

**1-ARİL-2-(4-METİLPİPERAZİNO)METİL-2-PROPEN-1-ON
DİHİDROKLORÜR KİMYASAL YAPISINA SAHİP MANNICH
BAZLARININ MİKRO DALGA YÖNTEMİ İLE SENTEZİ VE
ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Mehmet KOCA

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

2011

Her Hakkı Saklıdır.

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

1-ARİL-2-(4-METİLPİPERAZİNO)METİL-2-PROPEN-1-ON DİHİDROKLORÜR
KİMYASAL YAPISINA SAHİP MANNİCH BAZLARININ MİKRO DALGA
YÖNTEMİ İLE SENTEZİ VE ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Mehmet Koca

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. H. İnci GÜL

Yüksek Lisans Tezi

ERZURUM 2011

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ECZACILIK FAKÜLTESİ FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK
LİSANS PROGRAMI

1-ARIL-2-(4-METİLPİPERAZİNO)METİL-2-PROPEN-1-ON DİHİDROKLORÜR
KİMYASAL YAPISINA SAHİP MANNİCH BAZLARININ MİKRO DALGA
YÖNTEMİ İLE SENTEZİ VE ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Mehmet Koca

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih:

Tezin Sözlü Savunma Tarihi:

Tezin Danışmanı : Prof. Dr. H. İnci GÜL

Jüri Üyesi : Prof. Dr. H. İnci GÜL

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Medine GÜLLÜCE

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa GÜL

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. K. Özden YERDELEN

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Kaan KÜÇÜKOĞLU

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. İsmail CEYLAN

İnci Gül
İnci Gül
Medine Güllüce
Mustafa Gül
K. Özden Yerdele
Kaan Küçüköğlü
İsmail Ceylan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
ÖZGEÇMİŞ.....	X
ÖZET.....	XI
ABSTRACT.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Mantarlar.....	1
1.1.1. Mantar Hücre Yapısı.....	1
1.1.2. Mantarların Beslenme ve Metabolizması.....	3
1.1.3. Mantarların Üreme Özellikleri.....	3
1.1.4. Mantarların Hastalık Yapma Yolları.....	4
1.1.5. Antifungal Antibiyotikler ve Diğer Antifungal İlaçlar.....	5
1.1.6. Mantar Enfeksiyonlarının ve Antifungal Tedavinin Genel Özellikleri.....	5
1.1.6.1. Dermatofitik ve Diğer Yüzeyel Cilt Mantar Enfeksiyonları (Dermatofitozlar ve diğerleri).....	5
1.1.6.2. Mukokütanöz Mantar Enfeksiyonları.....	6
1.1.6.3. Sistemik Mantar Enfeksiyonları.....	7
1.2. Antifungal İlaçların Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması.....	8
1.2.1. Polien ve Polipeptitler.....	8
1.2.2. İmidazol ve Triazol Türevi Antifungal İlaçlar.....	9

1.2.3. Allil Amin Türevleri.....	11
1.2.4. Diğer Antifungal İlaçlar.....	12
1.3. Mannich Bazları İle Genel Bilgi.....	13
1.4. α,β -Doymamış Ketonlar.....	16
1.5. İlaç Tasarımında Moleküllerin Fizikokimyasal Özelliklerinin Önemi Kantitatif Yapı Etki İlişkisi (QSAR) Yaklaşımı.....	17
1.5.1. Hammett Korelasyonu.....	18
1.5.2. Hanch Analizi.....	19
1.5.3. Hidrofobisite (Hidrofobiklik)	20
1.5.4. Partisyon Katsayısı (P)	20
1.5.5. Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti.....	21
1.5.6. İyonlaşma Değişmezi (K_a)	22
1.5.7. Topliss Yaklaşımı.....	24
1.6. Mikro Dalga Yöntemi ve Kimyasal Sentezlerde Kullanımı.....	26
1.6.1. Elektromanyetik Işın veya Elektromanyetik Radyasyon.....	26
1.6.2. Mikrodalgaların Özellikleri.....	28
1.6.3. Mikrodalga Sentez Yöntemi.....	29
1.6.4.1. Mikrodalga Sentez ve İlaç Kimyası.....	29
1.6.4. Mikrodalga Yardımlı Organik Sentez'in Tarihçesi.....	29
1.6.5. Mikrodalga Teorisi.....	30
1.6.6. Mikrodalga Radyasyonun Termal Aktivasyonu.....	33
1.6.6.1. Hızlı Isıtma Etkisi.....	33
1.6.6.2. Kızgın Noktalar, Yüzey Etkileri.....	34

1.6.6.3. Basınç Etkisi.....	34
1.6.7. Mikrodalga Radyasyonun Termal Olmayan Etkileşimi.....	34
1.6.7.1. Kızgın Nokta-Bölgesel Isınma Etkisinden Kaynaklanan Reaksiyon Artış Oranı.....	34
1.6.7.2. Moleküler Bozulmadan Dolayı Reaksiyon Hızında Artış.....	35
1.6.7.3. Moleküllerin Geliştirilen Taşınım Özelliklerinden Dolayı Reaksiyon Hız Artışı.....	35
1.6.7.4. Diğer Sebeplerden Dolayı Reaksiyon Hız Artışı.....	35
1.6.8. Mikrodalga Işımadan Kaynaklanan Ürün Seçiciliği.....	36
1.6.9. Mikrodalga Işımaya Atfedilen Daha Üstün Mekanik Özellikler.....	36
1.6.10. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları.....	37
1.6.10.1. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları.....	37
1.6.10.2. Mikrodalga Sentez Yönteminin Dezavantajları.....	37
1.6.11. Mikrodalga Cihazları.....	38
1.6.12. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri.....	40
1.6.12.1. Çözücüsüz Reaksiyonlar.....	40
1.6.12.2. Faz-Transfer Katalizleri.....	40
1.6.12.3. Çözücülü Reaksiyonlar.....	41
1.6.12.3.1. Açık Kap-Kapalı Kap Şartları.....	41
1.6.12.3.2. Basınçlı Reaksiyon Kapları.....	41
1.6.13. Klasik Olmayan Çözücüler.....	42
1.6.13.1. Çözücü Olarak Su.....	42
1.6.13.2. İyonik Sıvılar.....	42
1.6.14. Mikrodalga ve Klasik Isıtma Yöntemleri ile Yapılmış Sentez Reaksiyon Örnekleri.....	43

1.6.14.1. Antihiperglisemik Bir İlaç Olan Rosiglitazonun Mikrodalga Destekli Sentezi.....	43
1.6.14.2. 5-Hidroksi-5-Triklorometil-4,5-Dihidroizoksazol' ün Mikrodalga Destekli Sentezi.....	43
1.6.14.3. C-Alkil İmidazoizokinolinon Türevlerinin Mikrodalga Destekli Hızlı ve Verimli Sentezi.....	43
1.6.14.4. Kaliks[4]rezorsinaren'in Mikrodalga Destekli Sentezi.....	44
1.6.14.5. Mikrodalga Destekli Fischer İndol Sentezi ve 2-Aril-3,4-Dihidro-2H-Tieno[3,2-b]İndollerin Tüberküloza Karşı Aktivitelerinin Değerlendirilmesi....	44
1.7. Mikrodalga Yöntemiyle Sentezlenen Mannich Bazları.....	44
1.8. Antimikrobiyal Aktivite Tayini Amacıyla Kullanılan Biyoaktivite Testleri.....	52
1.8.1. Dilüsyon Yöntemi.....	52
1.8.2. Disk (Agar) Difüzyon Yöntemi.....	52
2. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ.....	54
2.1. Çalışmanın Amacı.....	54
3. DENEYSEL BÖLÜM.....	55
3.1. Kimyasallar ve Yöntemler.....	55
3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar.....	55
3.1.2. Yöntemler.....	55
3.1.2.1. Kromatografik Analizler.....	55
3.1.2.2. Spektral Analizler	55
3.1.2.3. Erime Noktası Tayinleri.....	56
3.2. 1-Aril-2-(4-metilpiperazino)metil-2-propen-1-on dihidroklorür Kimyasal Yapısındaki Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi.....	56
3.3. Antifungal Aktivite Analizleri.....	57

3.3.1. Test Mikroorganizmaları.....	57
3.3.2. Disk Diffüzyon Yöntemi.....	57
3.3.3. MİK Agar Dilüsyon Yöntemi.....	57
4. BULGULAR.....	58
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
KAYNAKLAR.....	68
EKLER.....	75

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı çok değerli bilgi ve tecrübeleri ile yöneten, çalışmalarım süresince desteğini benden esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. H. İnci GÜL'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca, yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmaya 2010/166 nolu proje ile destek veren Atatürk Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı'na teşekkür ederim.

Bileşiklerini sentezlerimde referans bileşik olarak kullandığım Farmasötik Kimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi Mehtap Tuğrak'a, mikrodalga yönteminin teorisi ile ilgili olarak araştırma projesi dersi tezlerinden yararlandığım Ecz. Tuba Daşar'a ve Ecz. Emre Atalay'a, tezimdeki bileşiklerin antifungal aktivite testleri için Prof. Dr. Medine Güllüce'ye, mikrodalga yöntemi ile sentez konusunda pratik ve teorik bilgilerinden yararlandığım Doç. Dr. Öztekin Algül'e ve emeği geçen herkese teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmam sırasında ve tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan çok değerli anneme, babama ve ablalarımın minnet dolu özel teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

$^1\text{H NMR}$: 1H Nükleer Manyetik Rezonans
K_a	: İyonlaşma Sabiti
σ	: Hammett Değişmezi
π	: Hansch Sübstitüent Değişmezi
QSAR	: Kantitatif Yapı-Etki İlişkisi (Quantitative Structure Activity Relationship)
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
μg	: Mikrogram
ml	: Mililitre
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
M.A	: Molekül Ağırlığı
S.S.S	: Santral Sinir Sistemi
CD₃OD	: Dötörometanol
GİS	: Gastrointestinal Sistem

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Örnek Bir Mannich Reaksiyonu.....	13
Şekil 2. Bir Mannich Bazın Oluşum Mekanizması.....	14
Şekil 3. Keton Bileşiği ve Mannich Bazı.....	15
Şekil 4. Doymamış Mannich Bazının Tiyollere Reaksiyonu.....	16
Şekil 5. α,β -Doymamış Keton.....	17
Şekil 6. Aromatik Halkada Sübstitüent Seçmek için Topliss Şeması.....	25
Şekil 7. Elektromanyetik Spektrum.....	26
Şekil 8. Bir Dalga Modeli.....	30
Şekil 9. (3'-(Aril/Heteroaril)-1-morfolinometil/piperidinometilspiro[3H-indol- 3,2'tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion)'ların 3-İzatiniminler Aracılığı ile Çözücüsüz Ortamda Mikrodalga Yardımlı Sentezi.....	45
Şekil 10. 1-Arilmetil-2-naftoller'in Mannich Bazları Üzerinden Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi.....	46
Şekil 11. Rezorsin[4]- ve Rezorsin[6]arenler'in Basitleştirilmiş Gösterimi.....	47
Şekil 12. Pirazin Karboksamit Mannich Bazlarının Mikrodalga Yöntemi İle Sentezi.....	48
Şekil 13. Terminal Alkin, Sekonder Amin ve Formaldehitin Al_2O_3 İçindeki Reaksiyonu.	48
Şekil 14. β -Naftol'ün Mannich Bazının Sentezi.....	50
Şekil 15. 1-Aril-3-(4-metilpiperazino)metil-2-propen-1-on dihidroklorür (1-9).....	56

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Terminal alkinlerin oda koşullarında alüminyum üzerinde (A) ve mikrodalga yöntemi (B) ile aminometilasyonu (Mannich Reaksiyonu).....	49
Tablo 2. Asidik alüminyum üzerinde fenol ve indollerin hızlandırılmış sentezi için kullanılan aktif hidrojen bileşiminin cinsi, aldehit ve aminin türü ile reaksiyon süre ve verimlerinin değişimi.....	50
Tablo 3. Bileşik 1-9'un mikrodalga yöntemiyle elde edilen deneysel verileri.....	59
Tablo 4. Bileşik 1-9'un konvansiyonel yöntemle elde edilen deneysel verileri.....	60
Tablo 5. Bileşik 1-9'un test edilen küflere karşı antifungal aktivitelerinin disk diffüzyon sonuçları.....	61
Tablo 6. Bileşik 1-9'un test edilen küflere karşı antifungal aktivitelerinin mikro agar dilüsyon (MIC) sonuçları.....	62

ÖZGEÇMİŞ

07/11/1984 Erzurum doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi Erzurum'da tamamladım. 2004-2008 yılları arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde lisans eğitimimi tamamladım. 2009 yılı itibariyle Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans yapmaktayım. Bekarım.

ÖZET

1-ARİL-2-(4-METİLPİPERAZİNO)METİL-2-PROPEN-1-ON DİHİDROKLORÜR
KİMYASAL YAPISINA SAHİP MANNİCH BAZLARININ MİKRO DALGA YÖNTEMİ
İLE SENTEZİ VE ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu tez kapsamında 1-aril-2-(4-metilpiperazino)metil-2-propen-1-on dihidroklorür kimyasal yapısına sahip Mannich bazlarının sentezi; uygun keton bileşiği, paraformaldehit ve N-metil piperazin dihidroklorür 1:2:1 mol oranlarında alınarak; asetik asitte, 70 Watt'da, 120°C'de değişik sürelerde ısıtılarak mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR spektrumu alınarak ve daha önce rapor edilen referans bileşiklerin erime dereceleri ile kıyaslanarak yapılmıştır.

Mannich bazları literatürde genellikle konvansiyonel metotla sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin mikrodalga yöntemi kullanarak sentezi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Mikrodalga yöntemi reaksiyon süresi, iş gücü ve enerjiden tasarruf sağlayan, genellikle bileşiklerin daha saf ve daha yüksek verimle sentezine olanak sağlayan bir yöntem olarak bilinir. Bu tez kapsamında 1-aril-2-(4-metilpiperazinometil)-2-propen-1-on dihidroklorür kimyasal yapısına sahip Mannich bazlarının sentezi mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilerek, bu yöntemin konvansiyonel yöntemle reaksiyon süresi ve verimi açısından karşılaştırılması, sentezlenen bileşiklerin çeşitli küflere karşı antifungal aktivitesinin araştırılması ve biyolojik aktivite ile kimyasal yapı arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Sonuç olarak; Mikrodalga yöntemi ile konvansiyonel yöntem söz konusu Mannich bazlarının sentezi açısından kıyaslandığında, mikrodalga yönteminin sentez reaksiyon sürelerini düşürdüğü ve genelde reaksiyon verimini artırdığı söylenebilir. Mikrodalga yöntemine daha sonraki çalışmalarda zaman ve iş gücünden avantaj sağlayan alternatif ve öncelikli bir yöntem olarak farklı Mannich bazlarının sentezlerinde başvurulabilir.

Referanstan güçlü veya eşit antifungal aktiviteleri ile bazı bileşikler, bazı küflere karşı ileride yeni bileşikler geliştirmek için umut vaad etmektedirler ve model olarak seçilebilirler. Bunlar: *Clodosporum herbarum*'a karşı bileşik **4, 5, 7, 8**; *Exophiala joselin*'e karşı bileşik **5** ve **8**; *Fusarium proliferatum* ve *Peacilomyces sulpheroloides*'a karşı bileşik **8**, *Penicillum expansum (limon)* 'a karşı bileşik **5**, *Phoma sp.*'e karşı bileşik **4, 5, 6, 8, 9**'dur.

Ayrıca, ileriki çalışmalarda şu noktalarda yeni bileşikler tasarımında göz önünde bulundurulabilir: Orto konumuna eklenen ikinci bir halojen aktiviteyi (2, 4, 8, 32 kat) arttırdığından, ileriki çalışmalar için yeni antifungal bileşikler tasarlanırken para konumu ile orto konumuna aynı yada farklı bir süstitüentle modifikasyon göz önünde bulundurulup, denenebilir. Oksijen atomu sayısının fazlalığı molekülün artmış antifungal aktivitesine neden olduğundan ileriki çalışmalarda fenil halkasının farklı pozisyonlarında toplamda birden fazla oksijen atomu içeren süstitüent veya süstitüentler daha etkili antifungal bileşikler tasarımında göz önünde bulundurulabilir.

Anahtar Kelimeler: Mannich bazı, mikrodalga, sentez, α , β - doymamış keton

ABSTRACT

THE SYNTHESSES OF MANNICH BASES WITH CHEMICAL STRUCTURES OF 1-ARYL -3-(4-METHYLPYPERAZINO)METHYL-2-PROPEN-1-ONE DIHYDROCHLORIDE USING THE MICROWAVE METHOD

In this thesis, the syntheses of Mannich bases with chemical structures of 1-aryl-2-(4-methylpiperazino)methyl-2-propen-1-one dihydrochloride were realized by taking in 1:2:1 mol ratios of a suitable ketone compound, paraformaldehyde and N-methyl piperazine dihydrochloride and heating them for various time periods in acetic acid at 120°C using the microwave method at 70 watt. The chemical structures of the compounds were confirmed by taking their ^1H NMR spectra and comparing their melting points by the melting points of the reference compounds, which were previously reported.

Mannich bases were generally synthesized by conventional methods in literature. There are limited number of studies related with the synthesis of these compounds using microwave method. It is known that microwave method saves from the duration of the reaction period, work load and energy, and it also generally makes the synthesis of the more pure compounds with higher yields possible. In this thesis, the syntheses of Mannich bases with chemical structures of 1-aryl-2-(4-methylpiperazino)methyl-2-propen-1-one dihydrochloride were realized by using microwave method and reaction times and yields were compared with the ones obtained in conventional method, and antifungal activity of the compounds synthesized were tested against various fungi, and the relationships between their chemical structures and their biological activity were investigated.

In conclusion, it can be said that microwave method generally decreases the reaction times and increases the yields of the reactions, when microwave and conventional methods are compared in terms of the syntheses of the above mentioned Mannich bases. Microwave

method can be used in the syntheses of various Mannich bases as an alternative method with priority, which saves time and workload.

Some of the compounds, with equal to or higher than the antifungal activity of the reference drug, Amphotericin B against some fungi, are promising to develop new compounds in future and can be selected as model compounds. These were compounds **4**, **5**, **7** and **8** against *Clodosporum herbarum*, compounds **5** and **8** against *Exophiala joselin*, compound **8** against *Fusarium proliferatum* and *Peacilomyces sulpheroloides*, compound **5** against *Penicillium expansum (limon)*, and compounds **4**, **5**, **6**, **8**, and **9** against *Phoma sp.*

Furthermore, following points should be considered to design new compounds in future studies: since a second halogen added to the ortho position increased the bioactivity (2,4,8, and 32 times), modification by adding the same or a different substituent to the para- and ortho- positions can be taken into consideration and tried in the design of new antifungal compounds in future studies. Since the increase in the number of oxygen atoms of a molecule leads to an increase in its antifungal activity, substituent or substituents containing more than one oxygen atom totally in different positions of the phenyl ring, should be taken into account in the design of more potent antifungal compounds in future studies.

Key Words: Mannich bases, microwave method, syntheses, α,β - unsaturated ketones

1. GİRİŞ

1.1. Mantarlar

Mantarlar esas olarak karada yaşayan ve toprakla ilişkili mikroorganizmalardır¹. Bazı türleri tatlı sularda, limanlarda bulunur. Çoğu, bitki ve hayvanları enfekte eder ve patojendirler. Doğada çeşitli kaynaklara göre, 250.000-1.500.000 tür mantar bulunmasına karşılık 150-300 tür insana patojendir. Mantarlar insanlar ve diğer canlılar için hem faydalı hem zararlı olabilmektedir. Doğada enerji döngüsü için önemli bileşenlerdir. Bu nedenle saprofit olarak değerlendirilirler. Bakteriler ve diğer heterotrof organizmalarla beraber çürütücü olarak hareket ederler. Çevredeki kompleks organik bileşikleri basit organik ve inorganik bileşiklere parçalarlar. Böylece diğer canlıların karbon, nitrojen, fosfor ve diğer önemli bileşiklerden faydalanmalarını sağlarlar. Ancak 500 den fazla türün ekonomik değeri olan tarım ürünlerine, bahçe bitkilerine ve birçok yabani bitkilere zararlı etkisi olduğu, onları hastalandırdığı saptanmıştır. Mantarlar özellikle mayalar, fermantasyon gibi birçok endüstriyel işlem için gereklidirler. Ekmek, bira, şarap, bazı peynirlerin ve soya sosu yapımında, sitrik gallik gibi birçok organik asitlerin ve ergometrin, kortison gibi önemli ilaçların ticari üretiminde birçok antibiyotiğin ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların elde edilmesinde rol oynarlar.

Mantarlar mikroform veya makroform yapılar gösterir. Mikroform mantarlar tek hücreli mayalar ve çok hücreli küfler olarak iki temel yapı gösterirler. Bazı mantarlar ise hem maya hem de küf biçiminde gelişme gösterebilirler ve dimorfik mantarlar olarak tanımlanırlar¹.

1.1.1. Mantar Hücre Yapısı

Mantar hücresi ökaryot hücre özelliğinde olup içte nükleus ve organelleri içeren sitoplazma, sitoplazma zarı, dışta hücre duvarı ve bazı türlerde görülen kapsülü

bulundurur. Kapsül kimyasal yapısı, fiziksel özellikleri ve antijenitesiyle türlere göre farklılık gösterir. Polisakkarit yapısındadır. Kapsül, konak hücrelere tutunmayı, bir araya gelip kümeleşmeyi, konağın fagositoz etkisinden kaçmayı sağladığı gibi antijenik özellik de gösterir. Hücre duvarının kuru ağırlığının %80-90'ı karbohidratlardan, %10-20'si protein ve glikoproteinden oluşur. Karbohidratları mannan, glukon, galaktan, kitin, kitozan polimerleri oluşturur. *Candida albicans*'da polisakkarit içeriğinin %40'ı mannandır. Hücre duvarı mantar enfeksiyonunun patogeneğinde önemli olup konak hücre yüzeyi ile ilişkiyi sağlar ve güçlü bir antijenik özellik gösterir. Ayrıca mantar hücre duvarında selüloz, lipid, inorganik tuzlar ve pigmentler de bulunmaktadır. Hücre zarı iki tabakalı bir zardır. Fosfolipid, sifingolipid, protein, glikoprotein ve sterol içerir. Mikoplazma dışındaki diğer bakterilerden farklı olarak mantarların hücre zarında bulunan sterol, memeli hücredeki kolesterolden farklı olarak ergosterol yapısındadır. Bu özellik polien grubu anti fungal ilaçların başarılı bir şekilde kullanımını sağlar. Örneğin, amfoterisin B, ergosterole kolesterolden daha çok ilgi gösterir. Lipitlerin patojenik mantarlarda virülansın ve dimorfizmin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Genel olarak *C. albicans* *Sporothrix schenckii*'de fosfolipid/ergosterol oranı, maya formunda 1'den az, küf formunda 2-20'dir. Hücre zarı sıvı ve besinlerin difüzyonunu, amino asit ve şekerin enerjiye bağımlı ve bağımsız geçirgenliğini kontrol eder. Sitoplazmayı korur. Hücre duvarı ile kapsüler materyalin sentezini sağlar. Sitoplazma nükleus zarı ile çevrilidir. Birden fazla nükleusları vardır. Nükleus RNA'dan zengindir. Nükleus DNA'sı linear yapıdadır. Endoplazmik retikulum kompleks membran sistemi olup nükleus ile ilişkilidir. Mitokondri bitki ve hayvan hücrelerindeki gibi benzer. Mantarın solunum ve metabolik enerji organelidir. Bu aktivitelere bağlı olarak sayısı değişir. Sitoplazmada golgi aparatı, 80S ribozomu,

hidrolitik ve sindirim enzimlerini içeren vakuoller, lipit ve glikojen granülleri, aktinden oluşan mikroflamentler, çeşitli tipte veziküller, mikrotübüller bulunur, plastidler ise bulunmaz¹.

