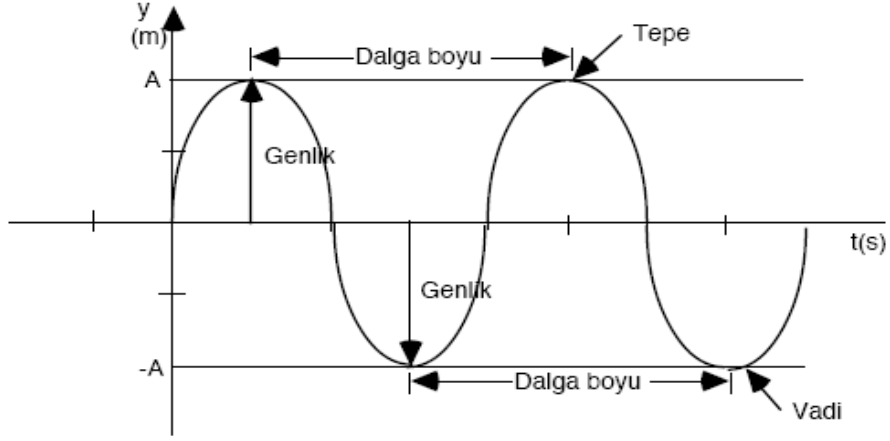
- Mikrodalga enerjisi 1940'larda yiyecekleri ısıtmak için kullanılmıştır.
- 1950'de kimyasal endüstride kurutma amaçlı kullanılmıştır.
- Ancak 1980'lerin ortalarından sonra mikrodalga ile organik sentezler gerçekleştirilebilmiştir. İlk sonuçlar 1986'da Richard Gedye ve bir grup bilim adamı tarafından verilmiştir.
- Yapılan sentezlerin sonucunda mikrodalga enerjisi ile ısıtmada sentez için kullanılan çözücülerin çabuk ve aşırı ısınması patlamalara neden olmuştur. Bu nedenle 1990'lı yıllarda bazı bilimsel gruplar çözücüsüz reaksiyonları denemeye başlamışlardır³⁴.

Benzamit'in hidrolizi; mikrodalga destekli organik sentezin yayınlanmış ilk örneğidir³⁴. Buna göre, benzamit konvansiyonel yöntemle 1 saatte %90 oranında hidroliz olurken, mikrodalga yöntemi ile ısıtma ile 10 dk'da %99 oranında hidroliz olmaktadır.

1.4.5. Mikrodalga Teorisi

Elektromanyetik enerji, ışınladığı bir ortamda bulunan maddelerin yapılarıyla etkileşime girerek maddenin içine dalarak onun moleküler yapısıyla titreşime girer. Bu titreşim sonucu, elektromanyetik enerji ısıya dönüşür. Elektromanyetik enerjinin ısı enerjisine dönüşümü, maddenin elektromanyetik özelliklerine ve aynı zamanda maddenin sıcaklığına ve frekansa bağlı olarak gerçekleşir.

Elektromanyetik alanla madde arasındaki etkileşim, maddenin moleküller yapısına bağlıdır. Polar moleküller veya asimetric moleküler yapılar (örneğin su) mikrodalga enerjisini tutarak ısınır. Polar moleküllerin mikrodalga frekanslarında titreşime ve rotasyona zorlanmalarıyla elektromanyetik enerji ısıya dönüşmektedir. Isı gradyanı içten dışarıya doğru olan mikrodalga ısıtma işlemlerinin, klasik ısıtma yöntemlerine göre önemli avantajları vardır³⁶. Mikrodalgalar; ultraviyole, görünür ve infrared ışık gibi diğer elektromanyetik dalgalardan daha düşük enerjiye ve daha yüksek dalga boyuna sahiptir.



Şekil 8. Bir Dalga Modeli

Yüksek frekansa sahip bir elektromanyetik dalganın etkisi altında bulunan bir maddenin ısınabileceği uzun zamandır bilinmektedir. Bu ısınma etkisi, madde içindeki yüklü parçacıklar ile mikrodalganın elektrik saha komponentinin etkileşiminden kaynaklanır. Bu etkileşim sonucu ortaya çıkan ısınmaya 2 önemli etki sebep olur. Bunlar: Yüklü parçacıklar madde içinde serbestçe hareket edebiliyorlarsa, bu saha içinde serbestçe hareketlenmeye sebep olacak bir akım oluşturur. Eğer bu yüklü parçacıklar, mikrodalga ışıma altında bulunan madde içerisinde bağlı ise, bu durumda mikrodalganın elektrik saha komponenti, bu yüklü parçacıkların hareketlenmesine neden olur. Yüklü parçacığı bir arada materyal içerisinde tutan bağ, bu hareketlenmeye zıt bir kuvvet oluşturur. Bu durum elektrik sahasının oluşturmuş olduğu kuvvetin, bağın oluşturduğu zıt kuvvetlerle dengelenmesine kadar sürer ve materyal içerisindeki dipolar polarizasyon olarak tanımlanır. Neticede, yüklü partiküller ötelenme, dönme ve titreşim hareketleri yapmaya zorlanırlar. Yüklü partiküllerin hareketlenmesinden dolayı polar partiküllerin polarizasyon derecesi artar. Mikrodalgaların elektrik ve manyetik alanları etkisi ile birlikte oluşturulan bu çok hızlı hareketlilik (saniyede 2.4×10^9 kez) partikülün

ısınınca yol açar. Partikülü oluşturan moleküllerin bir arada bulunması bu hareketlenmeye çok çabuk cevap veremeyecektir. Bu gecikmeden dolayı hareketlenmeyi engelleyici zıt bir kuvvet oluşacak ve partikül içerisinde meydana gelen bu sürtünme sonucunda belirli bir ısı oluşacaktır. Bu olay literatürde mikrodalga dielektrik ısıtma olarak geçmektedir.

Mikrodalgaın elektrik alanı, bileşik içerisinde bulunan yüklü parçacıklar üzerinde güç uygular. Eğer yüklü parçacıklar serbest olarak elektriksel alana doğru hareket edebiliyorsa, elektrik akımı oluşur. Yüklü parçacıkların bileşikte bağlı bulunması, hareketlerini sınırlar ve yalnızca faz içindeki hareketleri elektriksel alana yönelir. Bu durum, dielektrik polarizasyon olarak ifade edilir. Dielektrik polarizasyon, madde içindeki yüklü parçacıkların farklı tiplerine bağlı olarak dört bileşenden oluşur. Bunlar: Elektronlar, çekirdek, sürekli dipoller ve ara yüzey yükleridir.

$$\alpha_t = \alpha_e + \alpha_a + \alpha_d + \alpha_i$$

Mikrodalga alan içerisinde bulunan bir materyalin ne ölçüde ısınacağına materyalin dielektrik özellikleri karar verir³⁶. Maddelerin dielektrik özellikleri yani elektromanyetik dalgalara karşı nasıl cevap vereceği permitivite (ϵ) ile ifade edilmektedir. Akım kesildiği zaman, elektromanyetik enerjinin etkisi ortadan kalkar. Elektromanyetik enerjinin ısıya dönüşmesi, yalnızca maddenin kapladığı hacim içinde oluşur ve civarı soğuk kalır. Başka bir deyişle, ısıya dönüşen elektrik miktarı ancak malzemeyi ısıtmak için harcanır³⁶.

1.4.6. Mikrodalga Radyasyonun Termal Aktivasyonu

Bazı araştırmacılar, bir reaksiyonun mikrodalga dielektrik saha içinde yürütülmesiyle reaksiyonda sıcaklık etkilerinin beklenebileceğini belirtmişlerdir. Bu etkiler çok sayıda iyon varlığında oluşan süper ısınma, reaksiyon sıcaklığında çok hızlı ve ani artış, etkili karışma ve sınır etkileridir. Bütün bu etkiler hızlı ısıtma etkisi, kızgın nokta ve basınç etkisi başlıkları altında toplanabilir³⁶.

1.4.6.1. Hızlı Isıtma Etkisi

Kimyasal katkı maddelerinin hazırlanmasında daha iyi bir kristallenme elde edilebilir. Zeolit ve seramik gibi proseslerde bu durum önemli bir avantaj oluşturur. Eğer, mikrodalga enerjisi reaktan tarafından absorblanır ve absorbe edici tarafından (örneğin çözücüler) absorblanmaz ise, reaksiyon hızı artışı gözlenebilir. Bu durum polimerlerin özelliklerinin iyileştirilmesinde birçok araştırmacı tarafından mikrodalga enerjisi kullanılmasına ve daha iyi verimlerle elde edilmesine sebep olmuştur³⁶.

1.4.6.2. Kızgın Noktalar, Yüzey Etkileri

Lokal oluşan kızgın noktalar germanyum türevlerinin sentezlerinde başarı ile kullanılmıştır³⁶.

1.4.6.3. Basınç Etkisi

Mikrodalga çalışmalarında reaksiyon ortamında genellikle yüksek sıcaklıklara ve bazen de yüksek basınçlara ulaşılır. Yüksek sıcaklıklar, gözlemlenen hız artışlarına sebep olurlar. Birçok durumda mikrodalga ısıtma esnasında görünen sıcaklık etkilerine yığın sıcaklığı düşük olduğu zaman ortaya çıkan lokal kızgın noktaların sebep olduğu düşünülmüştür. Klasik olarak ısıtılan reaksiyonlar kapaklı ve uygun tüpler içinde

oluşturulduğu zaman, reaksiyon verimi mikrodalgalar ile elde edilen reaksiyon verimine yaklaşmıştır. Bu da, güvenli tüpler içerisinde oluşan basıncın artması ile ortaya çıkan sıcaklık etkileri, mikrodalga ısıtma esnasında gözlemlenen etkilerin sebebini izah etmektedir. Mikrodalga fırında, kapalı teflon kaplarda organik reaksiyonlar incelenmiş ve reaksiyon hız artışlarının termal yönteme göre 10-1200 kat daha fazla gerçekleştiği gözlenmiştir³⁶.

1.4.7. Mikrodalga Radyasyonun Termal Olmayan Etkileşimi

Bu etkileşim türü spesifik olarak mikrodalgaların doğal etkileri şeklinde kabul edilen etkilerdir.

1.4.7.1. Kızgın Nokta-Bölgesel Isınma Etkisinden Kaynaklanan Reaksiyon Artış Oranı

Ticari mikrodalga fırın kullanıldığında kuru ortamda, alüminyum oksit üzerindeki uzun alkil asetat zinciri sentezinde hız artışının 300 kattan fazla olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar mikrodalga destekli reaksiyonların olduğu yerde, basit dielektrik ısıtmanın gözlenen reaksiyon artış oranını açıklamak için yeterli olmadığını belirtmişlerdir.

Mikrodalga ve diğer ısıtma sistemlerinde polimidlerin kurutma kinetiği incelenmiştir. Reaksiyon derecesi Fourier transform infrared spektroskopisi (FT-IR) ile izlenmiştir. Reaksiyon hızında 160°C sıcaklıkta 34 kat, 170°C sıcaklıkta 20 kat artış olduğu belirlenmiştir³⁶.

1.4.7.2. Moleküler Bozulmadan Dolayı Reaksiyon Hızında Artış

Mikrodalga, bileşiğin molekülleri içinde bulunan dipollerin hızlı değişmesine neden olur. Moleküller arası bağlar, elektromanyetik radyasyonu takip eden dipollerde geri kalmaya sebep olan dipollerin devrine engel olurlar. Bu olay, mikrodalga radyasyon etkisinde kalmış numune üzerinde ısıtma etkisi için bir sebep olarak açıklanabilir. Bu işlem, moleküler karışma veya hareketlenmede de gözlenmektedir. Mikrodalga radyasyonla peptit eldesinde reaksiyon veriminde 8-10 kat artış olduğu görülmüştür. Bu yüksek etki yüksek sıcaklık ve mikrodalga tarafından meydana getirilen moleküler dipol moment sebebiyledir. Bu da mikrodalga yapmış olduğu karışıklık ve hareketlenmenin, mikrodalga termal olmayan etkisine neden olmaktadır³⁶.

1.4.7.3. Moleküllerin Geliştirilen Taşınım Özelliklerinden Dolayı Reaksiyon Hız Artışı

Katı faz reaksiyonlarında en yavaş basamak reaktanın bir yerden başka bir yere doğru difüzyonudur. Reaksiyonu kontrol eden basamak en düşük basamak olduğundan dolayı, reaktanların difüzyon hızını arttıracak herhangi bir işlem, reaksiyon hızının belirli bir şekilde artmasına yol açar. Seramik komponent materyallerin mikrodalga işlenmesi ile ilgilenen araştırmacılar, taşınım özelliklerinin mikrodalga ışıması altında hızlandığını belirtmiştir³⁶.

1.4.7.4. Diğer Sebeplerden Dolayı Reaksiyon Hız Artışı

Mikrodalga destekli organik reaksiyonlarda hız artışının kimyasının termal etkilerden dolayı oluşmadığı rapor edilmiştir³⁷. 2.45 GHz'de çalışan ticari bir mikrodalga fırında termal ısıtmanın olmadığını göstermek için bir buz bloğu içine reaksiyon şişesi konulmuş ve şişe ile birlikte buz bloğu mikrodalga ışımaya tabi

tutulmuştur. Deneye başladıktan 3 dakika sonra, arzu edilen ürün alınabilmiştir. Bunun sonucu olarak, mikrodalga reaksiyon hız artışının basit termal etkilerden olmadığı dile getirilmiştir. Ulaşılan en yüksek sıcaklıkların dönüşüm basamağının bir fonksiyonu olmadığı ve mikrodalgaların spesifik titreşiminin yüksek dönüşüme sebep olduğu bildirilmiştir³⁶.

