

**1-ARİL-3-DİBENZİLAMİNO-PROPAN-1-ON  
HİDROKLORÜR TİPİ MANNİCH BAZLARI  
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Ayşe Nur DAŞTAN**

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. H. İnci GÜL**

**Yüksek Lisans Tezi-2013**

**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**1-ARİL-3-DİBENZİLAMİNO-PROPAN-1-ON  
HİDROKLORÜR TİPİ MANNİCH BAZLARI ÜZERİNDE  
ÇALIŞMALAR**

**Ayşe Nur DAŞTAN**

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. H. İnci GÜL**

**ERZURUM**

**2013**

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

**1-ARİL-3-DİBENZİLAMİNO-PROPAN-1-ON HİDROKLORÜR**  
**TİPİ MANNİCH BAZLARI ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Ayşe Nur DAŞTAN**

**Tez Savunma Tarihi :**

**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. H. İnci GÜL (Atatürk Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. Demet Demir (Atatürk Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Yrd. Doç. Dr. Kaan KÜÇÜKOĞLU (Atatürk Üniversitesi)

**Onay**

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM**

Enstitü Müdürü

**Yüksek Lisans Tezi**

**ERZURUM-2013**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ</b> .....	<b>X</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Kütle Soğurma Katsayısı .....	2
2.1.1. Gama Radyasyonun Soğurulması ve Lambert-Beer Kanunu .....	3
2.1.2. Karışım Kuralı ve Bileşikler İçin Kütle Soğurma Katsayısı.....	4
2.2. Mannich Bazları.....	5
2.3. $\alpha,\beta$ -Doymamış Ketonlar .....	7
2.4. Aktif Karbon-Karbon Çift Bağlarına Michael Katım Tepkimesi .....	8
2.4.1. Michael Katım Tepkimesinin Mekanizması.....	9
2.5. İlaç Tasarımında Fizikokimyasal Özelliklerin Önemi .....	10
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>12</b>
3.1. Kimyasallar ve Yöntemler .....	12
3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar .....	12
3.1.2. Yöntemler .....	12

3.1.2.1. Kromatografik Analizler.....	12
3.1.2.2. Spektral Analizler .....	12
3.1.2.3. Erime Noktası Tayinleri.....	13
3.2. Tasarlanan Bileşiklerin Sentezi .....	13
3.2.1. 1-Fenil-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (1) .....	14
3.2.2. 1-(4-Metilfenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (2).....	16
3.2.3. 1-(4-Klorofenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (3).....	18
3.2.4. 1-(4-Nitrofenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (4).....	20
3.2.5. 1-(4-Metoksifenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (5) .....	22
3.2.6. 1-(Tiyofen- 2 -il)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (6) .....	23
3.3. Kütle Soğurma Katsayılarının Hesaplanması .....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>32</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>35</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>36</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>44</b>
<b>EK 1. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>44</b>
<b>EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>	<b>44</b>

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalıŐmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. H. İnci GÜL'e en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar alıŐmalarımdaki desteğinden dolayı ArŐ. Gör. Mehtap TUĐRAK'a, NMR spektrumlarım için Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi'ne, fiziksel ölçümler için Zeynep Gedik'e (Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizik) ve her zaman yanımda olan ve beni destekleyen babam Prof. Dr. Abdülmecit TÜRÜT ve eşim Yrd. Doç. Dr. İkrım DAŞTAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ecz. Ayşe Nur DAŞTAN

## ÖZET

### 1-Aril-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür Tipi Mannich Bazları Üzerinde Çalışmalar

**Amaç.** Bu tez kapsamında 1-aril-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür tipi Mannich bazlarının sentezi ve sentezlenen bu bileşiklerin kütle soğurma katsayılarının hesaplanması amaçlanmıştır. Kütle soğurma katsayılarının bileşiklerin sitotoksik / antikanser aktivitesi hakkında bilgi vermesi beklenmektedir.

**Materyal ve Metot.** Aril grupları; fenil, p-Metilfenil, p-Klorofenil, p-Nitrofenil, p-Metoksifenil ve Tiyofen-2-il olarak seçilmiştir. Mannich bazları klasik yöntemle sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kütle soğurma katsayıları 5,9 keV'de 182 eV enerji rezolüsyonuna sahip bir HPGe dedektör kullanılarak deneysel ve WinXCOM bilgisayar programı kullanılarak teorik olarak elde edilmiştir.

**Bulgular.** Sentezlenen bileşiklerin deneysel verileri Tablo 4.1' de sunulmuştur. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları Tablo 4.2 ve Tablo 4.3 ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin kütle soğurma katsayıları deneysel ve teorik olarak hesaplanmış ve Tablo 4.4' te sunulmuştur.

**Sonuç.** Bu tez çalışmasında bileşiklerin tümü başarı ile sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi ve karakteristik bazı özelliklerinin değerlendirilmesi medisinal kimya ve fizikteki temel kavramlar, prensipler, deneysel ve teorik teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar bu tez çalışması kapsamında değerlendirilip, tartışılarak elde edilen veriler tablolar halinde sunulmuştur. Bu tez kapsamında elde edilen sonuçların medikal onkolojide ilaç adayı yeni bileşiklerin geliştirilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antikanser, HPGe dedektör, kütle soğurma katsayısı, Mannich bazları, radyasyon

## ABSTRACT

### Studies on Mannich Bases of 1-Aryl-3-dibenzylamino-propane-1-on hydrochloride

**Aim.** This thesis aimed to synthesize 1-aryl-3-dibenzylamino-propane-1-on hydrochloride type Mannich Bases and calculating the mass attenuation coefficients of these compounds. It is expected to have information about cytotoxic/anticancer activities of compounds by the mass attenuation coefficients.

**Materials and Methods.** Aryl groups were selected as; phenyl, p-methylphenyl, p-chlorophenyl, p-nitrophenyl, p-methoxyphenyl and 2-thiophenyl. Mannich bases were synthesized via classical method. The mass attenuation coefficients of synthesized compounds were obtained experimentally by using an HPGe detector with 5.9 keV 182 eV energy resolution and theoretically by using a WinXCOM computer database.

**Results.** Experimental data of synthesized compounds were shown in Table 4.1.  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectrums were verified in tables 4.2 and 4.3. The mass attenuation coefficients of synthesized compounds were calculated experimentally and theoretically. Obtained results were shown in Table 4.4.

**Conclusion.** All compounds were successfully synthesized in this thesis. Synthesis of compounds and evaluation of their characteristic properties were performed by using basic concepts, principles, experimental and theoretical techniques of medicinal chemistry and physics. Within the scope of this thesis; the results were evaluated, discussed and presented as tables. It is thought that the results of this thesis would allow the development of drug candidate new compounds in medical oncology.

**Key Words:** Anticancer, HPGe dedector, Mannich bases, mass attenuation coefficients, radiation,



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$^{\circ}\text{C}$	: Santigrad
$^{13}\text{C NMR}$	: $^{13}\text{C}$ Nükleer Manyetik Rezonans
$^1\text{H NMR}$	: $^1\text{H}$ Nükleer Manyetik Rezonans
$\text{Am}^{241}$	: Americium-241 Radyoaktif Kaynak
$\text{CDCl}_3$	: Döterokloroform
<b>d</b>	: Dublet
<b>dk</b>	: Dakika
<b>Es</b>	: Taft'ın Sterik Faktörü
<b>g</b>	: Gram
<b>Hz</b>	: Herzt
<b>I</b>	: Elektromanyetik Radyasyonun Şiddeti
<b>İTK</b>	: İnce Tabaka Kromatografisi
<b>keV</b>	: Kiloelektron volt
<b>M</b>	: Molar
<b>m</b>	: Multiplet
<b>M.A</b>	: Molekül Ağırlığı
<b>mCi</b>	: Millicurie
<b>MHz</b>	: Megahertz
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mM</b>	: Milimolar
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>MR</b>	: Molar Refraktivite
<b>nM</b>	: Nanomolar
<b>nm</b>	: Nanometre

<b>P</b>	: Partisyon Katsayısı
<b>ppm</b>	: Milyonda Bir Kısım
<b>QSAR</b>	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkileri
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>s</b>	: Singlet
<b>sa</b>	: Saat
<b>t</b>	: Soğurucu Maddenin Kalınlığı
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>W</b>	: Watt
<b>X-RAY</b>	: X - Işınları
<b>δ</b>	: Kimyasal Kayma
<b>π</b>	: Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti
<b>σ</b>	: Hammett Sübstitüent Sabiti
<b>μ</b>	: Lineer Soğurma Katsayısı
<b>μ<sub>m</sub></b>	: Kütle Soğurma Katsayısı
<b>ρ</b>	: Soğurucu Maddenin Yoğunluğu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Genel mannich reaksiyonu .....	5
Şekil 2.2. Mannich bazı oluşum mekanizması .....	6
Şekil 2.3. Bir keton bileşiği ve mannich bazı .....	7
Şekil 24. $\alpha,\beta$ -doymamış keton .....	8
Şekil 2.5. $\alpha,\beta$ -doymamış sistemlerde rezonans yapılar (R: H, Alkil, Aril) .....	9
Şekil 2.6. Dissosiyeye tiyollerin michael katım mekanizması .....	9
Şekil 2.7. Nondissosiyeye tiyollerin michael katım mekanizması .....	10
Şekil 3.1. 1-Aril-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (1-6) .....	13
Şekil 3.2. 1-Fenil-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür .....	14
Şekil 3.3. 1-Fenil-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	15
Şekil 3.4. 1-Fenil-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	16
Şekil 3.5. 1-(4-Metilfenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür .....	17
Şekil 3.6. 1-(4-Metilfenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	17
Şekil 3.7. 1-(4-Klorofenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür .....	18
Şekil 3.8. 1-(4-Klorofenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	19
Şekil 3.9. 1-(4-Klorofenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	20
Şekil 3.10. 1-(4-Nitrofenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür .....	21

<b>Şekil 3.11.</b> 1-(4-Nitrofenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin <sup>1</sup> H	
NMR spektrumu .....	21
<b>Şekil 3.12.</b> 1-(4-Metoksifenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür .....	22
<b>Şekil 3.13.</b> 1-(4-Metoksifenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin <sup>1</sup> H	
NMR spektrumu .....	23
<b>Şekil 3.14.</b> 1-(4-Metoksifenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin <sup>13</sup> C	
NMR spektrumu .....	23
<b>Şekil 3.15.</b> 1-(Tiyofen- 2 -il)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür.....	24
<b>Şekil 3.16.</b> 1-(Tiyofen- 2 -il)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin <sup>1</sup> H	
NMR spektrumu .....	25
<b>Şekil 3.17.</b> 1-(Tiyofen- 2 -il)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin <sup>13</sup> C	
NMR spektrumu .....	25
<b>Şekil 3.18.</b> Deney sistemi. ....	26
<b>Şekil 4.1.</b> Sentezlenen bileşiklerin genel kimyasal yapısı .....	27

## TABLULAR DİZİNİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 4.1.</b> Sentezlenen bileşiklerin deneysel verileri.....	28
<b>Tablo 4.2.</b> Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup> H NMR sonuçları .....	29
<b>Tablo 4.3.</b> Sentezlenen bileşiklerin <sup>13</sup> C NMR sonuçları .....	30
<b>Tablo 4.4.</b> Sentezlenen bileşiklerin kütle soğurma katsayıları.....	31

# 1. GİRİŞ

Mannich bazlarının çeşitli biyolojik aktiviteleri literatürlerde rapor edilmiştir. Bu aktivitelerden biri de onların sitotoksiteleridir.<sup>1</sup>

Medikal onkolojide kanserli hastalara cerrahi tedavi, radyoterapi (radyasyon tedavisi) ve kemoterapi (ilaçla tedavi) uygulanmaktadır. Radyoterapide kullanılan radyasyonun, bir ortamdaki giriciliği (alabildiği yol) ve yayınlanma özelliklerinin anlaşılması bakımından kütle soğurma katsayıları önemli bir fiziksel niceliktir ve soğurucu maddenin cinsine ve radyasyon enerjisine bağlıdır.

Bu tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin (1-aril-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür' ler) sitotoksik özellik gösterebilme potansiyeli olan Mannich bazlarından olmasından dolayı kütle soğurma katsayılarının bilinmesinin bileşiklerin terapötik özelliklerinin değerlendirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu amaçla sentezlenen bileşiklerin, kütle soğurma katsayılarının 8.05-50.4 keV enerji aralığında hem deneysel hem de teorik olarak hesaplanması tasarlanmıştır.