1.1.2. Mantarların Beslenme ve Metabolizması

Mantarlar en iyi karanlık ve nemli ortamda gelişirler, fakat organik materyalin uygun olduğu her yerde bulunurlar. Çoğu saprofitir. Besinlerini organik materyalden sağlarlar. Bakteriler gibi hidrolitik ekzoenzimleri salgılar ve hücre dışında substratları sindirirler. Daha sonra eriyik hale gelen ürünler hücre duvarından emilir. Kemoorganoheterotrofdurlar ve organik bileşikleri karbon, elektron ve enerji kaynağı olarak kullanırlar. Glikojen hücrede primer olarak depolanır. Çoğu mantar karbonhidraları ve nitrojenöz bileşikleri kendi amino asit ve proteinlerinin sentezi için kullanır¹.

1.1.3. Mantarların Üreme Özellikleri

Mantarlarda mitoz ile gerçekleşen eşeysiz veya mayoz ile gerçekleşen seksüel üreme görülür. Üremeleri sırasında vejetatif gelişmenin yanısıra, dış ortama dayanıklı eşeyli ve eşeysiz sporları aynı anda oluşturabilirler. Maya mantarlarının bölünme süreleri 30 dakika olup besi yerinde 24 saatte görünür koloniler oluştururlar. Küf mantarları ise yavaş ürerler. Türe bağlı olarak 4-21 günde kolonileri gelişir. Mantarlar genellikle aeroptur. Bazı mayalar fakültatif anaerop olup fermantasyonla enerjilerini sağlarlar. Klinik örneklerin transportu ve kültürü aerop koşullarda yapılmalıdır. Mantarlar pH 2-9 arasında üreyebilirler. Çoğu mantar asit ortamlarda iyi ürer. Optimal pH'ları 6.8-7'dir. Karışık florası olan bölgelerden alınan örneklerdeki bakterilerin üremesini önlemek için besi yerinin pH'sı 5.6 gibi asit pH'ya ayarlanır. Mantarlar 0-

40°C arasında üreyebilirler. Optimal üreme ısıları 25-35°C'dir. Bazı mantarlar termotolerandır. Üreme ısıları farklılık gösterir. Nemli ortamı severler. Besin emilimi için ortamda suya gereksinimleri vardır. Nem oranı %95-100 olan ortamda iyi ürerler. Ancak kuru ortamda kardiosporları canlı kalabilmektedir. Vejetatif büyüme için ışığa gereksinim duymazlar. Bazı türlerde spor oluşumu ışığa bağlı olabilir. Klinik örneklerden mantarların soyutlanması için zenginleştirilmiş, seçici ve ayırıcı besiyerleri kullanılır. Klinik mikoloji laboratuvarlarında ilk izolasyon için genellikle seçici besiyeri olan Sabouraud glikoz besiyeri kullanılmaktadır. Ph'sı 5.6 olan bu besi yerinde mantarlar iyi ürerken bakteriler üreyemezler¹.

1.1.4. Mantarların Hastalık Yapma Yolları

Doğada serbest yaşayan mantarların havadaki sporları insan ve hayvanların solunum yoluyla alınır. Bu sporlar ve diğer mantar yapıları kuvvetli alerjen olabilir ve kişide aşırı duyarlılık reaksiyonları çıkarabilirler. Mantar alerjisinin vücutta depolandığı yere göre rinit, bronşiyal astım, alveolit veya genelleşmiş pnömoni görülür. Mikoza dediğimiz mantar hastalığı, konak direncine, alınan mantarın büyüklüğüne, sayısına, virülans faktörlerine ve mantarın hedef bölgesine bağlıdır. Lokal ve kronik mikoza neden olurlar. Bağışıklık sisteminin nötropeni, lösemi gibi çeşitli nedenlerle bozulması sonucu vücuda yayılırlar. Mantarlarda bulunan melanin ve karoten, oksijenli solunum sonunda oluşan radikalleri nötralize ederek fagositoza direnç özelliği gösterir. Katalaz, hidroperoksidaz, süperoksit dismutaz hidrojen peroksiti azaltarak benzer etkiyi gösterir. Mantarların proteinaz ve fosfolipaz enzimleri memeli hücre membranlarını parçalar. *Candida albicans*'ın asit proteinazı IgG, IgA gibi immünoglobulinleri azaltmaktadır. Dolaşımdaki mantar glikoproteinleri toksik düzeylere erişebilirler. Tutunma mantarların kolonizasyonu ve enfeksiyonun oluşmasında ilk ve çok önemli

basamaktır. *C. albicans*ın kornea, yanak, epitel hücreleri, GİS mukoza hücreleri ve endotel hücrelerine tutunduğu gösterilmiştir. Çeşitli yüzeylere tutunmada şekerler, metal iyonları, pH, ısı, gibi çevresel faktörler rol oynar. Mantarların virülansında ve mikoz patogeneğinde önemli olan diğer faktörler arasında termotolerans özelliği, hücre duvarındaki mannan ve mannoproteinler, kateter enfeksiyonunda önemli olan slaym faktörü, demir ve kalsiyum gibi metallerin rolü, üreaz enzimi, östrojen bağlayan protein bulunmaktadır¹.

1.1.5. Antifungal Antibiyotikler ve Diğer Antifungal İlaçlar

Bu gruptaki antibiyotikler ve diğer sentetik ilaçlar cilt ve mukozaların lokal mantar enfeksiyonlarına ve/veya çeşitli sistemik mantar enfeksiyonlarına karşı etkili ilaçlardır. Antibakteriyel etkileri zayıf veya hiç yoktur. Antifungal ilaçlar, antibakteriyel ilaçlardan daha toksiktir. Bunun nedeni bakteriler prokaryot iken mantarlar memeliler gibi ökaryottur. Bundan dolayı da antifungal ilaçların her ikisi de ökaryot olan mantar ve memeli hücreleri arasında seçiciliği düşüktür².

1.1.6. Mantar Enfeksiyonlarının ve Antifungal Tedavinin Genel Özellikleri

Mantar enfeksiyonları 3'e ayrılır. Bunlardan mukokütanöz mantar enfeksiyonları ve sistemik mantar enfeksiyonları immün sistemi yeterli kişilerde pek olmaz; buna karşılık nötropenik ve immünosupresif hastalarda, AIDS' hastalarında sık görülür².

1.1.6.1. Dermatofitik ve Diğer Yüzeysel Cilt Mantar Enfeksiyonları (Dermatofitozlar ve diğerleri)

En sık görülen tipidir. Cilt, saç, kıl ve tırnaklarda yerleşen enfeksiyonlardır. Ciltte esasen stratum corneum'u tutarlar. Dermatofit mantarlar *Epidermophyton*, *Trichophyton* ve *Mikrosporium* türleri tarafından oluşturulur. Yaptıkları enfeksiyonlar tinea genel adını

alır ve bu adın yanına, infeksiyonun yerleştiği bölgenin Latince adı gelir. Tinea pedis (ayak), tinea capitis (saçlı deri), tinea corporis (vücut), tinea barbae (sakallı deri), tinea unguium (tırnakta) vb. çeşitli dermatofitozlardır. Özel durumlar dışında ekonazol, ketokonazol, klotrimazol, mikonazol, terbinafin ve sulkonazol gibi ilaçların lokal uygulanan merhem, krem, solusyon, jel, sprey ve tozları ile tedavi edilir. Eğer mantar bu ilaçlarla yapılan tedaviye cevap vermiyorsa veya mantar tırnak, kıl, saç gibi lokal uygulanan ilaçların giremediği yapılar içine yerleşmişse ya da birçok cilt bölgesini tutmuş ise ketokonazol, flukonazol, itrakonazol veya terbinafin ile oral sistemik tedavi yapılır. Sistemik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda da lokal tedavi yapılır. Nistatin dermatofitlere etkisizdir².

1.1.6.2. Mukokütanöz Mantar Enfeksiyonları

Bu tür mikozlar esas olarak Candida türleri (*Candida albicans*) tarafından oluşturulur. Bu mantarlar ıslak kalma olasılığı fazla olan cilt bölgelerini ve mukozaları severler (parmak araları, ağız boşluğu, barsak, anüs çevresi, vulvo vajinal bölge). Genellikle diyabet, uzun süren glukokortikoid veya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve benzeri predispozisyon yapan faktörlerin eşliğinde ortaya çıkar. En sık görülen şekli orofaringeal candidiazistir².

Orofaringeal candidiazis ağız boşluğu, ağız çevresi ve farinksî tutan mantar enfeksiyonudur. Genellikle Candidaya bağlıdır. Bunlardan pamukçuk, ağız mukozası yüzeyinde oluşan Candida inflamasyonudur. Buna akut psödomembranöz candidiazis de denir. İmmüniteyi azaltan hastalıklar (AIDS, lösemi v.b), inhale kortikosteroidler, sitotoksik kanser ilaçları, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi pamukçuğa yatkınlık yaratır. Diğer mukokütanöz mantar enfeksiyonları angüle keilitis (ağız çevresi,

dudakların birleştiği yerde kızarıklık, çatlak gibidir. *Candida*, *Staphylococcus aureus*, beta hemolitik streptokokların oluşturduğu dermatitler), takma diş stomatiti, kronik hiperplastik kandidiazis, akut eritem kandidiazistir².

1.1.6.3. Sistemik Mantar Enfeksiyonları

Bunlar yerleşme yerlerine göre deri ve cilt altı (hipodermik) olmak üzere 2'ye ayrılır. Seyrek görülür. Daha ziyade immün yetmezliği olanlarda görülür. Bu konuda deneyimli enfeksiyon uzmanlarınca tedavi edilir².

Mantar enfeksiyonlarının antifungal ilaçlarla tedavisi, diğer inflamasyonların tedavisinden farklıdır.

Bu farklar şöyledir:

- i. Enfeksiyon belirtisinde azalma ve iyileşme genellikle haftalarca, aylarca süren uzun tedavi döneminden sonra gerçekleşir.
- ii. Tedavi sonucu, görünüşe göre tam bir iyileşme meydana geldikten sonra nüks olasılığı fazladır. Bu yüzden klinik iyileşme olduktan sonra nüks ihtimaline karşı tedaviye bir süre daha devam edilir.
- iii. Cilt ve mukozaların yüzeysel inflamasyonları ilaçlarla tedaviye iyi cevap verir. Fakat derin sistemik mantar inflamasyonlarında başarı şansı inflamasyonun türüne göre değişir. Sistemik tedavide ilaçların toksisitesi nedeni ile dozlarının azaltılması bunu etkiler.
- iv. Derin sistemik mantar enfeksiyonlarının bir kısmında, hastanın immün savunma mekanizması normale antifungal ilaçla tedavisi gerekmez.
- v. Sistemik derin mantar inflamasyonları deneyimli uzmanlarca, laboratuvar olanakları fazla hastanelerde yapılır².

1.2. Antifungal İlaçların Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

1.2.1. Polien ve Polipeptitler

Polien yapılı amfoterisin ve nistatin, polipeptik yapılı kaspofungin' dir.

Amfoterisin B sülfat: *Streptomyces nodosus*'un bir suşundan elde edilen heptaendir. Amino pentoz içerdiğinden dolayı bazik niteliktedir. Parenteral kullanılan tek poliendir. Sistemik ve lokal kandidiaziste kullanılır. Fungusittir.

Amfoterisin B, duyarlı fungus türlerinin hücre membranlarında bulunan bazı sterollere geri dönüşsüz bir şekilde bağlanır ve membran permeabilitesini bozar. Sonuçta, hücre içinde başta katyonlar olmak üzere çeşitli öğeler kaybolur ve fungusid etki oluşur. Antibakteriyel etkisinin olmaması, bakteri hücre membranında ilacın bağlanacağı sterol olmamasındandır. Gastrointestinal ve intramusküler absorpsiyonu düşüktür.

Nistatin: *Streptomyces noursei* kültüründen izole edilen bir tetraendir. Buna karşı en duyarlı maya mantarları özellikle *Candida albicans*'tır. Dermatofitlere etkisizdir. Antibakteriyel etkisi yoktur. Nistatin cilt, ağız, özofagus, barsak ve vajinanın Candida inflamasyonu tedavisinde lokal olarak kullanılır. Sistemik toksisitesi yüksek olduğundan (parenteral) kullanılmaz.

Kaspofungin: Polipeptit (ekinokandindir) yapılı yeni bir antifungaldir. Mantar hücre duvarının önemli bir yapı taşı olan 1,3-β-D glukukan sentezini inhibe ederek fungusid etki yapar. Amfoterisin ve itrakonazole yanıt vermeyen veya tolere edemeyen invazif aspergillozis ve invazif kandidiyaziste kullanılır. Ağızdan kullanılmaz.

Anidulafungin: Ekinokandin türevidir ve Candidaya etkilidir².

1.2.2. İmidazol ve Triazol Türevi Antifungal İlaçlar

İmidazol türevleri 1978'den itibaren çıkmıştır. Geniş spektrumlu ve Fungistatiktir. Cilt ve mukozanın mantar inflamasyonları ile kronik mukokütanöz kandidiyaziste kullanılır. Sistemik kullanımda amfoterisin'den daha etkili değil ancak daha az toksiktir.

İmidazollerden sonra onlara benzeyen N-süstitüe triazoller geliştirilmiştir. İmidazol ve triazoller ortak adla azoller olarak adlandırılırlar. Etki spektrumları ve etki mekanizmaları aynıdır. Ancak triazoller (flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol) sistemik verilişte imidazollerden üç noktada üstündür. Şöyle ki triazol ilaç türevleri :

- I. Daha yavaş metabolize edildiğinden uzun etkilidir. Doz intervalleri daha uzundur.
- II. İnsan hücrelerindeki sterol sentezi üzerinde daha az etkilidirler, bu nedenle direkt toksik etkileri daha zayıftır.
- III. İmidazol türevlerinin sistemik verilişteki endokrin yan etkileri göstermez.

İmidazol ve triazol türevi antifungal ilaçlar mantar hücrelerinin stoplazma membranındaki ana sterol bileşiği olan ergosterol sentezini, 14-metillanosterol'un demetil dehidrolansterole dönüşümü basamağında inhibe eder. Bu dönüşümü yapan 14- α -demetilaz enzimi bir mikrozomal sitokrom P450 türüdür. İmidazol ve triazol türevi ilaçlar bu sitokrom P450'yi selektif olarak inhibe eder. Mantarların sitokrom P450 si imidazol türevlerine memelilerin aynı enzimine kıyasla 1000 kez daha duyarlıdır. Bu fark selektif triazol türevlerinde yaklaşık 10.000 kattır. İmidazol ve triazollere maruz kalan mantar hücrelerinde 14-alfa-metilsterol birikir ve bunlar membran fosfolipidlerinin asıl zincirlerinin normal düzenini ve membrana bağlı belli enzimlerin fonksiyonlarını bozarlar, sonuçta mantar hücrelerinin büyümeleri inhibe edilir; ayrıca

hücre membranının permeabilitesi bozulur. Bu grup ilaçların antibakteriyel etkisi yoktur².

Ketokonazol: Dermatofitlere, Candida türlerine v.b etkilidir. Diğer imidazoller gibi duyarlı fungusların membran permeabilitesini artırır. Terapötik dozlarda fungistatik etkilidir. Aktif üreme dönemindeki mantarlara etkilidir. Mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Mide asiditesinin fazlalığı ilacın absorpsiyonunu artırır. Bu nedenle yemekten hemen önce ya da yemek sırasında alınır. Mide asiditesinin absorpsiyonu artırma nedeni ise; dibazik bir bileşik olan ketokonazolun suda çözünürlüğünün artırılmasındandır. SSS hariç vücut dokularına yayılımı iyidir. Dermatofitozların ve yüzeysel kandidiyazis tedavisinde oral ve lokal kullanılır. Sistemik mantar inflamasyonlarında kullanılır; ancak menenjit, AIDS, immün yetmezlik hastalarının mantar infeksiyonlarında Amfoterisin tercih edilir.

Flukonazol: Florlanmış polar bis-triazol türevleridir. Hem oral hem de parenteral verilیشه elverişli ilk azoldür. Etki spektrumu ve mekanizması ketokonazol gibidir. Daha az toksiktir.

Itrakonazol: Triazol türevidir. Etki spektrumu ketokonazole benzer. Yan etkisi daha azdır. Hematolojik malign hastalığı olanlarda, kemik iliğı transplantasyonu yapılanlarda, nütropeni zemininde oluşacak sistemik mikozlara karşı profilaksi için intravenöz infüzyon kullanılır.

Vorikonazol : Flukonazole rezistan invazif Candida inflamasyonları, invazif aspergillozis, *Fusarium* ve *Scedosporium* türlerinin ciddi inflamasyonlarında kullanılır.

Mikonazol: Fenetilimidazol türevidir. Sentetik antifungal fungistatik etkilidir. Etki spektrumu ketokonazol ve flukonazole benzer. Sadece lokal kullanılır. Candida türü

mantarların veya dermatofitlerin yaptığı yüzeysel mikozlarda, vajinal kandidiyaziste kullanılır.

Klotrimazol: Metilimidazol türevi sentetik antifungaldir. Dermatofitlere, maya mantarlarına (Candidalar gibi) etkilidir. Yüzeysel cilt inflamasyonlarında lokal ve vajinal kandidiyaziste tablet veya krem lokal kullanılır.

Sadece lokal uygulanan azoller, tiokonazol, bifonazol, oksikonazol, ekonazol, izokonazol, sulkonazol ve triazol olan tetrakonazol'dür².

1.2.3.Allil Amin Türevleri

Bu grupta terbinafin ve naftifin vardır. Terbinafin sistemik ve lokal; naftifin sadece lokal kullanılır. Dar spektrumludur. Dermatofitlere etkilidir. Allilaminler dermatofitlere karşı gravimetrik etki gücü en yüksek (MİK değeri 0.003 µg/ml dolayında) ve onlara karşı pek çok antifungalden farklı olarak fungusit etkilidir. Fazla lipofilik ve keratolitikdir. Bu sebeplerle el ve ayak tırnağı mikozisi onikomikozisin tedavisinde kullanılır. Azollere ve griseofulvine göre daha kısa zamanda ve daha yüksek oranda radikal tedavi sağlar. Nüks oranı daha düşüktür .

Duyarlı funguslarda skualen epoksidazı selektif olarak inhibe eder ve ergosterol sentezini erken basamakta bloke eder. Bu inhibisyon sonucu hücre içinde aşırı miktarda toplanan skualen aracılığı ile fungus hücre membranı fonksiyonunu ve hücre duvarı sentezini bozar. Azol grubu ilaçların aksine fungal ve memeli sitokrom P450 enzimlerini (CYP2D6 hariç) inhibe etmez².

Terbinafin: Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Lipofiliktir. Dermis, epidermis, sebum ve yağ dokusunda toplanır. Stratum korneum'da birikir.

Dermatofitlere bağlı onikomikozisin ve yüzeyel dermatofitozların tedavisi için peroz kullanılır².

Naftifin: Yüzeyel dermatofitlerde lokal uygulanır. Cilt kandidiyazisinde de etkilidir².

1.2.4. Diğer Antifungal İlaçlar

a) Sistemik Uygulananlar

Griseofulvin: İnsanda *Mikrosporum*, *Trichophyton* ve *Epidermophyton*lar gibi dermatofit mantarlarının yaptığı yüzeyel inflamasyonlarda etkilidir. Tinea capitis tedavisinde kullanılır. Duyarlı fungus hücresinde mikrotübül proteinlerine bağlanarak mitozu inhibe etmek suretiyle fungistatik etki gösterir. Tedavi sırasında ve bittikten 1 ay sonra gebe kalınmamalı, gebelere verilmemeli, erkekler ilaç alırken ve sonrasındaki 6 ay eğini ilaç spermaya geçtiğinden dllememelidir.

Flusitozin (5-fluorositozin): Sistemik fungus inflamasyonlarında oral kullanılır. abuk rezistans geliğir.

Posakonazol: Nisbeten yenidir. Ntropeni ve diğer tür ağır immün bozukluğu olanlarda (transplantasyon için immünosupresyon yapılanlar ve antineoplastik kemoterapi uygulananlar gibi), amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazol'e cevap alınamayanlarda, orofaringeal kandidiyaziste kullanılır. Ciddi yan etkileri (aritmi, kalp yetmezliği) olduğundan son seçenek olarak kullanılır.

b) Lokal Uygulananlar

Tolnaftat: Tolilthyokarbomatın naftil türevidir. Dermatofitlere karęı etkilidir².

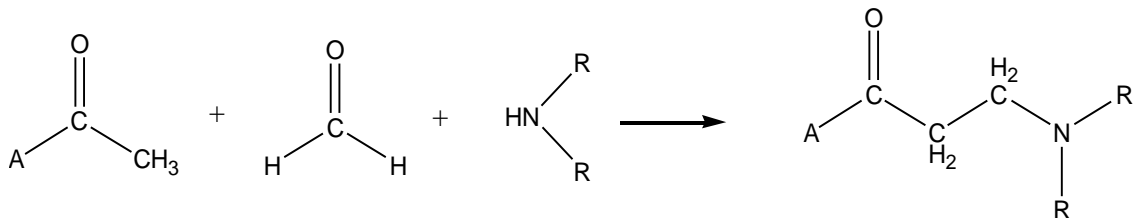
Yağ asitleri: Propiyonik asit ve tek sayıda karbon içeren uygun yağ asitleri (kaprilik asit, undesilenik asit gibi) Fungistatik etkilidir. Serbest asit veya çinko, bakır, Na, K tuzu şeklinde kullanılır. Asitlerin kokusu kötüdür. Serbest asit-tuz karışımının antifungal etkisi daha kuvvetlidir. Yüzeysel mantar inflamasyonlarında lokal solusyon, merhem, pudrası kullanılır².

İyot: Alkoldeki %1-2'lik çözeltisi lokal olarak tinea pedis'de kullanılır. Yavaş iyot salan polimer bileşik povidon-iyod ovül şeklinde vajinal kandidiyazis tedavisinde kullanılır².

