

**1-ARİL-3-MORFOLİNO-1-PROPANON
HİDROKLORÜR KİMYASAL YAPISINA SAHİP
BİLEŞİKLERİN MİKRODALGA VE
KONVANSİYONEL YÖNTEM İLE SENTEZİ**

Ecz. Gökbat UÇAR

**Yüksek Lisans Tezi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. H. İnci GÜL
2011
Her hakkı saklıdır**

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

1-ARİL-3-MORFOLİNO-1-PROPANON HİDROKLORÜR KİMYASAL YAPISINA
SAHİP BİLEŞİKLERİN MİKRODALGA VE KONVANSİYONEL
YÖNTEM İLE SENTEZİ

Ecz. Gökbay UÇAR

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. H. İnci GÜL

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM 2011

T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ECZACILIK FAKÜLTESİ FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI

1-ARİL-3-MORFOLİNO-1-PROPANON HİDROKLORÜR KİMYASAL YAPISINA
SAHİP BİLEŞİKLERİN MİKRODALGA VE KONVANSİYONEL YÖNTEM İLE
SENTEZİ

Ecz. Gökbay UÇAR

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 18.02.2011

Tezin Sözlü Savunma Tarihi: 25.02.2011

Tezin Danışmanı : Prof. Dr. H. İnci GÜL

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ufuk ÖZGEN

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Kaan KÜÇÜKOĞLU

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Mine GÜLABOĞLU

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

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. İsmail CEYLAN

İnci Gül
Ufuk Özgen
Kaan Küçüköğlü
Mine Gülaboğlu
Kadir Özden Yerdele
İsmail Ceylan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
SPEKTRUMLAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZGEÇMİŞ.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
1.2. α,β -Doymamış Ketonlar.....	4
1.3. İlaç Tasarımında Moleküllerin Fizikokimyasal Özelliklerinin Önemi Kantitatif Yapı Etki İlişkisi (QSAR) Yaklaşımı.....	5
1.3.1. Hammett Korelasyonu.....	6
1.3.2. Hansch Analizi.....	7
1.3.3. Hidrofobisite (Hidrofobiklik).....	8
1.3.4. Partisyon Katsayısı (P).....	8
1.3.5. Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti(π).....	9
1.3.6. İyonlaşma Değişmezi (K_a).....	10
1.3.7. Topliss Yaklaşımı.....	12
1.4. Mikrodalga Yöntemi ve Kimyasal Sentezlerde Kullanımı.....	14
1.4.1. Elektromanyetik Işın veya Elektromanyetik Radyasyon.....	14

1.4.2. Mikrodalgaların Özellikleri.....	16
1.4.3. Mikrodalga Sentez Yöntemi.....	16
1.4.3.1. Mikrodalga Sentez ve İlaç Kimyası.....	16
1.4.4. Mikrodalga Yardımlı Organik Sentez'in Tarihçesi.....	17
1.4.5. Mikrodalga Teorisi.....	17
1.4.6. Mikrodalga Radyasyonun Termal Aktivasyonu.....	20
1.4.6.1. Hızlı Isıtma Etkisi.....	20
1.4.6.2. Kızgın Noktalar, Yüzey Etkileri.....	20
1.4.6.3. Basınç Etkisi.....	20
1.4.7. Mikrodalga Radyasyonun Termal Olmayan Etkileşimi.....	21
1.4.8. Mikrodalga Işımadan Kaynaklanan Ürün Seçiciliği.....	21
1.4.9. Mikrodalga Işımaya Atfedilen Daha Üstün Mekanik Özellikler.....	21
1.4.10. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları.....	22
1.4.10.1. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları	22
1.4.10.2. Mikrodalga Sentez Yönteminin Dezavantajları.....	23
1.4.11. Mikrodalga Cihazları.....	23
1.4.12. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri.....	25
1.4.12.1. Çözücüsüz Reaksiyonlar.....	25
1.4.12.2. Faz-Transfer Katalizleri.....	26
1.4.12.3. Çözücülü Reaksiyonlar.....	26
1.4.12.3.1. Açık Kap-Kapalı Kap Şartları.....	26
1.4.12.3.2. Basınçlı Reaksiyon Kapları.....	27

1.4.13. Klasik Olmayan Çözücüler.....	27
1.4.13.1. Çözücü Olarak Su	27
1.4.13.2. İyonik Sıvılar.....	28
1.5. Konvansiyonel Yöntem.....	28
1.6. Hem Mikrodalga Hem de Klasik Isıtma Yöntemleri ile Yapılmış Sentez Reaksiyon Örnekleri.....	29
1.7. Mikrodalga Yöntemiyle Sentezlenen Mannich Bazları.....	30
2. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ.....	32
2.1. Çalışmanın Amacı.....	32
3. DENEYSEL BÖLÜM.....	33
3.1. Kimyasallar ve Yöntemler.....	33
3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar.....	33
3.1.2. Yöntemler.....	33
3.1.2.1. Kromatografik Analizler.....	33
3.1.2.2. Spektral Analizler	33
3.1.2.3. Erime Noktası Tayinleri.....	34
3.2. 1-Aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorürlerin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi.....	34
3.3. 1-Aril-3- morfolino-1-propanon hidroklorürlerin Konvansiyonel Yöntem ile Sentezi	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	49
6. KAYNAKLAR.....	51

TEŞEKKÜR

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

Bu çalışmayı maddi olarak destekleyen Atatürk Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı'na (Proje No: 2009/317), tezimdeki NMR spektrumları için Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi'ne ve spektrumlarımı yorumlamadaki katkılarından dolayı Dr. Ebru METE'ye, tezimin genel bilgiler kısmını oluştururken araştırma projesi dersi tezlerinden yararlandığım Ecz. Tuba DAŞAR ve Ecz. Emre ATALAY'a, laboratuvardaki destek ve yardımlarından dolayı Arş. Gör. Mehtap TUĞRAK'a ve çalışmalarım sırasında ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim aileme ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

¹H NMR :	1H Nükleer Manyetik Rezonans
HCl :	Hidroklorik asit
CH₃OH :	Metanol
K_a :	İyonlaşma Sabiti
J :	Jiromanyetik Sabiti
σ :	Hammett Değişmezi
π :	Hansch Sübstitüent Değişmezi
QSAR :	Kantitatif Yapı-Etki İlişkisi (Quantitative Structure Activity Relationship)
CDCl₃ :	Dötöro kloroform
Sa:	Saat
İTK :	İnce Tabaka Kromatografisi
DMSO :	Dimetilsülfoksit
CHCl₃ :	Kloroform
ppm :	Milyonda Bir Kısım
dk :	Dakika
MeOH/Et₂O :	Metanol/Dietileter

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Örnek Bir Mannich Reaksiyonu	1
Şekil 2. Bir Mannich Bazın Oluşum Mekanizması	2
Şekil 3. Keton Bileşiği ve Mannich Bazı	3
Şekil 4. Doymamış Mannich Bazının Tiyollere Reaksiyonu	4
Şekil 5. α,β -Doymamış Keton	5
Şekil 6. Aromatik Halkada Süstitüent Seçmek için Topliss Şeması	13
Şekil 7. Elektromanyetik Spektrum	14
Şekil 8. Bir Dalga Modeli	18
Şekil 9. 1-Aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorür (1-9)	34

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Bileşik 1-9'un Mikrodalga Yöntemiyle Elde Edilen Deneysel Verileri	37
Tablo 2. Bileşik 1-9'un Konvansiyonel Yöntemle Elde Edilen Deneysel Verileri	38
Tablo 3. Sentezlenen Bileşiklerin (1-9) ¹ H NMR Spektrumlarının Yorumu	39

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

Spektrum No 1. 1-Fenil-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹ H-NMR spektrumu	40
Spektrum No 2. 1-(4-Metilfenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹ H-NMR spektrumu	41
Spektrum No 3. 1-(4-Metoksifenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹ H-NMR spektrumu	42
Spektrum No 4. 1-(4-Klorofenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹ H-NMR spektrumu	43
Spektrum No 5. 1-(4-Hidroksifenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹ H-NMR spektrumu	44
Spektrum No 6. 1-(4-Bromofenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹ H-NMR spektrumu	45
Spektrum No 7. 1-(4-Florofenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹ H-NMR spektrumu	46
Spektrum No 8. 1-(Tiyofen-2-il)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹ H-NMR spektrumu	47
Spektrum No 9. 1-(Furan-2-il)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹ H-NMR spektrumu	48

ÖZGEÇMİŞ

5 Ocak 1985 yılında Erzurum’da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Erzurum’da tamamladım. 2003 yılında girdiğim Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nden 2007 yılında mezun oldum. 2008 yılında Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım. Bekarım.

ÖZET

1-Aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorür Kimyasal Yapısına Sahip Bileşiklerin Mikrodalga ve Konvansiyonel Yöntem ile Sentezi

Bu tez kapsamında 1-aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorür genel yapısına sahip 9 adet bileşiğin sentezi; hem mikrodalga yöntemi ile (keton, paraformaldehit ve morfolin hidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak, asetik asitte, 70 Watt'ta, 120°C'de, değişik sürelerde ısıtılarak) hem de konvansiyonel yöntemle (keton, paraformaldehit ve morfolin hidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak, asetik asitte 120°C'de, değişik sürelerde ısıtılarak) gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi ile izlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR spektrumu alınarak doğrulanmıştır.

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

Bileşiklerin sentezinde kullanılan iki yöntem olan mikrodalga yöntemi ve konvansiyonel yöntem, sentez yöntemlerinin söz konusu bileşiklerin eldesinde reaksiyon süre ve verimine etkisi açısından karşılaştırıldığında, mikrodalga yönteminde reaksiyon süreleri konvansiyel yöntemle kıyasla belirgin bir şekilde azalırken (**1** (12.5 kez), **2** (25 kez), **3** (7.5 kez), **4** (2.3 kez), **6** (1.6 kez), **7** (1.5 kez), **8** (1.8 kez), **9** (2.2 kez)); reaksiyon verimleri bileşik **3** (1.3 kez), **4** (1.9 kez), ve **9** (1.1 kez) için artmıştır. Bazı bileşikler için reaksiyon verimleri konvansiyonel yöntemde mikrodalga yöntemine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu bileşikler **1** (1.8 kez), **2** (1.2 kez), **5** (1.3 kez), **6** (1.7 kez), **7** (1.5 kez), ve **8** (1.04 kez) dir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler ışığında ileriki çalışmalar için, Mannich bazlarının sentezinde mikrodalga yöntemi göz önünde bulundurulabilir bir metod olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mannich Bazları, Mikrodalga Yöntemi, Konvansiyonel Yöntem, Morfolin

ABSTRACT**Synthesis of the Compounds, Which Have the Chemical Structure of 1-Aryl-3-Morpholino-1-Propanone Hydrochloride, by Microwave and Conventional Methods**

In this thesis, synthesis of 9 compounds with a general chemical structure of 1-aryl-3-morpholino-1-propanone hydrochloride were carried out both microwave and classical conventional methods. To synthesize those compounds with microwave method, ketone, paraformaldehyde and morpholine hydrochloride were taken with 1:1.2:1 mol ratio, respectively, and then heated for varying time periods in acetic acid at 120°C at 70 Watt. To synthesize those compounds with classical conventional method, ketone, paraformaldehyde and morpholine hydrochloride were taken with 1:1.2:1 mol ratio, respectively, and then heated for varying time periods in acetic acid at 120°C. Reactions were followed by thin layer chromatography. Chemical structures of the compounds were confirmed by ¹H NMR spektra.

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

When conventional and microwave methods used to synthesize the compounds were compared in terms of the yields of the reactions and duration of the synthesis, reaction periods were remarkably decreased by using microwave method (**1** (12.5 fold), **2** (25 fold), **3** (7.5 fold), **4** (2.3 fold), **6** (1.6 fold), **7** (1.5 fold), **8** (1.8 fold), **9** (2.2 fold)), in addition, the yields of the reactions were also higher in microwave method for the compound (**3** (1.3 fold), **4** (1.9 fold), and **10** (1.1 fold)). However, the yields of the reactions were higher in conventional method compared with microwave method in

synthesis of some of the compounds (**1** (1.8 fold), **2** (1.2 fold), **5** (1.3 fold), **6** (1.7 fold), **7** (1.5 fold) and **8** (1.04 fold)).

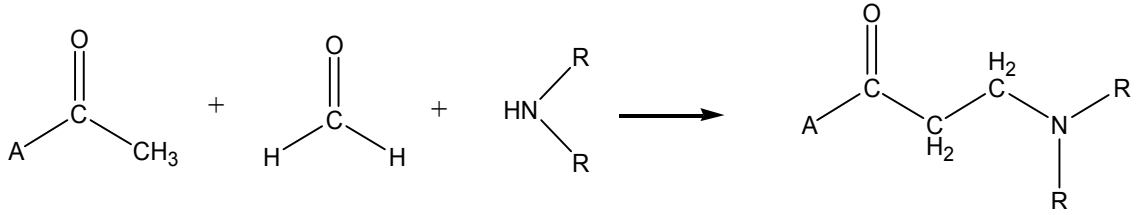
According to our results, microwave method can also be considered as a method to synthesize Mannich bases in future studies.

Key Words: Mannich Bases, Microwave Method, Conventional Method, Morpholine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

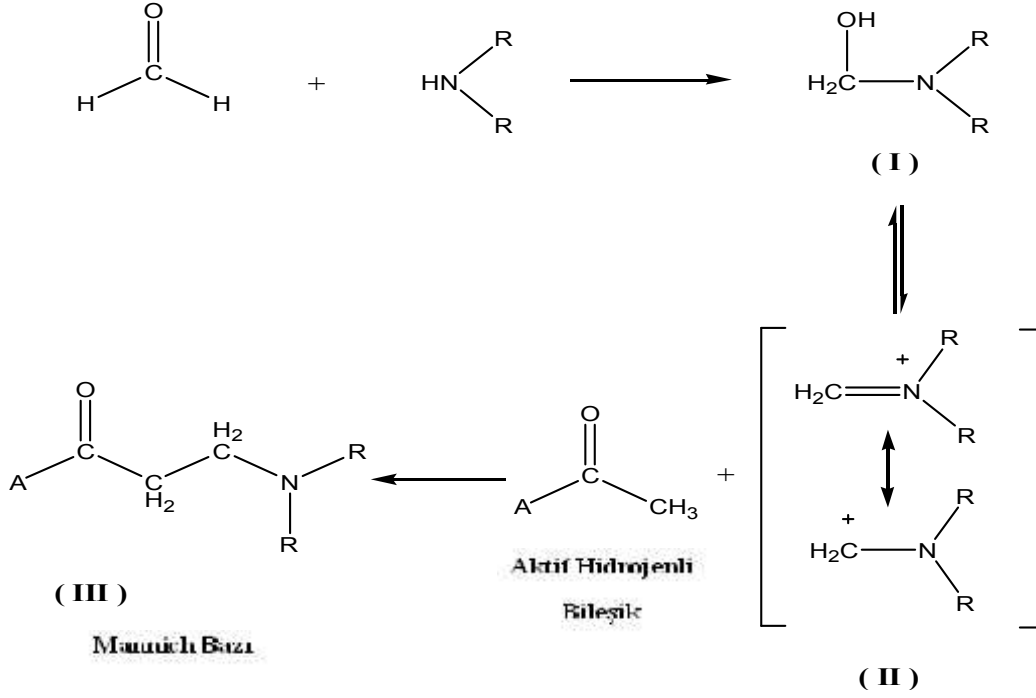
1.1. Mannich Bazları

Mannich reaksiyonu, aktif bir veya daha fazla hidrojen atomu içeren bir bileşikle, bir aldehit ve genellikle hidroklorür tuzu halinde amonyak, primer veya sekonder aminin kondensasyonu olarak tanımlanır¹. Reaksiyon sonucu oluşan β -aminokarbonil bileşiği Mannich bazı olarak adlandırılır². Örnek bir Mannich Reaksiyonu aşağıda Şekil 1’de gösterilmiştir. “Mannich Reaksiyonu” ismi kimyacı Carl Mannich’ten gelir (1912)³. Organik kimyada en önemli C-C bağı oluşum reaksiyonlarından biridir⁴.