Bileşik **1**(nonsüstitüe), **2**(p-metil), **3**(p-kloro), **5**(p-metoksi) literatüre kayıtlı olmakla birlikte yeterli spektral analizleri verilmemiştir.<sup>1,2</sup> Bu çalışma bu kapsamda literatüre katkı sağlamaktadır. Ayrıca, nitro türevi bileşik **4** ve aril halkasının Tiyofen olduğu bileşik **6** da, ilk kez bu çalışmada elektronik ve biyoizosterik parametreler göz önünde bulundurularak yeni tasarlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kütle Soğurma Katsayısı

Bir radyasyon kaynağından yayınlanan elektromanyetik dalgalar, madde atomlarıyla çeşitli etkileşimler sonucunda enerjisinin ya tamamını ya da bir kısmını kaybeder. Kullanılan numune ister saf ister bileşik olsun, etkileşime giren radyasyon tipi ve enerjisi için kütle soğurma katsayısı ( $\mu/\rho$ ) bir karakteristik özellik anlamı taşımaktadır. Elementler ve bileşikler için ayırt edici özellik olan bu fiziksel parametreler, temel fizikte, ziraat, endüstri, eczacılık, radyasyon dozimetrisi ve biyoloji alanlarında kullanılmaktadır.

Sharanabasappa ve arkadaşları; Mg, Ni, Cu, Mo ve Ta ile biyolojik içerikli numuneler için farklı enerjilerde kütle soğurma katsayılarını hesapladılar.<sup>3</sup>Sidhu ve arkadaşları; dozimetrik öneme sahip anilin ( $C_6H_5NH_2$ ), siklohegzan ( $C_6H_{12}$ ), gliserin ( $C_3H_5(OH)_3$ ), bütil alkol ( $N-(C_4H_9OH)$ ), dimetil sülfoksil ( $C_2H_6OS$ ), metil-etil-keton ( $C_4H_8O$ ), ksilen ( $C_8H_{10}$ ), asetofenon ( $C_8H_8O$ ) ve trietil amin ( $C_6H_{15}N$ ) bileşiklerinin kütle soğurma katsayılarını 100 mCi'lik  $Am^{241}$  radyoaktif kaynağından yayınlanan 59,54 keV enerjili gama ışınlarını kullanarak hesapladılar.<sup>4</sup>Sağlık fiziği alanında yapılan çalışmalarda organik bileşiklerden olan Triaflool BN ( $C_3H_4O_2$ )<sub>n</sub>, Triaflool TN ( $C_{12}H_{18}O_7$ )<sub>n</sub>, Kapton ( $C_{44}H_{20}O_{10}$ )<sub>n</sub> ve Melinex ( $C_{10}H_8N_4O_4$ )<sub>n</sub> 'in 13-40 keV enerji aralığında kütle soğurma katsayıları hesaplanmıştır.<sup>5</sup>Demir ve Turşucu bazı vitaminlerin kütle soğurma katsayıları, kütle enerji soğurma katsayıları ve kerma değerlerini 356.61, 661.66, 1250 ve 1408.01 keV foton enerjilerini kullanarak hesapladılar. <sup>6</sup>Bir diğer çalışmada araştırmacılar bazı aminoasitler (glisin, alanin, serin, valin, treonin, lösin, izolösin, aspartik asit, lisin, glutamik asit, histidin, fenilalanin, arjinin, tirozin, triptofan) ve şekerler (arabinoz, riboz, glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, ramnoz, maltoz, melibioz,

melezitoz ve rafinoz) için 30,8; 35,0; 81,0; 145; 276,4; 302,9; 356; 383,9; 661,6; 1173 ve 1332,5 keV enerjilerinde etkin atom numarası ve elektron yoğunluklarını belirlemişlerdir. <sup>7</sup>Kerur ve arkadaşları; monosakkarit ve disakkaritlerin kütle soğurma katsayılarını farklı kaynak enerjilerinde (8,136; 13,596; 17,781; 22,581 ve 32,890 keV) hesapladılar.<sup>8</sup>

### 2.1.1. Gama Radyasyonun Soğurulması ve Lambert-Beer Kanunu

Gama radyasyonun soğurulmasının temel özelliği, radyasyonun belli bir kalınlıktaki maddeden geçerken şiddetinde görülen azalmadır. Radyasyonun şiddetinde meydana gelen azalma Lambert-Beer yasasına göre soğurucu malzemenin  $t$  kalınlığı ile orantılıdır. Başlangıçtaki şiddeti  $I_0$  olan elektromanyetik radyasyonun bir soğurucu tabakasından geçtikten sonraki  $I$  şiddeti ;

$$dI = -\mu I dt \Rightarrow I = I_0 e^{-\mu t} \quad (2.1)$$

ile verilir. Lineer soğurma katsayısı olan  $\mu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ); birim yüzeyde, birim kalınlık başına düşen enerji soğurma kesri olarak tarif edilir ve gelen fotonun enerjisine bağlıdır. (2.1) ifadesinden  $\mu$  için ;

$$\mu = \frac{\ln(I/I_0)}{t} \quad (2.2)$$

yazılabilir. Lineer soğurma katsayısı  $\mu'$  nün soğurucu maddenin yoğunluğuna oranı birim zamanda birim kütle başına soğurulma olarak tanımlanır. Kütle soğurma katsayısı

$$\mu_m = \frac{\mu}{\rho} = \frac{\ln(I/I_0)}{t\rho} \quad (2.3)$$



(2.3)' te gösterildiği şekilde ifade edilir. Kütle soğurma katsayısının değeri soğurucu materyalin fiziksel özelliğine bağlı olmadığından dolayı lineer soğurma katsayısı  $\mu'$  den çok daha önemlidir. Kütle soğurma katsayısı direkt olarak soğurucu materyalin tabiatını yansıtır. Bu nedenle lineer soğurma katsayısından kütle soğurma katsayısını ölçmek çok daha uygundur.

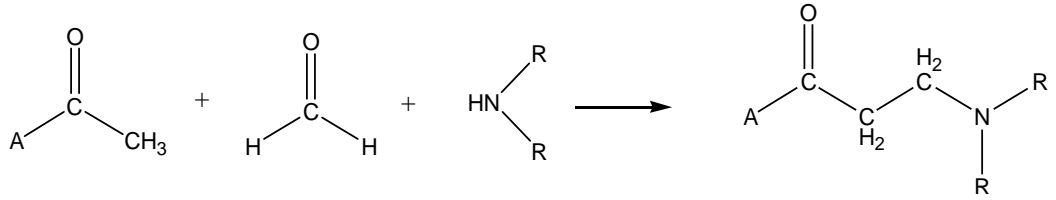
### 2.1.2. Karışım Kuralı ve Bileşikler İçin Kütle Soğurma Katsayısı

Karışım kuralında; herhangi bir bileşik, karışım ya da elemental kesri bilinmeyen materyallere ait toplam kütle soğurma katsayıları hesaplanıyorken, materyal içerisinde ağırlık kesri bilinen elementlerin kütle soğurma katsayıları dikkate alınarak hesaplama yapılır. Bu hesaplamada her bir elementin kütle soğurma katsayısı bileşik içerisindeki ağırlık kesrine toplama eklenir. Bu kuralda materyal içindeki elementler tek tek ele alınır ve birbirinden bağımsız kabul edilir. Yani karışım kuralı, atomun moleküler, kimyasal ya da kristal çevresindeki değişimlerden ortaya çıkan atomik dalga fonksiyonundaki değişimleri ihmal eder.<sup>9</sup> Bu durumda toplam soğurma katsayısı (2.4)' te olduğu gibi ifade edilebilir.

$$\frac{\mu}{\rho} = \sum_i W_i (\mu/\rho)_i \quad (2.4)$$

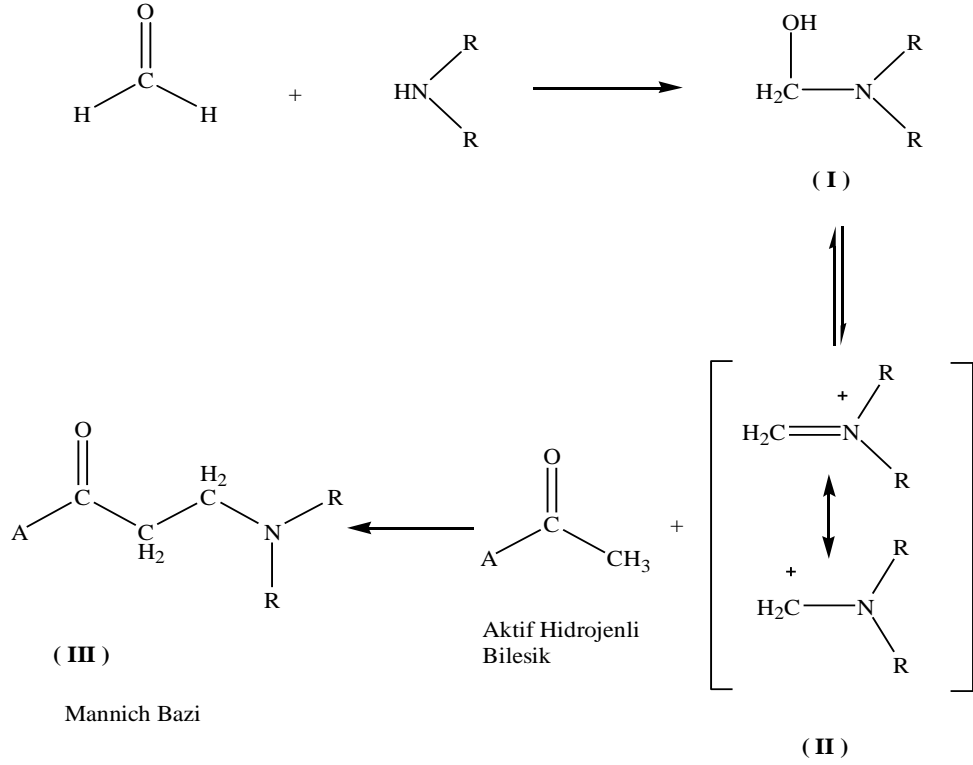
## 2.2. Mannich Bazları

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 tanımlanır.<sup>10</sup> Reaksiyon sonucu oluşan  $\beta$ -aminokarbonil bileşiği Mannich bazı olarak adlandırılır.<sup>11</sup> Örnek bir Mannich reaksiyonu aşağıda Şekil 2.1’de gösterilmiştir. Bu reaksiyon “Mannich Reaksiyonu” ismini kimyacı Carl Mannich’den 1912 yılında almıştır.<sup>12</sup> Organik kimyada en önemli C-C bağı oluşum reaksiyonlarından biridir.<sup>13</sup>



Şekil 2.1. Genel mannich reaksiyonu

Mannich bazlarının oluşum mekanizması Şekil 2.2’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 dönüşür (II), ve bu yüksek reaktif bileşik aktif hidrojen bulunduran substrat bileşikle reaksiyona girerek Mannich bazını (III) oluşturur.



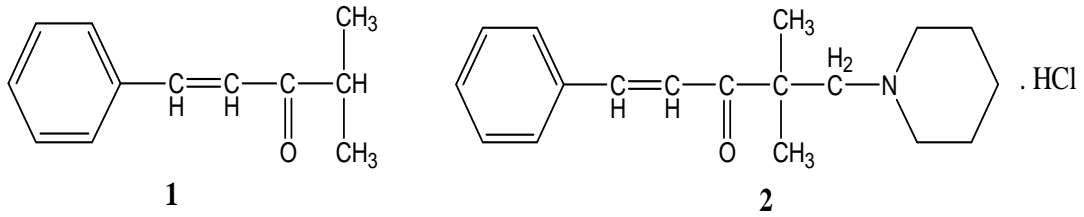
**Şekil 2.2.** Mannich bazı oluşum mekanizması

Bis-Mannich bazlarının sentezinde Mannich tepkimesi yavaş yürür. Bu tip tepkimelerde büyük oranda mono-Mannich bazlarının oluşması nedeniyle verim düşük olmaktadır.

Mannich bazları Michael akseptörü olan  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonların prodrugları olarak dizayn edilirler.<sup>14</sup> Mannich bazlarının sitotoksik,<sup>15, 16-24</sup> antikanser,<sup>25</sup> analjezik,<sup>26</sup> antienflamatuar,<sup>27, 28</sup> diüretik,<sup>29</sup> antimikrobiyal<sup>30-33</sup> ve antikonvulzan<sup>34-37</sup> gibi farklı biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir.

Mannich bazlarındaki aminometil grubu hücrel bileşenlerin elektrofilik atakları için moleküler bölge oluşturur. Ayrıca, ayrıcalıklı kimyasal duyarlılık ve buna bağlı etki artışı / biyolojik potansiyelde artış beklenebilir.

