

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

Ecz. Emre TUTAR

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. H. İnci Gül

Yüksek Lisans Tezi-2011

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Programı

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

Ecz. Emre TUTAR

Tez Savunma Tarihi : 21/11/2011
Tez Danışmanı : Prof. Dr. H. İnci GÜL
Jüri Üyesi : Prof. Dr. H. İnci GÜL
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ebru METE
Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. K. Özden YERDELEN

Prof. Dr. İsmail CEYLAN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

| | |
|------------------------------------------------------------|----------|
| İÇİNDEKİLER | I |
| TEŞEKKÜR | V |
| ÖZET | VI |
| SUMMARY | VIII |
| KISALTMALAR ve SİMGELER | X |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | XII |
| TABLolar DİZİNİ | XV |
| SPEKTRUMLAR DİZİNİ | XVI |
| 1. GENEL BİLGİLER | 1 |
| 1.1. Kanser | 1 |
| 1.1.1. Kanserin Tarihçesi | 4 |
| 1.1.2. Antikanser İlaçların Sınıflandırılması | 5 |
| 1.2. Mannich Reaksiyonu | 9 |
| 1.3. α , β -Doymamış Ketonlar | 15 |
| 1.4. Mikrodalga Yöntemi | 16 |
| 1.4.1. Elektromanyetik Işın veya Elektromanyetik Radyasyon | 16 |
| 1.4.2. Mikrodalgaların Özellikleri | 17 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.4.3. Mikrodalga Sentez Yöntemi | 18 |
| 1.4.4. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları | 23 |
| 1.4.5. Mikrodalga Cihazları | 25 |
| 1.4.6. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri | 27 |
| 1.4.6.1. Çözücüsüz Reaksiyonlar | 27 |
| 1.4.6.2. Faz-Transfer Katalizleri | 27 |
| 1.4.6.3. Çözücülü Reaksiyonlar | 28 |
| 1.5. Konvansiyonel Yöntem | 30 |
| 1.6. Hem Mikrodalga Hem de Klasik Isıtma Yöntemleri ile Yapılmış Sentez Reaksiyon Örnekleri | 31 |
| 1.7. Mikrodalga Yöntemiyle Sentezlenen Mannich Bazları | 32 |
| 2. PLANLANAN ÇALIŞMA, ÖNEMİ ve PLANLANAN YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER | 34 |
| 2.1. Planlanan Çalışma, Önemi ve Planlanan Yapısal Değişiklikler | 34 |
| 2.2. Sentezlenen Mannich Bazlarının (T_1 - T_7) ve Stabilitate Deneyi Sonucu Oluşan (T_8) Bileşiğin Kimyasal Yapıları | 36 |
| 3. DENEYSEL BÖLÜM | 39 |
| 3.1. Kimyasallar ve Yöntemler | 39 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2. 1-Fenil-3-amino-1-propanon hidroklorür Kimyasal Yapısına Sahip Mannich Bazlarının Mikrodalga İrridasyonu ve Konvansiyonel Yöntem ile Sentezleri | 41 |
| 3.2.1. 1-Fenil-3-metilamino-1-propanon hidroklorür (T _{1MW}) | 41 |
| 3.2.2. 1-Fenil-3-metilamino-1-propanon hidroklorür (T _{1K}) | 42 |
| 3.2.3. 3-Etilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T _{2MW}) | 43 |
| 3.2.4. 3-Etilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T _{2K}) | 44 |
| 3.2.5. 3-Benzilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T _{3MW}) | 45 |
| 3.2.6. 3-Benzilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T _{3K}) | 46 |
| 3.2.7. 1-Fenil-3-propilamino-1-propanon hidroklorür (T _{4MW}) | 47 |
| 3.2.8. 1-Fenil-3-propilamino-1-propanon hidroklorür (T _{4K}) | 48 |
| 3.2.9. 3-Bütilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T _{5MW}) | 49 |
| 3.2.10. 3-Bütilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T _{5K}) | 50 |
| 3.2.11. 3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T _{6MW}) | 51 |
| 3.2.12. 3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T _{6K}) | 52 |
| 3.2.13. 1-Fenil-3-sikloheksilamino-1-propanon hidroklorür (T _{7MW}) | 53 |
| 3.2.14. 1-Fenil-3-sikloheksilamino-1-propanon hidroklorür (T _{7K}) | 54 |
| 3.3. Stabilite Çalışmaları | 55 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.1. 1-Fenil-3-metilamino-1-propanon hidroklorür (T ₁) bileşığının 2-merkaptolanol ile reaksiyonu | 55 |
| 3.3.2. 3-Etilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T ₂) bileşığının 2-merkaptolanol ile reaksiyonu | 56 |
| 3.3.3. 3-Benzilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T ₃) bileşığının 2-merkaptolanol ile reaksiyonu | 57 |
| 3.3.4. 1-Fenil-3-propilamino-1-propanon hidroklorür (T ₄) bileşığının 2-merkaptolanol ile reaksiyonu | 58 |
| 3.3.5. 3-Bütilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T ₅) bileşığının 2-merkaptolanol ile reaksiyonu | 59 |
| 3.3.6. 3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T ₆) bileşığının 2-merkaptolanol ile reaksiyonu | 60 |
| 3.3.7. 1-Fenil-3-sikloheksilamino-1-propanon hidroklorür (T ₇) bileşığının 2-merkaptolanol ile reaksiyonu | 61 |
| 4. BULGULAR | 62 |
| 5. TARTIŞMA | 76 |
| 6. KAYNAKLAR | 81 |
| 7. ÖZGEÇMİŞ | 90 |

TEŞEKKÜR

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

Bu çalışmanın gerçekleşmesine maddi destek sağlayan Atatürk Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığına, ayrıca tezimin laboratuvar çalışmaları sırasında desteklerini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Kadir Özden YERDELEN ve Yrd. Doç. Dr. Kaan KÜÇÜKOĞLU'na, çalışma arkadaşlarım Elif ÜNLÜER ve Mehtap TUĞRAK'a, destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme ve sevgili eşim Duygu S. PEHLİVAN TUTAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

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

Bu tez kapsamında sitotoksik/antikanser etkileri bilinen 1-aril-3-amino-1-propanon hidroklorür kimyasal yapısına sahip mono Mannich bazları konvansiyonel yöntem ve mikrodalga irradyasyonu yöntemleri ile sentezlenmiştir. Söz konusu iki yöntem bileşiklerin oluşumunda reaksiyon süresi ve reaksiyon verimi açısından kıyaslanmıştır. Amaç elde edilen bilgiler ışığında ileride Mannich bazlarının sentezinde uygulanabilecek elverişli yöntemi belirlemektir. Ayrıca, bu çalışma ile sınırlı sayıdaki Mannich bazlarının mikrodalga yöntemiyle sentezi literatür kütüphanesine katkı sağlanacaktır. Bileşiklerin sentezinde amin kısmı; metilamin (T₁), etilamin (T₂), benzilamin (T₃), propilamin (T₄), bütilamin (T₅), fenetilamin (T₆) ve sikloheksilamin (T₇) olarak değiştirilmiştir.

Bu çalışmada ayrıca, sentezlenen Mannich bazlarının 2-merkaptolanol ile fosfat tamponu içerisinde pH 7.4'de, 37 °C'de, biyolojik ortam taklit edilerek stabilite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı bu bileşiklerin sitotoksik etki mekanizmasının tiyol alkilasyonu olup olmadığının araştırılmasıdır.

Sonuç olarak, bileşikler her iki yöntemle başarı ile sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR ile doğrulanmıştır. Mikrodalga yöntemi sentezlenen tüm bileşiklerde hem reaksiyon süresini kısaltmış (57.6-288 kat) hem de reaksiyon verimini (1.43-2.18 kat) artırmıştır. Stabilite çalışması sonucunda sentezlenen ve test edilen tüm bileşikler (T₁-T₇), 1-fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-fenil-1-propanon (T₈)'u % 41.5-86

oranlarında oluřturmuřtur. Bu da bileřiklerin sitotoksik/antikanser etki mekanizmasında tiyol alkilasyonunun rol oynayabileceđini dūřündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mannich Bazları, Mikrodalga Yöntemi, Konvansiyonel Yöntem, Metilamin, Etilamin, Benzilamin, Propilamin, Bütilamin, Fenetilamin, Siklohekzilamin, 2-Merkaptoetanol, Fosfat Tamponu, Tiyol Alkilasyonu, Sitotoksik, Antikanser.

ABSTRACT**Synthesis of the Mannich Bases, Which Have Chemical Structure of 1-Aryl-3-amino-1-propanon hydrochloride, by Conventional Method and Microwave Method and The Stability Studies of These Synthesized Compounds**

In this study, mono Mannich bases known with their cytotoxic/anticancer effects which have chemical structure of 1-aryl-3-amino-1-propanon hydrochloride were synthesized with conventional and microwave irradiation methods. These two methods were compared in terms of reaction time and reaction efficiency in formation of compounds. The purpose is to determine the most convenient method in the synthesis of Mannich bases for further studies according to obtained information. In addition, this study will contribute to the literature library that has a limited number of microwave synthesis of Mannich bases. In the synthesis of compounds amine part was changed as methylamine (T₁), ethylamine (T₂), benzylamine (T₃), propylamine (T₄), buthylamine (T₅), phenethylamine (T₆), and cyclohexylamine (T₇).

In this study, also the stability studies of Mannich bases synthesized with 2-mercaptoethanol in phosphate buffer (pH 7.4) at 37 ° C were performed by imitating biological environment. The purpose of this study is to investigate the cytotoxic action mechanism of these compounds is whether thiol alkylation or not.

As a result of this study, compounds were synthesized by both methods successfully. Chemical structure of the synthesized compounds have been confirmed by ¹H NMR. Microwave method has shortened the duration of the reaction (57.6-288 times) and also increased the yield of the reaction (1.43-2.18 times) in all compounds. All the compounds

synthesized and tested formed the 3-(2-hydroxyethylthio)-1-phenylpropan-1-one (T₈) in the rates of % 41.5-86 as a result of stability studies. This suggests that thiol alkylation may play a role in mechanism of cytotoxic/anticancer effect of these compounds.

Key Words: Mannich Bases, Microwave Irridation Method, Conventional Method, Methylamine, Ethylamine, Benzylamine, Propylamine, Butylamine, Phenethylamine, Cyclohexylamine, Mercaptoethanol, Phosphate Buffer, Thiol Alkylation, Cytotoxic, Anticancer.

KISALTMALAR ve SİMGELER

bs : Broad singlet (geniş singlet)

d : Dublet

j : Jiromanyetik sabiti

m : Multiplet

s : Singlet

Sp. : Spektrum

t : Triplet

CHCl₃ : Kloroform

d. : Derişik

EtOH : Etanol

HCl : Hidroklorik Asit

MeOH : Metanol

dk : Dakika

sa : Saat

mg : Miligram

g : Gram

ml : Mililitre

mmol : Milimol

İ. T. K. : İnce Tabaka Kromatografisi

K : Konvansiyonel

MW : Mikrodalga Yöntemi

SN₂ : Nükleofilik Substitüsyon

WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1 Alkilleyici Bileşikler | 6 |
| Şekil 2 Antimetabolit Bileşikler | 7 |
| Şekil 3 Monoaminometilasyon Sonucu Oluşan Mono-Mannich Bazı | 9 |
| Şekil 4 Diaminometilasyon Sonucu Oluşan Bis-Mannich Bazı | 9 |
| Şekil 5 Sikloheksanonun Asit Katalizli Aminometilleme Tepki Mekanizması | 10 |
| Şekil 6 Sikloheksanonun Baz Katalizli Aminometilleme Tepki Mekanizması | 11 |
| Şekil 7 Doymamış Mannich Bazının Tiyollerle Reaksiyonu | 13 |
| Şekil 8 α , β -Doymamış Ketonlar | 15 |
| Şekil 9 Dalga Modeli | 19 |
| Şekil 10 T ₁ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı | 36 |
| Şekil 11 T ₂ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı | 36 |
| Şekil 12 T ₃ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı | 36 |
| Şekil 13 T ₄ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı | 37 |
| Şekil 14 T ₅ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı | 37 |
| Şekil 15 T ₆ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı | 37 |
| Şekil 16 T ₇ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı | 38 |
| Şekil 17 Stabilite Çalışmaları Sonucu Oluşan (T ₈) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı | 38 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 18 T ₁ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi | 41 |
| Şekil 19 T ₁ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi | 42 |
| Şekil 20 T ₂ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi | 43 |
| Şekil 21 T ₂ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi | 44 |
| Şekil 22 T ₃ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi | 45 |
| Şekil 23 T ₃ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi | 46 |
| Şekil 24 T ₄ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi | 47 |
| Şekil 25 T ₄ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi | 48 |
| Şekil 26 T ₅ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi | 49 |
| Şekil 27 T ₅ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi | 50 |
| Şekil 28 T ₆ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi | 51 |
| Şekil 29 T ₆ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi | 52 |
| Şekil 30 T ₇ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi | 53 |
| Şekil 31 T ₇ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi | 54 |
| Şekil 32 T ₁ Bileşiğinin Stabilite Çalışması ve T ₈ Oluşumu | 55 |
| Şekil 33 T ₂ Bileşiğinin Stabilite Çalışması ve T ₈ Oluşumu | 56 |
| Şekil 34 T ₃ Bileşiğinin Stabilite Çalışması ve T ₈ Oluşumu | 57 |
| Şekil 35 T ₄ Bileşiğinin Stabilite Çalışması ve T ₈ Oluşumu | 58 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 36 T ₅ Bileşiminin Stabilite Çalışması ve T ₈ Oluşumu | 59 |
| Şekil 37 T ₆ Bileşiminin Stabilite Çalışması ve T ₈ Oluşumu | 60 |
| Şekil 38 T ₇ Bileşiminin Stabilite Çalışması ve T ₈ Oluşumu | 61 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1 Benign ve malign hücreler arasındaki farklar. | 4 |
| Tablo 2 Sentezlenen bileşiklere ait konvansiyonel yöntemle elde edilen fiziksel datalar [20 ml Etanol, 12 damla HCl (%37)] | 63 |
| Tablo 3 Sentezlenen bileşiklere ait mikrodalga yöntemi ile elde edilen fiziksel datalar (Çözücüsüz ortam) | 64 |
| Tablo 4 Konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemiyle sentezlenen bileşiklerin reaksiyonlarının reaksiyon verimi ve süresi açısından karşılaştırılması | 65 |
| Tablo 5 Konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemiyle sentezlenen bileşiklerin reaksiyonlarının reaksiyon süre ve verimlerinin oran olarak karşılaştırılması | 65 |
| Tablo 6 T ₁ -T ₇ bileşiklerinden stabilite çalışması sonucu 1-fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (T ₈) bileşiğinin oluşum yüzdeleri | 65 |
| Tablo 7 T ₁ -T ₈ bileşiklerinin ¹ H-NMR spektrum yorumları ve T ₈ bileşiğinin ¹³ C-NMR yorumu | 66 |

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Spektrum No 1 T ₁ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu | 67 |
| Spektrum No 2 T ₂ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu | 68 |
| Spektrum No 3 T ₃ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu | 69 |
| Spektrum No 4 T ₄ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu | 70 |
| Spektrum No 5 T ₅ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu | 71 |
| Spektrum No 6 T ₆ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu | 72 |
| Spektrum No 7 T ₇ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu | 73 |
| Spektrum No 8 T ₈ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu | 74 |
| Spektrum No 9 T ₈ Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu | 75 |

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Kanser

Dokular ve organlar, kollagen gibi hücreler arası salgılanan maddeler ile bir arada tutulan hücre topluluklarından oluşurlar. Hücrelerin sayısındaki ve boyutlarındaki artma veya her ikisi birden doku ve organ büyümesinde etkilidir. Bir yetişkin, döllenen tek bir hücreden 10^{15} hücreye kadar büyür. Yeni doğandan yetişkin bir insana kadar hücre boyutu 3-4 kat artsa da, insanda gelişmede en önemli etken hücre sayısındaki artıştır ¹. İnsanlar olgunluğa ulaştıktan sonra hücre sayısı temelde sabit kalır. Ancak bu hücre bölünmesinin sonlandığını değil, üretilen hücre sayısı ile ölen hücre sayılarının birbirine eşit olduğunu gösterir. Bu eşitliğin bozulması normal ve anormal büyümenin fark edilmesi için esastır ¹.

Kanser, hücre çoğalması ve farklılaşmasını düzenleyen kontrol mekanizmalarındaki sapma ile karakterize edilen bir hastalıktır ². Kansersiz dokularda hücrelerin kontrolsüz ve denetimsiz bir şekilde çoğalması söz konusudur. Fakat kolon kanseri ve bazı kronik lösemi türleri yavaş büyürler ³. Normal hücreler ve kansersiz hücreler arasındaki bazı sitolojik ve biyokimyasal farklılıklar ilaç tasarlanması açısından önem arz etmektedir. İlaç moleküllerinin selektif etki göstermelerini sağlamak amacıyla bu farklılıklardan yararlanılmaktadır. Selektivite, bir ilacın hücreler arasında diğer hücre gruplarına etki etmeksizin belirli türdeki hücreleri etkileyebilmesidir ⁴. Antineoplastik ilaç geliştirmede sağlıklı hücreleri etkilemeksizin kansersiz hücreleri kodlayan DNA'nın selektif olarak etkilenmesi amaçlanır. Bu amaç doğrultusunda selektif toksisiteyi geliştirmek için sağlıklı hücreler ve kansersiz hücreleri arasındaki biyokimyasal farklılıklar önem teşkil etmektedir. Bazı farklılıklar şu şekilde özetlenebilir:

Kanser hücreleri normal hücelere oranla daha asidik olup, tümörlü dokularda ortalama pH değeri 6.5 olarak kabul edilmektedir. İlaç geliştirmede bu özellikten faydalanılarak asidik ortamda sitotoksik bileşiklere dönüşebilen prodruglar (ön ilaç) hazırlanılabilir. Bu prodruglar normal hücelere etki etmeksizin kanserli hücelerde biyoaktif metabolitlerine dönüşmek suretiyle sitotoksik etki gösterirler.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2007 yılında 7.9 milyon kişinin kanserden öldüğü tahmin edilmekte ve bu oranın tüm ölümlerin % 13'üne denk geldiği kaydedilmektedir. Yine WHO verilerine göre 2030 yılına kadar bu oranın artacağı ve dünya çapında yaklaşık 12 milyon kişinin kanserden ölebileceği tahmin edilmektedir⁵.

Görölme sıklığı ırk, cins, genetik yapı ve çevresel karsinojenlere maruz kalma gibi etkenlere bağılıdır. Birçok kanser türünün ortaya çıkışında çevresel faktörlerin etkisi oldukça büyüktür. Ancak genetik faktörlerin de kanser oluşumunda etkili olduğu ve bu genetik faktörlerin temelinde de çevresel karsinojenlerin bulunduğu ileri sürülmektedir⁶. Potansiyel karsinojenlerin identifikasyonu ames testinin yaygın bir şekilde kullanıma başlamasıyla basitleştirilmiştir. Kanserın esas nedeni hücre bölünmesi esnasında DNA replikasyonunun hatalı olması sonucu hücrenin farklılaşmasıdır. DNA replikasyon anomalisine sebep olduğu sanılan birçok faktör mevcuttur ve bunlara predispozan (hazırlayıcı) faktörler denir. Hücre bölünmesi, doku tamiri ve yenilenmesi amacıyla yapılır. Doku tamiri ve yenilenmesini hızlandıran tüm etmenler aslında bir kanser hazırlayıcısı olabilir.

X-ışınları, gama ışınları, radyoaktif maddelerden yayılan partikül radyasyonları ve ultraviyole ışınları gibi iyonize edici radyasyonlar kansere zemin hazırlamaktadır. Bu

radasyonların etkisi altında doku hücrelerinde oluşan iyonlar yüksek derecede reaktif olduklarından DNA zincirlerini kopararak mutasyona sebep olmaktadır.

Bazı kimyasal maddelerin mutasyon potansiyeli yüksektir. Mutasyona neden olan kimyasal maddelere kanserojenler denir. Anilin boya türevleri, sigara dumanındaki çok sayıdaki kimyasal, metilmetakrilat, asbest, silika tozları, kömür ve alçı tozu bunlara örnektir. Günümüzde toplumda en büyük sayıda kansere neden olan kanserojenler sigara dumanında bulunmaktadır. Fiziksel olarak tahriş edici maddeler de kansere neden olmaktadır. Dokuda oluşan harabiyet hızlı bir mitoz faaliyetiyle tahrip olan hücrelerin yerine yeni hücreler oluşturur. Mitoz ne kadar fazla ve hızlı olursa mutasyon riski o kadar artar. Bu tür fiziksel etmenler arasında dudak ısırma, saçla oynama, ben (nevus) koparma, yara kabuklarıyla oynama, bazı tahriş edici gıdaların aşırı ve sık tüketimi sayılabilir.

Birçok ailede kansere yakalanmaya karşı güçlü bir kalıtsal eğilim vardır. Bu olay belki de birçok kanser tipinde kanserin oluşmasından önce birden fazla mutasyona ihtiyaç olduğu gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Kansere özellikle yatkınlığı olan bu ailelerin kalıtsal genomlarında bir veya daha fazla mutasyona uğramış gen bulunmaktadır. Bu yüzden böyle şahıslarda kanser büyümeye başlamadan önce çok daha az sayıda ilave mutasyon olması, kanseri başlatmak için yeterlidir. Kanser oluşumunda viral faktörlerin de etkisinin olduğu unutulmamalıdır.

Kadınlarda en çok meme, rahim ve kalın bağırsak kanseri; erkeklerde ise en çok akciğer, prostat, mide ve kalın bağırsak kanserleri görülmektedir. Tüm kanserlerin % 16'sı, tüm kanser ölümlerinin % 28'i (erkeklerde % 35, kadınlarda % 19) akciğer kanseri nedeniyledir. Akciğer kanseri büyük ölçüde sigara kullanımı ile ilişkilidir ⁷.

Neoplazmın benign ve malign olmak üzere iki davranış biçimi vardır (**Tablo 1**).

Tablo 1 Benign ve malign hücreler arasındaki farklar

| Benign | Malign |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| Genellikle enkapsüllü | Enkapsülsüz |
| Genellikle noninvaziv | İnvaziv |
| Yüksek derecede farklılaşma | Zayıf farklılaşma |
| Ender mitoz | Yaygın mayoz |
| Anaplazi çok az ya da görülmez | Farklı oranlarda anaplazi görülür |
| Metastazik değildir | Metastaziktir |

1.1.1. Kanserin Tarihçesi

Kanserin en eski tanımı Mısır papirüslerinde yazılmıştır ve milattan önce 3000–1500 yılları arasındadır. İlk yazılan bilgiler meme kanseri üzerinedir. 2400 yıl önce ki Peru İnkalarından bir mummyada malign melonamaya rastlanmıştır. Yine kalıntılarda en sık rastlanan tümör osteosarkomdur. Çünkü diğer dokular çürüse de kemik dokular günümüze kadar korunabilmektedir. Hipokrat ilk olarak iyi huylu ve kötü huylu tanımlamalarını yapmış ve yazılarında yengeç kıskacı ya da Yunanca yengeç anlamına gelen karkinos adını vermiştir. Bu kelime İngilizceye çevrilirken de cancer veya carsinoma olarak geçmiş ve günümüzdeki terminolojiyi oluşturmuştur.

