

**1-ARIL-3-FENETILAMİNO-1-PROPANON HİDROKLORÜR  
TİPİ MONO MANNİCH BAZLARININ KONVENSİYONEL  
YÖNTEM VE MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE SENTEZİ VE  
SENTEZLENEN BİLEŞİKLER ÜZERİNDE STABİLİTE  
ÇALIŞMALARI**

**Ecz. Selçuk PEKCAN**

**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-FENETİLAMİNO-1-PROPANON  
HİDROKLORÜR TİPİ MONO MANNİCH BAZLARININ  
KONVENSİYONEL YÖNTEM VE MİKRODALGA  
YÖNTEMİ İLE SENTEZİ VE SENTEZLENEN  
BİLEŞİKLER ÜZERİNDE STABİLİTE ÇALIŞMALARI**

**Ecz. Selçuk PEKCAN**

**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-FENETİLAMİNO-1-PROPANON HİDROKLORÜR TİPİ  
MONO MANNİCH BAZLARININ KONVENSİYONEL YÖNTEM  
VE MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE SENTEZİ VE SENTEZLENEN  
BİLEŞİKLER ÜZERİNDE STABİLİTE ÇALIŞMALARI**

**Ecz. Selçuk PEKCAN**

**Tez Savunma Tarihi** : 11.07.2013

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

**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. H. İnci GÜL (Atatürk Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. Ebru METE (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>V</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VII</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>X</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Mannich Bazları.....	2
2.2. $\alpha,\beta$ . Doymamış Ketonlar .....	5
2.3. Aktif Karbon-Karbon Çift Bağlarına Michael Katım Tepkimesi .....	6
2.3.1. Michael Katım Tepkimesinin Mekanizması.....	6
2.4. Bu tez kapsamında tasarlanıp sentezlenen Mono Mannich bazları (1- Aril -3- fenetilamino -1- propanon hidroklorür) ile ilgili Literatür özeti ve stabilite çalışması ürünü bileşikler .....	8
2.5. Mikrodalga Yöntemi ve Kimyasal Sentezlerde Kullanımı.....	8
2.5.1. Mikrodalga Teorisi .....	8
2.5.2. Mikrodalga Işımadan Kaynaklanan Ürün Seçiciliği.....	10
2.5.3. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları .....	10
2.5.4. Mikrodalga Sentez Yönteminin Dezavantajları.....	11
2.5.5. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri .....	11
2.5.5.1. Çözücüsüz Reaksiyonlar .....	11
2.5.5.2. Faz-Transfer Katalizleri .....	12

2.5.5.3. Çözücülü Reaksiyonlar .....	12
2.6. İlaç Tasarımında Fizikokimyasal Özelliklerin Önemi.....	13
2.6.1. Hidrofobisite .....	14
2.6.2. Partisyon Katsayısı (P).....	14
2.6.3. Süstitüent Hidrofobiklik Sabiti ( $\pi$ ) .....	15
2.6.4. Elektronik Etkiler.....	15
2.6.5. Sterik Faktörler .....	16
2.6.5.1. Taft'ın Sterik Faktörü (Es).....	16
2.6.5.2. Molar Refraktivite (MR).....	17
2.6.6. Hansch Eşitliği.....	17
2.6.7. İyonlaşma Sabiti (Ka) .....	18
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>21</b>
3.1. Kimyasallar ve Yöntemler .....	21
3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar .....	21
3.1.2. Yöntemler .....	21
3.1.2.1. Kromatografik Analizler.....	21
3.1.2.2. Spektral Analizler .....	22
3.1.2.3. Erime Noktası Tayinleri.....	22
3.1.2.4. Mikrodalga Cihazı .....	22
3.2. 1-Aril-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorürler'in Mikrodalga ve Konvensiyonel Yöntem ile Sentezleri .....	22
3.2.1. 1-Fenil-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P <sub>1MW</sub> ) .....	22
3.2.2. 1-Fenil-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P <sub>1K</sub> ) .....	23
3.2.3. 1-(4-Metilfenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P <sub>2MW</sub> ) .....	24

3.2.4. 1-(4-Metilfenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının	
Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P <sub>2K</sub> ).....	24
3.2.5. 1-(4-Metoksifenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının	
Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P <sub>3MW</sub> ) .....	25
3.2.6. 1-(4-Metoksifenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının	
Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P <sub>3K</sub> ).....	26
3.2.7. 1-(4-Klorofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının Mikrodalga	
Yöntemi ile Sentezi (P <sub>4MW</sub> ) .....	26
3.2.8. 1-(4-Klorofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının	
Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P <sub>4K</sub> ).....	27
3.2.9. 1-(4-Florofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının Mikrodalga	
Yöntemi ile Sentezi (P <sub>5MW</sub> ) .....	28
3.2.10. 1-(4-Florofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının	
Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P <sub>5K</sub> ).....	28
3.2.11. 1-(4-Bromofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının	
Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P <sub>6MW</sub> ) .....	29
3.2.12. 1-(4-Bromofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının	
Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P <sub>6K</sub> ).....	30
3.2.13. 1-(4-Nitrofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının Mikrodalga	
Yöntemi ile Sentezi (P <sub>7MW</sub> ) .....	30
3.2.14. 1-(4-Nitrofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının	
Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P <sub>7K</sub> ).....	31
3.2.15. 1-(Tiyofen-2-il)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının Mikrodalga	
Yöntemi ile Sentezi (P <sub>8MW</sub> ) .....	32
3.2.16. 1-(Tiyofen-2-il)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşığının	
Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P <sub>8K</sub> ).....	32

3.3. 1-Aril-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorürlerin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonları, Stabilitate Çalışmaları .....	33
3.3.1. 1-Fenil-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP <sub>1</sub> ) .....	33
3.3.2. 1-(4-Metilfenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP <sub>2</sub> ) .....	34
3.3.3. 1-(4-Metoksifenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP <sub>3</sub> ) .....	35
3.3.4. 1-(4-Klorofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP <sub>4</sub> ) .....	35
3.3.5. 1-(4-Florofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP <sub>5</sub> ) .....	36
3.3.6. 1-(4-Bromofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP <sub>6</sub> ) .....	37
3.3.7. 1-(4-Nitrofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP <sub>7</sub> ) .....	38
3.3.8. 1-(Tiyofen-2-il)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP <sub>8</sub> ) .....	39
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>60</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>64</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>65</b>
<b>EK 1. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>73</b>

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalıőmayı çok değerli bilgi ve yardımlarıyla yöneten ve her türlü desteği sağlayan hocam Sayın Prof. Dr. H. İnci GÜL'e sonsuz teőekkürlerimi, saygı ve őükranlarımı sunarım.

Bu çalıőmayı maddi olarak destekleyen Atatürk Üniversitesi Araőtırma Fon Saymanlığına, tezimdeki NMR spektrumları için Atatürk Üniversitesi Fen Fakóltesi'ne ve laboratuvardaki çalıőmalarım sırasında destek ve yardımlarından dolayı Arő. Gör. Mehtap TUĐRAK' a, Fatma YEŐİLYURT ve Uzm. Kimyager Elif ÜNLÜER' e, ayrıca çalıőmalarım sırasında ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim aileme, eőim Gülsün DENİZ PEKCAN' a ve emeği geçen herkese sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Ecz. Selçuk PEKCAN



## ÖZET

### **1-Aril-3-Fenetilamino-1-propanon hidroklorür Tipi Mono Mannich Bazlarının Konvansiyonel Yöntem ve Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi ve Sentezlenen Bileşikler Üzerinde Stabilite Çalışmaları**

**Amaç:** Bu tez kapsamında potansiyel biyoaktif bileşikler olacağı düşünülen 1-aril-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür tipi bileşikler [keton:paraformaldehit:fenetilamin hidroklorür (1:1.2:1 mol oranlarında) kullanılarak] konvansiyonel ısıtma ve mikrodalga yöntemleri ile sentezlenmiştir. Amaç bu iki yöntemi reaksiyon süresi ve verimi açısından kıyaslamak ve ileriki Mannich bazı sentezinde faydalı olabilecek yöntemi belirlemektir. Ayrıca biyolojik ortamı taklit ederek (pH=7.4 ve 37 °C) yapılacak stabilite çalışmaları ile de bu bileşiklerin sitotoksik etki mekanizmasında tiyol alkilasyonunun rolü araştırılacaktır.

**Materyal ve Metot:** Aril kısmı fenil, p-substitüe feniller, fenil halkasının biyoizosteri tiyofen ve furan olarak değiştirilmiştir. Sentezlerde klasik (konvansiyonel) yöntem ve mikrodalga yöntemleri kullanılmıştır. Stabilite çalışmaları pH=7.4'de 37 °C'de fosfat tamponunda biyolojik ortam taklit edilerek, 2-merkaptöetanol kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Sentezlenen bileşiklerin ve stabilite ürünlerinin kimyasal yapıları <sup>1</sup>H NMR ve literatür erime dereceleri ile doğrulanmıştır. Fenetilaminli mono Mannich bazları klasik yöntemde 1-5 saatte ve % 8.67-21.75 verimle, mikrodalga yönteminde 9-25 dakikada ve % 8.9-39.9 verimle elde edilmiştir. Stabilite çalışmaları sonucunda elde edilen bileşikler [1-aril-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon] %37.6-81.36 verimle elde edilmiştir.

**Sonuç:** Mikrodalga yöntemi sentezlerde reaksiyon sürelerini (6-16 kat) azaltmış, reaksiyon verimini ise (1.03-2.14 kat) artırmıştır. Stabilite çalışmalarının sonuçları bileşiklerin sitotoksik etkisine tiyol alkilasyonunun katkısı olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Arilmetilketon, Konvansiyonel Yöntem, Mannich Bazları, 2-Merkaptöetanol, Mikrodalga Yöntemi, Sitotoksiste, Stabilite Çalışmaları, Tiyol Alkilasyonu.

## ABSTRACT

### **Synthesis of 1-Aril-3-Fenetilamino-1-propanon hydrochloride type mono Mannich Bases in conventional and microwave methods and stability studies on synthesized compounds**

**Aim:** In the present study, 1-aril-3-fenetilamino-1-propanon hydrochloride type compounds [ketone:paraformaldehyde:fenetilamin hydrochloride (in 1:1.2:1 mol rates) were synthesized by thinking that they are potential bioactive compounds and using conventional heating and microwave methods. The aim was to compare these two methods considering their reaction time and efficiency and to determine the method which will be useful for future Mannich base synthesis. In addition, the role of tiyol alkylation in the cytotoxic effect mechanism is investigated with the stability works to be conducted by imitating biological media (pH=7.4 and 37 °C).

**Material and Method:** Aril part was replaced with phenyl, p- substituted phenyls, bioisoster of phenyl ring was changed to thiophene and furan. Conventional and microwave methods were used in the synthesis. Stability works were carried out in phosphate buffer by imitating biological media at pH=7.4 and 37 °C and using 2 mercaptoethanol.

**Conclusion:** Chemical structure of synthesized compounds and stability products <sup>1</sup>H NMR were confirmed by literature fusion points. Phenethylamine mono Mannich bases were obtained under classical method over 1 to 5 hours and in an efficiency rate of 8.67 to 21.75 %, using microwave method in 9 to 25 minutes and with an efficiency of 8.9 to 39.9 %. Compounds were obtained at the end of the stability works [1-aril-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon] with the efficiency rate of 37.6 to 81.36 %.

**Result:** Microwave method reduced reaction time 6 to 16 folds in the synthesis and increased reaction efficiency (1.03 to 2.14 folds). Results of the stability works meant that tiyol alkylation may contribute to cytotoxic effect of compounds.

**Key Words:** Arilmethylketone, Conventional Method, Cytotoxicity, Mannich Bases, 2-Mercaptoethanol, Microwave Method, Stability Works, Tiyol Alkylation.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AcOH</b>	: Asetikasit
<b>°C</b>	: Santigrad
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	: Döterokloroform
<b>CD<sub>3</sub>OD</b>	: Döterometanol
<b>d</b>	: Dublet
<b>dk</b>	: Dakika
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>EtAc</b>	: Etilasetat
<b>g</b>	: Gram
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	: <sup>1</sup> H Nükleer Manyetik Rezonans
<b>Hz</b>	: Herzt
<b>İTK</b>	: İnce Tabaka Kromatografisi
<b>J</b>	: Jiromanyetik Sabiti
<b>Ka</b>	: İyonlaşma Sabiti
<b>m</b>	: Multiplet
<b>M</b>	: Molar
<b>M.A</b>	: Molekül Ağırlığı
<b>MB</b>	: Mannich bazı
<b>MHz</b>	: Megaherzt
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mM</b>	: Milimolar
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>MR</b>	: Molar Refraktivite
<b>MS</b>	: Kütle Spektrumu

<b>nm</b>	: Nanometre
<b>P</b>	: Partisyon Katsayısı
<b>ppm</b>	: Milyonda Bir Kısım
<b>PTC</b>	: Faz Transfer Katalizi
<b>QSAR</b>	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkileri
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>s</b>	: Singlet
<b>sa</b>	: Saat
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>W</b>	: Watt
<b><math>\delta</math></b>	: Kimyasal Kayma
<b><math>\pi</math></b>	: Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti
<b><math>\sigma</math></b>	: Hammett sübstitüent sabiti

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Genel Mannich reaksiyonu.....	2
Şekil 2.2. Mannich bazı oluşum mekanizması .....	3
Şekil 2.3. Bir keton bileşiği ve Mannich bazı.....	4
Şekil 2.4. $\alpha,\beta$ -Doymamış keton .....	5
Şekil 2.5. $\alpha,\beta$ -Doymamış sistemlerde rezonans yapılar (R: H, Alkil, Aril) .....	6
Şekil 2.6. Dissosiyasyon tiyollerin Michael katım mekanizması .....	6
Şekil 2.7. Nondissosiyasyon tiyollerin Michael katım mekanizması .....	7
Şekil 2.8. Partisyon katsayısının formülü.....	14
Şekil 2.9. Sübstitüent hidrofobiklik sabitinin formülü .....	15
Şekil 2.10. Hammet sübstitüent sabitinin formülü .....	16
Şekil 2.11. Taft'ın Es parametresinin formülü .....	16
Şekil 2.12. Molar refraktivitenin formülü .....	17
Şekil 2.13. Hansch eşitliğinin formülü .....	18
Şekil 2.14. Henderson-Hasselbach denklemi .....	19
Şekil 2.15. pH'nın formülü.....	19
Şekil 2.16. Moleküllerin % iyonize şeklinin formülü .....	19
Şekil 3.1. P <sub>1</sub> Bileşiğinin (P <sub>1MW</sub> ) Mikrodalga yöntemiyle sentezi.....	23
Şekil 3.2. P <sub>1</sub> Bileşiğinin (P <sub>1K</sub> ) Konvensiyonel yöntemle sentezi.....	23
Şekil 3.3. P <sub>2</sub> Bileşiğinin (P <sub>2MW</sub> ) Mikrodalga yöntemiyle sentezi .....	24
Şekil 3.4. P <sub>2</sub> Bileşiğinin (P <sub>2K</sub> ) Konvensiyonel yöntemle sentezi.....	25
Şekil 3.5. P <sub>3</sub> Bileşiğinin (P <sub>3MW</sub> ) Mikrodalga yöntemiyle sentezi .....	25
Şekil 3.6. P <sub>3</sub> Bileşiğinin (P <sub>3K</sub> ) Konvensiyonel yöntemle sentezi.....	26
Şekil 3.7. P <sub>4</sub> Bileşiğinin (P <sub>4MW</sub> ) Mikrodalga yöntemiyle sentezi .....	27

<b>Şekil 3.8.</b> P <sub>4</sub> Bileşiğinin (P <sub>4K</sub> )Konvensiyonel yöntemle sentezi.....	27
<b>Şekil 3.9.</b> P <sub>5</sub> Bileşiğinin (P <sub>5MW</sub> ) Mikrodalga yöntemiyle sentezi .....	28
<b>Şekil 3.10.</b> P <sub>5</sub> Bileşiğinin (P <sub>5K</sub> )Konvensiyonel yöntemle sentezi.....	29
<b>Şekil 3.11.</b> P <sub>6</sub> Bileşiğinin (P <sub>6MW</sub> ) Mikrodalga yöntemiyle sentezi .....	29
<b>Şekil 3.12.</b> P <sub>6</sub> Bileşiğinin (P <sub>6K</sub> ) Konvensiyonel yöntemle sentezi.....	30
<b>Şekil 3.13.</b> P <sub>7</sub> Bileşiğinin (P <sub>7MW</sub> ) Mikrodalga yöntemiyle sentezi .....	31
<b>Şekil 3.14.</b> P <sub>7</sub> Bileşiğinin (P <sub>7K</sub> ) Konvensiyonel yöntemle sentezi.....	31
<b>Şekil 3.15.</b> P <sub>8</sub> Bileşiğinin (P <sub>8MW</sub> ) Mikrodalga yöntemiyle sentezi .....	32
<b>Şekil 3.16.</b> P <sub>8</sub> Bileşiğinin (P <sub>8K</sub> ) Konvensiyonel yöntemle sentezi.....	33
<b>Şekil 3.17.</b> SP <sub>1</sub> Bileşiğinin P <sub>1</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi .....	34
<b>Şekil 3.18.</b> SP <sub>2</sub> Bileşiğinin P <sub>2</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi .....	34
<b>Şekil 3.19.</b> SP <sub>3</sub> Bileşiğinin P <sub>3</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi .....	35
<b>Şekil 3.20.</b> SP <sub>4</sub> Bileşiğinin P <sub>4</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi .....	36
<b>Şekil 3.21.</b> SP <sub>5</sub> Bileşiğinin P <sub>5</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi .....	37
<b>Şekil 3.22.</b> SP <sub>6</sub> Bileşiğinin P <sub>6</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi .....	38
<b>Şekil 3.23.</b> SP <sub>7</sub> Bileşiğinin P <sub>7</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi .....	38
<b>Şekil 3.24.</b> SP <sub>8</sub> Bileşiğinin P <sub>8</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi .....	39
<b>Şekil 4.1.</b> P <sub>1</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	44
<b>Şekil 4.2.</b> P <sub>2</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	45
<b>Şekil 4.3.</b> P <sub>3</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	46
<b>Şekil 4.4.</b> P <sub>4</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	47
<b>Şekil 4.5.</b> P <sub>5</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	48
<b>Şekil 4.6.</b> P <sub>6</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	49
<b>Şekil 4.7.</b> P <sub>7</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	50
<b>Şekil 4.8.</b> P <sub>8</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	51

<b>Şekil 4.9.</b> SP <sub>1</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	52
<b>Şekil 4.10.</b> SP <sub>2</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	53
<b>Şekil 4.11.</b> SP <sub>3</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	54
<b>Şekil 4.12.</b> SP <sub>4</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	55
<b>Şekil 4.13.</b> SP <sub>5</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	56
<b>Şekil 4.14.</b> SP <sub>6</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	57
<b>Şekil 4.15.</b> SP <sub>7</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	58
<b>Şekil 4.16.</b> SP <sub>8</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	59

## TABLULAR DİZİNİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 4.1.</b> Sentezlenen bileşiklere ait mikrodalga yöntemi ile elde edilen deneysel veriler .....	40
<b>Tablo 4.2.</b> Sentezlenen bileşiklere ait konvensiyonel yöntem ile elde edilen deneysel veriler .....	41
<b>Tablo 4.3.</b> Konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemiyle sentezlenen bileşiklerin reaksiyonlarının reaksiyon verimi ve süresi açısından karşılaştırılması.....	41
<b>Tablo 4.4.</b> P <sub>1</sub> -P <sub>8</sub> bileşiklerinden hareketle stabilite çalışması sonucu oluşan SP <sub>1</sub> -SP <sub>8</sub> bileşiklerine ait deneysel veriler .....	42
<b>Tablo 4.5.</b> Sentezlenen bileşiklerin (SP <sub>1</sub> -SP <sub>8</sub> ) <sup>1</sup> H-NMR sonuçları .....	43



# 1. GİRİŞ

Çeşitli kimyasal yapılardaki farklı Mannich bazlarının geniş biyoaktivite spektrumu literatürlerde rapor edilmiştir. Mannich bazlarının analjezik, antifungal, sitotoksik, antikanser, antikonvulzan gibi pek çok biyoaktivitesi bilinmektedir. Gul HI ve arkadaşları literatüre bu konuda önemli katkı sağlayan bir gruptur (Gul H.I ve arkadaşları Web of Scı).