Diğerleri: Benzoik asit, salisilik asit, kükürt, sodyum tiyosülfat, 8-hidroksi kinolin türevleridir. Yüzeysel mantar inflamasyonlarında lokal kullanılır. Salisilik asidin keratolitik etkisi de vardır².

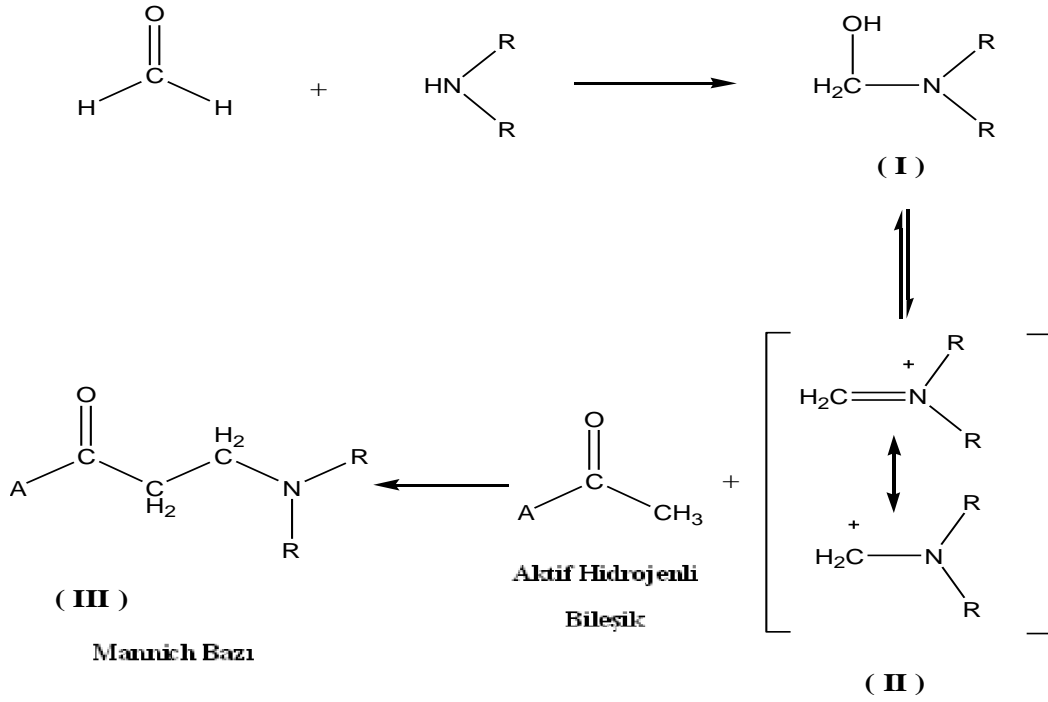
1.3. Mannich Bazları İle İlgili Genel Bilgi

Mannich reaksiyonu, aktif bir veya daha fazla hidrojen atomu içeren bir bileşikle, bir aldehit ve genellikle hidroklorür tuzu halinde amonyak, primer veya sekonder aminin kondensasyonu olarak tanımlanır³. Reaksiyon sonucu oluşan β-aminokarbonil bileşiği Mannich bazı olarak adlandırılır. Örnek bir Mannich reaksiyonu aşağıda Şekil 1'de gösterilmiştir. "Mannich Reaksiyonu" ismi kimyacı Carl Mannich'den gelir (1912)⁴. Organik kimyada en önemli C-C bağı oluşum reaksiyonlarından biridir.



Şekil 1. Örnek bir Mannich Reaksiyonu

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



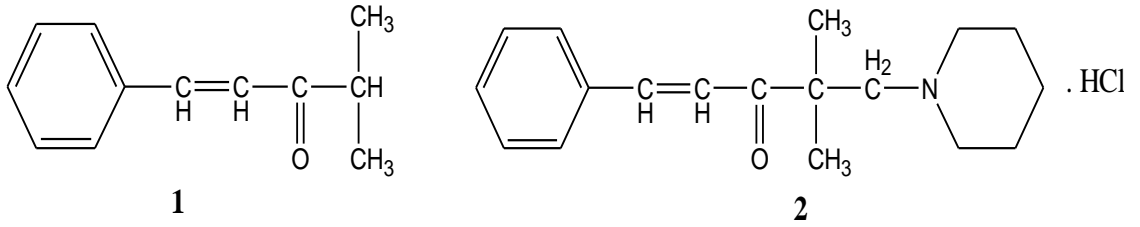
Şekil 2. Bir Mannich Bazının Oluşum Mekanizması

Mannich bazları Michael akseptörü olan α,β -doymamış ketonların prodrugları olarak dizayn edilirler⁵. Mannich bazlarının sitotoksik^{6, 7}, antikanser^{8, 9}, analjezik^{10, 11}, antienflamatuar^{12, 13}, diüretik^{14, 15}, antimikrobiyal^{16, 17} ve antikonvülzan^{18, 19} gibi farklı biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir.

Stiril ketonların konjuge Mannich bazları antikanser ve sitotoksik ajan olarak hazırlanmıştır²⁰. Mannich bazları nükleik asitlerde bulunan amin veya hidroksil gruplarıyla çok az veya hiç etkileşmeyen, tiyol gruplarını alkilemekte çok başarılı

bileşikler olarak bilinirler²¹. Bu yüzden birçok Mannich molekülü günümüzde kanser tedavisinde kullanılan birçok alkilleyici ajanın sahip olduğu genotoksik özelliklerinden yoksundur diye düşünülür.

Bir çalışmada enonların Mannich bazları hazırlanmıştır. Bu çalışmada Mannich bazının P388 ve L1210 hücre hatlarına karşı prekürsör keton bileşiğinden (1) daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir²²(Şekil 3).



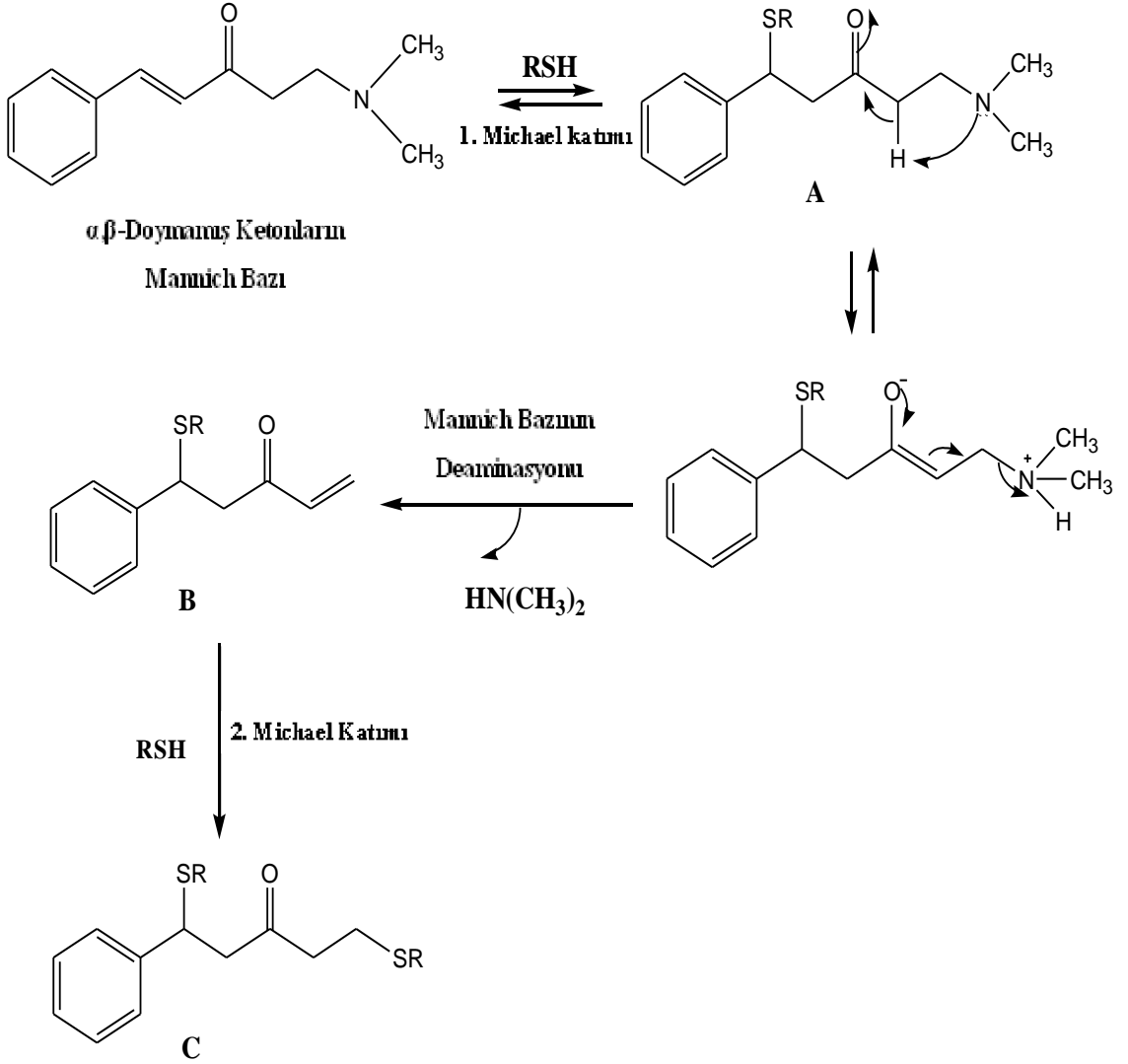
Şekil 3. Keton Bileşiği (1) ve Mannich Bazı (2)

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

- a) Sudaki çözünürlük artırıldığından aktif bileşiklerin daha iyi taşınmasıyla bir veya birden fazla bölgede aktivite meydana gelebilir.
- b) Mannich bazlarının toksisitesi, mitokondrideki elektron taşıma zincirine ya kısmen ya da tamamen müdahale etmesiyle görülür.
- c) Farklı Mannich bazlarının bir tiyolle reaksiyonunun analog ketonların tiyolle reaksiyonundan daha hızlı olduğu bulunmuştur^{23,24}.

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

deaminasyonla oluşan çifte bağa katılmasıyla ürün **C** oluşur. Bu kademeli olayların neoplastik hücrelere normal dokulardan daha fazla zarar verdiği ve oluşan sitotoksitenin sebebi olabileceği ifade edilmektedir²³.

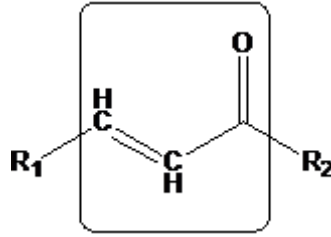


Şekil 4. Doymamış Mannich Bazının Tiyollere Reaksiyonu.

1.4. α,β -Doymamış Ketonlar

α,β -Doymamış ketonların (Şekil 5), amin ve hidrosil gruplarına karşı ilgisi az ya da yok denecek kadar, tiyollere karşı ilgisi ise çok fazladır^{25, 26}. Bu özellik nükleik asitlerle etkileşmeyi engeller. Bundan dolayı bu bileşiklerde alkilleyici bileşiklerin

kullanımında gözlenen kanserojenik ve mutajenik yan etkiler gözlenmez²⁷. Tiyollere karşı α,β -doymamış ketonların tercihli afinitesi daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Hücre bölünmesinden hemen önce artmış glutatyon seviyeleri daha önce rapor edilmiştir²⁸. 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 atfedilir³.



Şekil 5. α,β -Doymamış Keton

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

İlacın fizikokimyasal özelliklerini inceleme ve aydınlatmaya ve de bu özelliklerin ilacın biyolojik aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını anlamamıza imkan verir. QSAR için ilk yaklaşım kimyasal yapı ve biyoaktivite arasındaki ilişkileri kantitatif olarak ifade etmek olmuştur. Bununla birlikte kantitatif metodlar ilk kez modern medisinal kimyaya Corwin Hansch tarafından tanıtılmıştır²⁹.

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

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

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

1.5.1. Hammett Korelasyonu

Bu korelasyon homolog bir seride aromatik halka üzerindeki bir süstitüentin elektronik yapısı (elektron verme ya da çekme özellikleri) ile kimyasal tepkinliği arasındaki kantitatif ilişkiyi açıklar^{30,31}.

Hammett değişmezi (σ) bir aromatik halkanın meta ve para konum-larındaki süstitüentlerinin indüktif ve rezonans etkilerinin toplamı olan elektronik etkisinin kantitatif ifadesidir. Sigma elektron veren gruplar için -, elektron çeken gruplar için + işaretini alır. Pek çok süstitüentin Hammett değişmezleri çeşitli çalışmalarla deneysel olarak belirlenmiştir³⁰.

Yeterli sentez yapıldıktan sonra bulunan değerlerin standart sapmaları ve hata oranları saptanır. Böylece istenildiği zaman artık başka sentez yapmadan belirli molekül

etkisini yönlendirecek ya da nicel olarak değiştirecek guruplar için bilgi edinilmiş olur
32.

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

Bu ilişki aşağıdaki denklemle verilir:

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

Bu denklemde K^H nonsübstütüe bileşiğin reaksiyonları için denge değişmezidir. K^x sübstütüe olmuş bileşiğin reaksiyonları için denge değişmezidir. σ , yalnız X sübstütientinin özelliğine ve yerine bağlı bir değişmezdir. P reaksiyon koşullarına ve yan zincirin özelliklerine bağlı bir değişmezdir.

Eğer yukarıdaki denklem açılarak yeniden yazılırsa

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

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

eşitliği bulunur. Burada sübstütüe olmuş bileşiğin etkinliği doğrusal olarak σ ile ilişkili olduğu sonucuna varılır. P ise sübstütientin etkisini simgeler.

1.5.2. Hanch Analizi

İlk kez 1964 yılında Hansch korelasyonu *in vivo* biyolojik sistemlere uygulandı . Hansch kavramına göre ilaç etkisi iki etkene bağlıdır ^{32,33}.

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

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

1.5.3. Hidrofobisite (Hidrofobiklik)

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

1.5.4. Partisyon Katsayısı (P)

Bir ilacın partisyon katsayısı, o ilacın organik çözücü / su karışımında çalkalandığında organik çözücü ile suya geçen niceliğinin oranıdır. Hidrofilik moleküller bu iki sistemden su tabakasında, hidrofobik moleküller ise organik çözücüde çözünecektir. Partisyon katsayısı molekülün bu iki sistem arasındaki dağılımını gösteren bir parametredir³⁴.

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

α = İyonizasyon derecesi

Hidrofobik bileşikler yüksek P değerine, hidrofilik bileşikler düşük P değerine sahiptirler. P değerinin logaritması logP olarak ifade edilir³².

1.5.5. Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti

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

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

eşitliğinden yararlanır. Bu eşitlikte pH monosübstitüe bileşiğin , Px sübstitüe bileşiğin partiyon katsayısını, π ise Hansch hidrofobik sübstitüe değışmezini gösterir ³³. π değerin pozitif bulunması incelenen X sübstitüentinin hidrojenen daha hidrofobik olduğunu ifade eder; bu da X sübstitüentinin molekülün yağdaki çözünürlüğünü artırdığını gösterir. π değerin negatif bulunması ise bunun aksini ifade eder. İdeal partiyon katsayısına sahip bir bileşik bu partiyon katsayısından daha yüksek veya daha küçük olan bileşiklerden daha yüksek konsantrasyonlarda etki yöresine ulaşır. Bileşiklerin hem π değeri , hem de log P değeri ile biyolojik aktivite arasında bir korelasyon kurulabildiği için π değerin literatürde bulunmadığı durumlarda log P değeri deneysel olarak saptanabilir.

Yapı-etki ilişkisi çalışmalarında sık kullanılan parametreler karşılaştırıldığında, regresyon analizi, biyoaktivite korelasyonunda log P değerin çalışılan diğer parametrelerden daha önemli olduğunu göstermiştir³⁴.

1.5.6. İyonlaşma Değişmezi (Ka)

Her asit ya da baz sulu ortama alındığında, yapısına bağlı olarak değişik iyonizasyon oranlarında dissosiyeye olur. Asitlerin ya da bazların dissosiasyonunu etkileyen sebeplerden birisi de içinde buldukları ortamın pH'sıdır. Eğer ortam asidik ise bazik ilaçlar katyonik durumda, eğer ortam bazik ise asidik ilaçlar anyonik durumda olmayı tercih ederler. Her iki durum da söz konusu bileşikler için iyonize durumdur ³².

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

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

Zayıf asitler için:

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

Zayıf bazlar için:

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

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

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

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

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

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

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

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

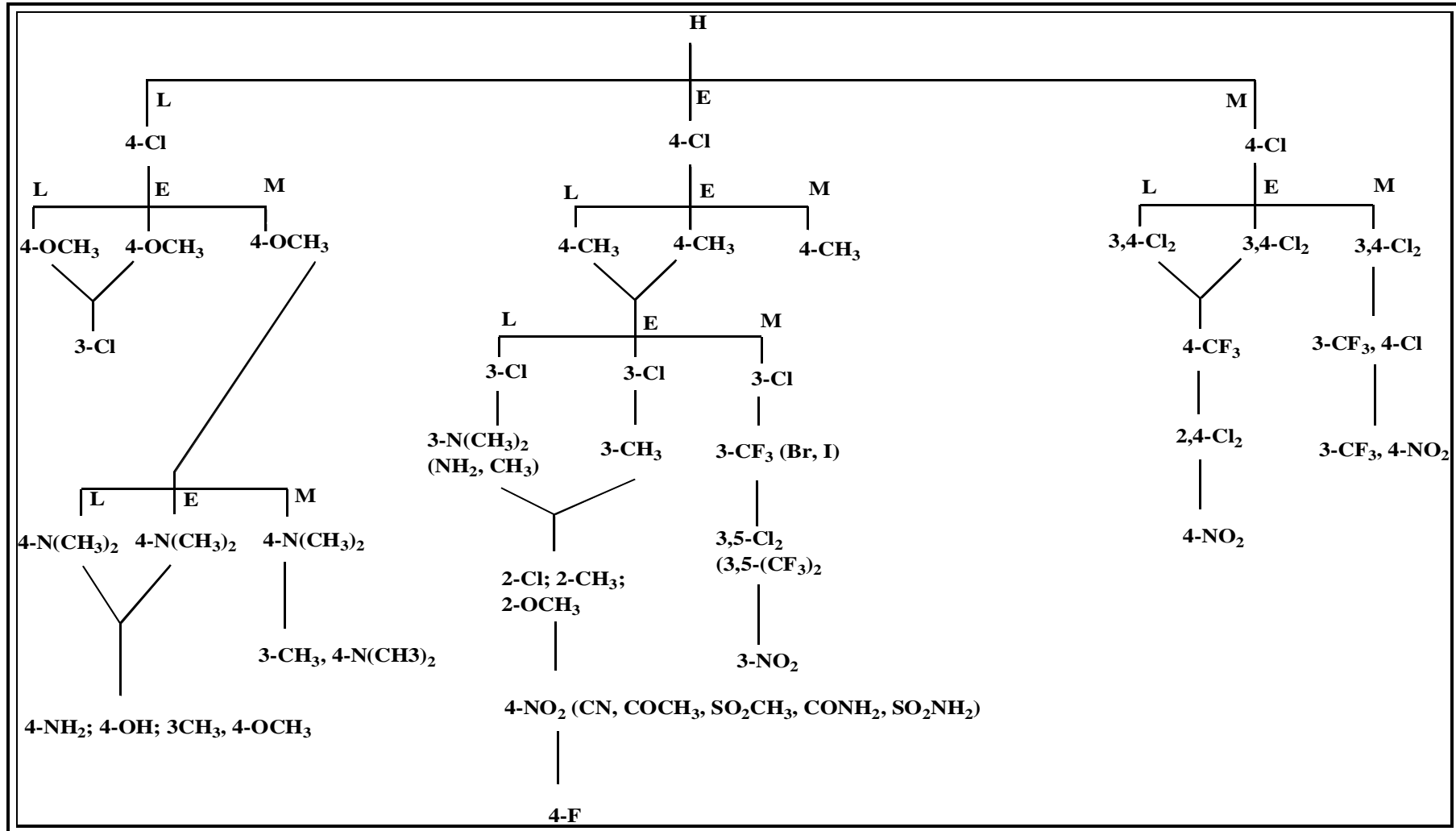
Zayıf asitler ve zayıf bazlar için söylenen bu özelliğin sebebi her iki tip bileşiğin bileşiminde değişik pH'lardaki davranışlarıdır. Moleküller genellikle hücre zarını parçalamamış ve dissosiyasyon olmamış biçimde geçerler. Zayıf asitler, düşük pH'larda non dissosiyasyon durumunda bulunacakları için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

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

pH'larda bazın, dissosiyeye olmamış şeklinin konsantrasyonu daha fazladır. Hücre zarlarını daha fazla sayıda ilaç aşar. Bu sebeple biyolojik aktivite daha yüksektir³².

1.5.7. Topliss Yaklaşımı

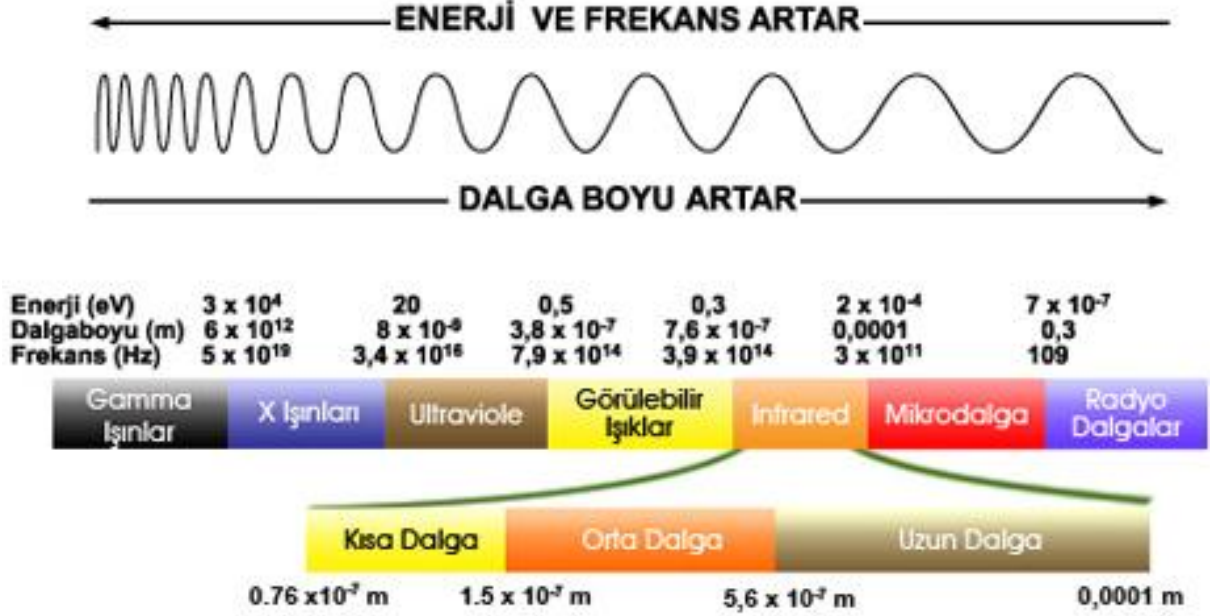
Topliss yöntemi Hansch analizine benzer bir yöntemdir. Hansch yönteminden farkı kompüterize olmamasıdır. Bu yaklaşım model bileşiğin aktivitesini optimize etmek için kullanılan nispeten basit ve matematiksel olmayan bir yoldur. Topliss'in Karar Ağacı yaklaşımı aromatik halkaları ve yan zincirleri modifiye etmek için kullanılır. Bu yöntem türev serilerin hazırlanmasını ve adım adım sentez edilmelerini içerir. Aril halkalı bileşiklerde önce 4-kloro analogu hazırlanır ve bunun biyolojik aktivitesi nonsüstitüe ana bileşikle karşılaştırılır. Eğer 4-kloro türevi daha aktifse bir sonraki basamakta 3,4-dikloro türevi sentezlenir. Böylece hem π , hem de σ değerleri önemli ölçüde arttırılmış olur. Eğer 4-kloro türevi ana bileşikten daha az aktif ise π ve σ değerlerini ana bileşiğe göre daha düşürmek amacıyla 4-metoksi türevi hazırlanır. 4-Kloro türevi ana bileşikle eşit aktiviteye sahipse 4-metil analogu hazırlanır. π ve σ değerleri göz önünde tutularak yapılan bu sistematik basamaklandırma işlemine optimum aktivite elde edilinceye kadar devam edilir. Aromatik optimum süstitüsyonda kullanılan Topliss'in Karar Ağacı aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Yan zincirinde metil grubu taşıyan bir model bileşiğin alifatik yan zincir üzerinde de benzer bir karar ağacı yapılabilir³⁵.