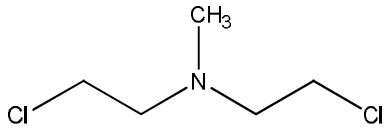
1.1.2. Antikanser İlaçların Sınıflandırılması

Kemoterapi, kanserin üç ana tedavi yönteminden biridir. Diğer iki yöntem ise cerrahi girişim ve ışın-tedavisi yöntemleridir. Doğal veya sentetik kimyasal maddeler, biyolojik ajanlar ve hormonlarla yapılan tedavilerin tümü kemoterapinin kapsamı içindedir. Antikanser ilaçlar, hücre siklusunda etki ettikleri fazlara göre (hücre siklusuna spesifik olanlar ve olmayanlar) sınıflandırılabilceği gibi kimyasal yapılarına ve genel etki mekanizmalarına göre de şu şekilde sınıflandırılırlar ^{8,9}.

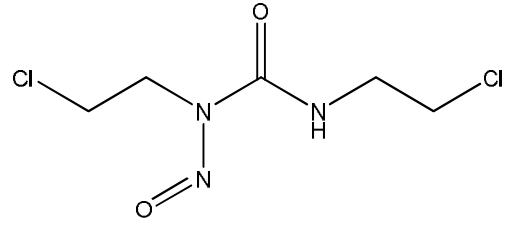
Alkilleyici Bileşikler

Alkilleyici bileşikler (**Şekil 1**), malignant neoplazma tedavisinde klinik yararı ilk kez saptanan ve bugün de en yaygın kullanılan ilaç grubudur ¹⁰. Faza özgü olmayan sitotoksik maddeler olmalarına karşın, hücre siklusunun geç G1 ve S fazlarına en duyarlı olup G2 fazında blokaj yaparlar ². Bu bileşikler şu şekilde sınıflandırılabilir:

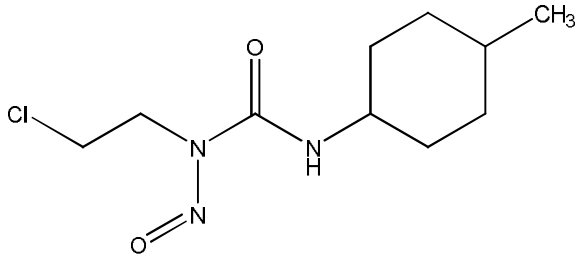
- a) Azotlu hardallar : Mekloretamin, melfalan, klorambusil, siklofosfamid
- b) Etileniminler : Trietilenmelamin (TEM), Trietilentiyofosforamid (tiyo-TEPA), heksametilenmelamin (HMM)
- c) Nitrozoüreler : Karmustin (BCNU), kloretilsikloheksilnitrozüre (CCNU), semustin (metil-CCNU).
- d) Sülfonik asit esterleri : Busulfan



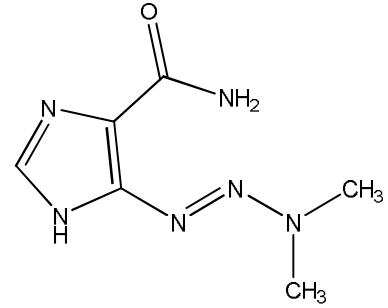
Mekloreタミン



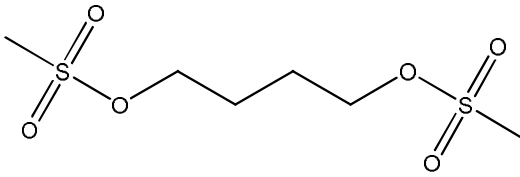
Karmustin



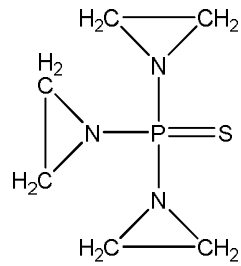
Semustin



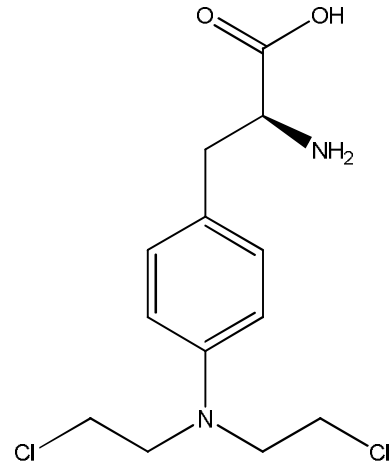
Dekarbazin



Busulfan



Trietilen tiyofosforamit

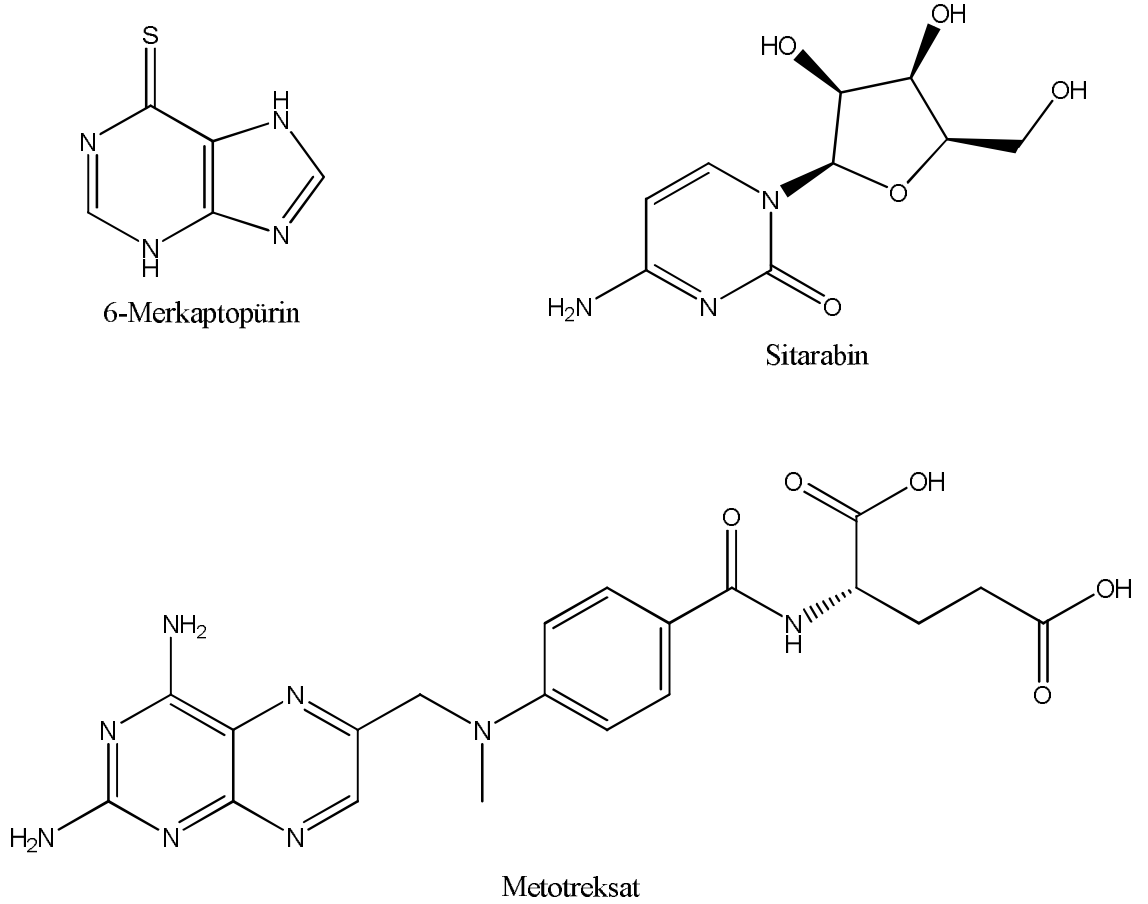


Melfalan

Şekil 1 Alkilleyici Bileşikler

Antimetabolitler

Antimetabolitler (**Şekil 2**), hücre içinde ya çeşitli enzimleri inhibe ederek pürin ve pirimidin sentezini durdurur ya da onların gerekli nükleozid ve nükleik asit kompleksleri içine girmelerine engel olarak DNA ve RNA sentezini engeller. Nükleotid antagonistleri (6-Merkaptopürin), nükleozid antagonistleri (Sitarabin) ve folik asit antagonistleri (Metotreksat) olmak üzere üç gruba ayrılırlar.



Şekil 2 Antimetabolit Bileşikler

Antibiyotikler

Bu grup ilaçlar (Aktinomisin-D) hücre kromozomu ile hücreye verilen metabolik ve işlevsel emir zincirini bozarlar. Bu etkilerini RNA üzerinden gerçekleştirirler.

Vinka Alkoloitleri

Bu grup ilaçlar (Vinkristin) hücreleri mitoz döneminde etkileyerek mitozu durdurdukları için mitostatik ajanlar da denir.

Steroid Hormonlar

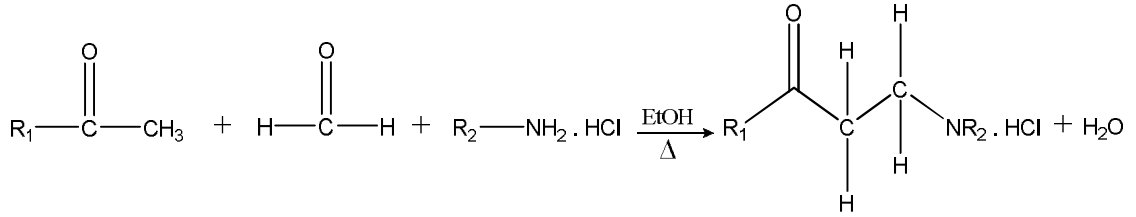
Bu grup ilaçlar (östrojen, progesteron) doğrudan kanserli dokuyu inhibe ederek ya da dolaylı olarak hormon salgılarını azaltmak suretiyle etkilerini gösterirler.

Diğer Bileşikler

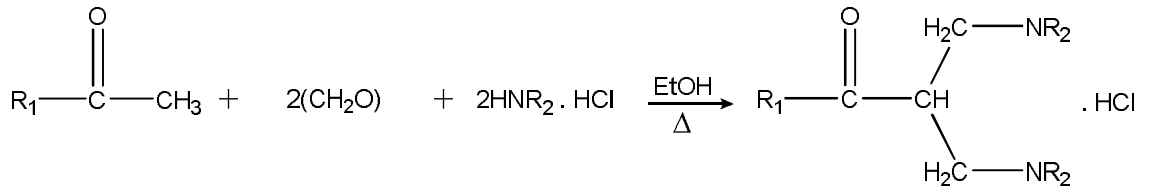
Metilhidrazin, hidroksiüre, kolsemid, streptonigrin, cisplatinum.

1.2. Mannich Reaksiyonu

α – Karbonuna en az bir H atomu bağlı olan ketonlar (α -H taşıyan bileşikler), primer amin veya sekonder amin veya amonyak bir aldehit ile reaksiyona girerek β – amino ketonları verirler. Başka bir deyiş ile aktif hidrojen atomunun birincil, ikincil veya üçüncül amino türevlerini (Mannich Bazları) vermek üzere aminometil ya da sübstitüe aminometil grupları ile yer değiştirmesidir (**Şekil 3**)¹¹. Şayet substratta birden çok aktif hidrojen atomu bulunuyorsa birden çok aminometilleme gerçekleşecektir (**Şekil 4**). İşte bu tür reaksiyonlara Mannich Reaksiyonu, elde edilen ürünlere de Mannich Bazı denir. Bu safhada ilk çalışmalar 1912 yılında kimyacı Carl MANNICH tarafından gerçekleştirilmiştir¹². Bu nedenle oluşan bileşiklere Mannich bazı denilmektedir.



Şekil 3 Monoaminometilasyon Sonucu Oluşan Mono-Mannich Bazı

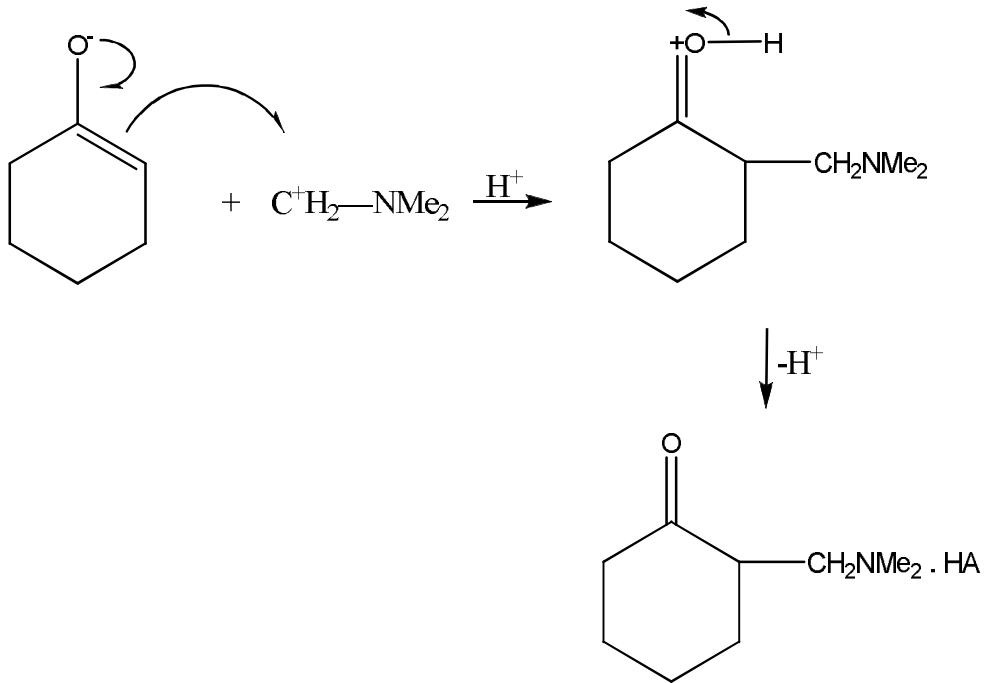
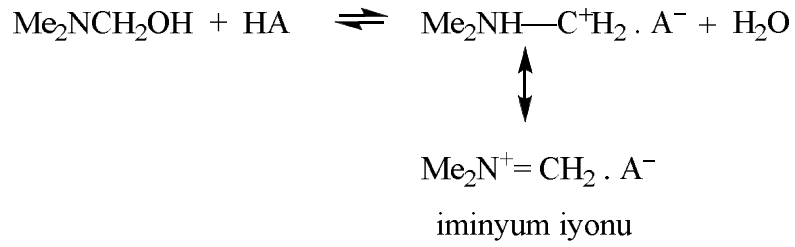


Şekil 4 Diaminometilasyon Sonucu Oluşan Bis-Mannich Bazı

R_1 = Alkil veya aril

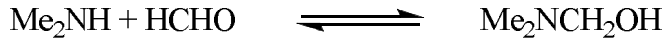
R_2 = Alkil veya Hidrojen

Mannich tepkimesi asidik veya bazik koşullarda uygun çözücüler (genellikle alkol) kullanılarak geri çeviren soğutucu altında yürütülür.

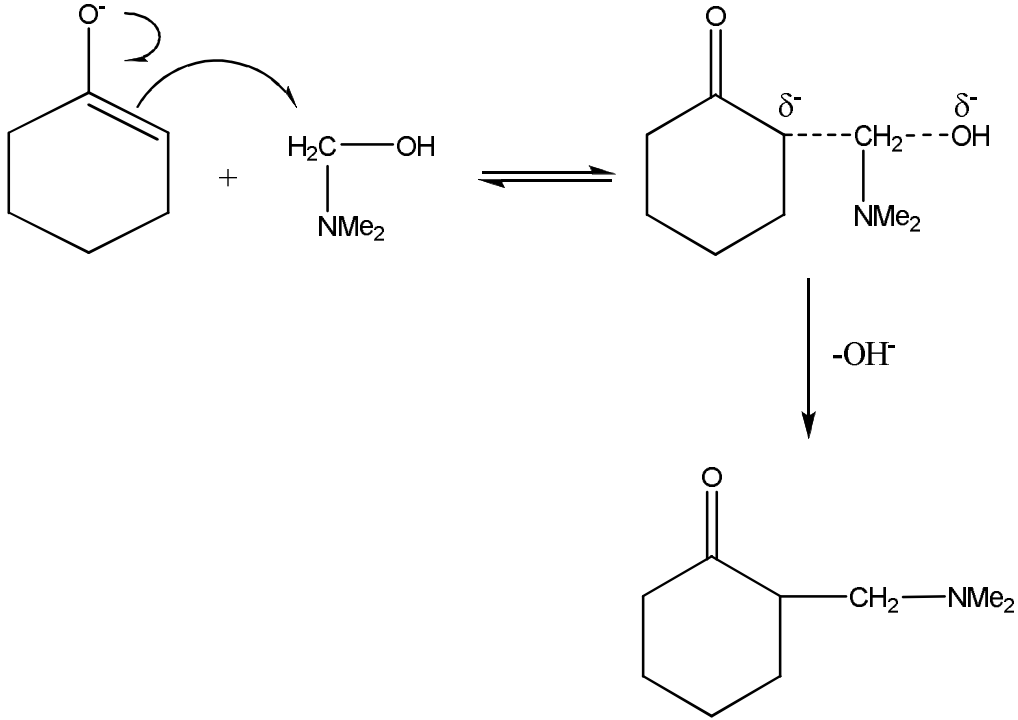


Şekil 5 Sikloheksanonun Asit Katalizli Aminometilleme Tepkime Mekanizması

Asidik koşullarda aminin büyük ölçüde tuz şeklinde bulunması tepkimenin iminyum iyonu üzerinde yürütmesini sağlar (Şekil 5). Bazık koşullarda ise mekanizma, sadece dimetilaminometanol ara ürünündeki hidroksilin, oluşan sikloheksanon karbonyonu ile yer değiştirmesi şeklinde açıklanabilir (Şekil 6). Tepkime mekanizması SN_2 'dir.



Dimetilaminometanol



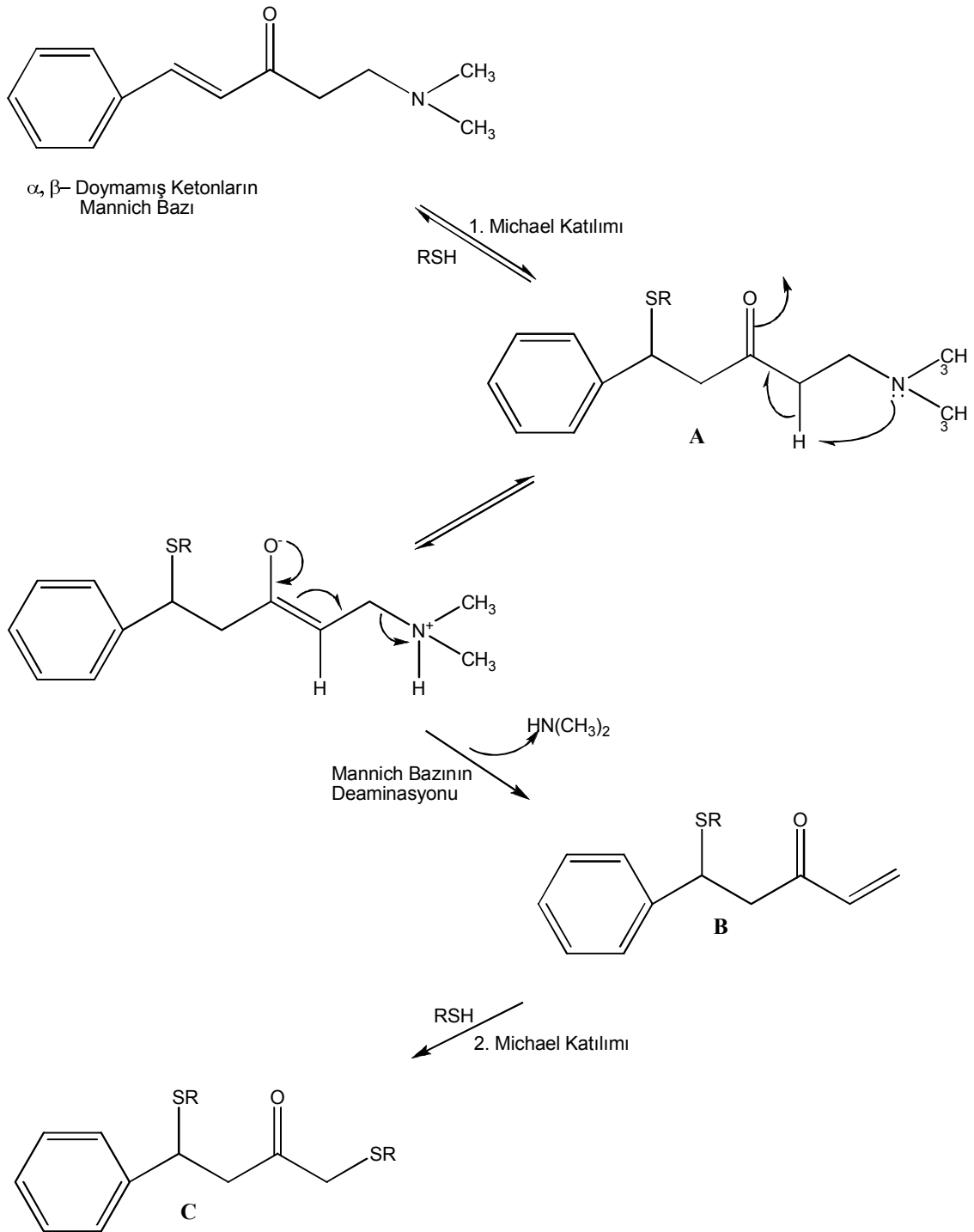
Şekil 6 Sikloheksanonun Baz Katalizli Aminometilleme Tepkime Mekanizması

Mannich reaksiyonlarında genellikle formaldehit kullanılır (aminoalkilleme amacıyla arilaldehitler de kullanılabilir). Aktif hidrojen bileşiği olarak ketonlar kullanılmakta ve bazı durumlarda molekül içi aminoalkilasyon ile halkalı türevler de oluşabilmektedir.

Mannich bazları Michael akseptörü olan α , β -doymamış ketonların prodrugları olarak dizayn edilirler¹³. Mannich bazlarının sitotoksik^{14, 15, 16, 17}, antikanser^{18, 19}, analjezik^{20, 21}, antiinflamatuvar^{21, 22, 23}, diüretik^{24, 25}, antimikrobiyal^{26, 27}, antikonvulzan^{28, 29}, antimalaryal^{30, 31}, antiviral³² ve antifungal^{32, 33} gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir.

Antikanser ve sitotoksik ajan olarak stiril ketonların konjuge Mannich bazları hazırlanmıştır³⁴. Mannich bazları selektif toksisite açısından çok önemli bileşiklerdir. Şöyle ki, nükleik asitlerde bulunan amin ve hidroksil gruplarıyla çok az veya hiç etkileşmezken, tiyol gruplarının alkilasyonunda çok başarılı bileşiklerdir³⁵. Bu sebeple Mannich bazlarının genotoksik özelliklerden yoksun olduğu düşünülür.

Şekil 4'de bir stiril keton Mannich bazının tiyollerle olan reaksiyonu şematize edilmiştir. Görüldüğü gibi tiyol tarafından ilk atak olefinik bağa yapılmış, ardından mono tiyol gruplu ara ürün **A** deaminasyona uğrayarak ürün **B**'yi oluşturmuştur. 2. Tiyolün deaminasyonla oluşan çifte bağa katılmasıyla ürün **C** oluşur. Bu kademeli olayların neoplastik hücrelere normal dokulardan daha fazla zarar verdiği ve oluşan sitotoksitenin sebebi olabileceği ifade edilmektedir³⁶.



Şekil 7 Doymamış Mannich Bazının Tiyollerle Reaksiyonu

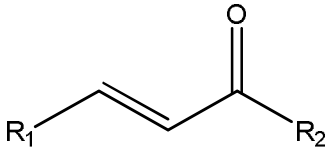
Enonların Mannich bazlarının hazırlandığı bir çalışmada bu bileşiklerin P388 ve L1210 hücre hatlarına karşı prekürsör keton bileşiğinden daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir ³⁷.