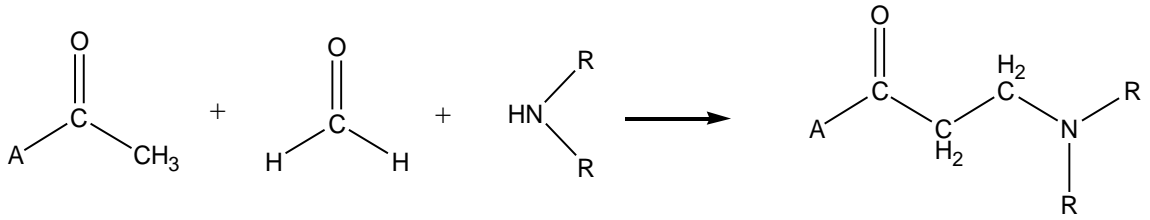
Bu tez kapsamında daha önce grubumuz tarafından literatüre kazandırılan bir grup bileşiğin farklı mol oranlarıyla ve modifiye edilmiş bir konvensiyonel yöntem ile sentezi ve aynı bileşiklerin mikrodalga yöntemi ile sentezi planlanmıştır. Burada amaç, söz konusu iki yöntemin reaksiyon süre ve verimine etkisi açısından kıyaslanmasıdır. Bu çalışma, ileriki çalışmalarda Mannich bazlarının sentezinde araştırmacılara ışık tutup yön gösterebilir. Ayrıca, sınırlı sayıdaki Mannich bazlarının mikrodalga yöntemi ile eldesi literatür kütüphanesine katkı sağlayacaktır.

Biyolojik ortam taklit edilerek pH=7.4 ve 37 °C'de 2-Merkaptoetanol ile gerçekleştirilen stabilite çalışmalarının amacı ise, bileşiklerin literatürde rapor edilen sitotoksik ve antikanser etkisine tiyol alkilasyonunun katkı sağlama ihtimal ve potansiyelini test etmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

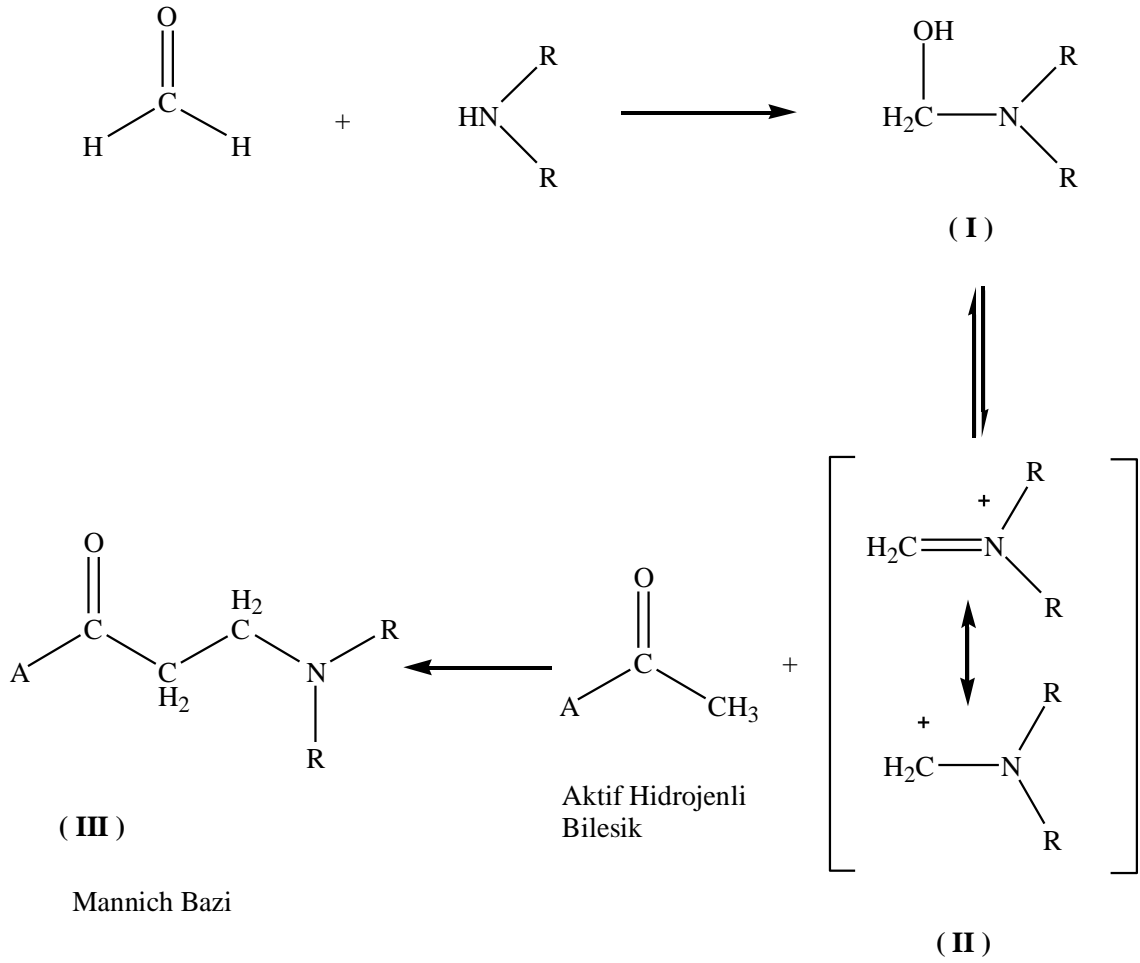
### 2.1. Mannich Bazları

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 tanımlanır.<sup>1</sup> Reaksiyon sonucu oluşan  $\beta$ -aminokarbonil bileşiği Mannich bazı olarak adlandırılır.<sup>2</sup> Örnek bir Mannich reaksiyonu aşağıda Şekil 2.1’de gösterilmiştir. Bu reaksiyon “Mannich Reaksiyonu” ismini kimyacı Carl Mannich’den 1912 yılında almıştır.<sup>3</sup> Organik kimyada en önemli C-C bağı oluşum reaksiyonlarından biridir.<sup>4</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.



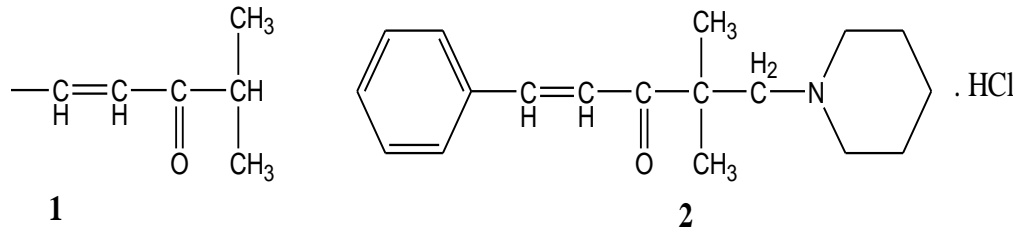
**Şekil 2.2.** Mannich bazı oluşum mekanizması

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>5</sup> Mannich bazlarının sitotoksik,<sup>6-14</sup> antikanser,<sup>15</sup> analjezik,<sup>16</sup> antienflamatuar,<sup>17,18</sup> diüretik,<sup>19</sup> antimikrobiyal<sup>20-23</sup> ve antikonvulzan<sup>24-27</sup> gibi farklı biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir.

Mannich bazlardaki 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 enonların 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>28</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>29</sup>

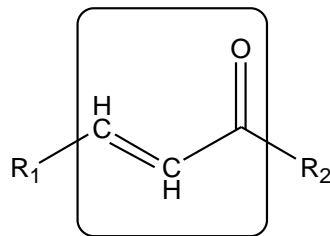
c) Farklı Mannich bazlarının bir tiyolle reaksiyonunun analog ketonların tiyolle reaksiyonundan daha hızlı olduğu bulunmuştur.<sup>30</sup>

## 2.2. $\alpha,\beta$ . Doymamış Ketonlar

Mannich bazlarının sitotoksik / antifungal aktivite gibi bazı biyolojik aktiviteleri deaminasyonla oluşturdukları  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlara atfedilir. Üretilen enonlar hücrel nükleofilleri (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>31, 32</sup> Bu özellik nükleik asitlerle etkileşmeyi engeller. Bundan dolayı bu bileşiklerde alkilleyici bileşiklerin kullanımında gözlenen kanserojenik<sup>33</sup> ve mutajenik<sup>34</sup> yan etkiler gözlenmez.

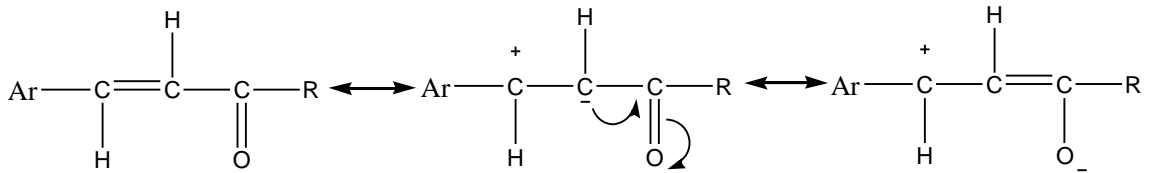
Tiyollere karşı  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonların tercihlili afinitesi daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>35, 36</sup> Hücre bölünmesinden hemen önce artmış glutatyon seviyeleri daha önce rapor edilmiştir.<sup>37</sup> Bu yüzden normal dokulardan ziyade tümörlü dokulara karşı başarılı bir seçici sitotoksosite  $\alpha,\beta$ -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 karşı, tercihen tümörlü dokulardaki DNA, RNA ve proteinlerin farklı prekürsörlerine bağlanan seçici tiyol alkilleyicilerin yeteneğine atfedilir.<sup>38</sup>



Şekil 2.4.  $\alpha,\beta$ -Doymamış keton

### 2.3. Aktif Karbon-Karbon Çift Bağlarına Michael Katım Tepkimesi

Michael katım tepkimesi aktif  $\alpha$ -hidrojeni taşıyan bir vericinin bazik koşullarda konjuge bir sistemin parçasını oluşturan aktif karbon-karbon doymamışlığına (Şekil 2.5) katım yapması demektir.<sup>39</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  $\beta$ -karbonunun elektron yoğunluğunu azaltan aktifleştirici grupların bulunması gerekir. Tepkimenin gerçekleşmesine katkıda bulunan rezonans yapılar Şekil 2.5’de gösterilmiştir.<sup>40</sup>

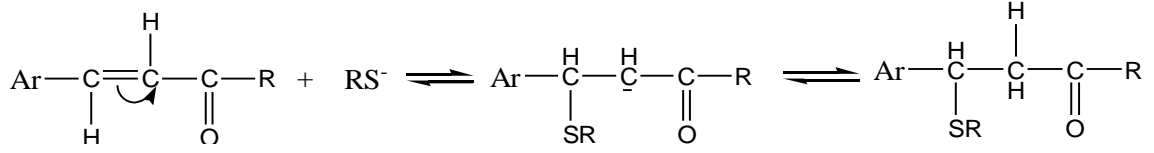


Şekil 2.5.  $\alpha,\beta$ -Doymamış sistemlerde rezonans yapılar (R: H, Alkil, Aril)

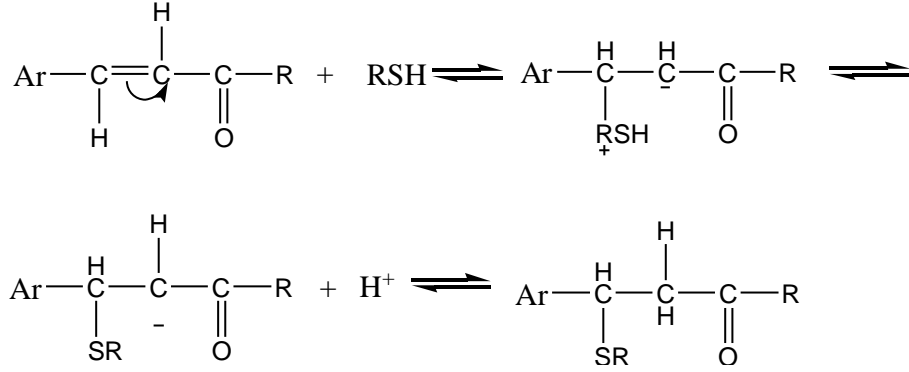
Ancak Michael tepkimesi sadece konjuge enonlarla sınırlı olmayan genel bir tepkime niteliğindedir. Konjuge aldehitler, esterler, nitriller, amitler ve nitro bileşikleri de elektrofilik akseptör olarak davranarak Michael tipi tepkimelerde yer alabilirler.<sup>41</sup>

#### 2.3.1. Michael Katım Tepkimesinin Mekanizması

Dissosiyе olmuş ( $\text{RS}^-$ ) ve dissosiyе olmamış ( $\text{RSH}$ ) tiyol nükleofilleri ile  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonların verdikleri tepkime mekanizmaları Şekil 2.6 ve Şekil 2.7’de verilmiştir.



**Şekil 2.6.** Dissosiyeye tiyollerin Michael katım mekanizması



**Şekil 2.7.** Nondissosiyeye tiyollerin Michael katım mekanizması

Katım tepkimelerine ilişkin kinetik çalışmalarda şu noktalar vurgulanmaktadır:

1. En yavaş tepkime basamağı nükleofilin  $\beta$ -karbonuna atak yaptığı basamaktır.<sup>42</sup>
2.  $\beta$ -karbonunun elektrofilliği ve verici grubun nükleofilliği arttıkça tepkime hızlanır.
3. Sterik ve elektronik etkiler, çözücüler ve pH gibi diğer etkenler de tepkime hızını önemli ölçüde değiştirirler.<sup>43</sup>

## **2.4. Bu tez kapsamında tasarlanıp sentezlenen Mono Mannich bazları (1-Aril -3- fenetilamino -1- propanon hidroklorür) ile ilgili Literatür özeti ve stabilite çalışması ürünü bileşikler**

Bir çalışmada bileşik P<sub>3</sub> ve P<sub>5</sub>'ide içeren 42 adet bileşik sentezlenmiş, narkotik antagonist aktiviteleri, (lit A) bazılarının analjezik, antiinflamatuvar ve santral sinir sistemi depresan, kas rahatlatıcı ve antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır.<sup>44,45</sup>

Grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada 10 adet fenetilamin taşıyan mono Mannich bazı konvensiyonel yöntemle sentezlenmiş ve bu bileşiklerin sentezinde mol oranları, çözücü etkisi ve asiditenin reaksiyon süre ve verimine etkisi araştırılmış, reaksiyon koşullarının optimizasyonu başlığı altında rapor edilmiştir.<sup>46</sup>

Bu bileşiklerin androjenden bağımsız prostat kanseri hücrelerine karşı PC-3 hücre hattı kullanarak sitotoksiteleri araştırılıp rapor edilmiştir.<sup>47</sup> Yine aynı çalışmada bileşiklerin Topoizomeraz-I enzimi üzerindeki etkileri araştırılıp rapor edilmiştir.

Ayrıca, bu bileşikleride kapsayan bir grup Mannich bazının antifungal aktivitesi bitki ve insan patojenlerine karşı araştırılıp rapor edilmiştir.<sup>47</sup>

Stabilite ürünü olarak elde edilen 1-Aril-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon bileşikleri ise Elif Ünlüer'in tezinde ilk defa rapor edilmiştir.<sup>48</sup> Söz konusu tezde bu bileşikler morfolin ve piperidinli mono Mannich bazlarından hareketle stabilite çalışması sonucu bu tez kapsamındaki farklı verimlerde elde edilmiştir. Ayrıca bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri de rapor edilmiştir.<sup>48</sup>

## **2.5. Mikrodalga Yöntemi ve Kimyasal Sentezlerde Kullanımı**

### **2.5.1. Mikrodalga Teorisi**

Elektromanyetik enerji, ışımlandığı 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 moleküler yapısına bağlıdır. Polar moleküller veya asimetric moleküler yapılar (örneğin su) mikrodalga enerjisini tutarak ısınır. Polar moleküllerin mikrodalga frekanslarında titreşime rotasyona zorlanmalarıyla elektromanyetik enerji ısıya dönüşmektedir. Isı gradyanı içten dışarıya doğru olan mikrodalga ısıtma işlemlerinin, klasik ısıtma yöntemlerine göre önemli avantajları vardır.<sup>49</sup>

Yüksek frekansa sahip bir elektromanyetik dalganın etkisi altında bulunan bir maddenin ısınabileceği uzun zamandır bilinmektedir. Bu ısınma etkisi, madde içindeki yüklü parçacıklar ile mikrodalğanın elektrik saha komponentinin etkileşiminden kaynaklanır. Bu etkileşim sonucu ortaya çıkan ısınmaya 2 önemli etki sebep olur. Eğer yüklü parçacıklar madde içinde serbestçe hareket edebiliyorlarsa, bu saha içinde serbestçe hareketlenmeye sebep olacak bir akım oluşacaktır. Eğer bu yüklü parçacıklar, mikrodalga ışınım altında bulunan madde içerisinde bağlı ise, bu durumda mikrodalğanın elektrik saha komponenti, bu yüklü parçacıkların hareketlenmesini teşvik edecektir. Yüklü parçacığı bir arada materyal içerisinde tutan bağ, bu hareketlenmeye zıt bir kuvvet oluşturacaktır. 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 magnetik alanları etkisi ile birlikte oluşturulan bu çok hızlı hareketlilik (saniyede  $2.4 \times 10^9$  kez) partikülün ısınmasına yol açacaktır. 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.

### **2.5.2. Mikrodalga Işımadan Kaynaklanan Ürün Seçiciliği**

Mikrodalga ışımada oluşan ürün seçiciliği birkaç reaksiyonla incelenmiştir. 6-Dimetoksi- $\beta$ -dihidrohebin ile aşırı metilvinilketonun vermiş olduğu Diels-Alder reaksiyonu klasik şartlar altında yapılmış ve yaygın olan polimerizasyon ürünleri elde edilmiştir. Aynı reaksiyon mikrodalga ışımada yapılmış daha az polimerik madde elde edilmiştir.

### **2.5.3. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları**

1. İşlem hızı klasik metotlardan daha hızlıdır.
2. Kimyasal maddeleri direkt olarak ısıtır.
3. Karışımlarda seçici ısıtma sağlar. Mikrodalga ekipmanları otomatik sistemlerle kolaylıkla adapte edilebilir ve güç seviyesi elektronik olarak görülebilir.
4. Klasik ısıtmanın aksine, sıcaklık gradyeni üreten volumetrik bir işlemdir.
5. Kayıp faktörü, sıcaklık belirli bir kritik sıcaklığa ulaştığı zaman hızla yükselir ve bu durum mikrodalga ile ısıtılan maddenin sıcaklığında ani bir yükselme meydana getirir.
6. Isıtma doğrudan ve merkezdendir.
7. Enerji elektromagnetik dalgalarla taşındığından ortamda enerji kaybı meydana gelmez, maddede sıcaklık gradienti minimum olur.
8. Enerji maddenin içine kadar nüfuz ederek endüstriyel işlemin daha aktif ve hızlı yapılmasını sağlar.

9. Sistemler kolaylıkla otomatize edilebilir.
10. Optimum şartlarda klasik sistemlere nazaran enerji ve zaman tasarrufu sağlanır ve bunun sonucunda enerji kaybı minimum olur.
11. Uzaktan etki yapar, enerjiyi malzemeye taşıyan doğrudan bir araç bulunmaz.
12. Kullanılan ortamda kirlenme olmadığından sistemin daha sağlıklı ve temiz olarak kullanılabilmesini ve sistemlerin kesikli ve sürekli olacak şekilde esnek olarak uygulanabilmesini sağlar.<sup>49</sup>

#### **2.5.4. Mikrodalga Sentez Yönteminin Dezavantajları**

1. Isının ve basıncın aniden artması nedeniyle patlama tehlikesi bulunmaktadır.
2. İnsan sağlığı açısından radyasyon sızıntısının önlenmesi gerektiğinden tamamen kapalı bir sistem olması zorunludur.
3. Kullanılan kapların, ambalaj malzemelerinin mikrodalga ortamına uygun olması gerekmektedir.
4. İletken maddeler mikrodalga etkisi ile ark oluşmasına neden olmakta ürün ve ekipmana hasar verebilmektedir. Kuartz cam, porselen, plastik, mikrodalga için uygun malzemeler olarak bilinmektedir.<sup>50</sup>

#### **2.5.5. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri**

##### **2.5.5.1. 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. Homojen ısıtmanın olmayışı,

karıştırma, reaksiyon sıcaklığının kesin olarak belirlenememesi gibi problemler mevcuttur.<sup>50</sup>

### **2.5.5.2. 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.<sup>50</sup>

### **2.5.5.3. Çözücülü Reaksiyonlar**

#### **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, dimetil sülfoksit, 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.