Şekil 1. Örnek bir Mannich Reaksiyonu

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

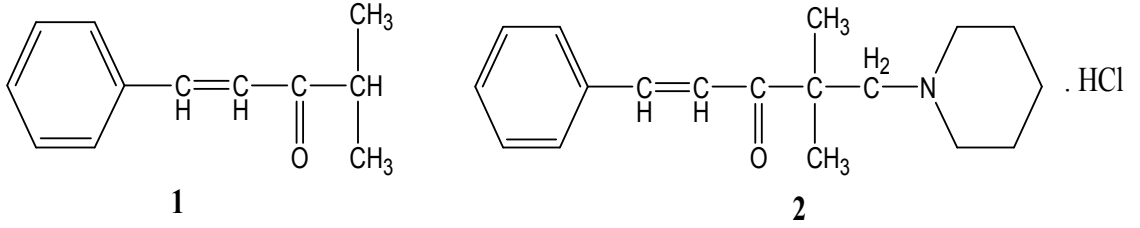


Şekil 2. Bir Mannich Bazın Oluşum Mekanizması

Mannich bazları Michael akseptörü olan α,β -doymamış ketonların prodrugları olarak dizayn edilirler⁵. Mannich bazlarının sitotoksik⁶, antikanser⁷, analjezik⁸, antienflamatuar⁹, diüretik¹⁰, antimikrobiyal¹¹ ve antikonvulzan¹² gibi farklı biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir.

Stiril ketonların konjuge Mannich bazları antikanser ve sitotoksik ajan olarak hazırlanmıştır¹³. Mannich bazları nükleik asitlerde bulunan amin veya hidroksil gruplarıyla çok az veya hiç etkileşmeyen, tiyol gruplarını alkilemekte çok başarılı bileşikler olarak bilinirler¹⁴. Bu yüzden birçok Mannich molekülü günümüzde kanser tedavisinde kullanılan birçok alkilleyici ajanın sahip olduğu genotoksik özelliklerinden yoksundur diye düşünülür.

Bir çalışmada enonların Mannich bazları hazırlanmıştır. Bu çalışmada Mannich bazının P388 ve L1210 hücre hatlarına karşı prekürsör keton bileşiğinden (1) daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir⁴ (Şekil 3).

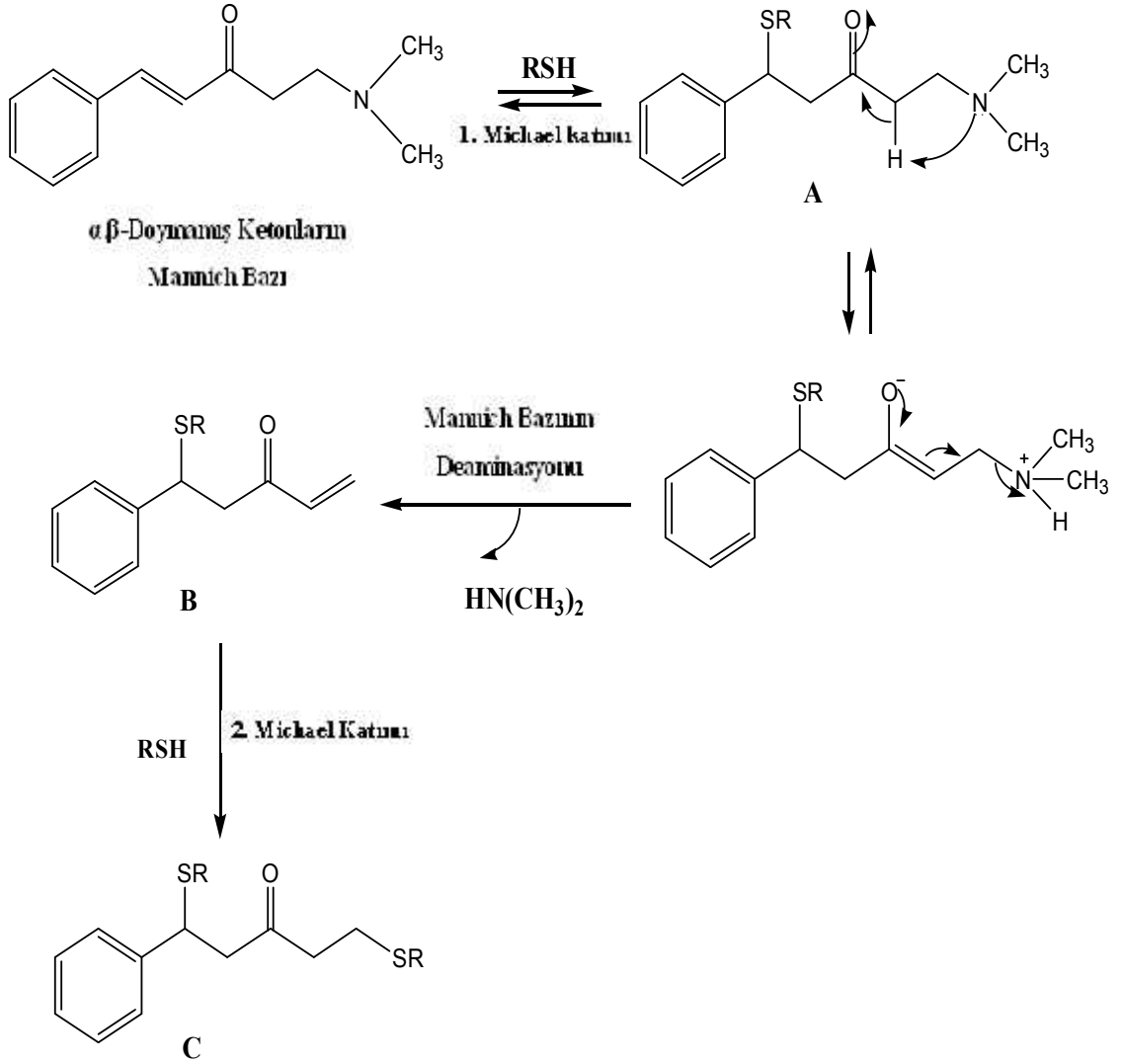


Şekil 3. Keton Bileşiği (1) ve Mannich Bazı (2)

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

- a) Sudaki çözünürlük arttırıldığından aktif bileşiklerin daha iyi taşınmasıyla bir veya birden fazla bölgede aktivite meydana gelebilir.
- b) Mannich bazlarının toksisitesi, mitokondrideki elektron taşıma zincirine ya kısmen ya da tamamen müdahale etmesiyle görülür.
- c) Farklı Mannich bazlarının bir tiyolle reaksiyonunun analog ketonların tiyolle reaksiyonundan daha hızlı olduğu bulunmuştur¹⁵.

Şekil 4'te bir stiril keton Mannich bazının tiyollerle olan reaksiyonu şematize edilmiştir. Görüldüğü gibi tiyol tarafından ilk atak olefinik bağa yapılmış, ardından mono tiyol gruplu ara ürün **A** deaminasyona uğrayarak ürün **B**'yi oluşturur. 2. Tiyolün deaminasyonla oluşan çifte bağa katılmasıyla ürün **C** oluşur. Bu kademeli olayların neoplastik hücrelere normal dokulardan daha fazla zarar verdiği ve oluşan sitotoksisitenin sebebi olabileceği ifade edilmektedir².

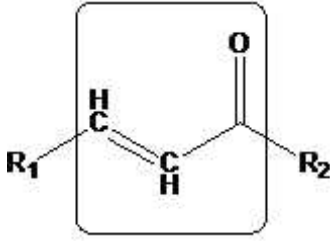


Şekil 4. Doymamış Mannich Bazının Tiyollere Reaksiyonu

1.2. α,β -Doymamış Ketonlar

α,β -Doymamış ketonların (Şekil 5), amin ve hidroksil gruplarına karşı ilgisi yok ya da yok denecek kadar az, tiyollere karşı ilgisi ise çok fazladır¹⁴. Bu özellik nükleik asitlerle etkileşmeyi engeller. Bundan dolayı bu bileşiklerde alkilleyici bileşiklerin kullanımında gözlenen kanserojenik ve mutajenik yan etkiler gözlenmez¹⁴. Tiyollere karşı α,β -doymamış ketonların tercihli afinitesi daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Hücre bölünmesinden hemen önce artmış glutatyon seviyeleri daha önce rapor

edilmiştir¹⁴. Bu yüzden normal dokulardan ziyade tümörlü dokulara karşı başarılı bir seçici sitotoksosite α,β -doymamış ketonlarla mümkün olabilir. Ayrıca bazı seçici tiyol alkilleyicilerin tümörlü dokulara normal dokulardan daha fazla etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu tespit, genellikle kanserli dokulardan daha çok normal dokulardaki makromoleküllere bağlanmayı tercih eden geleneksel alkilleyici ajanlara ve antimetabolitlere karşın, tercihen tümörlü dokulardaki DNA, RNA ve proteinlerin farklı prekürsörlerine bağlanan seçici tiyol alkilleyicilerin yeteneğine atfedilir¹⁴.



Şekil 5. α,β -Doymamış Keton

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

İlacın fizikokimyasal özelliklerini inceleme ve aydınlatmaya ve de bu özelliklerin ilacın biyolojik aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını anlamamıza imkân verir. QSAR için ilk yaklaşım kimyasal yapı ve biyoaktivite arasındaki ilişkileri kantitatif olarak ifade etmek olmuştur. Bununla birlikte kantitatif metotlar ilk kez modern medisinal kimyaya Corwin Hansch tarafından tanıtılmıştır¹⁵.

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

İlaç tasarlamada QSAR kapsamında muhtelif korelasyon ve yaklaşımlardan yararlanır. Bunlar¹¹:

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

1.3.1. Hammett Korelasyonu

Bu korelasyon homolog bir seride aromatik halka üzerindeki bir sübstitüentin elektronik yapısı (elektron verme ya da çekme özellikleri) ile kimyasal tepkinliği arasındaki kantitatif ilişkiyi açıklar¹¹.

Hammett değişmezi (σ) bir aromatik halkanın meta ve para konumlarındaki sübstitüentlerinin indüktif ve rezonans etkilerinin toplamı olan elektronik etkisinin kantitatif ifadesidir. Sigma elektron veren gruplar için -, elektron çeken gruplar için + işaretini alır. Pek çok sübstitüentin Hammett değişmezleri çeşitli çalışmalarla deneysel olarak belirlenmiştir¹¹.

Yeterli sentez yapıldıktan sonra bulunan değerlerin standart sapmaları ve hata oranları saptanır. Böylece istenildiği zaman artık başka sentez yapmadan belirli molekül etkisini yönlendirecek ya da nicel olarak değiştirecek gruplar için bilgi edinilmiş olur¹¹.

Bu tür incelemelerde fizikokimyasal parametreler kullanılır. Aşağıdaki formülde görülen genel yapıda Y yan zincirinin etkinliği ile X sübstitüentinin özelliği ve yeriarasında bir ilişki vardır¹¹.

Bu ilişki aşağıdaki denklemlerle verilir:

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

Bu denklemde K^H nonsüstitüe bileşiğın reaksiyonları için denge değışmezdir. K^X süstitüe olmuş bileşiğın reaksiyonları için denge değışmezdir. σ , yalnız X süstitüentinin özelliğine ve yerine bağılı bir değışmezdir. P reaksiyon koşullarına ve yan zincirin özelliklerine bağılı bir değışmezdir¹¹.

Eğer yukarıdaki denklem açılarak yeniden yazılırsa

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

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

eşitliğı bulunur. Burada süstitüe olmuş bileşiğın etkinliğı doğrusal olarak σ ile ilişkili olduğı sonucuna varılır. P ise süstitüentın etkisini simgeler¹¹.

1.3.2. Hansch Analizi

İlk kez 1964 yılında Hansch korelasyonu *in vivo* biyolojik sistemlere uygulandı. Hansch kavramına göre ilaç etkisi iki etkene bağılıdır¹¹.

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

Hansch modeline göre; bileşiklerin hidrofobik, elektronik ve sterik özellikleri kantitatif biyolojik yanıtını belirler¹¹.

1.3.3. Hidrofobisite (Hidrofobiklik)

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

1.3.4. Partisyon Katsayısı (P)

Bir ilacın partisyon katsayısı, o ilacın organik çözücü / su karışımında çalkalandığında organik çözücü ile suya geçen niceliğinin oranıdır. Hidrofilik moleküller bu iki sistemden su tabakasında, hidrofobik moleküller ise organik çözücüde çözünecekler. Partisyon katsayısı molekülün bu iki sistem arasındaki dağılımını gösteren bir parametredir¹⁶.

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

Hidrofobik bileşikler yüksek P değerine, hidrofilik bileşikler düşük P değerine sahiptirler. P değerinin logaritması log P olarak ifade edilir¹¹.

1.3.5. Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti

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

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

eşitliğinden yararlanılır. Bu eşitlikte P_H nonsübstitüe bileşiğin, P_x sübstitüe bileşiğin partasyon katsayısını, π ise Hansch hidrofobik sübstitüent değişmezini gösterir¹⁷. π değerinin pozitif bulunması incelenen X sübstitüentinin hirojenden daha hidrofobik olduğunu ifade eder bu da X sübstitüentinin molekülün yağdaki çözünürlüğünü arttırdığını gösterir. π Değerinin negatif bulunması ise bunun aksini ifade eder. İdeal partasyon katsayısına sahip bir bileşik bu partasyon katsayısından daha yüksek veya daha küçük olan bileşiklerden daha yüksek konsantrasyonlarda etki yöresine ulaşır. Bileşiklerin hem π değeri, hem de $\log P$ değeri ile biyolojik aktivite arasında bir korelasyon kurulabildiği için π değerinin literatürde bulunmadığı durumlarda $\log P$ değeri deneysel olarak saptanabilir.

Yapı-etki ilişkisi çalışmalarında sık kullanılan parametreler karşılaştırıldığında, regresyon analizi, biyoaktivite korelasyonunda $\log P$ değerinin çalışılan diğer parametrelerden daha önemli olduğunu göstermiştir¹⁶.

1.3.6. İyonlaşma Değişmezi (Ka)

Her asit ya da baz sulu ortama alındığında, yapısına bağlı olarak değişik iyonizasyon oranlarında dissosiyeye olur. Asitlerin ya da bazların dissosiasyonunu etkileyen sebeplerden birisi de içinde 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 durum da söz konusu bileşikler için iyonize durumdur¹¹.

Zayıf asit veya zayıf baz niteliğinde olan ilaçların lipoit nitelikteki zarlardan geçişleri ne kadar iyonize olduklarına bağlıdır. Bu sebeple; bu tip ilaçların yüzde kaçının iyonize, yüzde kaçının non iyonize olduğunun hesaplanması gerekir. Non iyonize durumda olanlar, lipoit nitelikteki zarlardan kolay geçerler. Böylece oluşan konsantrasyonun biyolojik etki üzerindeki rolü büyüktür¹¹. İlaçlar bilindiği gibi iyonize, non iyonize, kısmen iyonize kısmen noniyonize olmak üzere üç şekilde bulunabilirler.