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

- 1) Sudaki çözünürlük arttırıldığından aktif bileşiklerin daha iyi taşınmasıyla bir veya birden fazla bölgede aktivite meydana gelebilir.
- 2) Mannich bazlarının toksisitesi, mitokondrideki elektron taşıma zincirine ya kısmen ya da tamamen müdahale etmesiyle görülür.
- 3) Farklı Mannich bazlarının bir tiyolle reaksiyonunun analog ketonların tiyolle reaksiyonundan daha hızlı olduğu bulunmuştur ³⁸.

1.3. α , β -Doymamış Ketonlar

α , β -Doymamış ketonların (Şekil 8), amin ve hidroksil gruplarına karşı ilgisi yok ya da yok denecek kadar az, tiyollere karşı ilgisi ise çok fazladır ³⁵. Bu özellik nükleik asitlerle etkileşmeyi engeller. Bundan dolayı bu bileşiklerde alkilleyici bileşiklerin kullanımında gözlenen kanserojenik ve mutajenik yan etkiler gözlenmez. Tiyollere karşı α , β -doymamış ketonların tercihli afinitesi daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Hücre bölünmesinden hemen önce artmış glutatyon seviyeleri daha önce rapor edilmiştir ³⁵. Bu yüzden normal dokulardan ziyade tümörlü dokulara karşı başarılı bir seçici sitotoksiste 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 atfedilir ³⁵.



Şekil 8 α , β -Doymamış Ketonlar

1.4. Mikrodalga Yöntemi

1.4.1. Elektromanyetik Işın veya Elektromanyetik Radyasyon

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

Işığın parçacık teoremine göre elektromanyetik ışımının da en küçük birimi fotondur. Fotonların kütesiz olduğu ve boşlukta ışık hızında enerji paketleri şeklinde yayıldığı kabul edilir. Görülebilir ışık için geçerli olan bütün fizik kuralları tüm elektromanyetik ışımlar için de geçerlidir. Elektromanyetik ışımların ortak özellikleri şunlardır :

- I. Boşlukta düz bir doğrultuda yayılırlar.
- II. Hızları ışık hızına (yaklaşık 300.000 km/sn) eşittir.
- III. Geçtikleri ortama; frekanslarıyla doğru orantılı, dalga boylarıyla ters orantılı olmak üzere enerji aktarırlar.
- IV. Enerjileri maddeyi geçerken, yutulma ve saçılma nedeniyle azalır, boşlukta ise uzaklığın karesiyle ters orantılı olarak azalır.
- V. Elektromanyetik radyasyonlar, 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 ($c = \lambda \cdot f$). Elektromanyetik radyasyonların hızları, ışık hızına eşittir.
- VII. Nokta ışık kaynağından yayılan elektromanyetik radyasyonların enerjileri (I), uzaklığın (d) karesi ile azalır.

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

Fotonlar ışık hızı ile hareket ederler ve enerjileri frekansları ile doğru orantılıdır. Enerjileri; $E = h \cdot f$ denkleminde gösterilebilir. Burada E ; fotonun enerjisi, h ; Planck sabiti ($4,13 \times 10^{-18}$ km/sn), f ; frekansı gösterir. Bu denklem daha önce verilen $c = \lambda \cdot f$ denkleminde 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 adlandırılır³⁹.

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 yoğunluğudur³⁹.

1.4.3. Mikrodalga Sentez Yöntemi

Organik sentezlerde amaç uygun şartlarda uygun ürünlerle reaksiyonların optimizasyonudur. Birçok reaksiyonda bir veya birden fazla uzun periyotlardaki ısıtma işlemi optimizasyonu zor ve zaman alıcı hale getirmektedir. Bu yüzden mikrodalga yardımcı ısıtma ile yapılan sentezlerin sonuçları bu yöntemin ilaç kimyası için çok değerli bir teknoloji olduğunu düşündürmektedir ⁴⁰. Mikrodalga ısıtma ile yapılan kimyasal sentezlerde reaksiyon süreleri günler ve saatlerden dakikalara kadar azalmıştır ³⁹. 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 gelmiştir ⁴¹.

Mikrodalga Yardımlı Organik Sentez'in Tarihçesi

*Mikrodalga enerjisi 1940'larda yiyecekleri ısıtmak için kullanılmıştır.

*1950'de kimyasal endüstride kurutma amaçlı kullanılmıştır.

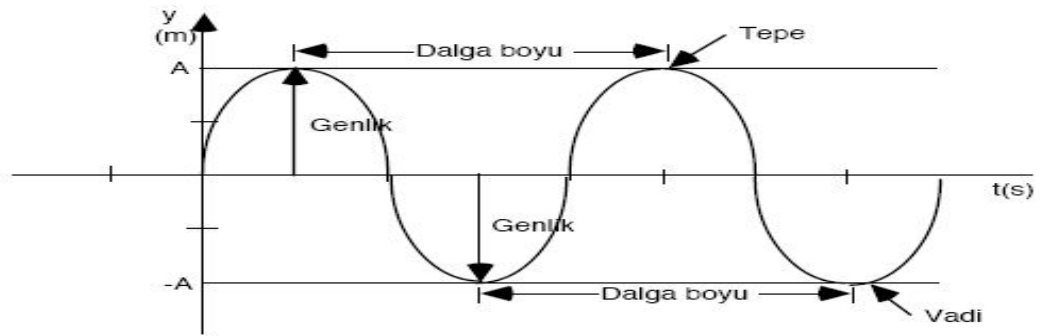
*Ancak 1980'lerin ortalarından sonra mikrodalga ile organik sentezler gerçekleştirilebilmiştir. İlk sonuçlar 1986'da Richard Gedye ve bir grup bilim adamı tarafından verilmiştir ⁴². Yapılan sentezlerin sonucunda mikrodalga enerjisi ile ısıtmada sentez için kullanılan çözücülerin çabuk ve aşırı ısınması patlamalara neden olmuştur. Bu nedenle 1990'lı yıllarda bazı bilimsel gruplar çözücüsüz reaksiyonları denemeye başlamışlardır ³⁹.

Benzamit'in hidrolizi; mikrodalga destekli organik sentezin yayınlanmış ilk örneğidir. Buna göre, benzamit konvansiyonel yöntemle 1 sa sonunda % 90 oranında

hidroliz olurken, mikrodalga yöntemi ile ısıtma ile 10 dk'da % 99 oranında hidroliz olmaktadır³⁹.

Mikrodalga Teorisi

Elektromanyetik enerji, ışınlağı 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 asimetrik 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 vardır⁴³. Mikrodalgalar; ultraviyole, görünür ve infrared ışık gibi diğer elektromanyetik dalgalardan daha düşük enerjiye ve daha yüksek dalga boyuna sahiptir.



Şekil 9 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

yönlenir. 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 verir ⁴³. 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 harcanır ⁴⁰.

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 toplanabilir ⁴³.

➤ 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 olmuştur ⁴³.

➤ **Kızgın Noktalar, Yüzey Etkileri**

Lokal oluşan kızgın noktalar germanyum türevlerinin sentezlerinde başarı ile kullanılmıştır ⁴³.

➤ **Basınç Etkisi**

Mikrodalga çalışmalarında reaksiyon ortamında genellikle yüksek sıcaklıklara ve bazen de yüksek basınçlara ulaşılır. Yüksek sıcaklıklar, gözlemlenen hız artışlarına sebep olurlar. Birçok durumda mikrodalga ısıtma esnasında görünen sıcaklık etkilerine yığın sıcaklığı düşük olduğu zaman ortaya çıkan lokal kızgın noktaların sebep olduğu düşünülmüştür. Klasik olarak ısıtılan reaksiyonlar kapaklı ve uygun tüpler içinde oluşturulduğu zaman, reaksiyon verimi mikrodalgalar ile elde edilen reaksiyon verimine yaklaşmıştır. Bu da, güvenli tüpler içerisinde oluşan basıncın artması ile ortaya çıkan sıcaklık etkileri, mikrodalga ısıtma esnasında gözlemlenen etkilerin sebebini izah etmektedir. Mikrodalga fırında, kapalı teflon kaplarda organik reaksiyonlar incelenmiş ve reaksiyon hız artışlarının termal yönteme göre 10-1200 kat daha fazla gerçekleştiği gözlenmiştir ⁴³.

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.

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.

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 maruz kalan numunenin kesin olarak daha yüksek Young modülüne ve belirgin bir şekilde daha düşük gerilim direncine sahip olduğu belirlenmiştir ⁴³.

1.4.4. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları

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 elektromanyetik 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.
- 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 ⁴⁰.

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 ⁴⁰.

1.4.5. 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 anlaşılmıştır³⁹.

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 cihazlar 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 gelmiştir ³⁹.

Monomod aletler yüksek güç yoğunluğundan tek, oldukça homojen enerji alanı oluştururlar. Bu sistem 300 Watt ile sınırlıdır. Mikrodalga enerjisi tek bir magnetronla üretilir ve direkt olarak dikdörtgen bir dalga modeli ile örneğe yönlendirilir. Enerjinin örneğe homojen bir şekilde ulaşabilmesi için ayarlamalar yapılabilir ³⁹.

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 reaksiyonlar da yapılabilir. Isıtmalar sırasında karıştırma işlemi de uygulanır³⁹.

1.4.6. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri

1.4.6.1. 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 laboratuarlarda ve sentez çalışmalarında kullanımını engeller³⁹.

1.4.6.2. 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 çözülmüş 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 gerçekleştirilir³⁹.

1.4.6.3. Çözücülü Reaksiyonlar

Klasik Olmayan Çözücüler

Mikrodalga sentezlerde organik çözücülerin kullanımından başka su veya iyonik sıvıların kullanımı son yıllarda daha popüler hale gelmiştir³⁹.

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'ta 78 iken, 300 ° C'ta 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 olabilir³⁹.

İyonik Sıvılar

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

yüksek polariteleri ve katyon ve anyon gibi değişkenlere bağlı olarak belirli uygulamalar için ayarlanabilir olmasıdır.

İyonik sıvılar mikrodalga aracılı iyonik kondüksiyon mekanizmaları ile yüksek verimli olarak etkileşirler ve önemli bir miktarda basınç birikmesi olmadan hızlı bir şekilde 10 ° C'ı aşan miktarlarda sıcaklık artışı sağlarlar. Böylece kapalı kaplarda ısınma sonucu gerçekleşen basınç artışları nedeniyle oluşan güvenlik sorunları minimuma iner. Bu metod diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında organik atık miktarını en aza indirir ve reaksiyon süresi azalır ³⁹.

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 ³⁹.

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 değildir³⁹.

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 nüfuz 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 irradiasyonu metodundan farklıdır. Mikrodalga irradiasyon 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 etkiler⁴⁴.

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

Tip II diyabette antihiperglisemik bir ajan olan rosiglitazonun basit, hızlı, yüksek verimde ve çevreye zararı olmadan mikrodalga destekli total sentezi geliştirilmiştir. Bu bileşik mikrodalga yönteminde su ile 140 ° C'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 sentezlenmiştir ⁴⁵.

Uslu ve arkadaşlarının ⁴⁶ bir çalışmasında, 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 sa (sa)'te % 78-86 verimle elde edilmiştir ⁴⁷.

Yine, 10-benzil-2,3-dihidroimidazo[1,2-b]izokinolin-5(1H)-on ve 5-oksoimidazo[1,2-b]izokinolin-10-il)-N-fenilasetamit 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 sentezlenmiştir ⁴⁸.

Kaliks[4]rezorsinaren'in mikrodalga sentezi çeşitli aldehitler ve rezorsinol ile kondensasyonu derişik HCI ile katalize edilerek gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar mikrodalga yöntemi ile yüksek verimle (% 90'nın üstünde), kısa sürede (3-5 dk.) gerçekleştirilmiştir ⁴⁹.

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'ta 50 dk'da % 95 verimle elde edilirken, aynı bileşik mikrodalga yöntemi ile 90 ° C'ta 3 dk'da % 97 verimle sentezlenmiştir ⁵⁰.

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 bileşiğini ve daha sonra da formaldehit, morfolin ve/veya piperidin kullanılarak Mannich bazları mikrodalga yöntemiyle 640-650 Watt'ta 2-3 dk içerisinde (4, 5) sentezlenmiştir ⁵¹.

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 gerçekleştirilmiştir ⁵².

III) Rasemik tetrametoksirezorsin[4]arenler'in klasik yöntemle Mannich bazları söz konusu bileşiklerin pKa'ları sebebiyle iyi bir verimle elde edilememiştir. Bu başarısızlığın nedeni tetrametoksirezorsin[4]arenler'in ilişkili oktahidroksirezorsin[4]arenler'e kıyasla azalmış asiditelerinden dolayı yeterli iminyum iyonu konsantrasyonu oluşturamamalarındandır. Bununla birlikte rasemik tetraalkoksirezorsin[4]arenler'in Mannich bazları aprotik reaksiyon koşullarında önceden oluşturulmuş iminyum ara iyonunu mikrodalga yöntemi kullanılarak oluşturulmasıyla başarılıdır ⁵³.

IV) Pirazinamit, formaldehit ve çeşitli süstitüe piperazinler kullanılarak pirazinamit'in 13 farklı Mannich bazı mikrodalga yöntemiyle 2 dk'da % 44-85 verimle sentezlenmiştir ⁵⁴.

V) Terminal alkinler, sekonder aminler ve formaldehit reaksiyon ortamında hiçbir organik çözücü olmadan Al₂O₃ içindeki bakır klorür varlığında oda sıcaklığında Mannich reaksiyonu vermiştir. Reaksiyon, mikrodalga ışıması yardımıyla 1 dk'da % 80'in üzerinde verimle gerçekleştirilmiştir ⁵⁵.

VI) Fenol ve indollerin çözücüsüz ortamda asidik alüminyum üzerinde mikrodalga yöntemi ile Mannich bazlarının sentezi 4-5 dk. içerisinde % 50-91 verimle gerçekleştirilmiştir ⁵⁶.

2. PLANLANAN ÇALIŞMA, ÖNEMİ VE PLANLANAN YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

2.1. Planlanan Çalışma, Önemi ve Planlanan Yapısal Değişiklikler

Bu tez kapsamında sitotoksik/antikanser etkileri bilinen 1-aril-3-amino-1-propanon hidroklorür tipindeki Mannich bazlarının hem konvansiyonel yöntem hem de mikrodalga yöntemi ile sentezi planlanmıştır.

Çalışmanın amacı:

1. Söz konusu Mannich bazlarının sentezinde konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yönteminden hangisinin reaksiyon süresi ve verimi açısından daha elverişli olduğunun belirlenmesi,

2. İleride yapılacak çalışmalarda farklı kimyasal yapıdaki Mannich bazlarının sentezinde uygulanabilecek tercihli kimyasal yolun belirlenmesi,

3. Literatürde sınırlı sayıda olan Mannich bazlarının mikrodalga yöntemi ile sentezi konusunda literatür kütüphanesine katkıda bulunulması,

4. Sentezlenecek Mannich bazlarının sitotoksik etki mekanizmasında tiyol alkilasyonunun etkili olup olmadığının stabilite çalışması ile belirlenmesidir.

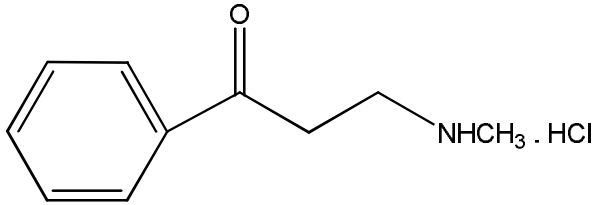
Bu çalışmada planlanan yapısal değişiklikler:

1-Aril-3-amino-1-propanon hidroklorür kimyasal yapısında Mannich bazlarının sentezlerinde amin kısmı metilamin, etilamin, benzilamin, propilamin, bütilamin, fenetilamin ve sikloheksilamin kullanılarak değiştirilmiştir. Söz konusu aminler farklı pKa değerine sahiptir. Aminlerin pKa değerleri deaminasyon oranını etkileyecektir.

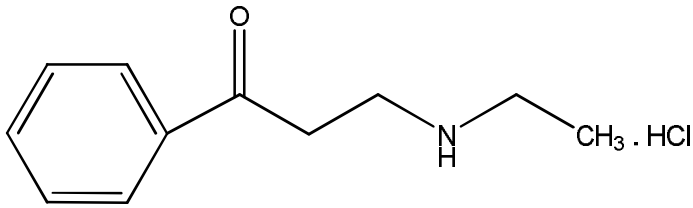
Buna bağlı olarak da oluşan α , β - doymamış ketonların tiyol alkilasyon oranının değişmesi beklenebilir. Bileşiklerin sitotoksik/antikanser etkilerinde tiyol alkilasyonu rol oynuyorsa buna bağlı olarak ortaya çıkacak sitotoksik etkinin gücünün farklılaşacağı düşünülebilir.

2.2. Sentezlenen Mannich Bazlarının (T₁- T₇) ve Stabilite Deneyi Sonucu

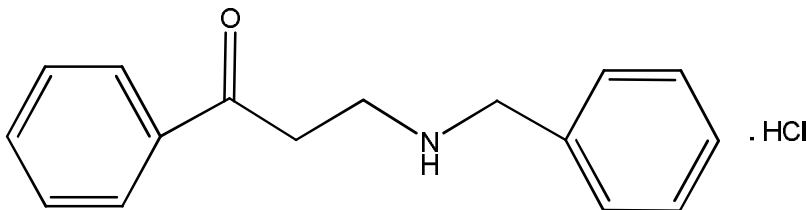
Oluşan Bileşiğin (T₈) Kimyasal Yapıları



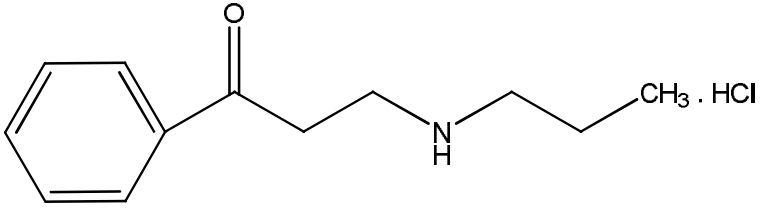
Şekil 10 T₁ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı (1-Fenil-3-metilamino-1-propanon hidroklorür)



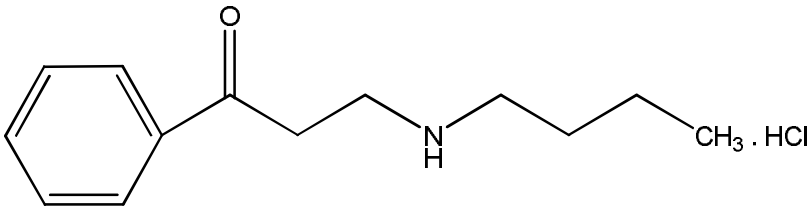
Şekil 11 T₂ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı (3-Etilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür)



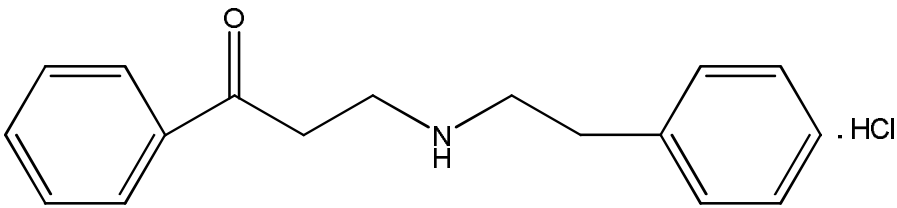
Şekil 12 T₃ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı (3-Benzilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür)



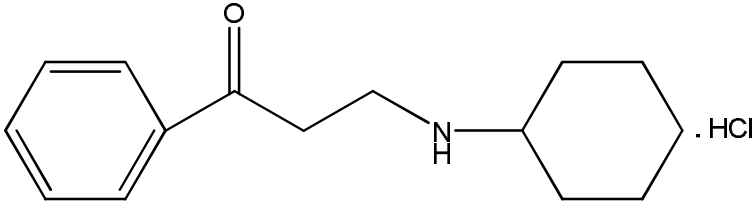
Şekil 13 T₄ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı (1-Fenil-3-propilamino-1-propanon hidroklorür)



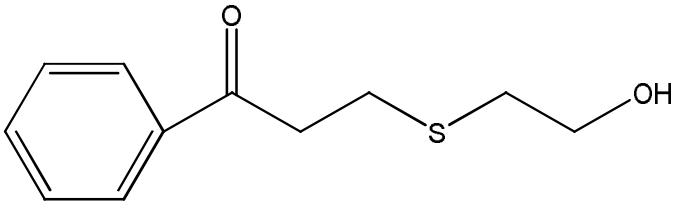
Şekil 14 T₅ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı (3-Bütülamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür)



Şekil 15 T₆ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı (3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür)



Şekil 16 T₇ Bileşiğinin Kimyasal Yapısı (1-Fenil-3-sikloheksilamino-1-propanon hidroklorür)



Şekil 17 Stabilite Çalışmaları Sonucu Oluşan (T₈) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Kimyasallar ve Yöntemler

Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Bileşiklerin sentezinde asetofenon (Merck, Schuchardt, Germany), paraformaldehit (Merck, Darmstadt, Deutschland), % 37'lik HCl (Riedel-de Haën, Seelze, Germany) benzilamin (Fluka, Steinheim, Switzerland), sikloheksilamin (Fluka, Steinheim, Switzerland), propilamin (Fluka, Steinheim, Switzerland), bütilamin (Fluka, Steinheim, Switzerland), metilamin hidroklorür (Fluka, Steinheim, Switzerland), etilamin hidroklorür (Fluka, Steinheim, Switzerland), fenetilamin (Fluka, Steinheim, Switzerland), paraformaldehit (Merck, Darmstadt, Deutschland), aseton, metanol, etanol, etil asetat, propanol, dietil eter (Riedel-de Haën, Hanover, Germany) kullanılmıştır. Metil ve etilaminler dışında diğer aminler, 1:1 oranında % 37'lik HCl ile muamele edilerek amin hidroklorürler elde edilmiştir.

Sentez Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar

Sentez çalışmalarında mikrodalga cihazı (CEM. 3100. Smith Farm Rd. Matthews, N.C.28105 USA) kullanılmıştır.

Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanıldı. İ.T.K. için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF₂₅₄ (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromatografi işlemi oda sıcaklığında yapıldı. Sürükleme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga

boyundaki UV ışığından (Mineralight Lamp UVGL-58) faydalanıldı. İ.T.K.'da hareketli faz olarak kloroform: metanol (9:1-8:2) fazı kullanıldı. Bileşiklerin saflaştırılmasında kristallendirme metodu ve kolon kromatografisinden (silika jel) yararlanıldı. Kristallendirmelerde çözücü olarak metanol, etanol, aseton, etil asetat ve dietil eter kullanıldı. Kolon kormatografisinde hareketli faz olarak kloroform: metanol (9:1-8:2) fazı kullanıldı.

Spektral Analizler

T₁-T₈ bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumu 400 (100) MHz Varian Spectrometer (Danbury, USA) ile CDCl₃ (Sigma-Aldrich, ST Louis, USA)'da çözümlenerek alınmıştır. T₈ bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu 400 (100) MHz Varian Spectrometer (Danbury, USA) ile CDCl₃ (Sigma-Aldrich, ST Louis, USA)'da çözümlenerek alınmıştır.