### **Basıncılı 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 kullanımını 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.<sup>50</sup>

Mikrodalga ile sentez yöntemine rosiglitazonun sentezi örnek olarak verilebilir. Tip II diyabette antihiperглиsemik 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 sentezlenmiştir.<sup>51</sup>

### **2.6. İlaç Tasarımında Fizikokimyasal Özelliklerin Önemi**

Quantitative Structure Activity Relationship, Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR) yaklaşımı, ilacın fizikokimyasal özelliklerini inceleme ve tanımlamaya ve bu özelliklerin ilacın biyolojik aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını anlamamızı sağlar. Son yüzyılda QSAR için ilk yaklaşım kimyasal yapı ve biyoaktivite arasındaki ilişkileri kantitatif olarak ifade etmek olmuştur.<sup>52</sup> Bununla birlikte kantitatif metodlar ilk kez modern medisinale kimyaya Corwin Hansch tarafından tanıtılmıştır.<sup>53,54</sup> QSAR yaklaşımı ile birçok fiziksel, yapısal ve kimyasal özellikler

çalışılmıştır. Fakat çoğunlukla birçok araştırmacı ortak olarak bu çalışmalarını hidrofobik, elektronik ve sterik parametreler üzerinde yoğunlaştırmıştır.

### 2.6.1. Hidrofobisite

Bir ilacın lipofilik karakteri o ilacın canlı hücre membranlarından geçmesinde ve ilacın reseptörle etkileşmesinde çok önemlidir. Bir ilaç molekülünde farklı sübstitüentlerin kullanımı o ilacın lipofilik özelliğini dolayısıyla da ilacın biyoaktivitesini de değiştirecektir.

### 2.6.2. Partisyon Katsayısı (P)

Yağ / su partisyon katsayılarının (dağılım katsayısı), geniş bir bileşik grubunun narkotik etkisi üzerinde önemli bir rolü olduğu rapor edilmiştir.<sup>55,56</sup> Bir ilacın hidrofobik özelliği deneysel olarak oktanol / su karışımında ilacın dağılımını test edilerek ölçülebilir.<sup>57</sup> Hidrofilik moleküller bu ikili faz sisteminin su tabakasında, hidrofobik moleküller ise oktanol tabakasında çözünecektir. Bu değişken dağılım, partisyon katsayısı (P) olarak tanımlanmaktadır ve aşağıdaki eşitlikle hesaplanır:

$$P = \frac{\text{(Oktanöl'de çözünen ilaç konsantrasyonu)}}{\text{(Suda çözünen ilaç konsantrasyonu) x (1 - } \alpha \text{)}}$$

$\alpha$ : İyonizasyon derecesi

### Şekil 2.8. Partisyon katsayısının formülü

Hidrofobik bileşikler yüksek P değerine, hidrofilik bileşikler ise düşük P değerine sahiptirler. Bir bileşik serisinde lider bir moleküle değişik sübstitüentler takılarak farklı hidrofobisite dolayısıyla farklı P değerleri hesaplanır. Bu da P değeriyle biyolojik aktivite arasında bir ilişki olup olmadığını görmemizi sağlar. Biyolojik aktivite

1/C olarak tanımlanır. Buradaki C değeri, ilacın biyolojik etkinlik gösterebilmesi için gerekli konsatrasyonunu ifade etmektedir.<sup>2</sup>

### 2.6.3. Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti ( $\pi$ )

Bir moleküldeki farklı sübstitüentlerin varlığı, bileşiğin hidrofobikliğine katkıda bulunur ve bu katkı kullanılarak partiyon katsayısı hesaplanabilir. Bu katkı sübstitüentın hidrofobiklik sabiti ( $\pi$ ) olarak bilinir.<sup>58</sup> X sübstitüenti için hidrofobiklik sabiti ( $\pi_x$ ) aşağıdaki eşitlikle elde edilir:

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

**Şekil 2.9.** Sübstitüent hidrofobiklik sabitinin formülü

Bu eşitlikte  $P_H$  standart bileşiğin partiyon katsayısını ve  $P_X$  ise sübstitüent bileşiğin partiyon katsayısını ifade etmektedir. Bu eşitlikten çıkan  $\pi$  değerinin pozitif olması sübstitüentın hidrojenen daha hidrofobik olduğunu, negatif değer ise sübstitüentın hidrojenen daha hidrofilik olduğunu gösterir.

### 2.6.4. Elektronik Etkiler

Elektronik etki, bir bileşiğin biyoaktivitesinin bağlı olduğu birçok 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 açıklar.<sup>2</sup> Hammett sübstitüent sabiti ( $\sigma$ ) bir sübstitüentın elektron alıcı veya elektron verici özelliğinin bir ölçüsüdür.<sup>59</sup>

Bir sübstitüent için Hammett sübstitüent sabiti ( $\sigma_x$ ) aşağıdaki eşitlikle hesaplanabilir:

$$\sigma_x = \log \frac{K_x}{K_H} = \log K_x - \log K_H$$

**Şekil 2.10.** Hammett sübstitüent sabitinin formülü

$K_H$  non-sübstitüe bileşiğin denge veya disosiasyon sabitidir ve  $K_x$  ise sübstitüe bileşiğin denge veya disosiasyon sabitidir. Elektron çeken sübstitüentler ( $\text{NO}_2$ , F, Br, Cl, CN,  $\text{CF}_3$ , vs.) pozitif  $\sigma$  değerleri, elektron veren sübstitüentler ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ , vs.) negatif  $\sigma$  değerleri alırlar. Hidrojen atomu için Hammett sabiti ise sıfırdır.

### 2.6.5. Sterik Faktörler

İlacın etkisini gösterebilmesi için etki edeceği bölgeye bağlanması gereklidir. Bundan dolayı ilaç molekülünün büyüklüğü, şekli ve hacmi bu bağlanmada önemli bir rol oynar.

#### 2.6.5.1. Taft'ın Sterik Faktörü ( $E_s$ )

Taft'ın  $E_s$  parametresi, sübstitüentlerin sterik özelliklerinin hesaplamasında kullanılan ortak bir parametredir. Aşağıdaki eşitlik ile alifatik esterlerin asit hidrolizi ile  $E_s$  değeri bulunabilir:

$$E_s = \log \left( \frac{K}{K_0} \right)$$

K: Sübstitüe esterinin asidik hidroliz oranı

$K_0$ : Esterinin hidroliz oranı

**Şekil 2.11.** Taft'ın  $E_s$  parametresinin formülü



### 2.6.5.2. Molar Refraktivite (MR)

Molar refraktivite, sterik faktörlerin ölçümü için kullanılan diğer bir parametredir. Molar refraktivite bir atom veya atom grubu tarafından işgal edilen hacmin ölçüsüdür. Molar refraktivite aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplanabilir:

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \times \frac{M.A}{d}$$

n: Refraksiyon indeksi  
M.A: Molekül ağırlığı  
d: Yoğunluk

### Şekil 2.12. Molar refraktivitenin formülü

M.A / d hacmi tanımlar iken,  $(n^2-1) / (n^2+2)$  ise süstitüentin nasıl kolay polarize olabileceğini tanımlamak üzere doğrulama faktörünü ifade eder. Eğer süstitüent pi elektronu veya ortaklaşmamış elektron çifti taşıyorsa molar refraktivite oldukça önemlidir. Bahsedilen parametrelere ilaveten Van der Waals etkileşimi, molekül ağırlığı ve hatta uzaysal konumlanma modelleri biyoaktiviteye sterik katkıyı açıklamakta kullanılan diğer parametrelerdir.

### 2.6.6. Hansch Eşitliği

Eğer bir bileşiğin biyolojik aktivitesi sadece bir fizikokimyasal özelliğe bağlı olsaydı basit bir eşitlik oluşturulabilirdi. Ancak bunun tam aksine çoğu ilacın biyolojik aktivitesi birçok fizikokimyasal parametre ile ilişkilidir. Bundan dolayı eşitliklerde sıklıkla biyolojik aktivite ile ilişkilendirilebilecek birden fazla parametre kullanılır. Hansch eşitliği gibi eşitlikler genellikle biyolojik aktivite ile birçok ortak fizikokimyasal

özellikleri ilişkilendirir. Aşağıdaki eşitlikte olduğu gibi eğer lipofilik değerler oranı küçük bir oranda tutulabilirse eşitlik lineer olacaktır.

$$\text{Log}\left(\frac{1}{C}\right) = k_1 \times \log P + k_2 \times \sigma + k_3 \times \text{Es} + k_4$$

Eğer P değeri yüksek bir oranda çıkarsa, eşitlik parabolik olacaktır. Aşağıdaki eşitlikte olduğu gibi;

$$\text{Log} \frac{1}{C} = -k \times (\log P)^2 + k_2 \times \log P + k_3 \times \sigma + k_4 \times \text{Es} + k_5$$

C: Spesifik etki oluşturmak için gereken ilaç konsantrasyonu

P: Partisyon katsayısı değeri

$\sigma$ : Hammett sübstitüent sabiti

Es: Taft'ın sterik faktörü

**Şekil 2.13.** Hansch eşitliğinin formülü

### 2.6.7. İyonlaşma Sabiti (Ka)

Her asit ya da baz sulu ortama alındığında, yapısına bağlı olarak değişik iyonizasyon oranlarında dissosiyasyon olur. Asitlerin ya da bazların dissosiyasyonunu etkileyen nedenlerden birisi de içinde buldukları ortamın pH'sıdır. Eğer ortam asidik ise bazik ilaçlar katyonik durumda, eğer ortam bazik ise asidik ilaçlar anyonik durumda olmayı tercih ederler. Her iki durumda söz konusu bileşikler iyonize durumdadır. Zayıf asit ya da zayıf baz niteliğinde olan ilaçların lipoid nitelikteki zarlardan geçişleri ne kadar iyonize olduklarına bağlıdır. Noniyonize durumda olanlar, lipoid nitelikteki zarlardan kolay geçerler. Böylece oluşan konsantrasyonun biyolojik etki üzerindeki rolü büyüktür.

İlaçlar bilindiği gibi iyonize, noniyonize, kısmen iyonize ve kısmen noniyonize olmak üzere dört şekilde bulunabilirler. Belirli pH'da bir ilacın iyonize yada noniyonize şekillerinin bağlı konsantrasyonu Henderson-Hasselbach denklemi ile hesaplanabilir:

$$\text{Asitler için: } \log = \frac{[\text{iyonize olmamış ilaç}]}{[\text{iyonize ilaç}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

$$\text{Bazlar için: } \log = \frac{[\text{iyonize olmamış ilaç}]}{[\text{iyonize ilaç}]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

**Şekil 2.14.** Henderson-Hasselbach denklemi

Bu denklemlerden çıkararak her zaman zayıf asit ya da zayıf bazik özellikteki bir ilacın iyonize ya da noniyonize kısımlarının konsantrasyonunu hesaplamak mümkündür:

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

**Şekil 2.15.** pH'nın formülü

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

Henderson-Hasselbach denklemiyle 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: İlacın iyonik şeklinin konsantrasyonudur.

N: Noniyonik (moleküler) şeklinin konsantrasyonudur

**Şekil 2.16.** Moleküllerin % iyonize şeklinin formülü

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

Moleküller genellikle hücre zarlarını parçalanmamış ve dissosiyeye olmamış şekilde geçerler. Zayıf asitler, düşük pH'larda nondissosiyeye durumda bulunacakları için bu pH'larda hücre zarlarını kolay geçerler. Aynı bileşikler yüksek pH değerinde iyonize olmaya başlarlar. Bu ise hücre zarlarını en zor geçebilecekleri durumdur. Bu nedenle daha düşük etki gösterirler. Bunun tam tersi durumda zayıf bazik bileşikler için söz konusudur.

### **3. MATERYAL VE METOT**

#### **3.1. Kimyasallar ve Yöntemler**

##### **3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar**

Bileşiklerin sentezinde asetofenon, 4-metilasetofenon, 4-metoksiasetofenon, 4-kloroasetofenon, 4-floroasetofenon, 4-bromoasetofenon, 4-nitroasetofenon, 2-aseiltiyofen, (Merck, Schuchardt, Germany), paraformaldehit (Merck, Darmstadt, Deutschland), %37'lik HCl (Riedel-de Haën, Seelze, Germany), fenetilamin (Fluka, Steinheim, Switzerland), aseton, metanol, etanol, etil asetat, propanol, dietil eter (Riedel-de Haën, Hanover, Germany) ve saf su kullanılmıştır.

##### **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 nm dalga boyundaki UV ışığından (Mineralight Lamp UVGL-58) faydalandı. İTK' da kullanılan hareketli faz saflaştırma işleminde sütun kromatografisi yönteminde de kullanılmıştır. Sütun kromatografisi yönteminde adsorban olarak silikajel 60 (0.063- 0.2 mm) (Merck, Darmstadt, Germany) kullanılmıştır.

### **3.1.2.2. Spektral Analizler**

Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları 400 (100) MHz Varian Spectrometer (Danbury, USA) ile CDCl<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich, ST Louis, USA)'da çözülerek alınmıştır.

### **3.1.2.3. Erime Noktası Tayinleri**

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

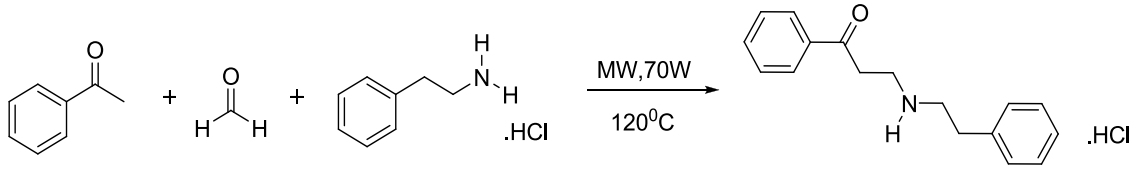
### **3.1.2.4. Mikrodalga Cihazı**

Bileşiklerin sentezinde CEM Discover (Matthews, NC, USA) marka mikrodalga cihazı kullanılmıştır.

## **3.2.1-Aril-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorürler'in Mikrodalga ve Konvensiyonel Yöntem ile Sentezleri**

### **3.2.1. 1-Fenil-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P<sub>1MW</sub>)**

Asetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde 70 Watt'da, 120 °C'de mikrodalga fırında, geri çeviren soğutucu altında 25 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek etil asetat'dan kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>1MW</sub> bileşiği % 39.9 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 169-171 °C'dir.

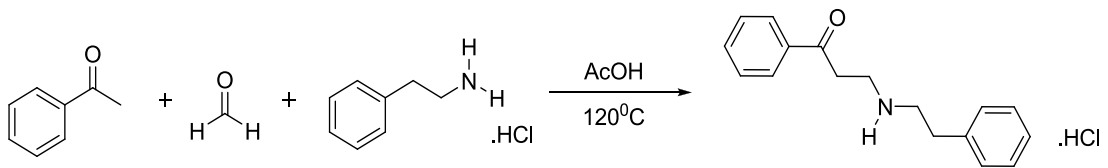


**Şekil 3.1.** P<sub>1</sub> Bileşiğinin (P<sub>1MW</sub>) Mikrodalga yöntemiyle sentezi

### 3.2.2. 1-Fenil-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin

#### Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P<sub>1K</sub>)

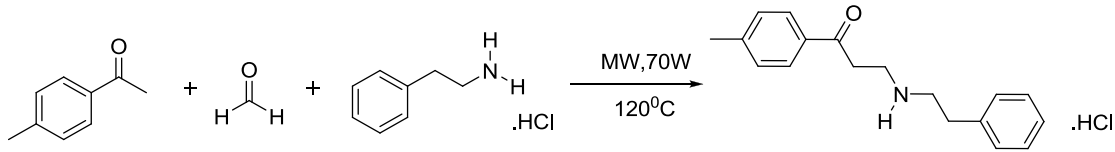
Asetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 240 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek etil asetat'dan kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>1K</sub> bileşiği %18.65 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 169-171 °C'dir.



**Şekil 3.2.** P<sub>1</sub> Bileşiğinin (P<sub>1K</sub>) Konvensiyonel yöntemle sentezi

### 3.2.3. 1-(4-Metilfenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P<sub>2MW</sub>)

4-Metilasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde 70 Watt'da, 120 °C'de mikrodalga fırında, geri çeviren soğutucu altında 25 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek metanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>2MW</sub> bileşiği % 8.9 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 163-165 °C'dir.



Şekil 3.3. P<sub>2</sub> Bileşiğinin (P<sub>2MW</sub>) Mikrodalga yöntemiyle sentezi

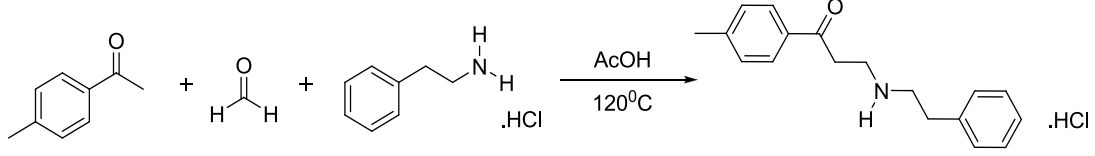
### 3.2.4. 1-(4-Metilfenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemi ile Sentezi (P<sub>2K</sub>)

4-Metilasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 300 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek metanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında



kurutulmuştur. P<sub>2K</sub> bileşiği % 8.67 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir.

Bileşiğin erime derecesi 163-165 °C'dir.

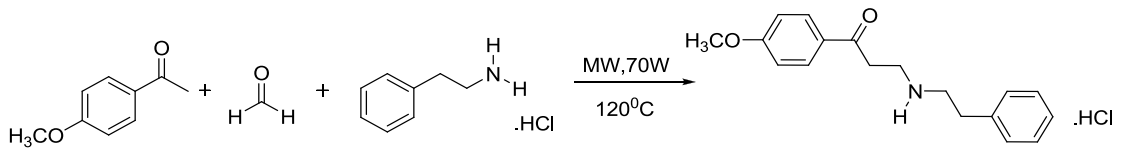


Şekil 3.4. P<sub>2</sub> Bileşiğinin (P<sub>2K</sub>)Konvensiyonel yöntemle sentezi

### 3.2.5. 1-(4-Metoksifenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür

#### Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemi ile sentezi (P<sub>3MW</sub>)

4-Metoksiasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde 70 Watt'da, 120 °C'de mikrodalga fırında, geri çeviren soğutucu altında 20 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek etanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>3MW</sub> bileşiği % 16.6 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 164-165 °C'dir.

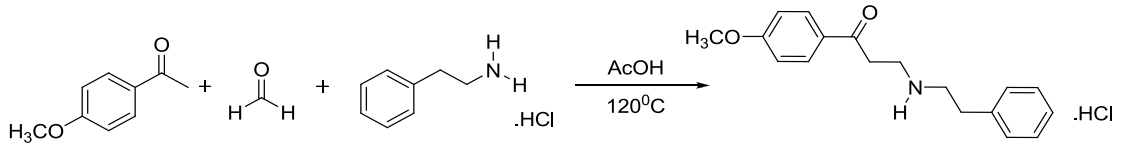


Şekil 3.5. P<sub>3</sub> Bileşiğinin (P<sub>3MW</sub>) Mikrodalga yöntemiyle sentezi

### 3.2.6. 1-(4-Metoksifenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür

#### Bileşiminin Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P<sub>3K</sub>)

4-Metoksiasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 240 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek etanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>3K</sub> bileşiği % 12.45 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşimin erime derecesi 164-165 °C'dir.