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

Zayıf asitler için:

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

Zayıf bazlar için:

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

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

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

Zayıf bir asit içeren çözeltinin pH'ı yükseldikçe, asidin iyonik şeklinin konsantrasyonu da yükselir. Zayıf bir baz içeren çözeltinin pH'ı yükseldikçe bazın moleküler şeklinin konsantrasyonu yükselir¹¹.

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

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

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

Asitler düşük pH değerlerinde yani asit pH' ta daha güçlü biyolojik etki gösterirler. pH arttıkça etki düşmeye başlar. Çünkü bu sahada iyonizasyon artmaktadır. Bunun tam tersi zayıf bazlar için doğrudur¹¹.

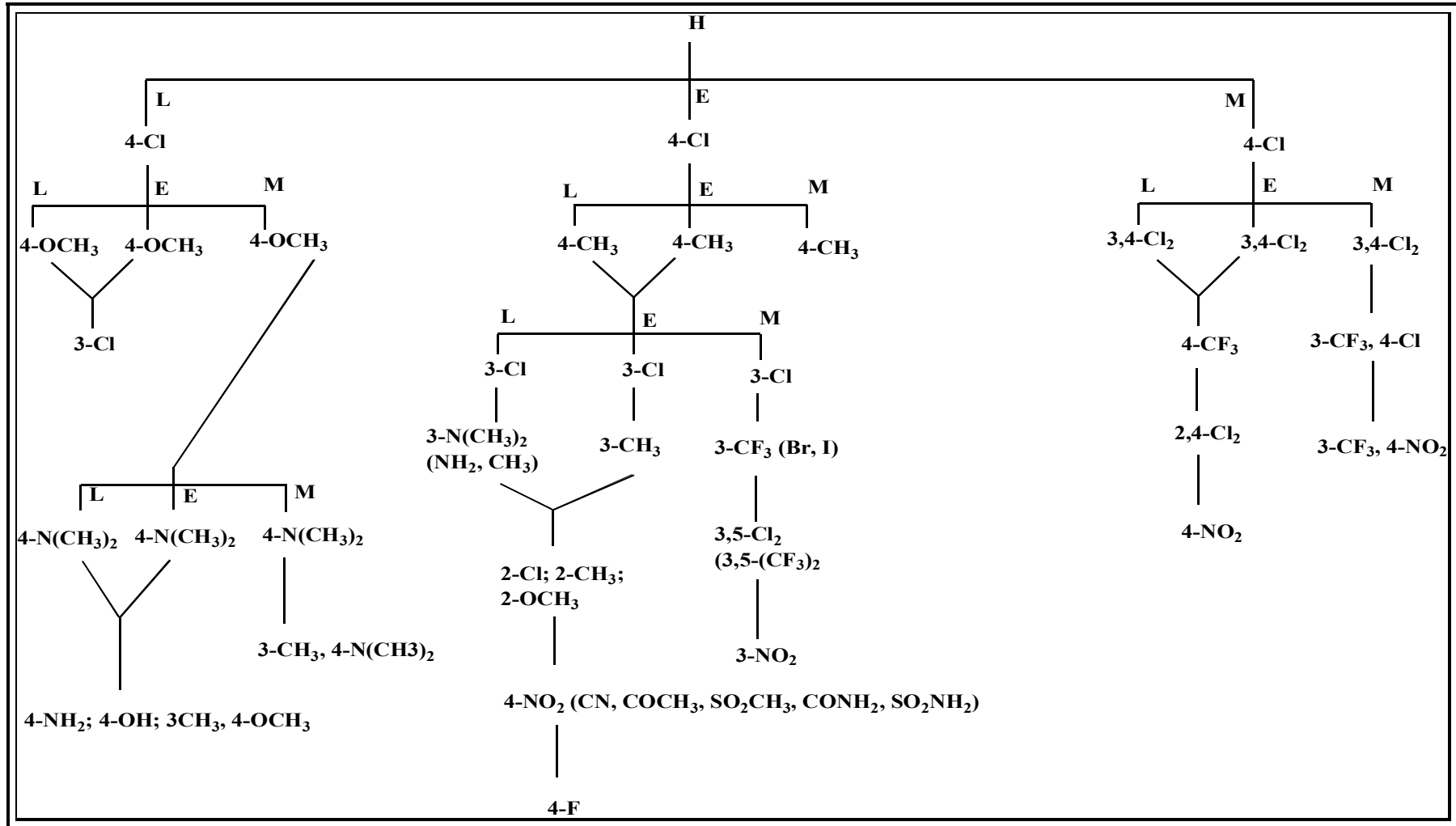
Zayıf asitler ve zayıf bazlar için söylenen bu özelliğin sebebi her iki tip bileşiğin bileşiminde değişik pH'lardaki davranışlarıdır. Moleküller genellikle hücre zarını parçalamamış ve dissosiyasyon olmamış biçimde geçerler. Zayıf asitler, düşük pH'larda non dissosiyasyon durumunda bulunacakları için bu pH'larda hücre zarını kolay geçerler. Aynı bileşikler yüksek pH değerlerinde iyonize olmaya başlarlar. Bu ise hücre zarlarını en zor geçebilecekleri durumdur. Bu sebeple daha düşük etki gösterirler¹¹.

Zayıf bazlar ise alçak pH değerinde çoğunlukla katyonik durumda bulunurlar (BH⁺). Bu durumda non iyonize konsantrasyon daha azdır. Böylece hücre zarını kolay geçemezler. Sonuç olarak biyolojik aktiviteleri düşüktür. Bunun yanı sıra yüksek

pH'larda bazın, dissosiyeye olmamış şeklinin konsantrasyonu daha fazladır. Bu durumda hücre zarlarını daha fazla sayıda ilaç aşar. Bu sebeple biyolojik aktivite daha yüksektir¹¹.

1.3.7. Topliss Yaklaşımı

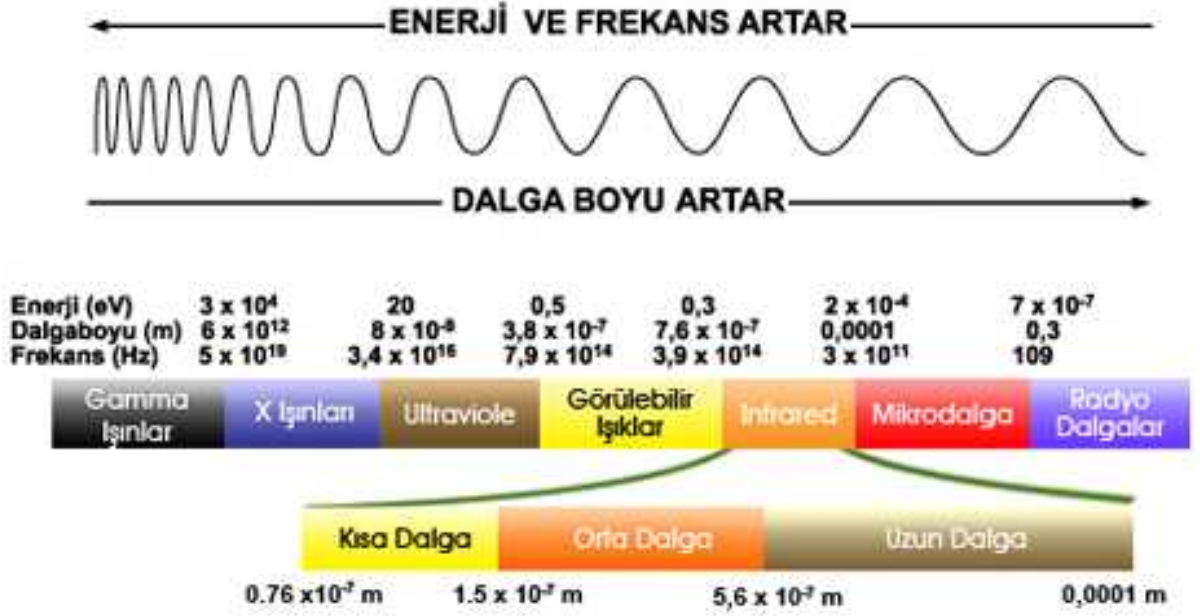
Topliss yöntemi Hansch analizine benzer bir yöntemdir. Hansch yönteminden farkı kompüterize olmamasıdır. Bu yaklaşım model bileşiğin aktivitesini optimize etmek için kullanılan nispeten basit ve matematiksel olmayan bir yoldur. Topliss'in Karar Ağacı yaklaşımı aromatik halkaları ve yan zincirleri modifiye etmek için kullanılır. Bu yöntem türev serilerin hazırlanmasını ve adım adım sentez edilmelerini içerir. Aril halkalı bileşiklerde önce 4-kloro analogu hazırlanır ve bunun biyolojik aktivitesi nonsüstitüe ana bileşiklerle karşılaştırılır. Eğer 4-kloro türevi daha aktifse bir sonraki basamakta 3,4-dikloro türevi sentezlenir. Böylece hem π , hem de σ değerleri önemli ölçüde arttırılmış olur. Eğer 4-kloro türevi ana bileşikten daha az aktif ise π ve σ değerlerini ana bileşiğe göre daha düşürmek amacıyla 4-metoksi türevi hazırlanır. 4-kloro türevi ana bileşik ile eşit aktiviteye sahipse 4-metil analogu hazırlanır. π ve σ değerleri göz önünde tutularak yapılan bu sistematik basamaklandırma işlemine optimum aktivite elde edilinceye kadar devam edilir. Aromatik optimum süstitüsyonda kullanılan Topliss'in Karar Ağacı aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Yan zincirinde metil grubu taşıyan bir model bileşiğin alifatik yan zinciri üzerinde de benzer bir karar ağacı yapılabilir¹⁸.



Şekil 6. Aromatik Halkada Süstitüent Seçmek için Topliss Şeması

1.4. Mikrodalga Yöntemi ve Kimyasal Sentezlerde Kullanımı

1.4.1. Elektromanyetik Işın veya Elektromanyetik Radyasyon



Şekil 7. Elektromanyetik Spektrum

Elektromanyetik ışın veya elektromanyetik radyasyon, atomlardan çeşitli şekillerde ortaya çıkan enerji türleri ve bunların yayılma şekillerine verilen addır. İçinde X ve γ ışınlarının ve görülebilir ışığın da bulunduğu ışınlar, dalga boyları ve frekanslarına göre elektromanyetik spektrumu oluştururlar. Bu spektrumun bir ucunda dalga boyları en büyük, enerjileri ve frekansları ise en küçük olan radyo dalgaları bulunur. Diğer ucunda ise; dalga boyları çok küçük, fakat enerji ve frekansları büyük olan X ve γ ışınları bulunur¹⁷.

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

yayıldığı kabul edilir. Görülebilir ışık için geçerli olan bütün fizik kuralları tüm elektromanyetik ışımlar için de geçerlidir. Elektromanyetik ışımların ortak özellikleri şunlardır¹⁷ :

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

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

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

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

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

Yapay dalgalarla yapılan deneylerde elektromanyetik radyasyonların; yansıma (refleksiyon), emilim (absorbsiyon) ve maddeyi geçebilme (transmisyon) gibi özellikleri gösterilebilmektedir. Görülebilir ışığı geçiren maddeler saydam, yarı geçirgen maddeler, geçirmeyen maddeler ise opak olarak adlandırılır¹⁷.

1.4.2. Mikrodalgaların Özellikleri

Mikrodalgalar iletişim, endüstri gibi alanlarda kullanılan elektromanyetik dalgalardır. Çok geniş bir frekans spektrumuna sahip mikrodalgaların, değişik teknolojilerde kullanımını karakterize eden iki önemli fiziksel büyüklüğü vardır. Bunlar, frekans ve güç yoğunluğudur¹⁷.

1.4.3. Mikrodalga Sentez Yöntemi

1.4.3.1. Mikrodalga Sentez ve İlaç Kimyası

Organik sentezlerde amaç uygun şartlarda uygun ürünlerle reaksiyonların optimizasyonudur. Birçok reaksiyonda bir veya birden fazla uzun periyotlardaki ısıtma işlemi optimizasyonu zor ve zaman alıcı hale getirmektedir. Bu yüzden mikrodalga yardımlı ısıtma ile yapılan sentezlerin sonuçları bu yöntemin ilaç kimyası için çok değerli bir teknoloji olduğunu düşündürmektedir¹⁹. Mikrodalga ısıtma ile yapılan kimyasal sentezlerde reaksiyon süreleri günler ve saatlerden dakikalara kadar azalmıştır¹⁷. Son birkaç yıl içinde mikrodalga ısı enerjisi ile yapılan kimyasal reaksiyonlar medisinal kimyada da ilgi uyandırmaya başlamıştır. İlk olarak 20 yıl kadar önce tanımlanan bu klasik olmayan ısıtma yöntemi bugün akademik ve endüstriyel alanda sıklıkla kullanılan bir teknik haline gelmiştir²⁰.

1.4.4. Mikrodalga Yardımlı Organik Sentez'in Tarihi

- Mikrodalga enerjisi 1940'larda yiyecekleri ısıtmak için kullanılmıştır.
- 1950'de kimyasal endüstride kurutma amaçlı kullanılmıştır.
- Ancak 1980'lerin ortalarından sonra mikrodalga ile organik sentezler gerçekleştirilebilmiştir. İlk sonuçlar 1986'da Richard Gedye ve bir grup bilim adamı tarafından verilmiştir. Yapılan sentezlerin sonucunda mikrodalga enerjisi ile ısıtmada sentez için kullanılan çözücülerin çabuk ve aşırı ısınması patlamalara neden olmuştur. Bu nedenle 1990'lı yıllarda bazı bilimsel gruplar çözücüsüz reaksiyonları denemeye başlamışlardır¹⁷.

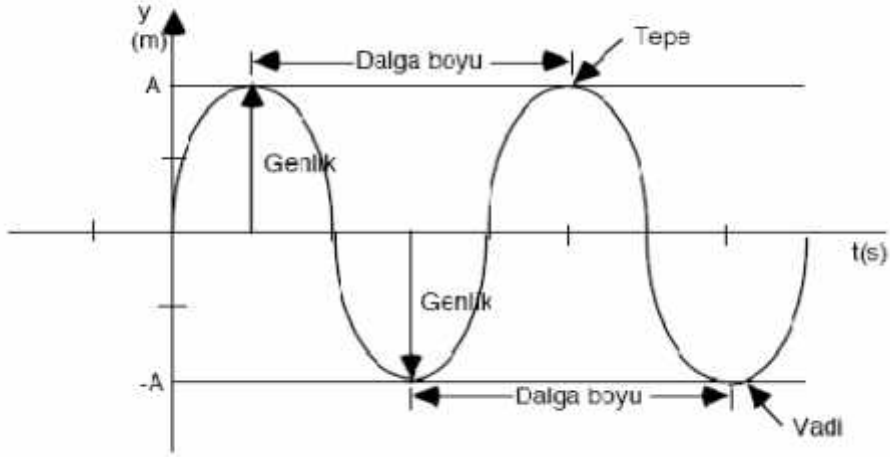
Benzamit'in hidrolizi; mikrodalga destekli organik sentezin yayınlanmış ilk örneğidir¹⁷. Buna göre, benzamit konvansiyonel yöntemle 1 saatte %90 oranında hidroliz olurken, mikrodalga yöntemi ile ısıtma ile 10 dk'da %99 oranında hidroliz olmaktadır.