1.4.8. Mikrodalga Işımadan Kaynaklanan Ürün Seçiciliği

Mikrodalga ışıma sonunda oluşan ürün seçiciliği birkaç reaksiyonla incelenmiştir. Bunlara bir örnek olarak 6-dimetoksi- β -dihidrohebin ile aşırı metilvinilketon'un vermiş olduğu Diels-Alder reaksiyonu verilebilir. Bu reaksiyon klasik şartlar altında yapıldığında yaygın olan polimerizasyon ürünleri elde edilirken, mikrodalga ışıma altında gerçekleştirildiğinde daha az polimerik madde elde edilmiştir³⁷.

Kuru ortamda birkaç organik reaksiyon incelenmiş ve arzu edilen ürünün yüksek verimine mikrodalga ışıma ile ulaşılmıştır. Aynı reaksiyon klasik yolla yapılmış, fakat sadece arzu edilen ürünün bir kısmı elde edilmiştir³⁶.

1.4.9. Mikrodalga Işımaya Atfedilen Daha Üstün Mekanik Özellikler

Bazı literatürlerde mikrodalga ile muamele edilen numuneler ile klasik yolla muamele edilen numunelerin mekaniksel ve morfolojik özellikleri karşılaştırılmıştır.

Mikrodalga ve klasik şartlar altında yapılan epoksi amin sisteminin gerilim direnci ve Young modül değerleri (Elastisite modülü, malzemenin kuvvet altında elastik şekil değiştirmesinin) mukayese edilmiş ve sonuçta mikrodalga ışımaya tabii tutulan numunenin kesin olarak daha yüksek Young modülüne ve belirgin bir şekilde daha düşük gerilim direncine sahip olduğu belirlenmiştir³⁶.

1.4.10. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları

1.4.10.1. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları

- I. İşlem hızı klasik metotlardan daha hızlıdır.
- II. Kimyasal maddeleri direkt olarak ısıtır.
- III. Karışımlarda seçici ısıtma sağlar. Mikrodalga ekipmanları otomatik sistemlerle kolaylıkla adapte edilebilir ve güç seviyesi elektronik olarak görülebilir.
- IV. Klasik ısıtmanın aksine, sıcaklık gradyeni üreten volumetrik bir işlemdir.
- V. Kayıp faktörü, sıcaklık belirli bir kritik sıcaklığa ulaştığı zaman hızla yükselir ve bu durum mikrodalga ile ısıtılan maddenin sıcaklığında ani bir yükselme meydana getirir.
- VI. Isıtma doğrudan ve merkezdendir.
- VII. Enerji elektromanyetik dalgalarla taşındığından ortamda enerji kaybı meydana gelmez, maddede sıcaklık gradienti minimum olur.
- VIII. Enerji maddenin içine kadar nüfuz ederek endüstriyel işlemin daha aktif ve hızlı yapılmasını sağlar.
- IX. Sistemler kolaylıkla otomatize edilebilir.
- X. Optimum şartlarda klasik sistemlere nazaran enerji ve zaman tasarrufu sağlanır ve bunun sonucunda enerji kaybı minimum olur.
- XI. Uzaktan etki yapar, enerjiyi malzemeye taşıyan doğrudan bir araç bulunmaz.
- XII. Kullanılan ortamda kirlenme olmadığından sistemin daha sağlıklı ve temiz olarak kullanılabilmesini ve sistemlerin kesikli ve sürekli olacak şekilde esnek olarak uygulanabilmesini sağlar³⁴.

1.4.10.2. Mikrodalga Sentez Yönteminin Dezavantajları

- I. Isının ve basıncın aniden artması nedeniyle patlama tehlikesi bulunmaktadır.
- II. İnsan sağlığı açısından radyasyon sızıntısının önlenmesi gerektiğinden tamamen kapalı bir sistem olması zorunludur.
- III. Kullanılan kapların, ambalaj malzemelerinin mikrodalga ortamına uygun olması gerekmektedir.
- IV. İletken maddeler mikrodalga etkisi ile ark oluşmasına neden olmakta ürün ve ekipmana hasar verebilmektedir. Kuartz cam, porselen, plastik, mikrodalga için uygun malzemeler olarak bilinmektedir³⁴.

1.4.11. Mikrodalga Cihazları

Evlerde kullanılan mikrodalga fırınlarda kimyasal reaksiyonlar denendiğinde şiddetli patlamalar meydana gelmiştir. Basıncı kontrol edilemediğinden, sıcaklık ölçümü yapılamadığından, homojen bir iletim sağlanamadığından bu fırınların sentezler için uygun olmadığı anlaşılmıştır.

Mikrodalgaların güvenli, tekrarlanabilir, bilimsel olabilmesi için sahip olması gereken özellikler şunlardır:

- Manyetik ve mekanik olarak dahili karıştırma
- Doğru sıcaklık ölçümü
- Basıncı kontrolü
- Kesintisiz güç düzenleme
- Reaksiyon sonrası verimli soğutma
- Bilgisayar destekli programlama yöntemi

- Patlamaya dayanıklı oyuklar

Mikrodalga sentezin ilk uygulamalarında geliştirilen cihazlarda evlerde kullanılan multimod mikrodalga fırınlar baz alınarak yapılmıştır. İlk yoğunlaşılacak nokta multimod reaktörlerin özelliklerinin iyileştirilmesi olmuştur. Genel olarak bir veya iki magnetron boşluğa yönlendirilmiş ve bir karıştırıcı tarafından karıştırılmış dalga kılavuzu oluşturulmuştur. Mikrodalgalar boşluğun duvarından yansır böylece kaotik (karmaşık) bir şekilde örnek ile etkileşir. Multimod boşluklar farklı enerji yoğunlukları ile birden çok enerji cepleri gösterebilir, böylece sıcak ve soğuk noktalar oluşur. Daha fazla enerji sağlamak için örnekler boşluk içinde döndürülmüştür. Sonuçta multimod kullanımı ile reaksiyon verilerinde artış sağlanmıştır.

Küçük ölçekli deneylerde (<3ml) zayıf performans düzeyi gözlenen genel bir sorundur. Mikrodalga güç üretildiği sırada (1000-1400 Watt) alanın güç yoğunluğu oldukça düşüktür. Bu durum küçük hacimli bireysel numunelerin ısınmasını zorlaştırır. Bu sorun özellikle araştırma ve geliştirme için büyük bir dezavantaj oluşturur. Bu nedenle küçük ölçekli sentetik organik araştırma uygulamaları için multimod aletlerin kullanımı daha popüler monomod boşlukların kullanımı ile karşılaştırıldığında daha az tercih edilir hale gelmiştir³⁴.

Monomod aletler yüksek güç yoğunluğundan tek, oldukça homojen enerji alanı oluştururlar. Bu sistem 300 Watt ile sınırlıdır. Mikrodalga enerjisi tek bir magnetronla üretilir ve direkt olarak dikdörtgen bir dalga modeli ile örneğe yönlendirilir. Enerjinin örneğe homojen bir şekilde ulaşabilmesi için ayarlamalar yapılabilir.

Mikrodalga cihazlarda kaviteler mevcuttur. Bu kavitelerin dizaynı 10-80 ml'lik şişeler veya 125 ml'lik dibi yuvarlak balonlar ve kaplar için uygundur. Bu sistem ile

kapalı kaplarda basınç altında veya atmosfer basıncında reaksiyonlar gerçekleştirilebilir. Mikrodalga fırınlar, çeşitli aksesuarlara sahiptir. İki magnetron değişik Watt'larda çıkış gücü üretir. Mikrodalga homojen bir şekilde dağıtılır.

Mikrodalga fırınlarda kaviteler, güç teslimi, maksimum çıkış gücü, sıcaklık kontrolü, basınç ölçümü, soğutma sistemi, manyetik karıştırma, harici PC ve bunların programı mevcuttur. Reaksiyonlar tüp ya da balonlarda yapılabilir. Ayrıca reaksiyonları atmosfer basıncında ya da basınçlı kaplar içinde basınç altında gerçekleştirmek mümkündür. Reaksiyonlar birkaç ml'den 50-100 ml'ye kadar hacimde tasarlanabilir. Reaksiyonlarda uygun kaplar ve koşullar seçilebilir. Bir soğutma mekanizması ısınlama sonrası reaksiyon karışımının sıcaklığını oda sıcaklığına düşürür. Uygun fırınlarda uygun aksesuarlar ile çoklu reaksiyonlarda yapılabilir. Isıtmalar sırasında karıştırma işlemi de uygulanır.

1.4.12. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri

1.4.12.1. Çözücüsüz Reaksiyonlar

Bu reaksiyonlarda reaktifler ya mikrodalga geçiren bir maddeyle (silika, alümina, kalay) sarılır ya da güçlü adsorbe edici özelliği olan inorganik bir destek kullanılır. Özellikle ilk yıllarda bu teknoloji, evde bulunan mikrodalga fırınlarla güvenli bir şekilde uygulanabileceğinden çok popüler olmuştur. Ancak ev tipi mikrodalga fırınlarda homojen ısıtma ve karıştırmanın olmayışı, reaksiyon sıcaklığının kesin olarak belirlenememesi gibi problemler ev tipi mikrodalga fırınların sentezlerde kullanılmasını engeller³⁴.

1.4.12.2. Faz-Transfer Katalizleri

Çözücüsüz uygulamalara ek olarak faz transfer katalizi (PTC) koşulları da mikrodalga destekli organik sentez tekniklerinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Faz transfer katalizlerinde reaktantlar iki ayrı fazda bulunur. Bunlar sıvı-sıvı veya sıvı-katı olabilir. Sıvı-sıvı PTC’de fazlar birbiri içinde çözünmediğinden, iyonik reaktifler sulu fazda çözünmüş halde bulunurken, substrattan kalanlar organik fazdadır. Öte yandan katı-sıvı PTC’de iyonik reaktifler organik ortamda süspansiyon halinde katı halde kalabilirler. Sulu veya katı fazdan organik faza anyonların transferi faz transfer katalizörleri ile kolaylaştırılır. Bunlar kuarterner amonyum tuzları veya katyon kompleks ajanlarıdır. Organik sentezlerdeki bu transferler genellikle atmosferik basınçta ve açık kaplarda gerçekleştirilir.

1.4.12.3. Çözücülü Reaksiyonlar

1.4.12.3.1. Açık Kap-Kapalı Kap Şartları

Organik çözücüler kullanılarak yapılan mikrodalga destekli sentezler ya açık ya da kapalı kaplarda gerçekleştirilir. Eğer açık bir kapta ve atmosfer basıncında çözücüler mikrodalga ışıma ile ısıtılıyorsa, çözücülerin kaynama noktası reaksiyon sıcaklığını kısıtlar. Yüksek reaksiyon hızlarına ulaşmak için, dimetilsülfoksit, 1-metil-2-pirolidon, 1,2-diklorobenzen veya etilen glikol gibi yüksek kaynama noktasına ve mikrodalga absorblama gücüne sahip çözücüler kullanılır. Ancak bu çözücülerin kullanımı ürünün ayrılması sırasında ciddi zorluklar ortaya çıkarır. Bu yaklaşım toluen gibi düşük kaynama noktalı çözücüler için ısıtmanın periyodik olarak kesilmesi ile ayarlanmıştır. Bu yöntem modifiye edilmemiş ev tipi mikrodalga cihazların kullanımında ciddi yangın tehlikesi oluşturmaktadır. Son yıllarda bilgisayardan sıcaklık ve basınç kontrolleri

sayesinde kapalı kaplarda gerçekleştirilen mikrodalga destekli organik sentezler yeniden önem kazanmıştır.

1.4.12.3.2. Basınçlı Reaksiyon Kapları

Diğer yöntemlere nazaran kapalı kaplarda gaz halindeki çözücülerle daha az mikrodalga deneyleri yapılmıştır. Her ne kadar çeşitli yayınlarda endüstriyel işlemler için heterojen gaz fazı katalitik reaksiyonlarının önemli olduğu vurgulansa da, basınçlı reaksiyon kaplarının mikrodalga destekli organik sentezlerde kullanımı yaygın değildir. Modern tek modlu mikrodalga reaktörlerin ve reaksiyon kaplarının tasarımı nedeniyle basınçlandırma mümkün değildir. Ancak bazı araştırmacılar deney boyunca bir miktar (2-3 bar) basıncı artırarak gaz reaktiflerin deneylerde kullanımını tarif etmişlerdir.

1.4.13. Klasik Olmayan Çözücüler

Mikrodalga sentezlerde organik çözücülerin kullanımından başka su veya iyonik sıvıların kullanımı son yıllarda daha popüler hale gelmiştir³⁴.

1.4.14. Çözücü Olarak Su

Organik reaksiyonları gerçekleştirmek için sulu reaksiyon ortamlarının kullanılmasına son on yılda ilgi artmıştır. Genellikle 100°C ve altında gerçekleşen reaksiyonlar için kullanılır. Mikrodalga sentezler için sıcaklığın 150-300°C olduğu subkritik alanlarda su özellikle dikkat çekmektedir. Dielektrik sabiti olan ϵ , su için 25°C’de 78 iken, 300°C’de 20’dir. İkinci sıcaklıktaki değer suyun tipik organik çözücülerden asetonun oda sıcaklığındaki özellikleri ile benzerlik gösterir. Bu yüzden yüksek sıcaklıklarda psödo organik çözücüler gibi davranan su, bazı organik substratların çözünmesine izin verir. Ayrıca çevreye de zararlı olmadığından organik

çözücülere göre daha avantajlıdır. Bu nedenle subkritik alanda bir ölçüde güçlü asit ve bazların yerine organik sentezler için yararlı olabilir³⁴.