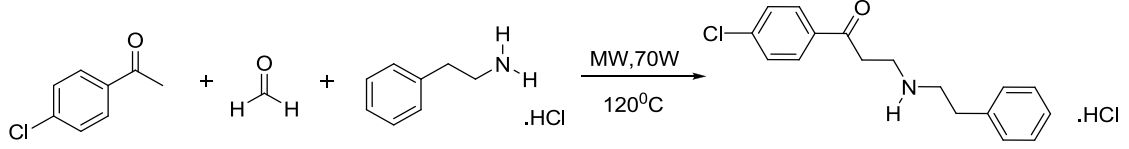
Şekil 3.6. P<sub>3</sub> Bileşiminin (P<sub>3K</sub>) Konvensiyonel yöntemle sentezi

### 3.2.7. 1-(4-Klorofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiminin

#### Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P<sub>4MW</sub>)

4-Kloroasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde 70 Watt'da, 120 °C'de mikrodalga fırında, geri çeviren soğutucu altında 15 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek etanol'den

kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>4MW</sub> bileşiği % 22.5 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 195-197 °C'dir.

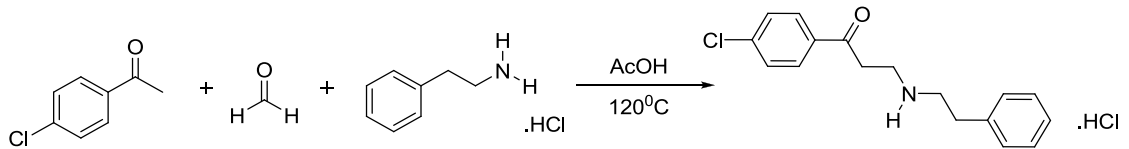


**Şekil 3.7.** P<sub>4</sub> Bileşiğinin (P<sub>4MW</sub>) Mikrodalga yöntemiyle sentezi

### 3.2.8. 1-(4-Klorofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin

#### Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P<sub>4K</sub>)

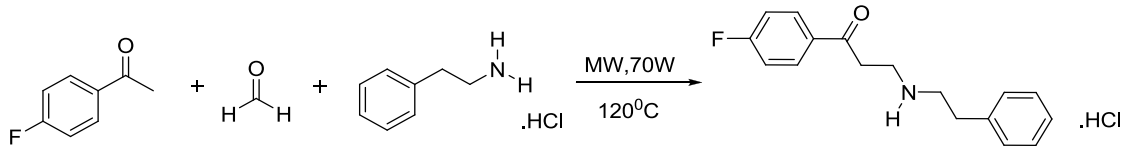
4-Kloroasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 240 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek etanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>4K</sub> bileşiği % 15.55 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 195-197 °C'dir.



**Şekil 3.8.** P<sub>4</sub> Bileşiğinin (P<sub>4K</sub>)Konvensiyonel yöntemle sentezi

### 3.2.9. 1-(4-Florofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P<sub>5MW</sub>)

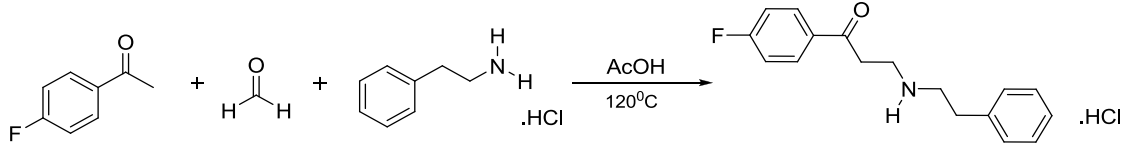
4-Floroasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde 70 Watt'da, 120 °C'de mikrodalga fırında, geri çeviren soğutucu altında 20 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek etanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>5MW</sub> bileşiği % 21.45 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 192-194 °C'dir.



Şekil 3.9. P<sub>5</sub> Bileşiğinin (P<sub>5MW</sub>) Mikrodalga yöntemiyle sentezi

### 3.2.10. 1-(4-Florofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemi ile Sentezi (P<sub>5K</sub>)

4-Floroasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 240 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek etanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>5K</sub> bileşiği % 14.35 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 192-194 °C'dir.

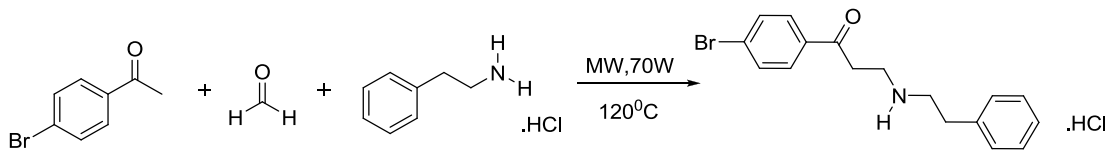


**Şekil 3.10.** P<sub>5</sub> Bileşiğinin (P<sub>5K</sub>)Konvensiyonel yöntemle sentezi

### 3.2.11. 1-(4-Bromofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür

#### Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P<sub>6MW</sub>)

4-Bromoasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde 70 Watt'da, 120 °C'de mikrodalga fırında, geri çeviren soğutucu altında 10 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek metanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>6MW</sub> bileşiği % 26.99 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 205-207 °C'dir.

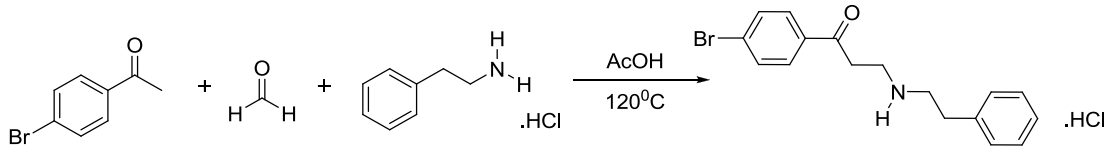


**Şekil 3.11.** P<sub>6</sub> Bileşiğinin (P<sub>6MW</sub>) Mikrodalga yöntemiyle sentezi

### 3.2.12. 1-(4-Bromofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür

#### Bileşiminin Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P<sub>6K</sub>)

4-Bromoasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 60 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek metanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>6K</sub> bileşiği % 21.75 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşimin erime derecesi 205-207 °C'dir.



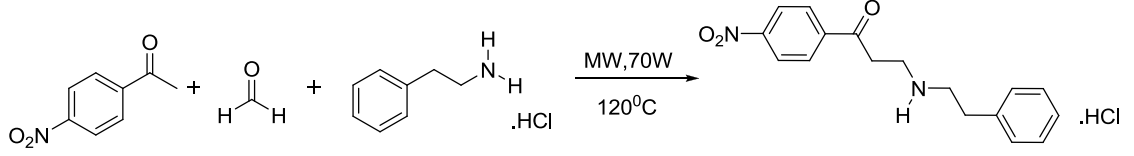
Şekil 3.12. P<sub>6</sub> Bileşiminin (P<sub>6K</sub>) Konvensiyonel yöntemle sentezi

### 3.2.13. 1-(4-Nitrofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiminin

#### Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P<sub>7MW</sub>)

4-Nitroasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde 70 Watt'da, 120 °C'de mikrodalga fırında, geri çeviren soğutucu altında 9 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek metanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve

oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>7MW</sub> bileşiği % 11.9 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 194-195°C'dir.

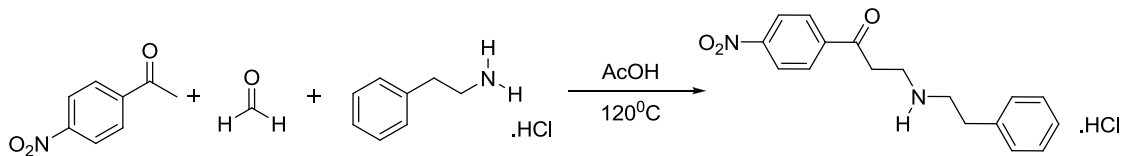


**Şekil 3.13.** P<sub>7</sub> Bileşiğinin (P<sub>7MW</sub>) Mikrodalga yöntemiyle sentezi

### 3.2.14. 1-(4-Nitrofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin

#### Konvensiyonel Yöntemi ile Sentezi (P<sub>7K</sub>)

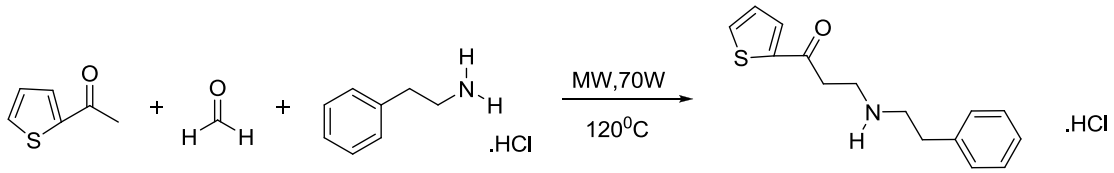
4-Nitroasetofenon, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 60 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek metanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>7K</sub> bileşiği % 10.82 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 194-195 °C'dir.



**Şekil 3.14.** P<sub>7</sub> Bileşiğinin (P<sub>7K</sub>) Konvensiyonel yöntemle sentezi

### 3.2.15. 1-(Tiyofen-2-il)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi (P<sub>8MW</sub>)

2-Asetiltiyofen, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde 70 Watt'da, 120 °C'de mikrodalga fırında, geri çeviren soğutucu altında 10 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek etanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. P<sub>8MW</sub> bileşiği % 16.88 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 167-169 °C'dir.



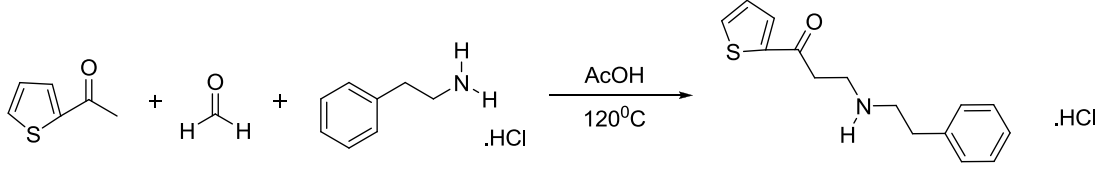
Şekil 3.15. P<sub>8</sub> Bileşiğinin (P<sub>8MW</sub>) Mikrodalga yöntemiyle sentezi

### 3.2.16. 1-(Tiyofen-2-il)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemi ile Sentezi (P<sub>8K</sub>)

2-Asetiltiyofen, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 60 dk ısıtılmıştır. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:2 ve 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek etanol'den kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında



kurutulmuştur. P<sub>8K</sub> bileşiği % 14.43 verimle beyaz katı madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 167-169 °C'dir.



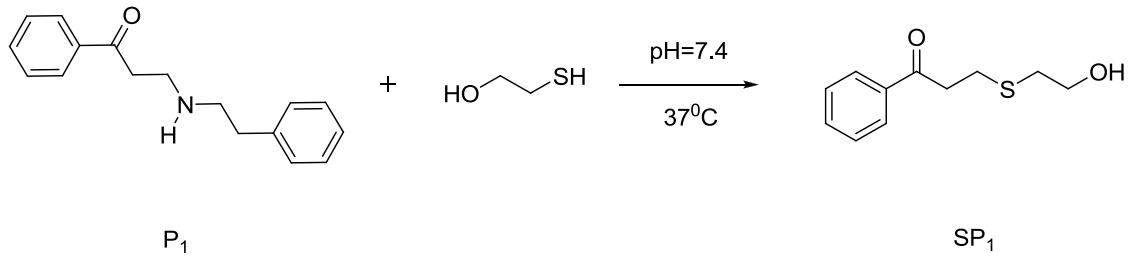
**Şekil 3.16.** P<sub>8</sub> Bileşiğinin (P<sub>8K</sub>) Konvensiyonel yöntemle sentezi

### 3.3.1-Aril-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorürlerin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonları, Stabilité Çalışmaları

#### 3.3.1. 1-Fenil-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin

##### 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP<sub>1</sub>)

2-Merkaptoetanol (0.108g, 1.3 mmol), 1-fenil-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (0.4 g, 1.3 mmol) ile fosfat tampon (5 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 °C'de çalkalandı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi. İTK sonuçlarına göre 6000 dakika sonunda reaksiyon ortamındaki (P<sub>1</sub>) bileşiğinin tükendiği gözlemlendiğinden reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x10 ml) ve daha sonra distile su (3x10 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat:hekzan (8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-Fenil-3-(2-hidroksietiltiy)-1-propanon (SP<sub>1</sub>) bileşiği % 66.32 verimle renksiz viskoz madde olarak elde edildi.

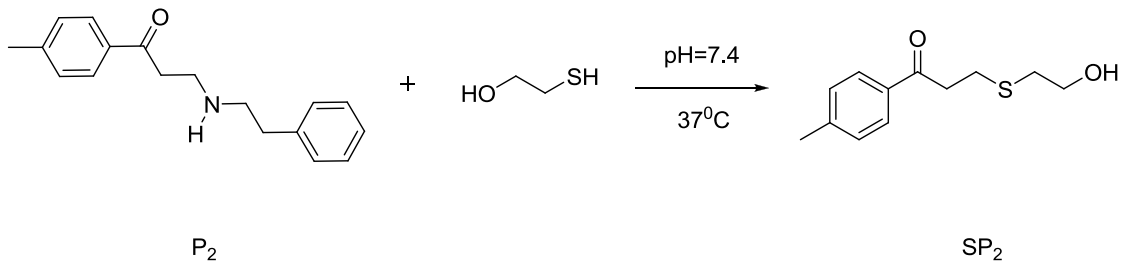


**Şekil 3.17.** SP<sub>1</sub> Bileşiğinin P<sub>1</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi

### 3.3.2. 1-(4-Metilfenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin

#### 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP<sub>2</sub>)

2-Merkaptoetanol (0.0385g, 0.5 mmol), 1-(4-Metilfenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (0.150 g, 0.5 mmol) ile fosfat tampon (5 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 °C’de çalkalandı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi. İTK sonuçlarına göre 5760 dakika sonunda reaksiyon ortamındaki (P<sub>2</sub>) bileşiğinin tükendiği gözlemlendiğinden reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x10 ml) ve daha sonra distile su (3x10 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat:hekzan (8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-(4-Metilfenil)-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (SP<sub>2</sub>) bileşiği % 81.36 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 34-36 °C’dir.

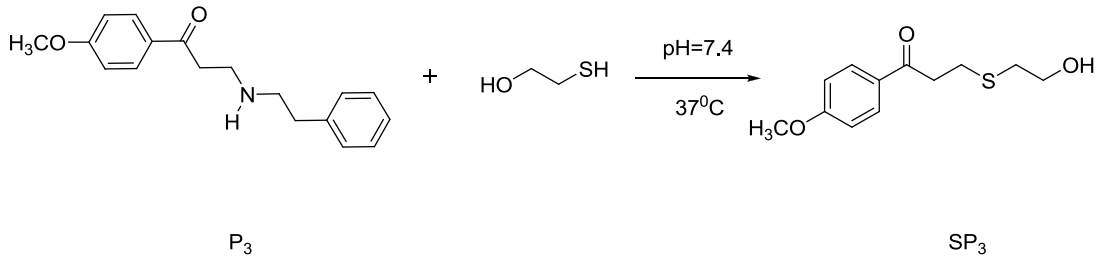


**Şekil 3.18.** SP<sub>2</sub> Bileşiğinin P<sub>2</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi

### 3.3.3. 1-(4-Metoksifenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür

#### Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP<sub>3</sub>)

2-Merkaptoetanol (0.0366g, 0.47 mmol), 1-(4-Metoksifenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (0.150 g, 0.47 mmol) ile fosfat tampon (5 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 °C’de çalkalandı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi. İTK sonuçlarına göre 5760 dakika sonunda reaksiyon ortamındaki (P<sub>3</sub>) bileşiğinin tükendiği gözlemlendiğinden reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x10 ml) ve daha sonra distile su (3x10 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat:hekzan (8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-(4-Metoksifenil)-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (SP<sub>3</sub>) bileşiği % 37.6 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 32-34 °C’dir.



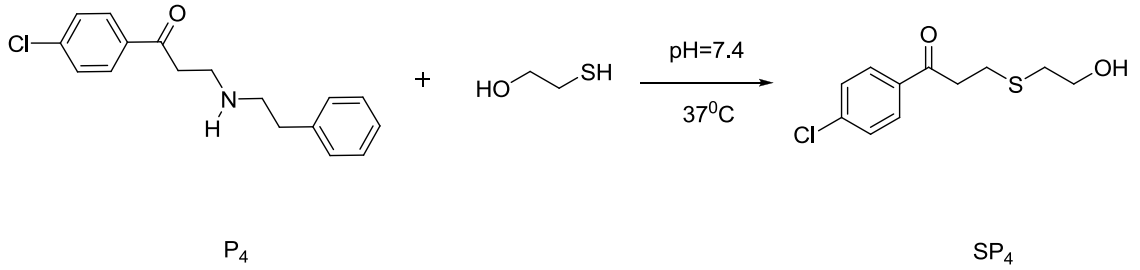
Şekil 3.19. SP<sub>3</sub> Bileşiğinin P<sub>3</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi

### 3.3.4. 1-(4-Klorofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin

#### 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP<sub>4</sub>)

2-Merkaptoetanol (0.0366g, 0.47 mmol), 1-(4-Klorofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (0.150 g, 0.47 mmol) ile fosfat tampon (5 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 °C’de çalkalandı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi. İTK sonuçlarına göre 4320

dakika sonunda reaksiyon ortamındaki (P<sub>4</sub>) bileşiğinin tükendiği gözlemlendiğinden reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x10 ml) ve daha sonra distile su (3x10 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat:hekzan (8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-(4-Klorofenil)-3-(2-hidroksietiltiy)-1-propanon (SP<sub>4</sub>) bileşiği % 73.85 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 56-58 °C'dir.

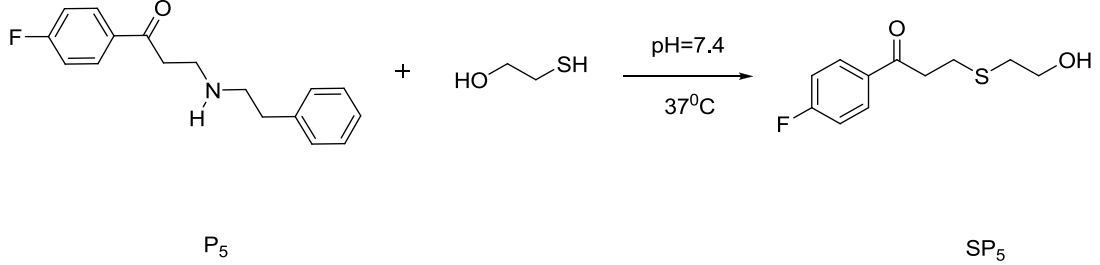


**Şekil 3.20.** SP<sub>4</sub> Bileşiğinin P<sub>4</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi

### 3.3.5. 1-(4-Florofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP<sub>5</sub>)

2-Merkaptoetanol (0.02548g, 0.325 mmol), 1-(4-Florofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (0.1004 g, 0.325 mmol) ile fosfat tampon (5 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 °C'de çalkalandı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi. İTK sonuçlarına göre 7200 dakika sonunda reaksiyon ortamındaki (P<sub>5</sub>) bileşiğinin tükendiği gözlemlendiğinden reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x10 ml) ve daha sonra distile su (3x10 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat:hekzan (8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-(4-Florofenil)-3-(2-

hidroksietiltiyo)-1-propanon (SP<sub>5</sub>) bileşiği % 46.03 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Bileşik +4 °C'de katı, oda sıcaklığında viskoz maddedir.