Bir çalışmada ketonların Mannich bazları hazırlanmıştır. Bu çalışmada Mannich bazının (2) prekürsör keton bileşiğinden (1) P388 ve L1210 hücre hatlarına karşı daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Şekil 2.3).<sup>38</sup>



**Şekil 2.3.** Bir keton bileşiği ve mannich bazı

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

a) Sudaki çözünürlük artırıldığından 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.<sup>39</sup>

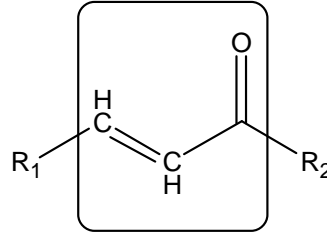
c) Farklı Mannich bazlarının bir tiyolle reaksiyonunun analog ketonların tiyolle reaksiyonundan daha hızlı olduğu bulunmuştur.<sup>40</sup>

### 2.3. $\alpha,\beta$ -Doymamış Ketonlar

Mannich bazlarının sitotoksik / antifungal aktivite gibi bazı biyolojik aktiviteleri deaminasyonla oluşturdukları  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlara atfedilir. Üretilen enonlar hücrel nukleofilleri (tiyol gibi) alkilerler.  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonların (Şekil 2.4), amin ve hidroksil gruplarına karşı ilgisi az ya da yok denecek kadar az, tiyollere karşı ilgisi ise çok fazladır.<sup>41, 42</sup> Bu özellik nukleik asitlerle etkileşmeyi engeller. Bundan dolayı bu

bileşiklerde alkilleyici bileşiklerin kullanımında gözlenen kanserojenik<sup>43</sup> ve mutajenik<sup>44</sup> yan etkiler gözlenmez.

Tiyollere karşı  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonların tercihli afinitesi daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>45, 46</sup> Hücre bölünmesinden hemen önce artmış glutatyon seviyeleri daha önce rapor edilmiştir.<sup>47</sup> Bu yüzden normal dokulardan ziyade tümörlü dokulara karşı başarılı bir seçici sitotoksiste  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlarla mümkün olabilir. Ayrıca bazı seçici tiyol alkilleyicilerin tümörlü dokulara normal dokulardan daha fazla etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu tespit, genellikle kanserli dokulardan daha çok normal dokulardaki makromoleküllere bağlanmayı tercih eden geleneksel alkilleyici ajanlara ve antimetabolitlere karşın, tercihen tümörlü dokulardaki DNA, RNA ve proteinlerin farklı prekürsörlerine bağlanan seçici tiyol alkilleyicilerin yeteneğine atfedilir.<sup>48</sup>

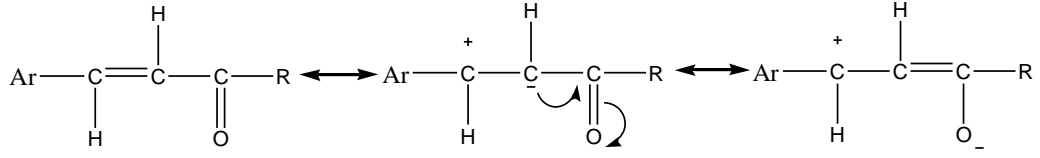


**Şekil 2.4.**  $\alpha,\beta$ -doymamış keton

#### **2.4. Aktif Karbon-Karbon Çift Bağlarına Michael Katım Tepkimesi**

Michael katım tepkimesi aktif  $\alpha$ -hidrojenu taşıyan bir vericinin bazik koşullarda konjuge bir sistemin parçasını oluşturan aktif karbon-karbon doymamışlığına (Şekil 2.5) katım yapması demektir.<sup>49</sup> Tepkimenin bu tanımı tiyol, amin ve hidroksil gibi elektron verici nükeofilik grupların  $\alpha,\beta$ -doymamış keton sistemi ile tepkimeye girebilme yeteneğine sahip olduğunu açıklar. Nükleofilik atak için karbon-karbon arasında  $\pi$

elektronlarının varlığı ve rezonans ya da indüktif etkilerle β-karbonunun elektron yoğunluğunu azaltan aktifleştirici grupların bulunması gerekir. Tepkimenin gerçekleşmesine katkıda bulunan rezonans yapılar Şekil 2.5’de gösterilmiştir.<sup>50</sup>

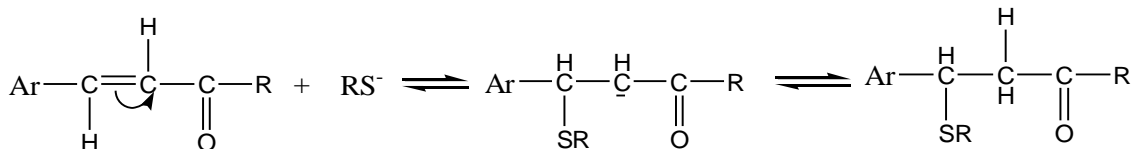


**Şekil 2.5.** α,β-doymamış sistemlerde rezonans yapılar (R: H, Alkil, Aril)

Ancak Michael tepkimesi sadece konjuge enonlarla sınırlı olmayan genel bir tepkime niteliğindedir. Konjuge aldehitler, esterler, nitriller, amitler ve nitro bileşikleri de elektrofilik akseptör olarak davranarak Michael tipi tepkimelerde yer alabilirler.<sup>51</sup>

#### 2.4.1. Michael Katım Tepkimesinin Mekanizması

Dissosiyе olmuş ( $RS^-$ ) ve dissosiyе olmamış (RSH) tiyol nükleofilleri ile α,β-doymamış ketonların verdikleri tepkime mekanizmaları Şekil 2.6 ve Şekil 2.7’de verilmiştir.



**Şekil 2.6.** Dissosiyе tiyollerin michael katım mekanizması



sübstitüentlerin kullanımı o ilacın lipofilik özelliğini dolayısıyla da ilacın biyoaktivitesini değiştirecektir.

Yağ / su partisyon katsayılarının (P-dağılım katsayısı) dagesiş bir bileşik grubunun narkotik etkisi üzerinde önemli bir rolü olduğu rapor edilmiştir.<sup>57,58</sup>

Elektronik etki de bir bileşğin biyoaktivitesinin atfedilebileceği fizikokimyasal parametreden biridir. Bir ilacın iyonizasyonu ve polaritesi değişik sübstitüentlerin elektronik etkilerinden etkilenir. Elektronik etkiler, ilacın reseptörle nasıl kuvvetli bağlanabileceğini veya hücre membranlarından nasıl kolayca geçebileceği üzerindeki etkiyi de açıklar.<sup>11</sup> Elektronik etkiler  $\sigma$  (Hammett sübstitüent sabiti) ile ifade edilir. Benzen halkasının meta ve para pozisyonlarındaki sübstitüentler için  $\sigma$  farklı değerlerdedir.  $\sigma$  elektron veren sübstitüentlerde - değer alırken, elektron çeken sübstitüentlerde + değer alır.

İlaç molekülünün büyüklüğü, şekli ve hacmi ilacın reseptöre bağlanmasında önemli rol oynar. Bundan dolayı ilacın sterik özellikleri biyoaktivitesini önemli ölçüde etkileyen faktörlerdendir.

Bir bileşğin biyolojik aktivitesi birçok fizikokimyasal özelliğe bağlı olduğu için biyolojik aktivite ile ilişkilendirilebilecek birden fazla parametre kullanılır. Hansch eşitliği, iyonlaşma sabiti ( $K_a$ ) gibi parametreler genellikle biyolojik aktivite ile birçok ortak fizikokimyasal özellikleri ilişkilendirir.



## 3. MATERYAL VE METOT

### 3.1. Kimyasallar ve Yöntemler

#### 3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Asetofenon, paraformaldehit, dibenzil amin hidroklorür, asetik asit, eter, metanol, 4-metilasetofenon, 4-kloroasetofenon, 4-nitroasetofenon , 4-metoksiasetofenon 2-asetilTiyofen

#### 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 (İTK) yararlanıldı. İTK için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF<sub>254</sub> (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromatografi işlemi oda sıcaklığında yapıldı ve sürüklenme işlemi kromatografi tankının çözücü buharlarıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklenme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nanometre (nm) dalga boyundaki ultraviyole (UV) ışığından (Mineralight Lamp UVGL-58) faydalanıldı.

##### 3.1.2.2. Spektral Analizler

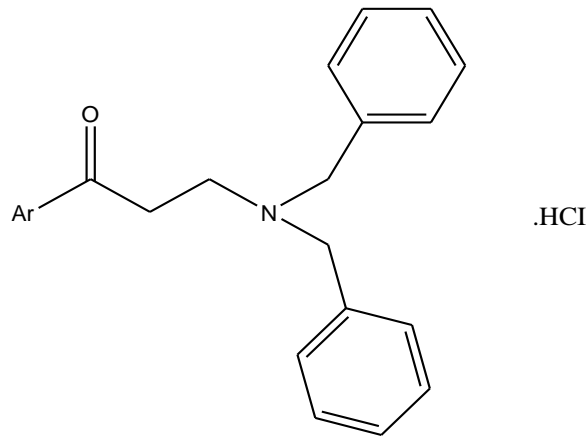
Bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spektrumları Bruker DPX-500FT-NMR (U.S.A) spektrofotometresinde ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları 400 (100) Megahertz(MHz)Varian spektrometresinde (Danbury, USA) alınmıştır. NMR çözücüsü olarak döterokloroform (CDCl<sub>3</sub>) kullanılmıştır.

### 3.1.2.3. Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri Electrothermal 9100 marka (IA9100, U.K) erime derecesi tayini cihazı kullanılarak tespit edildi.

### 3.2. Tasarlanan Bileşiklerin Sentezi

Mannich bazlarının genel sentezinde keton bileşiği, paraformaldehit ve aminhidroklorür sırasıyla alınarak 1: 1.2 : 1 mol oranlarında asetik asit içerisinde 120 °C'de geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Tepkimenin yürüyüşü İ.T.K. (CHCl<sub>3</sub>: MeOH (9:1)) kullanılarak izlendi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtıldı. Ham ürün uygun çözücü veya çözücü karışımları kullanılmak suretiyle kristallendirildi. Kristallerin oluşumu için gerektiğinde 0-4 °C da bekletme işlemi uygulandı. Oluşan kristaller oda sıcaklığında kurutuldu.

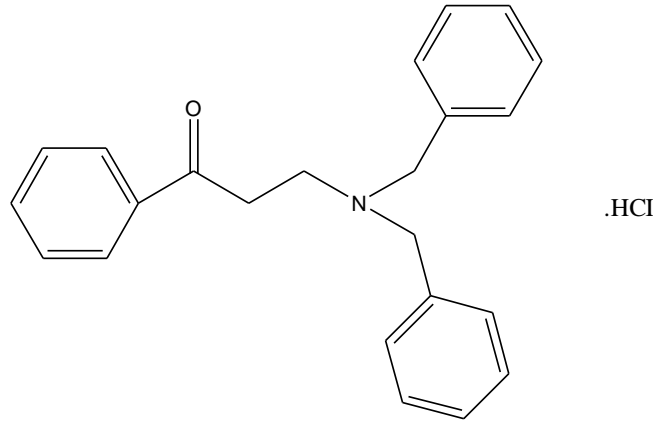


Şekil 3.1. 1-aryl-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (1-6)

Ar: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (1), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (5), C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S (2-il) (6)

### 3.2.1. 1-Fenil-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (1)

Asetofenon (1 g, 8.3 mmol), paraformaldehit (0.299 g, 9.9 mmol) ve dibenzilamin hidroklorür'ün (1.93 g, 8.3 mmol) asetik asitteki (15 ml) karışımı geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 120 °C'de ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. (CHCl<sub>3</sub>:MeOH (9:1)) ile izlendi. Reaksiyon ortamında asetofenon bileşiğinin tükenmesinden dolayı 13.saatin sonunda reaksiyona son verildi. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balon içerisindeki viskoz madde eterle yıkandı. Oluşan katı madde süzülerek ayrıldı. Daha sonra katı madde metanol-eterden 2 kez kristallendirildi. Kristaller süzülerek ayrıldı, eter ile yıkandı ve açık havada kurutuldu(0.922 g, % 30.3). Bileşiğin erime derecesi 257-259 °C'dir.