1.4.15. İyonik Sıvılar

İyonların tamamen oluşumunu sağlayan oda sıcaklığındaki iyonik sıvılar çözücülerin yeni bir sınıfıdır. Bazı durumlarda onlar da reaktif olarak kullanılmaktadır. İyonik sıvılar organik çözücülerle karşılaştırılamayacak derecede düşük miktarda buhar basıncına sahiptirler ve oluşan organik ürünler kolayca temizlenmektedir. İyonik sıvılar geri dönüşüm özelliğine sahiptir ve geniş bir sıcaklık aralığında tutuşmama özelliği olduğundan kullanımı kolaylaştırır. Mikrodalga kimyası açısından önemli olan nokta yüksek polariteleri ve katyon ve anyon gibi değişkenlere bağlı olarak belirli uygulamalar için ayarlanabilir olmasıdır.

İyonik sıvılar mikrodalga aracılı iyonik kondüksiyon mekanizmaları ile yüksek verimli olarak etkileşirler ve önemli bir miktarda basınç birikmesi olmadan hızlı bir şekilde 10°C'yi aşan miktarlarda sıcaklık artışı sağlarlar. Böylece kapalı kaplarda ısınma sonucu gerçekleşen basınç artışları nedeniyle oluşan güvenlik sorunları minimuma iner. Bu metot diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında organik atık miktarını en aza indirir ve reaksiyon süresi azalır³⁴.

1.5. Konvansiyonel Yöntem

Reaksiyona girecek reaktiflerin uygun bir çözücüde değişik sürelerde ısıtılmasını içerir. Konvansiyonel ısınma teknikleri nesnedeki ısıyı ölçmek için geleneksel ısı transfer mekanizmalarına dayanan ısınma tekniklerinin geniş sınıflandırılmasıdır. Cisimlerin sıcaklık farkından dolayı bir cisimden diğerine enerji transfer işlemidir;

termodinamiğin ikinci yasasına göre bu enerji transferi yapısal olarak sıcak cisimden soğuşuna sıcaklık eşitleninceye kadar devam eder.

1.6. Hem Mikrodalga Hem de Klasik Isıtma Yöntemleri ile Yapılmış Sentez Reaksiyon Örnekleri

Tip II diyabette antihiperglisemik bir ajan olan rosiglitazonun basit, hızlı, yüksek verimde ve çevreye zararı olmadan mikrodalga destekli total sentezi geliştirilmiştir. Bu bileşik mikrodalga yönteminde su ile 140°C’da 10 dk’da %90 verimle, çözücüsüz ortamda 140°C’da 20 dk’da %92 verim elde edilirken, klasik yöntemle aynı çözücü ve sıcaklıklarda sırasıyla 12 ve 15 dk’da %82 ve %85 verimle sentezlenmiştir³⁸.

Uslu ve arkadaşlarının³⁹ bir çalışmalarında, hidroksilamin ve çözücü olarak toluen kullanılarak 4-alkoksi-1,1,1-trikloro-3-alken-2-on’un mikrodalga yöntemi ile siklokondensasyonu gerçekleşmiş %76-96 verimle 5-hidroksi-5-triklorometil-4,5-dihidroizoksazol bileşiğinin bir serisi sentezlenmiştir. Mikrodalga yönteminde 6 dk’da %78-95 verimle elde edilen bileşiklerin aynısı klasik yöntemle 16 saat (sa)’de %78-86 verimle elde edilmiştir⁴⁰.

Yine, 10-benzil-2,3-dihidroimidazol[1,2-b]izokinolin-5(1H)-on ve 5-oksoimidazol[1,2-b]izokinolin-10-il)-N-fenilasetamit türevlerinin alkilleyici ajanlar ve imidazoizokinolinon ile ve dimetilaminopiridin varlığında mikrodalga ısıma yağ banyosunda ısıtılarak gerçekleştirilmiştir. Klasik yöntemle 24-72 sa’de %2-3 verimle elde edilen bileşiklerin aynıları mikrodalga yöntemiyle 1-6 dk’da %79-88 verimle sentezlenmiştir⁴¹.

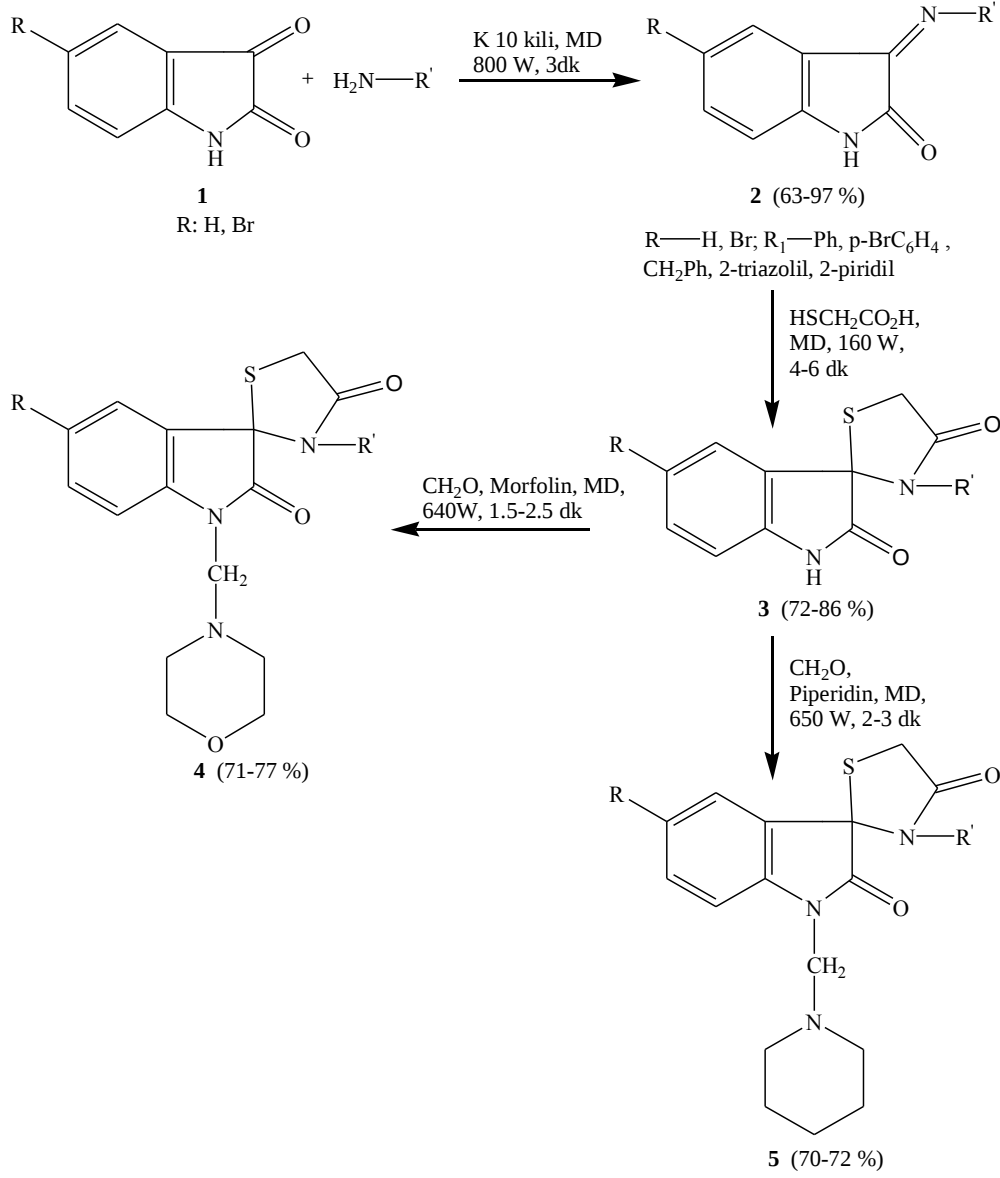
Kaliks[4]rezorsinaren’in mikrodalga sentezi çeşitli aldehitler ve rezorsinol ile kondensasyonu derişik HCl ile katalize edilerek gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar

mikrodalga yöntemi ile yüksek verimle (%90'nın üstünde), kısa sürede (3-5 dk) gerçekleştirilmiştir⁴².

Bir başka çalışmada 2-Aril-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-b]indoller, 5-arildihidro-3-(2H)-tiyofenon ve arilhidrazinhidroklorür reaksiyonu ile yüksek verimle sentezlenmiştir. Bir örnek olarak aril kısmının fenil olduğu bileşik ele alınacak olursa amaçlanan bileşik 80°C'da 50 dk'da %95 verimle elde edilirken, aynı bileşik mikrodalga yöntemi ile 90°C'da 3 dk'da %97 verimle sentezlenmiştir⁴³.

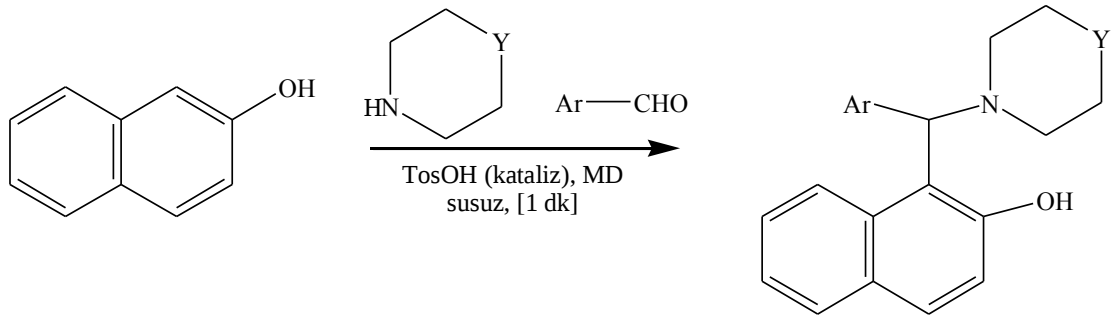
1.7. Mikrodalga Yöntemiyle Sentezlenen Mannich Bazları

i) 3'-(Aril/Heteroaril)-1-morfolinometil/piperidinometilspiro[3H-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion'ların çözücüsüz ortamda mikrodalga yöntemi kullanarak İzatin'den (1) başlayarak Şekil 9'daki gibi gerçekleştirilmiştir. Buna göre İzatinler (1), önce Schiff bazlarını (2), daha sonra spiro bileşiği (3), daha sonra da formaldehit, morfolin ve/veya piperidin kullanılarak mikrodalga yöntemiyle 640-650 Watt'ta 2-3 dk içerisinde Mannich bazlarını (4,5) vermiştir⁴⁴.



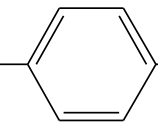
Şekil 9. (3'-(Aril/Heteroaril)-1-morfolinometil/piperidinometilspiro[3H-indol-3,2'tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion)'ların 3-izatiniminler Aracılığı İle Çözücüsüz Ortamda Mikrodalga Yardımlı Sentezi

ii) 1-Arilmetyl-2-naftoller'in sentezi mikrodalga yöntemiyle iki aşamada gerçekleştirilmiştir. β -Naftol'den yola çıkarak Mannich bazlarının sentezi mikrodalga yöntemiyle 1 dk içinde %62-86 verimle gerçekleştirilmiştir. Sentez yolağı bu bileşikler için Şekil 10'da özetlenmiştir⁴⁵.