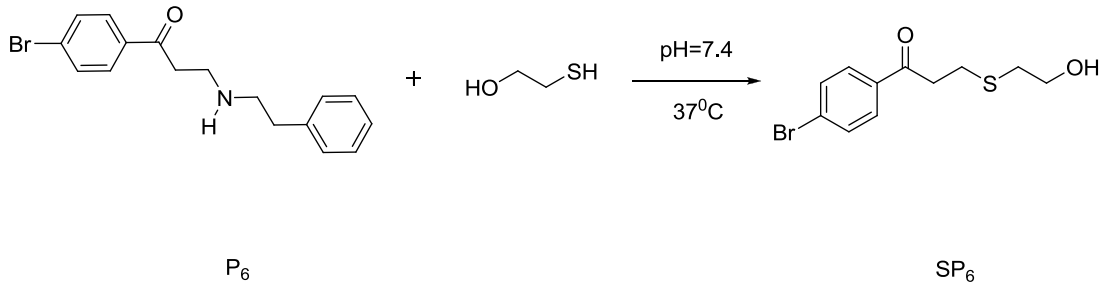


**Şekil 3.21.** SP<sub>5</sub> Bileşiğinin P<sub>5</sub> Bileşiğinden hareketle sentezi

### 3.3.6. 1-(4-Bromofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin

#### 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP<sub>6</sub>)

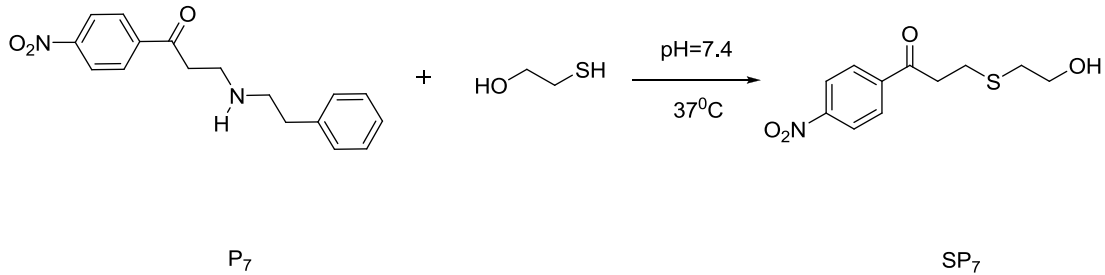
2-Merkaptoetanol (0.0635g, 0.8 mmol), 1-(4-Bromofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (0.300 g, 0.8 mmol) ile fosfat tampon (5 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 °C'de çalkalandı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi. İTK sonuçlarına göre 4320 dakika sonunda reaksiyon ortamındaki (P<sub>6</sub>) bileşiğinin tükendiği gözlemlendiğinden reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x10 ml) ve daha sonra distile su (3x10 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat:hekzan (8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-(4-Bromofenil)-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (SP<sub>6</sub>) bileşiği % 80.17 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 57-59 °C'dir.



**Şekil 3.22.**  $SP_6$  Bileşiğinin  $P_6$  Bileşiğinden hareketle sentezi

### 3.3.7. 1-(4-Nitrofenil)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiğinin 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu ( $SP_7$ )

2-Merkaptoetanol (0.0197g, 0.25 mmol), 1-(4-Nitrofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (0.100 g, 0.25 mmol) ile fosfat tampon (5 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 °C’de çalkalandı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi. İTK sonuçlarına göre 4680 dakika sonunda reaksiyon ortamındaki ( $P_7$ ) bileşiğinin tükendiği gözlemlendiğinden reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x10 ml) ve daha sonra distile su (3x10 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat:hekzan (8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-(4-Nitrofenil)-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon ( $SP_7$ ) bileşiği % 49.38 verimle sarı viskoz madde olarak elde edildi.

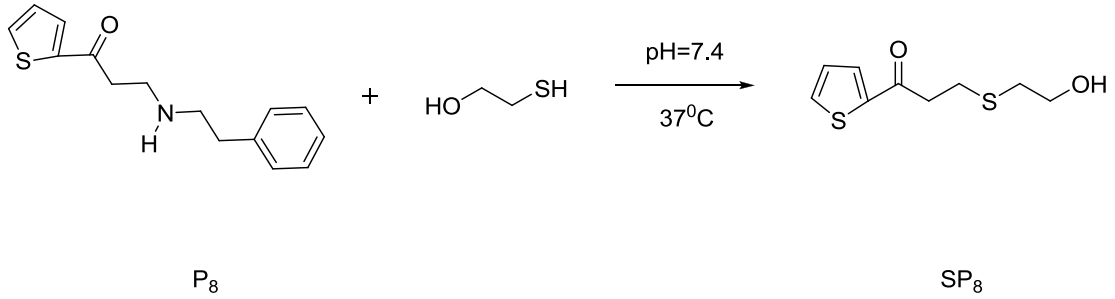


**Şekil 3.23.**  $SP_7$  Bileşiğinin  $P_7$  Bileşiğinden hareketle sentezi

### 3.3.8. 1-(Tiyofen-2-il)-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Bileşiminin

#### 2-Merkaptoetanol ile Reaksiyonu (SP<sub>8</sub>)

2-Merkaptoetanol (0.0264g, 0.34 mmol), 1-(Tiyofen-2-il)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (0.100 g, 0.34 mmol) ile fosfat tampon (5 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 °C’de çalkalandı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi. İTK sonuçlarına göre 6120 dakika sonunda reaksiyon ortamındaki (P<sub>8</sub>) bileşiminin tükendiği gözlemlendiğinden reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x10 ml) ve daha sonra distile su (3x10 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat:hekzan (8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-(Tiyofen-2-il)-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (SP<sub>8</sub>) bileşiği % 43.93 verimle renksiz viskoz madde olarak elde edildi.



Şekil 3.24. SP<sub>8</sub> Bileşiminin P<sub>8</sub> Bileşiminden hareketle sentezi

## 4. BULGULAR

Sentezlenen bileşiklere ait mikrodalga yöntemi ile elde edilen deneysel veriler Tablo 4.1’de, sentezlenen bileşiklere ait konvensiyonel yöntemi ile elde edilen deneysel veriler Tablo 4.2’de, konvensiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemi ile sentezlenen bileşiklerin reaksiyonlarının reaksiyon verimi ve reaksiyon süresi açısından karşılaştırılması Tablo 4.3’te, P<sub>1</sub>-P<sub>8</sub> bileşiklerinden hareketle stabilite çalışması sonucu elde edilen SP<sub>1</sub>-SP<sub>8</sub> bileşiklerine ait deneysel veriler Tablo 4.4’de, stabilite çalışması sonucu elde edilen SP<sub>1</sub>-SP<sub>8</sub> bileşiklerinin <sup>1</sup>H NMR spektrum yorumları Tablo 4.5’de sunulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin yapısı <sup>1</sup>H-NMR spektrumları ile doğrulanmıştır. Bileşiklere ait <sup>1</sup>H NMR spektrumları bu bölümde verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Sentezlenen bileşiklere ait mikrodalga yöntemi ile elde edilen deneysel veriler

Bileşik	Ar	Keton (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Fenilaminhidroklorür (mmol)	Asetik asit (ml)	Reaksiyon süresi (min)	Reaksiyon sıcaklığı (°C)	Güç (W)	Kristalendirme çözücüsü	Verim (%)
P <sub>1</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8.3	10	8.3	10	25	116	70	Etilasetat	39.9
P <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.45	8.93	7.45	10	25	116	70	Metanol+Eter	8.9
P <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.65	8	6.65	10	20	116	70	Etanol	16.6
P <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.45	7.76	6.45	10	15	116	70	Etanol	22.5
P <sub>5</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.24	8.66	7.24	10	20	116	70	Etanol	21.45
P <sub>6</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	6	5	10	10	116	70	Metanol	26.99
P <sub>7</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.05	7.26	6.05	10	9	116	70	Metanol	11.9
P <sub>8</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S(2-il)	15.85	19	15.85	15	10	116	70	Etanol	16.88



**Tablo 4.2.** Sentezlenen bileşiklere ait konvensiyonel yöntem ile elde edilen deneysel veriler

Bileşik	Ar	Keton (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Fenetilamin hidroklorür (mmol)	Asetik asit (ml)	Reaksiyon süresi (min)	Kristallendirme çözücüsü	Verim (%)
P <sub>1</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8.3	10	8.3	10	240	Etilasetat	18.65
P <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.45	8.93	7.45	10	300	Metanol +Eter	8.67
P <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.65	8	6.65	10	240	Etanol	12.45
P <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.45	7.76	6.45	10	240	Etanol	15.55
P <sub>5</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.24	8.66	7.24	10	240	Etanol	14.35
P <sub>6</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	6	5	10	60	Metanol	21.75
P <sub>7</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.05	7.26	6.05	10	60	Metanol	10.82
P <sub>8</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S(2-il)	15.85	19	15.85	15	60	Etanol	14.43

**Tablo 4.3.** Konvensiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemiyle sentezlenen bileşiklerin reaksiyonlarının reaksiyon verimi ve süresi açısından karşılaştırılması

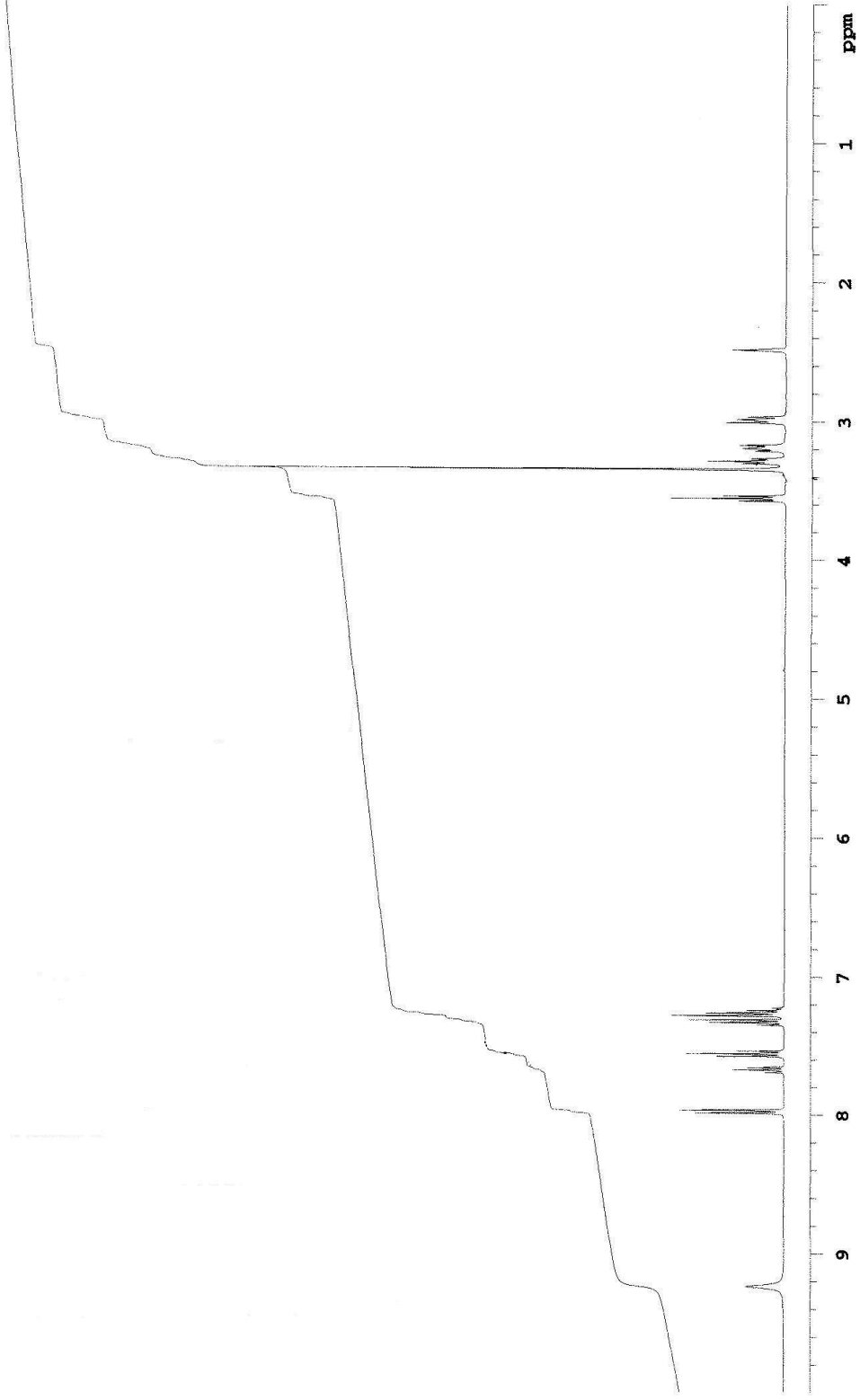
Bileşik	Konvensiyonel Yöntem		Mikrodalga Yöntemi	
	Reaksiyon Süresi (dk)	Verim (%)	Reaksiyon Süresi (dk)	Verim (%)
P <sub>1</sub>	240	18.65	25	39.9
P <sub>2</sub>	300	8.67	25	8.9
P <sub>3</sub>	240	12.45	20	16.6
P <sub>4</sub>	240	15.55	15	22.5
P <sub>5</sub>	240	14.35	20	21.45
P <sub>6</sub>	60	21.75	10	26.99
P <sub>7</sub>	60	10.82	9	11.9
P <sub>8</sub>	60	14.43	10	16.88

**Tablo 4.4.** P<sub>1</sub>-P<sub>8</sub> bileşiklerinden hareketle stabilite çalışması sonucu oluşan SP<sub>1</sub>-SP<sub>8</sub> bileşiklerine ait deneysel veriler

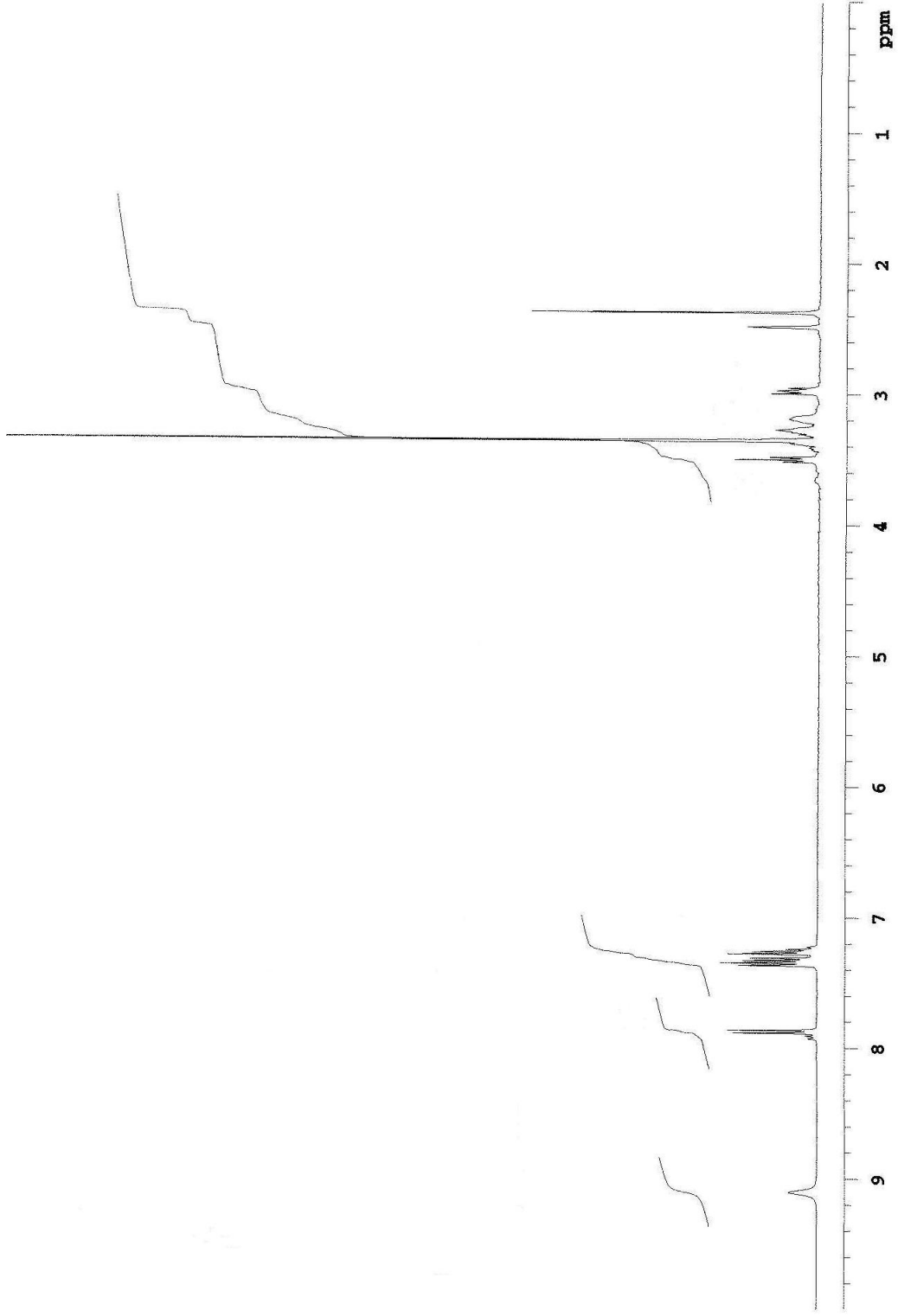
Bileşik	Ar	Fenetilamin (mmol)	2-Merkapto etanol (mmol)	Fosfat tamponu		Çalkalamalı su banyosu (°C)	Reaksiyon süresi (min)	Ekstraksiyon Çözücüsü (ml)	Kurutucu	Kolon çözücüsü	Verim (%)
				pH	ml						
SP <sub>1</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.3	1.3	7.4	5	37	6000	Kloroform (3x5)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtAc:Hegzan (8:2)	66.32
SP <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.5	0.5	7.4	5	37	5760	Kloroform (3x5)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtAc:Hegzan (8:2)	81.36
SP <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.47	0.47	7.4	5	37	5760	Kloroform (3x5)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtAc:Hegzan (8:2)	37.6
SP <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.47	0.47	7.4	5	37	4320	Kloroform (3x5)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtAc:Hegzan (8:2)	73.85
SP <sub>5</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.325	0.325	7.4	5	37	7200	Kloroform (3x5)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtAc:Hegzan (8:2)	46.03
SP <sub>6</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.8	0.8	7.4	5	37	4320	Kloroform (3x5)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtAc:Hegzan (8:2)	80.17
SP <sub>7</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.25	0.25	7.4	5	37	4680	Kloroform (3x5)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtAc:Hegzan (8:2)	49.38
SP <sub>8</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S(2-yl)	0.34	0.34	7.4	5	37	6120	Kloroform (3x5)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtAc:Hegzan (8:2)	43.93