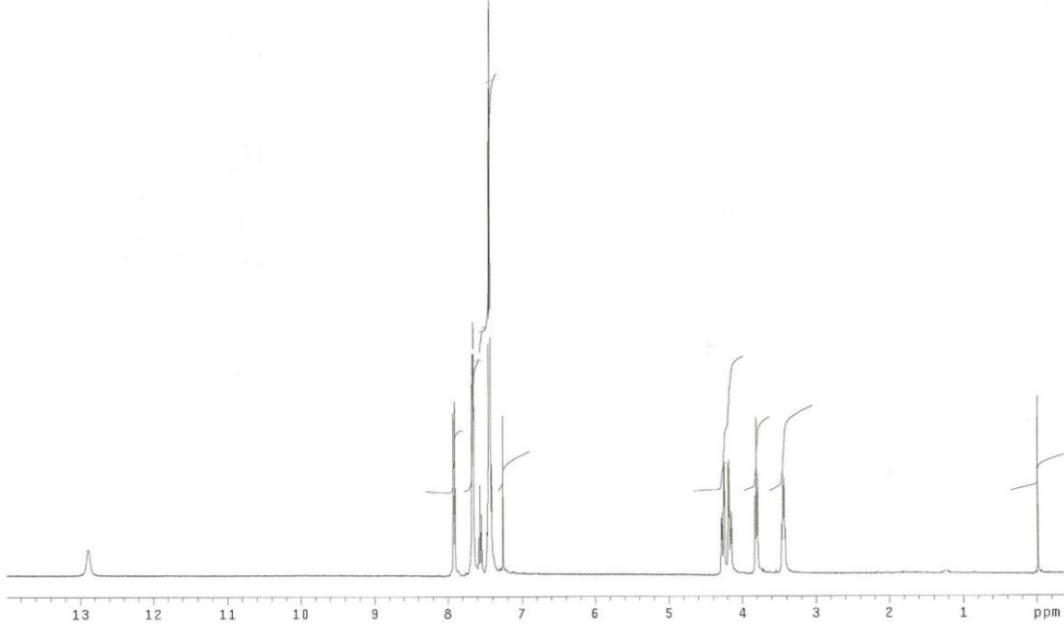
Şekil 3.2. 1-Fenil-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür

#### <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Şekil 3.3)

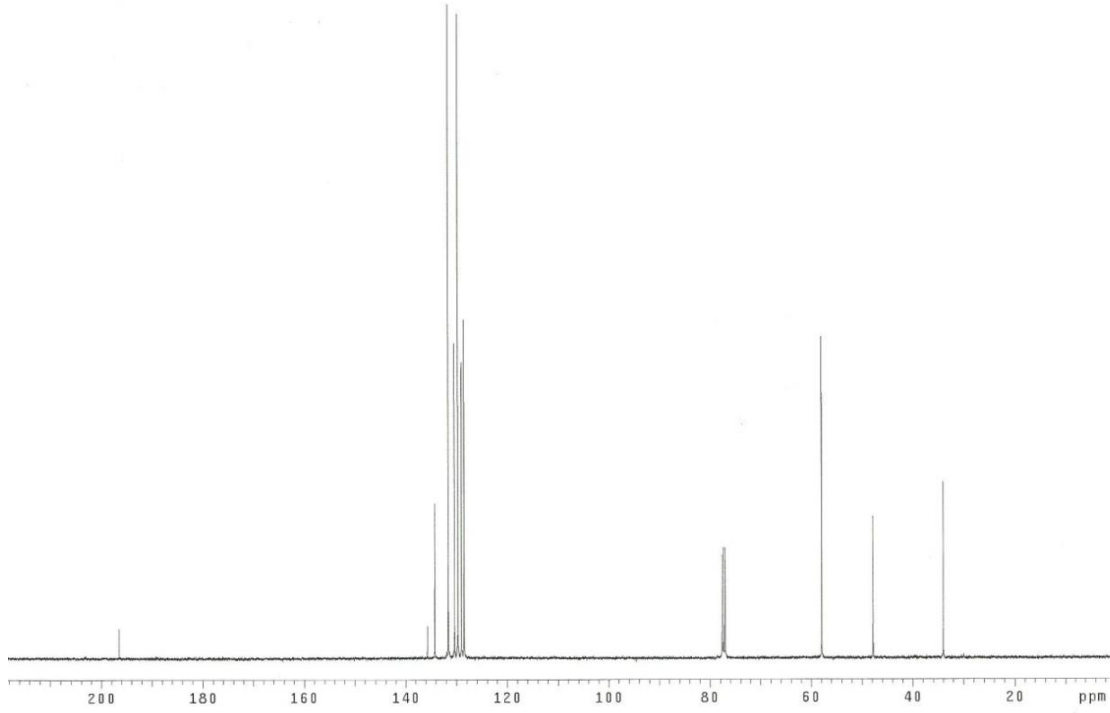
δ (ppm):3.43 (2H, q, J = 7 Hz), 3.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.16 (2H, dd, J = 5.1 Hz, J = 13.2 Hz), 4.26 (2H, dd, J = 4.4 Hz, J = 13.2 Hz), 7.40-7.47 (10H, m), 7.56 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.66 (1H, t, J = 3.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.0 Hz)

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (Sekil 3.4)**

$\delta$  (ppm):33.97, 47.82, 57.89, 128.51, 128.60, 129.03, 129.71, 130.40, 131.60,  
134.23, 135.71, 196.47



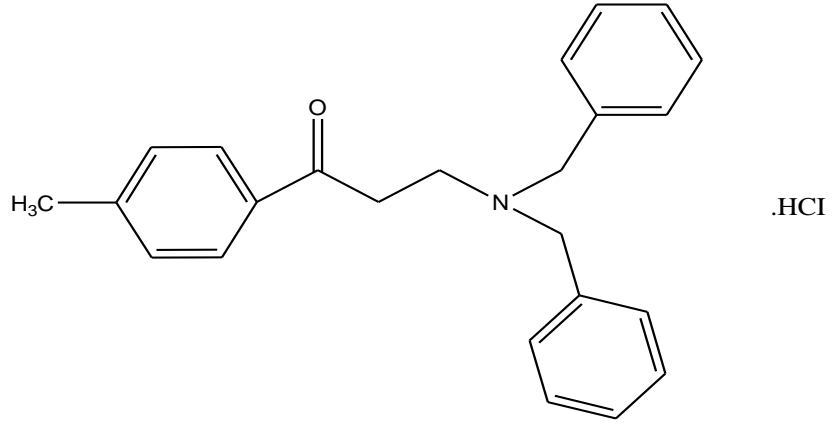
**Şekil 3.3.** 1-Fenil-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



**Şekil 3.4.** 1-Fenil-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.2.2. 1-(4-Metilfenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (2)

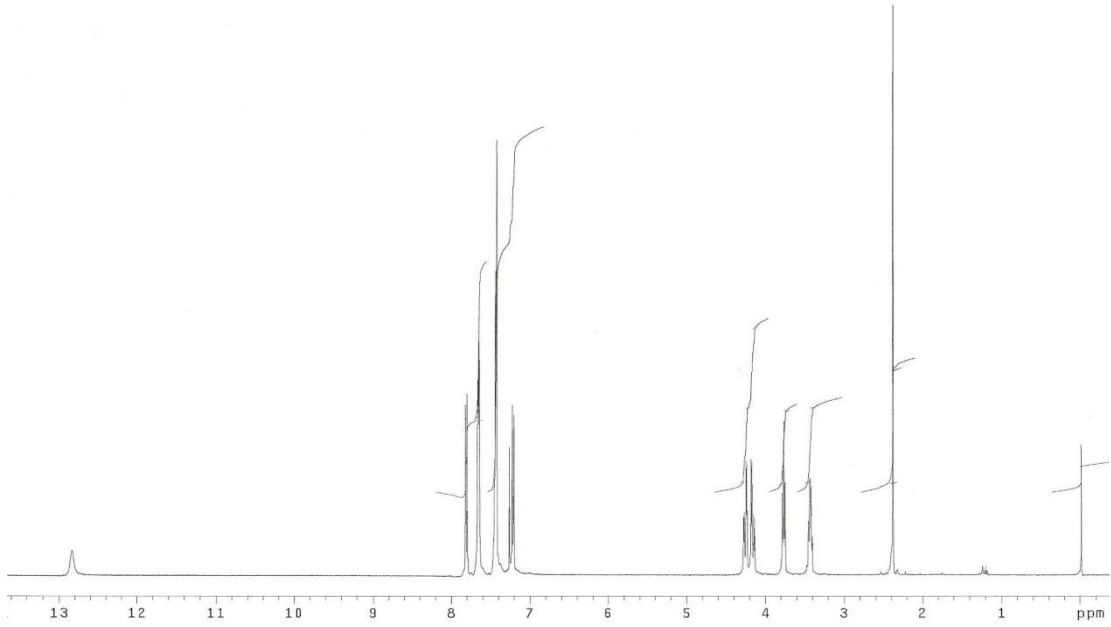
4-metilasetofenon (1 g, 7.5 mmol), paraformaldehit (0.268 g, 8.9 mmol) ve dibenzilamin hidroklorür'ün (1.747 g, 7.5 mmol) asetik asitteki (13 ml) karışımı geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 120 °C'da ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (9:1)) ile izlendi. Reaksiyon ortamında 4-metilasetofenon bileşiğinin tükenmesinden dolayı 10. saatin sonunda reaksiyona son verildi. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balon içerisindeki viskoz madde eterle yıkandı. Oluşan katı madde süzülerek ayrıldı. Daha sonra katı madde metanol-eterden 2 kez kristallendirildi. Kristaller süzülerek ayrıldı, eter ile yıkandı ve açık havada kurutuldu (0.9 g, % 32). Bileşiğin erime derecesi 259-261 °C'dir.



**Şekil 3.5.** 1-(4-Metilfenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür

**$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{) (Şekil 3.6)$**

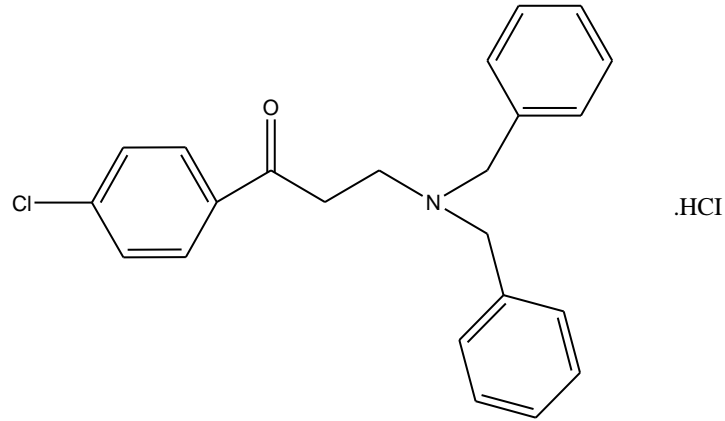
$\delta$  (ppm):2.37 (3H, s), 3.42 (2H, dd,  $J = 7$  Hz,  $J = 12$  Hz), 3.76 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.15 (2H, dd,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 13.2$  Hz), 4.25 (2H, dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 13.5$  Hz), 7.42-7.46 (10H, m), 7.66 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 8$  Hz)



**Şekil 3.6.** 1-(4-Metilfenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin  $^1\text{H NMR}$  spektrumu

### 3.2.3. 1-(4-Klorofenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (3)

4-kloroasetofenon (1 g, 6.5 mmol), paraformaldehit (0.234 g, 7.8 mmol) ve dibenzilamin hidroklorür'ün (1.514 g, 6.5 mmol) asetik asitteki (10 ml) karışımı geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 120 °C'da ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. (CHCl<sub>3</sub>:MeOH (9:1)) ile izlendi. Reaksiyon ortamında 4-kloroasetofenon bileşiğinin tükenmesinden dolayı 10. saatin sonundareaksiyona son verildi. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balon içerisindeki viskoz madde eterle yıkandı. Oluşan katı madde süzülerek ayrıldı. Daha sonra katı madde metanol-eterden iki kez kristallendirildi. Kristaller süzülerek ayrıldı, eter ile yıkandı ve açık havada kurutuldu (0.99 g,% 38.1). Bileşiğin erime derecesi 253-255 °C'dir.