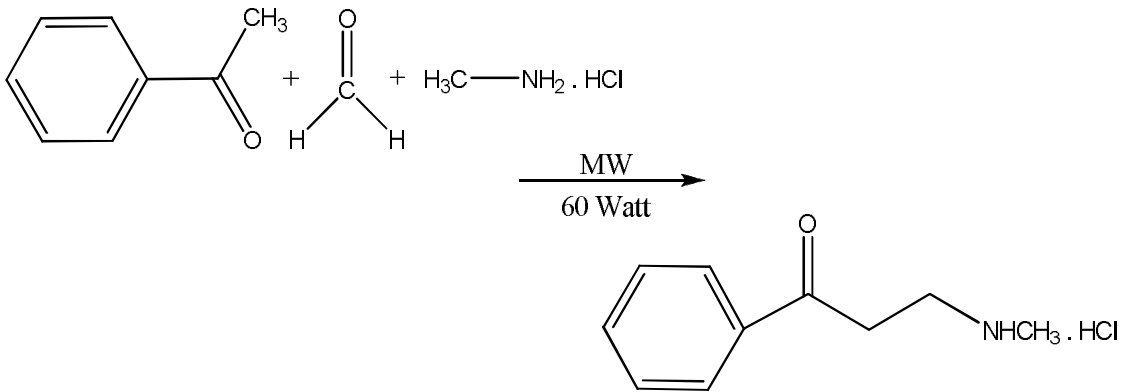
Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri Electrothermal LA 9100 marka (LA9100, Essex, UK) erime derecesi tayin cihazı kullanılarak tespit edilmiştir.

3.2. 1-Fenil-3-amino-1-propanon hidroklorür Kimyasal Yapısına Sahip Mannich Bazlarının Mikrodalga İrridasyonu ve Konvansiyonel Yöntem ile Sentezleri

3.2.1. 1-Fenil-3-metilamino-1-propanon hidroklorür bileşiğinin mikrodalga yöntemi ile sentezi (T_{1MW})

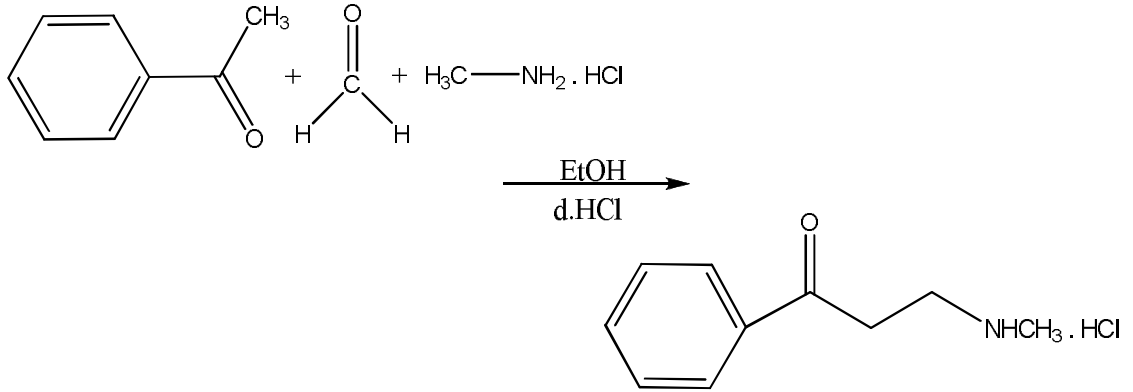
Asetofenon (8.22 g, 68 mmol), paraformaldehit (1.02 g, 34 mmol) ve metilamin hidroklorür (2.30 g, 34 mmol) karışımı çözücüsüz olarak mikrodalga fırında 60 Watt'da, 120 ° C'de ısıtılmaya başlandı. Reaksiyon İ.T.K. ile izlenerek ısıtma işlemine 15 dk sonra son verildi. Reaksiyon sıcaklığı 146 ° C idi. Reaksiyon içeriği oda sıcaklığına eriştiğinde dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Elde edilen ham ürün CHCl₃:MeOH (9:1-8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. T₁ bileşiği % 42 verimle saf olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 139 ° C'dir. Bileşiğin literatür erime derecesi 140-142 ° C'dir⁵⁷.



Şekil 18 T₁ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

3.2.2. 1-Fenil-3-metilamino-1-propanon hidroklorür bileşiminin konvansiyonel yöntem ile sentezi (T_{1K})

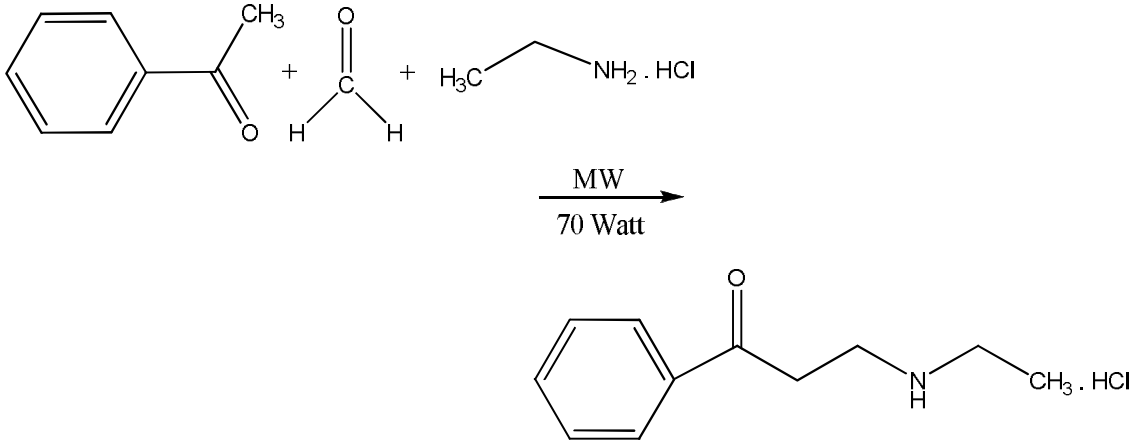
Asetofenon (4.11 g, 34 mmol), paraformaldehit (1.20 g, 40 mmol) ve metilamin hidroklorür (2.30 g, 34 mmol) karışımı etanolde (20 ml) çözüldü. Karışım üzerine 12 damla derişik hidroklorik asit eklenerek geri çeviren soğutucu altında, İ.T.K. ile izlenerek 24 sa ısıtıldı. Reaksiyon içeriği dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Elde edilen ham ürün CHCl₃:MeOH (9:1-8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. T₁ bileşiği % 27 verimle saf olarak elde edildi.



Şekil 19 T₁ Bileşiminin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi

3.2.3. 3-Etilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür bileşiğinin mikrodalga yöntemi ile sentezi (T₂MW)

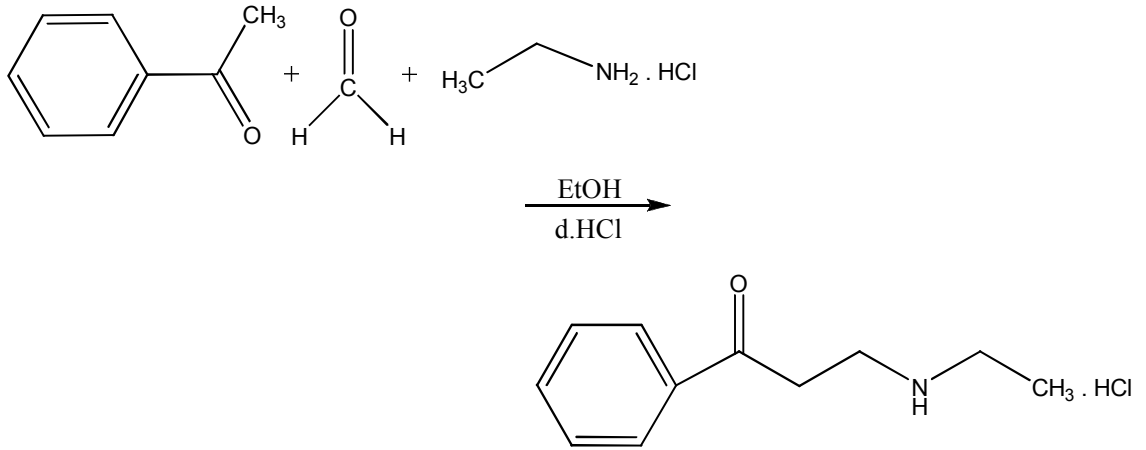
Asetofenon (8.22 g, 68 mmol), paraformaldehit (1.02 g, 34 mmol) ve etilamin hidroklorür (2.73 g, 34 mmol) karışımı çözücüsüz olarak mikrodalga fırında 70 Watt'da, 100 ° C'de ısıtılmaya başlandı. Reaksiyon İ.T.K. ile izlenerek ısıtma işlemine 30 dk sonra son verildi. Reaksiyon sıcaklığı 123 ° C idi. Reaksiyon içeriği oda sıcaklığına eriştiğinde dietil eter (3x10 ml) eklenerek yıkanıp katı kısım alındı. Elde edilen ham ürün CHCl₃:MeOH (9:1-8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. T₂ bileşiği % 40 verimle saf olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 159 ° C'dir. Bileşiğin literatür erime derecesi 156 ° C'dir ⁵⁸.



Şekil 20 T₂ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

3.2.4. 3-Etilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür bileşiğinin konvansiyonel yöntem ile sentezi (T_{2K})

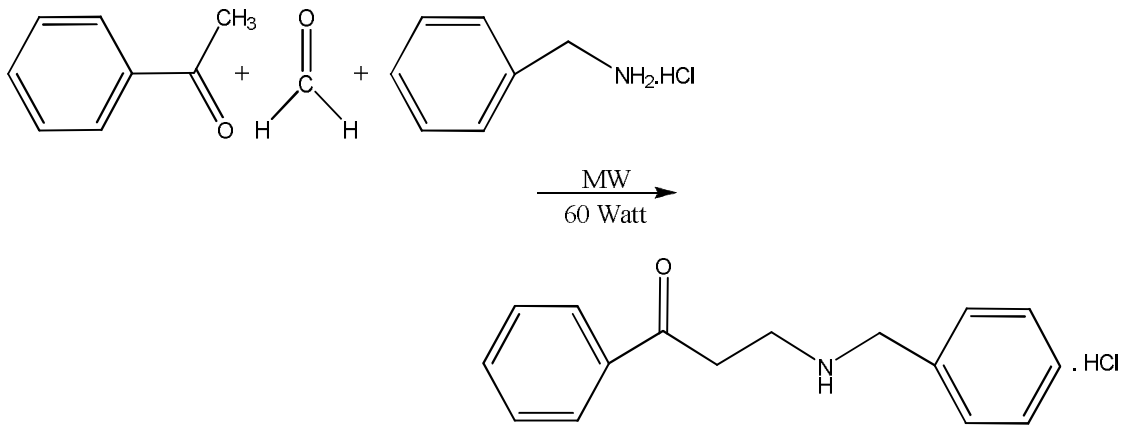
Asetofenon (4.11 g, 34 mmol), paraformaldehit (1.20 g, 40 mmol) ve etilamin hidroklorür (2.73 g, 34 mmol) karışımı etanolde (20 ml) çözüldü. Karışım üzerine 12 damla derişik hidroklorik asit eklenerek geri çeviren soğutucu altında İ.T.K. ile izlenerek 24 sa süreyle ısıtıldı. Reaksiyon içeriği dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün etil asetat-metanolden kristallendirildi. T₂ bileşiği % 28 verimle saf olarak elde edildi.



Şekil 21 T₂ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi

3.2.5. 3-Benzilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür bileşiğinin mikrodalga yöntemi ile sentezi (T₃MW)

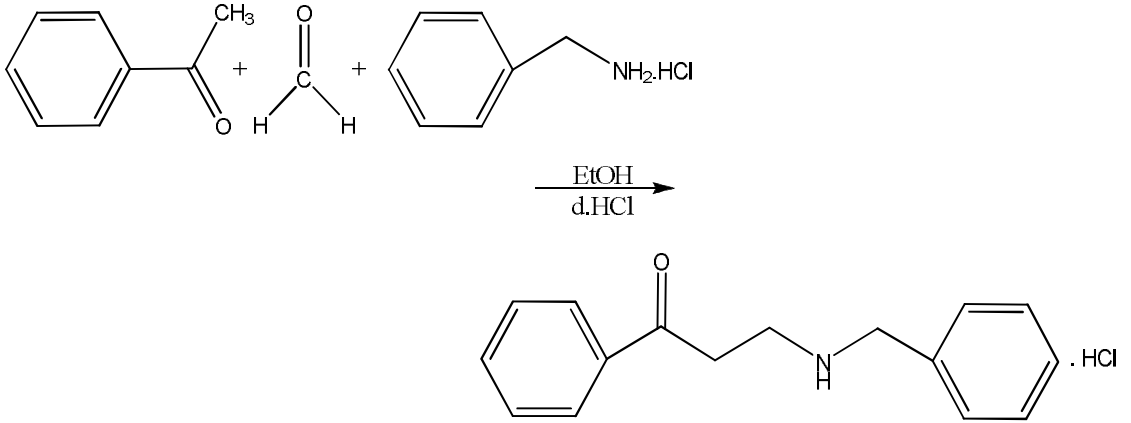
Asetofenon (8.22 g, 68 mmol), paraformaldehit (1.02 g, 34 mmol) ve benzilamin hidroklorür (4.90 g, 34 mmol) karışımı çözücüsüz olarak mikrodalga fırında 60 Watt'da, 100 ° C'de ısıtılmaya başlandı. Reaksiyon İ.T.K. ile izlenerek ısıtma işlemine 10 dk sonra son verildi. Reaksiyon sıcaklığı 107 ° C idi. Reaksiyon içeriği oda sıcaklığına eriştiğinde dietil eter (3x10 ml) eklenerek yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün propanol ile sıcakta yıkanıp propanolde çözünmeyen kısım (reaksiyona girmeyen benzilamin hidroklorür) süzülerek ayrıldı. Süzüntü alçak basınçta damıtıldı. Dietil eter (1x30 ml) ile sıcakta yıkanıp süzüldü. Elde edilen ham ürün metanolden kristallendirildi. T₃ bileşiği % 35 verimle saf olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 167 ° C'dir. Bileşiğin literatür erime derecesi 165 ° C'dir⁵⁹.



Şekil 22 T₃ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

3.2.6. 3-Benzilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür bileşiğinin konvansiyonel yöntem ile sentezi (T₃K)

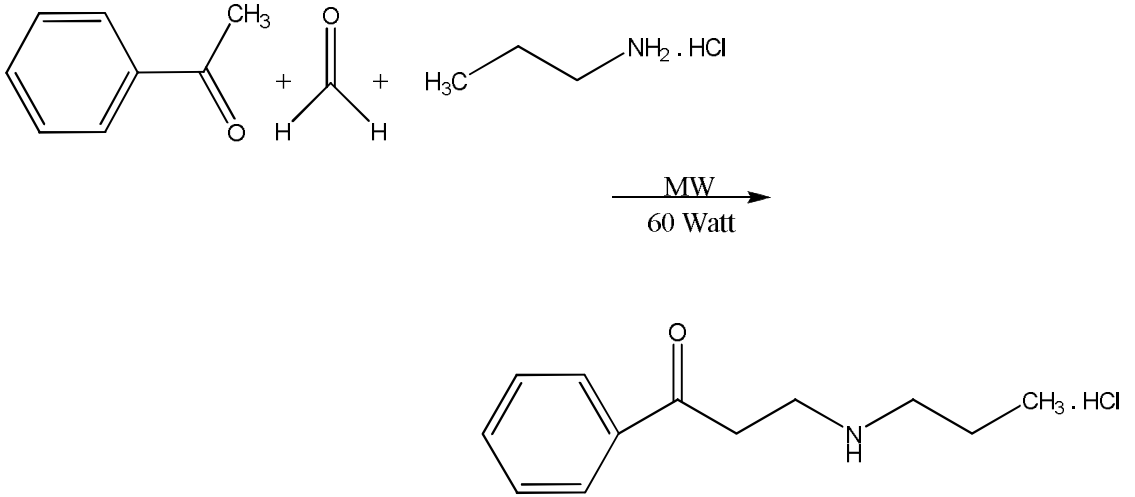
Asetofenon (4.11 g, 34 mmol), paraformaldehit (1.20 g, 40 mmol) ve benzilamin hidroklorür (4.90 g, 34 mmol) karışımı etanolde (20 ml) çözüldü. Karışım üzerine 12 damla derişik hidroklorik asit eklenerek geri çeviren soğutucu altında İ.T.K. ile izlenerek 24 sa süreyle ısıtıldı. Reaksiyon içeriği dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün metanol-dietil eterden kristallendirildi. T₃ bileşiği % 16 verimle saf olarak elde edildi.



Şekil 23 T₃ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi

3.2.7. 1-Fenil-3-propilamino-1-propanon hidroklorür bileşiğinin mikrodalga yöntemi ile sentezi (T₄MW)

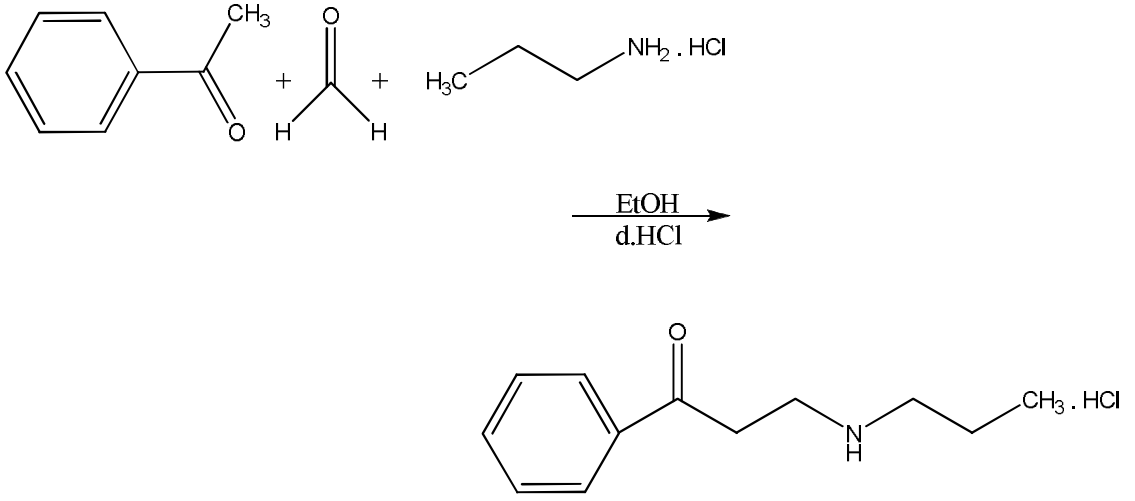
Asetofenon (8.22, 68 mmol), paraformaldehit (1.02 g, 34 mmol) ve propilamin hidroklorür (2.90 g, 34 mmol) karışımı çözücüsüz olarak mikrodalga fırında 60 Watt'da, 120 ° C'de ısıtılmaya başlandı. Reaksiyon İ.T.K. ile izlenerek ısıtma işlemine 20 dk sonra son verildi. Reaksiyon sıcaklığı 148 ° C idi. Reaksiyon içeriği oda sıcaklığına eriştiğinde dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün propanolden kristallendirildi. T₄ bileşiği % 33 verimle saf olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 127.5 ° C'dir. Bileşiğin literatür erime derecesi 125-127 ° C'dir ⁶⁰.



Şekil 24 T₄ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

3.2.8. 1-Fenil-3-propilamino-1-propanon hidroklorür bileşiminin konvansiyonel yöntem ile sentezlenmesi (T_{4K})

Asetofenon (4.11 g, 34 mmol), paraformaldehit (1.20 g, 40 mmol) ve propilamin hidroklorür (2.90 g, 34 mmol) karışımı etanolde (20 ml) çözüldü. Karışım üzerine 12 damla derişik hidroklorik asit eklenerek geri çeviren soğutucu altında İ.T.K. ile izlenerek 26 sa süreyle ısıtıldı. Reaksiyon içeriği dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün metanol-asetondan kristallendirildi. T₄ bileşiği % 17 verimle saf olarak elde edildi.

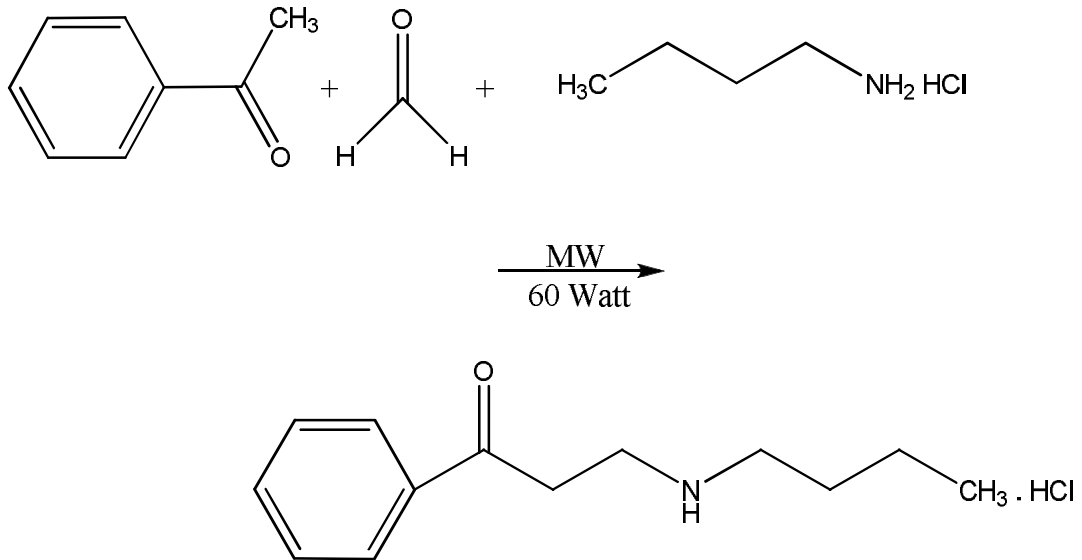


Şekil 25 T₄ Bileşiminin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi

3.2.9. 3-Bütülamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür bileşiğinin mikrodalga yöntemi ile sentezlenmesi (T_{5MW})

Asetofenon (8.22 g, 68 mmol), paraformaldehit (1.02 g, 34 mmol) ve bütülamın hidroklorür (3.32 g, 34 mmol) karışımı çözücüsüz olarak mikrodalga fırında 60 Watt'da, 120 ° C'de ısıtılmaya başlandı. Reaksiyon İ.T.K. ile izlenerek ısıtma işlemine 5 dk sonra son verildi. Reaksiyon sıcaklığı 142 ° C idi. Reaksiyon içeriği oda sıcaklığına eriştiğinde dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün benzende ısıtılarak karıştırıldı ve sıcak iken süzülerek çözünmeyen kısım (reaksiyona girmeyen bütülamın hidroklorür) ayrıldı. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat-metanolden kristallendirildi. T₅ bileşiği % 39 verimle saf olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 144.9 ° C'dir. Bileşiğin literatür erime derecesi 141-143 ° C'dir