**Tablo 4.5.** Sentezlenen bileşiklerin (SP<sub>1</sub>-SP<sub>8</sub>)<sup>1</sup>H-NMR sonuçları

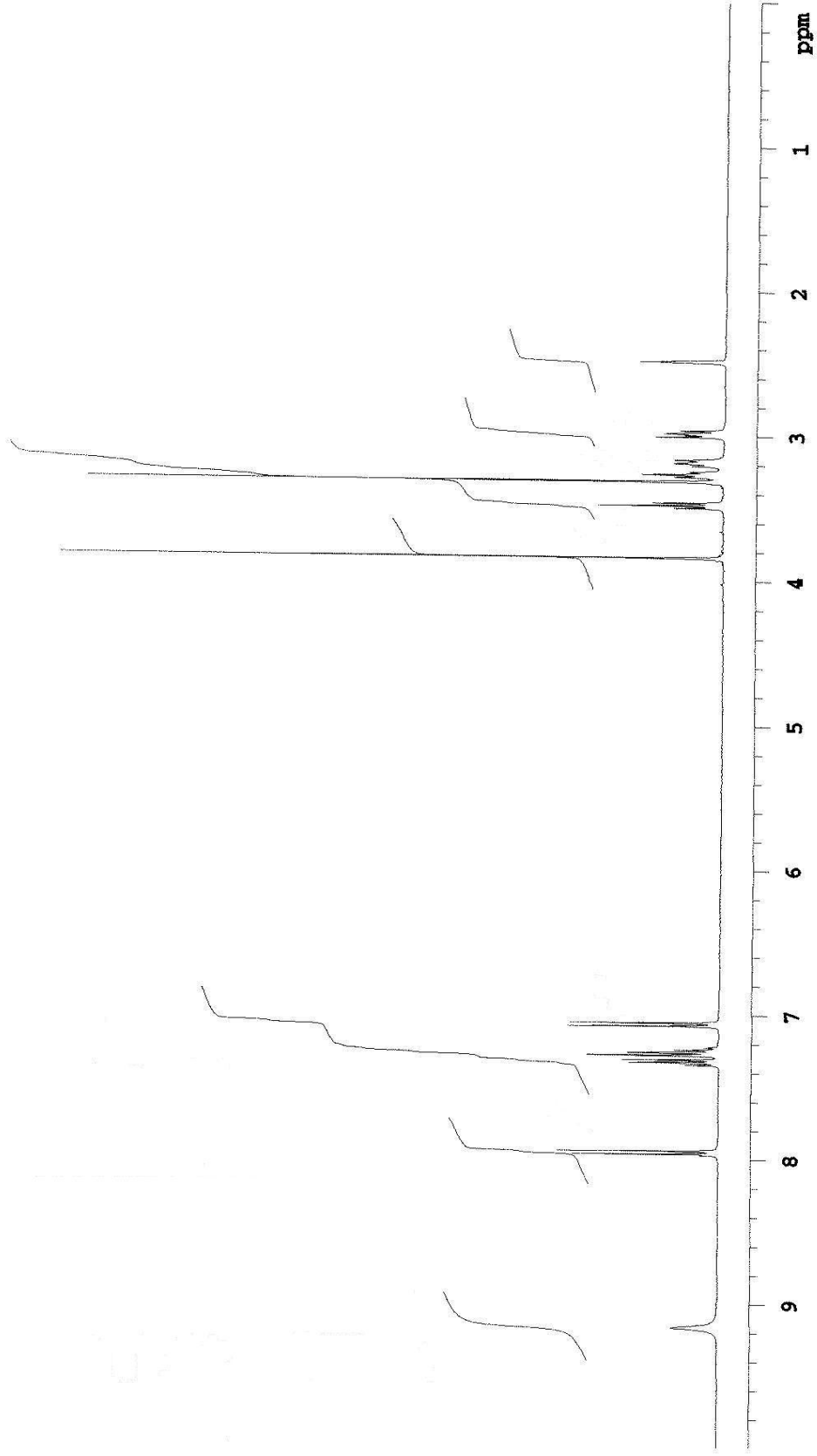
Bileşik	$\delta$ (ppm)
SP <sub>1</sub>	$\delta$ 7.86-7.84 (A, ABX sistem, d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.49-7.45 (X, ABX sistem, dd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (B, ABX sistem, dd, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (m, 2H)
SP <sub>2</sub>	$\delta$ 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.73 (bs, 2H), 3.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)
SP <sub>3</sub>	$\delta$ 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)
SP <sub>4</sub>	$\delta$ 7.84-7.81 (AA', AA'XX' sistem, d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38-7.36 (XX', AA'XX' sistem, d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)
SP <sub>5</sub>	$\delta$ 7.90 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.71 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)
SP <sub>6</sub>	$\delta$ 7.83-7.81 (AA', AA'XX' sistem, d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.63-7.61 (XX', AA'XX' sistem, d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.78 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)
SP <sub>7</sub>	$\delta$ 8.33-8.31 (AA', AA'XX' sistem, d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.12-8.10 (XX', AA'XX' sistem, d, $J = 9$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H)
SP <sub>8</sub>	$\delta$ 7.68 (dd, $J = 1.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.71 (bs, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.69 (m, 2H)



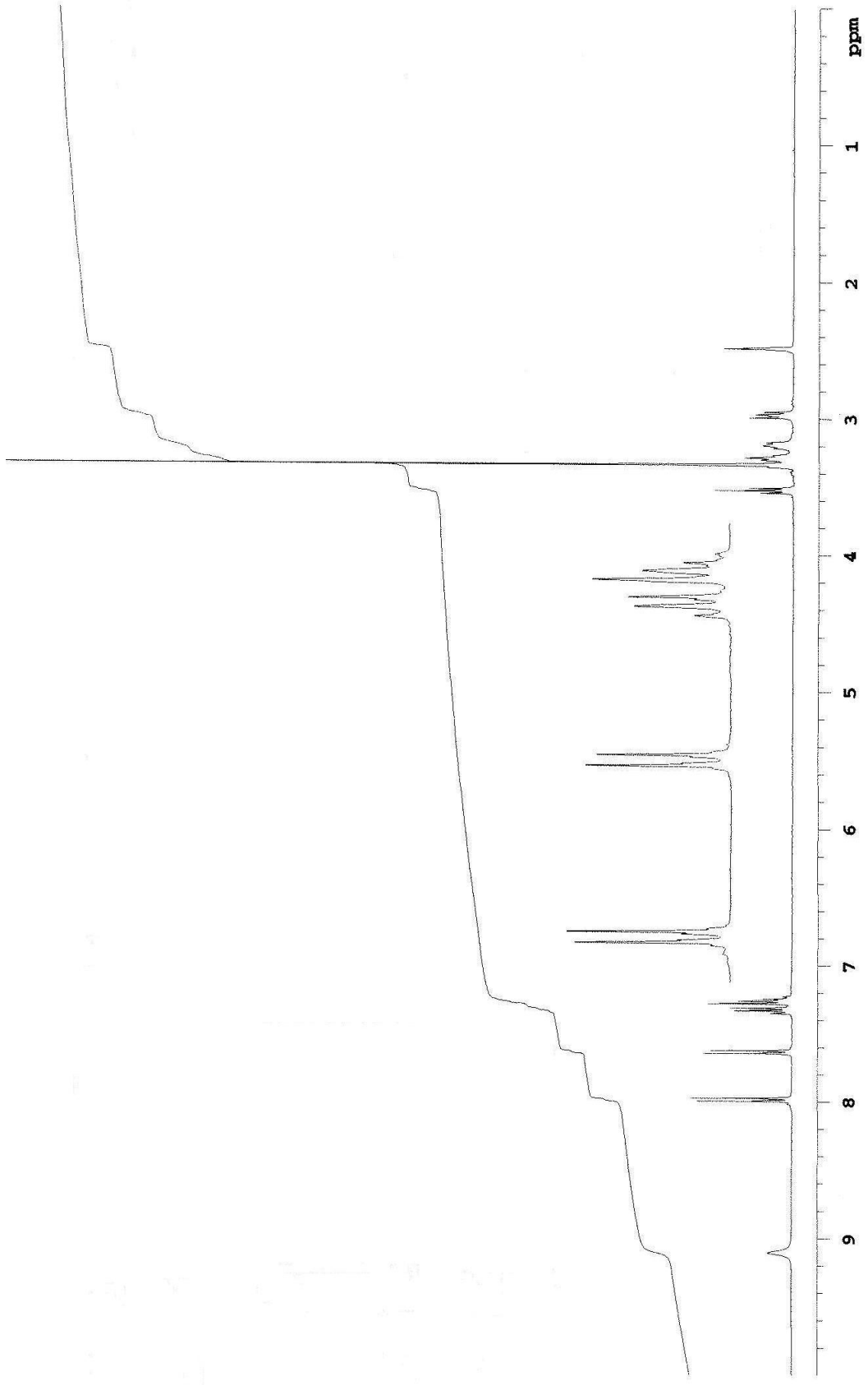
Şekil4.1. P<sub>1</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



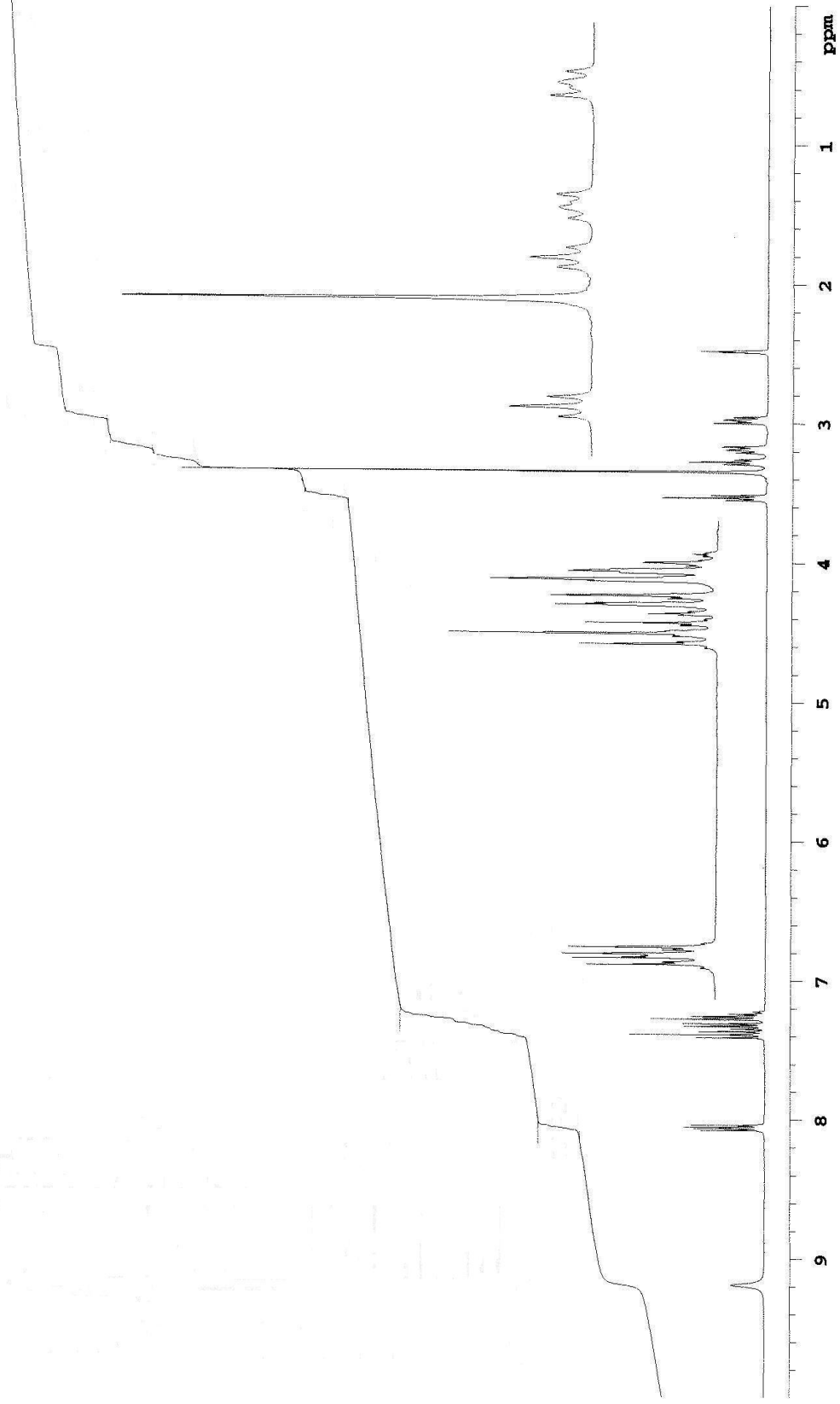
Şekil4.2. P<sub>2</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil 4.3. P<sub>3</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