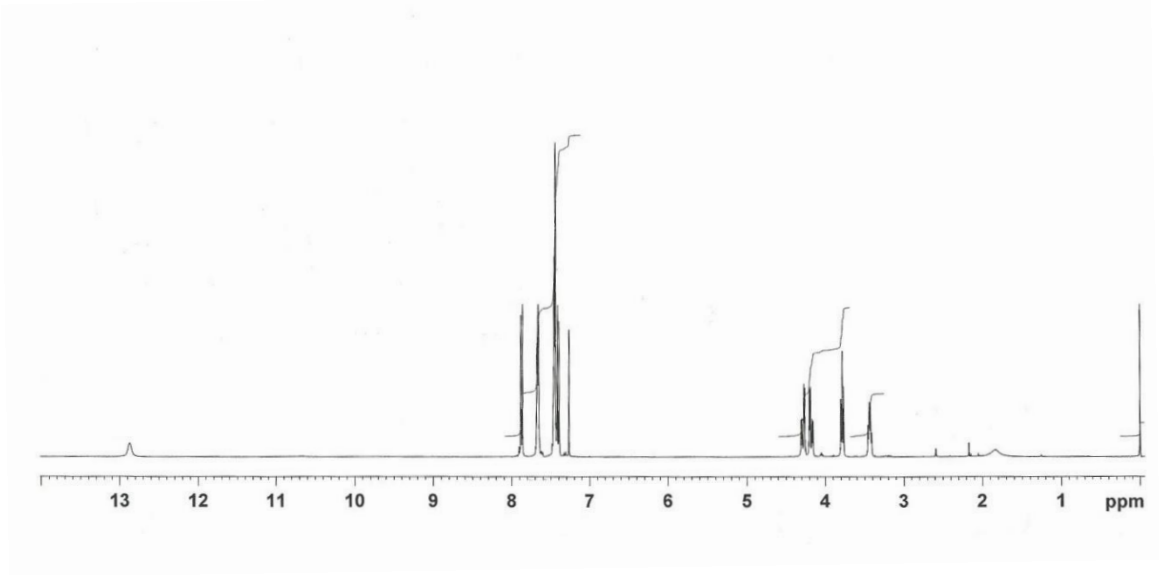
Şekil 3.7. 1-(4-Klorofenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür

#### <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Şekil 3.8)

δ (ppm):3.43 (2H, dd, J = 7.3 Hz, J = 12.5 Hz), 3.78 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.17 (2H, dd, J = 5.4 Hz, J = 13.4 Hz), 4.28 (2H, dd, J = 4.6 Hz, J = 13.4 Hz), 7.39-7.48 (10H, m), 7.66 (2H, dd, J = 4.08 Hz, J = 7.4 Hz), 7.87 (2H, dd, J = 4.3 Hz, J = 9.2 Hz)

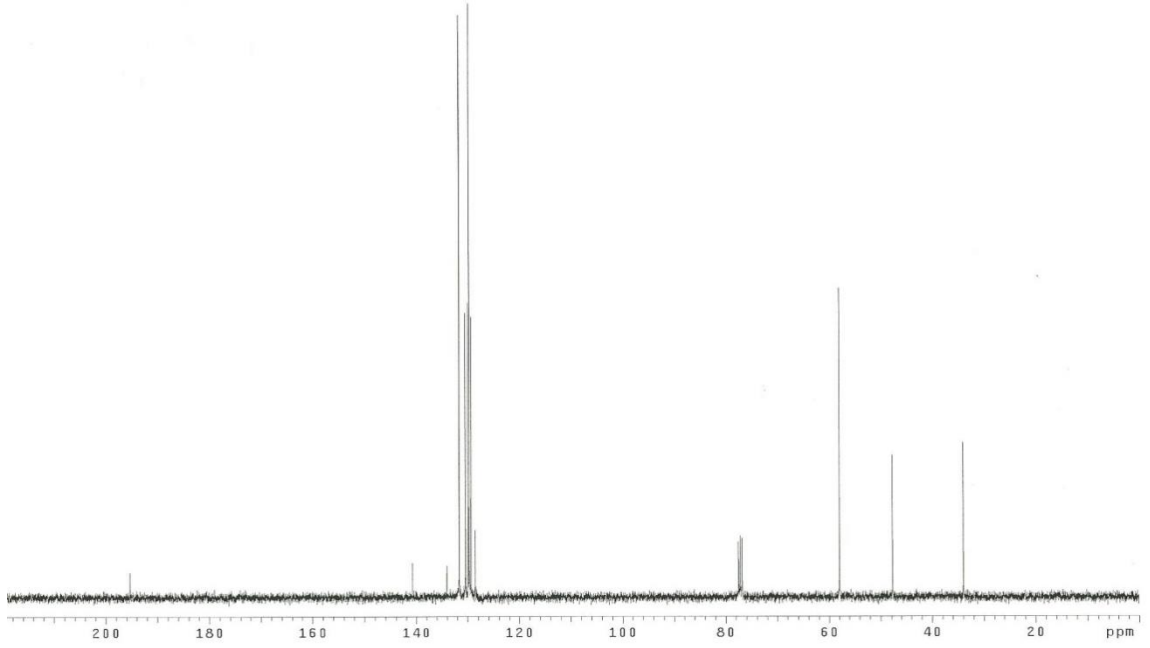
**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (Şekil3.9)**

$\delta$  (ppm):34.03, 47.75, 57.97, 128.57, 129.34, 129.71, 129.92, 130.42, 131.59, 134.05, 140.74, 195.32



**Şekil 3.8.** 1-(4-Klorofenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

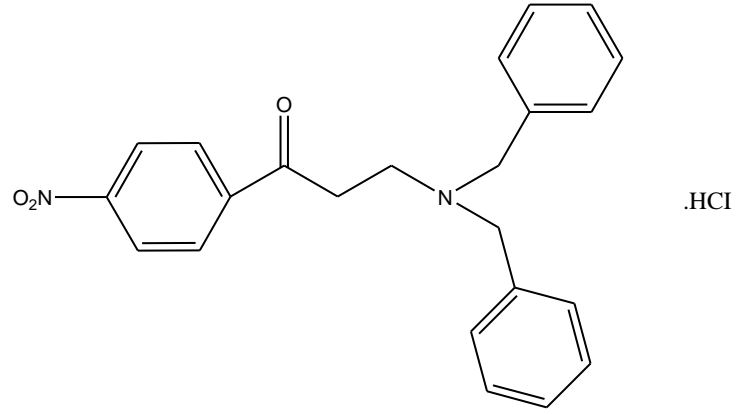




**Şekil 3.9.** 1-(4-Klorofenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

#### **3.2.4. 1-(4-Nitrofenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (4)**

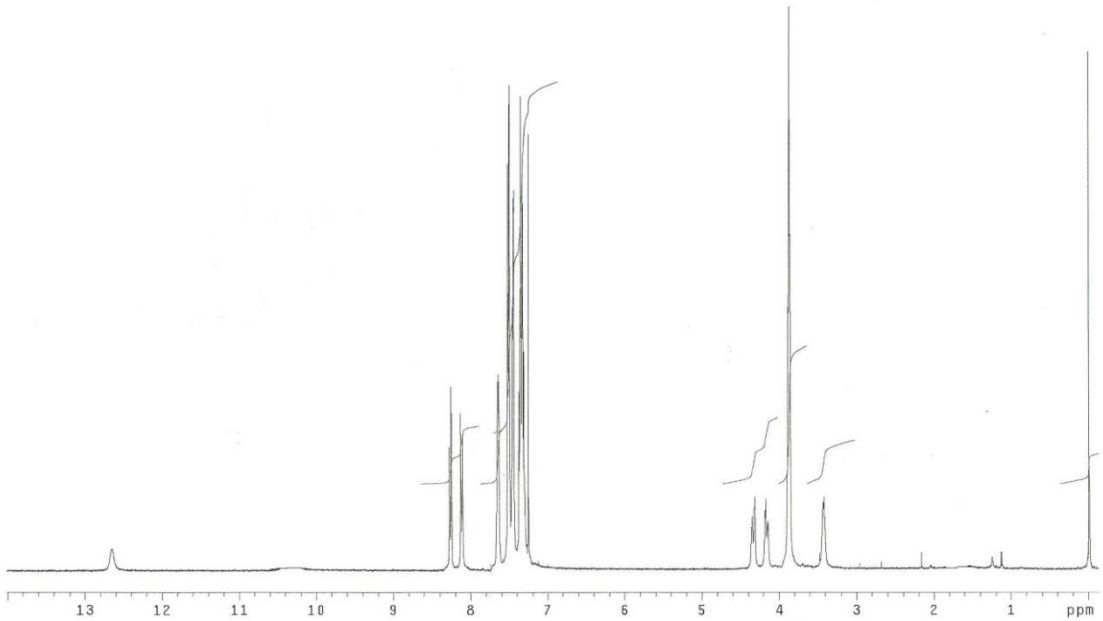
4-nitroasetofenon (1 g, 6.06 mmol), paraformaldehit (0.218 g, 7.27 mmol) ve dibenzilamin hidroklorür'ün (1.411 g, 6.06 mmol) asetik asitteki (10 ml) karışımı geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 120 °C'da ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. (CHCl<sub>3</sub>:MeOH (9:1)) ile izlendi. Reaksiyon ortamında 4-nitroasetofenon bileşiğinin tükenmesinden dolayı 12.5 saatin sonunda reaksiyona son verildi. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balon içerisindeki viskoz madde eterle yıkandı. Oluşan katı madde süzülerek ayrıldı. Daha sonra katı madde metanol-eterden iki kez kristallendirildi. Kristaller süzülerek ayrıldı, eter ile yıkandı ve açık havada kurutuldu (0.347 g, % 14). Bileşiğin erime derecesi 256-258 °C'dir.



**Şekil 3.10.** 1-(4-Nitrofenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür

**$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$  (Şekil 3.11)**

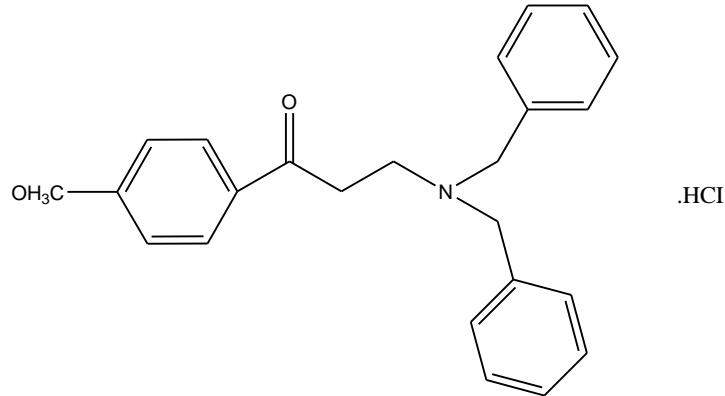
$\delta$  (ppm):3.42 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.87 (2H, t, J = 4.7 Hz), 4.14-4.35 (4H, m),  
7.26-7.65 (10H, m), 8.12 ( 2H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 ( 2H, d, J = 8.8 Hz)



**Şekil 3.11.** 1-(4-Nitrofenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin  $^1\text{H NMR}$  spektrumu

### 3.2.5. 1-(4-Metoksifenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (5)

4-metoksiasetofenon (1 g, 6.66 mmol), paraformaldehit (0.24 g, 8.0 mmol) ve dibenzilamin hidroklorür'ün (1.551 g, 6.66 mmol) asetik asitteki (10 ml) karışımı geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 120 °C'da ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. (CHCl<sub>3</sub>:MeOH (9:1)) ile izlendi. Reaksiyon ortamında 4-metoksiasetofenon bileşiğinin tükenmesinden dolayı 12.5 saatin sonunda reaksiyona son verildi. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balon içerisindeki viskoz madde eterle yıkandı. Oluşan katı madde süzülerek ayrıldı. Daha sonra katı madde metanol-eterden 2 kez kristallendirildi. Kristaller süzülerek ayrıldı, eter ile yıkandı ve açık havada kurutuldu (0.77 g, % 29.3). Bileşiğin erime derecesi 225-228 °C'dir.



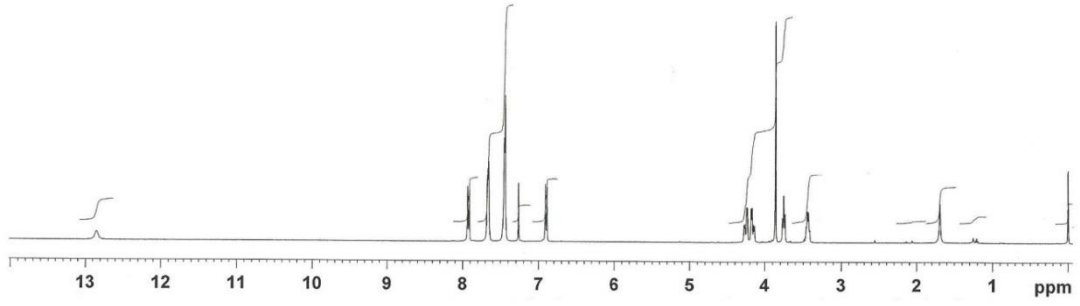
Şekil 3.12. 1-(4-Metoksifenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür

#### <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Şekil 3.13)

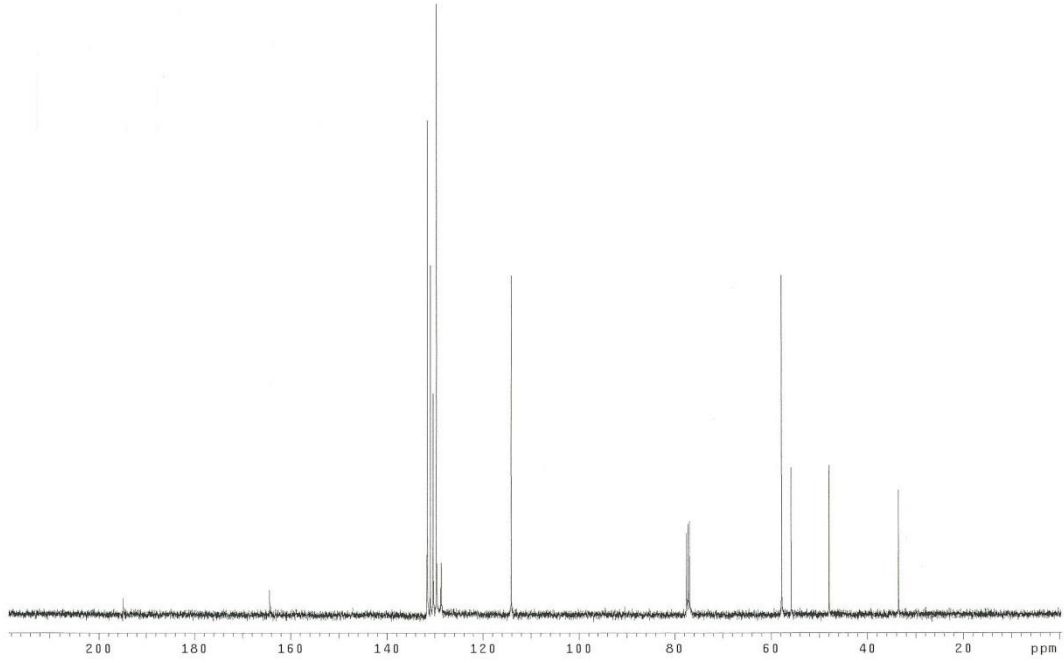
δ (ppm):3.42 (2H, d, J = 4.7 Hz), 3.73 (2H, t, J = 7 Hz), 3.83 (CH<sub>3</sub>O, s), 4.13-4.26 (4H, m), 6.87 (2H, dd, J = 6.7, J = 8.8 Hz), 7.42-7.66 (10H, m), 7.91 (2H, dd, J = 1.8 Hz, J = 7 Hz)

#### <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Şekil 3.14)

δ (ppm):33.52, 47.95, 55.77, 57.78, 114.17, 128.65, 128.83, 129.67, 130.34, 130.92, 131.59, 164.40, 194.90



**Şekil 3.13.** 1-(4-Metoksifenil)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

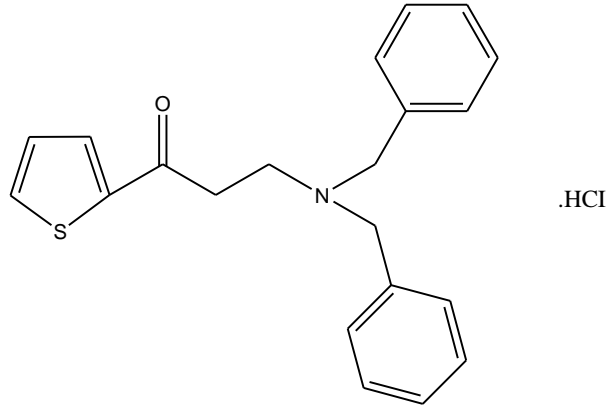


**Şekil 3.14.** 1-(4-Metoksifenil)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.2.6. 1-(Tiyofen- 2 -il)-3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür (6)

2-asetilTiyofen (1 g, 7.9 mmol), paraformaldehit (0.285 g, 9.5 mmol) ve dibenzilamin hidroklorür'ün (1.840 g, 7.9 mmol) asetik asitteki (10 ml) karışımı geri

çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 120 °C'da ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İ.T.K. (CHCl<sub>3</sub>:MeOH (9:1)) ile izlendi. Reaksiyon ortamında 2-asetiltiyofen bileşiğinin tükenmesinden dolayı 8.5 saatin sonunda reaksiyona son verildi. Reaksiyon balonunun içeriği alçak basınç altında damıtıldı. Balon içerisindeki viskoz madde eterle yıkandı. Oluşan katı madde süzülerek ayrıldı. Daha sonra katı madde metanol-eterden iki kez kristallendirildi. Kristaller süzülerek ayrıldı, eter ile yıkandı ve açık havada kurutuldu (0.95 g, % 32.1). Bileşiğin erime derecesi 220-223 °C'dir



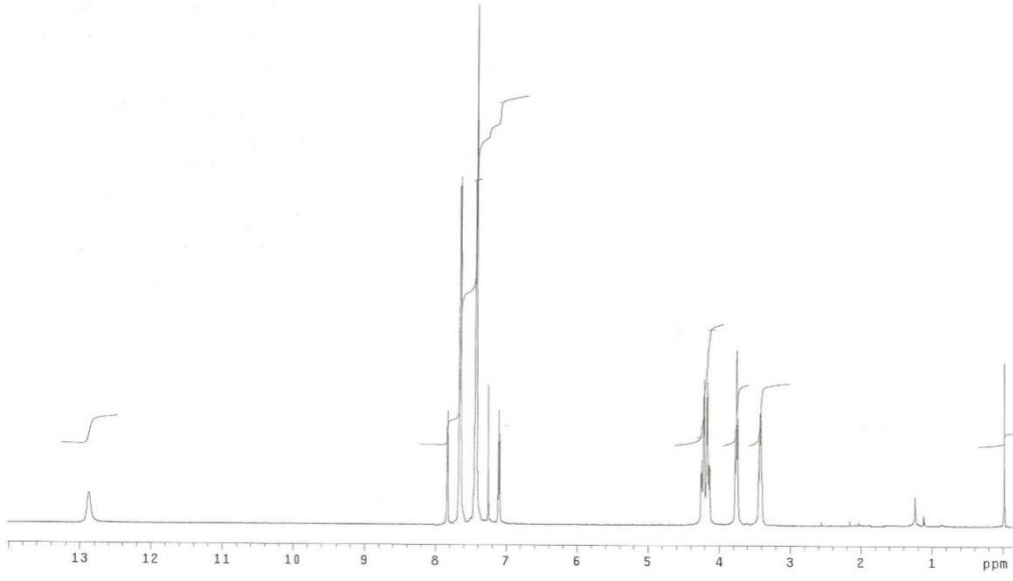
**Şekil 3.15.** 1-(Tiyofen- 2 -il)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Şekil 3.16)**

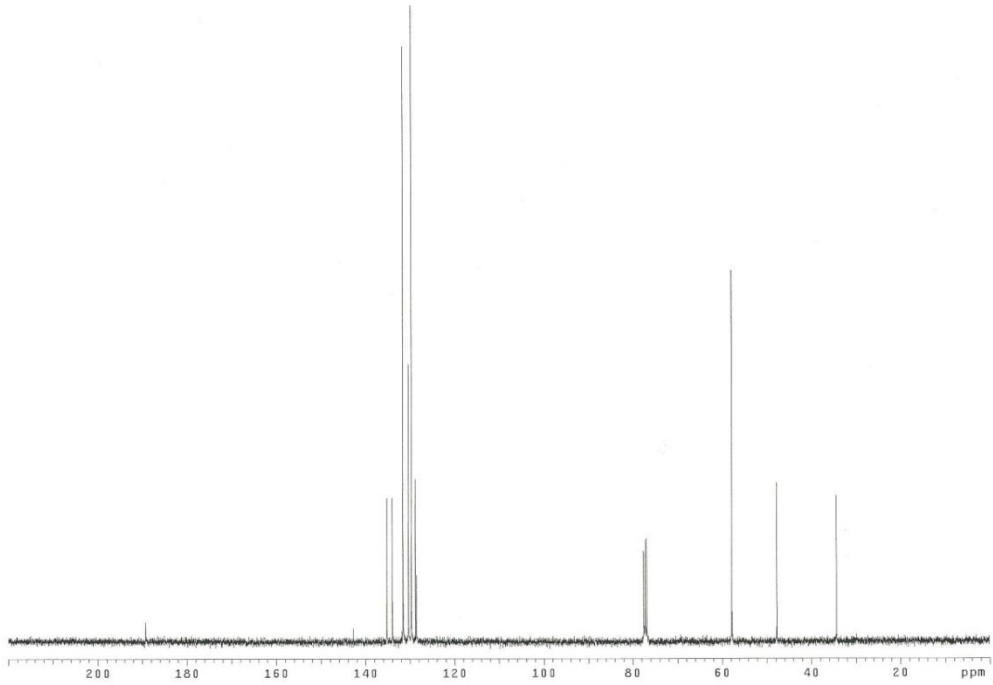
δ (ppm):3.42 (2H, dd, J = 7.3 Hz, J = 12.4 Hz), 3.76 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4.15 (2H, dd, J = 5.1 Hz, J = 13.2 Hz), 4.23 (2H, dd, J = 4.7 Hz, J = 13.5 Hz) 7,10 (2H, dd, J = 4.0 Hz, J = 5.1 Hz), 7.42-7.67 (10H, m), 7.83 (1H, dd, J = 1.1 Hz, J = 4.0 Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) (Şekil 3.17)**

δ (ppm):34.36, 47.69, 57.78, 128.59, 128.83, 129.70, 130.39, 131.57, 134.00, 135.23, 142.80, 198.27



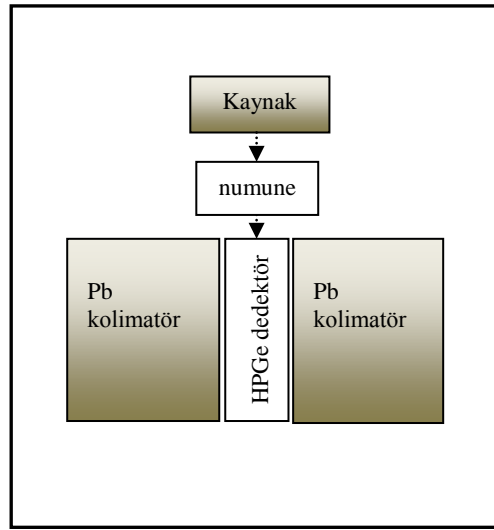
**Şekil 3.16.** 1-(Tiyofen- 2 -il)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



**Şekil 3.17.** 1-(Tiyofen -2-il)- 3-dibenzilamino-propan-1-on hidroklorür bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.3. Kütle Soğurma Katsayılarının Hesaplanması

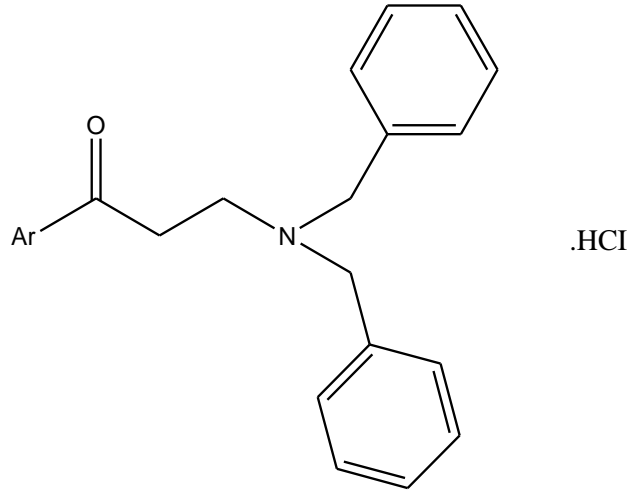
Bu tez çalışmasında kullanılan bileşikler  $C_{23}H_{24}ClNO$ ,  $C_{24}H_{26}ClNO$ ,  $C_{21}H_{22}ClNOS$ ,  $C_{23}H_{23}Cl_2NO$ ,  $C_{23}H_{23}ClN_2O_3$  ve  $C_{24}H_{26}ClNO_2$ 'dir. Toz numuneler önce bir akik el havanı kullanılarak öğütülmüş daha sonra homojen bir dağılım elde etmek için numune mixerinde 30 dakika karıştırılmıştır. Böylece parçacık büyüklüğü ve soğurma etkileri imkânlar dâhilinde en aza indirilmiştir. Bu bileşikler, 0,65 cm yarıçaplı tabletler haline getirmek için 8 ton basınç altında preslenmiştir. Tabletlerin kütleleri  $10^{-5}$  gram hassasiyete sahip bir terazi ile tartılmıştır. Bileşiklerin kütle soğurma katsayılarının deneysel olarak ölçülmesinde kullanılan deney düzeneği Şekil 3.18'de verilmiştir.



Şekil 3.18. Deney sistemi.

## 4. BULGULAR

Sentezlenen bileşiklerin deneysel verileri Tablo 4.1’de sunulmuştur. Spektrumlar ve değerlendirmeleri deneysel bölümde detaylı bir biçimde verilmiş, bu spektral analizlerin toplu değerlendirmeleri Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de sunulmuştur. Tablo 4.4’de ise bu çalışmada kullanılan bileşikler için ilgili enerji aralığında kütle soğurma katsayılarının deneysel ve teorik değerleri verilmiştir.