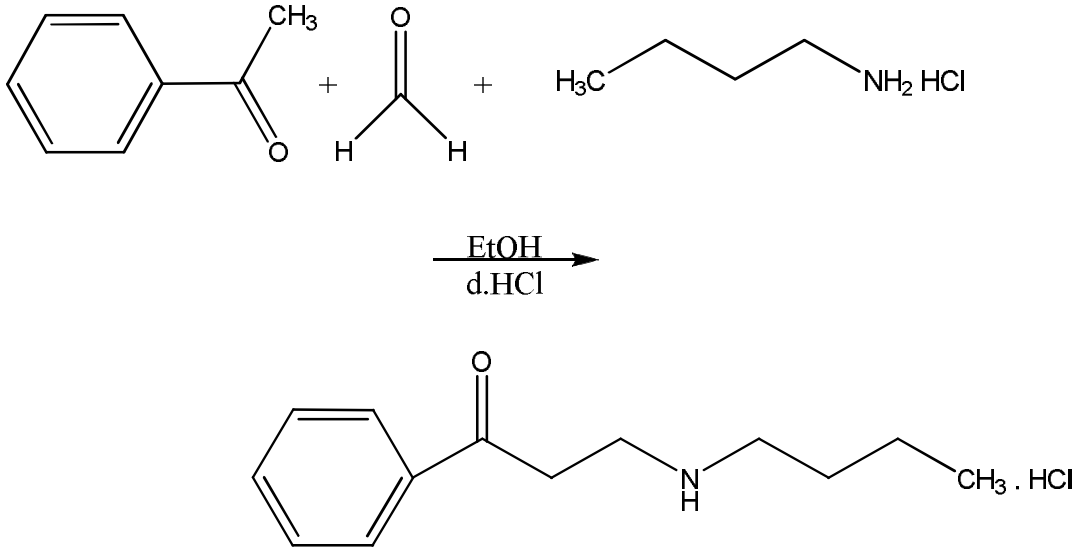
61



Şekil 26 T₅ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

3.2.10. 3-Bütülamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür bileşiğinin konvansiyonel yöntem ile sentezlenmesi (T_{5K})

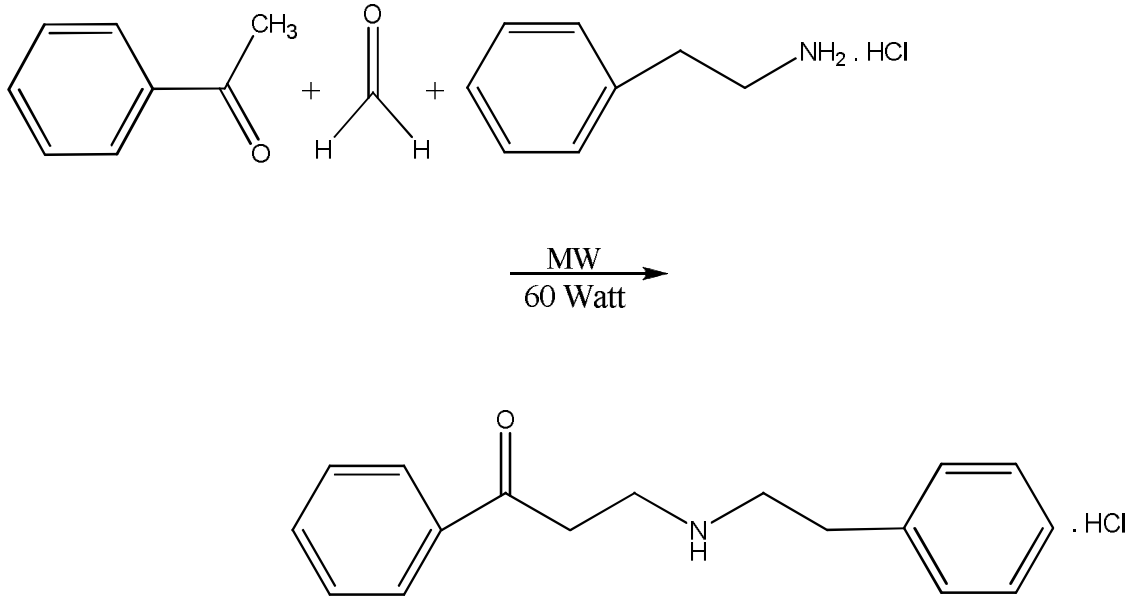
Asetofenon (4.11 g, 34 mmol), paraformaldehit (1.20 g, 40 mmol) ve bütülamın hidroklorür (3.32 g, 34 mmol) karışımı etanolde (20 ml) çözüldü. Karışım üzerine 12 damla derişik hidroklorik asit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında İ.T.K. ile izlenerek 24 sa süre ile ısıtıldı. Reaksiyon içeriği dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün benzende ısıtılarak karıştırıldı ve sıcak iken süzülerek çözünmeyen kısım (reaksiyona girmeyen bütülamın hidroklorür) ayrıldı. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat-metanolden kristallendirildi. T₅ bileşiği % 23 verimle saf olarak elde edildi.



Şekil 27 T₅ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi

3.2.11. 3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür bileşiğinin mikrodalga yöntemi ile sentezlenmesi (T₆MW).

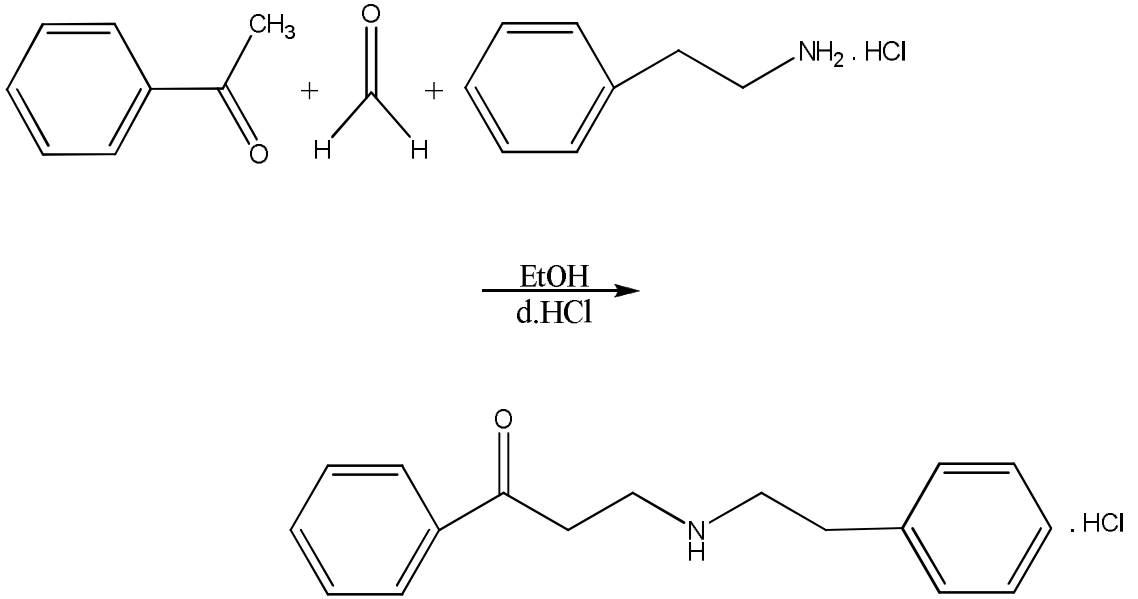
Asetofenon (8.22 g, 68 mmol), paraformaldehit (1.02 g, 34 mmol) ve fenetilamin hidroklorür (5.36 g, 34 mmol) karışımı mikrodalga fırında 60 Watt'da, 120 ° C'de ısıtılmaya başlandı. Reaksiyon İ.T.K. ile izlenerek ısıtma işlemine 10 dk sonra son verildi. Reaksiyon sıcaklığı 140 ° C idi. Reaksiyon içeriği oda sıcaklığına eriştiğinde dietil eter (3x10 ml) ile yıkayıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün önce metanol-eter daha sonra etil asetat ile kristallendirildi. T₆ bileşiği % 37 verimle saf olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 171.5 ° C'dir. Bileşiğin literatür erime derecesi 169-171 ° C'dir



Şekil 28 T₆ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

3.2.12. 3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür bileşiğinin konvansiyonel yöntem ile sentezlenmesi (T₆).

Asetofenon (4.11 g, 34 mmol), paraformaldehit (1.20 g, 40 mmol) ve fenetilamin hidroklorür (5.36 g, 34 mmol) karışımı etanolde (20 ml) çözüldü. Karışımın üzerine 12 damla derişik hidroklorik asit ilave edilip geri çeviren soğutucu altında İ.T.K. ile izlenerek 25 sa süre ile ısıtıldı. Reaksiyon içeriği dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün önce metanol-eter daha sonra etil asetat-metanolden kristallendirildi. T₆ bileşiği % 22 verimle saf olarak elde edildi.

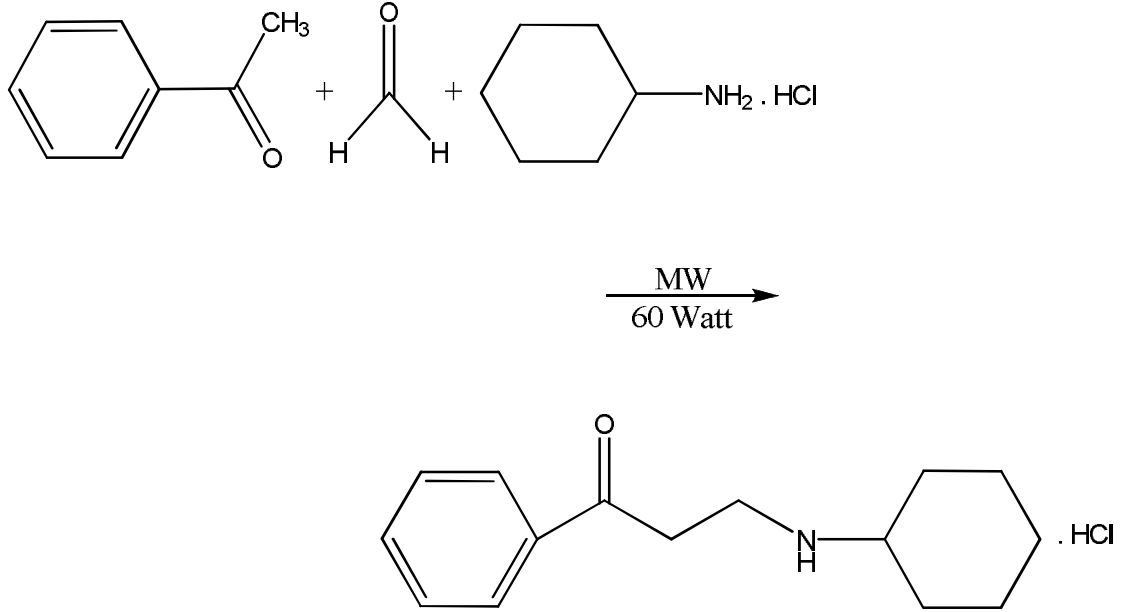


Şekil 29 T₆ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi

3.2.13. 1-Fenil-3-sikloheksilamino-1-propanon hidroklorür bileşiğinin mikrodalga yöntemi ile sentezlenmesi (T_{7MW}).

Asetofenon (8.22 g, 68 mmol), paraformaldehit (1.02 g, 34 mmol) ve sikloheksilamin hidroklorür (4.61 g, 34 mmol) karışımı mikrodalga fırında 60 Watt'da, 120 ° C'de ısıtılmaya başlandı. Reaksiyon İ.T.K. ile izlenerek ısıtma işlemine 10 dk sonra son verildi. Reaksiyon sıcaklığı 144 ° C idi. Reaksiyon içeriği oda sıcaklığına eriştiğinde dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün etil asetat-metanolden kristallendirildi. T₇ bileşiği % 34 verimle saf olarak elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 178 ° C'dir. Bileşiğin literatür erime derecesi 175-176 ° C'dir

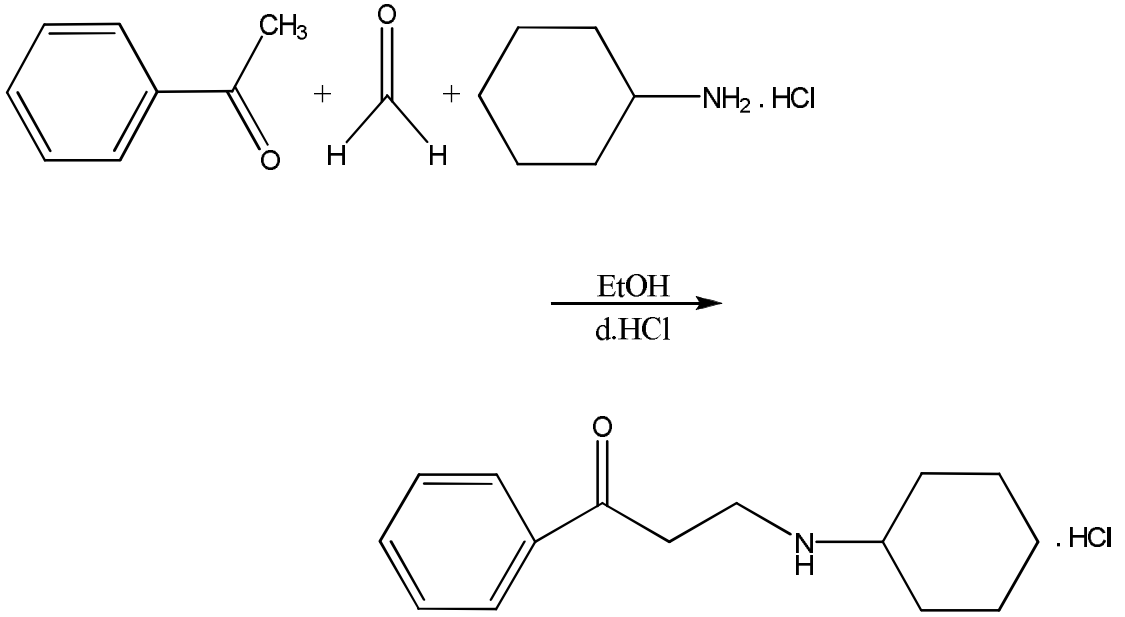
63



Şekil 30 T₇ Bileşiğinin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

3.2.14. 1-Fenil-3-sikloheksilamino-1-propanon hidroklorür bileşiğinin konvansiyonel yöntem ile sentezlenmesi (T_{7K}).

Asetofenon (4.11 g, 34 mmol), paraformaldehit (1.20 g, 40 mmol) ve sikloheksilamin hidroklorür (4.61 g, 34 mmol) karışımı etanolde (20 ml) çözüldü. Üzerine 12 damla derişik hidroklorik asit ilave edilip geri çeviren soğutucu altında İ.T.K. ile izlenerek 25 sa süre ile ısıtıldı. Reaksiyon içeriği dietil eter (3x10 ml) ile yıkanıp katı kısım süzülerek alındı. Ham ürün etil asetat-metanolden kristallendirildi. T₇ bileşiği % 20 verimle saf olarak elde edildi.

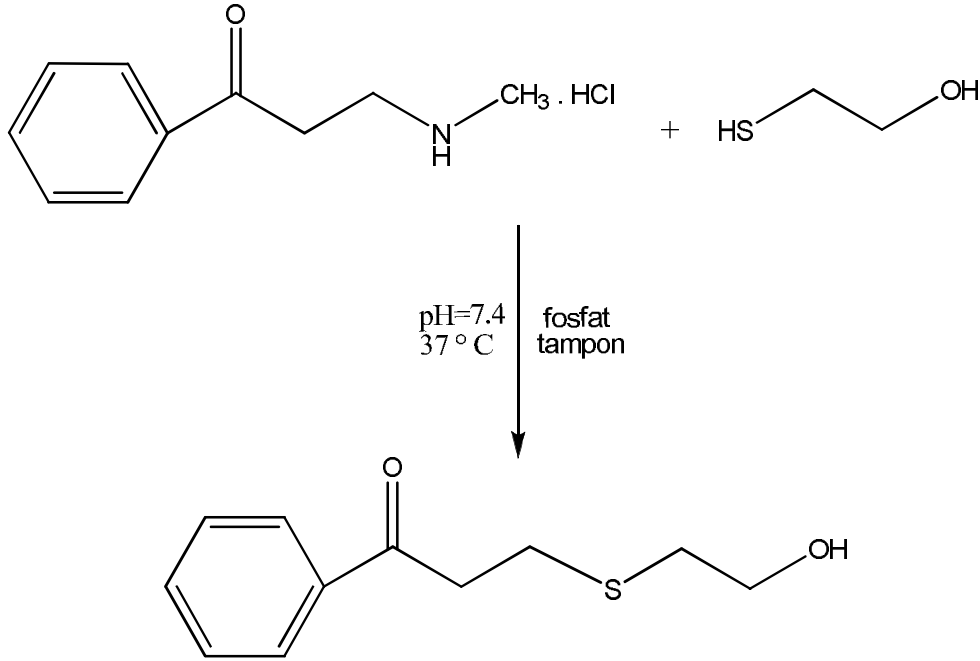


Şekil 31 T₇ Bileşiğinin Konvansiyonel Yöntemle Sentezi

3.3. Stabilite Çalışmaları

3.3.1. 1-Fenil-3-metilamino-1-propanon hidroklorür (T₁) bileşiğinin 2-merkaptoetanol ile reaksiyonu

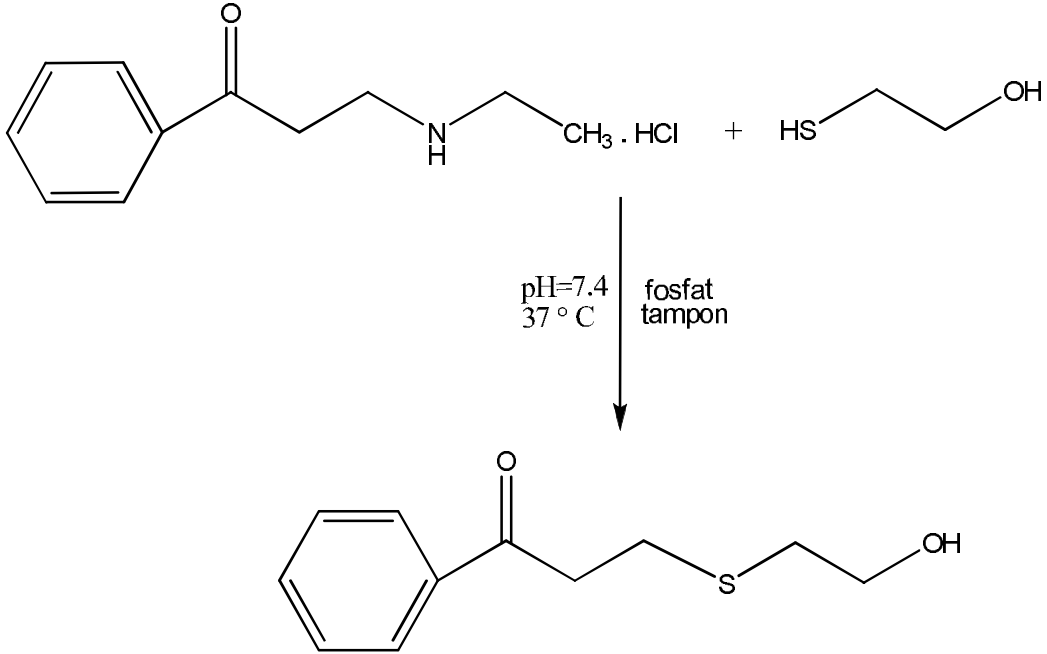
2-Merkaptoetanol (0.04 g, 0.50 mmol), 1-fenil-3-metilamino-1-propanon hidroklorür (0.10 g, 0.50 mmol) ile fosfat tampon (6 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 ° C'de çalkalandı. İ.T.K. sonuçlarına göre 26 sa sonunda reaksiyon ortamındaki Mannich bazı bileşiği tükenince reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x4 ml) ve daha sonra distile su (3x4 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Kloroform-metanol (9:1-8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-Fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (T₈) bileşiği % 47 verimle elde edildi. Bileşik yoğun kıvamlı sıvı idi.



Şekil 32 T₁ Bileşiğinin Stabilite Çalışması ve T₈ Oluşumu

3.3.2. 3-Etilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T₂) bileşiğinin 2-merkaptoetanol ile reaksiyonu

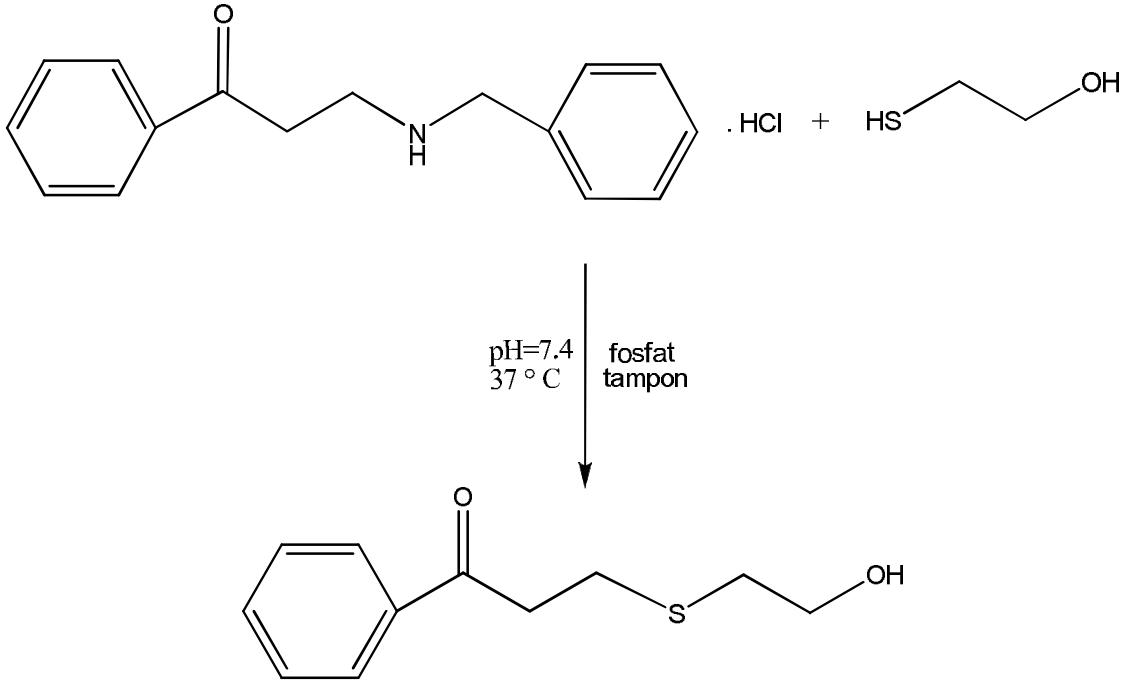
2-Merkaptoetanol (0.04 g, 0.47 mmol), 3-etilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (0.10 g, 0.47 mmol) ile fosfat tampon (6 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 ° C'de çalkalandı. İ.T.K. sonuçlarına göre 26 sa sonunda reaksiyon ortamındaki Mannich bazı bileşiği tükenince reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x4 ml) ve daha sonra distile su (3x4 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Kloroform-metanol (9:1-8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-Fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (T₈) bileşiği % 48 verimle elde edildi. Bileşik yoğun kıvamlı sıvı idi.