1.4.5. Mikrodalga Teorisi

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

Elektromanyetik alanla madde arasındaki etkileşim, maddenin moleküller yapısına bağlıdır. Polar moleküller veya asimetric moleküler yapılar (örneğin su) mikrodalga enerjisini tutarak ısınır. Polar moleküllerin mikrodalga frekanslarında titreşime ve rotasyona zorlanmalarıyla elektromanyetik enerji ısıya dönüşmektedir. Isı gradyanı

içten dışarıya doğru olan mikrodalga ısıtma işlemlerinin, klasik ısıtma yöntemlerine göre önemli avantajları vardır¹⁹. Mikrodalgalar; ultraviyole, görünür ve infrared ışık gibi diğer elektromanyetik dalgalardan daha düşük enerjiye ve daha yüksek dalga boyuna sahiptir.



Şekil 8. Bir Dalga Modeli

Yüksek frekansa sahip bir elektromanyetik dalganın etkisi altında bulunan bir maddenin ısınabileceği uzun zamandır bilinmektedir. Bu ısınma etkisi, madde içindeki yüklü parçacıklar ile mikrodalganın elektrik saha komponentinin etkileşiminden kaynaklanır. Bu etkileşim sonucu ortaya çıkan ısınmaya 2 önemli etki sebep olur. Bunlar: Yüklü parçacıklar madde içinde serbestçe hareket edebiliyorlarsa, bu saha içinde serbestçe hareketlenmeye sebep olacak bir akım oluşturur. Eğer bu yüklü parçacıklar, mikrodalga ışına altında bulunan madde içerisinde bağlı ise, bu durumda mikrodalganın elektrik saha komponenti, bu yüklü parçacıkların hareketlenmesine neden olur. Yüklü parçacığı bir arada materyal içerisinde tutan bağ, bu hareketlenmeye zıt bir kuvvet oluşturur. Bu durum elektrik sahasının oluşturmuş olduğu kuvvetin, bağın oluşturduğu zıt kuvvetlerle dengelenmesine kadar sürer ve materyal içerisindeki dipolar

polarizasyon olarak tanımlanır. Neticede, yüklü partiküller ötelenme, dönme ve titreşim hareketleri yapmaya zorlanırlar. Yüklü partiküllerin hareketlenmesinden dolayı polar partiküllerin polarizasyon derecesi artar. Mikrodalgaların elektrik ve manyetik alanları etkisi ile birlikte oluşturulan bu çok hızlı hareketlilik (saniyede 2.4×10^9 kez) partikülün ısınmasına yol açar. Partikülü oluşturan moleküllerin bir arada bulunması bu hareketlenmeye çok çabuk cevap veremeyecektir. Bu gecikmeden dolayı hareketlenmeyi engelleyici zıt bir kuvvet oluşacak ve partikül içerisinde meydana gelen bu sürtünme sonucunda belirli bir ısı oluşacaktır. Bu olay literatürde mikrodalga dielektrik ısıtma olarak geçmektedir.

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

Mikrodalga alan içerisinde bulunan bir materyalin ne ölçüde ısınacağına materyalin dielektrik özellikleri karar verir²¹. Maddelerin dielektrik özellikleri yani elektromanyetik dalgalara karşı nasıl cevap vereceği permitivite (ϵ) ile ifade edilmektedir. Akım kesildiği zaman, elektromanyetik enerjinin etkisi ortadan kalkar. Elektromanyetik enerjinin ısıya dönüşmesi, yalnızca maddenin kapladığı hacim içinde oluşur ve civarı soğuk kalır. Başka bir deyişle, ısıya dönüşen elektrik miktarı ancak malzemeyi ısıtmak için harcanır¹⁹.

1.4.6. Mikrodalga Radyasyonun Termal Aktivasyonu

Bazı araştırmacılar, bir reaksiyonun mikrodalga dielektrik saha içinde yürütülmesiyle reaksiyonda sıcaklık etkilerinin beklenebileceğini belirtmişlerdir. Bu etkiler çok sayıda iyon varlığında oluşan süper ısınma, reaksiyon sıcaklığında çok hızlı ve ani artış, etkili karışma ve sınır etkileridir. Bütün bu etkiler hızlı ısıtma etkisi, kızgın nokta ve basınç etkisi başlıkları altında toplanabilir¹⁹.

1.4.6.1. Hızlı Isıtma Etkisi

Mikrodalga enerjisi reaktan tarafından absorblanır ve absorbe edici tarafından (örneğin çözücüler) absorblanmaz ise, reaksiyon hızı artışı gözlenebilir. Bu durum polimerlerin özelliklerinin iyileştirilmesinde birçok araştırmacı tarafından mikrodalga enerjisi kullanımına ve daha iyi verimlerle elde edilmesine sebep olmuştur¹⁹.

1.4.6.2. Kızgın Noktalar, Yüzey Etkileri

Lokal oluşan kızgın noktalar germanyum türevlerinin sentezlerinde başarı ile kullanılmıştır¹⁹.

1.4.6.3. Basınç Etkisi

Mikrodalga çalışmalarında reaksiyon ortamında genellikle yüksek sıcaklıklara ve bazen de yüksek basınçlara ulaşılır. Yüksek sıcaklıklar, gözlemlenen hız artışlarına sebep olurlar. Birçok durumda mikrodalga ısıtma esnasında görünen sıcaklık etkilerine yığın sıcaklığı düşük olduğu zaman ortaya çıkan lokal kızgın noktaların sebep olduğu düşünülmüştür. Klasik olarak ısıtılan reaksiyonlar kapaklı ve uygun tüpler içinde oluşturulduğu zaman, reaksiyon verimi mikrodalgalar ile elde edilen reaksiyon verimine yaklaşmıştır. Bu da, güvenli tüpler içerisinde oluşan basıncın artması ile ortaya çıkan

sıcaklık etkileri, mikrodalga ısıtma esnasında gözlemlenen etkilerin sebebinin izah etmektedir. Mikrodalga fırında, kapalı teflon kaplarda organik reaksiyonlar incelenmiş ve reaksiyon hız artışlarının termal yönteme göre 10-1200 kat daha fazla gerçekleştiği gözlenmiştir¹⁹.

1.4.7. Mikrodalga Radyasyonun Termal Olmayan Etkileşimi

Bu etkileşim türü spesifik olarak mikrodalgaların doğal etkileri şeklinde kabul edilen etkilerdir. Bunlar: Kızgın nokta-bölgesel ısınma etkisinden kaynaklanan reaksiyon artışı, moleküler bozulmadan dolayı reaksiyon hızında artış, moleküllerin geliştirilen taşınım özelliklerinden dolayı reaksiyon hız artışı ve diğer sebeplerden dolayı reaksiyon hız artışı olarak açıklanabilir.

1.4.8. Mikrodalga Işımadan Kaynaklanan Ürün Seçiciliği

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

1.4.9. Mikrodalga Işımaya Atfedilen Daha Üstün Mekanik Özellikler

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

Mikrodalga ve klasik şartlar altında yapılan epoksi amin sisteminin gerilim direnci ve Young modül değerleri (Elastisite modülü, malzemenin kuvvet altında elastik şekil değiştirmesinin) mukayese edilmiş ve sonuçta mikrodalga ışımaya tabii tutulan

numunenin kesin olarak daha yüksek Young modülüne ve belirgin bir şekilde daha düşük gerilim direncine sahip olduğu belirlenmiştir¹⁹.

1.4.10. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları

1.4.10.1. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları

- I. İşlem hızı klasik metotlardan daha hızlıdır.
- II. Kimyasal maddeleri direkt olarak ısıtır.
- III. Karışımlarda seçici ısıtma sağlar. Mikrodalga ekipmanları otomatik sistemlerle kolaylıkla adapte edilebilir ve güç seviyesi elektronik olarak görülebilir.
- IV. Klasik ısıtmanın aksine, sıcaklık gradyeni üreten volumetrik bir işlemdir.
- V. Kayıp faktörü, sıcaklık belirli bir kritik sıcaklığa ulaştığı zaman hızla yükselir ve bu durum mikrodalga ile ısıtılan maddenin sıcaklığında ani bir yükselme meydana getirir.
- VI. Isıtma doğrudan ve merkezdendir.
- VII. Enerji elektromanyetik dalgalarla taşındığından ortamda enerji kaybı meydana gelmez, maddede sıcaklık gradienti minimum olur.
- VIII. Enerji maddenin içine kadar nüfuz ederek endüstriyel işlemin daha aktif ve hızlı yapılmasını sağlar.
- IX. Sistemler kolaylıkla otomatize edilebilir.
- X. Optimum şartlarda klasik sistemlere nazaran enerji ve zaman tasarrufu sağlar.
- XI. Uzaktan etki yapar, enerjiyi malzemeye taşıyan doğrudan bir araç bulunmaz.
- XII. Kullanılan ortamda kirlenme olmadığından sistemin daha sağlıklı ve temiz olarak kullanılabilmesini ve sistemlerin kesikli ve sürekli olacak şekilde esnek olarak uygulanabilmesini sağlar¹⁹.

1.4.10.2. Mikrodalga Sentez Yönteminin Dezavantajları

- I. Isının ve basıncın aniden artması nedeniyle patlama tehlikesi bulunmaktadır.
- II. İnsan sağlığı açısından radyasyon sızıntısının önlenmesi gerektiğinden tamamen kapalı bir sistem olması zorunludur.
- III. Kullanılan kapların, ambalaj malzemelerinin mikrodalga ortamına uygun olması gerekmektedir.
- IV. İletken maddeler mikrodalga etkisi ile ark oluşmasına neden olmakta ürün ve ekipmana hasar verebilmektedir. Kuartz cam, porselen, plastik, mikrodalga için uygun malzemeler olarak bilinmektedir¹⁷.

1.4.11. Mikrodalga Cihazları

Evlerde kullanılan mikrodalga fırınlarda kimyasal reaksiyonlar denendiğinde şiddetli patlamalar meydana gelmiştir. Basınç kontrol edilemediğinden, sıcaklık ölçümü yapılamadığından, homojen bir iletim sağlanamadığından bu fırınların sentezler için uygun olmadığı anlaşılmıştır¹⁷.

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

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

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

Küçük ölçekli deneylerde (<3ml) zayıf performans düzeyi gözlenen genel bir sorundur. Mikrodalga güç üretildiği sırada (1000-1400 Watt) alanın güç yoğunluğu oldukça düşüktür. Bu durum küçük hacimli bireysel numunelerin ısınmasını zorlaştırır. Bu sorun özellikle araştırma ve geliştirme için büyük bir dezavantaj oluşturur. Bu nedenle küçük ölçekli sentetik organik araştırma uygulamaları için multimod aletlerin kullanımı daha popüler monomod boşlukların kullanımı ile karşılaştırıldığında daha az tercih edilir hale gelmiştir¹⁷.

Monomod aletler yüksek güç yoğunluğundan tek, oldukça homojen enerji alanı oluştururlar. Bu sistem 300 Watt ile sınırlıdır. Mikrodalga enerjisi tek bir magnetronla üretilir ve direkt olarak dikdörtgen bir dalga modeli ile örneğe yönlendirilir. Enerjinin örneğe homojen bir şekilde ulaşabilmesi için ayarlamalar yapılabilir¹⁷.

Mikrodalga cihazlarda kaviteler mevcuttur. Bu kavitelerin dizaynı 10-80 mL'lik şişeler veya 125 mL'lik yuvarlak balonlar ve kaplar için uygundur. Bu sistem ile kapalı kaplarda basınç altında veya atmosfer basıncında reaksiyonlar gerçekleştirilebilir.

Mikrodalga fırınlardaki iki magnetron değişik Watt'larda çıkış gücü üretir ve mikrodalga enerjisi homojen bir şekilde dağıtılır.

Mikrodalga fırınlarda kaviteler, güç teslimi, maksimum çıkış gücü, sıcaklık kontrolü, basınç ölçümü, soğutma sistemi, manyetik karıştırma, harici PC ve bunların programı mevcuttur. Reaksiyonlar tüp ya da balonlarda yapılabilir. Ayrıca reaksiyonları atmosfer basıncında ya da basınçlı kaplar içinde basınç altında gerçekleştirmek mümkündür. Reaksiyonlar birkaç mL'den 50-100 mL'ye kadar hacimde tasarlanabilir. Reaksiyonlarda uygun kaplar ve koşullar seçilebilir. Bir soğutma mekanizması ışınlama sonrası reaksiyon karışımının sıcaklığını oda sıcaklığına düşürür. Uygun fırınlarda uygun aksesuarlar ile çoklu reaksiyonlarda yapılabilir. Isıtmalar sırasında karıştırma işlemi de uygulanır¹⁷.

1.4.12. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri

1.4.12.1. Çözücüsüz Reaksiyonlar

Bu reaksiyonlarda reaktifler ya mikrodalga geçiren bir maddeyle (silika, alümina, kalay) sarılır ya da güçlü adsorbe edici özelliği olan inorganik bir destek kullanılır. Özellikle ilk yıllarda bu teknoloji, evde bulunan mikrodalga fırınlarla güvenli bir şekilde uygulanabileceğinden çok popüler olmuştur. Ancak ev tipi mikrodalga fırınlarda homojen ısıtma ve karıştırmanın olmayışı, reaksiyon sıcaklığının kesin olarak belirlenememesi gibi problemler ev tipi mikrodalga fırınların laboratuvarlarda ve sentez çalışmalarında kullanımını engeller¹⁷.

1.4.12.2. Faz-Transfer Katalizleri

Çözücüsüz uygulamalara ek olarak faz transfer katalizi (PTC) koşulları da mikrodalga destekli organik sentez tekniklerinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Faz transfer katalizlerinde reaktantlar iki ayrı fazda bulunur. Bunlar sıvı-sıvı veya sıvı-katı olabilir. Sıvı-sıvı PTC’de fazlar birbiri içinde çözünmediğinden, iyonik reaktifler sulu fazda çözünmüş halde bulunurken, substrattan kalanlar organik fazdadır. Öte yandan katı-sıvı PTC’de iyonik reaktifler organik ortamda süspansiyon halinde katı halde kalabilirler. Sulu veya katı fazdan organik faza anyonların transferi faz transfer katalizörleri ile kolaylaştırılır. Bunlar kuarterner amonyum tuzları veya katyon kompleks ajanlarıdır. Organik sentezlerdeki bu transferler genellikle atmosferik basınçta ve açık kaplarda gerçekleştirilir¹⁷.

1.4.12.3. Çözücülü Reaksiyonlar

1.4.12.3.1. Açık Kap-Kapalı Kap Şartları

Organik çözücüler kullanılarak yapılan mikrodalga destekli sentezler ya açık ya da kapalı kaplarda gerçekleştirilir. Eğer açık bir kapta ve atmosfer basıncında çözücüler mikrodalga ışıma ile ısıtılıyorsa, çözücülerin kaynama noktası reaksiyon sıcaklığını kısıtlar. Yüksek reaksiyon hızlarına ulaşmak için, 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 kazanmıştır¹⁷.

1.4.12.3.2. Basınçlı Reaksiyon Kapları

Her ne kadar çeşitli yayınlarda endüstriyel işlemler için heterojen gaz fazı katalitik reaksiyonlarının önemli olduğu vurgulansa da, basınçlı reaksiyon kaplarının mikrodalga destekli organik sentezlerde kullanımı yaygın değildir¹⁷.

1.4.13. Klasik Olmayan Çözücüler

Mikrodalga sentezlerde organik çözücülerin kullanımından başka su veya iyonik sıvıların kullanımı son yıllarda daha popüler hale gelmiştir¹⁷.