Şekil 4.1. Sentezlenen bileşiklerin genel kimyasal yapısı



**Tablo 4.1.** Sentezlenen bileşiklerin deneysel verileri

Aril (Ar)	Keton ( mmol)	Paraformaldehit ( mmol)	Amin tuzu (mmol)	Asetik Asit (ml)	Reaksiyon Süresi s (saat)	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1)	8.3	9.9	8.3	15	13 s	30.3	257-259
4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2)	7.5	8.9	7.5	13	10 s	32	259-261
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (3)	6.5	7.8	6.5	10	10 s	38.1	253-255
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4)	6.06	7.27	6.06	10	12.5 s	14	256-258
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (5)	6.66	8.0	6.66	10	12.5 s	29.3	225-228
2- C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S (6)	7.9	9.5	7.9	10	8.5 s	32.1	220-223

**Tablo 4.2.** Sentezlenen bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR sonuçları

Aril	$\delta$ (ppm)
$\text{C}_6\text{H}_5$ (1)	$\delta$ (ppm): 3.43 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.16 (2H, dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 13.2$ Hz), 4.26 (2H, dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 13.2$ Hz), 7.40-7.47 (10H, m), 7.56 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)
4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (2)	$\delta$ (ppm): 2.37 (3H, s), 3.42 (2H, dd, $J = 7$ Hz, $J = 12$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.15 (2H, dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 13.2$ Hz), 4.25 (2H, dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 13.5$ Hz), 7.42-7.46 (10H, m), 7.66 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8$ Hz)
4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ (3)	$\delta$ (ppm): 3.43 (2H, dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 12.5$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.17 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 13.4$ Hz), 4.28 (2H, dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 13.4$ Hz), 7.39-7.48 (10H, m), 7.66 (2H, dd, $J = 4.08$ Hz, $J = 7.4$ Hz), 7.87 (2H, dd, $J = 4.3$ Hz, $J = 9.2$ Hz)
4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (4)	$\delta$ (ppm): 3.42 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.87 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 4.14-4.35 (4H, m), 7.26-7.65 (10H, m), 8.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.26 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)
4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (5)	$\delta$ (ppm): 3.42 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3.83 ( $\text{CH}_3\text{O}$ , s), 4.13-4.26 (4H, m), 6.87 (2H, dd, $J = 6.7$ , $J = 8.8$ Hz), 7.42-7.66 (10H, m), 7.91 (2H, dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 7$ Hz)
2- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (6)	$\delta$ (ppm): 3.42 (2H, dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 12.4$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.15 (2H, dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 13.2$ Hz), 4.23 (2H, dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 13.5$ Hz), 7.10 (2H, dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz), 7.42-7.67 (10H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, $J = 4.0$ Hz)

**Tablo 4.3.** Sentezlenen bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR sonuçları

<b>Aril</b>	<b><math>\delta</math> (ppm)</b>
$\text{C}_6\text{H}_5$ ( <b>1</b> )	$\delta$ (ppm): 33.97, 47.82, 57.89, 128.51, 128.60, 129.03, 129.71, 130.40, 131.60, 134.23, 135.71, 196.47
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>3</b> )	$\delta$ (ppm): 34.03, 47.75, 57.97, 128.57, 129.34, 129.71, 129.92, 130.42, 131.59, 134.05, 140.74, 195.32
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>5</b> )	$\delta$ (ppm): 33.52, 47.95, 55.77, 57.78, 114.17, 128.65, 128.83, 129.67, 130.34, 130.92, 131.59, 164.40, 194.90
2- C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S ( <b>6</b> )	$\delta$ (ppm): 34.36, 47.69, 57.78, 128.59, 128.83, 129.70, 130.39, 131.57, 134.00, 135.23, 142.80, 198.27

**Tablo 4.4.**Sentezlenen bileşiklerin kütle soğurma katsayıları. (cm<sup>2</sup> / g)

<b>Bileşik</b>												
Enerji(keV)	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClNO (1)		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> ClNO (2)		C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> NO (3)		C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (4)		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> ClNO <sub>2</sub> (5)		C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> ClNOS (6)	
	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik
8.05	14.48	14.4	14.76	14.1	22.69	22.6	16.2	14.0	14.02	14.0	22.95	21.9
8.91	11.19	10.8	11.51	10.5	17.51	16.9	11.6	10.5	10.17	10.4	18.11	16.4
13.4	3.39	3.40	3.38	3.31	5.26	5.30	3.39	3.28	3.32	3.28	5.09	5.13
15.0	2.40	2.51	2.83	2.44	3.76	3.88	2.27	2.42	2.43	2.42	3.88	3.76
17.5	1.64	1.65	1.48	1.61	2.42	2.52	1.17	1.59	1.56	1.60	2.43	2.44
19.6	1.19	1.23	1.00	1.20	1.11	1.85	1.04	1.19	1.08	1.19	1.66	1.79
22.2	1.07	0.91	0.94	0.89	1.40	1.34	0.82	0.88	1.01	0.88	1.50	1.30
24.9	1.10	0.69	0.53	0.68	0.92	0.99	0.61	0.67	0.76	0.67	1.06	0.96
32.2	1.03	0.42	0.33	0.41	0.53	0.56	0.40	0.41	0.49	0.41	0.51	0.55
36.4	0.59	0.35	0.45	0.34	0.41	0.44	0.37	0.34	0.35	0.34	0.43	0.43
44.5	0.37	0.27	0.26	0.27	0.37	0.32	0.007	0.26	0.33	0.26	0.47	0.31
50.4	0.33	0.24	0.22	0.24	0.25	0.27	0.006	0.23	0.28	0.14	0.23	0.27

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden nonsübstitüe bileşik **1**<sup>1</sup>, p-metil türevi bileşik **2**<sup>2</sup>, p-kloro türevi bileşik **3**<sup>2</sup>, p-metoksi türevi bileşik **5**<sup>2</sup> literatürde kayıtlıdır. Literatürde bu bileşiklerin sentezine ait detaylı bir bilgi ve spektral veri verilmemektedir.<sup>2</sup> Söz konusu literatürde<sup>2</sup> 25 adet p- sübstitüe asetofenon türevi Mannich bazı farklı aminlerle Blicke'nin 1942'deki yöntemine<sup>10</sup> göre sentezlenmiş, bileşiklerin lokal anestezik aktiviteleri tavşanlar (yüzey lokal anestizik aktivite için, tavşanın korneasında) ve guineapigler (infiltrasyon anestezisi için, intradermal olarak) üzerinde araştırılmıştır. Dibenzil serisine ait test edilen tüm bileşiklerin belirgin yüzey ve infiltrasyon anestezik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.<sup>2</sup> Sübstitüentin, fenil halkasının p- konumunda olduğu ve hidroksi, metoksi, amino, kloro ve metil olarak değiştiği asetofenonlar kullanılmıştır. Araştırmada referans lokal anestezik madde olarak ise lignokain kullanılmıştır.<sup>2</sup>

Bileşik **4**, **6** ilk kez bu çalışma ile rapor edilmektedir. Sentezlenen tüm bileşiklerin detaylı spektral analizleri de ilk kez bu çalışma ile rapor edilmektedir.

Bu bileşikler bölüm 3.1'de belirtilen sentez yöntemiyle sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezleri için rapor edilen ısıtma süreleri çeşitli denemelerden sonra bulunan en ideal sürelerdir. Reaksiyonların yürüyüşü İTK ile izlendiği gibi, <sup>1</sup>H-NMR ile de izlenmiştir. Bu çalışmada rapor edilen 6 adet bileşiğe ait detaylı NMR spektrumları (<sup>1</sup>H-NMR spektrumları bileşik **1-6** için; <sup>13</sup>C-NMR spektrumları ise bileşik **1, 3, 5, 6** için) bu çalışma ile ilgili deneysel bölümde verilmiştir ve sözü edilen yapıyı doğrular niteliktedir.

Bu çalışma ile ilk kez rapor edilen bileşik **6** örnek olarak ele alındığında <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Şekil 3.16) karbonil karbonuna komşu metilen protonları  $\delta$  3.42 ppm aralığında 2 protonluk dubletin dubleti, karbonil karbonuna uzak olan metilen

protonları 3.76 ppm aralığında 2 protonluk dubletin dubleti olarak gözlenmiştir. Dibenzilamin grubuna ait olan metilen protonları 4.15 ve 4.23 ppm'de iki ayrı dubletin dubletin olarak gözlenmiştir. Tiyofen halkasına ait 2 proton değerinde dubletin dubleti  $\delta$  7.10 ppm'de, Tiyofen halkasına ait diğer 1 proton değerindeki dubletin dubleti  $\delta$  7.83 ppm'de gözlenmiştir. Dibenzilamin grubuna ait protonlar 7.42-7.67 ppm aralığında 10 proton değerinde multipler halinde gözlenmiştir.

**6** bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (Şekil 3.17) karbonil karbonuna komşu metilen karbonları 34.35, 47.69 ppm'de, benzilik pozisyonda bulunan metilen karbonları 57.78 ppm'de, dibenzilamin yapısına ait aromatik halka karbonları ve tiyofen halkasına ait karbonlar  $\delta$  128.58, 128.82, 129.70, 130.38, 131.57, 133.99, 135.23, 142.79 ppm'de, karbonil grubuna ait sinyal de  $\delta$  198.26 ppm'de gözlenmiştir ve yapı ile uyumludur.

Bu tez çalışmasında 8,05-50,4 keV enerji aralığında  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}$  (**1**),  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClNO}$ (**2**),  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}$  (**3**),  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$  (**4**),  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$ (**5**) ve  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNOS}$  (**6**) bileşiklerinin kütle soğurma katsayıları 5,9 keV'de 182 eV enerji rezolüsyonuna sahip bir HPGe dedektör kullanılarak deneysel ve WinXCOM bilgisayar programı kullanılarak teorik olarak elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar tablo halinde sunulmuştur. Tablo 4.4' te görüldüğü üzere deneysel ve teorik kütle soğurma katsayılarının değerleri birbirleri ile uyumludur. Kütle soğurma katsayıları artan enerji ile azalmaktadır. Hafif elementlerden müteşekkil bileşik içerisindeki ağır elementlerin varlığı deneysel ve teorik kütle soğurma katsayıları arasında farklara sebep olmaktadır. Bunun sebebi kütle soğurma katsayısının yüksek olduğu 0,01 MeV-0,5 MeV enerji aralığında fotoelektrik olayın baskın olmasıdır.

Sonuç olarak, sentezlenen potansiyel sitotoksik/antikanser etkili Mannich bazlarının kütle soğurma katsayıları deneysel bölümde belirtildiği şekilde

hesaplanmıştır. Bu değerler bileşiklerin hangi enerji değerinde radyasyonun canlı dokuya zarar verebileceğini göstermesi açısından önem arz etmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında sentezi tasarlanan bileşiklerin tümü başarıyla sentezlenmiş ve saflaştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapısı  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır.

Çalışılan  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}$  (1),  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClNO}$  (2),  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}$  (3),  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$  (4),  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$  (5) ve  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNOS}$  (6) bileşiklerinin kütle soğurma katsayıları hesaplanmış ve deneysel ve teorik değerlerinin birbiriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen kütle soğurma katsayısı değerleri bileşiklerin hangi enerji değerinde radyasyonun canlı dokuya zarar verebileceğini tahmin etmeye yarayabilir.

İleride, sentezlenen bileşiklerin sitotoksitelerinin değerlendirilmesi ve sitotoksite sonuçlarının kütle soğurma katsayıları ile ilişkilendirilmesi yapılabilir. Bu iş için de anlamlı sonuç elde edebilmek gayesiyle bileşik sayısının artırılması faydalı olacaktır.



## KAYNAKLAR

- 1 Gu H, Guo Y, Shi Z. Covert Mannich reaction via carbon transfer. *Synthetic Communications*, 2006, 36: 3335-3338
- 2 Chaturvedi SC, Patnaik GK, Dhawan BN, Dixit VK. Local anaesthetic activity of some para substituted acetophenone Mannich Bases. *Indian Journal of Pharmacology*, 1985, 17: 155-157
- 3 Sharanabasappa Kerur BR, Kumar AS, Hanumaiah B. Determination of X-ray mass attenuation coefficients using HPGe dedector. *Applied Radiation and Isotops*, 2010, 68: 76-83.
- 4 Sidhu SB, Dhaliwal AS, Mann KS, Kahlon KS. Study of mass attenuation coefficients, effective atomic numbers and electron densities for some low Z compounds of dosimetry interest at 59.54 keV incident photon energy. *Annals of Nuclear Energy*, 2012, 42: 153-157.
- 5 AngeloneM., Esposito A, Chiti M, Gentile A. Measurement of mass attenuation coefficients for four mixtures using X-rays from 13 keV up to 40 keV. *Radiation Physics and Chemistry*, 2001, 61: 547-548.
- 6 Demir D, Turşucu A. Studies on mass attenuation coefficient, mass energy absorption coefficient and kerma of some vitamins. *Annals of Nuclear Energy*, 2012, 48: 17-20.
- 7 Gowda S, Krishnaveni S, Gowda R. Studies on effective atomic numbers and electron densities in amino acids and sugars in the energy range 30–1333 keV. *Nuclear Instrumentation and Methods. B*, 2005, 239: 361-369.