Şekil 33 T₂ Bileşiğinin Stabilite Çalışması ve T₈ Oluşumu

3.3.3. 3-Benzilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T₃) bileşiğinin 2-merkaptoetanol ile reaksiyonu

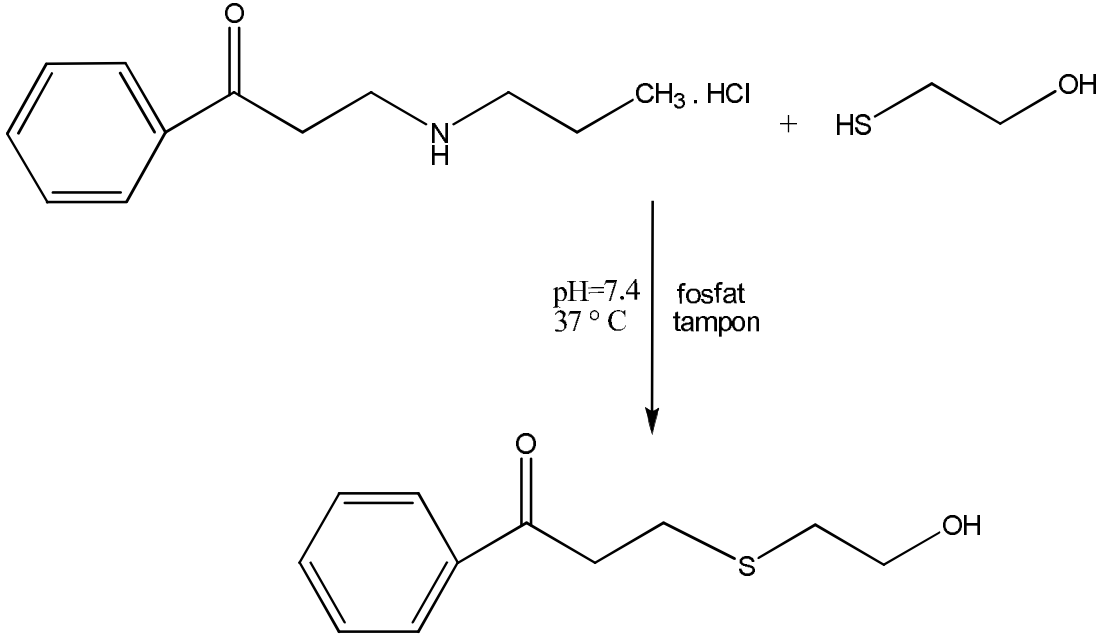
2-Merkaptoetanol (0.03 g, 0.36 mmol), 3-benzilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (0.10 g, 0.36 mmol) ile fosfat tampon (6 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 ° C'de çalkalandı. İ.T.K. sonuçlarına göre 26 sa sonunda reaksiyon ortamındaki Mannich bazı bileşiği tükenince reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x4 ml) ve daha sonra distile su (3x4 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Kloroform-metanol (9:1-8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-Fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (T₈) bileşiği % 86 verimle elde edildi. Bileşik yoğun kıvamlı sıvı idi.



Şekil 34 T₃ Bileşiğinin Stabilite Çalışması ve T₈ Oluşumu

3.3.4. 1-Fenil-3-propilamino-1-propanon hidroklorür (T₄) bileşiğinin 2-merkaptoetanol ile reaksiyonu

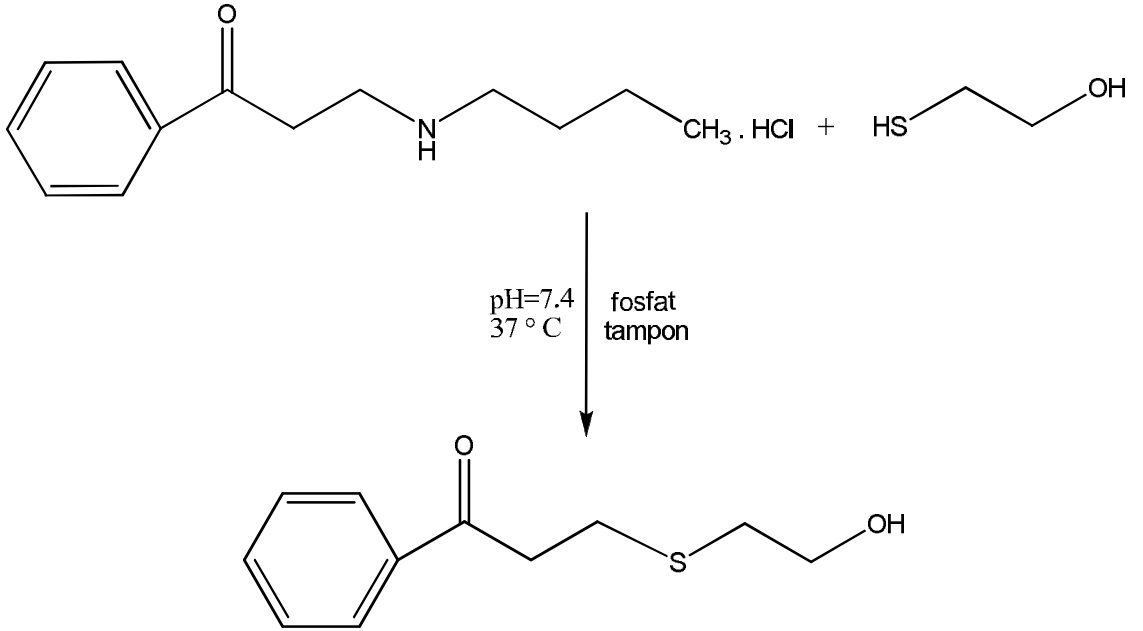
2-Merkaptoetanol (0.04 g, 0.44 mmol), 1-fenil-3-propilamino-1-propanon hidroklorür (0.10 g, 0.44 mmol) ile fosfat tampon (6 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 ° C'de çalkalandı. İ.T.K. sonuçlarına göre 30 sa sonunda reaksiyon ortamındaki Mannich bazı bileşiği tükenince reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x4 ml) ve daha sonra distile su (3x4 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Kloroform-metanol (9:1-8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-Fenil-3-(2-hidroksietiltiy)-1-propanon (T₈) bileşiği % 66.70 verimle elde edildi. Bileşik yoğun kıvamlı sıvı idi.



Şekil 35 T₄ Bileşiğinin Stabilité Çalışması ve T₈ Oluşumu

3.3.5. 3-Bütilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T₅) bileşiğinin 2-merkaptoetanol ile reaksiyonu

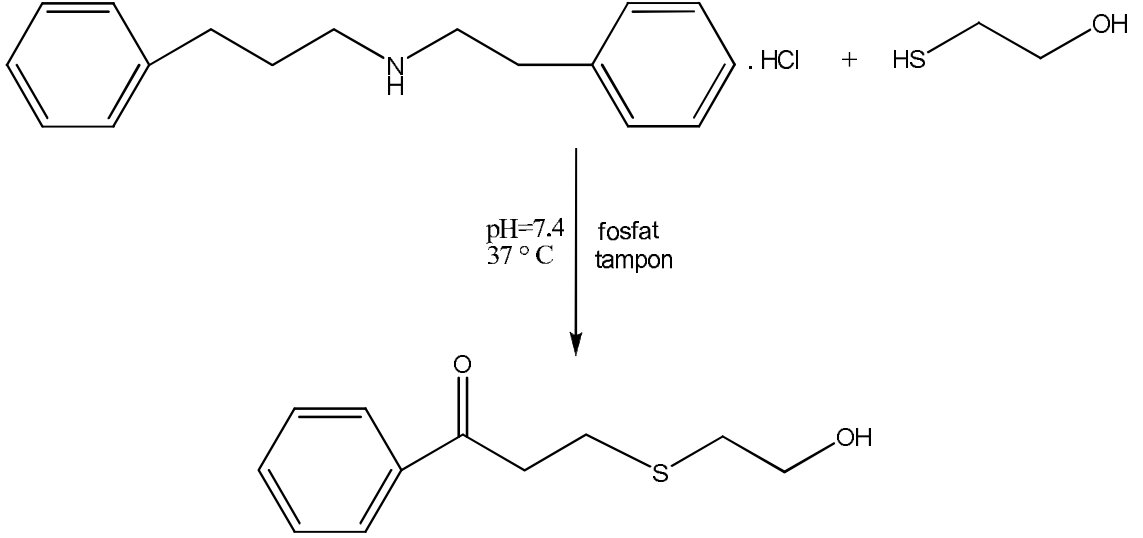
2-Merkaptoetanol (0.03 g, 0.41 mmol), 3-bütilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (0.10 g, 0.41 mmol) ile fosfat tampon (6 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 ° C'de çalkalandı. İ.T.K. sonuçlarına göre 24 sa sonunda reaksiyon ortamındaki Mannich bazı bileşiği tükenince reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x4 ml) ve daha sonra distile su (3x4 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Kloroform-metanol (9:1-8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-Fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (T₈) bileşiği % 49.35 verimle elde edildi. Bileşik yoğun kıvamlı sıvı idi.



Şekil 36 T₅ Bileşiğinin Stabilite Çalışması ve T₈ Oluşumu

3.3.6. 3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (T₆) bileşiğinin 2-merkaptoetanol ile reaksiyonu

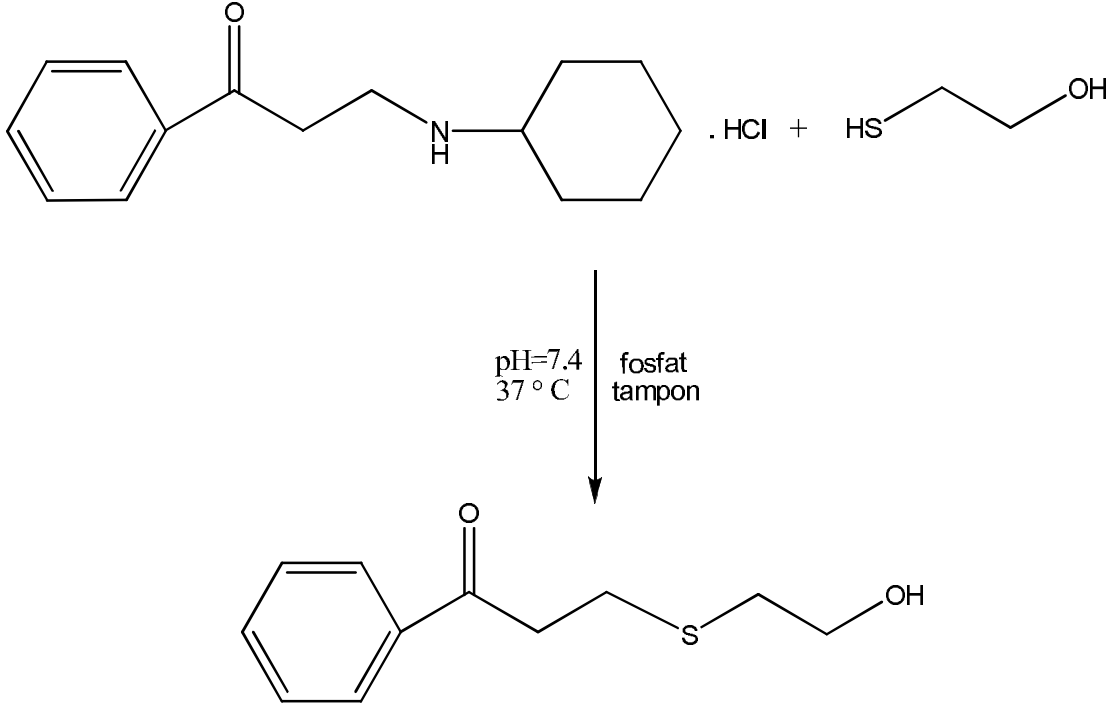
2-Merkaptoetanol (0.03 g, 0.34 mmol), 3-fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (0.10 g, 0.34 mmol) ile fosfat tampon (6 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 ° C'de çalkalandı. İ.T.K. sonuçlarına göre 24 sa sonunda reaksiyon ortamındaki Mannich bazı bileşiği tükenince reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x4 ml) ve daha sonra distile su (3x4 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Kloroform-metanol (9:1-8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-Fenil-3-(2-hidroksietiltiltiyo)-1-propanon (T₈) bileşiği % 46 verimle elde edildi. Bileşik yoğun kıvamlı sıvı idi.



Şekil 37 T₆ Bileşiğinin Stabilite Çalışması ve T₈ Oluşumu

3.3.7. 1-Fenil-3-sikloheksilamino-1-propanon hidroklorür (T₇) bileşiğinin 2-merkaptoetanol ile reaksiyonu

2-Merkaptoetanol (0.03 g, 0.37 mmol), 1-fenil-3-sikloheksilamino-1-propanon hidroklorür (0.10 g, 0.37 mmol) ile fosfat tampon (6 ml, pH = 7.4) içerisinde 37 ° C'de çalkalandı. İ.T.K. sonuçlarına göre 30 sa sonunda reaksiyon ortamındaki Mannich bazı bileşiği tükenince reaksiyona son verildi. Reaksiyon içeriği kloroform (3x4 ml) ve daha sonra distile su (3x4 ml) ile ekstre edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Kloroform-metanol (9:1-8:2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1-Fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (T₈) bileşiği % 41.5 verimle elde edildi. Bileşik yoğun kıvamlı sıvı idi.



Şekil 38 T₇ Bileşiğinin Stabilité Çalışması ve T₈ Oluşumu

4. BULGULAR

Sentezlenen bileşiklere ait konvansiyonel yöntem ile elde edilen fiziksel datalar Tablo 2’de, sentezlenen bileşiklere ait mikrodalga yöntemi ile elde edilen datalar Tablo 3’te, konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemi ile sentezlenen bileşiklerin reaksiyonlarının reaksiyon verimi ve süresi açısından karşılaştırılması Tablo 4’te, konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemi ile sentezlenen bileşiklerin reaksiyonlarının reaksiyon süre ve verimlerinin oran olarak karşılaştırılması Tablo 5’te, T₁-T₇ bileşiklerinden stabilite çalışması sonucu 1-fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (T₈) bileşiğinin oluşum yüzdeleri Tablo 6’da, T₁-T₈ bileşiklerinin ¹H-NMR spektrum yorumları ve T₈ bileşiğinin ¹³C-NMR spektrum yorumu Tablo 7’de sunulmuştur.

Sentezlenen bileşiklere (T₁-T₈) ait ¹H-NMR spektrumları ve 1-fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (T₈) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu da bu bölümde verilmiştir.

Tablo 2 Sentezlenen bileşiklere ait konvansiyonel yöntemle elde edilen fiziksel datalar [20 ml Etanol, 12 damla HCl (%37)]

| Bileşik | Asetofenon (mmol) | Paraformaldehit (mmol) | Amin HCl (mmol) | Reaksiyon Süresi (sa) | Verim (%) |
|----------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------|
| T ₁ | 34 | 40 | Metilamin HCl 34 | 24 | 27 |
| T ₂ | 34 | 40 | Etilamin HCl 34 | 24 | 28 |
| T ₃ | 34 | 40 | Benzilamin HCl 34 | 24 | 16 |
| T ₄ | 34 | 40 | Propilamin HCl 34 | 26 | 17 |
| T ₅ | 34 | 40 | Bütilamin HCl 34 | 24 | 23 |
| T ₆ | 34 | 40 | Fenetilamin HCl 34 | 25 | 22 |
| T ₇ | 34 | 40 | Sikloheksilamin HCl 34 | 24 | 20 |

Tablo 3 Sentezlenen bileşiklere ait mikrodalga yöntemi ile elde edilen fiziksel datalar (Çözücüsüz ortam)

| Bileşik | Asetofenon (mmol) | Paraformaldehit (mmol) | Amin HCl (mmol) | Reaksiyon Süresi (dk) | Verim (%) |
|----------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------|
| T ₁ | 68 | 34 | Metilamin HCl 34 | 15 | 42 |
| T ₂ | 68 | 34 | Etilamin HCl 34 | 25 | 40 |
| T ₃ | 68 | 34 | Benzilamin HCl 34 | 5 | 35 |
| T ₄ | 68 | 34 | Propilamin HCl 34 | 20 | 33 |
| T ₅ | 68 | 34 | Bütilamin HCl 34 | 5 | 39 |
| T ₆ | 68 | 34 | Fenetilamin HCl 34 | 10 | 37 |
| T ₇ | 68 | 34 | Sikloheksilamin HCl 34 | 10 | 34 |

Tablo 4 Konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemiyle sentezlenen bileşiklerin reaksiyonlarının reaksiyon verimi ve süresi açısından karşılaştırılması

| Bileşik | Konvansiyonel Yöntem | | Mikrodalga Yöntemi | |
|----------------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| | Reaksiyon Süresi (sa) | Verim (%) | Reaksiyon Süresi (dk) | Verim (%) |
| T ₁ | 24 | 27 | 15 | 42 |
| T ₂ | 24 | 28 | 25 | 40 |
| T ₃ | 24 | 16 | 10 | 35 |
| T ₄ | 26 | 17 | 20 | 33 |
| T ₅ | 24 | 23 | 5 | 39 |
| T ₆ | 25 | 22 | 10 | 37 |
| T ₇ | 24 | 20 | 10 | 34 |

Tablo 5 Konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemiyle sentezlenen bileşiklerin reaksiyonlarının reaksiyon süre ve verimlerinin oran olarak karşılaştırılması

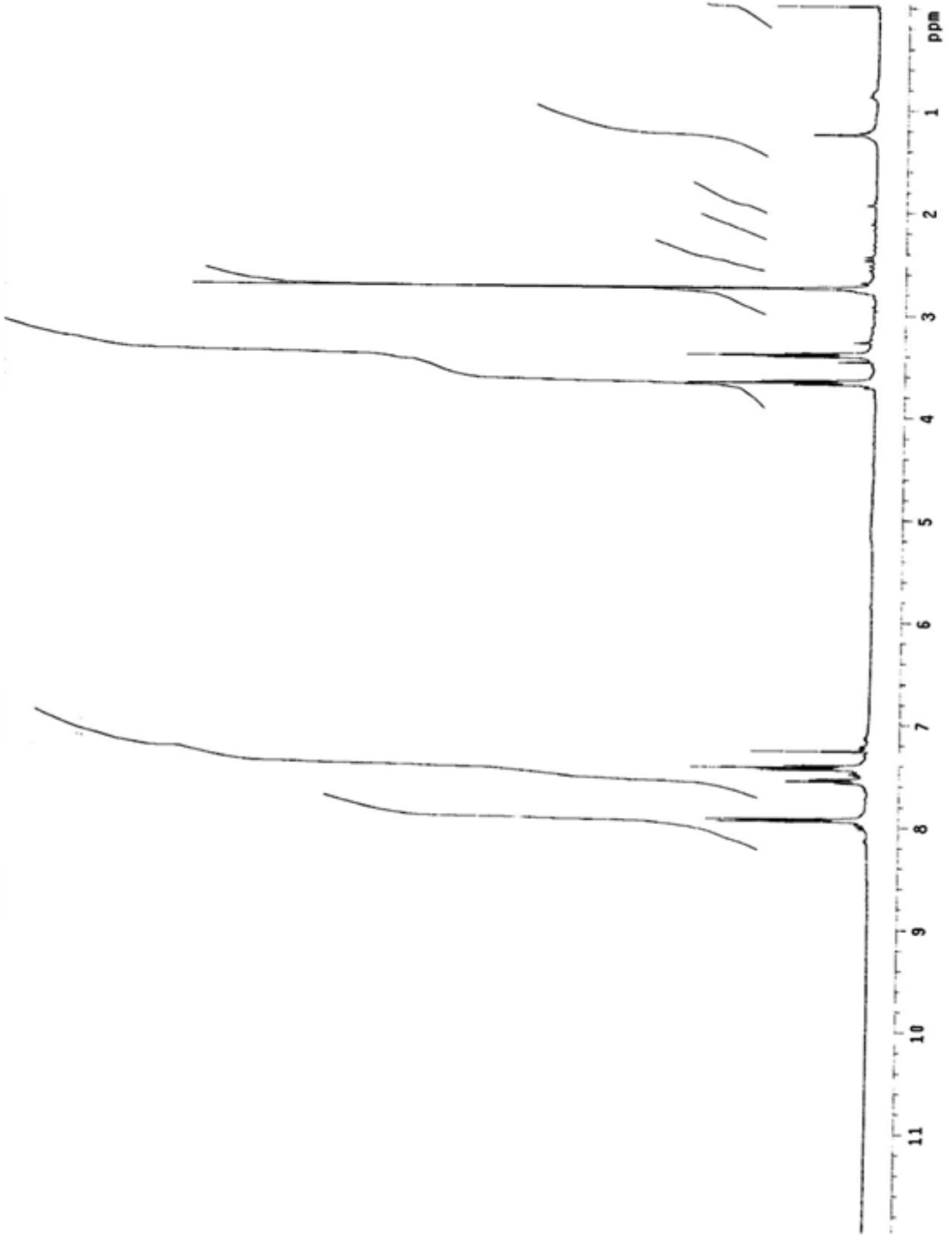
| Bileşik | Reaksiyon Süresi (kat↓) | Reaksiyon Verimi (kat↑) |
|----------------|--------------------------|--------------------------|
| | Mikrodalga/Konvansiyonel | Mikrodalga/Konvansiyonel |
| T ₁ | 96 | 1.55 |
| T ₂ | 57.60 | 1.43 |
| T ₃ | 144 | 2.18 |
| T ₄ | 78 | 1.94 |
| T ₅ | 288 | 1.70 |
| T ₆ | 150 | 1.68 |
| T ₇ | 144 | 1.70 |

Tablo 6 T₁-T₇ bileşiklerinden stabilite çalışması sonucu 1-fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (T₈) bileşiğinin oluşum yüzdeleri.