Şekil 6. Aromatik Halkada Süstitüent Seçmek için Topliss Şeması

1.6. Mikrodalga Yöntemi ve Kimyasal Sentezlerde Kullanımı

1.6.1. Elektromanyetik Işın veya Elektromanyetik Radyasyon



Şekil 7. Elektromanyetik spektrum

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

Işığın parçacık teoremine göre elektromanyetik ışımının da en küçük birimi fotondur. Fotonların kütsüz olduğu ve boşlukta ışık hızında enerji paketleri şeklinde yayıldığı kabul edilir. Görülebilir ışık için geçerli olan bütün fizik kuralları tüm elektromanyetik ışımalar için de geçerlidir. Elektromanyetik ışımaların 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.

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

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

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

Elektromanyetik radyasyonların madde ile etkileşimini dalga boyları belirler. Dalga boyları metreleri bulan radyo dalgaları, radyo antenleriyle alınabilir. Mikrodalgaların dalga

boyları santimetrelerle belirtilir. Görülebilir ışığın dalga boyu, görme hücrelerini (rod ve cone) etkileyecek boyuttadır. Ultraviyole ışık, X ışını ise atom ve subatomik parçacıklarla etkileşir. Elektromanyetik spektrumun algılayabileceğimiz bölümü olan görülebilir ışık, spektrumun çok dar bir bölümünü oluşturur. Görülebilir ışığın, kırmızı radyasyona uzanan bir renk spektrumu vardır. Elektromanyetik spektrumda görülebilir ışığa yakın yerleşen mor ötesi ve kızılötesi radyasyonlar insan gözüyle görülmezler; fakat fotografik emülsiyon ve benzeri diğer yöntemlerle saptanabilirler.

Görülebilir ışığın madde ile etkileşimi X ışınından farklıdır. Görülebilir ışık fotonu maddeye çarptığında madde uyarılır ve foton, maddenin moleküler yapısına göre değişen diğer bir ışık fotonu şeklinde yansıtılır. Bir madde, gün ışığında eğer kırmızı görülüyorsa, bu madde gün ışığındaki kırmızı dışında tüm görülebilir ışık fotonlarını absorbe ediyor ve yalnızca uzun dalga boylu olan kırmızı ışığı tekrar yayıyor demektir. Görülebilir ışığın ve dolayısı ile elektromanyetik radyasyonların birçok özellikleri, yukarıda da belirtildiği gibi dalga modeliyle açıklanabilmiştir.

Yapay dalgalarla yapılan deneylerde elektromanyetik radyasyonların; yansıma (refleksiyon), emilim (absorbsiyon) ve maddeyi geçebilme (transmisyon) gibi özellikleri gösterilebilmektedir. Görülebilir ışığı geçiren maddeler saydam (transparent), yarı geçirgen maddeler (translusent), geçirmeyen maddeler ise opak olarak adlandırılır³⁶.

1.6.2. Mikrodalgaların Özellikleri

Mikrodalgalar iletişim, endüstri gibi alanlarda kullanılan elektromanyetik dalgalardır. Çok geniş bir frekans spektrumuna sahip mikrodalgaların, değişik teknolojilerde kullanımını karakterize eden iki önemli fiziksel büyüklüğü vardır; Bunlar, frekans ve güç yoğunluğudur. Günümüzde mikrodalgaların endüstriyel uygulamalarda kullanılmak üzere birçok frekans tahsis edilmiştir³⁶.

1.6.3. Mikrodalga Sentez ve İlaç Kimyası

Organik sentezlerde amaç uygun şartlarda uygun ürünlerle reaksiyonların optimizasyonudur. Birçok reaksiyonda bir veya birden fazla uzun periyotlardaki ısıtma işlemi optimizasyonu zor ve zaman alıcı hale getirmektedir. Bu yüzden mikrodalga yardımcı ısıtma ile yapılan sentezlerin sonuçları bu yöntemin ilaç kimyası için çok değerli bir teknoloji olduğunu göstermektedir. Mikrodalga ısıtma ile yapılan kimyasal sentezlerde reaksiyon süreleri günler ve saatlerden dakika hatta saniyelere kadar azalmıştır. 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, bir laboratuvar çalışmasıyla başlamış, bugün akademik ve endüstriyel alanda sıklıkla kullanılan bir teknik haline gelmiştir³⁷.

1.6.4. Mikrodalga Yardımlı Organik Sentez'in Tarihçesi

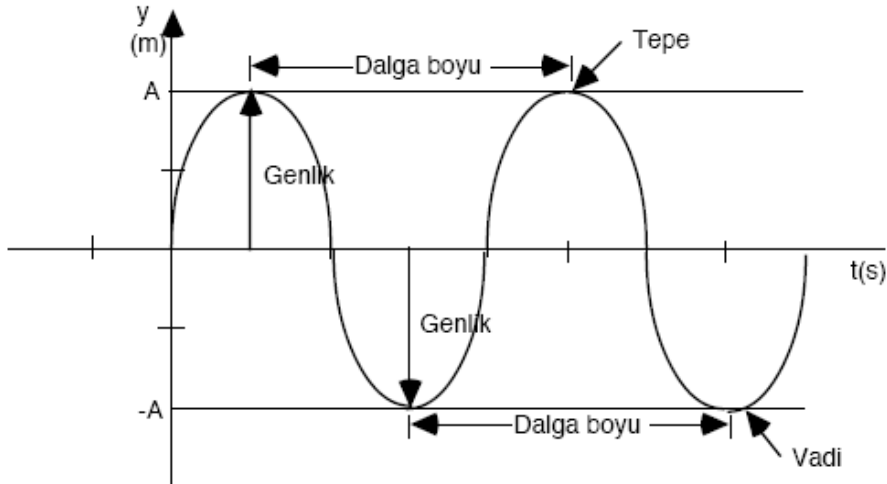
- Mikrodalga enerjisi 1940'larda yiyecekleri ısıtmak için kullanılmıştır.
- 1950'de kimyasal endüstride kurutma amaçlı kullanılmıştır.
- Ancak 1980'lerin ortalarından sonra mikrodalga ile organik sentezler gerçekleştirilebilmiştir.
- İlk sonuçlar 1986'da Richard Gedye ve bir grup bilim adamı tarafından verilmiştir.
- Yapılan bu 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 başlamışlardır³⁶.

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

1.6.5. Mikrodalga Teorisi

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

Elektromanyetik alanla madde arasındaki etkileşim, maddenin moleküler yapısına bağlıdır. Polar moleküller veya asimetrik moleküler yapılar (örneğin su) mikrodalga enerjisini tutarak ısınır. Polar moleküllerin mikrodalga frekanslarında titreşime rotasyona zorlanmalarıyla elektromanyetik enerji ısıya dönüşmektedir. Isı gradyanı içten dışarıya doğru olan mikrodalga ısıtma işlemlerinin, klasik ısıtma yöntemlerine göre önemli avantajları vardır³⁸. Mikrodalgalar; ultraviyole, görünür ve infrared ışık gibi diğer elektromanyetik dalgalardan daha düşük enerjiye ve daha yüksek dalga boyuna sahiptir.



Şekil 8. Bir dalga modeli

Yüksek frekansa sahip bir elektromagnetik 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. Eğer yüklü parçacıklar madde içinde serbestçe hareket edebiliyorlarsa, bu saha içinde serbestçe hareketlenmeye sebep olacak bir akım oluşacaktır. Eğer bu yüklü parçacıklar, mikrodalga ışınım altında bulunan madde içerisinde bağlı ise, bu durumda mikrodalganın elektrik saha komponenti, bu yüklü parçacıkların hareketlenmesini teşvik edecektir. Yüklü parçacığı bir arada materyal içerisinde tutan bağ, bu hareketlenmeye zıt bir kuvvet oluşturacaktır. Bu durum elektrik sahasının oluşturmuş olduğu kuvvetin, bağın oluşturduğu zıt kuvvetlerle dengelenmesine kadar sürer ve materyal içerisindeki dipolar polarizasyon olarak tanımlanır. Neticede, yüklü partiküller ötelenme, dönme ve titreşim hareketleri yapmaya zorlanırlar. Yüklü partiküllerin hareketlenmesinden dolayı polar partiküllerin polarizasyon derecesi artar. Mikrodalgaların elektrik ve magnetik alanları etkisi ile birlikte oluşturulan bu çok hızlı hareketlilik (saniyede 2.4×10^9 kez) partikülün ısınmasına yol açacaktır. Partikülü oluşturan moleküllerin bir arada bulunması bu hareketlenmeye çok çabuk cevap veremeyecektir. Bu gecikmeden dolayı hareketlenmeyi engelleyici zıt bir kuvvet oluşacak ve partikül içerisinde meydana gelen bu sürtünme sonucunda belirli bir ısı oluşacaktır. Bu olay literatürde **mikrodalga dielektrik ısıtma** olarak geçmektedir.

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 yönelir. Bu durum, dielektrik polarizasyon olarak ifade edilir. Dielektrik polarizasyon, madde içindeki yüklü parçacıkların farklı tiplerine

bağlı olarak dört bileşenden oluşur. Bunlar: Elektronlar, çekirdek, sürekli dipoller ve ara yüzey yükleridir.

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

Mikrodalga alan içerisinde bulunan bir materyalin ne ölçüde ısınacağına materyalin dielektrik özellikleri karar verir ³⁸. Maddelerin dielektrik özellikleri yani elektromanyetik dalgalara karşı nasıl cevap vereceği permitivite (ϵ) ile ifade edilmektedir ($\epsilon = \epsilon' - j \epsilon''$).

Permitivite kompleks bir sayı olup, gerçek kısmına dielektrik sabiti (ϵ') ve sanal kısmına ise dielektrik kayıp faktörü (ϵ'') denmektedir. Dielektrik sabiti (ϵ'), maddenin kapasitörlük özelliğini yani maddenin elektrik enerjisini ne kadar depolayabileceğini gösterir. Dielektrik kayıp faktörü (ϵ'') ise maddenin rezistanslık özelliğini yani enerjinin ne kadarını absorbe edip ısıya dönüştürebileceğini gösterir. Dielektrik kayıp (ϵ''), dipol dönmesi ve iyonik hareket nedeniyle oluşan kayıpların toplamına eşittir. Mikrodalga frekanslarında dipol dönmesi dielektrik kayıp faktörünün büyük bir kısmını oluşturur³⁹.

Çok yüksek ve çok düşük frekanslarda, dielektrik sabitinin gerçek kısmı (ϵ'), materyalin toplam (kompleks) dielektrik sabitine eşit olacaktır. Elektromagnetik enerjinin materyal tarafından ısıya dönüştürüldüğü yerde dielektrik kayıp faktörü (ϵ'')'nün değeri elektromagnetik enerjinin ısıya dönüşen miktarı ile ilişkilidir. Dielektrik saha mevcudiyetinde ısınmanın yükselmesi aşağıda eşitlik ile verilen ifade ile belirtilir⁴⁰.

$$\text{tang}\delta = \epsilon'' / \epsilon' \text{ }^{38}.$$

tang δ : Kayıp faktörünü ifade etmektedir .

Bir materyalin tang δ değeri ne kadar büyük ise mikrodalga enerjisini alma kabiliyeti de o kadar yüksektir. Bir arada bulunan moleküllerin tang δ değeri elektromagnetik dalgaların frekansına, karışımın sıcaklığına, bileşimine ve fiziksel yapısına bağlıdır. Örneğin su için, relatif geçirgenlik, mikrodalga frekansının artması ile azalır, fakat dielektrik kayıp faktörü,

3×10^8 ile 1×10^{10} Hz frekans aralığında frekansın artması ile artar. Elektrolit mevcudiyetinde relatif geçirgenlik pek değişikliğe uğramaz; fakat dielektrik kayıp faktörü değişir. Dielektrik ısınma hızı reaksiyon karışımının miktarına ve ortamın ısı kapasitesine bağlıdır. Reaksiyon karışımının hacminin artması neticesinde gelen mikrodalgalar absorblanır ve gelen ışımanın penetrasyon derinliği $\tan \delta$ ile ilişkili olur.

Akım kesildiği zaman, elektromagnetik enerjinin etkisi ortadan kalkar. Elektromagnetik enerjinin ısıya dönüşmesi, yalnızca maddenin kapladığı hacim içinde oluşur ve civarı soğuk kalır. Başka bir deyişle, ısıya dönüşen elektrik miktarı ancak malzemeyi ısıtmak için harcanır³⁸.

1.6.6. Mikrodalga Radyasyonun Termal Aktivasyonu

Bazı araştırmacılar, bir reaksiyonun mikrodalga dielektrik saha içinde yürütülmesiyle reaksiyonda sıcaklık etkilerinin beklenebileceğini belirtmişlerdir. Bu etkiler çok sayıda iyon varlığında oluşan süper ısınma, reaksiyon sıcaklığında çok hızlı ve ani artış, etkili karışma ve sınır etkileridir. Bütün bu etkiler derlenip hızlı ısıtma etkisi, kızgın nokta ve basınç etkisi olmak üzere tanımlanmıştır³⁸.

1.6.6.1. Hızlı Isıtma Etkisi

Kimyasal katkı maddelerinin hazırlanmasında daha iyi bir kristallenme elde edilebilir. Zeolit ve seramik gibi proseslerde bu durum önemli bir avantaj oluşturur. Eğer, mikrodalga enerjisi reaktan tarafından absorblanır ve absorbe edici tarafından (örneğin çözücüler) absorblanmaz ise, reaksiyon hızı artışı gözlenebilir. Ayrıca polimerlerin özelliklerinin iyileştirilmesinde birçok araştırmacı tarafından mikrodalga enerjisi kullanılmış ve daha iyi verimler elde edilmiştir³⁸.

1.6.6.2. Kızgın Noktalar, Yüzey Etkileri

Lokal oluşan kızgın noktalar germanyum türevlerinin sentezlerinde başarı ile kullanılmıştır³⁸.

1.6.6.3. Basınç Etkisi

Mikrodalga çalışmalarında reaksiyon ortamında genellikle yüksek sıcaklıklara ve bazen de yüksek basınçlara ulaşılır. Yüksek sıcaklıklar, gözlemlenen hız artışlarına sebep olurlar. Birçok durumda mikrodalga ısıtma esnasında görünen sıcaklık etkilerine yığın sıcaklığı düşük olduğu zaman ortaya çıkan lokal kızgın noktaların sebep olduğu düşünülmüştür. Klasik olarak ısıtılan reaksiyonlar kapaklı ve uygun tüpler içinde oluşturulduğu zaman, reaksiyon verimi mikrodalgalar ile elde edilen reaksiyon verimine yaklaşmıştır. Bu da, güvenli tüpler içerisinde oluşan basıncın artması ile ortaya çıkan sıcaklık etkileri, mikrodalga ısıtma esnasında gözlemlenen etkilerin sebebini izah etmektedir. Mikrodalga fırında, kapalı teflon kaplarda organik reaksiyonlar incelenmiş ve reaksiyon hız artışlarının termal yöntemle göre 10-1200 kat daha fazla gerçekleştiği gözlenmiştir³⁸.

1.6.7. Mikrodalga Radyasyonun Termal Olmayan Etkileşimi

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

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

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

Mikrodalga ve diğ er ısıtma sistemlerinde polimidlerin kurutma kinetiğ i incelenmiştir. Reaksiyon derecesi Fourier transform infrared spektroskopisi (FT-IR) ile izlenmiştir. Reaksiyon hızında 160°C sıcaklıkta 34 kat, 170°C sıcaklıkta 20 kat artış olduğ u belirlenmiştir³⁸.

1.6.7.2. Moleküler Bozulmadan Dolayı Reaksiyon Hızında Artış

Mikrodalga, bileş iğ in molekülleri içinde bulunan dipollerin hızlı değ iş mesine neden olur. Moleküller arası bağ lar, elektromanyetik radyasyonu takip eden dipollerde geri kalmaya sebep olan dipollerin devrine engel olurlar. Bu olay, mikrodalga radyasyon etkisinde kalmış numune üzerinde ısıtma etkisi için bir sebep olarak açıklanabilir. Bu iş lem, moleküler karış ma veya hareketlenmede de göz lenmektedir. Mikrodalga radyasyonla peptit eldesinde reaksiyon veriminde 8-10 kat artış olduğ u görülmüştür. Bu yüksek etki yüksek sıcaklık ve mikrodalga tarafından meydana getirilen moleküler dipol moment sebebiyledir. Bu da mikrodalğanın yapmış olduğ u karışıklık ve hareketlenmenin, mikrodalğanın termal olmayan etkisine neden olmaktadır³⁸.

1.6.7.3. Moleküllerin Geliştirilen Taşınım Özelliklerinden Dolayı Reaksiyon Hız Artışı

Katı faz reaksiyonlarında en yavaş basamak reaktanın bir yerden başka bir yere doğ ru difüzyonudur. Reaksiyonu kontrol eden basamak en düşük basamak olduğ undan dolayı, reaktanların difüzyon hızını artıracak herhangi bir iş lem, reaksiyon hızının belirli bir şekilde artmasına yol açar. Seramik komponent materyallerin mikrodalga iş lenmesi ile ilgilenen araştırmacılar, taşınım özelliklerinin mikrodalga ış ınması altında hızlandığını belirtmiş tir³⁸.

1.6.7.4. Diğ er Sebeplerden Dolayı Reaksiyon Hız Artışı

Mikrodalga destekli organik reaksiyon artışı kimyasının termal etkilerden dolayı oluş madiğ i rapor edilmiş tir³⁸. 2.45 GHz'de çalışan ticari bir mikrodalga fırında termal

ısıtmanın olmadığını göstermek için bir buz bloğu içine reaksiyon şişesi konulmuş ve şişe ile birlikte buz bloğunu mikrodalga ışımaya tabii tutmuştur. Deneye başladıktan 3 dakika sonra, arzu edilen ürün alınabilmiştir. Bunun sonucu olarak, mikrodalga reaksiyon artışının basit termal etkilerden olmadığını dile getirilmiştir. Ulaşılan en yüksek sıcaklıkların dönüşüm basamağının bir fonksiyonu olmadığı ve mikrodalgaların spesifik titreşiminin yüksek dönüşüme sebep olduğu bildirilmiştir³⁸.

1.6.8. Mikrodalga Işımadan Kaynaklanan Ürün Seçiciliği

Mikrodalga ışıma sonunda oluşan ürün seçiciliği birkaç reaksiyonla incelenmiştir. 6-Dimetoksi- β -dihidrohebin ile aşırı metilvinilketon'un vermiş olduğu Diels-Alder reaksiyonu klasik şartlar altında yapılmış ve yaygın olan polimerizasyon ürünleri elde edilmiştir. Aynı reaksiyon mikrodalga ışıma altında yapılıncaya daha az polimerik madde elde edilmiştir.

Kuru ortamda birkaç organik reaksiyon incelenmiş ve arzu edilen ürünün yüksek verimine mikrodalga ışıma ile ulaşılmıştır. Aynı reaksiyon klasik yolla yapılmış, fakat sadece arzu edilen ürünün bir kısmı elde edilmiştir³⁸.

1.6.9. Mikrodalga Işımaya Atfedilen Daha Üstün Mekanik Özellikler

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

Mikrodalga ve klasik şartlar altında yapılan epoksi amin sisteminin gerilim direnci ve Young modül değerleri (Elastisite modülü, malzemenin kuvvet altında elastik şekil değiştirmesinin) mukayese edilmiş ve sonuçta mikrodalga ışımaya tabii tutulan numunenin kesin olarak daha yüksek Young modülüne ve belirgin bir şekilde daha düşük gerilim direncine sahip olduğu belirlenmiştir³⁸.

1.6.10. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantaj ve Dezavantajları

1.6.10.1. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları

- I. İşlem hızı klasik metotlardan daha hızlıdır.
- II. Kimyasal maddeleri direkt olarak ısıtır.
- III. Karışımlarda seçici ısıtma sağlar. Mikrodalga ekipmanları otomatik sistemlerle kolaylıkla adapte edilebilir ve güç seviyesi elektronik olarak görülebilir.
- IV. Klasik ısıtmanın aksine, sıcaklık gradyeni üreten volumetrik bir işlemdir.
- V. Kayıp faktörü, sıcaklık belirli bir kritik sıcaklığa ulaştığı zaman hızla yükselir ve bu durum mikrodalga ile ısıtılan maddenin sıcaklığında ani bir yükselme meydana getirir.
- VI. Isıtma doğrudan ve merkezdendir.
- VII. Enerji elektromagnetik dalgalarla taşındığından ortamda enerji kaybı meydana gelmez, maddede sıcaklık gradienti minimum olur.
- VIII. Enerji maddenin içine kadar nüfuz ederek endüstriyel işlemin daha aktif ve hızlı yapılmasını sağlar.
- IX. Sistemler kolaylıkla otomatize edilebilir.
- X. Optimum şartlarda klasik sistemlere nazaran enerji ve zaman tasarrufu sağlanır ve bunun sonucunda enerji kaybı minimum olur.
- XI. Uzaktan etki yapar, enerjiyi malzemeye taşıyan doğrudan bir araç bulunmaz.
- XII. Kullanılan ortamda kirlenme olmadığından sistemin daha sağlıklı ve temiz olarak kullanılabilmesini ve sistemlerin kesikli ve sürekli olacak şekilde esnek olarak uygulanabilmesini sağlar³⁶.