1.4.13.1 Çözücü Olarak Su

Organik reaksiyonları gerçekleştirmek için sulu reaksiyon ortamlarının kullanılmasına son on yılda ilgi artmıştır. Genellikle 100°C ve altında gerçekleşen reaksiyonlar için kullanılır. Mikrodalga sentezler için sıcaklığın 150-300°C olduğu subkritik alanlarda su özellikle dikkat çekmektedir. Dielektrik sabiti olan ϵ , su için 25°C'de 78 iken, 300°C'de 20'dir. İkinci sıcaklıktaki değer suyun tipik organik çözücülerden asetonun oda sıcaklığındaki özellikleri ile benzerlik gösterir. Bu yüzden yüksek sıcaklıklarda psödo organik çözücüler gibi davranan su, bazı organik substratların çözünmesine izin verir. Ayrıca çevreye de zararlı olmadığından organik çözücülere göre daha avantajlıdır. Bu nedenle subkritik alanda bir ölçüde güçlü asit ve bazların yerine organik sentezler için yararlı olabilir¹⁷.

1.4.13.2 İyonik Sıvılar

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

İyonik sıvılar mikrodalga aracılı iyonik kondüksiyon mekanizmaları ile yüksek verimli olarak etkileşirler ve önemli bir miktarda basınç birikmesi olmadan hızlı bir şekilde 10°C'i aşan miktarlarda sıcaklık artışı sağlarlar. Böylece kapalı kaplarda ısınma sonucu gerçekleşen basınç artışları nedeniyle oluşan güvenlik sorunları minimuma iner. Bu metot diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında organik atık miktarını en aza indirir ve reaksiyon süresi azalır¹⁷.

1.5. Konvansiyonel Yöntem

Geleneksel olarak organik sentezler harici bir ısı kaynağı yardımıyla (örneğin yağ banyosu) gerçekleştirilir. Bu yöntem sisteme enerji transfer etmek için nisbeten yavaş, az verimli, düşük etkili bir yöntemdir. Zira, ısının nüfus etme derecesi kullanılan çeşitli materyallerin iletkenliğine bağlıdır. Bu yolla ısıtmada reaksiyon kabının sıcaklığı, reaksiyon içeriğinden daha fazladır. Bu durum etkili iç ısıtmanın mümkün olduğu mikrodalga irradiyasyonu metodundan farklıdır. Mikrodalga irradiyasyon metodunda mikrodalga enerjisi reaksiyon ortamındaki moleküllerle (solvent, kimyasal reaktifler ve

katalizör) direkt etkileşir. Mikrodalga yönteminde kullanılan reaksiyon kapları (borosilikat cam, kuvarz, teflon) mikrodalga enerjisini geçirir ve bu durum inverted sıcaklık gradyanını etkiler²².

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

Tip II diyabette antihiperlisemik 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'ta 10 dk'da %90 verimle, çözücüsüz ortamda 140°C'ta 20 dk'da %92 verim elde edilirken, klasik yöntemle aynı çözücü ve sıcaklıklarda sırasıyla 12 ve 15 dk'da %82 ve %85 verimle sentezlenmiştir²¹.

Bir çalışmada²³, hidroksilamin ve çözücü olarak toluen kullanılarak 4-alkoksi-1,1,1-trikloro-3-alken-2-on'un mikrodalga yöntemi ile siklokondensasyonu gerçekleşmiş %76-96 verimle 5-hidroksi-5-triklorometil-4,5-dihidroizoksazol bileşiğinin bir serisi sentezlenmiştir. Mikrodalga yönteminde 6 dk'da %78-95 verimle elde edilen bileşiklerin aynısı klasik yöntemle 16 saat (sa)'te %78-86 verimle elde edilmiştir²³.

Yine, 10-benzil-2,3-dihidroimidazol[1,2-b]izokinolin-5(1H)-on ve 5-oksoimidazol[1,2-b]izokinolin-10-il)-N-fenilasetamid türevlerinin alkilleyici ajanlar ve imidazoizokinolinon ile ve dimetilaminopiridin varlığında mikrodalga ışıma ve yağ banyosunda ısıtılarak gerçekleştirilmiştir. Klasik yöntemle 24-72 sa'de %2-3 verimle elde edilen bileşiklerin aynıları mikrodalga yöntemiyle 1-6 dk'da %79-88 verimle sentezlenmiştir²⁴.

Kaliks[4]rezorsinaren'in mikrodalga sentezi çeşitli aldehitler ve rezorsinol ile kondensasyonu derişik HCl ile katalize edilerek gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar mikrodalga yöntemi ile yüksek verimle (%90'nın üstünde), kısa sürede (3-5 dk.) gerçekleştirilmiştir²⁵.

Bir başka çalışmada 2-Aril-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-b]indoller, 5-arildihidro-3-(2H)-tiyofenon ve arilhidrazin hidroklorür reaksiyonu ile yüksek verimle sentezlenmiştir. Bir örnek olarak aril kısmının fenil olduğu bileşik ele alınacak olursa amaçlanan bileşik 80°C'da 50 dk'da %95 verimle elde edilirken, aynı bileşik mikrodalga yöntemi ile 90°C'da 3 dk'da %97 verimle sentezlenmiştir²⁶.

1.7. Mikrodalga Yöntemiyle Sentezlenen Mannich Bazları

i) 3'-(Aril/Heteroaril)-1-morfolinometil/piperidinometilspiro[3H-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion'ların çözücüsüz ortamda mikrodalga yöntemi kullanarak İzatin'den (1) başlayarak önce Schiff bazlarını daha sonra spiro bileşliğini ve daha sonra da formaldehit, morfolin ve/veya piperidin kullanılarak Mannich bazları mikrodalga yöntemiyle 640-650 Watt'ta 2-3 dk içerisinde (4,5) sentezlenmiştir²⁷.

ii) 1-Arilmetil-2-naftoller'in sentezi mikrodalga yöntemiyle iki aşamada gerçekleştirilmiştir. β -Naftol'den yola çıkarak Mannich bazlarının sentezi mikrodalga yöntemiyle 1 dk içinde %62-86 verimle gerçekleştirilmiştir²⁸.

iii) Rasemik tetrametoksirezorsin[4]arenler'in klasik yöntemle Mannich bazları konusu bileşiklerin pKa'ları sebebiyle iyi bir verimle elde edilememiştir. Bu başarısızlığın nedeni tetrametoksirezorsin[4]arenler'in ilişkili oktahidroksirezorsin[4]arenler'e kıyasla azalmış asiditelerinden dolayı yeterli iminyum iyonu konsantrasyonu oluşturamamalarındandır. Bununla birlikte rasemik

tetraalkoksirezorsin[4]arenler'in Mannich bazları aprotik reaksiyon koşullarında önceden oluşturulmuş iminyum ara iyonunu mikrodalga yöntemi kullanılarak oluşturulmasıyla başarılmıştır²⁹.

iv) Pirazinamit, formaldehit ve çeşitli süstitüe piperazinler kullanılarak pirazinamit'in 13 farklı Mannich bazı mikrodalga yöntemiyle 2 dk'da %44-85 verimle sentezlenmiştir¹⁶.

v) Terminal alkinler, sekonder aminler ve formaldehit reaksiyon ortamında hiçbir organik çözücü olmadan Al_2O_3 içindeki CuCl varlığında oda sıcaklığında Mannich reaksiyonu vermiştir. Reaksiyon, mikrodalga ışıması yardımıyla 1 dk'da %80'in üzerinde verimle gerçekleştirilmiştir²⁸.

vi) Fenol ve indollerin çözücüsüz ortamda asidik aluminyum üzerinde mikrodalga yöntemi ile Mannich bazlarının sentezi 4-5 dk içerisinde %50-91 verimle gerçekleştirilmiştir³⁰.

2. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ

2.1. Çalışmanın Amacı

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

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Kimyasallar ve Yöntemler

3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Bileşiklerin sentezinde asetofenon, (Merck, Hohenbrunn, Germany), 4-metilasetofenon, 4-kloroasetofenon, 4-hidroksiasetofenon, 2-asetiltiyofen, 2-asetil furan (Fluka, Steinheim, Switzerland), 4-metoksiasetofenon, 4-floroasetofenon, 4-bromoasetofenon (Acros, Geel, Belgium), morfolin (Fluka, Steinheim, Switzerland), paraformaldehit (Merck, Darmstadt, Deutschland), metanol, asetik asit (Riedel-deHaën, Seelze, Germany) kullanılmıştır. Morfolin hidroklorür, morfolinden hareketle HCl (%37) ile muamele edilerek hazırlanmıştır.

3.1.2. Yöntemler

3.1.2.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanıldı. İTK için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF₂₅₄ (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromatografi işlemi oda sıcaklığında yapıldı. Sürükleme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (Mineralight Lamp UVGL-58) faydalanıldı. İTK’da kullanılan hareketli faz kloroform: metanol (8:2, 9:1)’dür.

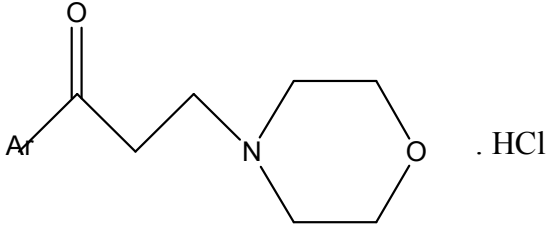
3.1.2.2. Spektral Analizler

Bileşiklerin ¹H NMR spektrumu 400 (100) MHz Varian spectrometer (Danbury, USA) ile bileşik **1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9** (CDCl₃, Sigma-Aldrich, ST Louis, USA) ve bileşik **5** (DMSO-d₆, Sigma-Aldrich, ST Louis, USA) uygun çözücüde çözülerek alındı.

3.1.2.3. Erime Noktası Tayinleri

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

3.2. 1-Aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorürlerin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi



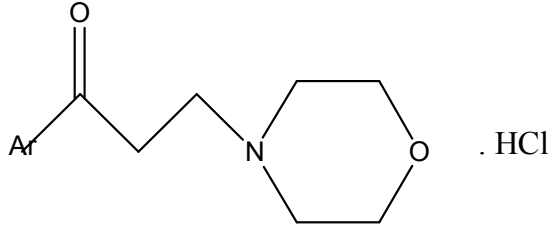
Ar: C₆H₅ (1), 4-CH₃C₆H₄ (2), 4-CH₃OC₆H₄ (3), 4-ClC₆H₄ (4), 4-HOC₆H₄ (5), 4-BrC₆H₄ (6), 4-F C₆H₄ (7), C₄H₃S (2-il) (8), C₄H₃O (2-il) (9)

Şekil 9. 1-Aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorürler (1-9)

Uygun bir keton, paraformaldehit ve morfolin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 mL) içerisinde 70 Watt'ta, 120 °C de mikrodalga fırında (CEM. 3100. Smith Farm Rd. Matthews, N.C.28105 USA) geri çeviren soğutucu altında 5-240 dk ısıtıldı. Reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile CHCl₃:MeOH (8:2 veya 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınçta uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek, yani ham ürün uygun çözücüden (MeOH, CHCl₃/MeOH veya MeOH/Et₂O) kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Bileşiklerin sentezinde kullanılan keton bileşikleri: Asetofenon (1), 4-metilasetofenon (2), 4-metoksiasetofenon (3), 4-kloroasetofenon (4), 4-hidroksiasetofenon (5), 4-bromoasetofenon (6), 4-floroasetofenon (7), 2-asetiltiyofen (8), 2-asetilfuran (9)'dır. Mikrodalga sentez yöntemiyle sentezlenen bileşiklere ait deneysel veriler Bulgular Bölümü'nde Tablo 1'de sunulmuştur. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR

spektrumları ile doğrulanmış ve bileşiklere ait ^1H NMR spektrumları (Spektrum No 1-9) Bulgular Bölümü'nde sunulmuştur. ^1H NMR spektrumlarının dökümü Tablo 3'te özetlenmiştir.

3.3. 1-Aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorürlerin Konvansiyonel Yöntem ile Sentezi



Ar: C_6H_5 (1), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (2), 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (3), 4- ClC_6H_4 (4), 4- OHC_6H_4 (5), 4- BrC_6H_4 (6), 4- $\text{F C}_6\text{H}_4$ (7), $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (2-il) (8), $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ (2-il) (9)

Şekil 9. 1-Aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorürler (1-9)

Uygun bir keton, paraformaldehit ve morfolin hidroklorür 1:1.2:1 oranında alınarak asetik asit (10 mL) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 65-175 dk ısıtıldı. Reaksiyonlar İTK ile $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (8:2 veya 9:1) çözücü sistemi kullanılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınçta uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek, yani ham ürün, uygun çözücüden (MeOH veya $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) kristallendirilmiştir. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Konvansiyonel yöntem ile sentezlenen bileşiklere ait deneysel veriler Bulgular Bölümü'nde Tablo 2'de sunulmuştur. Bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H -NMR spektrumları ile doğrulanmıştır.

4.BULGULAR

Bileşiklerin mikrodalga yöntemi (Tablo 1) ve konvansiyonel yöntem (Tablo 2) ile sentezine ilişkin deneysel veriler Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklere ait spektral veriler (Spektrum No 1-9) ve bunların yorumu (Tablo 3) da bu bölümde sunulmuştur.

Tablo 1. Bileşik 1-9'un (Şekil 9) Mikrodalga Yöntemiyle Elde Edilen Deneysel Verileri (120°C, 70 Watt, 10 mL Asetik Asit)