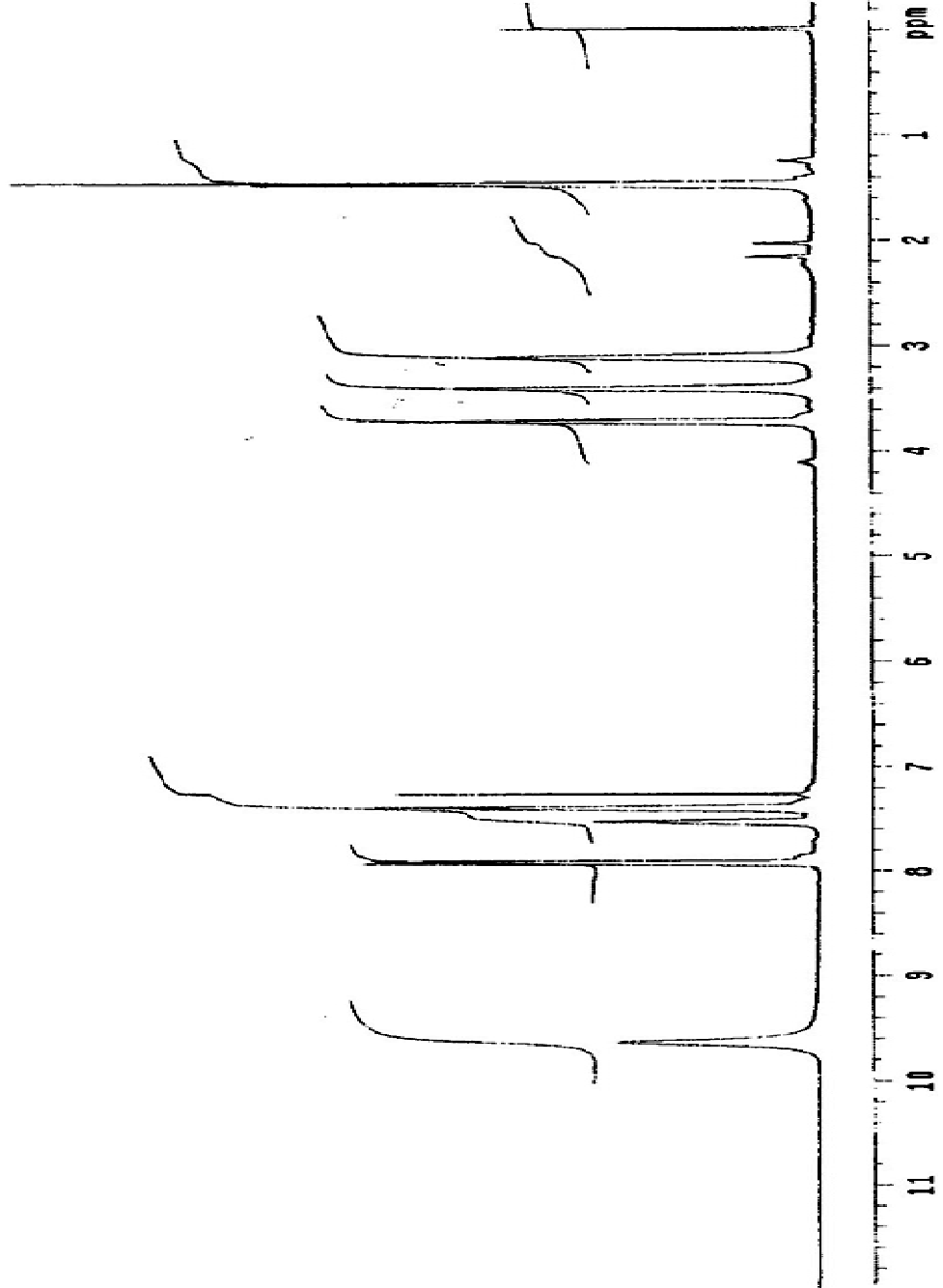
| Bileşik No | % T ₈ |
|----------------|------------------|
| T ₁ | 47.00 |
| T ₂ | 48.00 |
| T ₃ | 86.00 |
| T ₄ | 66.70 |
| T ₅ | 49.35 |
| T ₆ | 46.00 |
| T ₇ | 41.50 |

Tablo 7 T₁-T₈ bileşiklerinin ¹H-NMR spektrum yorumları ve T₈ bileşiğinin ¹³C-NMR spektrum yorumu

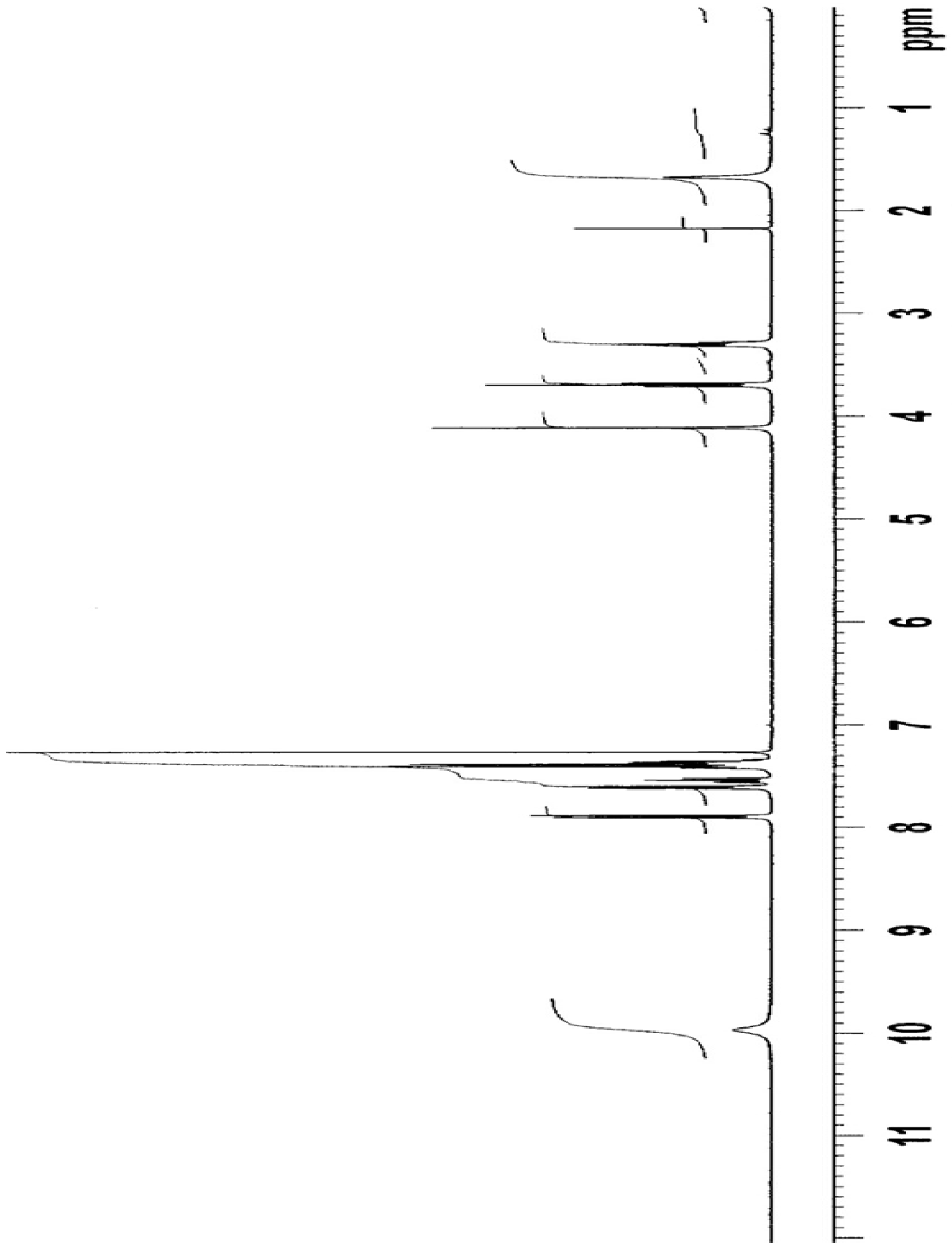
| Bileşik | ¹ H NMR δ (ppm) |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T₁ Sp. No 1 | δ : 7.94-7.92 (2H, m), 7.57-7.40 (3H, m), 3.66 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.39 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.74 (3H, s) ppm |
| T₂ Sp. No 2 | δ : 9.63 (1H, bs), 7.93-7.90 (2H, m), 7.53-7.37 (3H, m), 3.74-3.69 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.11 (2H, m), 1.48-1.44 (3H, m) ppm |
| T₃ Sp. No 3 | δ : 9.67 (1H, bs), 7.91-7.35 (10H, m), 4.11 (2H, s), 3.71-3.68 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.32-3.28 (2H, t, $J=7.0$ Hz) ppm |
| T₄ Sp. No 4 | δ : 9.61 (2H, bs), 7.94-7.92 (2H, m), 7.56-7.38 (3H, m), 3.76-3.73 (2H, m), 3.40 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 2.97 (2H, bs), 1.98-1.89 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.5$ Hz) ppm |
| T₅ Sp. No 5 | δ : 9.54 (bs), 7.94 (2H, d, $J=7.7$ Hz), 7.56-7.28 (3H, m), 3.74 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.41 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.91-1.83 (4H, m), 1.44-1.38 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz) ppm |
| T₆ Sp. No 6 | δ : 9.84 (1H, bs), 7.89-7.86 (2H, m), 7.51-7.23 (8H, m), 3.78-3.74 (2H, m), 3.45 (2H, bs), 3.30 (4H, s) ppm |
| T₇ Sp. No 7 | δ : 9.53 (2H, bs), 7.93-7.91 (2H, m), 7.56-7.26 (3H, m), 3.82-3.79 (2H, m), 3.42 (2H, bs), 2.32-2.29 (2H, m), 1.84-1.62 (6H, m), 1.33-1.19 (4H, m) ppm |
| T₈ Sp. No 8 | δ : 7.96-7.94 (2H, m), 7.56-7.44 (3H, m), 3.77 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.28 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.94 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.77 (2H, t, $J=6.9$ Hz) ppm |
| Bileşik | ¹³ C-NMR δ (ppm) |
| T₈ Sp. No 9 | δ : 198.53 (<u>C=O</u>); 136.69, 133.65, 129.94, 128.28 (Aromatik <u>C</u>); 60.77, 30.11, 35.94, 26.02 (<u>CH</u> ₂) ppm |



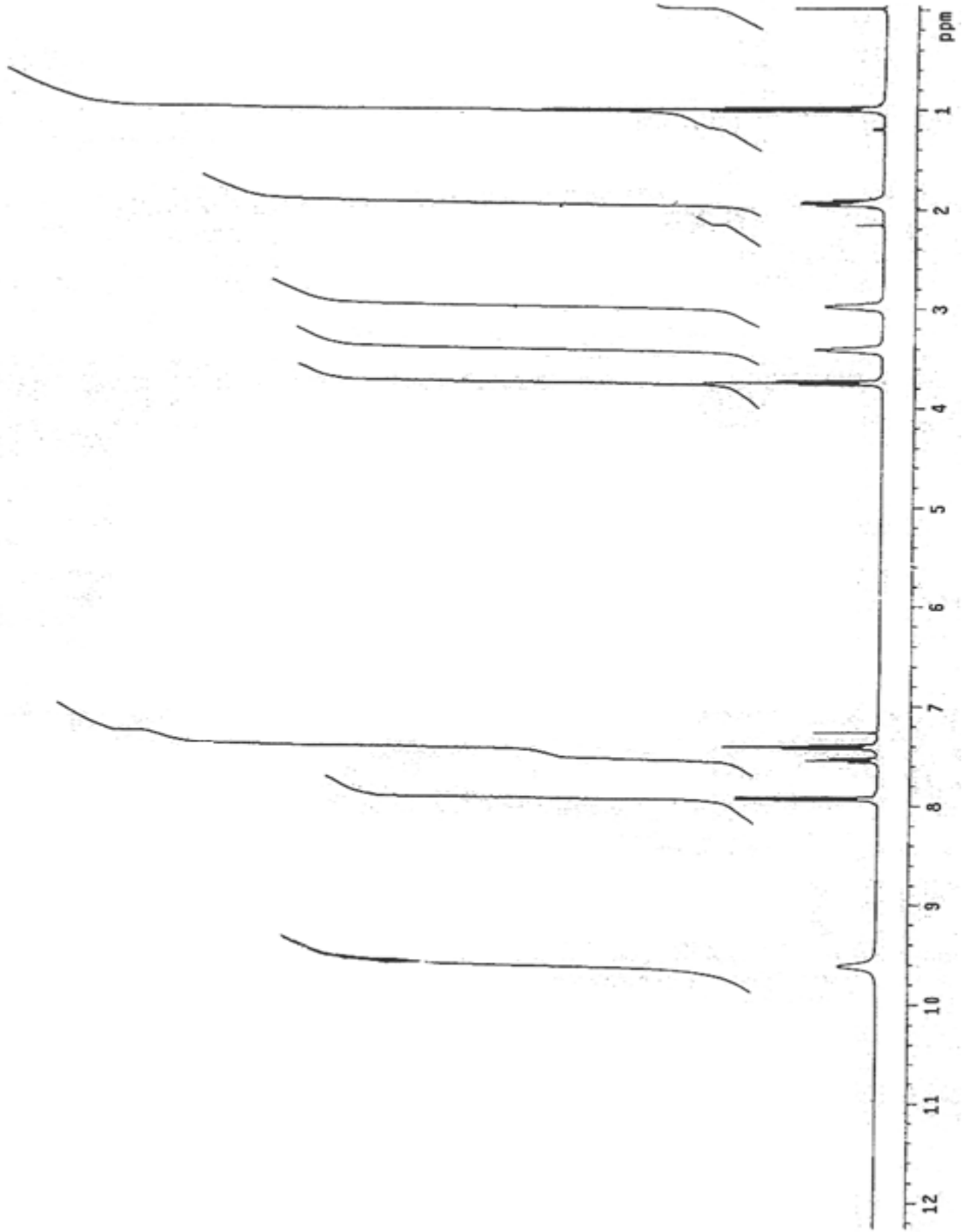
Spektrum No 1 T₁ Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



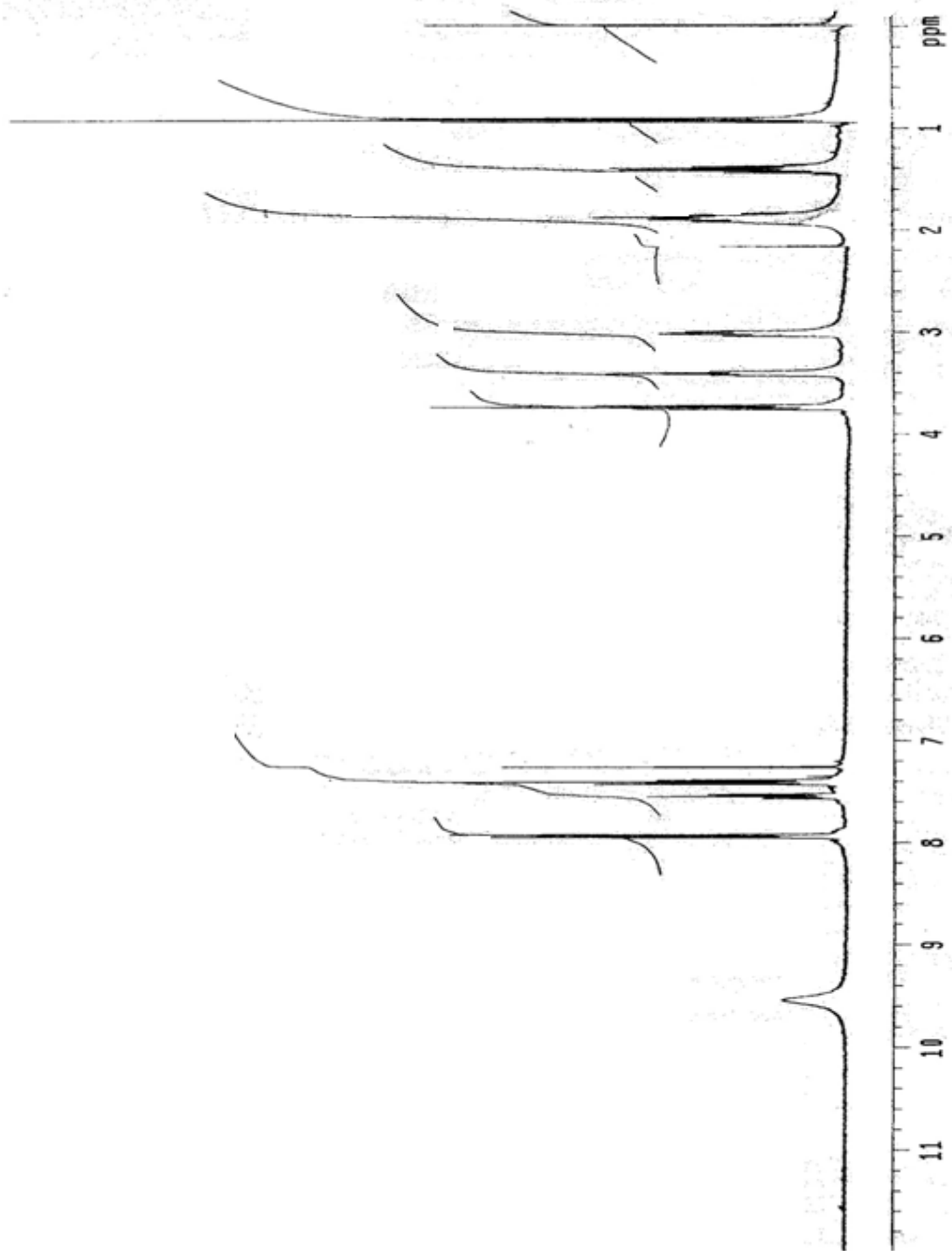
Spektrum No 2 T₂ Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



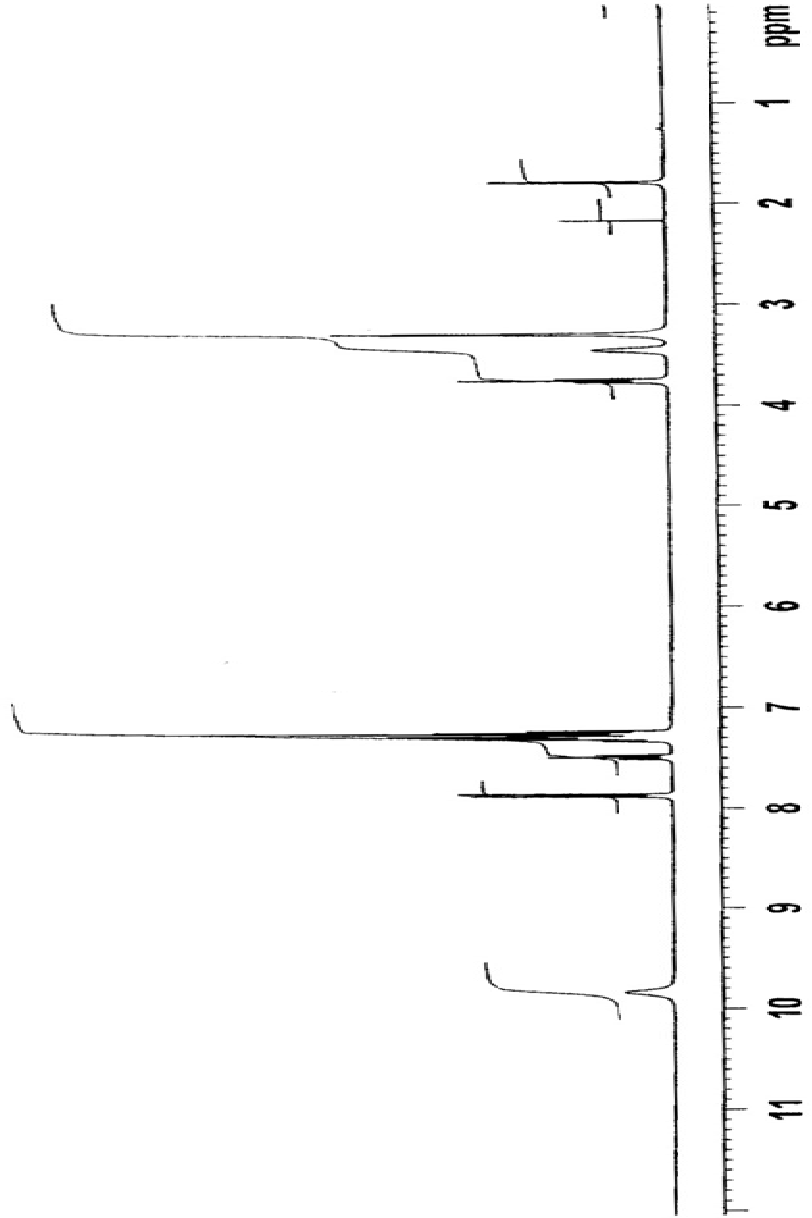
Spektrum No 3 T_3 Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



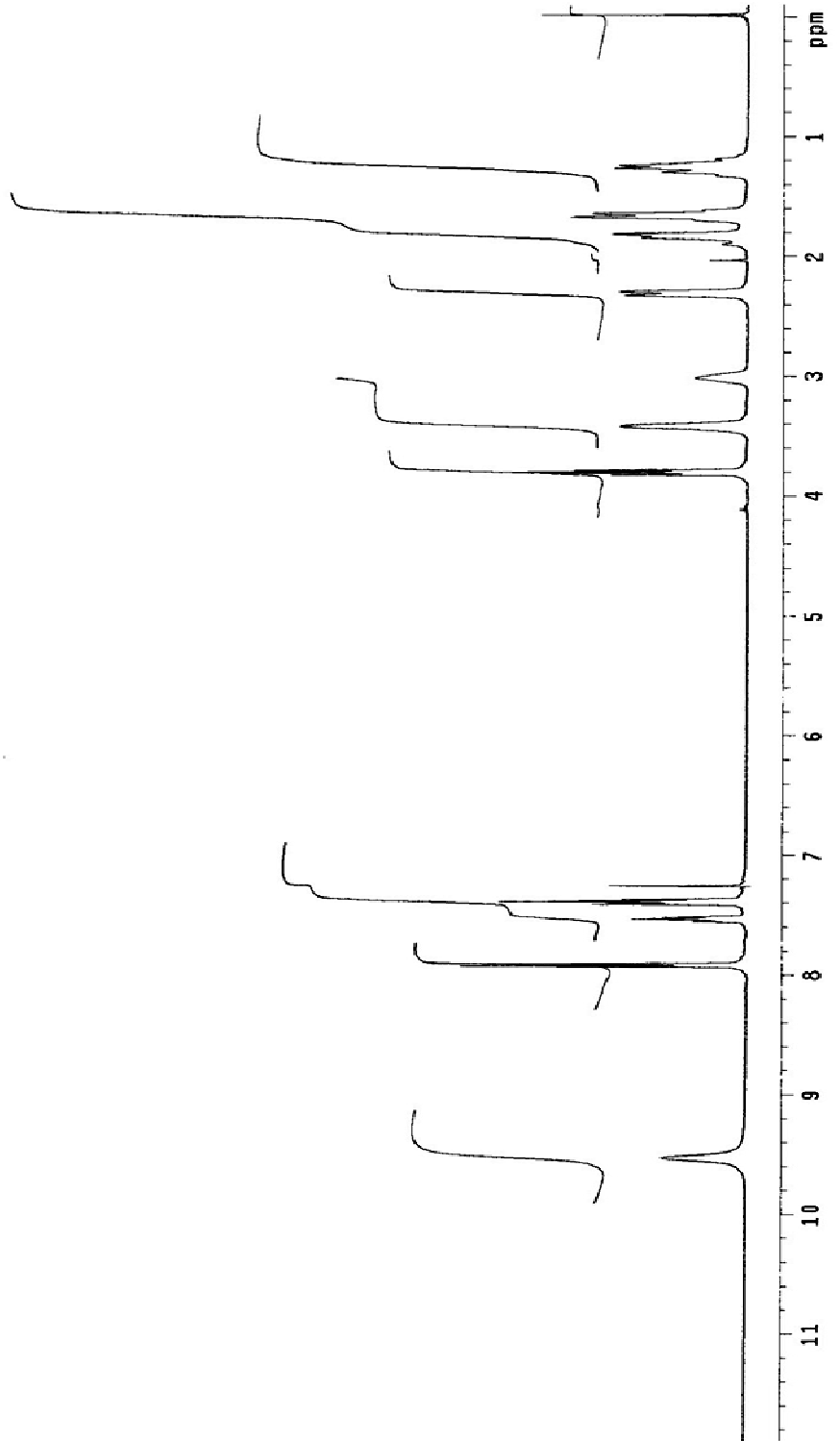
Spektrum No 4 T₄ Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



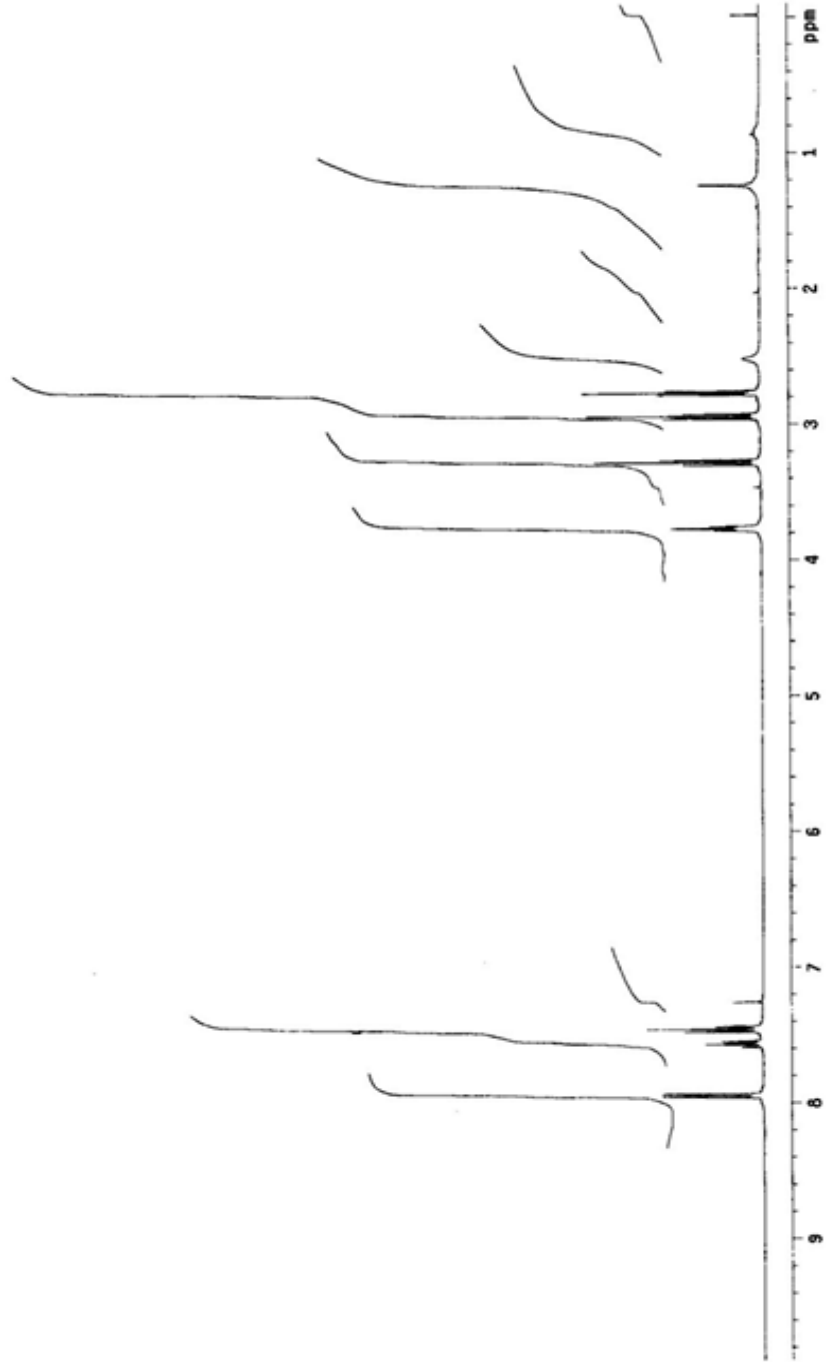
Spektrum No 5 T₅ Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