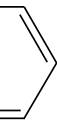


a Ar: $\text{—C}_6\text{H}_5$; Y: —O—

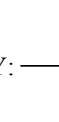
$\sim 86\%$

b Ar:  ; Y: $\text{—CH}_2\text{—}$

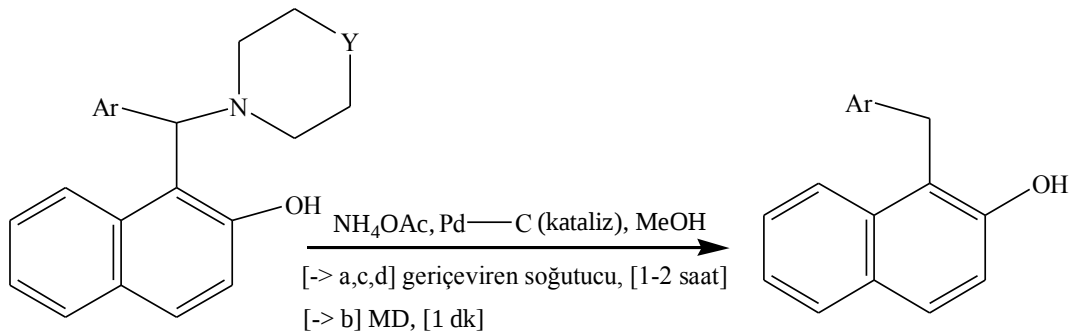
62%

c Ar:  ; Y: $\text{—CH}_2\text{—}$

$\sim 83\%$

d Ar:  ; Y: $\text{—CH}_2\text{—}$

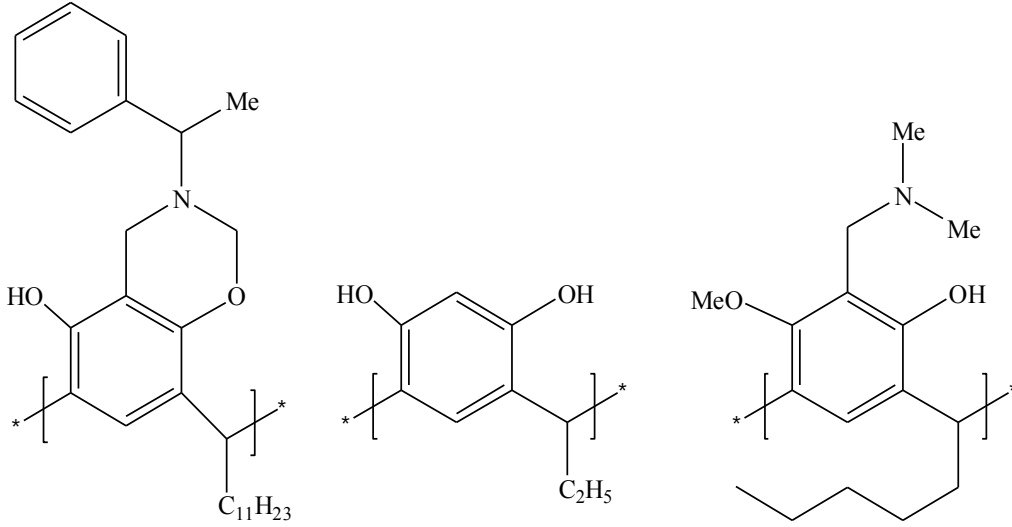
$\sim 82\%$



a $\sim 93\%$
b 77%
c $\sim 59\%$
d 84%

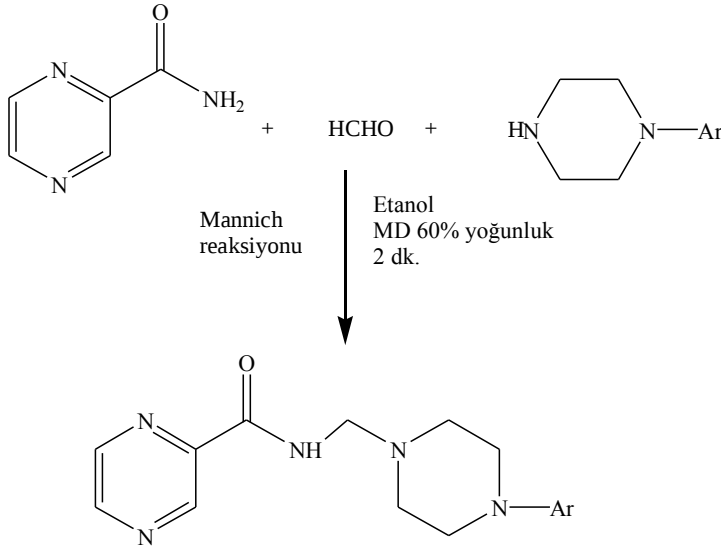
Şekil 10. 1-Arilmetil-2-naftoller'in Mannich Bazları Üzerinden Mikrodalga Yöntemi İle Sentezi

iii) Rasemiktetrametoksirezorsin[4]arenler'in klasik yöntemle Mannich bazları söz konusu bileşiklerin pKa'ları sebebiyle iyi bir verimle elde edilememiştir. Bu başarısızlığın nedeni tetrametoksirezorsin[4]arenler'in ilişkili oktahidroksirezorsin[4]arenler'e kıyasla azalmış asiditelerinden dolayı yeterli iminyum iyonu konsantrasyonu oluşturmamalarındandır. Bununla birlikte rasemiktetraalkoksirezorsin[4]arenler'in Mannich bazları aprotik reaksiyon koşullarında önceden oluşturulmuş iminyum ara iyonunu mikrodalga yöntemi kullanılarak oluşturulmasıyla başarılmıştır. Bu durum kısaltılmış haliyle Şekil 11'de gösterilmiştir⁴⁶.



Şekil 11. Rezorsin[4]- ve Rezorsin[6]arenler'in Basitleştirilmiş Gösterimi

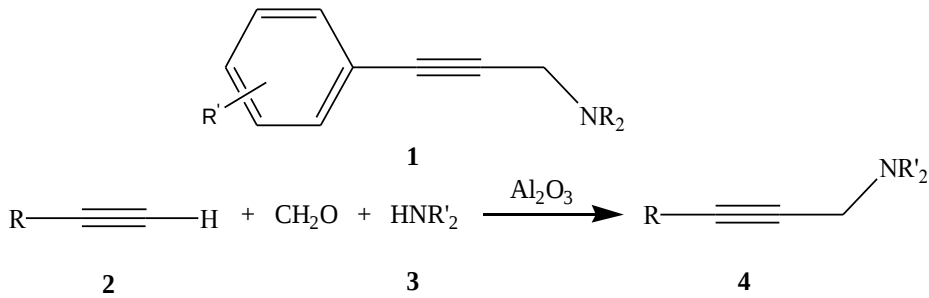
iv) Pirazinamit kullanılarak 13 farklı Mannich bazı %44-85 verimle sentezlenmiştir. Bunun için pirazinamit, formaldehit ve çeşitli sübstitüe piperazinler kullanılmıştır. Reaksiyon mikrodalga yöntemiyle 2 dk'da nispeten iyi bir verimle gerçekleştirilmiştir⁴⁷.



Şekil 12. Pirazin Karboksamit Mannich Bazlarının Mikrodalga Yöntemi İle Sentezi

(Ar); Benzil (1), Fenil (2), 4-Kloro fenil (3), 3-Kloro fenil (4), 2-Pirimidinil (5), 2-Piridil (6), 2-Metoksi fenil (7), 3-Metoksi fenil (8), 4-Metoksi fenil (9), 4-Nitro fenil (10), Metil (11), 4-Floro fenil (12), 4-Triflorometil fenil (13)

v) Terminal alkinler, sekonder aminler ve formaldehit reaksiyon ortamında hiçbir organik çözücü olmadan Al_2O_3 içindeki CuCl varlığında oda sıcaklığında Mannich reaksiyonu vermiştir⁴⁸. Reaksiyon, mikrodalga ışıması yardımıyla 1 dk'da gerçekleşmektedir. Reaksiyon Şekil 13'de özetlenmiştir. Kullanılan alkinin R grubu ve aminin cinsi ile alüminyum üzerinde oda koşullarında (A) ve mikrodalga yöntemi (B) ile elde edilen verimler Tablo 1'de özetlenmiştir.

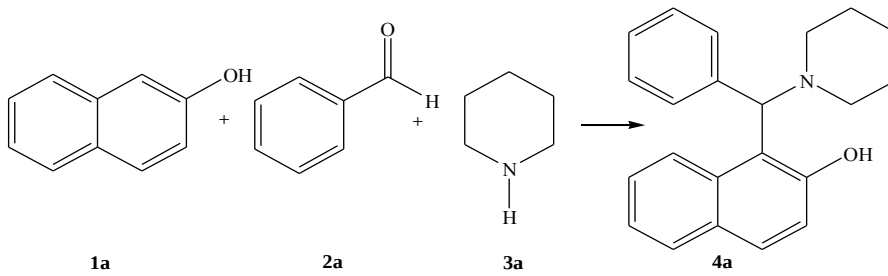


Şekil 13. Terminal Alkin, Sekonder Amin ve Formaldehitin Al_2O_3 İçindeki Reaksiyonu

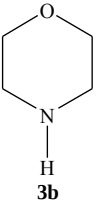
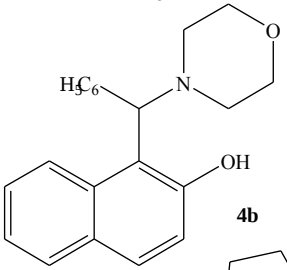
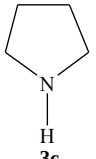
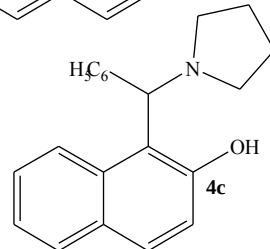
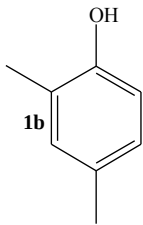
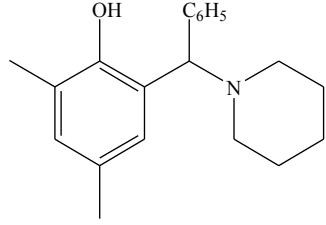
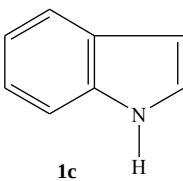
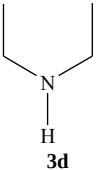
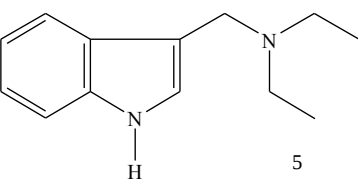
Tablo 1. Terminal Alkinlerin Oda Koşullarında Alüminyum Üzerinde (A) ve Mikrodalga Yöntemi (B) ile Aminometilasyonu (Mannich Reaksiyonu)

Giriş	Alkin 2 (R)	Amin 3 (HNR' ₂)	Ürün	Verim%	
				A	B
1	Fenil	HNEt ₂	4a	83	87
2	Fenil	HNBu ₂	4b	86	81
3	Fenil	pirolidin	4c	92	94
4	Fenil	piperidin	4d	95	92
5	Fenil	morfolin	4e	86	91
6	Fenil	HN(CH ₂ Fe) ₂	4f	86	88
7	Fenil	HN(i-Pr) ₂	4g	73	70
8	Fenil	HNMeFe	4h	83	80
9	FeMeNCH ₂	piperidin	4i	88	90
10	1-Naftil-OCH ₂	HNEt ₂	4j	77	85
11	1-Naftil-OCH ₂	pirolidin	4k	80	91
12	1-Naftil-OCH ₂	piperidin	4l	85	87
13	1-Naftil-OCH ₂	morfolin	4m	84	90

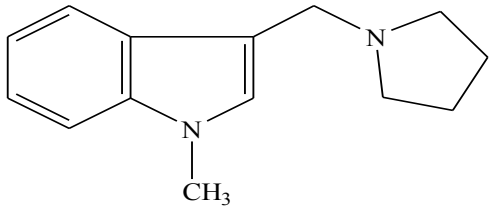
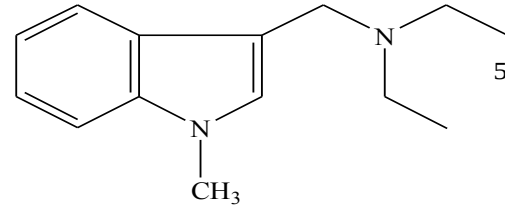
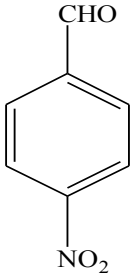
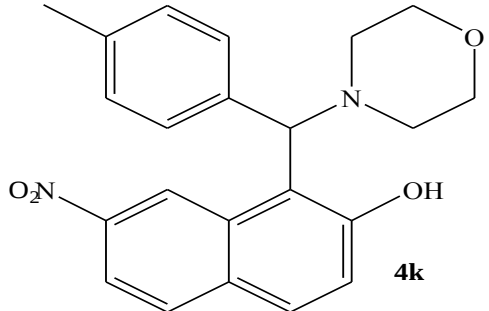
vi) Fenol ve indollerin çözücüsüz ortamda asidik alüminyum üzerinde mikrodalga yöntemi ile Mannich bazlarının sentezi 4-5 dk içerisinde %50-91 verimle gerçekleştirilmiştir⁴⁹. β -Naftol'den hazırlanan Mannich bazı Şekil 14'te gösterilmiştir. Ayrıca asidik alüminyum üzerinde fenol ve indollerin hızlandırılmış sentezi için kullanılan aktif hidrojen bileşiğinin cinsi, aldehit ve aminin türü ile reaksiyon süre ve verimlerinin değişimi Tablo 2'de sunulmuştur.

**Şekil 14.** β -Naftolün Mannich Bazı'nın Sentezi

Tablo 2. Asidik Alüminyum Üzerinde Fenol ve İndollerin Hızlandırılmış Sentezi İçin Kullanılan Aktif Hidrojen Bileşiğinin Cinsi, Aldehit ve Aminin Türü ile Reaksiyon Süre ve Verimlerinin Değişimi

Aktif Hidrojen Atomu	Aldehit	Amin	Ürün	Zaman dk.	Verim %
1a	2a	3a	4a	5	70
1a	2a	 3b	 4b	5	73
1a	2a	 3c	 4c	5	68
 1b	2a	3a		8	50
 1c	HCHO 2b	 3d		5	50

Tablo 2. Asidik Alüminyum Üzerinde Fenol ve İndollerin Hızlandırılmış Sentezi İçin Kullanılan Aktif Hidrojen Bileşiğinin Cinsi, Aldehit ve Aminin Türü ile Reaksiyon Süre ve Verimlerinin Değişimi (Devamı)

Aktif Hidrojen Atomu	Aldehit	Amin	Ürün	Zaman dk.	Verim %
1e	2b	3c		4	62
1e	2b	3d		5	55
1a		3b		5	91

2. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ

2.1. Çalışmanın Amacı

1-Aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür genel yapısına sahip Mannich bazlarının sentezinde konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yönteminden hangisinin reaksiyonların verimi ve süresi açısından avantajlı olduğunu karşılaştırarak belirlemek, literatürdeki sınırlı sayıdaki mikrodalga yöntemi ile sentezlenen Mannich bazlarına katkı sağlamak ve ileriki sentez çalışmalarında izlenebilecek en uygun sentetik yöntemi belirlemektir.

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Kimyasallar ve Yöntemler

3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Bileşiklerin sentezinde asetofenon, (Merck, Hohenbrunn, Germany), 4-metilasetofofenon, 4-nitroasetofenon, 4-kloroasetofenon, 2-asetiltiyofen (Fluka, Steinheim, Switzerland), 4-metoksiasetofenon, 4-floroasetofenon, 2,4-dikloroasetofenon, 4-bromoasetofenon (Acros, Geel, Belgium), benzil amin (Fluka, Steinheim, Switzerland), paraformaldehit (Merck, Darmstadt, Deutschland), metanol, asetik asit (Riedel-deHaën, Seelze, Germany) kullanılmıştır. Benzil amin hidroklorür, benzil aminden hareketle HCl (%37) ile muamele edilerek hazırlanmıştır.