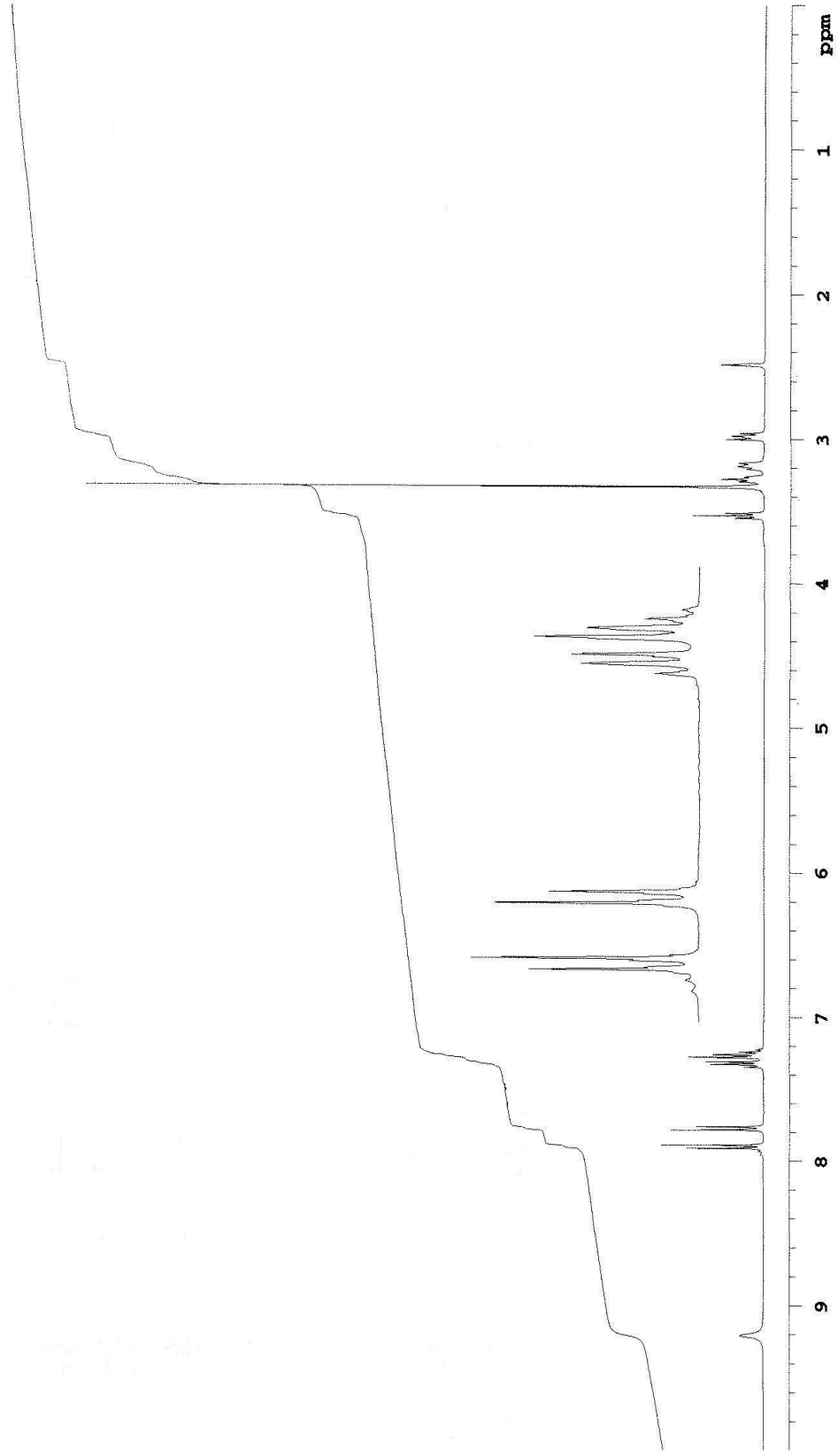


Şekil 4.4. P<sub>4</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

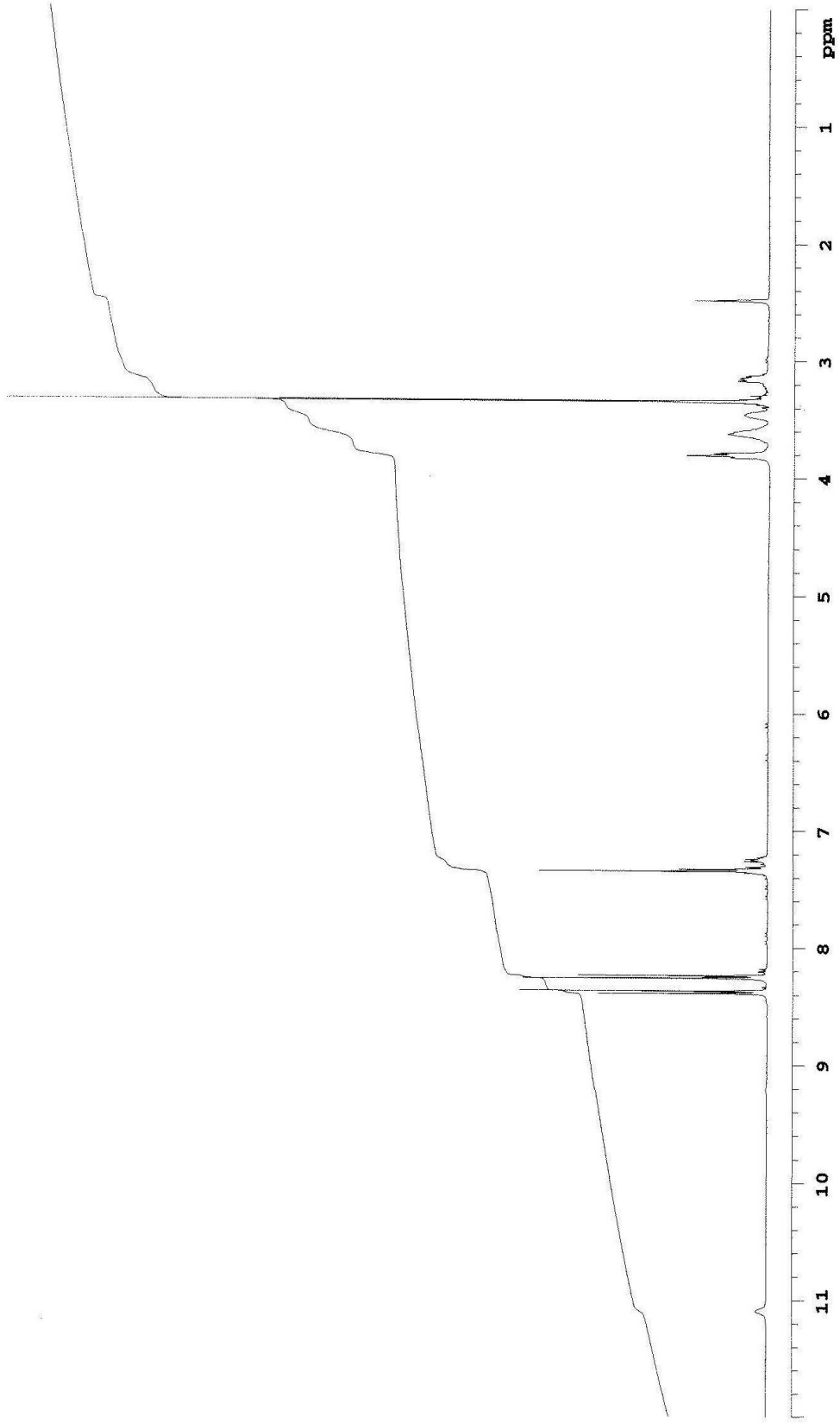


Şekil 4.5. P<sub>5</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

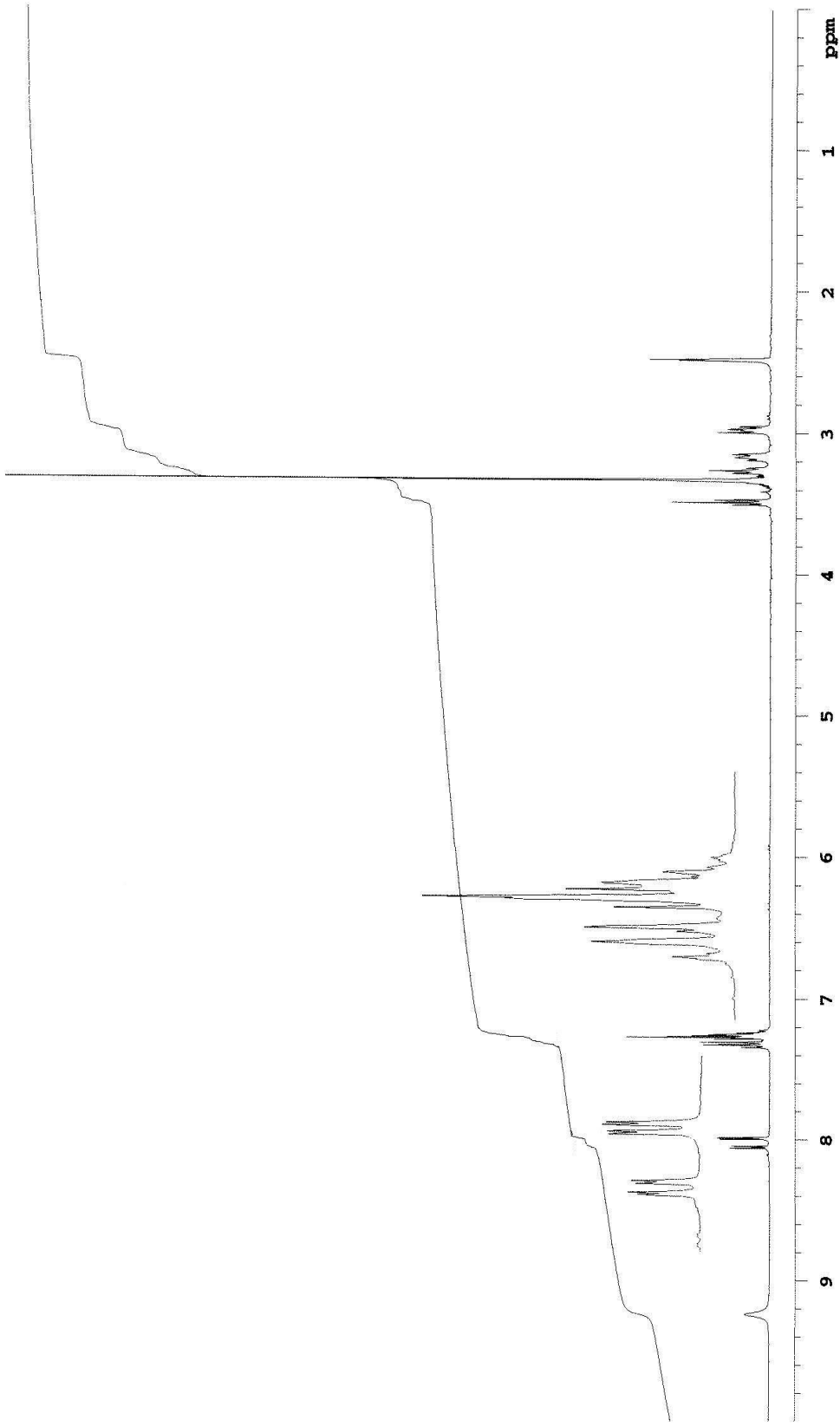




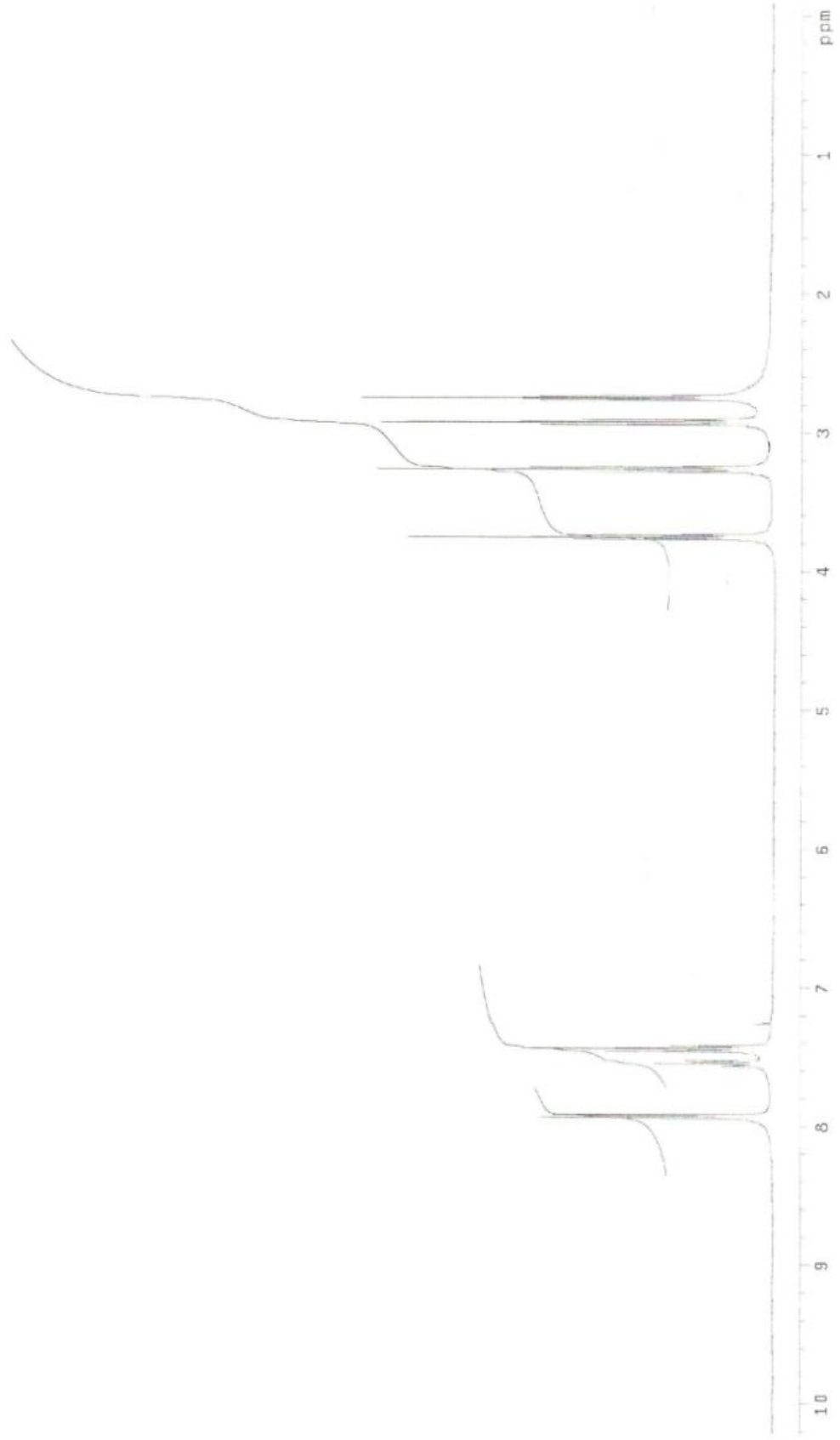
Şekil 4.6. P<sub>6</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil 4.7. P<sub>7</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



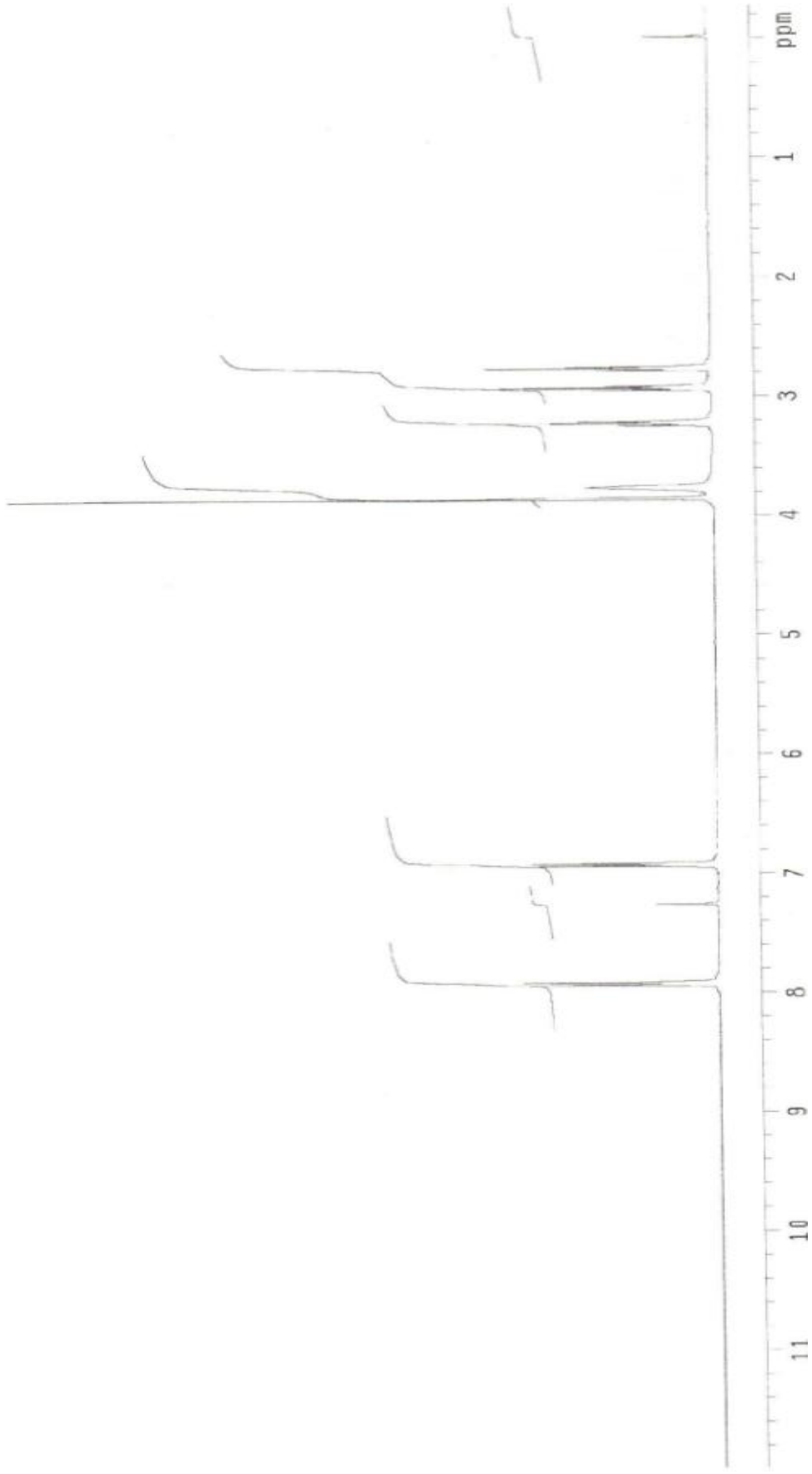
Şekil 4.8. P<sub>8</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



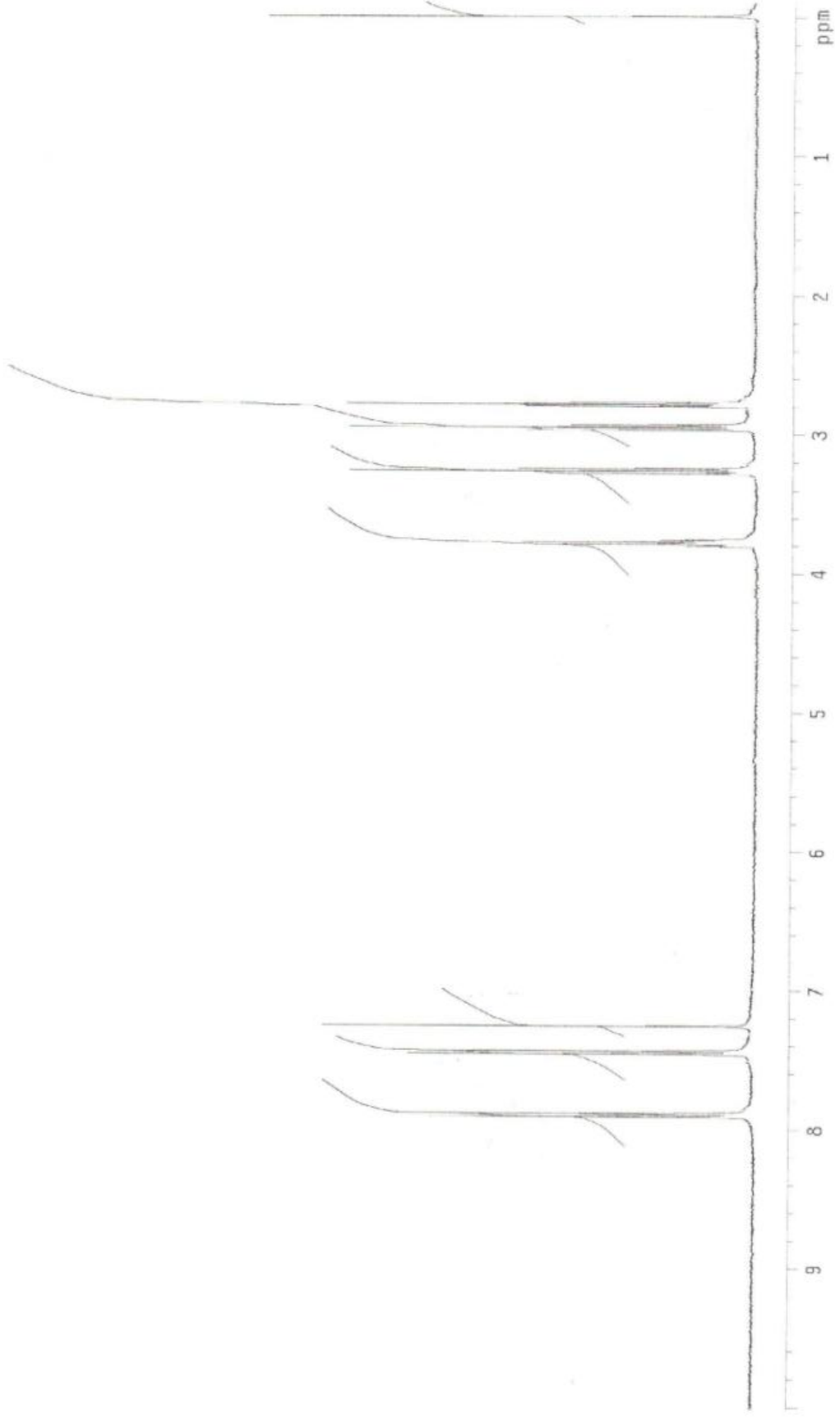
**Şekil 4.9.** SP<sub>1</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil 4.10. SP<sub>2</sub> Bileşiginin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil 4.11. SP<sub>3</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