- 8 KerurBR, ManjulaVT, Lagaren MT, KumarAS. Mass attenuation coefficients of saccharides for X-rays in the energy range from 8 keV to 32 keV. *Radiation Measurements*, 2009, 44: 63-67.
- 9 MorabadRB, KerurBR. Mass attenuation coefficients of X-rays in different medicinal plants. *Applied Radiation and Isotopes*, 2010, 68: 271-274.
- 10 Blicke FF. Mannich Reaction. In: Adams R (ed). *Organic Reactions*. 1<sup>st</sup> ed. New York, John Wiley and Sons, 1942: 303-341.
- 11 Kandepu NM. Mannich bases of chalcones and cyclohexanones as candidate cytotoxic agents. Pharmacy. Thesis PhD, Ottawa: University of Saskatchewan. 1999.
- 12 Mannich C, Krosche W. Ueber ein kondensations produkt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin. *Archiv der Pharmazie*, 1912, 250: 647-667.
- 13 Davioud-Charvet E, McLeish MJ, Veine DM, Giegel D, Arscott LD, Andricopulo AD, Becker K, Muller S, Schirmer RH, Williams CH, Kenyon GL. Mechanism-based inactivation of thioredoxin reductase from Plasmodium falciparum by Mannich bases. Implication for cytotoxicity. *Biochemistry*, 2003, 42: 13319-13330.
- 14 Arend M, Westermann B, Risch N. Modern variants of the Mannich reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, 1998, 37: 1044-1070.
- 15 Dimmock JR, Kumar P. Anticancer and cytotoxic properties of Mannich bases. *Current Medicinal Chemistry*, 1997, 4: 1-22.
- 16 Gul HI, Yerdelen KO, Das U, Gul M, Pandit B, Li PK, Dimmock JR. Synthesis and cytotoxicity of novel 3-aryl-1-(3'-dibenzylaminomethyl-4'-hydroxyphenyl)-

- propenones and related compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2008, 56: 1675-1681.
- 17 Gul HI, Yerdelen KO, Gul M, Das U, Pandit B, Li PK, Secen H, Sahin F. Synthesis of 4'-hydroxy-3'-piperidinomethylchalcone derivatives and their cytotoxicity against PC-3 cell lines. *Archiv der Pharmazie*, 2007, 340: 195-201.
- 18 Gul HI, Vepsalainen J, Gul M, Erciyas E, Hanninen O. Cytotoxic activities of mono and bis Mannich bases derived from acetophenone against Renca and Jurkat cells. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 2000, 74: 393-398.
- 19 Gul HI, Gul M, Erciyas E. Synthesis and stability studies of some Mannich bases of acetophenones and evaluation of their cytotoxicity against Jurkat cells. *Arzneimittelforschung Drug Research*, 2002, 52: 628-635.
- 20 Gul HI, Gul M, Hanninen O. Cytotoxic activities of some mono and bis Mannich bases derived from acetophenone in brine shrimp bioassay. *Arzneimittelforschung Drug Research*, 2002, 52: 840-843.
- 21 Gul M, Gul HI, Hanninen O. Effects of Mannich bases on cellular glutathione and related enzymes of Jurkat cells in culture conditions. *Toxicology in Vitro*, 2002, 16: 107-112.
- 22 Gul HI, Gul M, Erciyas E. Toxicity of some bis Mannich bases and corresponding piperidinols in the brine shrimp (*Artemia salina*) bioassay. *Journal of Applied Toxicology*, 2003, 23: 53-57.
- 23 Gul HI, Gul M, Vepsalainen J, Erciyas E, Hanninen, O. Cytotoxicity of some azines of acetophenone derived mono Mannich bases against Jurkat cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2003, 26: 631-637.

- 24 Gul M, Mete E, Atalay M, Arik M, Gul HI. Cytotoxicity of 1-aryl-3-butylamino-1-propanone hydrochlorides against Jurkat and L6 cells. *Arzneimittelforschung Drug Research*, 2009, 59: 364-369.
- 25 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]. *II Farmaco*, 1994, 49: 221-223.
- 26 Pilli G, Erdogan H, Safak C, Calis U, Sunal R. Some N-Mannich bases of 2-benzoxazolinones and their analgesic activities. *Archiv der Pharmazie*, 1992, 325: 537-540.
- 27 Suleyman H, Gul HI, Asoglu M. Anti-inflammatory activity of 3-benzoyl-1-methyl-4-phenyl-4-piperidinol hydrochloride. *Pharmacological Research*, 2003, 47: 471-475.
- 28 Suleyman H, Gul HI, Gul M, Alkan M, Gocer F. Anti-inflammatory activity of bis(3-aryl-3-oxo-propyl)methylamine hydrochloride in rat. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2007, 30: 63-67.
- 29 Lee CM, Plattner JJ, Ours CW, Horrom BW, Smital JR, Martin YC, Pernet AG, Bunnell PR, Masry SEE, Dodge PW. [(Aminomethyl)aryloxy]acetic acid esters. A new class of high-ceiling diuretics. 1. effects of nitrogen and aromatic nuclear substitution. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1984, 27: 1579-1587.
- 30 Erciyas E, Erkalcli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some steryl ketone derivatives and related thiol adducts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1994, 83: 545-548.

- 31 Gul HI, Denizci AA, Erciyas E. Antimicrobial evaluation of some Mannich bases of acetophenones and their representative quaternary derivatives. *Arzneimittelforschung Drug Research*, 2002, 52: 773-777.
- 32 Gul HI, Ojanen T, Hanninen O. Antifungal evaluation of bis Mannich bases derived from acetophenone and their corresponding piperidinols and stability studies. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2002, 25: 1307-1310.
- 33 Gul HI, Ojanen T, Vepsalainen J, Gul M, Erciyas E, Hanninen O. Antifungal activity of some mono, bis and quaternary Mannich bases derived from acetophenone. *Arzneimittelforschung Drug Research*, 2001, 51: 72-75.
- 34 Dimmock JR, Jonnalagadda SS, Phillips OA, Erciyas E, Shyam K, Semple HA. Anticonvulsant properties of some Mannich bases of conjugated arylidene ketones. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1992, 81: 436-440.
- 35 Gul HI, Calis U, Vepsalainen J. Synthesis and evaluation of anticonvulsant activities of some bis Mannich bases and corresponding piperidinols. *Arzneimittelforschung Drug Research*, 2002, 52: 863-869.
- 36 Gul HI, Calis U, Vepsalainen J. Synthesis of some mono Mannich bases and corresponding azine derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Arzneimittelforschung Drug Research*, 2004, 54: 359-364.
- 37 Gul HI, Calis U, Ozturk Z, Tutar E, Calikiran L. Evaluation of anticonvulsant activities of bis(3-aryl-3-oxo-propyl)ethylamine hydrochlorides and 4-aryl-3-arylcarbonyl-1-ethyl-4-piperidinol hydrochlorides. *Arzneimittelforschung Drug Research*, 2007, 57: 133-136.

- 38 Dimmock JR, Kumar P, Quail JW, Pugazhenthii U, Yang J, Chen M, Reid RS, Allen TM, Kao GY, Cole SPC, Batist G, Balzarini J, Clercq ED. Synthesis and cytotoxic evaluation of some styryl ketones and related compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 30: 209-217.
- 39 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. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1978, 67: 1539-1542.
- 40 Dimmock JR, Smith LM, Smith PJ. The reaction of some nuclear substituted acyclic conjugated styryl ketones and related Mannich bases with ethanethiol. *Canadian Journal of Chemistry*, 1980, 58: 984-991.
- 41 Ashby J. Potential carcinogenicity of alkylating agents. *Chemistry in Britain*, 1978, 14: 595.
- 42 Dimmock JR, Raghavan SK, Bigam GE. Evaluation of Mannich bases of 2-arylidene-1,3-diketones versus murine P388 leukemia. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1988, 23: 111-117.
- 43 Farmer PB. Monitoring for human exposure to carcinogens. *Chemistry in Britain*, 1982, 18: 790-794.
- 44 Cairns J. Efficiency of the adaptive response of *Escherichia coli* to alkylating agents. *Nature*, 1980, 286: 176-178.
- 45 Waddell TG, Gebert PH, Tait DL. Michael type reactions of tenulin, a biologically active sesquiterpene lactone. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1983, 72: 1474-1476.

- 46 Baluja G, Municio AM, Vega S. Reactivity of some  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones towards sulphhydryl compounds and their antifungal activity. *Chemistry and Industry*, 1964; 3: 2053-2054.
- 47 Stern H. Sulphydryl groups and cell division. *Science*, 1956, 124: 1292-1293.
- 48 Knock FE, Galt RM, Oester YT. Preferential attack on cancer by selected SH inhibitors. *The Journal of the American Medical Association*, 1970, 214: 146.
- 49 Bergmann ED, Gingsburg D, Pappo R. Comprehensive organic synthesis. *Organic Reaction*, 1959, 10: 179-555.
- 50 Patai S. *The Chemistry of Alkenes*, 1<sup>st</sup> ed. New York, John Wiley and Sons, 1964: 469-584.
- 51 Smith MB, March J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6<sup>th</sup> ed. New York, John Wiley and Sons, 2007: 999-1250.
- 52 Ingold CK, Powell WJ. The reversibility of the Michael reaction. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 1921, 119: 1976-1982.
- 53 Friedman M, Cavins JF, Wall JS. Relative nucleophilic reactivities of amino groups and mercaptide ions in addition reactions with  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 1965, 87: 3672-3682.
- 54 Tute MS. *History and Objectives of Quantitative Drug Design*. In: Hansch C, Sammes PG, Taylor JB (eds). *Comprehensive Medicinal Chemistry*, 1<sup>st</sup> ed. New York, Pergamon Press, 1990: 1-31.
- 55 Hansch C. The physicochemical approach to drug design and discovery (QSAR). *Drug Development Research*, 1981, 1: 267-309.

- 56 Craig PN. QSAR-Origins and present status: A historical perspective. *Drug Information Journal*, 1984, 18: 123-130.
- 57 Overton E. Osmotic properties of cells in the bearing on toxicology and pharmacology. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 1897, 22: 189-209.
- 58 Meyer H. Zur theorie der alkoholnarkose. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1899, 42: 109-118.



## EKLER

### EK 1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p><b>Adı Soyadı:</b> Ayşe Nur DAŞTAN <b>Doğum tarihi:</b> 19.07.1982 <b>Doğum yeri:</b> Erzurum <b>Medeni hali:</b> Evli <b>Uyruğu:</b> T.C. <b>Adres:</b> Muradiye Mah. Turistiyolu altı No:102 Orhangazi / BURSA <b>Tel:</b> 0224 575 00 05 <b>Faks:</b> <b>E-mail:</b> ecz.aysenur@hotmail.com</p>
Eğitim
<p><b>Lise:</b> Aziziye Lisesi (2000) <b>Lisans:</b> Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2000-2004) <b>Yüksek lisans:</b> <b>Doktora:</b></p>
Yabancı Dil Bilgisi
<p>İngilizce: 67,5 (ÜDS) 2009</p>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
<p>7. Bölge Bursa Eczacı Odası</p>
İlgi Alanları ve Hobiler
<p>Kitap, Gezi, Fotoğraf</p>

## EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU

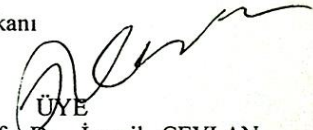
### “2010 .5.1/ 7 “SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 26.10 .2010

5.1/ 7- Enstitümüz Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ayşe Nur DAŞTAN'ın “1-Aril-3-Dibenzilamino -1-Propanon Hidroklorürlerin Mikrodalga Yöntemi İle Sentezi “ tez konusu görüşüldü.

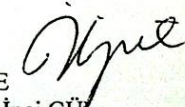
İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile karar verildi.

  
Prof. Dr. Türkan PASİNLİOĞLU  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı

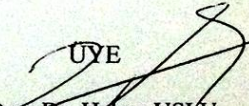
  
Başkan Yardımcısı  
Prof. Dr. Funca BAYINDIR

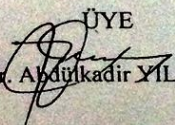
  
ÜYE  
Prof. Dr. İsmail CEYLAN

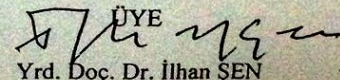
ÜYE  
(Katılmadı)  
Prof. Dr. Mustafa ATASEVER

  
ÜYE  
Prof. Dr. H.İnci GÜL

ÜYE  
(Katılmadı)  
Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK

  
ÜYE  
Doç. Dr. Hakan USLU

  
ÜYE  
Doç. Dr. Abdülkadir YILDIRIM

  
ÜYE  
Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN  
(Raportör)