3.1.2. Yöntemler

3.1.2.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanıldı. İ.T.K. için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF₂₅₄ (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromatografi işlemi oda sıcaklığında yapıldı. Sürükleme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (MineralightLamp UVGL-58) faydalanıldı. İTK’da kullanılan hareketli faz kloroform: metanol (8:2, 9:1)’dür.

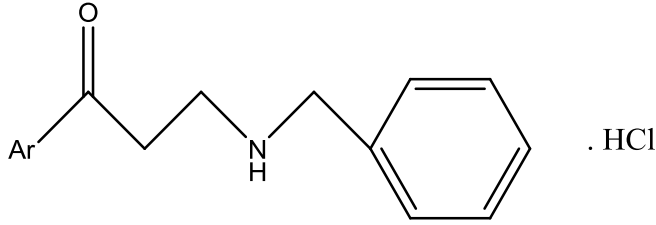
3.1.2.2. Spektral Analizler

Bileşiklerin ^1H NMR spektrumu 400 (100) MHz Varian spectrometer (Danbury, USA) ile bileşik **1**, **2**, **3** ve **7** (CDCl_3 , Sigma-Aldrich, ST Louis, USA) ve bileşik **4**, **5**, **6**, **8**, ve **9** (CD_3OH , Sigma-Aldrich, ST Louis, USA) için uygun çözücüde çözülerek alındı.

3.1.2.3. Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri Electrothermal IA 9100 marka (IA9100, Essex, UK) erime derecesi tayini cihazı kullanılarak tespit edildi.

3.2.1. 1-Aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorürlerin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi



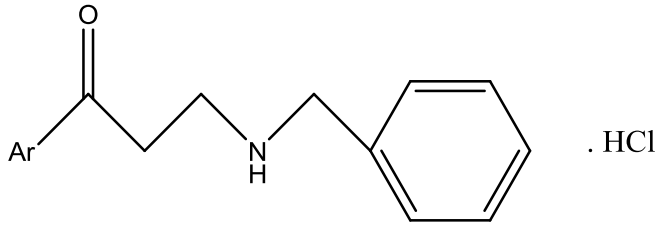
Ar: C_6H_5 (**1**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**2**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**3**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**4**), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**5**), $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**6**), $2,4\text{-(Cl)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**7**), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**8**), $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (2-il) (**9**)

Şekil 15. 1-Aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorürler (**1-9**)

Uygun bir keton, paraformaldehit ve benzilaminhidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde 80 Watt'ta, 120°C de mikrodalga fırında (CEM. 3100. Smith Farm Rd. Matthews, N.C.28105 USA) geri çeviren soğutucu altında 8-90 dk ısıtıldı. Reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (8:2 veya 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınçta uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek, yani ham ürün, uygun çözücünden (MeOH veya MeOH/ Et_2O) kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Bileşiklerin sentezinde kullanılan

keton bileşikleri: Asetofenon (1), 4-metilasetofenon (2), 4-metoksiasetofenon (3), 4-kloroasetofenon (4), 4-floroasetofenon(5), 4-bromoasetofenon (6), 2,4-dikloroasetofenon (7), 4-nitroasetofenon (8), 2-asetiltiyofen (9)'dir. Mikrodalga sentez yöntemiyle sentezlenen bileşiklere ait deneysel veriler Bulgular Bölümü'nde Tablo 3'te sunulmuştur. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H NMR spektrumları ile doğrulanmış ve bileşiklere ait ^1H NMR spektrumları (Spektrum No 1-9) Bulgular Bölümü'nde sunulmuştur. ^1H NMR spektrumlarının yorumu Tablo 5' de özetlenmiştir.

3.2.2. 1-Aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorürlerin Konvansiyonel Yöntem ile Sentezi



Ar: C_6H_5 (1), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (2), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (3), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (4), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (5), $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (6), $4\text{-2,4-(Cl)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (7), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (8), $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (2-il) (9)

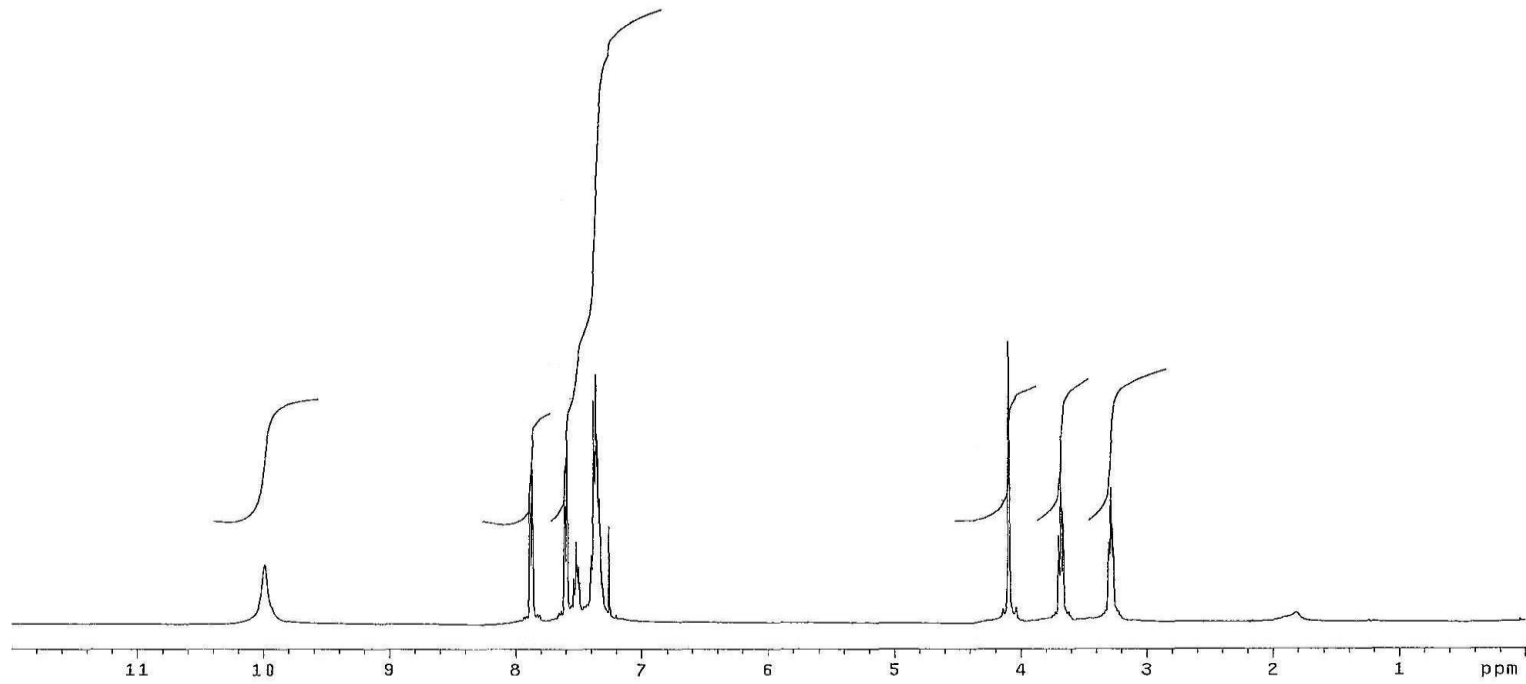
Şekil 15. 1-Aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorürler (1-9)

Uygun bir keton, paraformaldehit ve benzilaminhidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 25-535 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar İTK ile $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (8:2 veya 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınçta uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek, yani ham ürün, uygun çözücünden (MeOH veya MeOH/Et₂O) kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Konvansiyonel yöntem ile sentezlenen bileşiklere ait

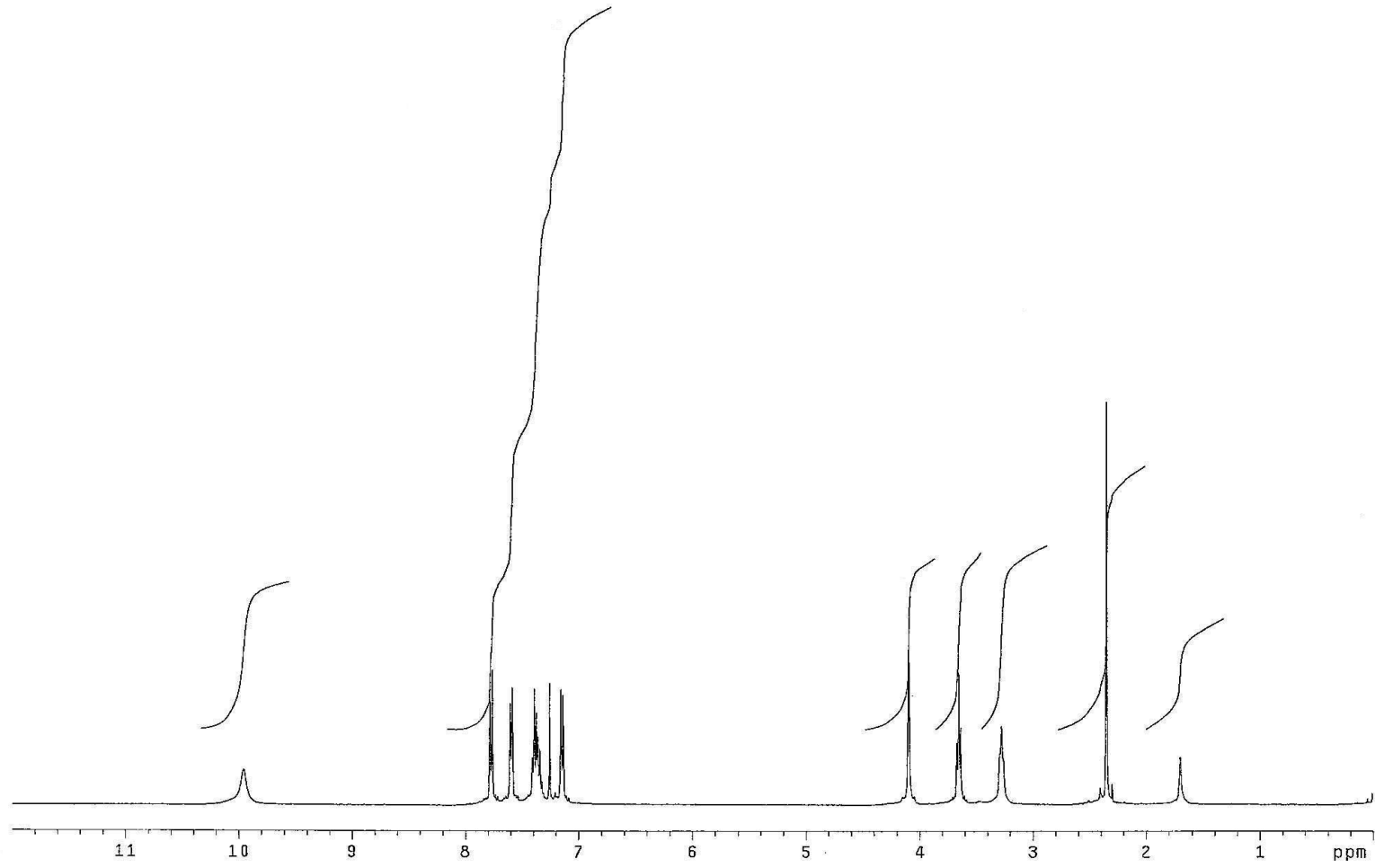
deneysel veriler Bulgular Bölümü'nde Tablo 4'de sunulmuştur. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H -NMR spektrumları ile doğrulanmıştır.