1.6.10.2. Mikrodalga Sentez Yönteminin Dezavantajları

- I. Isının ve basıncın aniden artması nedeniyle patlama tehlikesi bulunmaktadır.

- II. İnsan sağlığı açısından radyasyon sızıntısının önlenmesi gerektiğinden tamamen kapalı bir sistem olması zorunludur.
- III. Kullanılan kapların, ambalaj malzemelerinin mikrodalga ortamına uygun olması gerekmektedir.
- IV. İletken maddeler mikrodalga etkisi ile ark oluşmasına neden olmakta ürün ve ekipmana hasar verebilmektedir. Kuartz cam, porselen, plastik, mikrodalga için uygun malzemeler olarak bilinmektedir³⁶.

1.6.11. Mikrodalga Cihazları

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

Mikrodalgaların güvenli, tekrarlanabilir, bilimsel olabilmesi için sahip olması gereken zellikler;

- Magnetik ve mekanik olarak dahili karıştırma
- Doğru sıcaklık lm
- Basınç kontrolü
- Kesintisiz güç düzenleme
- Reaksiyon sonrası verimli soğutma
- Bilgisayar destekli proglamlama yöntemi
- Patlamaya dayanıklı oyuklar.

Mikrodalga sentezin ilk uygulamalarında geliştirilen cihazlar da evlerde kullanılan multimode mikrodalga fırınlar baz alınarak yapılmıştır. İlk yoğunlaşılan nokta multimode reaktörlerin özelliklerinin iyileştirilmesiydi. Genel olarak bir veya iki magnetron boşluğa

yönlendirilmiş ve bir karıştırıcı tarafından karıştırılmış dalga klavuzu 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 içine döndürülmüştür. Sonuçta multimode kullanımı ile reaksiyon verilerinde artış sağlanmıştır.

Genel sorun küçük ölçekli deneylerde (<3ml) zayıf performans düzeyidir. 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 gelmiştir³⁶.

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

Kavitelerin dizaynı 10-80 ml şişeler veya 125 ml'lik yuvarlak, balonlar, kaplar için uygundur. Bu sistem ile, kapalı kaplarda gerçekleşen basınçlı reaksiyonlar atmosfer basıncında gerçekleştirilebilir.

Mikrodalga fırınlar, çeşitli aksesuarlara sahiptir. İki magnetron değişik Watt'larda çıkış gücü üretir. Mikrodalga homojen bir şekilde dağıtılır.

Mikrodalga fırınlarda kaviteler, güç teslimi, maksimum çıkış gücü, sıcaklık kontrolü, basınç ölçümü, soğutma sistemi, magnetik 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 seçilmelidir. Bir soğutma mekanizması ışınlama sonrası reaksiyon karışımının sıcaklığını oda sıcaklığına düşürür.

Uygun fırınlarda uygun aksesuarlar ile çoklu reaksiyonlarda yapılabilir. Reaksiyonlarda sıcaklık ve basınçlar kontrol edilebilir. Isıtmalar sırasında karıştırma işlemi de uygulanır.

1.6.12. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri

1.6.12.1. Çözücüsüz Reaksiyonlar

Bu reaksiyonlarda reaktifler ya mikrodalga geçiren bir maddeyle (silika, alümina, kalay) sarılır ya da güçlü adsorbe edici özelliği olan inorganik bir destek kullanılır. Özellikle ilk yıllarda bu teknoloji, evde bulunan mikrodalga fırınlarla güvenli bir şekilde uygulanabileceğinden çok popüler olmuştur. Homojen ısıtmanın olmayışı, karıştırma, reaksiyon sıcaklığının kesin olarak belirlenememesi gibi problemler mevcuttur³⁶.

1.6.12.2. Faz-Transfer Katalizleri

Çözücüsüz uygulamalara ek olarak faz transfer katalizi (PTC) koşulları da mikrodalga destekli organik sentez tekniklerinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Faz transfer katalizlerinde reaktantlar iki ayrı fazda bulunur; bunlar sıvı-sıvı veya sıvı-katı olabilir. Sıvı-sıvı PTC'de fazlar birbiri içinde çözünmediğinden, iyonik reaktifler sulu fazda 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 gerçekleştirilir.

1.6.12.3. Çözücülü Reaksiyonlar

1.6.12.3.1. Açık Kap-Kapalı Kap Şartları

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

1.6.12.3.2. Basıncılı Reaksiyon Kapları

Diğer yöntemlere nazaran kapalı kaplarda gaz halindeki çözücülerle daha az mikrodalga deneyleri yapılmıştır. Her ne kadar çeşitli yayınlarda endüstriyel işlemler için heterojen gaz fazı katalitik reaksiyonlarının önemli olduğu vurgulansa da, basınçlı reaksiyon kaplarının mikrodalga destekli organik sentezlerde kullanımı yaygın değildir. Modern tek modlu mikrodalga reaktörlerin ve reaksiyon kaplarının tasarımı nedeniyle basınçlandırma mümkün değildir. Ancak bazı araştırmacılar deney boyunca bir miktar (2-3 bar) basıncı artırarak gaz reaktiflerin deneylerde kullanımını tarif etmişlerdir³⁶.

1.6.13. Klasik Olmayan Çözücüler

Mikrodalga sentezlerde organik çözücülerin kullanımından başka su veya iyonik sıvıların kullanımı son yıllarda daha popüler hale gelmiştir³⁶.

1.6.14. Çözücü Olarak Su

Organik reaksiyonları gerçekleştirmek için sulu reaksiyon ortamlarının kullanılmasına son on yılda ilgi artmıştır. Genellikle 100°C ve altında gerçekleşen reaksiyonlar için kullanılır. Mikrodalga sentezler için sıcaklığın 150-300°C olduğu subkritik alanlarda su özellikle dikkat çekmektedir. Dielektrik sabiti olan ϵ , su için 25° C'de 78 iken, 300°C'de 20'dir. İkinci sıcaklıktaki değer suyun tipik organik çözücülerden asetonun oda sıcaklığındaki özellikleri ile benzerlik gösterir. Bu yüzden yüksek sıcaklıklarda psödo organik çözücüler gibi davranan su, bazı organik substratların çözünmesine izin verir. Ayrıca çevreye de zararlı olmadığından organik çözücülere göre daha avantajlıdır. Bu nedenle subkritik alanda bir ölçüde güçlü asit ve bazların yerine organik sentezler için yararlı olabilir³⁶.

1.6.15. İyonik Sıvılar

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

İyonik sıvılar mikrodalga aracılı iyonik kondüksiyon mekanizmaları ile yüksek verimli olarak etkileşirler ve önemli bir miktarda basınç birikmesi olmadan hızlı bir şekilde 10°C'yi

aşan miktarlarda sıcaklık artışı sağlarlar. Böylece kapalı kaplarda ısınma sonucu gerçekleşen basınç artışları nedeniyle oluşan güvenlik sorunları minimuma iner. Bu metod diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında organik atık miktarını en aza indirir ve reaksiyon süresi azalır³⁶.

1.6.14. Mikrodalga ve Klasik Isıtma Yöntemleri ile Yapılmış Sentez Reaksiyon Örnekleri

1.6.14.1. Antihiperglisemik Bir İlaç Olan Rosiglitazonun Mikrodalga Destekli Sentezi

Tip II diyabette antihiperglisemik bir ajan olan rosiglitazonun basit, hızlı, yüksek verimde ve çevreye zararı olmadan mikrodalga destekli total sentezi geliştirilmiştir bu bileşik Mikrodalga yönteminde su ile 140°C'da 10 dk'da %90 verimle, çözücüsüz ortamda 140°C'da 20 dk'da %92 verim elde edilirken, klasik yöntemle aynı çözücü ve sıcaklıklarda sırasıyla 12 ve 15 dk'da %82 ve %85 verimle sentezlenmiştir⁴¹.

1.6.14.2. 5-Hidroksi-5-Triklorometil-4,5-Dihidroizoksazol'ün Mikrodalga Destekli Sentezi

Bu çalışmada 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 saatte %78-86 verimle elde edilmiştir⁴².

1.6.14.3. C-Alkil İmidazoizokinolinon Türevlerinin Mikrodalga Destekli Hızlı ve Verimli Sentezi

10 -Benzil-2,3-dihidroimidazol [1, 2-b] izokinolin-5(1H)-on ve 5-okso-imidazol[1,2-b] izokinolin-10-il)-N-fenilasetamid türevlerinin alkilleyici ajanlar ve imidazoizokinolinon ile ve

dimetilaminopiridin varlığında mikrodalga ışıma yağ banyosunda ısıtılarak gerçekleştirilmiştir. Klasik yöntemle 24-72 saatte %2-3 verimle elde edilen bileşiklerin aynıları mikrodalga yönteminde 1-6 dk'da %79-88 verimle sentezlenmiştir⁴³.

1.6.14.4. Kaliks[4]rezorsinaren'in Mikrodalga Destekli Sentezi

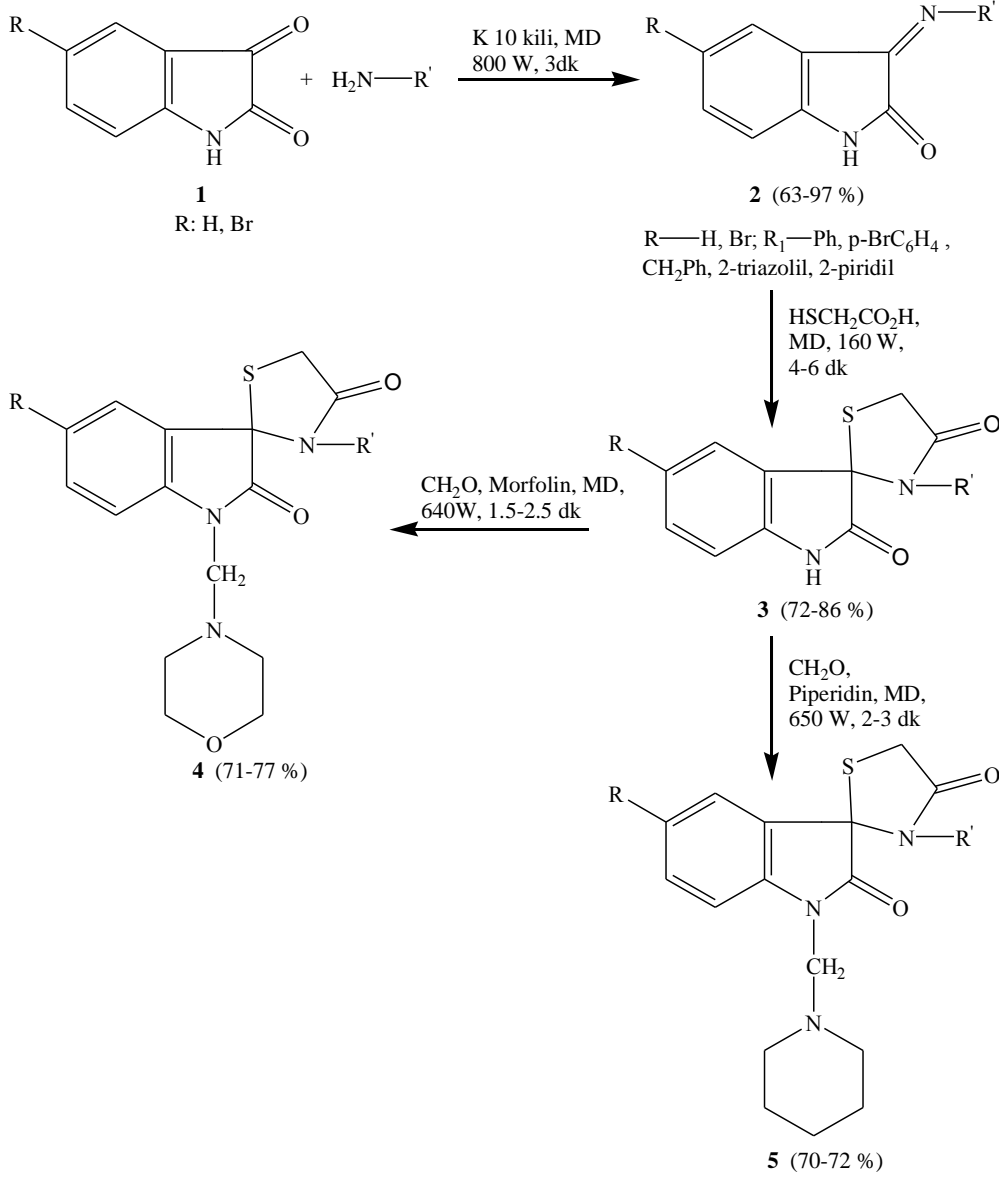
Kaliks[4]rezorsinaren'in mikrodalga sentezi çeşitli aldehitler ve rezorsinol ile kondensasyonu derişik HCl ile katalize edilerek gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar mikrodalga yöntemi ile yüksek verimle (%90'ın üstünde), kısa sürede (3-5 dk) gerçekleştirilmiştir⁴⁴.

1.6.14.5. Mikrodalga Destekli Fischer İndol Sentezi ve 2-Aril-3,4-Dihidro-2H-Tieno[3,2-b]İndollerin Tüberküloza Karşı Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

2-Aril-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-b]indoller, 5-arildihidro-3(2H)-tiyofenon ve arilhidrazin hidroklor reaksiyonu ile yüksek verimle sentezlenmiştir. Bir örnek olarak aril kısmının fenil olduğu bileşik ele alınacak olursa amaçlanan bileşik 80°C'da 50 dk'da %95 verimle elde edilirken, aynı bileşik mikrodalga yöntemi ile 90°C'da 3 dk'da %97 verimle sentezlenmiştir⁴⁵.

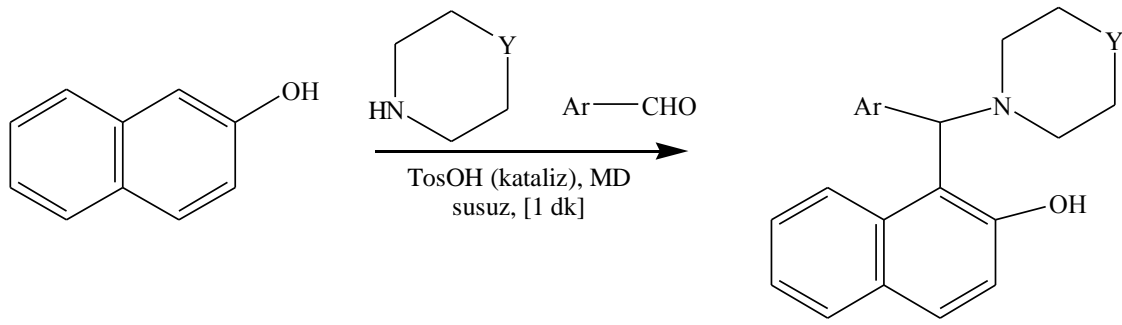
1.7. Mikrodalga Yöntemiyle Sentezlenen Mannich Bazları

i) 3'-(Aril/Heteroaril)-1-morfolinometil/piperidinometilspiro[3H-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion'ların çözücüsüz ortamda mikrodalga yöntemi kullanarak İzatin'den (1) başlayarak şekil 9'daki gibi gerçekleştirilmiştir. Buna göre İzatinler (1), önce Schiff bazlarını (2), daha sonra spiro bileşiği (3), daha sonra da formaldehit, morfolin ve/veya piperidin kullanılarak mikrodalga yöntemiyle 640-650 watta 2-3 dakika içerisinde Mannich bazlarını (4,5) vermiştir⁴⁶.



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

ii) 1-Arilmetil-2-naftoller'in sentezi mikrodalga yöntemiyle iki aşamada gerçekleştirilmiştir. β -Naftol'den yola çıkarak Mannich bazlarının sentezi mikrodalga yöntemiyle 1 dakika içinde %62-86 verimle gerçekleştirilmiştir. Sentez yolağı bu bileşikler için Şekil 10'da özetlenmiştir⁴⁷.



a Ar: $\text{—C}_6\text{H}_5$; Y: —O—

~ 86%

b Ar: O—Me; Y: $\text{—CH}_2\text{—}$

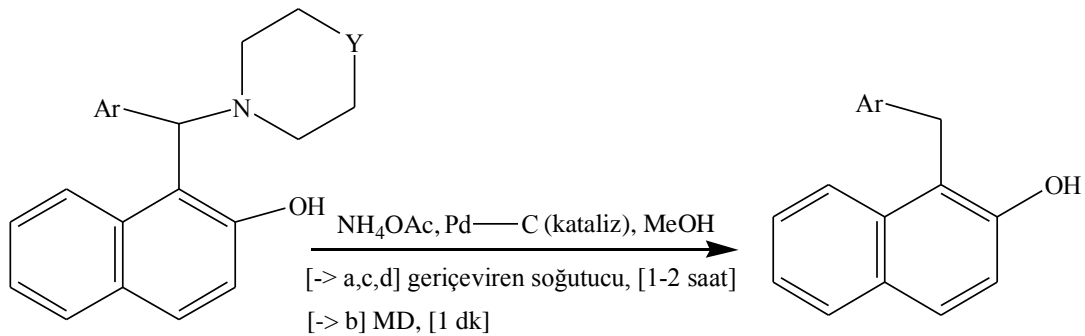
62%

c Ar: NO₂; Y: $\text{—CH}_2\text{—}$

~ 83%

d Ar: N; Y: $\text{—CH}_2\text{—}$

~ 82%



a ~ 93%

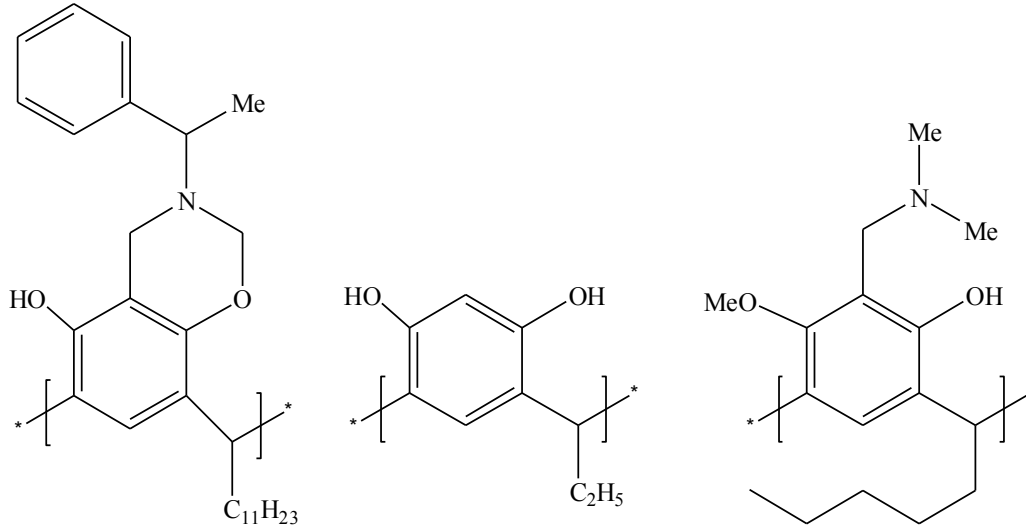
b 77%

c ~ 59%

d 84%

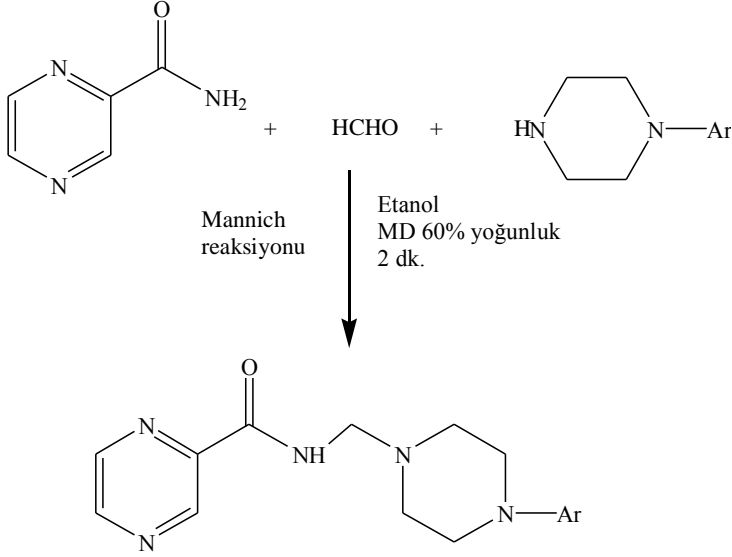
Şekil 10. 1-Arilmetil-2-naftoller'in Mannich Bazları Üzerinden Mikrodalga Yöntemi İle Sentezi

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. Bu durum kısaltılmış haliyle Şekil 11'de gösterilmiştir⁴⁸.



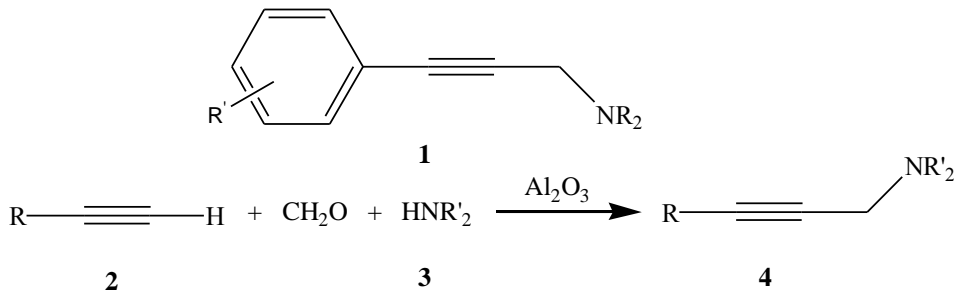
Şekil 11. Rezorsin[4]- ve Rezorsin[6]arenler'in Basitleştirilmiş Gösterimi

iv) Pirazinamit kullanılarak 13 farklı Mannich bazı %44-85 verimle sentezlenmiştir. Bunun için pirazinamit, formaldehit ve çeşitli süstitüe piperazinler kullanılmıştır. Reaksiyon mikrodalga yöntemiyle 2 dakikada nisbeten iyi bir verimle gerçekleştirilmiştir⁴⁹.



Şekil 12. Aril (Ar); Benzil (1), Fenil (2), 4-Kloro fenil (3), 3-Kloro fenil (4), 2-Pirimidinil (5), 2-Piridil (6), 2-Metoksi fenil (7), 3-Metoksi fenil (8), 4-Metoksi fenil (9), 4-Nitro fenil (10), Metil (11), 4-Floro fenil (12), 4-Triflorometil fenil (13) gibi Pirazin Karboksamit Mannich Bazlarının Mikrodalga Yöntemi İle Sentezi.

v) Terminal alkinler, sekonder aminler ve formaldehit reaksiyon ortamında hiçbir organik çözücü olmadan Al_2O_3 içindeki CuCl varlığında oda sıcaklığında Mannich reaksiyonu vermektedir ⁵⁰. Reaksiyon, mikrodalga ışıması yardımıyla 1 dakikada gerçekleşmektedir. Reaksiyon Şekil 13’de özetlenmiştir. Kullanılan alkinin R grubu ve aminin cinsi ile alüminyum üzerinde oda koşullarında (A) ve mikrodalga yöntemi (B) ile elde edilen verimler Tablo 1’de özetlenmiştir.