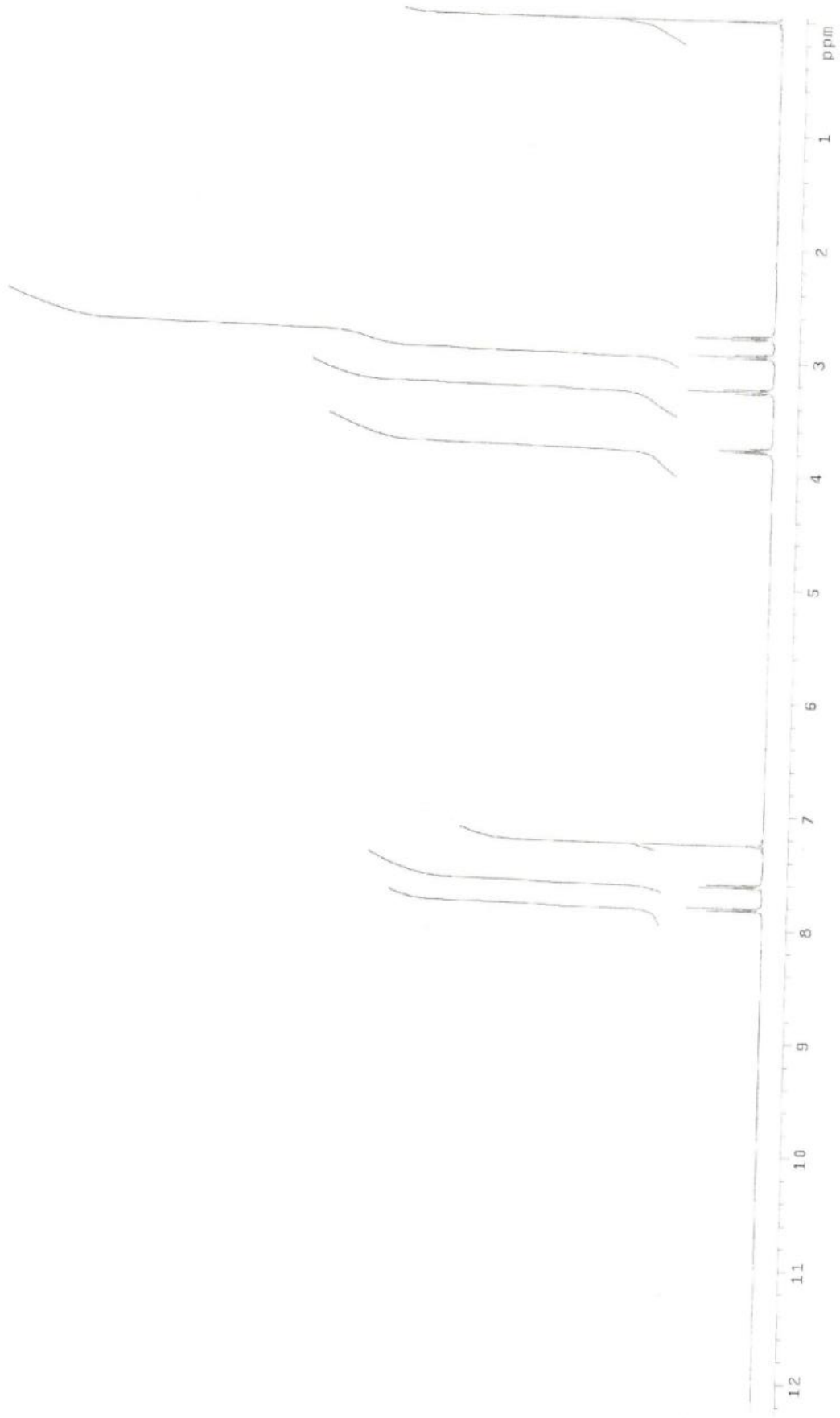


Şekil 4.12. SP<sub>4</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

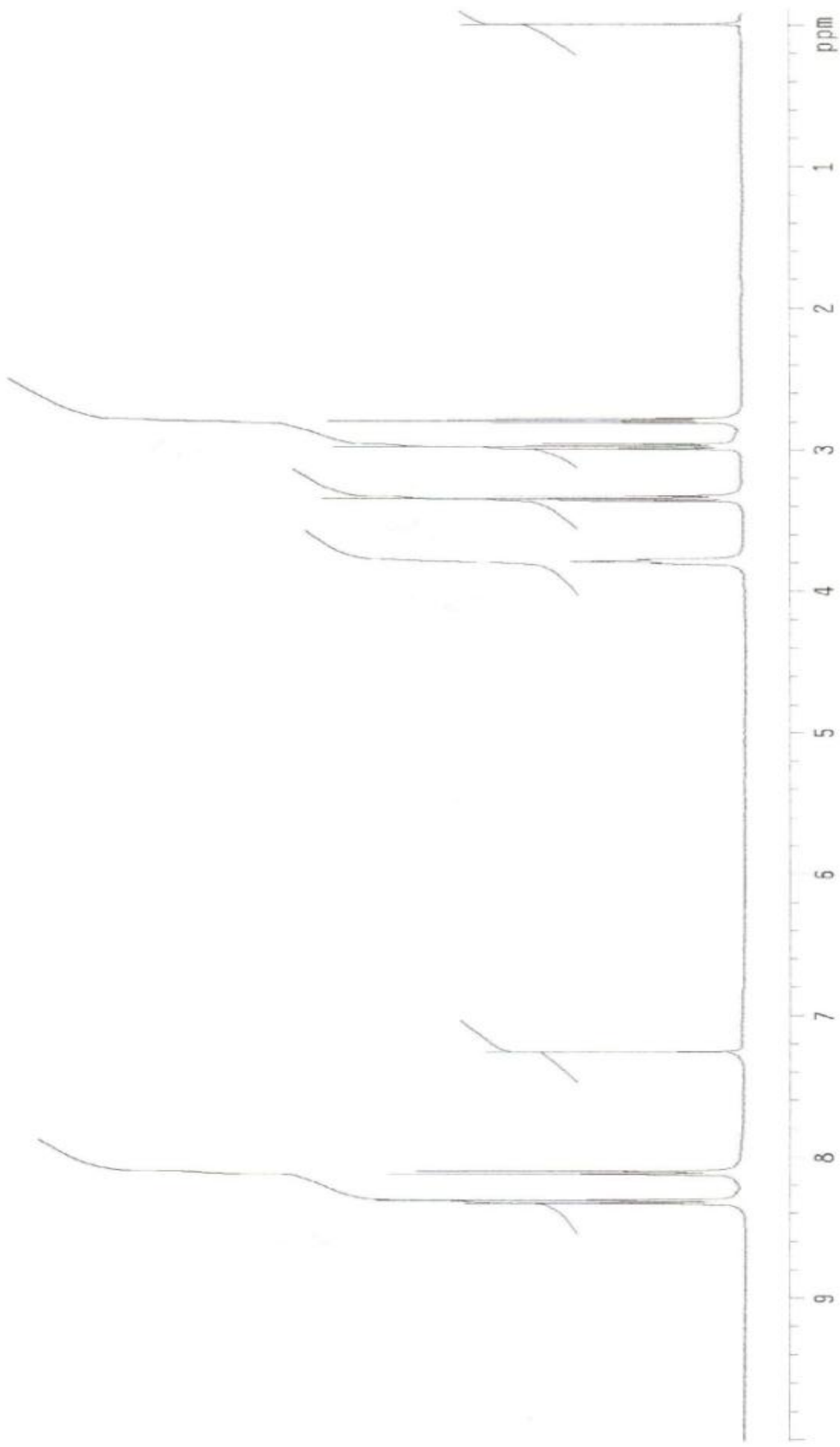


**Şekil 4.13.** SP<sub>5</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

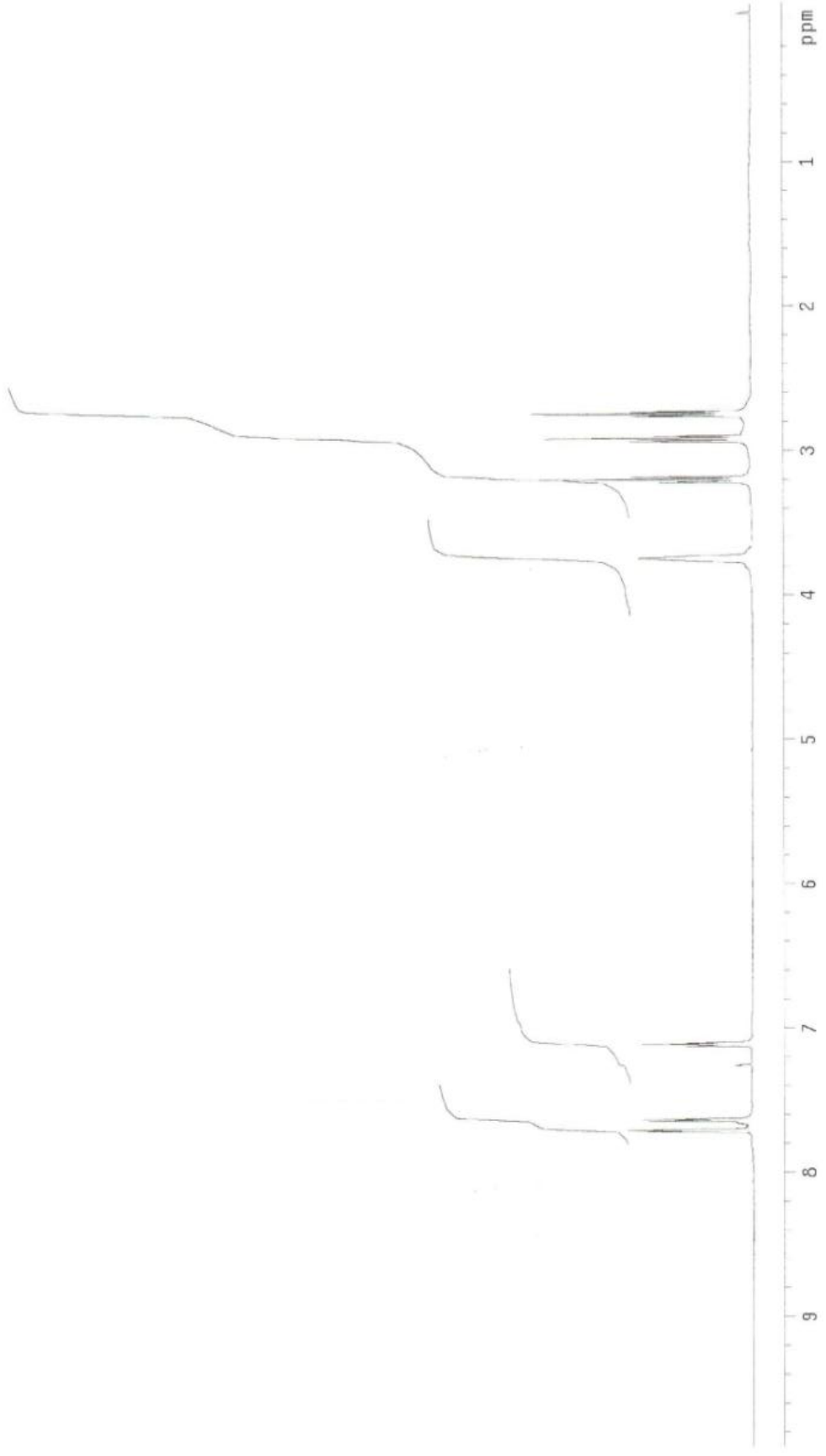




Şekil 4.14. SP<sub>6</sub> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil 4.15. SP<sub>7</sub> Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.16. SP<sub>8</sub> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMRspektrumu

## 5. TARTIŞMA

1-Aril-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür genel kimyasal yapısına sahip 8 adet bileşiğin (P<sub>1</sub>- P<sub>8</sub>)sentezi; uygun keton, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorürün sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak asetik asitte, 70 Watta 120°C'de değişik sürelerde ısıtılması suretiyle mikrodalga yönteminde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, söz konusu bileşikler uygun keton, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak asetik asitte (120°C) değişik sürelerde ısıtılarak konvensiyonel yöntem ile de sentezlenmiştir. Reaksiyonlar İTK ile izlenmiş, reaksiyon ortamında amin bileşiği kalmayınca reaksiyonlara son verilmiştir. Kromatografi plakları UV lamba altında ve iyot buharları ile doyurulmuş tankta izlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları<sup>1</sup>H-NMR spektrumları ve literatürde rapor edilen erime dereceleri ile doğrulanmıştır.<sup>46</sup>

Bileşiklerin sentezinde kullanılan iki yöntem olan mikrodalga yöntemi ve konvensiyonel yöntem, sentez konusu bileşiklerin eldesinde reaksiyon süre ve verimine etkisi açısından karşılaştırıldığında; Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.' deki veriler göz önünde bulundurulduğunda mikrodalga yöntemi reaksiyon süresini 6-15 kat oranında azaltırken, reaksiyon verimini 1.03–2.14 oranında arttırmıştır. Mikrodalga yöntemi ile sentez konvensiyonel yöntemle kıyasla reaksiyon süresi ve reaksiyon verimi açısından daha uygun görünmektedir.

P<sub>1</sub>-P<sub>8</sub> bileşiklerinin sentezinde literatürde uygun keton bileşiği, paraformaldehit, ve fenetilamin (1:1.2:1 mol oranlarında) derişik HCl ile asitlendirilmiş ortamdaki verimi 7 - 26 saatte %87 – 98 olarak değişirken,<sup>60</sup>asetik asitte konvensiyonel yöntemle gerçekleştirilen bu çalışmada 1 – 5 saatte %9.98 – 21.75 verimle, mikrodalga yönteminde ise 9 – 25 dakikada %8.9 – 39.9 verim ile gerçekleşmiştir. Reaksiyona

giren bileşiklerin nisbi mol oranlarının aynı olduğu düşünülürse bu bileşiklerin sentezinde reaksiyon verimi açısından literatür<sup>46,47,60</sup> yöntemi daha elverişli görünmektedir.

Bu çalışmada adı geçen bileşiklerden bazıları literatürde piperidinol tipi bileşiklerin sentezi için çalışırken elde edilmiştir. Çözücüsüz ortamda uygun keton bileşiği, paraformaldehit ve amin hidroklorür tuzu sırasıyla 2:2:1 mol oranlarında alınıp ısıtılmış, reaksiyon iç sıcaklığı 90 °C civarına geldiğinde reaksiyon balonu uzaklaştırılmış, reaksiyon ortamında iç sıcaklık ekzotermik reaksiyonla 110°C civarına yükselmiştir. Reaksiyon sıcaklığı 65 °C civarına düşünce reaksiyon ortamına etil asetat eklenerek 24 saat karıştırılmış, oluşan çökeleğin süzülmesi ile % 16 – 35 verimlilikle bu çalışmadaki mono Mannich bazlarının bazıları elde edilmiştir.<sup>60</sup>

Bu literatür yönteminde P<sub>1</sub> (%18), P<sub>2</sub> (%24), P<sub>3</sub> (%20), P<sub>4</sub> (%28), P<sub>5</sub> (%33) P<sub>6</sub> (%35), P<sub>7</sub> (%30), P<sub>8</sub> (%16) bileşikleri belirtilen verimlerde elde edilmiştir.<sup>60</sup> Bu literatür yönteminde P<sub>8</sub>, bu çalışmadaki mikrodalga yöntemine benzer verimle elde edilirken; P<sub>1</sub> mikrodalga yöntemininkinin yaklaşık 2 katı verimle elde edilmiş, diğer bileşikler ise söz konusu literatürde daha yüksek verimle elde edilmiştir.

Literatürlerde mikrodalga yöntemi ile sentezlendiği rapor edilen farklıkimyasal yapıdaki Mannich bazları şunlardır: 3'-(Aril/Heteroaril)-1-morfolinometil/piperidino metilspiro [3H-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion'lar<sup>61</sup>, β-naftol'den yola çıkarak sentezlenen bazı Mannich bazları<sup>62</sup>, rasemik tetraalkoksirezorsin[4]arenler'in Mannich bazları<sup>63</sup>, pirazinamit kullanılarak 13 farklı Mannich bazlarının sentezi<sup>64</sup>, siklik 1,3-dikarboniller, aril alkil ketonlar, heteroaril alkil ketonlar ve asiklik benzil ketonların Mannich bazlarıdır.<sup>65</sup> Çalışmamız ile sınırlı sayıdaki bu örneklere katkı sağlanmıştır.

Bu çalışmada sentezlenen P<sub>1</sub>-P<sub>8</sub> bileşiklerinin taklit edilmiş biyolojik koşullarda (pH=7.4 ve 37 °C), 2-merkaptotanol ile fosfat tampondaki stabilite çalışmaları, SP<sub>1</sub>-SP<sub>8</sub> bileşiklerini vermiştir. Bu bileşiklerin Elif Ünlüer'in yüksek lisansındaki stabilite ürünü bileşikler ile aynı bileşikler olduğu <sup>1</sup>H NMR sonuçları ile saptanmıştır.<sup>48</sup> Literatürde<sup>48</sup> bu ürünler (SP<sub>1</sub>-SP<sub>8</sub>), 1-fenil/p-süstitüefenil, 3-morfolino/piperidino-1-propanon hidroklorür bileşikleri ile pH=7.4 ve 37 °C'de gerçekleştirilen stabilite reaksiyonları sonucu ele geçmiştir.

Literatürde, amin, morfolin ve piperidin olduğunda SP bileşikleri farklı verimlerde elde edilmiştir.<sup>48</sup>

SP<sub>1</sub> morfolinli MB'dan % 88.01, piperidinli MB'dan % 82.38, fenetilli MB'dan % 66.32,

SP<sub>2</sub> morfolinli MB'dan % 77.83, piperidinli MB'dan % 70.49, fenetilli MB'dan % 81.36,

SP<sub>3</sub> morfolinli MB'dan % 89.04, piperidinli MB'dan % 71.75, fenetilli MB'dan % 37.60,

SP<sub>4</sub> morfolinli MB'dan % 63.08, piperidinli MB'dan % 81.78, fenetilli MB'dan % 73.85,

SP<sub>5</sub> morfolinli MB'dan % 76.94, piperidinli MB'dan % 89.39, fenetilli MB'dan % 46.03,

SP<sub>6</sub> morfolinli MB'dan % 75.39, piperidinli MB'dan % 82.39, fenetilli MB'dan % 80.17,

SP<sub>7</sub> morfolinli MB'dan % 72.55, piperidinli MB'dan % 19.16, fenetilli MB'dan % 49.38,

SP<sub>8</sub> morfolinli MB'dan % 80.59, piperidinli MB'dan % 88.81, fenetilli MB'dan % 43.93 verimle elde edilmiştir.

SP<sub>1</sub> bileşiği en büyük yüzde ile morfolinli MB'dan yapılan stabilite çalışmasında, SP<sub>2</sub> bileşiği en büyük yüzde ile fenetilli MB'dan yapılan stabilite çalışmasında, SP<sub>3</sub> bileşiği en büyük yüzde ile morfolinli MB'dan yapılan stabilite çalışmasında, SP<sub>4</sub> bileşiği en büyük yüzde ile piperidinli MB'dan yapılan stabilite çalışmasında, SP<sub>5</sub> bileşiği en büyük yüzde ile piperidinli MB'dan yapılan stabilite çalışmasında, SP<sub>6</sub> bileşiği en büyük yüzde ile piperidinli MB'dan yapılan stabilite çalışmasında, SP<sub>7</sub> bileşiği en büyük yüzde ile morfolinli MB'dan yapılan stabilite çalışmasında ve SP<sub>9</sub> bileşiği en büyük yüzde ile piperidinli MB'dan yapılan stabilite çalışmasında elde edilmiştir.

Aynı ürünün farklı stabilite başlangıç maddelerinden farklı miktarlarda elde edilmesi bu bileşiklerdeki aminlerin pKa (asitlik/bazlık) değerleri ile ilgili olabilir. Ayrıca bu bileşiklerin biyolojik ortamda farklı pH'larda farklı davranıp, değişik oranlarda alkilasyon göstereceğininide düşündürebilir. Bunu anlamının bir yolu, ileriki çalışmalarda üç farklı mono Mannich bazının aynı anda aynı kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etkisini araştırmak ve bileşiklerin sitotoksosite değeri ile deaminasyon oranı (%SP<sub>x</sub> bileşiğini verme oranı) arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak değerlendirmek olabilir. Bunun için örnek sayısı istatistiksel açıdan yeterli olmalıdır. Bu değerlendirme bileşiklerin sitotoksitesinde alkilasyonun rol oynayıp oynamayacağı konusunda da değerli bilgiler verecektir.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Sonuç olarak, mikrodalga yöntemi ileride gerçekleştirilmesi planlanacak farklı Mannich bazlarının sentezinde reaksiyon verimi özellikle de reaksiyon süresini olumlu yönde modifiye etme amacıyla tercih edilebilir.



## KAYNAKLAR

1. Blicke FF. Mannich Reaction. In: Adams R (ed). *Organic Reactions*, 1<sup>st</sup> ed. New York, John Wiley and Sons, 1942: 303-341.
2. Kandepu NM. Mannich bases of chalcones and cyclohexanones as candidate cytotoxic agents. Pharmacy. Thesis PhD, Ottawa: *University of Saskatchewan*, 1999.
3. Mannich C, Krosche W. Ueber ein kondensations produkt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin. *Archiv der Pharmazie*, 1912, 250: 647–667.
4. 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.
5. Arend M, Westermann B, Risch N. Modern variants of the Mannich reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, 1998, 37: 1044-1070.
6. 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.
7. 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.
8. 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 Helvetiae*, 2000, 74: 393-398.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Gul M, Mete E, Atalay M, Arik M, Gul HI. Cytotoxicity of 1-aryl-3-buthylamino-1-propanone hydrochlorides against Jurkat and L6 cells. *Arzneimittelforschung Drug Research*, 2009, 59: 364-369.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some styryl ketone derivatives and related thiol adducts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1994, 83: 545-548.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. Ashby J. Potential carcinogenicity of alkylating agents. *Chemistry in Britain*, 1978, 14: 595.
32. 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.
33. Farmer PB. Monitoring for human exposure to carcinogens. *Chemistry in Britain*, 1982, 18: 790-794.
34. Cairns J. Efficiency of the adaptive response of *Escherichia coli* to alkylating agents. *Nature*, 1980, 286: 176-178.
35. Waddell TG, Gebert PH, Tait DL. Michael type reactions of tenulin, a biologically active sesquiterpene lactone. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1983, 72: 1474-1476.
36. 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.
37. Stern H. Sulphydryl groups and cell division. *Science*, 1956, 124: 1292-1293.
38. Knock FE, Galt RM, Oester YT. Preferential attack on cancer by selected SH inhibitors. *The Journal of the American Medical Association*, 1970, 214: 146.
39. Bergmann ED, Gingsburg D, Pappo R. Comprehensive organic synthesis. *Organic Reaction*, 1959, 10: 179-555.
40. Patai S. *The Chemistry of Alkenes*, 1<sup>st</sup> ed. New York, John Wiley and Sons, 1964: 469-584.
41. 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.

42. Ingold CK, Powell WJ. The reversibility of the Michael reaction. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 1921, 119: 1976-1982.
43. 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.
44. Collino F, De Nardo M. Mannich ketobases with narcotic antagonist activity. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 1983, 122 (8): 393-404.
45. Atwal MS, Bauer L, Dixit S, Gearien J, Magahy M, Morris R, Pokorny C. Analgetics. II. Relation between structure and activity of some. beta-amino ketones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1969, 12: 994-997.
46. Mete E, Gül HI, Kazaz C. Synthesis of 1-aryl-3-phenethylamino-1-propanone hydrochlorides as possible potent cytotoxic agents. *Molecules*, 2007, 12 (12): 2579-2588.
47. Mete E, Gül HI, Cantürk P, Topcu Z, Pandit B, Gül M, Li P. 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 enzymes. *Zeitschrift für Naturforschung*, 2010, 65: 647-652.
48. Ünlüer E. 1-Aril-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanonların Sentezi, Sitotoksitesisi, Selektivite İndeksi ve Olası Etki Mekanizmasının Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, *Erzurum: Atatürk Üniversitesi*, 2012.
49. Uslu MK, Certel M. Dielektrik ısıtma ve gıda işlemede kullanımı. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2006, 3: 61-69.

50. Kappe CO, Dallinger D. The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, 9: 51-63.
51. Gaonkar SL, Shimizu H. Microwave-assisted synthesis of the antihyperglycemic drug rosiglitazone. *Tetrahedron*, 2010, 66: 3314-3317.
52. Tute MS. History and Objectives of Quantitative Drug Design. In: Hansch C, Sammes PG, Taylor JB (eds). *Comprehensive Medicinal Chemistry*, 1st ed. New York, Pergamon Press, 1990: 1-31.
53. Hansch C. The physicochemical approach to drug design and discovery (QSAR). *Drug Development Research*, 1981, 1: 267-309.
54. Craig PN. QSAR-Origins and present status: A historical perspective. *Drug Information Journal*, 1984, 18: 123-130.
55. Overton E. Osmotic properties of cells in the bearing on toxicology and pharmacology. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 1897, 22: 189-209.
56. Meyer H. Zur theorie der alkoholnarkose. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1899, 42: 109-118.
57. Hansch C, Maloney PP, Fujita T, Muir RM. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients. *Nature*, 1962, 194: 178-180.
58. Hansch C, Fujita T.  $p$ - $\sigma$ - $\pi$  Analysis: A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *Journal of the American Chemical Society*, 1964, 86: 1616-1626.
59. Hammett LP. *Physical Organic Chemistry*. 1st ed. New York, McGraw-Hill Book Company, 1940: 184-228.

60. Mete E, Ozelgul C, Kazaz C, Yurdakul D, Sahin F, Gul HI. Synthesis and antifungal activity of 1-aryl-3-phenethylamino-1-propanone hydrochlorides and 3-aryl-4-aryl-1-phenethyl-4-piperidinols. *Archiv der Pharmazie*, 2010, 343: 291-300.
61. Pandey M, Raghuvanshi DS, Singh KN. Microwave-assisted, solvent free synthesis of 3'-(Aryl/Heteroaryl)-1-morpholinomethyl/piperidinomethylspiro [3H-indol-3,2'-thiazolidin]-2,4'(1H)-diones via 3-Isatinimines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2009, 46:49-53.
62. Paul HK, Dietrich L, Jha A. Convenient synthesis of 1-arylmethyl-2-naphthols. *Synthetic Communications*, 2000, 37: 877-888.
63. Karthikayan SV, Perumal S, Shetty KA, Yogeewari 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. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2009, 19: 3006-3009.
64. 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. *European Journal of Organic Chemistry*, 2006, 5117-5134.
65. Sriram D, Yogeewari P, Reddy SP. Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16: 2113-2116.



## EK 1. ÖZGEÇMİŞ

<b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>	
Adı Soyadı	: SELÇUK PEKCAN
Doğum tarihi	: 22/03/1984
Doğum yeri	: ÇAT/YAVI
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Selçuk Eczanesi Hüseyin Avni Ulaş M. Alparslan Türkeş Bulvarı SYS Evler Altı Palandöken/ERZURUM
Tel	: 05373776820
Faks	:
E-mail	: selcukpekcan@hotmail.com
<b>EĞİTİM</b>	
Lise	: Erzurum Lisesi (Süper Lise) (2002)
Lisans	: Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2003-2007)
Yüksek lisans	:
Doktora	:
<b>YABANCI DİL BİLGİSİ</b>	
İngilizce	: Intermediate