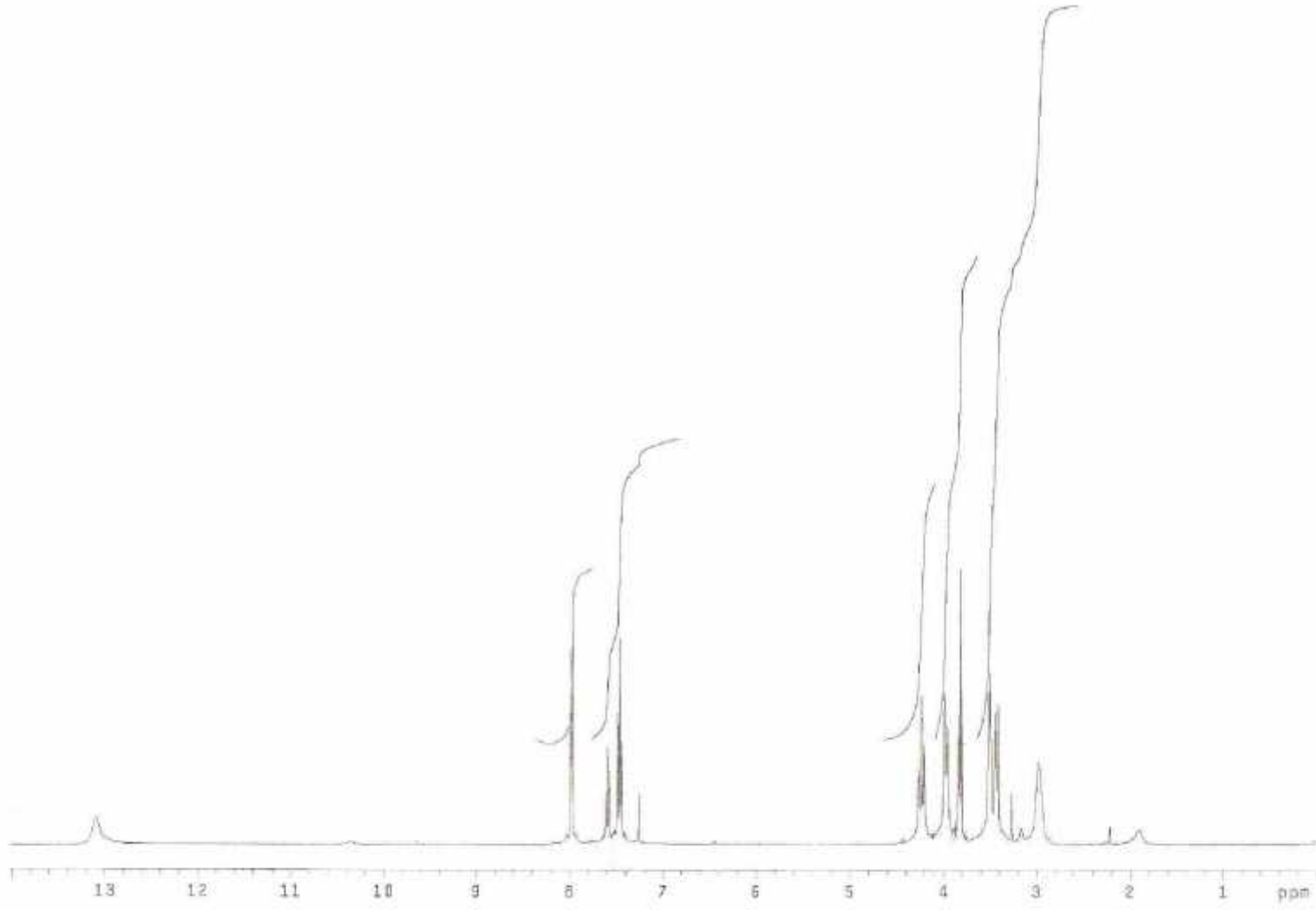
Bileşik No	Ar	Keton (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin tuzu (mmol)	Reaksiyon Süresi (dk)	Verim (%)	Kristallendirme Çözücüsü	Erime Derecesi (°C)	Literatür Erime Derecesi (°C)
1	C ₆ H ₅	12.5	15	12.5	10	22	MeOH	177-178	177-180 ³¹
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	11.2	13.4	11.2	5	45	MeOH	206-208	205-207 ³¹ , 202-204 ³²
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	10	12	10	10	53	MeOH/CHCl ₃	211-213	208-210 ³¹ , 207-210 ³²
4	4-ClC ₆ H ₄	9.7	11.6	9.7	55	40	MeOH/CHCl ₃	211-214	
5	4-HOC ₆ H ₄	11	13.2	11	240	24	MeOH	217-219	215-217 ³³
6	4-BrC ₆ H ₄	7.5	9.0	7.5	60	33	MeOH	215-218	208-209 ³¹ , 209-212 ³²
7	4-FC ₆ H ₄	10.9	13.1	10.9	120	46	MeOH	204-207	202 ³²
8	C ₄ H ₃ S(2-il)	11.9	14.3	11.9	80	36	MeOH	220-224	
9	C ₄ H ₃ O(2-il)	13.6	16.3	13.6	80	26	MeOH/Et ₂ O	207-208	

Tablo 2. Bileşik 1-9'un (Şekil 9) Konvansiyonel Yöntemle Elde Edilen Deneysel Verileri (10 ml asetik asit)

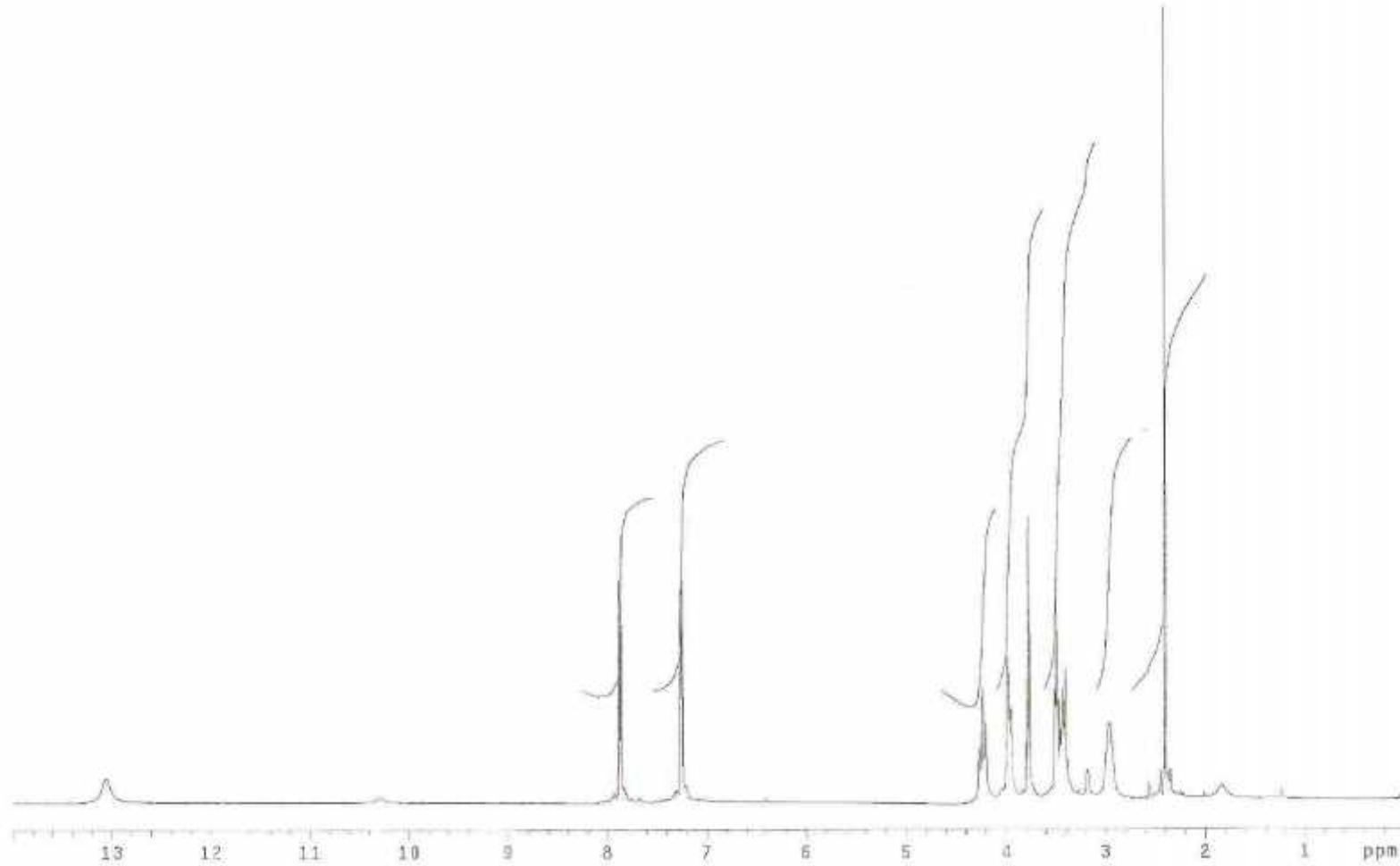
Bileşik No	Ar	Keton (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin tuzu (mmol)	Reaksiyon Süresi (dk)	Verim (%)	Kristallendirme Çözücüsü
1	C ₆ H ₅	12.5	15	12.5	125	39	MeOH
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	11.2	13.4	11.2	125	53	CHCl ₃
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	10	12	10	75	41	MeOH/CHCl ₃
4	4-ClC ₆ H ₄	9.7	11.6	9.7	125	21	MeOH/CHCl ₃
5	4-HOC ₆ H ₄	11	13.2	11	65	30	MeOH/CHCl ₃
6	4-BrC ₆ H ₄	7.5	9.0	7.5	95	55	MeOH/CHCl ₃
7	4-FC ₆ H ₄	10.9	13.1	10.9	175	67	MeOH/CHCl ₃
8	C ₄ H ₃ S(2-il)	11.9	14.3	11.9	145	38	MeOH/CHCl ₃
9	C ₄ H ₃ O (2-il)	13.6	16.3	13.6	175	23	MeOH/CHCl ₃

Tablo 3. Sentezlenen Bileşiklerin(1-9) ¹H NMR Spektrumlarının Yorumu

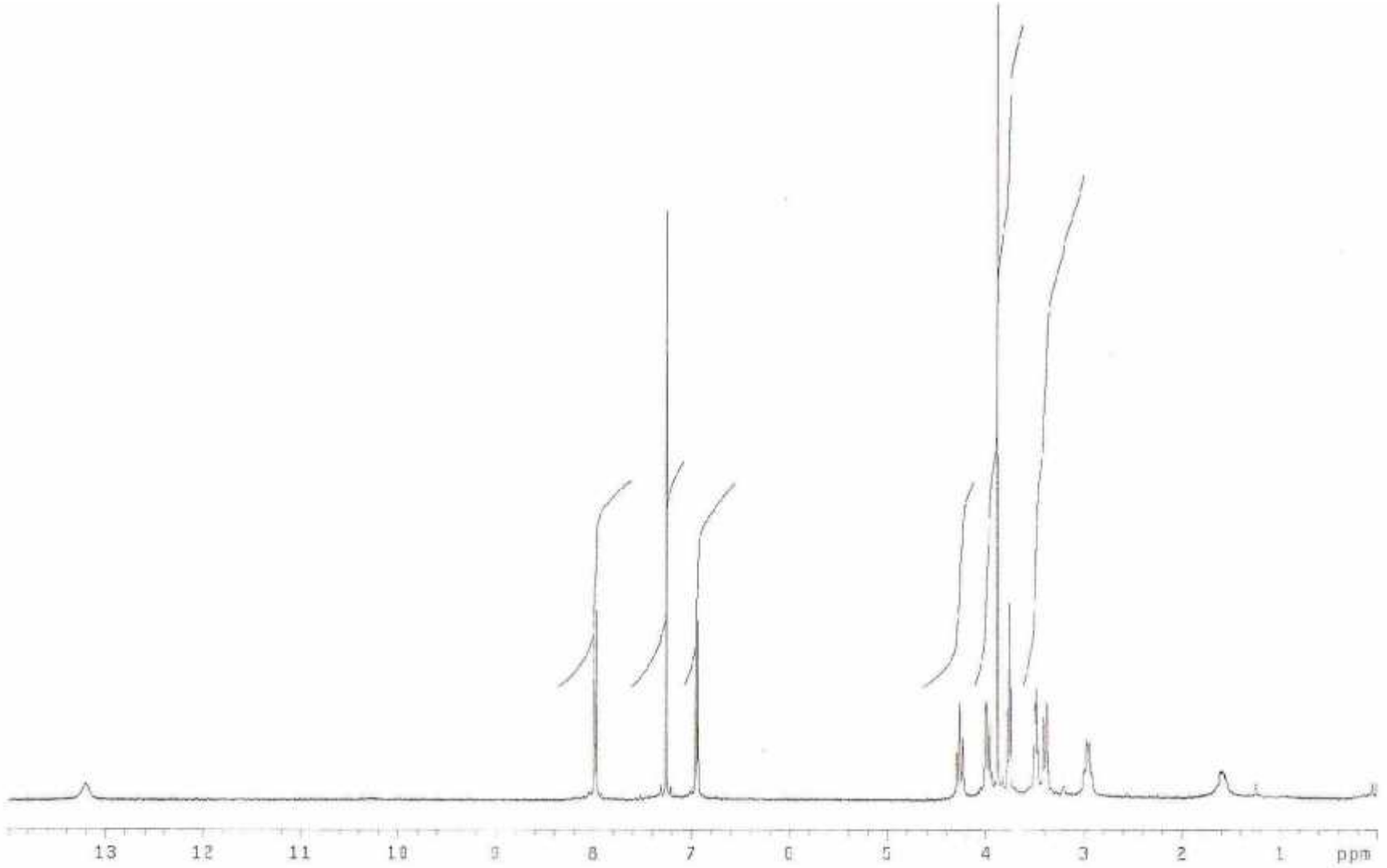
Bileşik No	Ar	NMR Çözücüsü	δ (ppm)
1	C ₆ H ₅	(CDCl ₃)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.50-2.98 (6H, m), 3.82 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.26-3.87 (4H, m), 7.49-7.45 (2H, m), 7.62-7.57 (1H, m),7.99-7.97 (2H, m), 13.1 (1H, br s).
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	(CDCl ₃)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.40 (3H, s), 3.51-2.96 (6H, m), 3.78 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.27-3.95 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.1 (1H, br s,).
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	(CDCl ₃)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.52-2.94 (6H, m), 3.76 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.88 (3H, s), 4.30-3.91 (4H, m), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.2 (1H, br s).
4	4-ClC ₆ H ₄	(CDCl ₃)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.50-2.97 (6H, m), 3.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.28-3.98 (4H, m), 7.46 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.94 (2H, d, J = 7.5 Hz), 13.2 (1H, brs).
5	4-HOC ₆ H ₄	(DMSO-d ₆)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.47-3.10 (6H, m), 3.54 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.96-3.66 (4H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.6 (1H, s), 11.1 (1H, br s).
6	4-BrC ₆ H ₄	(CDCl ₃)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.50-2.95 (6H, m), 3.82 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.30-3.98 (4H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.3 (1H, br s).
7	4-FC ₆ H ₄	(CDCl ₃)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.49-2.96 (6H, m), 3.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.30-3.98 (4H, m), 7.18-7.14 (2H, m), 8.06-8.02 (2H, m).
8	C ₄ H ₃ S(2-il)	(CDCl ₃)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.49-2.94 (6H, m), 3.78 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.28-3.96 (4H, m), 7.17 (1H, dd, J = 4.8, 3.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 4.8, 1.1 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 3.7, 1.1 Hz), 13.3 (1H, br s).
9	C ₄ H ₃ O(2-il)	(CDCl ₃)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.94-3.47 (6H, m), 3.68 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.96-4.27 (4H, m), 6.57-6.59 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 13.2 (1H, br s).