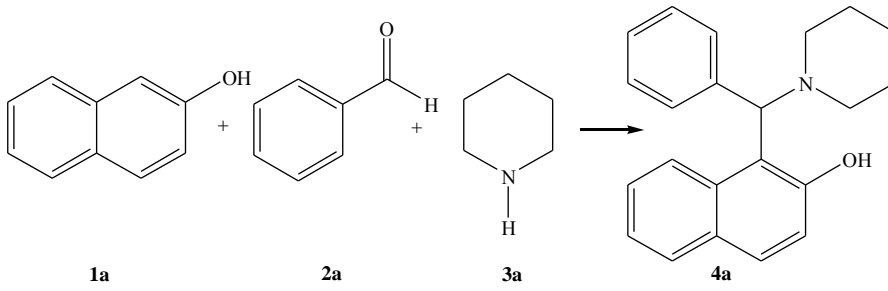


Şekil 13. Terminal Alkin, Sekonder Amin ve Formaldehitin Al_2O_3 İçindeki Reaksiyonu

Tablo 1. Terminal alkinlerin oda koşullarında alüminyum üzerinde (A) ve mikrodalga yöntemi (B) ile aminometilasyonu (Mannich Reaksiyonu)

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

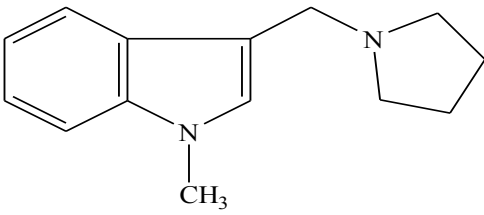
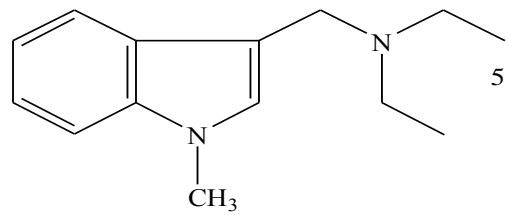
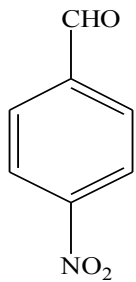
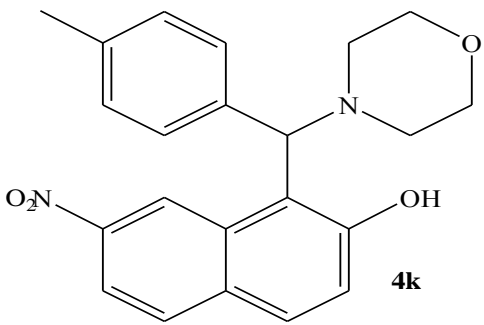
vi) Fenol ve indollerin çözücüsüz ortamda asidik alüminyum üzerinde mikrodalga yöntemi ile Mannich bazlarının sentezi 4-5 dakika içerisinde %50-91 verimle gerçekleştirilmiştir⁵¹. β-Naftol'den hazırlanan Mannich bazı Şekil 14'de gösterilmiştir. Ayrıca asidik alüminyum üzerinde fenol ve indollerin hızlandırılmış sentezi için kullanılan aktif hidrojen bileşiğinin cinsi, aldehit ve aminin türü ile reaksiyon süre ve verimlerinin değişimi Tablo 2'de sunulmuştur.



Şekil 14. β-Naftol'ün Mannich Bazı'nın Sentezi

Tablo 2. Asidik alüminyum üzerinde fenol ve indollerin hızlandırılmış sentezi için kullanılan aktif hidrojen bileşiğinin cinsi, aldehit ve aminin türü ile reaksiyon süre ve verimlerinin değişimi

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

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

1.8. Antimikrobiyal Aktivite Tayini Amacıyla Kullanılan Biyoaktivite Testleri

Bileşiklerin antifungal aktivitesi bazı *in vitro* teknikler ile bulunur. Tüp dilüsyon yöntemi, agar dilüsyon yöntemi ve agar difüzyon yöntemi çoğunlukla kullanılan yöntemlerdir. Bu *in vitro* tekniklerle çok sayıda sentetik bileşiğin çeşitli mantarlara karşı aktivitesi tespit edilir.

1.8.1. Dilüsyon Yöntemi

Tüp dilüsyon yöntemi mantarlara karşı bir seri bileşiğin *in vitro* ortamda antifungal aktivitesinin nicel bir tahminini verir. Bu amaçla katı veya sıvı besiyeri kullanılabilir. Test edilecek bileşiğin, iki kat artan konsantrasyonlardaki bir seri dilüsyonları hazırlanır. Mantarlar sabit biçimde olan her bir tüpe eklenir. Bir de içinde hiçbir antifungal ajan bulunmayan bir kontrol tüpü hazırlanır. Uygun sıcaklıkta belli bir zaman periyodundaki inkübasyonun ardından mantarların gelişimine tüplerden bakılır. İlacın, mikroorganizma üremesinin engellendiği en düşük konsantrasyon yani minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK, µg/ml) tespit edilir. Sonuçlar kantitatif olarak (MİK, µg/ml), kategori olarak (duyarlı, orta derece duyarlı veya dirençli) veya her ikisini de içerecek şekilde verilebilir⁵².

1.8.2. Disk (Agar) Difüzyon Yöntemi

Antifungal aktivitenin bir ölçüsü olan MİK yerine inhibisyon alanının kullanıldığı yöntemdir. Belirli konsantrasyonda bileşiği içeren kağıt diskler mikroorganizma ekili besi yerine tatbik edilir ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi sonunda, mikroorganizma üremesinin engellendiği alan çapı ölçülerek, ilacın etkinliği saptanır. Disk difüzyon testi, esas olarak hızlı üreyen mikroorganizmaların test edilmesinde kullanılır⁵³.

Aktivitesi ilk kez incelenecek olan maddelerle çalışılırken, daha önceden MİK değeri bilinen referanslarla çalışılması önemli bir husustur. Bir seri madde ile çalışırken, maddelerin

tümü aynı yöntem ile test edilmeli ve mikroorganizmalar aynı kültür koleksiyonlarından sağlanmalıdır⁵³

2. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ

2.1. Çalışmanın Amacı

İmmün sistemin baskılandığı, direncin düştüğü kanser ve AIDS gibi hastalıklar fırsatçı mantar enfeksiyonlarına davetiye çıkarır⁵⁴. Günümüzde mevcut antifungal ilaçlar kazanılmış direnç, yan etkiler, ya da etki gücü açısından ihtiyaca cevap verememektedir⁵⁵. Bu sorunlara çözüm oluşturmak amacıyla antifungal etkili yeni bileşikler bulmak ihtiyacı şiddetle ortaya çıkmaktadır.

Asetofenondan türelenen bazı Mannich bazlarının antifungal etkileri rapor edilmiştir^{56,57}. Farklı kimyasal yapıdaki α,β -doymamış ketonlar ve bunların Mannich bazlarının antifungal etkileri de literatürde kayıtlıdır⁵⁸⁻⁶⁰. Bu bileşikler genellikle tiyol alkilasyonu ile etki gösterirler. Konjuge ariliden ketonlardan karşılık gelen Mannich bazlarının hazırlanması ile tiyollerle reaksiyon artar yani biyoaktivite artar. Bu durum reaksiyon ara ürününün stabilitesine ve solvasyon etkisine bağlanabilir. Enonların Mannich bazları ile yapılan bazı çalışmalar bu bileşiklerin organizmadaki hidroksi ve amino grubu ile reaksiyona girmezken tiyollerle reaksiyona girdiğini göstermiştir^{25,26}.

Yukarıda açıklanan gerekçelerle söz konusu sorunun çözümüne yönelik olarak bu tez kapsamında sentezi tasarlanan bileşikler 1-aril-2-(4-metilpiperazino)metil-2-propen-1-on dihidroklorür kimyasal yapısına sahip Mannich bazlarıdır. Sentezlenen bileşiklerin etki güçlerinin referans antifungal ilaç Amfoterisin B ile karşılaştırılması ve ileriki çalışmalar için model olabilecek bileşiklerin bulunması bu tez kapsamında planlanmış ve amaçlanmıştır.

Bir diğer amaç ise, söz konusu bileşikler için mikrodalga yöntemi ile konvansiyonel yöntemin reaksiyon süre verimi açısından karşılaştırılması ve mikrodalga yönteminin ileri çalışmalar için alternatif bir yöntem olup olmayacağını belirlenmesidir.

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Kimyasallar ve Yöntemler

3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Bileşiklerin sentezinde asetofenon, (Merck, Hohenbrunn, Germany), 4-metilasetofenon , 4-nitroasetofenon, 4-kloroasetofenon, 2-asetiltiyofen (Fluka, Steinheim, Switzerland), 4-metoksiasetofenon, 4-floroasetofenon, 2,4-dikloroasetofenon, 4-bromoasetofenon (Acros, Geel, Belgium), paraformaldehit (Merck, Darmstadt, Deutschland), metanol, asetik asit (Riedel-de Haën, Seelze, Germany) kullanılmıştır.

3.1.2. Yöntemler

3.1.2.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmalarını 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. Sürüklenme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (Mineralight Lamp UVGL-58) faydalanıldı. İ.T.K'da kullanılan hareketli faz kloroform:metanol (8:2, 9:1, 9.5:0.5)'dür.

3.1.2.2. Spektral Analizler

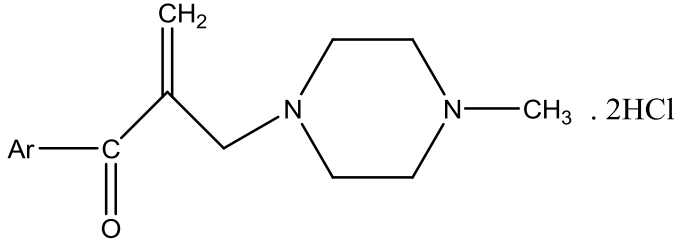
Bileşiklerin ¹H NMR spektrumu 400 (100) MHz Varian spectrometer (Danbury, USA) ile dötörometanol'de (CD₃Od) , Sigma-Aldrich, ST Louis, USA) çözülerek alındı.

3.1.2.3. Erime Noktası Tayinleri

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

3.2. 1-Aril-2-(4-metilpiperazino)metil-2-propen-1-on dihidroklorür Kimyasal

Yapısındaki Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi



Ar: C₆H₅ (**1**), 4-CH₃C₆H₄ (**2**), 4-CH₃OC₆H₄ (**3**), 4-ClC₆H₄ (**4**), 4-BrC₆H₄ (**5**), 4-FC₆H₄ (**6**), 4-NO₂C₆H₄ (**7**), 2,4-(Cl)₂C₆H₃ (**8**), C₄H₃S (2-il) (**9**)

Şekil 15. 1-Aril-2-(4-metilpiperazino)metil-2-propen-1-on dihidroklorür (1-9).

Uygun bir keton, paraformaldehit ve N-metilpiperazin dihidroklorür 1:2:1 oranında alınarak asetik asit (10-15 ml) içerisinde 70 Watt'ta, 120°C'de mikrodalga fırında (CEM. 3100.Smith Farm Rd. Matthews, N.C.28105 USA) geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonlar İTK ile aynı bileşiklerin konvansiyonel yöntemle sentezlenen referansı olan bileşiklerle İTK'da karşılaştırılarak izlenmiştir. Reaksiyon çözücüsü alçak basınçta uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen çökelek yani ham ürün metanolden kristallendirilmiştir.

Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrılmış oda sıcaklığında kurutulmuştur. Bileşiklerin sentezinde kullanılan keton bileşikleri: Asetofenon (**1**), 4-metilasetofenon (**2**), 4-metoksiasetofenon (**3**), 4-kloroasetofenon (**4**), 4-bromoasetofenon (**5**), 4-floroasetofenon(**6**), 4-nitroasetofenon (**7**), 2,4-dikloroasetofenon (**8**), 2-asetiltiyofen (**9**)'dir. Mikrodalga sentez yöntemiyle sentezlenen bileşiklere ait deneysel veriler Tablo 3'de sunulmuştur. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR ve erime dereceleri (Tablo 3,4) ile

doğrulanmıştır^{61,62}. Bileşiklere ait ¹H NMR spektrumları (Spektrum No 1-9) Ekler Bölümü'nde verilmiştir.

3.3. Antifungal Aktivite Analizleri

3.3.1. Test Mikroorganizmaları

Sentezlenen kimyasalların antifungal aktiviteleri 15 fungusa karşı, Disk difüzyon ve MİK agar dilüsyon yöntemi kullanılarak test edilmiştir^{52,53}. Kullanılan mikroorganizmalar Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bakteriyoloji Laboratuvarından temin edilmiştir.

3.3.2. Disk Diffüzyon Yöntemi

Petri plaklarındaki standart besiyerine (potato dextrose agar = PDA) test mikroorganizmaları ekilmiştir. Daha sonra her birinde 100 µg/disk numune içeren 6mm çapındaki standart diskler agar üzerine yerleştirilmiştir. Mantarlar 72 saat 30°C'de inkübe edilmiş ve bu işlemin ardından petri plaklarında gözlemlenen inhibisyon zon çapları (mm) kaydedilmiştir. Her bir numune iki tekrarlı olarak çalışılmıştır⁵³.

3.3.3. Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) Agar Dilüsyon Yöntemi

Antimikrobiyal çalışmada kullanılan mantarların Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu MİK değerlerinin saptanması için agar dilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Sentezlenen kimyasallar %0.5 Tween 20 (v/v) içeren steril PDA aseptik koşullarda, konsantrasyonu 3.12 - 200 µg/ml olacak şekilde eklenmiş ve test edilecek numunedeki eklenen besiyerleri hemen vortekslenmiştir. Bu işlemlerden sonra katılan petri plaklarına 5µl (10⁴ spor/ml) mantar ilave edilerek 27°C ve 37°C'de 72 saat inkübe edilmiş ve daha sonra gelişmenin olmadığı en düşük konsantrasyon kaydedilmiştir. Her bir numune iki tekrarlı olarak çalışılmıştır⁵².

4. BULGULAR

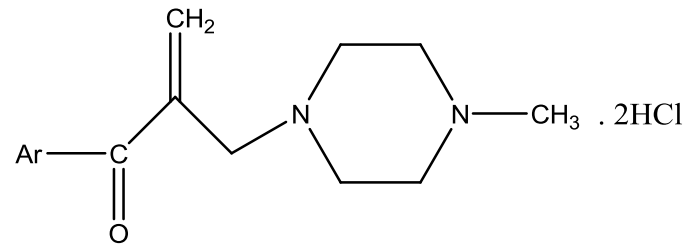
Bu tez kapsamında sentezlenen 1-aril-2-(4-metilpiperazino)metil-2-propen-1-on dihidroklorür yapısına sahip bileşiklere ait deneysel veriler Tablo 3’de özetlenmiştir. Ayrıca, aynı bileşiklerin konvansiyonel yöntemle sentezlenmesi sonucu rapor edilen deneysel verileri de Tablo 4’de sunulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivitelerinin disk difüzyon sonuçları Tablo 5’de ve minimum inhibisyon (MİK) değerleri Tablo 6’da sunulmuştur.

Sentezlenen bileşiklere ait (Bileşik **1-9**), CD₃OD’de alınmış ¹H NMR Spektrumları (Spektrum No 1-9) Ekler Bölümünde verilmiştir.

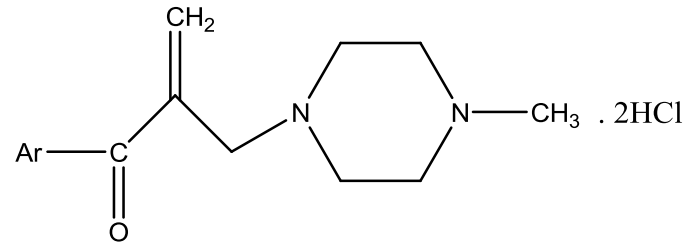
Tablo 3. Bileşik 1-9'un mikrodalga yöntemiyle elde edilen deneysel verileri

Bileşik No	Aril (Ar)	Keton (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin tuzu (mmol)	Asetik Asit (ml)	Reaksiyon Süresi (dk)	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	Literatür Erime Derecesi (°C)
1	C ₆ H ₅	17	34	17	15	10	31	217-222	231-233 ⁶²
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	14	28	14	15	10	25	206-209	
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	13	26	13	24	15	23	213-217	214-224 ⁶²
4	4-ClC ₆ H ₄	12	24	12	22	10	22	217-220	215-220 ⁶²
5	4-BrC ₆ H ₄	10	20	10	18	15	23	218-221	
6	4-FC ₆ H ₄	14	28	14	25	10	22	221-222	
7	4-NO ₂ C ₆ H ₄	12	24	12	21	10	12	227-230	
8	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10	20	10	18	15	18	229-231	
9	2- C ₄ H ₃ S	16	32	16	29	15	24	218-219	



Tablo 4. Bileşik 1-9'un konvansiyonel yöntemle deneysel verileri

Bileşik No	Aril (Ar)	Keton (mmol)	Paraformaldehit (mmol)	Amin tuzu (mmol)	Asetik Asit (ml)	Reaksiyon Süresi (saat)	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	Literatür Erime Dereceleri (°C)
1	C ₆ H ₅	17	34	17	15	2.0	17	218-220	231-233 ⁶²
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	14	28	14	15	3.5	15	208-210	
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	13	26	13	24	3.0	22	214-216	214-224 ⁶²
4	4-ClC ₆ H ₄	12	24	12	22	1.0	19	218-220	215-220 ⁶²
5	4-BrC ₆ H ₄	10	20	10	18	4.0	23	220-222	
6	4-FC ₆ H ₄	14	28	14	25	2.5	22	220-222	
7	4-NO ₂ C ₆ H ₄	12	24	12	21	3.0	22	228-230	
8	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	10	20	10	18	2.5	16	228-230	
9	2-C ₄ H ₃ S	16	32	16	29	3.0	23	217-219	



Tablo 5. Bileşik 1-9'un test edilen küflere karşı antifungal aktivitelerinin disk diffüzyon sonuçları

Bileşikler	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Küfler/Aril	C ₆ H ₆	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	2-C ₄ H ₃ S
<i>Alternaria alternata</i> TK1	-	8	-	12	12	7	7	26	-
<i>Aspergillus fumigatus</i> TK2	-	-	-	7	8	-	7	16	-
<i>Aspergillus niger</i> TK3	-	-	-	-	8	-	-	12	-
<i>Clodosporum herbarum</i> TK6	-	-	-	7	7	-	7	12	-
<i>Exophiala joseline</i> TK25	-	-	-	8	11	-	-	18	-
<i>Fusarium proliferatum</i> TK8	-	-	-	7	10	-	8	14	-
<i>Fusarium solani</i> TK9	-	-	-	8	12	-	7	9	-
<i>Peacilomyces sulpheroloides</i> TK21	-	-	-	10	20	-	9	26	-
<i>Penicillium expansum</i> (limon) TK13	-	-	-	-	12	-	-	8	-
<i>Penicillium expansum</i> (Clinic) TK14	-	-	-	7	12	-	-	10	-
<i>Phoma sp.</i> TK20	-	16	14	32	42	18	22	50	-

^aDD = 100µg/disk için inhibisyon zonçapı (mm)

Tablo 6. Bileşik 1-9'un test edilen küflere karşı antifungal aktivitelerinin mikro agar dilüsyon (MIK) sonuçları

Bileşikler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Amp B
Küfler/Aril	C ₆ H ₆	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	2-C ₄ H ₃ S	
<i>Alternaria alternata</i> TK1	-	200	-	200	200	200	200	25	-	3.12
<i>Aspergillus fumigatus</i> TK2	-	-	-	200	200	-	200	100	-	6.25
<i>Aspergillus niger</i> TK3	-	-	-	-	200	-	-	100	-	6.25
<i>Clodosporum herbarum</i> TK6	-	-	-	200	200	-	200	100	-	200
<i>Exophiala joseline</i> TK25	-	-	-	200	100	-	-	50	-	100
<i>Fusarium proliferatum</i> TK8	-	-	-	200	200	-	200	100	-	100
<i>Fusarium solani</i> TK9	-	-	-	200	100	-	200	200	-	50
<i>Peacilomyces sulpheroloides</i> TK21	-	-	-	200	50	-	200	6.25	-	12.5
<i>Penicillium expansum</i> (limon) TK13	-	-	-	-	100	-	-	200	-	200
<i>Penicillium expansum</i> (Clinic) TK14	-	-	-	200	100	-	-	200	-	50
<i>Phoma</i> sp. TK20	-	50	50	3.12	3.12	3.12	-	6.25	12.5	25

^a AmpB (Amphotericin B, Sigma) (µg/ml) mikro-agar dilüsyon testinde referans standart antibiyotik olarak kullanıldı

^b Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (µg/ml)

5. TARTIŞMA

1-Aril-2-(4-metilpiperazino)metil-2-propen-1-on dihidroklorürler

Bileşiklerin sentezi, keton, paraformaldehit ve N-metil piperazin dihidroklorür 1:2:1 mol oranlarında alınarak asetik asitte, 70 Watta, 120°C'de, değişik sürelerde ısıtılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR spektrumu alınarak ve daha önce rapor edilen erime dereceleri ile kıyaslanarak doğrulanmıştır⁶¹. Reaksiyonlar İTK ile CHCl₃:MeOH (8:2 veya 9:1) çözücü sistemi kullanılarak ve Tuğrak tarafından sentezlenip, yapıları NMR ve kütle spektrumları ile onaylanmış bileşiklerin İTK ları ile kıyaslanarak izlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin İTK, ¹H NMR spektrumları ve erime dereceleri daha önce rapor edilenler ile uyumlu bulunmuştur⁶¹.

Literatürde mikrodalga yöntemi ile sentezlendiği rapor edilen Mannich bazları: 3'-(Aril/Heteroaril)-1-morfolinoetil/piperidinometilspiro[3H-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1H)dion'lar⁴⁶, β-naftol'den yola çıkarak sentezlenen bazı Mannich bazları⁴⁷, rasemik tetraalkoksirezorsin[4]arenler'in Mannich bazları⁴⁸, pirazinamit kullanılarak 13 farklı Mannich bazının sentezi⁴⁹ fenol ve indollerin çözücüsüz ortamda asidik aluminyum üzerinde Mannich bazlarının sentezi⁵¹, siklik 1,3-dikarboniller, aril alkil ketonlar, heteroaril alkil ketonlar ve asiklik benzil ketonların Mannich bazları⁶³'dir. Bu sınırlı sayıdaki örneğe bu çalışmamız ile katkı sağlanmıştır.

Bileşik **1-9**'un konvansiyonel yani klasik ısıtma yöntemi ile gerçekleştirildiğindeki reaksiyon süre ve verimleri ile mikrodalga yöntemi ile sentezlendiğindeki reaksiyon süre ve verimleri bu tez kapsamında kıyaslanmıştır. Söz konusu bileşikler için reaksiyon süreleri konvansiyonel yöntemde saatler düzeyinde iken, mikrodalga yönteminde dakikalar düzeyindedir. Mikrodalga yönteminde reaksiyon süreleri saatlerden dakikalara düşerken, pek

çok madde için reaksiyon verimlerinin arttığı gözlenmiş ve bu durum Tablo 3 ve Tablo 4’de izlenebilir.