4. BULGULAR

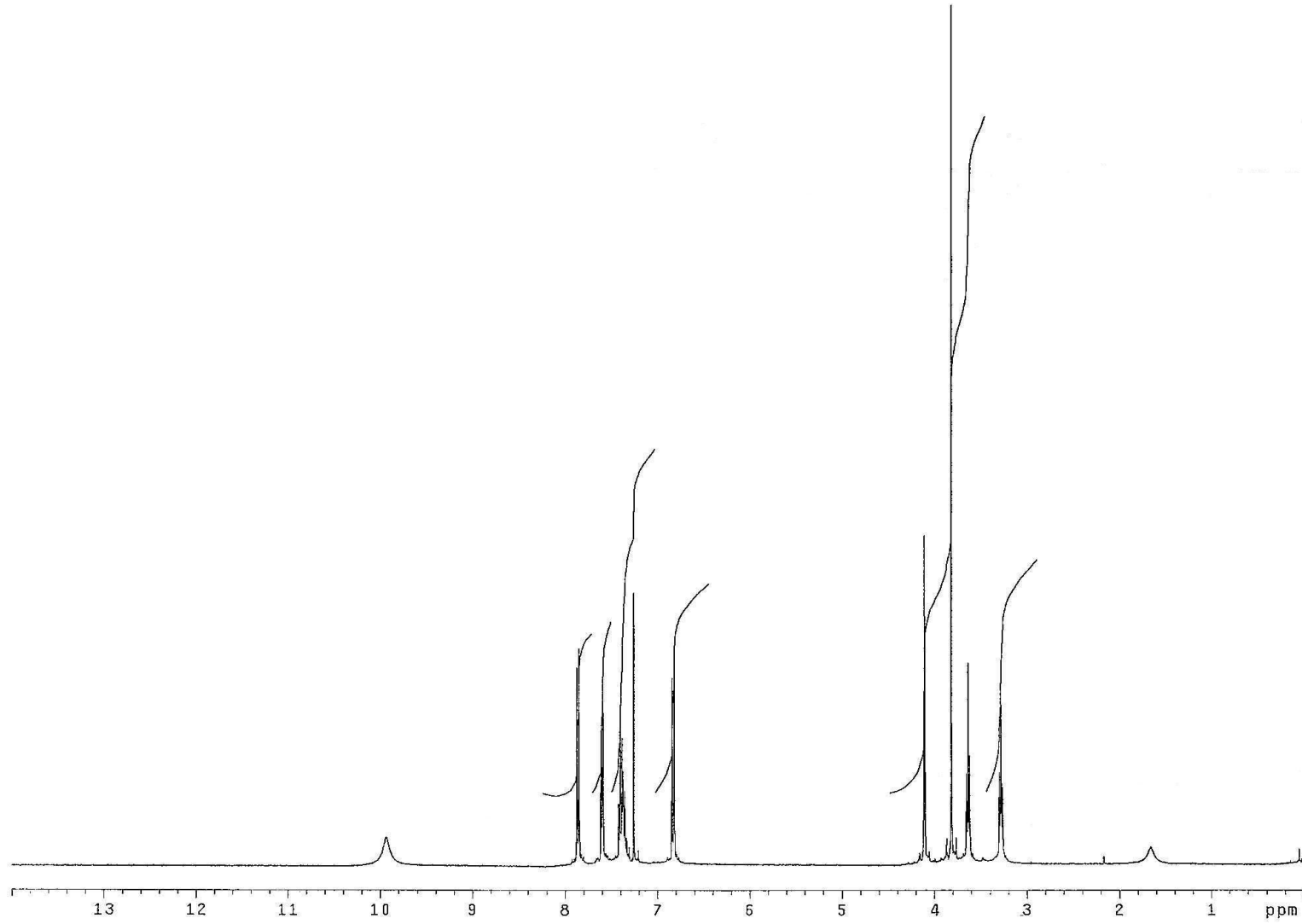
Bileşiklerin mikrodalga yöntemi (Tablo 3) ve konvansiyonel yöntem (Tablo 4) ile sentezine ilişkin deneysel veriler Tablo 3 ve 4'de sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklere ait spektral veriler (Spektrum No 1-9) ve bunların yorumu (Tablo 5) bu bölümde sunulmuştur.



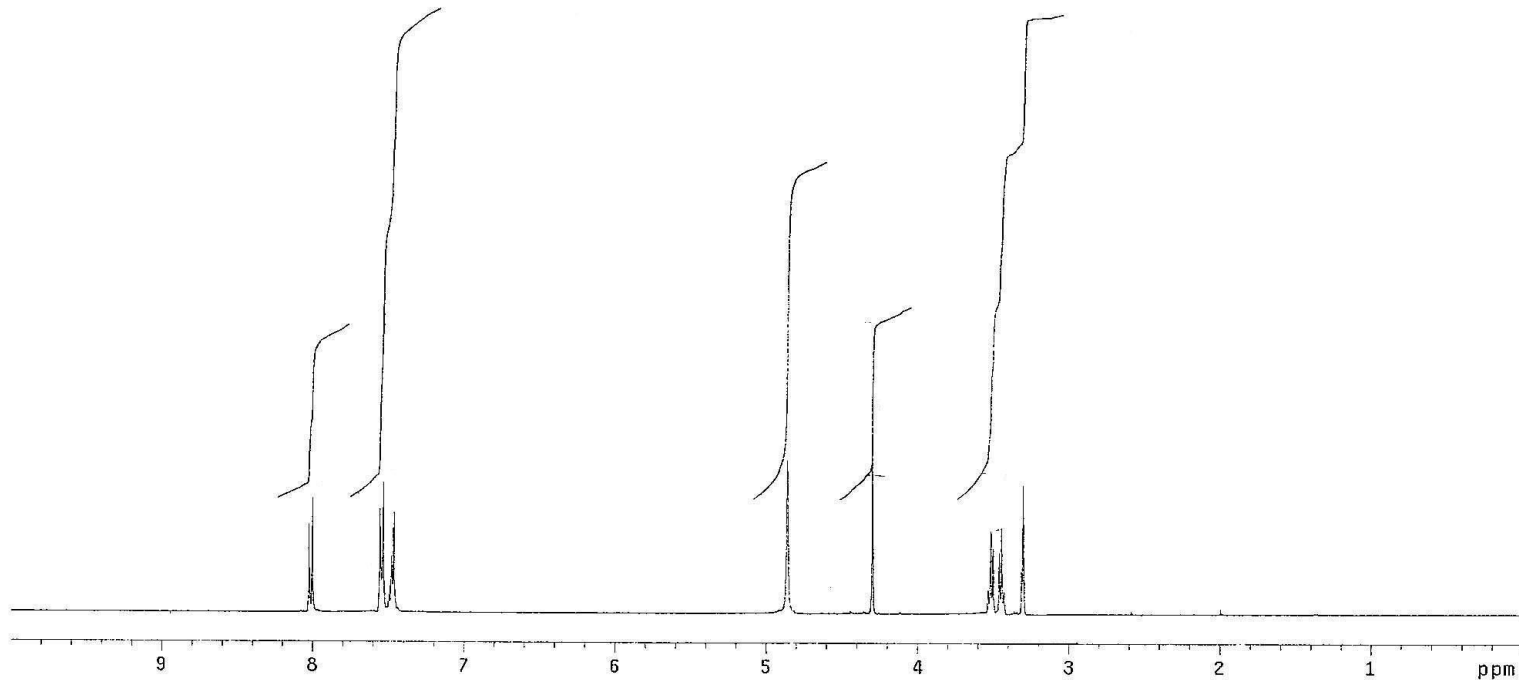
Spektrum No 1. 1-Fenil-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu



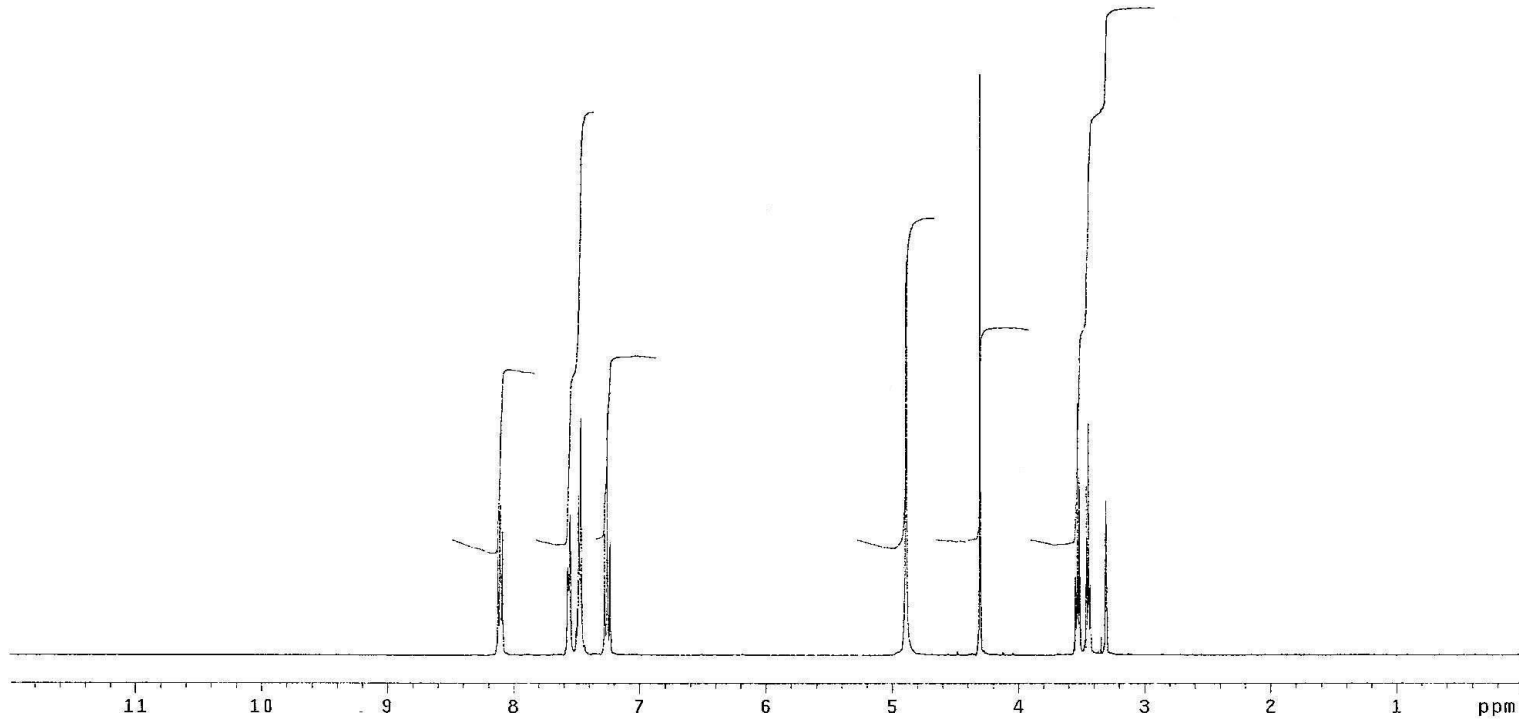
Spektrum No 2. 1-(4-Metilfenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu



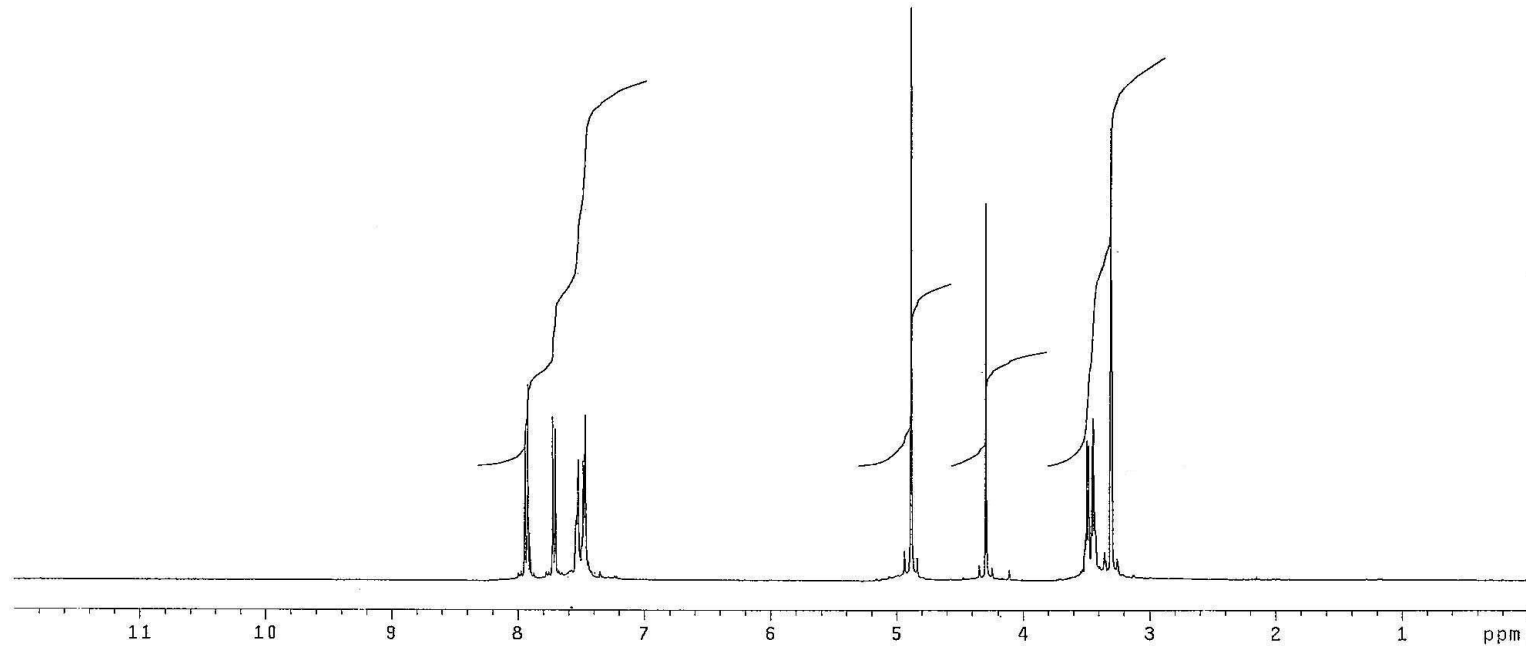
Spektrum No 3. 1-(4-Metoksifenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu



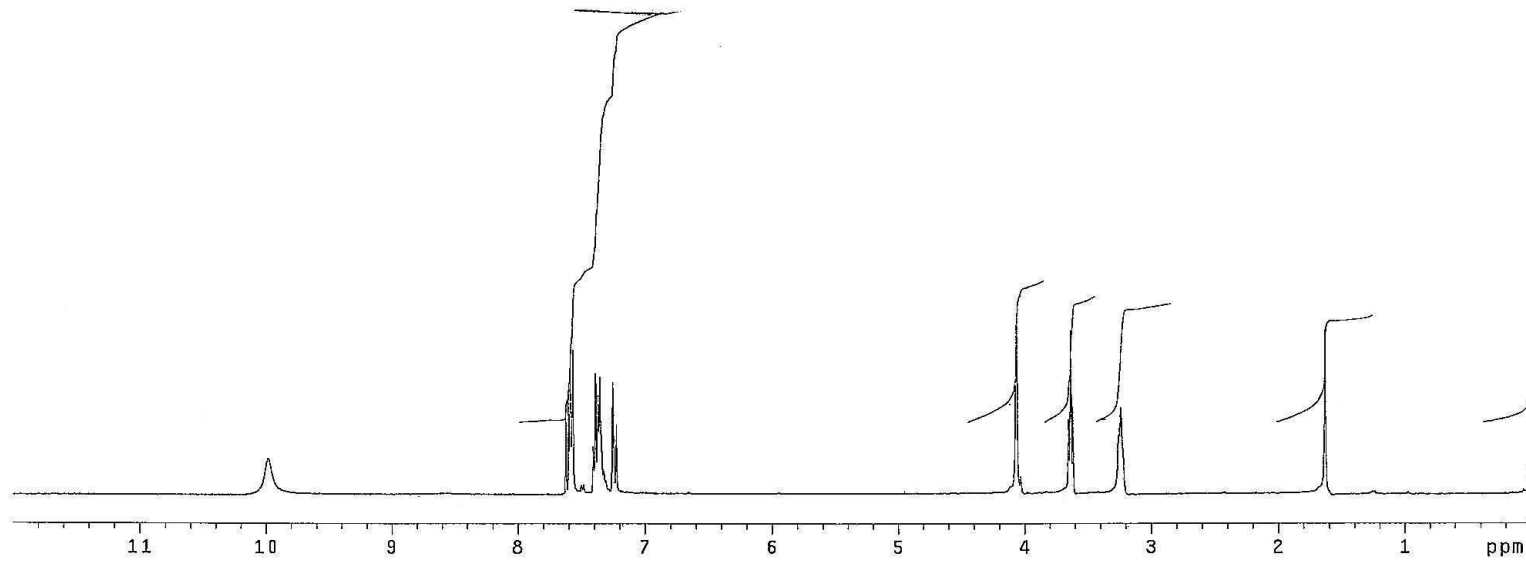
Spektrum No 4. 1-(4-Klorofenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu



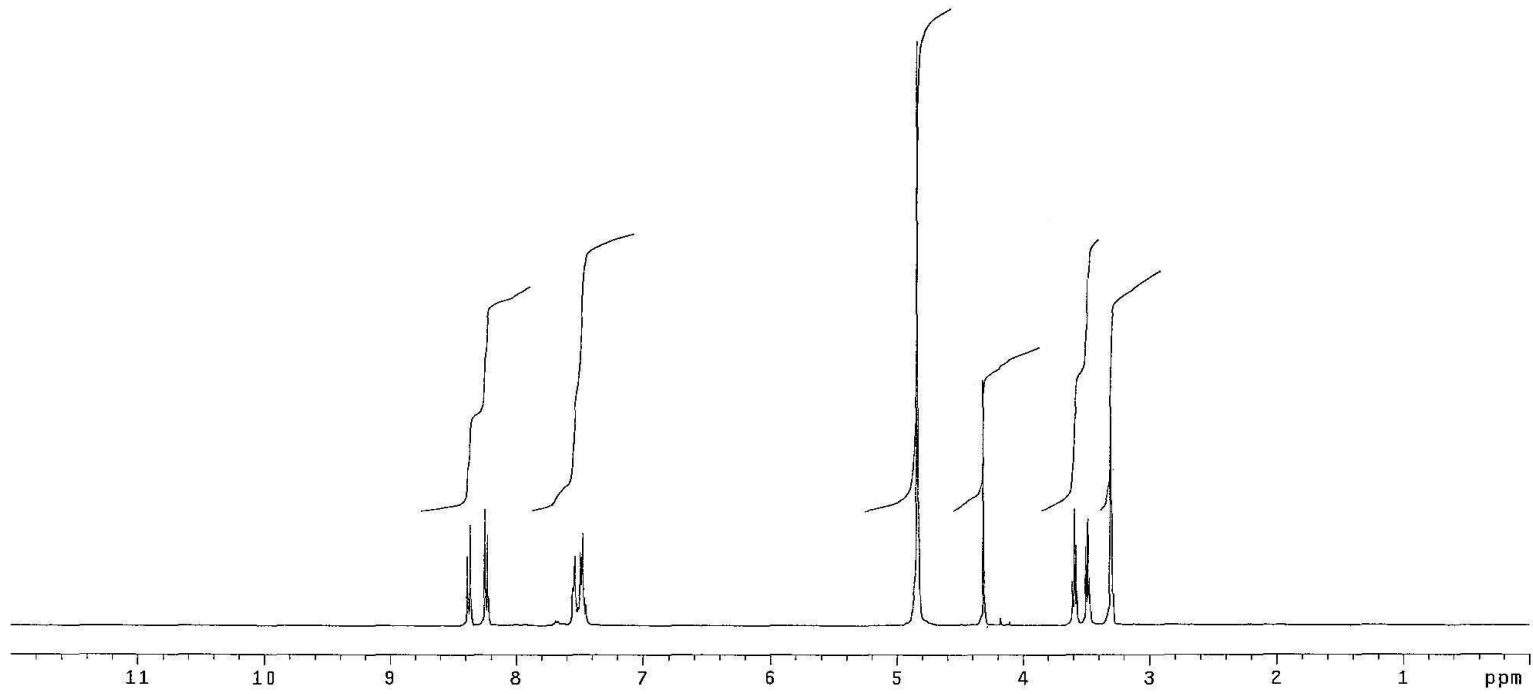
Spektrum No 5. 1-(4-Florofenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu



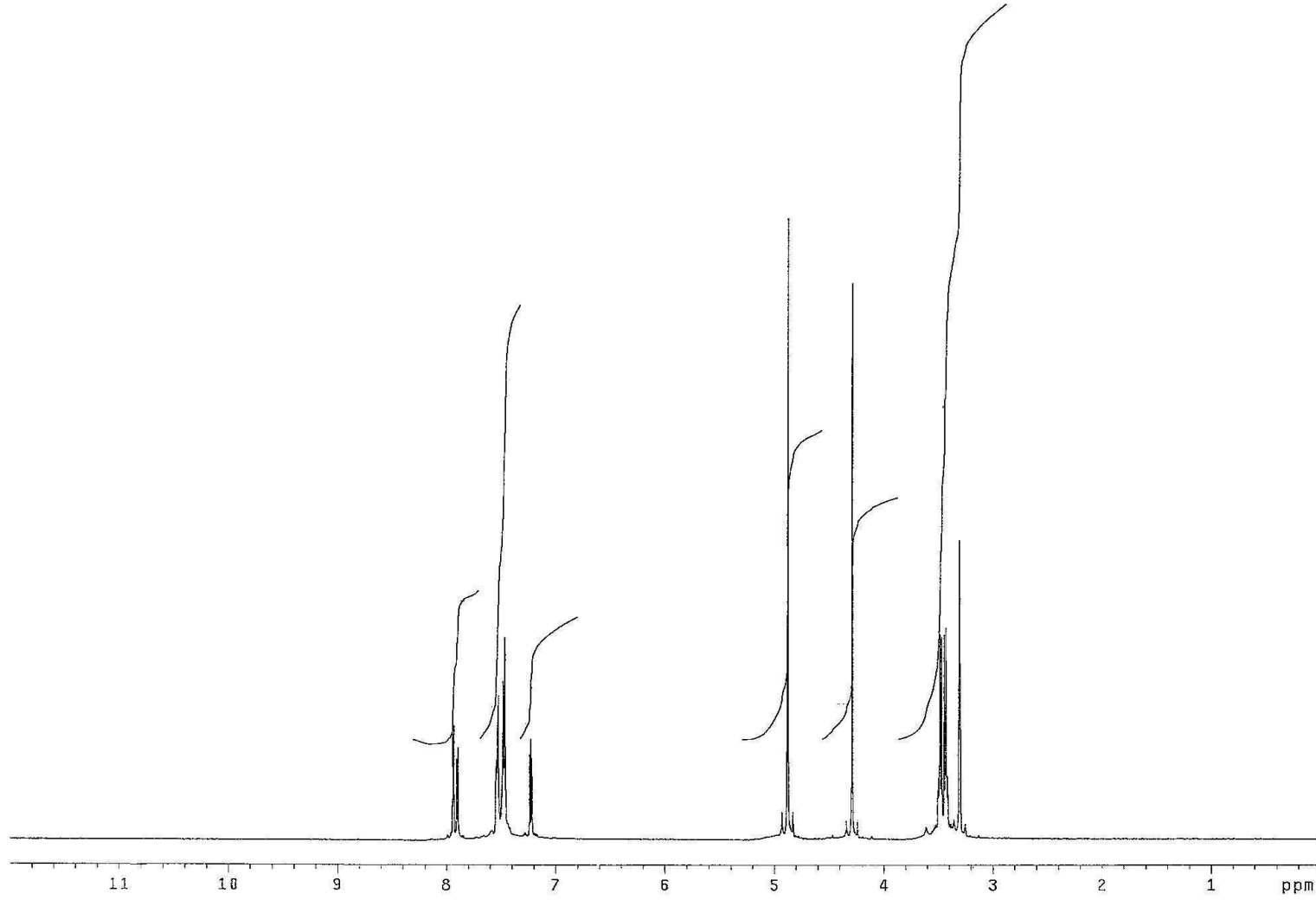
Spektrum No 6. 1-(4-Bromofenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu



Spektrum No 7. 1-(2,4-Diklorofenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu



Spektrum No 8. 1-(4-Nitrofenil)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu



Spektrum No 9. 1-(Tiyofen-2-il)-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu

Tablo 3. Bileşik 1-9'un Mikrodalga Yöntemiyle Elde Edilen Deneysel Verileri (120°C, 80 Watt, 10 ml Asetik Asit)

Bileşik No	Ar	Keton (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin tuzu (mmol)	Reaksiyon Süresi (dk)	Verim (%)	Kristallendirme Çözücüsü	Erime Derecesi (°C)	Literatür Erime Derecesi (°C)
1	C ₆ H ₅	16.8	20.1	16.8	18	17	MeOH	175-177	
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	14.8	17.8	14.8	8	13	MeOH	194-5	
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	10	12	10	8	15	MeOH/Et ₂ O	169-171	170-172 ⁵⁰
4	4-ClC ₆ H ₄	13	16	13	8	26	MeOH	216-218	
5	4-FC ₆ H ₄	14.4	17	14.4	30	12	MeOH	218-219	
6	4-BrC ₆ H ₄	7.5	9.0	7.5	40	24	MeOH/Et ₂ O	213-215	215-216 ⁵¹
7	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10.6	12.7	10.6	10	3	MeOH	178-181	
8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	12	15	12	10	14	MeOH	218-219	219.5-221 ⁵²
9	C ₄ H ₃ S (2-il)	11.8	14.3	11.8	90	11	MeOH/Et ₂ O	177-178	

Tablo 4. Bileşik 1-9'un Konvansiyonel Yöntemle Elde Edilen Deneysel Verileri (10 ml asetik asit)

Bileşik No	Ar	Keton (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin tuzu	Reaksiyon Süresi	Verim (%)	Kristallendirme Çözücüsü
1	C ₆ H ₅	16.8	20.2	16.8	345	21	MeOH/Et ₂ O
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	14.8	17.8	14.8	345	20	MeOH/Et ₂ O
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	13.3	16	13.3	165	16	MeOH/Et ₂ O
4	4-ClC ₆ H ₄	13	16	13	535	21	MeOH/Et ₂ O
5	4-FC ₆ H ₄ -	14.4	17	14.4	345	40	MeOH/Et ₂ O
6	BrC ₆ H ₄	10	12	10	345	44	MeOH/Et ₂ O
7	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	10.4	12.7	10.4	345	10	MeOH/Et ₂ O
8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	12	15	12	25	39	MeOH/Et ₂ O
9	C ₄ H ₃ S (2-il)	15.8	19	15.8	155	13	MeOH/Et ₂ O

Tablo 5. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Spektrumu Yorumu

Bileşik (Çözücü)	δ (ppm)
1 (CDCl ₃)	δ (ppm): 3.28 (2H, t, J=6.59 Hz), 3.65 (2H, t, J= 6.59 Hz), 4.10 (2H, s), 7.23-7.54 (6H, m), 7.59 (2H, d, J=6.95 Hz), 7.86-7.89 (2H, m)
2 (CDCl ₃)	δ (ppm): 2.35 (3H, s), 3.28 (2H, br s), 3.65 (2H, t, J=6.95 Hz), 4.10 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=7.68), 7.33-7.41 (3H, m), 7,60 (2H, d, J=7.31 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.05 Hz)
3 (CDCl ₃)	δ (ppm): 3.28 (2H, t, J=6.95Hz), 3.63 (2H, t, J=6.95Hz), 3.81 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.78 Hz), 7.31-7.42 (3H, m), 7.60 (2H, d, J=7.32 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.78 Hz)
4 (CD ₃ OD)	δ (ppm): 3.43-3.54 (4H, m), 4.30 (2H, s), 7.46-7.50 (5H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 8.01 (2H, d, J=8.79 Hz)
5 (CD ₃ OD)	δ (ppm): 3.43-3.46 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 4.30 (2H, s), 7.23-7.28 (2H, m), 7.46-7.49 (3H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 8.09- 8.12 (2H,m)
6 (CD ₃ OD)	δ (ppm): 3.42-3.51 (4H, m), 4.29 (2H, s), 7.47-7.55 (5H, m), 7.72 (2H, m), 7.91-7.95 (2H, m)
7 (CDCl ₃)	δ (ppm): 3.24 (2H, s), 3.62-3.65 (2H, m), 4.10 (2H, s), 7.25-7.41 (5H, m), 7.57-7.63 (3H, m)
8 (CD ₃ OD)	δ (ppm): 3.47-3.50 (2H, m), 3.58-3.61 (2H, m), 4.31 (2H, s), 7.47-7.55 (5H, m), 8.23-8.25 (2H, m), 8.37-8.39 (2H, m)
9 (CD ₃ OD)	δ (ppm): 3.41-3.50 (4H, m), 4.29 (2H, s), 7.22-7.24 (1H, t, J=4.39), 7.44-7.55 (5H, m), 7.89-7.95 (2H, m)

5. TARTIŞMA

1-Aril-3-benzilamino-1-propanon hidroklorür genel kimyasal yapısına sahip 9 adet bileşiğin sentezi; keton, paraformaldehit ve benzilaminhidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak asetik asitte, 80 Watt'ta 120°C'de değişik sürelerde ısıtılarak mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, söz konusu bileşikler, keton, paraformaldehit ve benzilaminhidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak asetik asitte 120°C'de değişik sürelerde ısıtılarak konvansiyonel yöntem ile de sentezlenmiştir. Reaksiyonlar İTK ile izlenmiş, reaksiyon ortamında amin bileşiği kalmayınca reaksiyonlara son verilmiştir. Kromotografi plakları UV lamba altında ve iyot buharları ile doyurulmuş tankta izlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR spektrumları ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR spektrumları ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde mikrodalga yöntemi ile sentezlendiği rapor edilen Mannich bazları şunlardır: 3'-(Aril/Heteroaril)-1-morfolinom etil/piperidinometilspiro[3H-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion'lar⁴⁴, β-naftol'den yola çıkarak sentezlenen bazı Mannich bazları⁴⁵, rasemik tetraalkoksirezorsin[4]arenler'in Mannich bazları⁴⁷, pirazinamit kullanılarak bazı Mannich bazlarının sentezi⁴⁴, fenol ve indollerin çözücüsüz ortamda asidik alüminyum üzerinde Mannich bazlarının sentezi⁴⁹, siklik 1,3-dikarboniller, aril alkil ketonlar, heteroaril alkil ketonlar ve asiklik benzil ketonların Mannich bazları⁴⁷. Çalışmamız ile sınırlı sayıdaki bu örneklerle katkı sağlanmıştır.