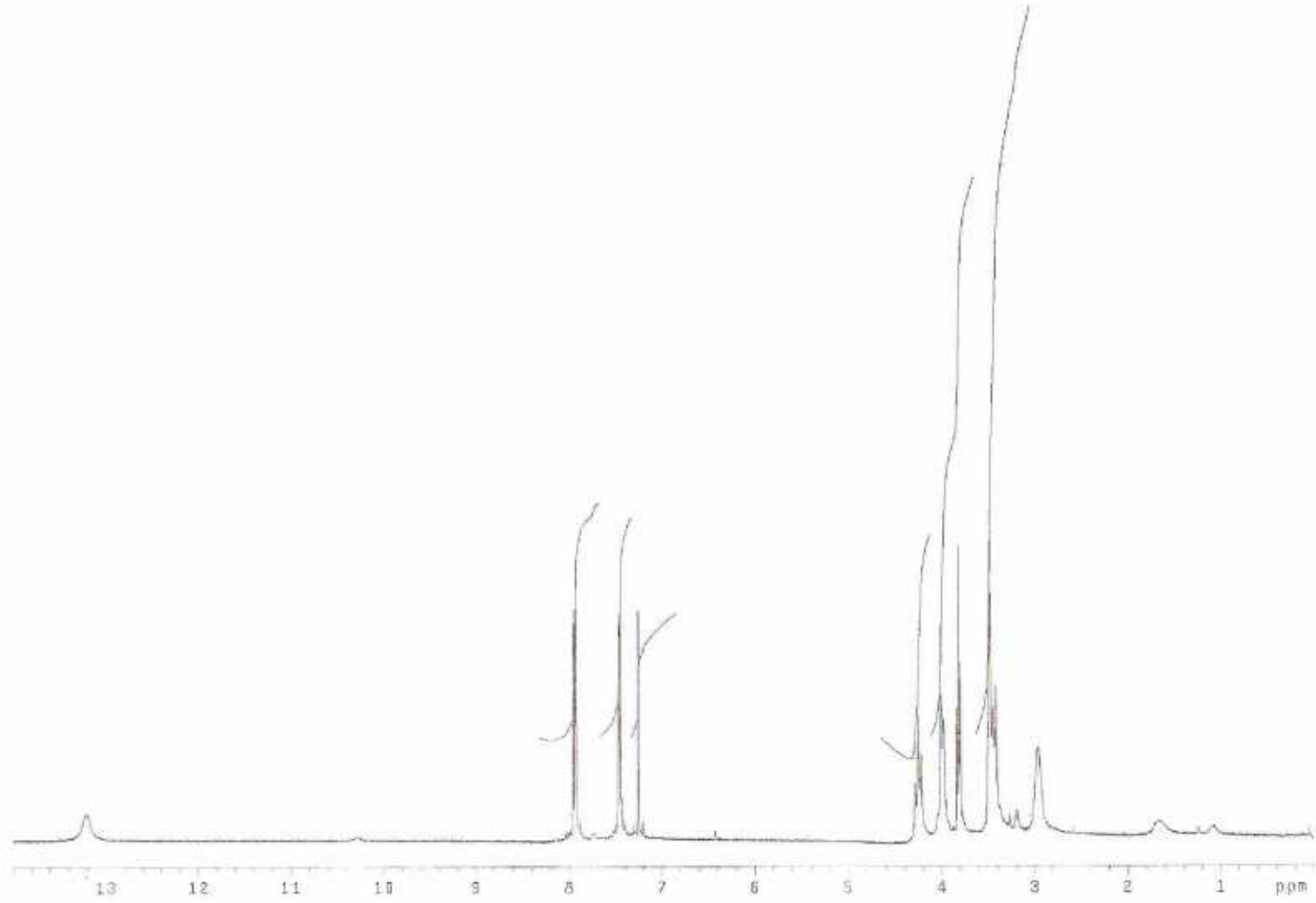
Spektrum No 1. 1-Fenil-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu



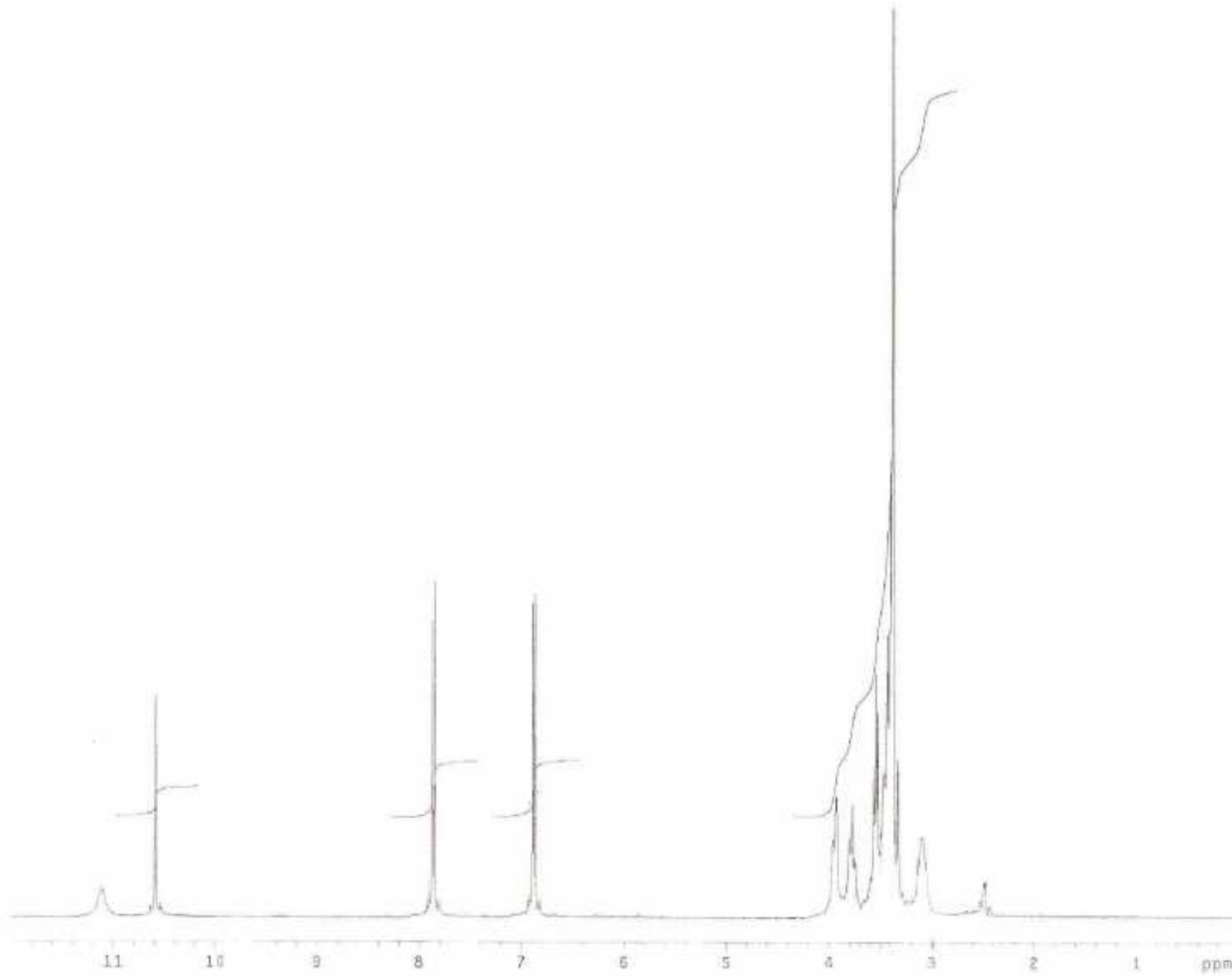
Spektrum No 2.1-(4-Metilfenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu



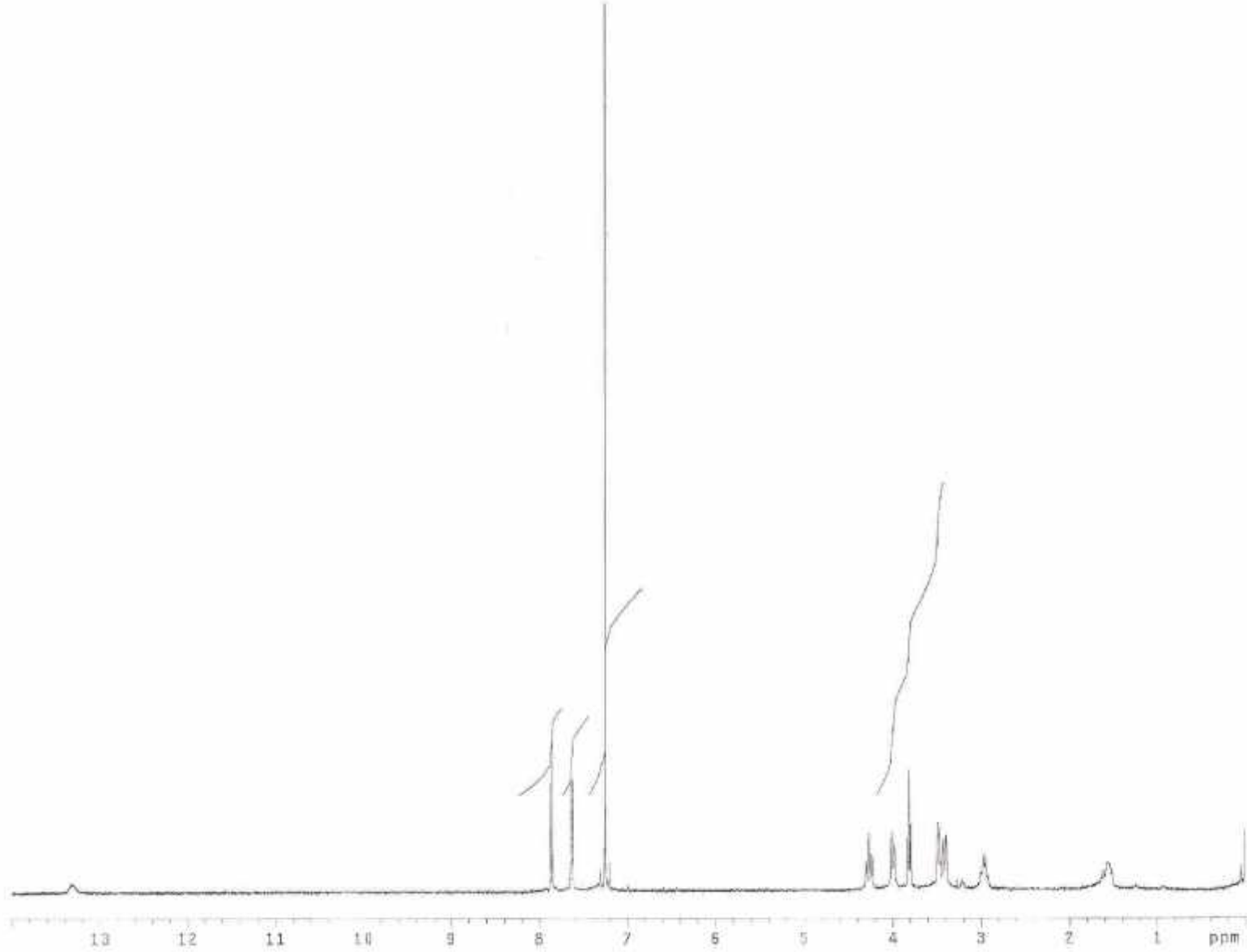
Spektrum No 3. 1-(4-Metoksifenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu



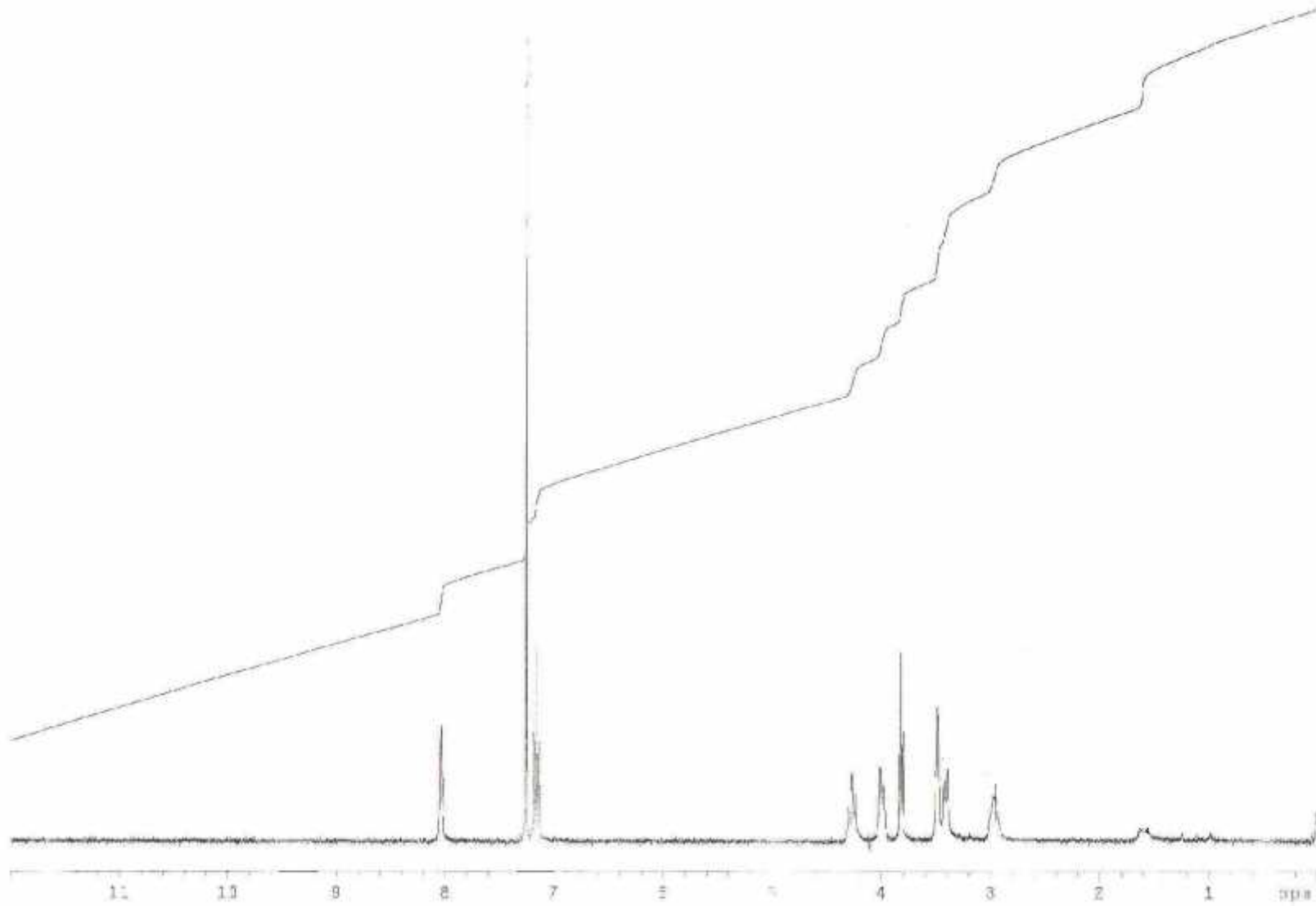
Spektrum No 4.1-(4-Klorofenil)-3- morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu



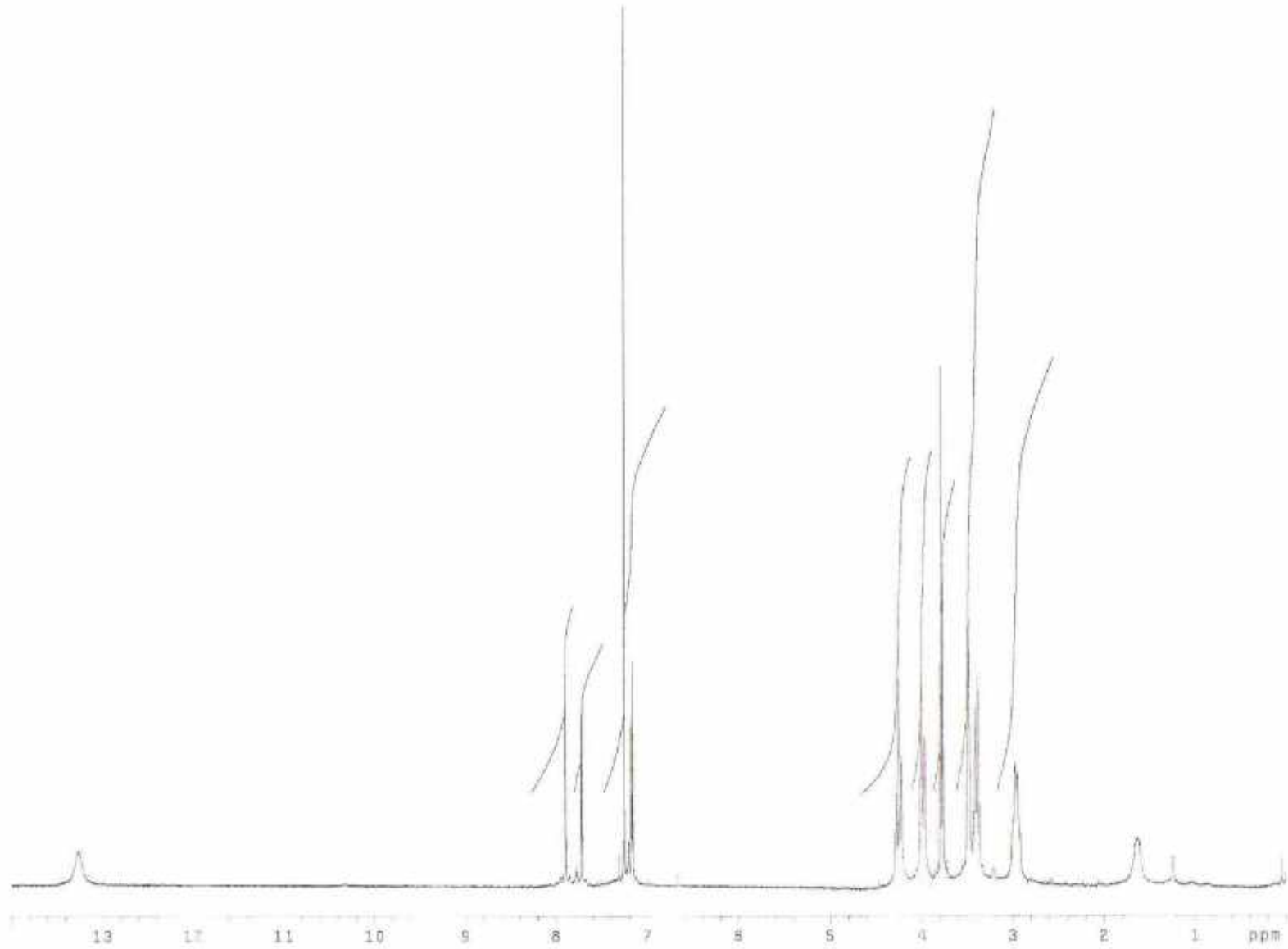
Spektrum No 5. 1-(4-Hidroksifenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu



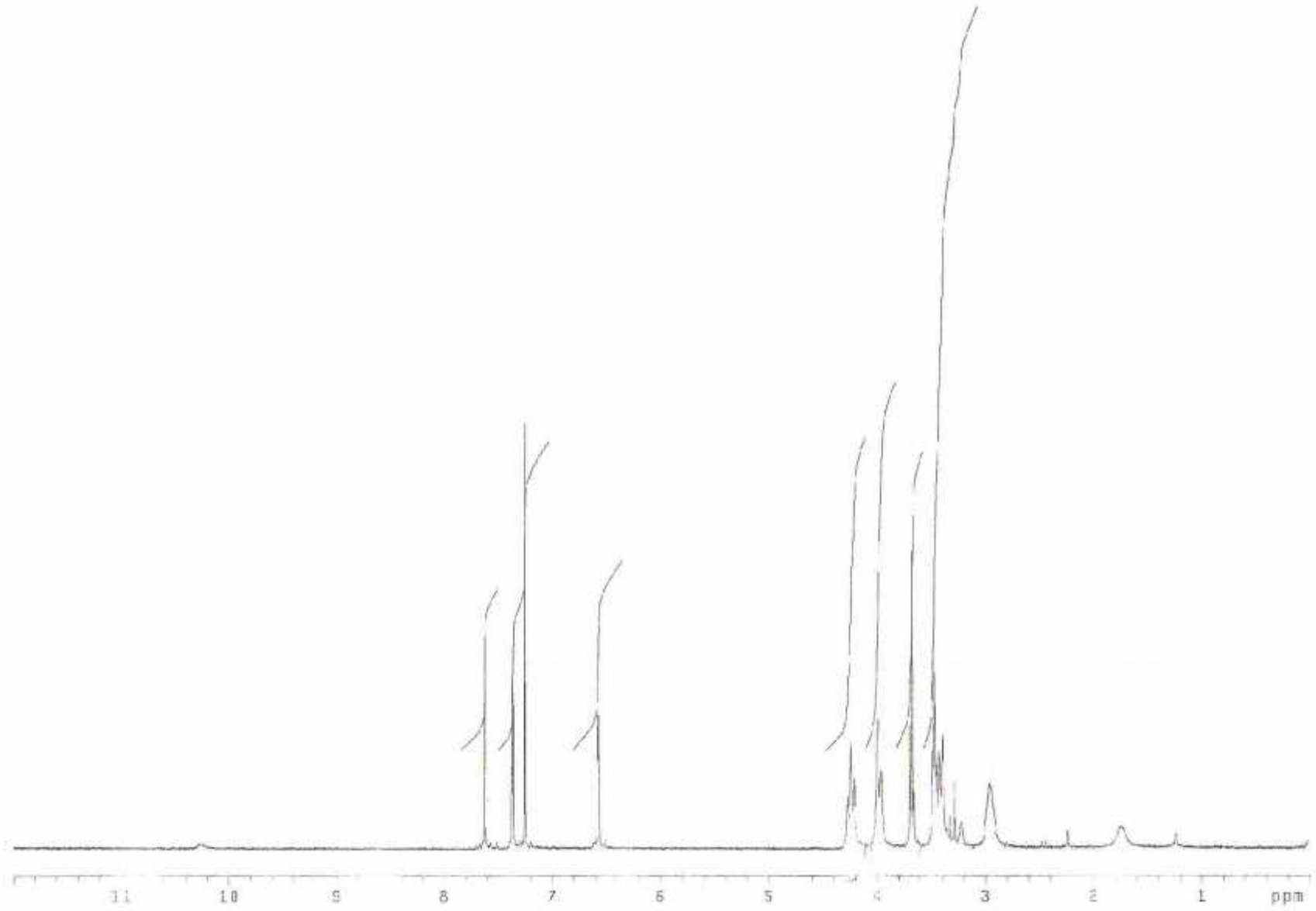
Spektrum No 6. 1-(4-Bromofenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu



Spektrum No 7. 1-(4-Florofenil)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu



Spektrum No 8. 1-(Tiyofen-2-il)-3-morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ^1H -NMR spektrumu



Spektrum No 9. 1-(Furan-2-il)-3- morfolino-1-propanon hidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu

5. TARTIŞMA

1-Aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorür genel kimyasal yapısına sahip 9 adet bileşiğin sentezi; keton, paraformaldehit ve morfolin hidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak asetik asitte, 70 Watt'ta 120°C'de değişik sürelerde ısıtılarak mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, söz konusu bileşikler, keton, paraformaldehit ve morfolin hidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak asetik asitte 120°C'de değişik sürelerde ısıtılarak konvansiyonel yöntem ile de sentezlenmiştir. Reaksiyonlar İTK ile izlenmiş, reaksiyon ortamında amin bileşiği kalmayınca reaksiyonlara son verilmiştir. Kromatografi plakları UV lamba altında ve iyot buharları ile doyurulmuş tankta izlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR spektrumları ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR spektrumları ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde mikrodalga yöntemi ile sentezlendiği rapor edilen Mannich bazları şunlardır: 3'-(Aril/Heteroaril)-1-morfolinometil/piperidino metilspiro [3H-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion'lar³⁴, β-naftol'den yola çıkarak sentezlenen bazı Mannich bazları²⁸, rasemik tetraalkoksirezorsin[4]arenler'in Mannich bazları²⁹, pirazinamit kullanılarak 13 farklı Mannich bazının sentezi³⁴ fenol ve indollerin çözücüsüz ortamda asidik alüminyum üzerinde Mannich bazlarının sentezi³⁵, siklik 1,3-dikarboniller, aril alkil ketonlar, heteroaril alkil ketonlar ve asiklik benzil ketonların Mannich bazları³⁶. Çalışmamız ile sınırlı sayıdaki bu örneklere katkı sağlanmıştır.

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

azalırken (**1** (12.5 kez), **2** (25 kez), **3** (7.5 kez), **4** (2.3 kez), **6** (1.6 kez), **7** (1.5 kez), **8** (1.8 kez), **9** (2.2 (kez))); reaksiyon verimleri bileşik **3** (1.3 kez), **4** (1.9 kez), ve **9** (1.1 kez) için artmıştır. Bazı bileşikler için reaksiyon verimleri konvansiyonel yöntemde mikrodalga yöntemine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu bileşikler **1** (1.8 kez), **2** (1.2 kez), **5** (1.3 kez), **6** (1.7 kez), **7** (1.5 kez) ve **8** (1.04 kez)'dir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler ışığında ileriki çalışmalar için, Mannich bazlarının sentezinde mikrodalga yöntemi göz önünde bulundurulabilir bir metod olarak görünmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Blicke F. Mannich reaction. In: R. Adams, ed. Organic reactions. New York: John Wiley and Sons, 1942: 303.
2. Kandepu N. Mannich bases of chalcones and cyclohexanones as candidate cytotoxic agents. University of Saskatchewan Library Pharmacy, Doctor of Philosophy Ottawa, 1999
3. Mannich C, Krosche W. Ueber ein kondensations produkt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin. Arch Pharm (Weinheim) 1912; 250: 647-667
4. Davioud-Charvet E, McLeish MJ, Veine DM, Giegel D, Arscott D, Andricopulo AD. Mechanism-based inactivation of thioredoxin reductase from plasmodium falciparum by mannich bases. Biochemistry 2003; 42: 13319–13330
5. Arend M, Westermann B, Risch N. Modern variants of the mannich reaction. Angew Chem 1998; 37: 1045-1070
6. Gul HI, Yerdelen KO, Das U, Gul M, Pandit B, Li PK, *et al.* Synthesis and cytotoxicity of novel 3-aryl-1-(3'-dibenzylaminomethyl-4'-hydroxyphenyl)-propenones and related compounds. Chem Pharm Bull 2008; 56: 1675-1681
7. Siatra-Papastaikoudi T, Tsotinis A, Chinou I, Roussakis C. Synthesis and anticancer activity of new phenyl-ring substituted 4-morpholino-1-phenylthio-2-butanones [Mannich bases]. Pharmaco 1994; 49: 221-223
8. Pilli G, Erdogan H, Safak C, Calis U, Sunal R. Some N-mannich bases of 2-benzoxazolinones and their analgesic activities. Arch Pharm (Weinheim) 1992; 325: 537-540
9. Suleyman H, Gul HI, Asoglu M. Antiinflammatory activity of 3-benzoyl-1-methyl-4-phenyl-4-piperidinol hydrochloride. Pharmacol Res 2003; 47: 471-475

10. Lee CM PJ, Ours CW, Horrom BW, Smital JR, Pernet AG, Bunnell PR, *et al.* [(Aminomethyl)aryloxy]acetic acid esters. A new class of high-ceiling diuretics. 1. effect of nitrogen and aromatic nuclear substitution. *J Med Chem* 1984; 27: 1579-1587
11. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some styryl ketone derivatives and related thiol adducts. *J Pharm Sci* 1984; 83: 545-548
12. Dimmock JR, Jonnalagadda SS, Phillips OA, Erciyas E, Shyam K, Semple HA. Anticonvulsant properties of some mannich bases of conjugated arylidene ketones. *J Pharm Sci* 1992; 81: 439-440
13. Dimmock JR, Kumar P. Anticancer and cytotoxic properties of Mannich bases. *Curr Med Chem* 1997; 4: 1-22
14. Mutus B, Wagner JD, Talpas CJ, Dimmock JR, Phillips OA, Reid RS. 1-p-chlorophenyl-4,4-dimethyl-5-ethylamino-1-penten-3-one hydrobromide, a sulfhydryl-specific compound which reacts irreversibly with protein thiols but reversibly with small molecular weight thiols. *Anal Biochem* 1989; 177: 237-243
15. Hamon NW, Bassendowski DL, Wright DE, Dimmock JR, Noble LM. Effect of antineoplastic and cytotoxic mannich bases derived from conjugated styryl ketones on mitochondrial respiration in rat liver cells. *J Pharm Sci* 1978; 57: 1539-1542
16. Yerdelen KO. (3-aril-1(4-hidroksifenil)-2propen-1on ve 1,5-diaril-penta-1,4-dien-3-on türevi bileşiklerin ve onların aminometil türevlerinin sentezi ve sitotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesi. Ataturk Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi Erzurum, 2009

17. Hansch C, Fujita T. p-Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. J Am Chem Soc 1964; 86: 1616-1626
18. Hansch C, Maloney P. P, Fujita T, Muir R. M. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients. Nature 1962; 194: 178-180
19. Daşar TU. Mikrodalga sentez yönteminin avantaj ve dezavantajları ve bu yöntemle yapılmış sentez örnekleri. Atatürk Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Araştırma Projesi Tezi Erzurum, 2010
20. Erkaleli HI. Antineoplastik Bileşikler olarak Tasarlanan Stiril Keton ve Amino Türevleri Üzerinde Araştırmalar Ege Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi İzmir, 1991
21. Kuslu S, Bayramoğlu M. Mikrodalgalar ile materyaller arasındaki termal olan ve olmayan etkileşimlerin incelenmesi ve mikrodalga kimyası. Mühendislik Bilimleri Dergisi 2002; 8: 395-405
22. Kappe CO, Dolinger D. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. Angew Chem Int Ed Engl 2004; 43: 6250-6284
23. Uslu MK, Certel M. Dielektrik ısıtma ve gıda işlemede kullanımı. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi 2006; 3: 61-69
24. Ulcay Y, Akyol M, Gemci R. Polimer esaslı lif takviyeli kompozit malzemelerin arabirim mukavemeti üzerine farklı kür metotlarının etkisinin incelenmesi. Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi 2002; 7: 93-116
25. Atalay E. Mikrodalga ve klasik ısıtma yöntemleri ile yapılmış sentez reaksiyon örnekleri Atatürk Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Araştırma Projesi Tezi Erzurum, 2010

26. Martins MAP, Beck P, Cunico W, Pereira CMP, Sinhorin AP, Blanco RF, *et al.* Microwave assisted synthesis of 5-Hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydroisoxazoles. *Tetrahedron* 2002; 43: 7005-7008
27. Bollini M, Gonzalez M, Bruno AM. Microwave-assisted rapid and efficient synthesis of C-alkyl imidazoisoquinolinone derivatives. *Tetrahedron* 2009; 50: 1507-1509
28. Paul NK, Dietrich L, Jha A. Convenient synthesis of 1-arylmethyl-2-naphthols. *Synth Commun* 2007; 37: 877-888
29. 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. *Bioorg Med Chem* 2009; 19: 3006-3009
30. Sharifi A, Mirzaei M, Nairni-Jamal MR. Solvent-free aminoalkylation of phenols and indoles assisted by microwave irradiation. *Monatshefte Fur Chemie* 2001; 132: 875-880
31. Angeloni AS, Angiolini L, De Maria P, Fini A. Reactivity of mannich bases. Part XI. Mechanism of the Reaction of Thiophenols with Nuclear-substituted-Beta-Morpholinopropiophenones and with some Related Quaternary Iodides. *J Chem Soc (C)* 1968; 2295-2297
32. DeBernardis JF, Kerkman DJ. Methods for treating or preventing alzheimer's disease using substituted 1-aryl-3-morpholinopropanones. US Patent 1999; Patent No: 5, 938, 936

33. Alberti CG, Vercellone A, Di Marco A, Ghione M. Ortho-Hydroxy-N-Beta-Morpholino-Propiophenone Fungicides. US Patent 1960; Patent No: 2, 945,1034
34. Pandey M, Raghuvanshi DS, Singh KN. Microwave-assisted, solvent-free synthesis of 3'-(Aryl/Heteroaryl)-1-morpholinomethyl/piperidinomethylspiro [3H-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1H)-diones via 3-Isatinimines. J Heterocycl Chem 2009; 46: 49-53
35. Buckley BR, Boxhall JY, Page PCB, Chan YH, Elsegood MRJ, Heaney H, *et al.* Mannich and O-alkylation reactions of tetraalkoxyresorcin[4]arenes - The use of some products in ligand-assisted reactions. Eur J Org Chem 2006; 5117-5134
36. Sriram D, Yogeewari P, Reddy SP. Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. Bioorg Med Chem Lett 2006; 16: 2113-2116