1-Aril-2-(4-metilpiperazino)metil-2-propen-1-on dihidroklorürlerin Antifungal Aktivitesi

Sentezlenen bileşikler, **1-9**, 15 küfe karşı, 3.12-200 µg/ml konsantrasyon aralığında disk difüzyon ve mikroagar dilüsyon yöntemleri ile test edilmiştir.

Bileşik **1**, test edilen hiçbir küfe karşı çalışılan konsantrasyon aralığında etki etmemiştir. Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri *Botrytis sp.*, *Fusarium monifolia*, *Rhizopus sp.*, *Trichoderma harzianum*’a karşı çalışılan konsantrasyon aralığında etki göstermemiştir.

Bileşik **2**, *Phoma sp.*’e karşı referans bileşik Amfoterisin’in ½ katı etki göstermiştir. Bileşik **3**, test edilen küflerden yalnızca *Phoma sp.*’e karşı ve referansın ½ katı aktivite göstermiştir. Bileşik **4**, *Phoma sp.*’e karşı referansın 8 katı, *Clodosporum herbarum*’a karşı referansa eşit, *Exophiala joseline* ve *Fusarium proliferatum*’a karşı referansın ½ katı, *Fusarium solani* ve *Penicillum expansum*’a karşı referansın ¼ katı antifungal aktiviteye sahiptir. Bileşik **5**, *Phoma sp.*’e karşı referansın 8 katı, *Penicillum expansum*’a karşı referansın 2 katı, *Exophiala joseline* *Clodosporum herbarum*’a karşı eşit, *Fusarium solani* ve *Fusarium proliferatum*’a karşı referansının ½ katı antifungal aktivite göstermiştir. Bileşik **6**, *Phoma sp.*’e karşı referansın 8 katı antifungal aktivite göstermiştir. Bileşik **7**; *Clodosporum herbarum*’a karşı referansla eşit antifungal aktivite gösterirken, *Fusarium proliferatum*’a karşı referansın ½ katı, *Fusarium solani*’ye karşı referansın ¼ katı antifungal aktivite göstermiştir. Bileşik **8**, *Phoma sp.*’e karşı referansın 4 katı, *Peacilomyces sulpherolloides*, *Exophiala joseline* ve *Clodosporum herbarum*’a karşı referansın 2 katı, *Fusarium proliferatum* ve *Penicillum expansum*’a karşı referansa eşit antifungal aktivite göstermiştir.

Ayrıca, *Alternaria alternata*'ya karşı; bileşik **2, 4, 5, 6, 7**; *Aspergillus fumigatus*'a karşı; bileşik **4, 5, 7**; *Aspergillus niger*'e karşı bileşik **5** 200 µg/ml de, *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus niger*'e karşı bileşik **8**, 100 µg/ml de ve *Alternaria alternata*'ya karşı; bileşik **8**, 25 µg/ml de, ayrıca *Peacilomyces sulpheroloides*'e karşı bileşik **4** ve **7** 200 µg/ml de etkili bulunmuştur.

Benzen-tiyofen halka değişiminin antifungal aktiviteye etkisi yalnızca *Phoma sp.*'ye karşı değerlendirilebilmektedir. Bileşik **1** (benzen halkalı) etkisiz iken bileşik **9** (tiyofen halkalı), 12.5 µg/ml de etkili bulunmuştur.

Halojenli bileşiklerden en az etkilisi florlu türev bileşik **6**'dır. Ancak bromlu bileşik **5**, klorlu bileşik **4**, test edilen küflere karşı ya bileşik **4** ile eşit ya da daha güçlü (2-4 kat) antifungal aktivite göstermiştir. Bileşik **4**, *Aspergillus niger* ve *Penicillium expansum*'a karşı etkisiz iken; bileşik **5** söz konusu gruplara karşı etkilidir.

Bileşik **7**, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Clodosporum herbarum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium solani*, *Peacilomyces sulpheroloides*'e karşı 200 µg/ml ile non selektif etki göstermiştir.

p- Klorlu bileşik **4** ile orto ve para diklorlu bileşik **8**; orto konumuna eklenen klorun antifungal aktiviteye etkisi açısından kıyaslandığında, bileşik **8** bileşik **4**'e kıyasla *Alternaria alternata*'ya karşı 8 kat; *Aspergillus fumigatus*, *Clodosporum herbarum*, *Fusarium proliferatum*' a karşı 2 kat; *Exophiala joseline*' e karşı 4 kat; *Peacilomyces sulpheroloides*'e karşı 32 kat daha güçlü antifungal aktivite göstermiştir. Yani, orto pozisyonuna eklenen ikinci bir klor atomu antifungal aktiviteye olumlu bir katkı sağlamıştır. Bileşik **4**, *Aspergillus niger* ve *Penicillium expansum*'a karşı etkisizken, bileşik **8** aynı mikroorganizmaya karşı sırasıyla 100 ve 200 µg/ml'de etkili olmuştur. Bileşik **4** ve **8**'in *Fusarium solani* ve *Penicillium*

expansum (limon) a karşı anti fungal aktiviteleri eşittir. Tek istisna bileşik **8**'in *Phoma sp.*'e karşı, bileşik **4**'ün $\frac{1}{2}$ aktivite gösterdiği durumdur.

Oksijen taşıyan süstitüentlerden metoksilli ve nitrolu türevler bileşik **3** ve **7** birbiri ile aktivite açısından kıyaslandığında, nitrolu türevin antifungal aktivitesi çok daha fazladır. Oksijen atomu sayısının fazlalığı molekülün artmış antifungal aktivitesine katkı sağlamış görünmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mikrodalga yöntemi ile konvansiyonel yöntem kıyaslandığında, mikrodalga yönteminin sentez reaksiyon sürelerini düşürdüğü ve genelde reaksiyon verimini artırdığı söylenebilir. Mikrodalga yöntemine ileriki çalışmalarda zaman ve iş gücünden avantaj sağlayan alternatif ve öncelikli bir yöntem olarak kimyasal sentezlerde başvurulabilir.

Referanstan güçlü veya eşit antifungal aktiviteleri ile bazı bileşikler bazı küflere karşı ileride yeni bileşikler geliştirmek için umut vaad etmektedirler ve model olarak seçilebilirler. Bunlar: *Clodosporum herbarum*'a karşı bileşik **4, 5, 7, 8**; *Exophiala joselin*'e karşı bileşik **5** ve **8**; *Fusarium proliferatum* ve *Peacilomyces sulpheroloides*'a karşı bileşik **8**, *Penicillum expansum (limon)* 'a karşı bileşik **5**, *Phoma sp.*'e karşı bileşik **4, 5, 6, 8, 9**'dur.

Orto konumuna eklenen ikinci bir halojen aktiviteyi (2, 4, 8, 32 kat) arttırdığından, ileriki çalışmalar için yeni antifungal bileşikler tasarlanırken para konumu ile orto konumuna aynı ya da farklı bir süstitüentle modifikasyonu göz önünde bulundurulup, denenebilir.

Oksijen atomu sayısının fazlalığı molekülün artmış antifungal aktivitesine neden olduğundan ileriki çalışmalarda fenil halkasının farklı pozisyonlarında toplamda birden fazla oksijen atomu içeren süstitüent veya süstitüentler daha etkili antifungal bileşikler tasarımında göz önünde bulundurulabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Kuştimur SE. Mantarlar ve sınıflandırılması. In: Cengiz TE, ed. Tıp ve dişhekimliğinde genel ve özel mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitapevi LTD., 2004: 1082-1083.
2. Kayaalp OG. Antifungal antibiyotikler ve diğer antifungal ilaçlar. In: Oguz Kayaalp, ed. Tıbbi Farmakoloji CiltI. Ankara: Pelikan, 2009: 242-250.
3. Dimmock JR, Kumar P. Anticancer and cytotoxic properties of Mannich bases. *Curr Med Chem* 1997; 4: 1-22
4. Mannich C, Krosche W. Ueber ein kondensations produkt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin. *Arch Pharm (Weinheim)* 1912; 250: 647-667
5. Arend M, Westermann B, Risch N. Modern variants of the mannich reaction. *Angew Chem* 1998; 37: 1045-1070
6. Gul HI, Yerdelen KO, Das U, Gul M, Pandit B, Li PK, *et al.* Synthesis and cytotoxicity of novel 3-aryl-1-(3'-dibenzylaminomethyl-4'-hydroxyphenyl)-propenones and related compounds. *Chem Pharm Bull* 2008; 56: 1675-1681
7. 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
8. 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
9. 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

10. 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
11. 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
12. Suleyman H, Gul HI, Asoglu M. Antiinflammatory activity of 3-benzoyl-1-methyl-4-phenyl-4-piperidinol hydrochloride. *Pharmacol Res* 2003; 47: 471-475
13. 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
14. 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
15. 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
16. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some steryl ketone derivatives and related thiol adducts. *J Pharm Sci* 1984; 83: 545-548
17. Mete E, Gul HI, Canturk P, Topcu Z, Pandit B, Gul M, *et al.* Biological activity of 1-aryl-3-phenethylamino-1-propanone hydrochlorides and 3-aryl-4-aryl-1-phenethyl-4-piperidinols on PC-3 cells and DNA topoisomerase I enzyme. *Z Naturforsch C* 2010; 65: 647-652
18. 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

19. Gul HI, Calis U, Vepsalainen J. Synthesis and evaluation of anticonvulsant activities of some bis Mannich bases and corresponding piperidinols. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 863-869
20. Dimmock JR, Taylor WG. Intramolecular cyclization and cytotoxicities of some Mannich bases of styryl ketones. *J Pharm Sci* 1975; 64: 241–249
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. Friedman M, Cavins JF, Wall JS. Relative nucleophilic reactivities of amino acids groups and mercaptide ions in addition reactions with α,β -unsaturated compounds. *J Am Chem Soc* 1965; 87: 3672–3682
26. Kupchan SM, Fessler DC, Eakin MA, Giacobbe TJ. Reactions of Alpha Methylene Lactone Tumor Inhibitors with Model Biological Nucleophiles. *Science* 1970; 168: 376-378

27. Dimmock JR, Shyam K, Hamon NW, Patil SA, Smith PJ. Bis-Mannich bases of styryl ketones as antileukemic agents. *Neoplasma* 1985; 32: 85-91
28. Emmelot P. The Mode of Action of Biologically Active Compounds In: Ariens EJ, ed. *The Molecular Basis of Cancer Chemotherapy*. New York: Academic Press, 1964: 100.
29. Hansch C. The physicochemical approach to drug design and discovery (QSAR). *Drug Dev Res* 1981; 1: 267-309
30. Hammett LP. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. *J Am Chem Soc* 1937; 59: 96–103
31. Hansch C, Leo A, Unger SH, Kim KH, Nikaitani D, Lien EJ. Aromatic substituent constants for structure-activity correlations. *J Med Chem* 1973; 16 1207–1216
32. Saraç S, Dalkara S. Yapı Aktivite İlişkileri. In: E Palaska, Teknik düzenleme. *Farmasötik Kimya CiltI* Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2000:
33. Hansch C, Fujita T. p-Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1616-1626
34. Hansch C, Maloney P. P, Fujita T, Muir R. M. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients. *Nature* 1962; 194: 178-180
35. Topliss JG. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. *J Med Chem* 1972; 15: 1006–1011
36. Kappe CO, Stadler A: *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*. Darmstadt: Wiley-VCH, 2005: 1-300
37. Kappe CO, Dallinger D. The impact of microvave synthesis on drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 9: 51-63

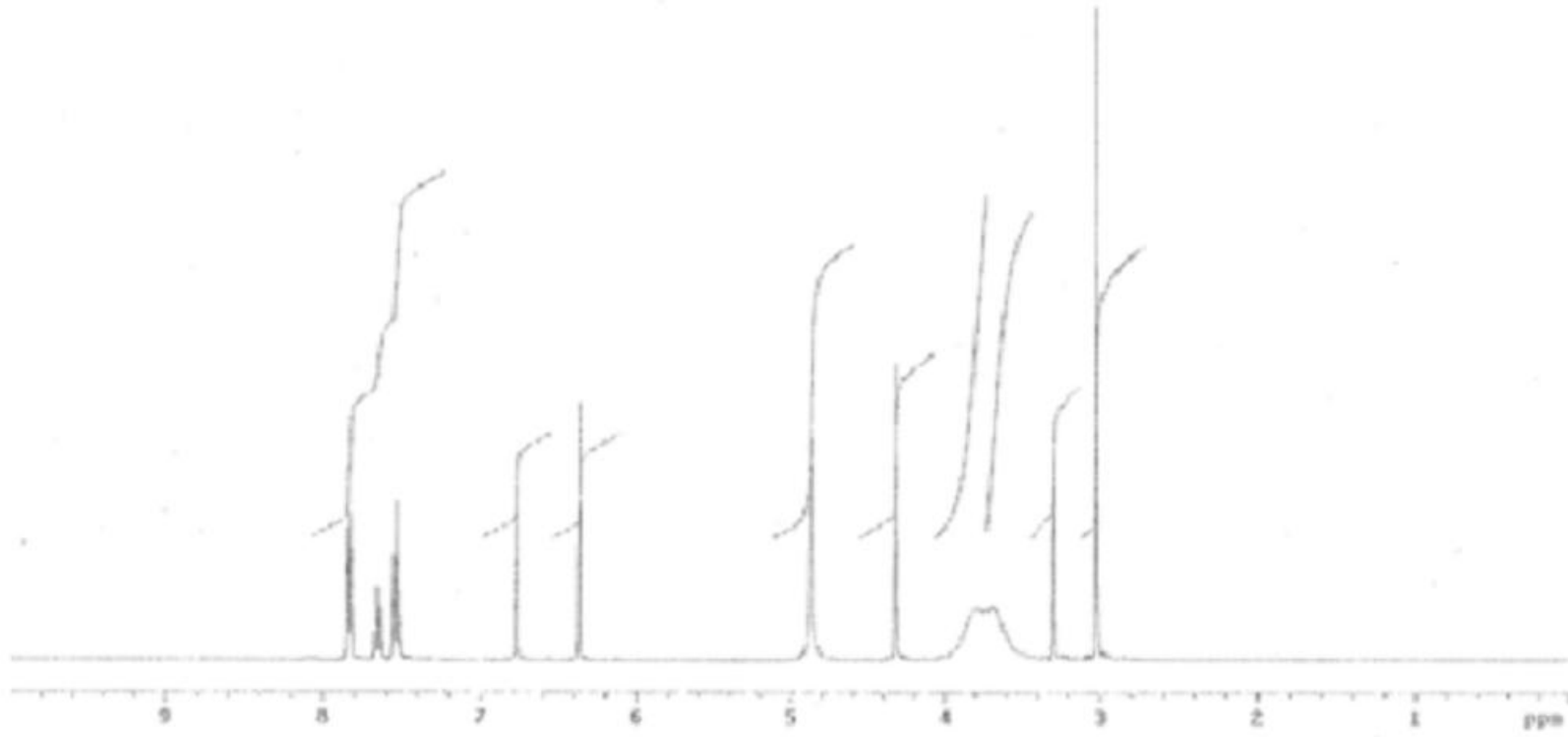
38. Kuslu S, Bayramoğlu M. Mikrodalgalar ile materyaller arasındaki termal olan ve olmayan etkileşimlerin incelenmesi ve mikrodalga kimyası Mühendislik Bilimleri Dergisi 2002; 8: 395-405
39. Uslu MK, Certel M. Dielektrik ısıtma ve gıda işlemede kullanımı. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi 2006; 3: 61-69
40. Ulçay Y, Akyol M, Gemci R. Polimer esaslı lif takviyeli kompozit malzemelerin arabirim mukavemeti üzerine farklı kür metotlarının etkisinin incelenmesi. Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi 2002; 7: 93-116
41. Gaonkara SL, Shimizu H. Microwave-assisted synthesis of the antihyperglycemic drug rosiglitazone Tetrahedron 2010; 66: 3314-3317
42. 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
43. Bollini M, Gonzalez M, Bruno AM. Microwave-assisted rapid and efficient synthesis of C-alkyl imidazoisoquinolinone derivatives. Tetrahedron 2009; 50: 1507-1509
44. 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
45. 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
46. 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

47. Paul NK, Dietrich L, Jha A. Convenient synthesis of 1-arylmethyl-2-naphthols. *Synth Commun* 2007; 37: 877-888
48. 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
49. Sriram D, Yogeewari P, Reddy SP. Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; 16: 2113-2116
50. Sharifi A, Farhangian H, Mohsenzadeh F, Naimi-Jamal MR. Microwave assisted Mannich reaction of terminal alkynes on alumina. *Monatshefte Fur Chemie* 2002; 133: 199-204
51. Sharifi A, Mirzaei M, Nairni-Jamal MR. Solvent-free aminoalkylation of phenols and indoles assisted by microwave irradiation. *Monatshefte Fur Chemie* 2001; 132: 875-880
52. Güllüce M, Sökmen M, Daferera D, Ağar G, Özkan H, Kartal N, *et al.* In vitro antibacterial, antifungal, and antioxidant activities of the essential oil and methanol extracts of herbal parts and callus cultures of *Satureja hortensis* L. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 3958-3965
53. Güllüce M, Adiguzel A, Ögütçü H, Şengül M, Şahin F. Antimicrobial effects of *Quercus ilex* L Extract. *Phytother Res* 2004; 18: 208-211
54. Odds FC, Brown A JP, Gow N AR. Antifungal agents: Mechanisms of action. *Trends Microbiol* 2003; 11: 272-273
55. Andriole VT. Current and future antifungal therapy: New targets for antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 317-321

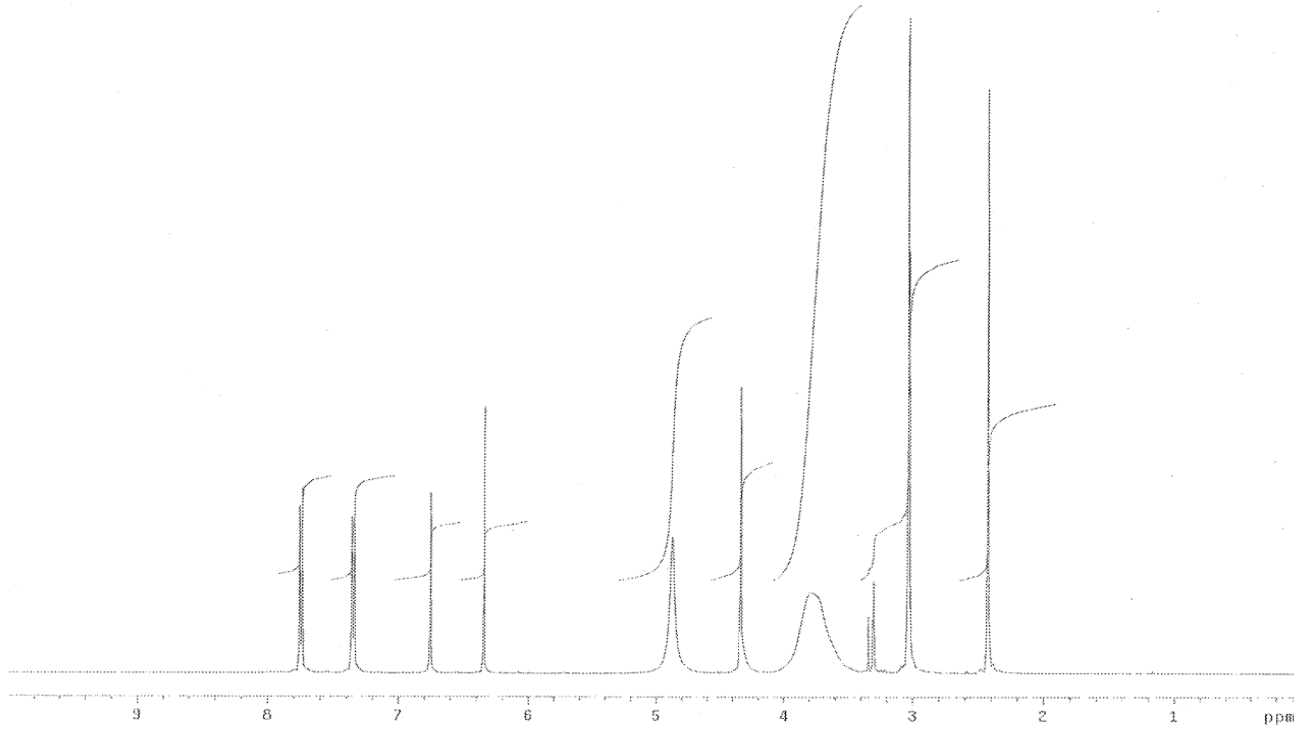
56. Gul HI, Ojanen T, Vepsalainen J, Gul M, Erciyas E, Hanninen O. Antifungal activity of some mono, bis and quaternary Mannich bases derived from acetophenone. *Arzneimittelforschung* 2001; 51: 72-75
57. Gul HI, Ojanen T, Hanninen O. Antifungal evaluation of bis Mannich bases derived from acetophenones and their corresponding piperidinols and stability studies. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1307-1310
58. Vashishtha SC, Dimmock JR, Manavathu EK. Antifungal activity of some quaternary ammonium salts of 4-(2-arylvinyl)-3-(3-aryl-2-propenoyl)-1-ethyl-4-piperidinols and related compounds. *Pharmazie* 1998; 53: 499-500
59. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some styryl ketone derivatives and related thiol adducts. *J Pharm Sci* 1994; 83: 545-548
60. Manavathu EK, Dimmock JR, Vashishtha SC, Chandrasekar PH. Proton-pumping-ATPase-targeted antifungal activity of a novel conjugated styryl ketone. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2950-2959
61. Tuğrak M. 1-Aril-2-(N-metilpiperazinometil)-2-propen-1-onkimyasal yapısına sahip bileşiklerin klasik Mannich reaksiyonu ile sentezi ve biyolojik aktivitesinin araştırılması. Atatürk Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi Erzurum, 2011
62. Cazin M, Lesieur I, Lesieur D, Lespagnol C, Delacourte A, Baudier P: inventors. 2-(aminoalkyl)acrylophenone leur preparation et leur utilization. Eu Patent, 1985, Patent No, 0156785
63. Hon YS, Hsu TR, Chen CY, Lin YH, Chang FJ, Hsieh CH, *et al.* Dibromomethane as one-carbon source in organic synthesis: Microwave-accelerated alpha-methylenation of ketones with dibromomethane and diethylamine. *Tetrahedron* 2003; 59: 1509-1520

EKLER

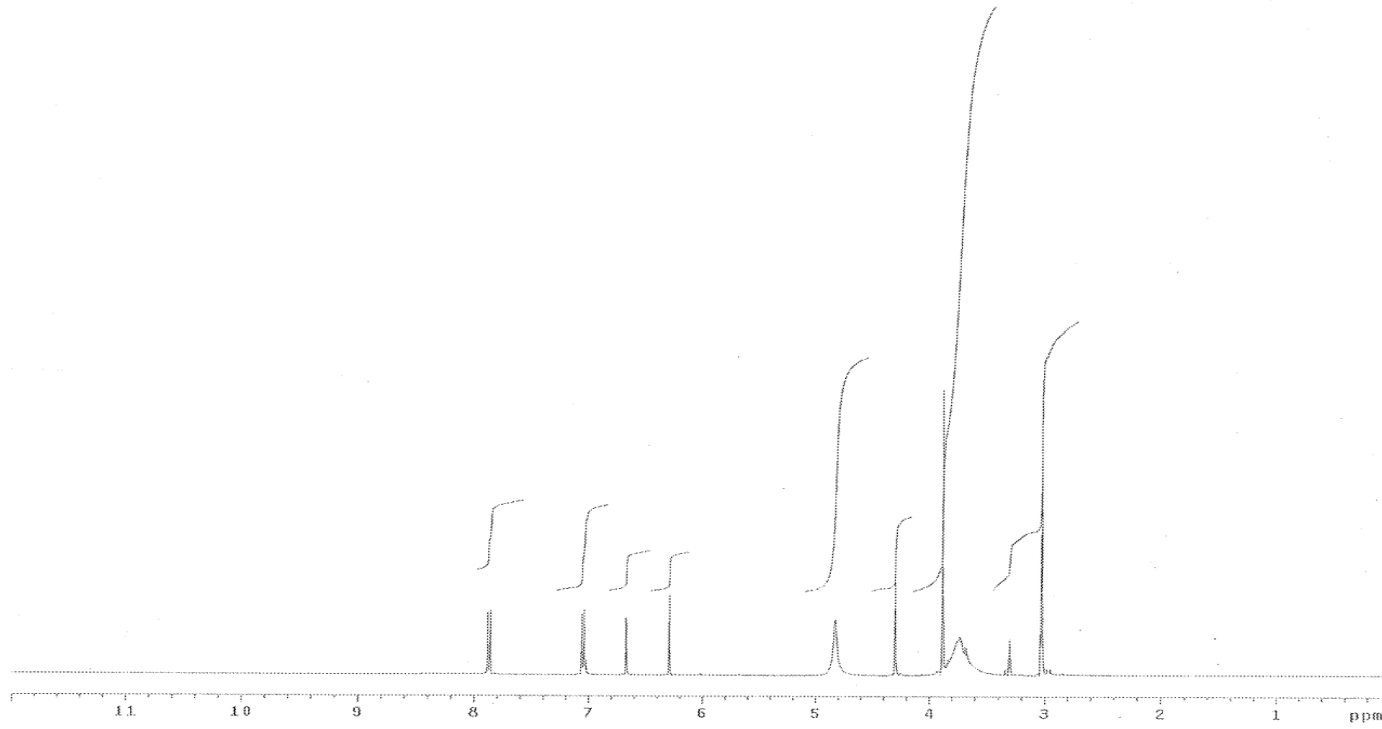
Sentezlenen bileşiklere ait (Bileşik **1-9**), CD₃OD'de alınmış ¹H NMR Spektrumları (Spektrum No 1-9) bu bölümünde verilmiştir.