Bileşiklerin sentezinde kullanılan iki yöntem olan mikrodalga yöntemi ve konvansiyonel ısıtma yöntemi, sentez yöntemlerinin söz konusu bileşiklerin eldesinde reaksiyon süre ve verimine etkisi açısından karşılaştırılmıştır. Mikrodalga yönteminde

reaksiyon süreleri konvansiyonel yöntemdekinden belirgin bir şekilde (1.7-6.9 kez) az iken, konvansiyonel yöntemde reaksiyon verimleri bileşik 4 hariç, belirgin bir şekilde (1.1-3.3 kat) yüksektir.

İleriki çalışmalar için, Mannich bazlarının sentezinde en uygun yöntemin hangisi olduğu bu veriler ışığında söylenemez. Bunun için daha çok sayıda ve farklı kimyasal yapılardaki Mannich bazlarının sentezinde her iki yöntem beraberce denenmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Dimmock JR, Kumar P. Anticancer and cytotoxic properties of Mannich bases. *Curr Med Chem* 1997; 4: 1-22
2. Mannich C, Krosche W. Ueber ein kondensations produkt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin. *Arch Pharm (Weinheim)* 1912; 250: 647-667
3. Arend M, Westermann B, Risch N. Modern variants of the mannich reaction. *Angew Chem* 1998; 37: 1045-1070
4. Gul HI, Yerdelen KO, Das U, Gul M, Pandit B, Li PK, *et al.* Synthesis and cytotoxicity of novel 3-aryl-1-(3'-dibenzylaminomethyl-4'-hydroxyphenyl)-propenones and related compounds. *Chem Pharm Bull* 2008; 56: 1675-1681
5. Gul HI, Das U, Pandit B, Li PK. Evaluation of the cytotoxicity of some mono-mannich bases and their corresponding azine derivatives against androgen-independent prostate cancer cells. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 850-854
6. Siatra-Papastaikoudi T, Tsotinis A, Chinou I, Roussakis C. Synthesis and anticancer activity of new phenyl-ring substituted 4-morpholino-1-phenylthio-2-butanones [Mannich bases]. *Pharmaco* 1994; 49: 221-223
7. Euzébio FP, Santos FJ, Piló-Veloso D, Alcântara AF, Ruiz AL, Carvalho JE, *et al.* Synthesis, antiproliferative activity in cancer cells and theoretical studies of novel 6 α ,7 β -dihydroxyvouacapan-17 β -oic acid Mannich base derivatives. *Bioorg Med Chem* 2010; 18: 8172-8177
8. Pilli G, Erdogan H, Safak C, Calis U, Sunal R. Some N-mannich bases of 2-benzoxazolinones and their analgesic activities. *Arch Pharm (Weinheim)* 1992; 325: 537-540

9. Bolakatti GS, Maddi VS, Mamledesai SN, Ronad PM, Palkar MB, Swamy S. Synthesis and evaluation of antiinflammatory and analgesic activities of a novel series of coumarin Mannich bases. *Arzneimittelforschung* 2008; 58: 515-520
10. Suleyman H, Gul HI, Asoglu M. Antiinflammatory activity of 3-benzoyl-1-methyl-4-phenyl-4-piperidinol hydrochloride. *Pharmacol Res* 2003; 47: 471-475
11. El-Sayed NA, Awadallah FM, Ibrahim NA, El-Saadi MT. Synthesis, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies of some substituted pyrimido[1,6-a]azepine derivatives. *Eur J Med Chem* 2010; 45: 3147-3154
12. Lee CM PJ, Ours CW, Horrom BW, Smital JR, Pernet AG, Bunnell PR, *et al.* [(Aminomethyl)aryloxy]acetic acid esters. A new class of high-ceiling diuretics. 1. effect of nitrogen and aromatic nuclear substitution. *J Med Chem* 1984; 27: 1579-1587
13. Koechel DA, Rankin GO. Diuretic activity of Mannich base derivatives of ethacrynic acid and certain ethacrynic acid analogues. *J Med Chem* 1978; 21: 764-769
14. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some styryl ketone derivatives and related thiol adducts. *J Pharm Sci* 1984; 83: 545-548
15. Mete E, Gul HI, Canturk P, Topcu Z, Pandit B, Gul M, *et al.* Biological activity of 1-aryl-3-phenethylamino-1-propanone hydrochlorides and 3-aryl-4-aryl-1-phenethyl-4-piperidinols on PC-3 cells and DNA topoisomerase I enzyme. *Z Naturforsch C* 2010; 65: 647-652
16. Dimmock JR, Jonnalagadda SS, Phillips OA, Erciyas E, Shyam K, Semple HA. Anticonvulsant properties of some mannich bases of conjugated arylidene ketones. *J Pharm Sci* 1992; 81: 439-440

17. Gul HI, Calis U, Vepsalainen J. Synthesis and evaluation of anticonvulsant activities of some bis Mannich bases and corresponding piperidinols. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 863-869
18. Dimmock JR, Taylor WG. Intramolecular cyclization and cytotoxicities of some Mannich bases of styryl ketones. *J Pharm Sci* 1975; 64: 241–249
19. Mutus B, Wagner JD, Talpas CJ, Dimmock JR, Phillips OA, Reid RS. 1-p-chlorophenyl-4,4-dimethyl-5-ethylamino-1-penten-3-one hydrobromide, a sulfhydryl-specific compound which reacts irreversibly with protein thiols but reversibly with small molecular weight thiols. *Anal Biochem* 1989; 177: 237-243
20. Dimmock JR, Kumar P, Quail JW, Pugazhenth U, Yang J, Chen M, *et al.* Synthesis and cytotoxic evaluation of some styryl ketones and related compounds. *Eur J Med Chem* 1995; 30: 209-217
21. Dimmock JR, Smith LM. Syntheses and evaluation of ketals, hemithioketals, and dithioketals of conjugated styryl ketones principally for antineoplastic activity. *J Med Chem* 1980; 69: 575-580
22. Hamon NW, Bassendowski DL, Wright DE, Dimmock JR, Noble LM. Effect of antineoplastic and cytotoxic mannich bases derived from conjugated styryl ketones on mitochondrial respiration in rat liver cells. *J Pharm Sci* 1978; 57: 1539-1542
23. Friedman M, Cavins JF, Wall JS. Relative nucleophilic reactivities of amino acids groups and mercaptide ions in addition reactions with α,β -unsaturated compounds. *J Am Chem Soc* 1965; 87: 3672–3682

24. Kupchan SM, Fessler DC, Eakin MA, Giacobbe TJ. Reactions of Alpha Methylene Lactone Tumor Inhibitors with Model Biological Nucleophiles Science 1970; 168: 376-378
25. Dimmock JR, Shyam K, Hamon NW, Patil SA, Smith PJ. bis-Mannich bases of styryl ketones as antileukemic agents. Neoplasma 1985; 32: 85-91
26. Emmelot P. The Mode of Action of Biologically Active Compounds In: Ariens EJ, ed. The Molecular Basis of Cancer Chemotherapy. New York: Academic Press, 1964: 100.
27. Hansch C. The physicochemical approach to drug design and discovery (QSAR. Drug Dev Res 1981; 1: 267-309
28. Hammett LP. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. J Am Chem Soc 1937; 59: 96–103
29. Hansch C, Leo A, Unger SH, Kim KH, Nikaitani D, Lien EJ. Aromatic substituent constants for structure-activity correlations. J Med Chem 1973; 16 1207–1216
30. Hansch C, Maloney P. P, Fujita T, Muir R. M. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients. Nature 1962; 194: 178-180
31. Hansch C, Fujita T. p-Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. J Am Chem Soc 1964; 86: 1616-1626
32. Saraç S, Dalkara S. Yapı Aktivite İlişkileri. In: E Palaska, ed. Farmasötik Kimya Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2000:
33. Topliss JG. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. J Med Chem 1972; 15: 1006–1011

34. Kappe CO, Stadler A: Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry. Darmstadt:Betz-drunk GmbH, 2005: 1-300
35. Kappe CO, Dallinger D. The impact of microvave synthesis on drug discovery. Nat Rev Drug Discov 2006; 9: 51-63
36. Kuslu S, Bayramoğlu M. Mikrodalgalar ile materyaller arasındaki termal olan ve olmayan etkileşimlerin incelenmesi ve mikrodalga kimyası Mühendislik Bilimleri Dergisi 2002; 8: 395-405
37. Daşar TU. Mikrodalga sentez yönteminin avantaj ve dezavantajları ve bu yöntemle yapılmış sentez örnekleri. Atatürk Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Araştırma Projesi Tezi Erzurum, 2010
38. Gaonkara SL, Shimizu H. Microwave-assisted synthesis of the antihyperglycemic drug rosiglitazone Tetrahedron 2010; 66: 3314-3317
39. Uslu MK, Certel M. Dielektrik ısıtma ve gıda işlemede kullanımı. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi 2006; 3: 61-69
40. Martins MAP, Beck P, Cunico W, Pereira CMP, Sinhorin AP, Blanco RF, *et al.* Microwave assisted synthesis of 5-Hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydroisoxazoles. Tetrahedron 2002; 43: 7005-7008
41. Bollini M, Gonzalez M, Bruno AM. Microwave-assisted rapid and efficient synthesis of C-alkyl imidazoisquinolinone derivatives. Tetrahedron 2009; 50: 1507-1509
42. Hedidi M, Hamdi SM, Mazari T, Boutemur B, Rabia C, Chemat F, *et al.* Microwave-assisted synthesis of calix[4]resorcinarenes. Tetrahedron 2006; 62: 5652-5655

43. Karthikayan SV, Perumal S, Shetty KA, Yogeeswari P, Sriram D. A. Microwave-assisted facile regioselective Fischer indole synthesis and antitubercular evaluation of novel 2-Aryl-3,4-dihydro-2H-thieno[3,2-b]indoles. *Bioorg Med Chem* 2009; 19: 3006-3009
44. Pandey M, Raghuvanshi DS, Singh KN. Microwave-assisted, solvent-free synthesis of 3'-(Aryl/Heteroaryl)-1-morpholinomethyl/piperidinomethylspiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1H)-diones via 3-Isatinimines. *J Heterocycl Chem* 2009; 46: 49-53
45. Paul NK, Dietrich L, Jha A. Convenient synthesis of 1-arylmethyl-2-naphthols. *Synth Commun* 2007; 37: 877-888
46. Buckley BR, Boxhall JY, Page PCB, Chan YH, Elsegood MRJ, Heaney H, *et al.* Mannich and O-alkylation reactions of tetraalkoxyresorcin[4]arenes - The use of some products in ligand-assisted reactions. *Eur J Org Chem* 2006; 5117-5134
47. Sriram D, Yogeeswari P, Reddy SP. Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; 16: 2113-2116
48. Sharifi A, Farhangian H, Mohsenzadeh F, Naimi-Jamal MR. Microwave assisted Mannich reaction of terminal alkynes on alumina. *Monatshefte Fur Chemie* 2002; 133: 199-204
49. Sharifi A, Mirzaei M, Nairni-Jamal MR. Solvent-free aminoalkylation of phenols and indoles assisted by microwave irradiation. *Monatshefte Fur Chemie* 2001; 132: 875-880
50. Atwal MS, Bauer L, Dixit SN, Gearien JE, Megahy M, Pokorny C. Analgetics. II. Relationship between structure and activity of some β -amino ketones. *J Med Chem* 1969; 12: 994-997

51. Runti C, Nisi C, Ulian F. Mannich bases of pharmaceutical interest and their derivatives. II. Pharmacologically active propiophenone derivatives. Boll Chim Farm 1964; 103: 165-170
52. Wheatley WB, Fitzgibbon WE, Cheney LC. p-Nitroacetophenone in the Mannich reaction. J Am Chem Soc 1954; 76: 4490-4491