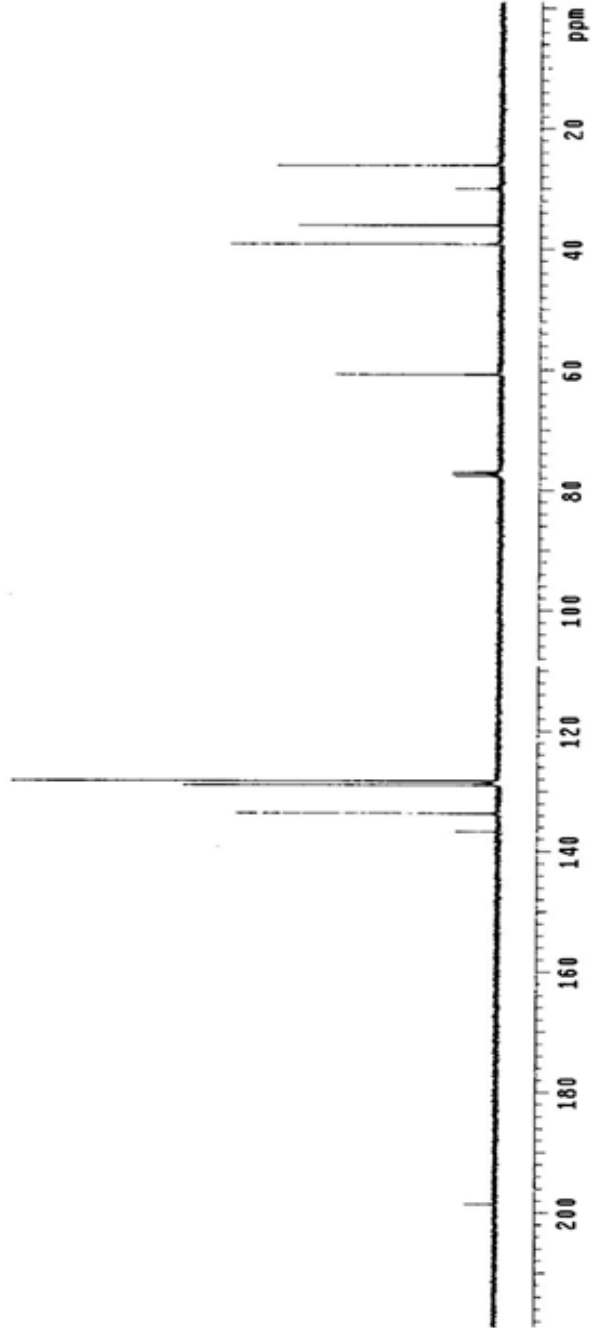
Spektrum No 6 T_6 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Spektrum No 7 T₇ Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Spektrum No 8 T₈ Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Spektrum No 9 T₈ Bileşğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

5. TARTIŞMA

T₁-T₇ bileşikleri hem asidik etanollü ortamda konvansiyonel yöntemle, hem de çözücüsüz ortamda mikrodalga yöntemi ile 120 ° C'de 60 Watt'da başarı ile sentezlenmiştir.

Konvansiyonel yöntemde asetofenon: paraformaldehit: uygun amin hidroklorür oranları sırasıyla 1:1.2:1 şeklinde iken, mikrodalga yönteminde çözücü kullanılmadığından asetofenonun aşırısı kullanılmıştır. Kullanılan asetofenon: paraformaldehit: uygun amin hidroklorür oranları sırasıyla 2: 1: 1 şeklindedir.

Sentezlenen bileşiklerde (T₁-T₇) amin kısmı sırasıyla metilamin, etilamin, benzilamin, propilamin, bütilamin, fenetilamin ve sikloheksilamin olarak değiştirilmiştir. Bu aminler farklı pKa değerlerine sahip olduklarından deaminasyon oranını ve tiyol alkilasyonu oranını değiştirebilir gerekçesi ile hareket edilmiştir.

Bileşikler konvansiyonel yöntemde % 16-28 verimle, mikrodalga yönteminde % 33-42 verimle sentezlenebilmiştir.

Konvansiyonel yöntemde reaksiyon süreleri 24-26 sa arasında iken, mikrodalga yönteminde bu süre 5-20 dakika arasında değişmiştir.

T₁-T₇ bileşiklerine ait konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemi ile elde edilen fiziksel datalar sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te sunulmuştur. Ayrıca konvansiyonel yöntem ve mikrodalga yöntemlerinde T₁-T₇ bileşiklerinin sentezine ilişkin reaksiyon süre ve verimleri karşılaştırmalı olarak Tablo 4'te sunulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin (T₁-T₇) kimyasal yapıları ve stabilite çalışmaları sonucu oluşan (T₈) bileşiğin kimyasal yapısı alınan ¹H-NMR spektrumları (Spektrum No 1-8),

^{13}C -NMR spektrumu (Spektrum No 9) ve literatürde kayıtlı erime dereceleriyle (Bölüm 3.2) doğrulanmıştır.

Örnek olarak sikloheksilamin kullanılarak sentezlenen T_7 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu yorumlandığında; amin tuzu yapısından kaynaklanan azot üzerindeki protonlar δ 9.53 ppm'de 2H değerinde geniş singlet (bs), fenil halkasına ait aromatik protonlar δ 7.91-7.93 ppm'de 2H değerinde multipler ve δ 7.26-7.56 ppm'de 3H değerinde multipler halinde gözlemlenmiştir. Karbonile komşu 2 adet metilen protonlarına ait sinyaller ise δ 3.79-3.82 ppm'de 2H değerinde multipler ve δ 3.42 ppm'de 2H değerinde geniş singlet (bs) olarak gözlemlenmiştir. Sikloheksil halkasına ait protonlar ise δ 2.29-2.32 ppm'de 2H değerinde multipler, δ 1.62-1.84 ppm'de 6H değerinde multipler ve δ 1.19-1.33 ppm'de 4H değerinde multipler olarak yapı ile uyumlu bir biçimde gözlemlenmiştir.

Konvansiyonel yöntem ile mikrodalga yöntemi reaksiyon süresi ve verimi açısından karşılaştırıldığında mikrodalga yöntemi reaksiyon süresini konvansiyonel yöntemle kıyasla 57.6-288 kat azaltmıştır (Tablo 5). T_1 - T_7 bileşikleri için bu oranlar şöyle özetlenebilir: T_1 bileşiği için 96 kat, T_2 bileşiği için 57.6 kat, T_3 bileşiği için 144 kat, T_4 bileşiği için 78 kat, T_5 bileşiği için 288 kat, T_6 bileşiği için 150 kat ve T_7 bileşiği için 144 kat.

Mikrodalga yöntemi ayrıca reaksiyon verimini konvansiyonel yöntemle kıyasla 1.43-2.18 kat artırmıştır (Tablo 5). T_1 - T_7 bileşikleri için bu oranlar şöyle özetlenebilir: T_1 bileşiği için 1.55 kat, T_2 bileşiği için 1.43 kat, T_3 bileşiği için 2.18 kat, T_4 bileşiği için 1.94 kat, T_5 bileşiği için 1.70 kat, T_6 bileşiği için 1.68 kat, T_7 bileşiği için 1.70 kat.

T₁-T₇ bileşiklerinin sentezinde mikrodalga irradasyonu yönteminin reaksiyon süresini kısaltması, reaksiyon verimini arttırması literatürdeki şu veriler ile uyum içindedir:

Rosiglitazonun mikrodalga yönteminde sulu ortamda 140 ° C'da 10 dk'da % 90 verimle, çözücüsüz ortamda 140 ° C'da 20 dk 'da % 92 verimle, klasik yöntemde aynı çözücü ve sıcaklıkta 12 dk ve 15 dk'da % 82 ve % 85 verimle elde edilmesi ⁴⁵;

5-Hidroksi-5-triklorometil-4,5-dihidroksazol tipi bileşik serilerinin klasik yöntem (konvansiyonel) ile 16 sa ve % 78-86 verimle, mikrodalga yöntemiyle 6 dk ve % 78-95 verimle elde edilmesi ⁴⁷;

10-Benzil-2,3-dihidroimidazol[1,2,b]izokinolin-5(1H)-on ve 5-okso-(imidazol[1,2,b]izokinolin-10-il)-N-fenasetamid türevlerinin konvansiyonel yöntemle 24-72 sa ve % 2-3 verimle, mikrodalga yöntemiyle 1-6 dk ve % 79-88 verimle sentezlenebilmeleri ⁴⁸ gibi.

Örnek verilen bu bileşikler her ne kadar Mannich bazı sentezi değil ise de kimyasal bir sentezdir.

Mannich bazlarının sentezinde konvansiyonel yöntem ile mikrodalga yönteminin karşılaştırmalı örneklerine tarafımızdan rastlanmamıştır. Ancak 3'-(Aril / Heteroaril)-1-morfolinometil / piperidinometilspiro[3H-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion tipi Mannich bazlarının sentezinin mikrodalga yöntemiyle 640-650 Watt'ta 2-3 dk'da gerçekleştiği ⁵¹; β-naftol'den yola çıkarak 1-aril-2-naftollerin sentezinin 1 dk'da % 62-86 verimle gerçekleştiği ⁵²; pirazinamid'in 13 farklı Mannich bazı için 2 dk'da % 44-85 verimle sentezlendiği ⁵⁴; terminal alkinlerin Mannich bazlarının sentezinin 1 dk'da % 80 verimle gerçekleştiği ⁵⁵, fenol ve indollerin Mannich bazlarının mikrodalga yöntemiyle

4-5 dk'da % 50-91 verimle ⁵⁶ gerçekleştiği şeklinde gözlenen veriler de mikrodalga yönteminde bizim de gözlemlediğimiz reaksiyon sürelerinin kısalığı verileri ile uyum içindedir.

Bizim bu tez kapsamında elde ettiğimiz veriler farklı kimyasal yapıdaki Mannich bazlarının sentezinde mikrodalga yönteminin tercih edilebilir, göz önünde bulundurulabilir bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

T₁-T₇ bileşiklerinin fosfat tamponda pH=7.4'de 37 ° C'da 2-merkaptolanol ile gerçekleştirilen stabilite çalışmasında, sentezlenip test edilen bileşiklerin tümü 1-fenil-3-(2-hidroksietiltiyo)-1-propanon (T₈) bileşiğini değişik oranlarda (Tablo 6)(% 41.5-86) vermesi bileşiklerin sitotoksik biyoaktivitelerinde tiyol alkilasyonunun kısmen de olsa rol oynayabileceğini, bileşiklerin deaminasyon oranının kullanılan aminlerin pKa'sından etkilenebileceğini düşündürmektedir.

T₈ bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu ele alınarak incelendiğinde fenil halkasına ait aromatik protonlar δ 7.96-7.94 ppm'de 2H değerinde multipler, δ 7.56-7.44 ppm'de 3H değerinde multipler olarak gözlenmiştir. Alifatik zincirdeki 4 adet metilen grubu ise δ 3.77, δ 3.28, δ 2.94 ve δ 2.77 ppm'de ikişer protonluk tripletler halinde halinde yapı ile uyumlu olarak gözlenmiştir.

T₈ bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu ise yapı ile uyumlu bir şekilde gözlenmiştir. Karbonil karbonuna ait sinyal δ 198.53 ppm'de, aromatik karbonlar δ 136.69, δ 133.65, δ 129.94 ve δ 128.28 ppm'de, yapıda mevcut dört adet metilen karbonu ise δ 60.77, δ 35.94, δ 30.11 ve δ 26.02 ppm'de gözlenmiştir.

Sonuç olarak, mikrodalga yöntemi ileride gerçekleştirilmesi planlanacak Mannich bazlarının sentezinde reaksiyon verimi özellikle de reaksiyon süresi açısından göz önünde bulundurulması gereken bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Baserga R. Principles of Molecular Cell Biology of Cancer. Philadelphia: J B Lippincott Co; 1993: 60-66
2. Salmon SE, Sartorelli AC. Cancer Chemotherapy. Basic and Clinical Pharmacology. Norwalk: Appleton and Lange, CT, 1989: 683-715
3. Pitot HC. Fundamentals of Oncology. New York: Marcel Dekker Inc, 1976: 19-21
4. Albert AA. Selective Toxicity, the Physico-Chemical Basis of Therapy. New York: Chapman and Hall, 1985: 357-417
5. WHO (Dünya Sağlık Örgütü), February 2011, www.who.int
6. Driscoll T, Steenland, K, Pruss-Ustun A, Nelson DI, Leigh J. Occupational carcinogens. In Pruss-Ustun A, Lendrum D, Corvalan D, Woodward W, eds. Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Geneva; World Health Organization, 2004: 11-66
7. Gold LS, Slone TH, Manley NB, Ames BN. Misconceptions About the Causes of Cancer. Vancouver: The Fraser Institute, 2003: 125-155
8. Frei E. Effect of Dose and Schedule on Response; Cancer Medicine, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974: 1519-1526

9. Dowling MD, Krakoff IH, Karnofsky DD. Mechanism of Action of Anti-Cancer Drugs, *Chemotherapy of Cancer*, Warren C (Ed.), Lea and Febiger, Philadelphia, 1970: 1210-1230
10. Spiegel RJ. Anticancer and Interferon Agents, *Synthesis and Properties*, Ottenbrite RM, Butler GB (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, 1984: 253-256.
11. Dimmock JR, Kumar P. Anticancer and cytotoxic properties of Mannich bases. *Curr Med Chem*. 1997; 4: 1-22
12. Mannich C, Krosche W. Ueber ein kondensations produkt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin. *Arch Pharm (Weinheim)* 1912; 250: 647-667
13. Arend M, Westermann B, Risch N. Modern variants of the Mannich reaction. *Angew Chem* 1998; 37: 1045-1070
14. 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
15. Gul HI, Das U, Pandit B, Li PK. Evaluation of the cytotoxicity of some mono-Mannich bases and their corresponding azine derivatives against androgen-independent prostate cancer cells. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 850-854
16. Gul HI, Gul M, Erciyas E. Syntheses and stability studies of some Mannich bases of acetophenones and evaluation of their cytotoxicity against Jurkat cells. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 628-635

17. Gul HI, Gul M, Vepsalainen J, et al. Cytotoxicity of some azines of acetophenone derived mono-Mannich bases against Jurkat cells. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 631-637
18. 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
19. Euzébio FP, Santos FJ, Piló-Veloso D, Alcântara AF, Ruiz AL, Carvalho JE, et al. Synthesis, antiproliferative activity in cancer cells and theoretical studies of novel 6 α ,7 β -dihydroxyvouacapan-17 β -oic acid Mannich base derivatives. *Bioorg Med Chem* 2010; 18: 8172-8177
20. 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
21. Bolakatti GS, Maddi VS, Mamledesai SN, Ronad PM, Palkar MB, Swamy S. Synthesis and evaluation of antiinflammatory and analgesic activities of a novel series of coumarin Mannich bases. *Arzneimittelforschung* 2008; 58: 515-520
22. Suleyman H, Gul HI, Asoglu M. Antiinflammatory activity of 3-benzoyl-1-methyl-4-phenyl-4-piperidinol hydrochloride. *Pharmacol Therapeutics* 2003; 47: 471-475
23. El-Sayed NA, Awadallah FM, Ibrahim NA, El-Saadi MT. Synthesis, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies of some substituted pyrimido[1,6-a]azepine derivatives. *Eur J Med Chem* 2010; 45: 3147-3154

24. 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
25. Koechel DA, Rankin GO. Diuretic activity of Mannich base derivatives of ethacrynic acid and certain ethacrynic acid analogues. *J Med Chem* 1978; 21: 764-769
26. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some stryl ketone derivatives and related thiol adducts. *J Pharm Sci* 1994; 83: 545-548
27. Mete E, Gul HI, Canturk P, Topcu Z, Pandit B, Gul M, *et al.* Biological activity of 1-aryl-3-phenethylamino-1-propanone hydrochlorides and 3-aroyl-4-aryl-1-phenethyl-4-piperidinols on PC-3 cells and DNA topoisomerase I enzyme. *Z Naturforsch C* 2010; 65: 647-652
28. Gul HI, Calis U, Vepsalainen J. Synthesis of some mono-Mannich bases and corresponding azine derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Arzneimittelforschung* 2004; 54: 359-364
29. 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

30. Kotecka BM, Barlin GB, Edstein MD, Rieckmann KH. New quinoline di-Mannich base compounds with greater antimalarial activity than cloroquine, amodiaquine or pyronaridine. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 41: 1369-1374
31. Scott HV, Tan WL, Barlin GB. Antimalarial activity of Mannich bases derived from 4-(7'-bromo-1',5'-naphthyridin-4'-ylamino) phenol and 4-(7'-trifluoromethylquinolin-4'-ylamino) phenol against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Ann Trop Med Parasitol* 1987; 81: 85-93
32. Varma RS, Nobles WL, Antiviral, antibacterial and antifungal activities of isatin N-Mannich bases. *J Pharm Sci* 1975; 64: 881-882
33. Mete E, Gul HI, Bilginer S, *et al.* Synthesis and Antifungal Evaluation of 1-Aryl-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-one Hydrochlorides. *Molecules* 2011; 16: 4660-4671
34. Dimmock JR, Taylor WG. Intramolecular cyclization and cytotoxicities of some Mannich bases of styryl ketones. *J Pharm Sci* 1975; 64: 241-249
35. 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

36. Dimmock JR, Smith LM. Syntheses and evaluation of ketals, hemithioketals, and dithioketals of conjugated styryl ketones principally for antineoplastic activity. *J Med Chem* 1980; 69: 575-580
37. Dimmock JR, Kumar P, Quail JW, Pugazhenti U, Yang J, Chen M, *et al.* Synthesis and cytotoxic evaluation of some styryl ketones and related compounds. *Eur J Med Chem* 1995; 30: 209-217
38. 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
39. Kappe CO, Stadler A. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*. Darmstadt:Betz-drunk GmbH, 2005: 1-300
40. Daşar TU. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları ve Bu Yöntemle Yapılmış Sentez Örnekleri. Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Araştırma Projesi Tezi Erzurum, 2010
41. Kappe CO, Dallinger D. The impact of microvave synthesis on drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 9: 51-6
42. Gedye R, Smith F, Westaway K, Ali H, Baldisera L, Laberga L, Roussel J. the Use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett* 1986; 27: 279-282

43. Kuslu S, Bayramoğlu M. Mikrodalgalar ile materyaller arasındaki termal olan ve olmayan etkileşimlerin incelenmesi ve mikrodalga kimyası. *Mühendislik Bilimleri Dergisi* 2002; 8: 395-405
44. Kappe CO, Dolinger D. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angew Chem Int Ed Engl* 2004; 43: 6250-6284
45. Gaonkara SL, Shimizu H. Microwave-assisted synthesis of the antihyperglycemic drug rosiglitazone *Tetrahedron* 2010; 66: 3314-3317
46. Uslu MK, Certel M. Dielektrik ısıtma ve gıda işlemede kullanımı. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi* 2006; 3: 61-69
47. 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
48. Bollini M, Gonzalez M, Bruno AM. Microwave-assisted rapid and efficient synthesis of C-alkyl imidazoisoquinolinone derivatives. *Tetrahedron* 2009; 50: 1507-1509
49. Hedidi M, Hamdi SM, Mazari T, Boutemour B, Rabia C, Chemat F, *et al.* Microwave-assisted synthesis of calix[4]resorcinarenes. *Tetrahedron* 2006; 62: 5652-5655
50. 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

51. 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
52. Paul NK, Dietrich L, Jha A. Convenient synthesis of 1-arylmethyl-2-naphthols. *Synth Commun* 2007; 37: 877-888
53. 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
54. Sriram D, Yogeewari P, Reddy SP. Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; 16: 2113-2116
55. Sharifi A, Farhangian H, Mohsenzadeh F, Nairni-Jamal MR. Microwave assisted Mannich reaction of terminal alkynes on alumina. *Monatsh Chem* 2002; 133: 199-204
56. Sharifi A, Mirzaei M, Nairni-Jamal MR. Solvent-free aminoalkylation of phenols and indoles assisted by microwave irradiation. *Monatsh Chem* 2001; 132: 875-880
57. Becker HGO, Fanghaenel E. Preparation of Mannich bases with reversibly blocked nitrogen atom. *J Prakt Chem Leipzig* 1964; 26: 58-66

58. Gul HI (Erkaleli). Antineoplastik ve Antimikrobiyal Bileşikler Olarak Tasarlanan Mannich Bazları ve İzosterik Piperidinol Türevleri Üzerinde Araştırmalar. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 1996
59. Satoda I, Murayama M, Omoto T, Kawamata M. Synthesis of decahydroisoquinoline derivatives. XI. Syntheses of 2 - benzyl-4-acetyl-10-hydroxydecahydroisoquinoline and 2 - benzyl- 4 - benzoyl - 10 - hydroxydecahydroisoquinoline. *Yakugaku Zasshi* 1960; 80: 1085-9
60. Unkovskii BV, Mel'nikova AA, Zaitseva MG, Malina YuF. Spatial structure and stereochemistry of synthesis of 1-alkyl-4-phenyl-3-benzoyl-4-piperidinols. *Zh Org Khim* 1966; 2: 1501-7
61. Gul M, Mete E, Atalay M, Arik M, Gul HI. Cytotoxicity of 1-aryl-3-butylamino-1-propanone hydrochlorides against Jurkat and L6 cells. *Arzneimittelforschung* 2009; 59: 364-369
62. Mete E, Gul HI, Kazaz C. Synthesis of 1-aryl-3-phenethylamino-1-propanone hydrochlorides as possible potent cytotoxic agents. *Molecules* 2007; 12: 2579-2588
63. Craig JC, Johns SR, Moyle M. Amine exchange reactions. Mannich bases from primary aliphatic amines and from amino acids. *J Org Chem* 1963; 28: 2779-83

7. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Erzurum'da doğdum. İlk öğrenimimi Erzurum Nihat Kitapçı İlkokulu'nda tamamladım. Orta öğrenimimi Erzurum Gazi Ahmet Muhtar Paşa Orta Okulu'nda, lise öğrenimimi Erzurum Süper Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında girdiğim Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni 2005 yılında bitirip serbest eczacı olarak çalışmaya başladım ve halen serbest eczacılık görevime devam etmekteyim. 2006 yılında Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı'nda yüksek lisansa başladım. Evliyim.