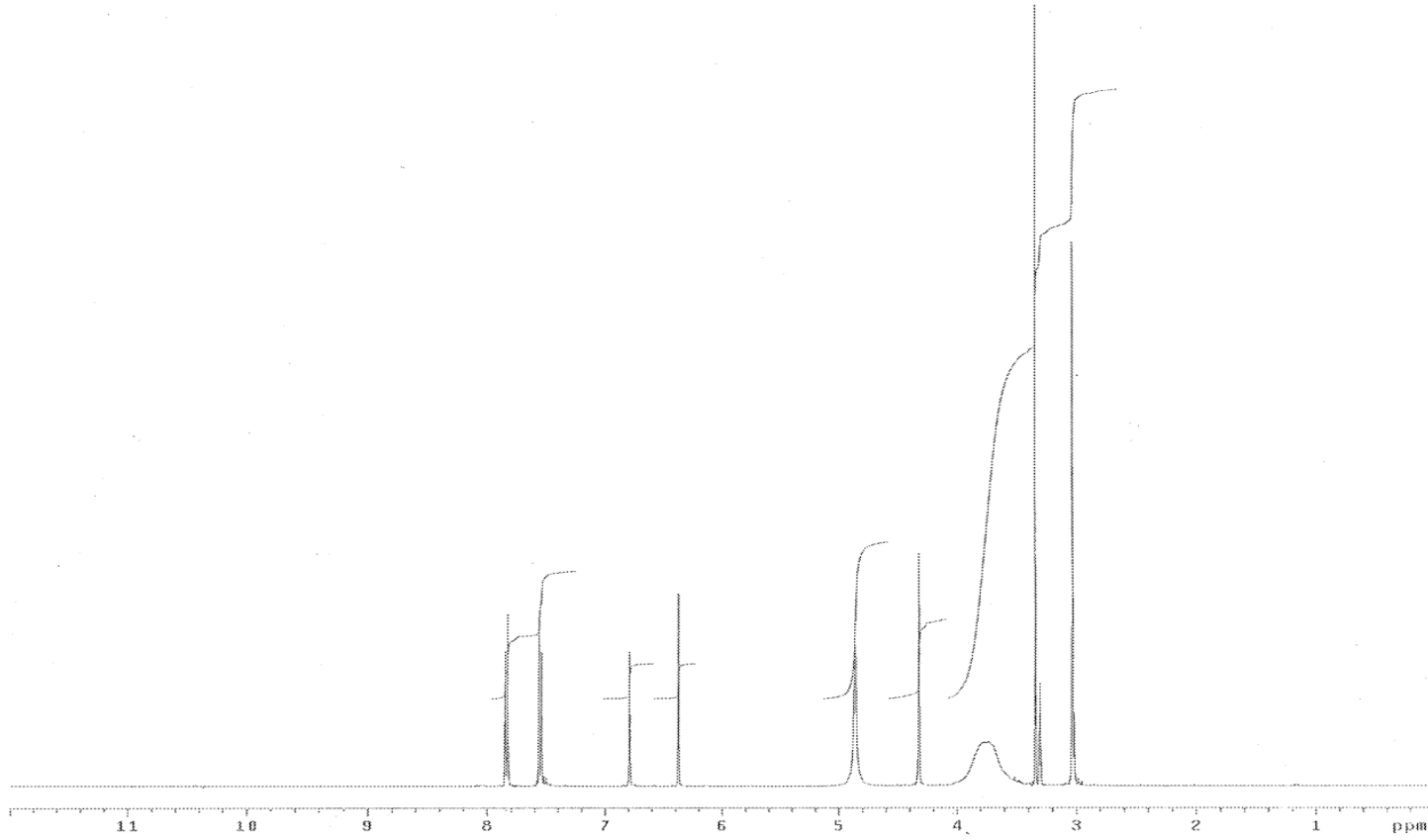
Spektrum No 1. 1-Fenil-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-2-propen-1-on dihidroklorür'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



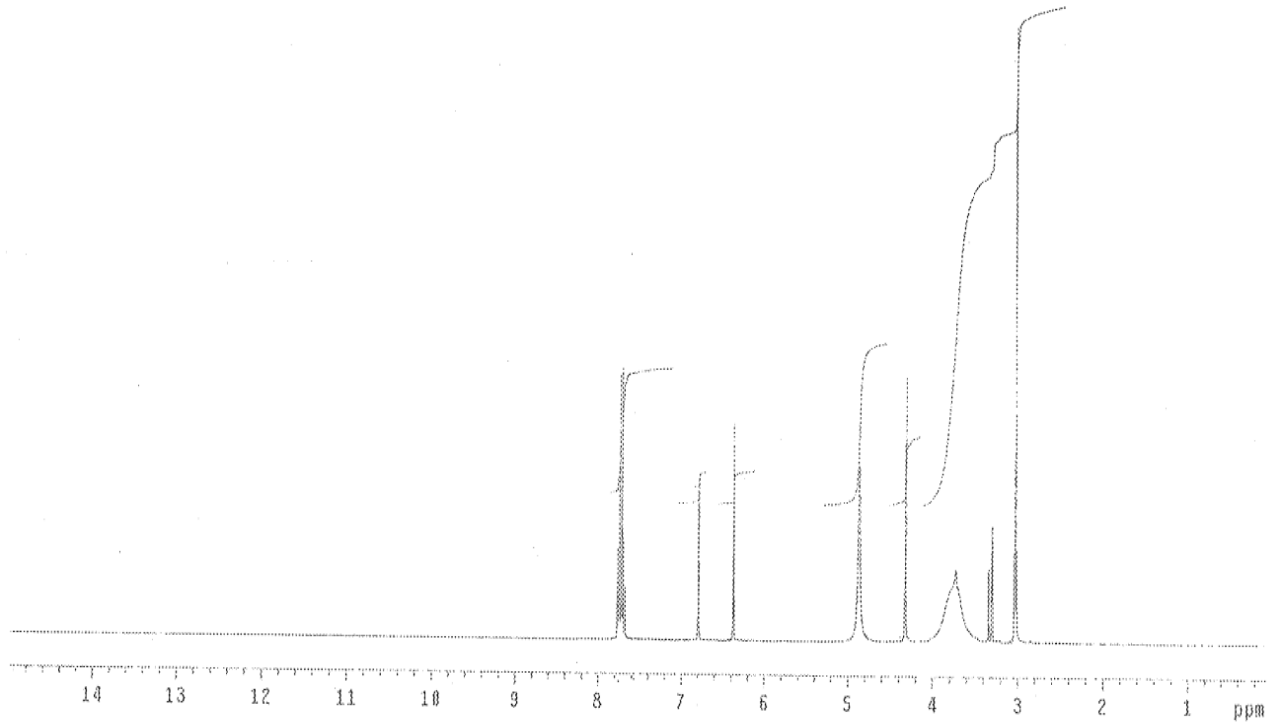
Spektrum No 2. 1-(4-Metilfenil-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-2-propen-1-on dihidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu



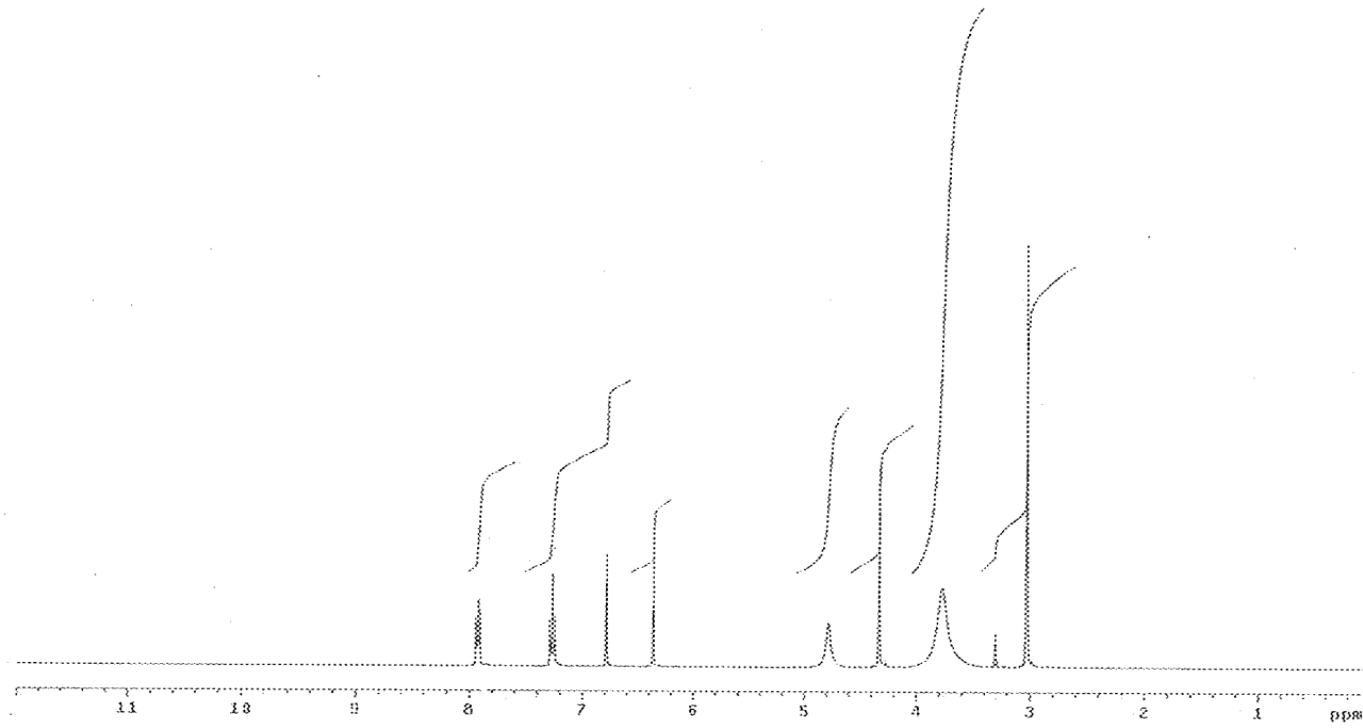
Spektrum No 3. 1-(4-Metoksifenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-2-propen-1-on dihidroklorür'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



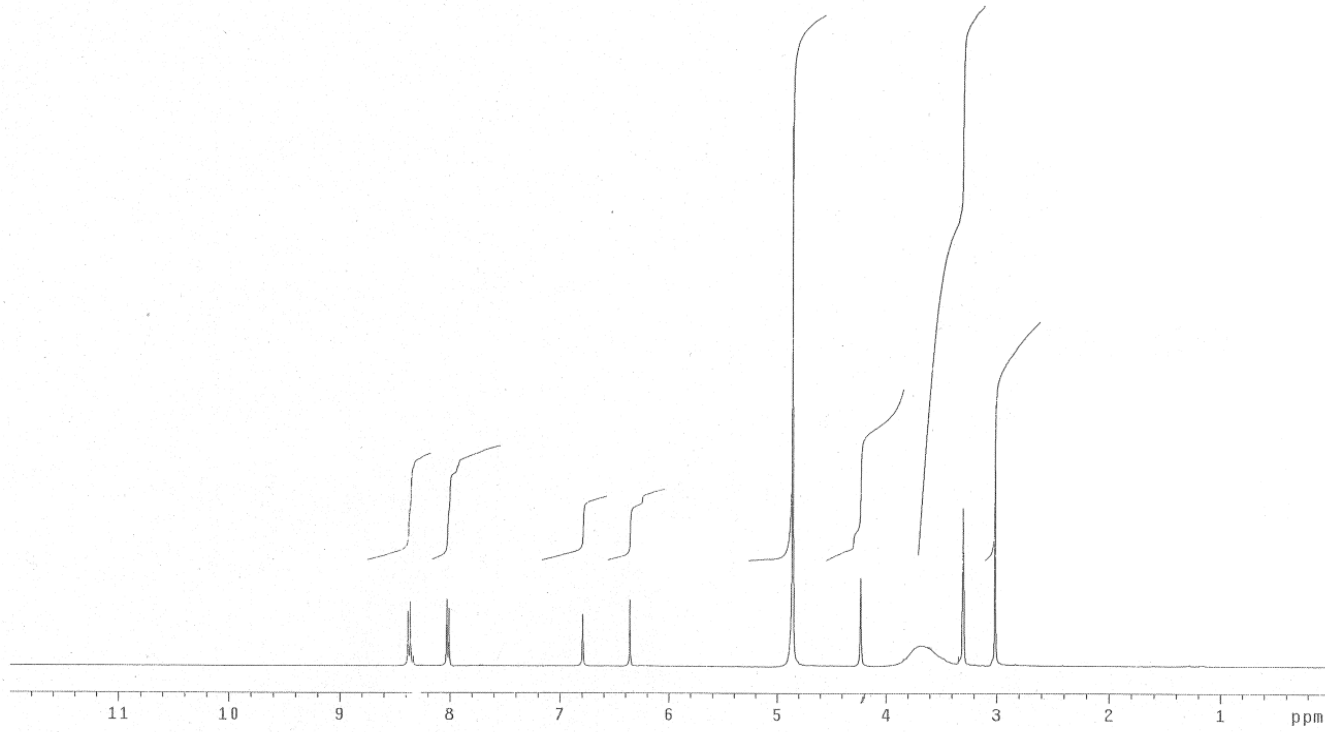
Spektrum No 4. 1-(4-Klorofenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-2-propen-1-on dihidroklorür'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



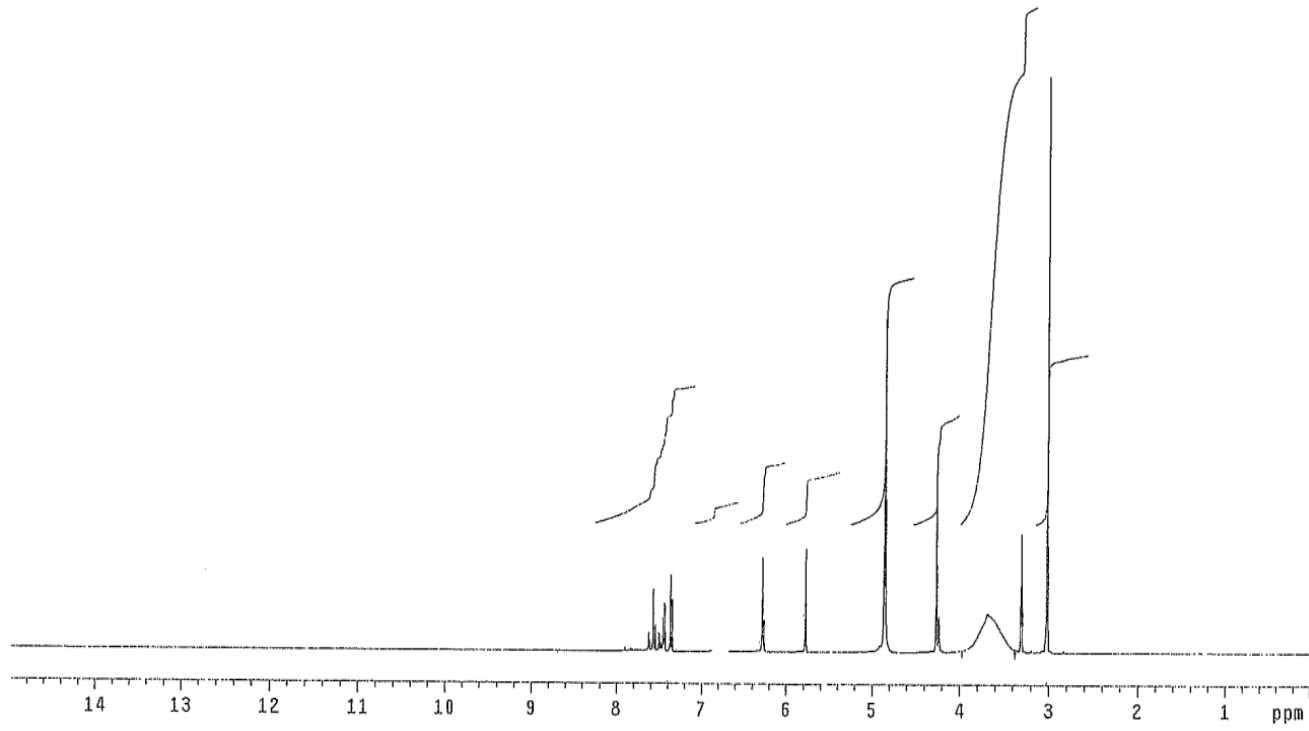
Spektrum No 5. 1-(4-Bromofenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-2-propen-1-on dihidroklorür'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



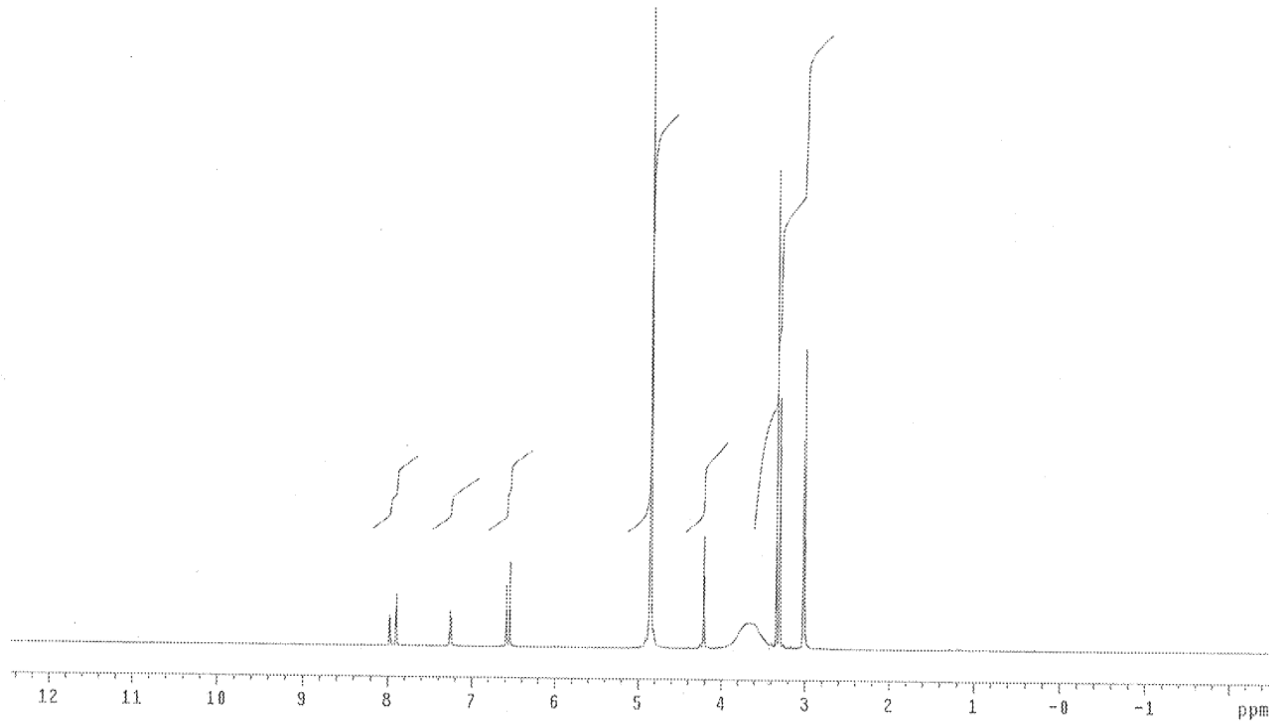
Spektrum No 6. 1-(4-Florofenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-2-propen-1-on dihidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu



Spektrum No 7. 1-(4-Nitrofenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-2-propen-1-on dihidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu



Spektrum No 8: 1-(2,4-Klorofenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-2-propen-1-on dihidroklorür'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Spektrum No 9: 1-Tiyofen-2-il-2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-2-propen-1-on dihidroklorür'ün ¹H-NMR spektrumu