

**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MİKRODALGA DESTEKLİ SÜBSTİTÜE İZOKUMARİN VE TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

Adil UMAZ

KİMYA ANABİLİM DALI

2014

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİKRODALGA DESTEKLİ SÜBSTİTÜE İZOKUMARİN VE
TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Adil UMAZ
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı

Bu tez 11/08/2014 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murat KOCA
BAŞKAN (DANIŞMAN)

Doç. Dr. Adnan KURT
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ
ÜYE

Doç. Dr. Ramazan GÜRBÜZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.
Proje No: FEFYL/2013-0012

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MİKRODALGA DESTEKLİ SÜBSTİTÜE İZOKUMARİN VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Adil UMAZ

Adıyaman Üniversitesi
Fen Bilimler Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Murat KOCA

Yıl:2014, Sayfa sayısı:103

İkinci Danışman: Yrd. Doç. Dr. Ali Serol ERTÜRK

Jüri: Prof. Dr. Murat KOCA

Doç. Dr. Adnan KURT

Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ

İlk olarak, 2-formül benzoik asit ve monoklor asetonun Dieckmann tipi bir moleküllerarası aldol kondenzasyon reaksiyon ürünü 3-asetil izokumarin sentezlendi. Bu reaksiyon için geleneksel, mikrodalga açık sistem, mikrodalga açık sistem mühürlü kap ve mikrodalga kapalı sistem gibi yöntemler ayrı ayrı kullanılarak, her bir yöntemin optimizasyon şartları belirlendi. Bunun sonucu 3-asetil izokumarin bileşiği için farklı yeni sentez metotları geliştirildi. İkinci aşamada ise, 3-asetil izokumarinin oksim ester, ester ve tiyosemikarbazon gibi türevleri sentezlendi. Bu bileşiklerin karakterizasyonları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve GC-MS gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak yapıldı.

Anahtar Kelimeler: izokumarinler, 3-asetil izokumarin, oksim, mikrodalga (MW)

ABSTRACT

Master Thesis

MIROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF SUBSTITUE ISOCOUMARIN AND ITS DERIVATIVES

Adil UMAZ

Adiyaman University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Murat KOCA
Year: 2014, Number of pages:103
Second Supervisor: Asst. Prof. Dr. Ali Serol ERTÜRK
Jury: Prof. Dr. Murat KOCA
Assoc. Prof. Dr. Adnan KURT
Asst. Prof. Dr. Mehmet GÜVENÇ

In the first step, from the resulting reaction, which is a kind of Dieckman type intermolecular aldol condensation of 2-formyl benzoic acid and monochloro acetone, 3-acetyl isocoumarin was synthesized. For this reaction, by using conventional, microwave open system, microwave sealed vessel and microwave closed system methods, optimization conditions of each method were determined individually. Thus, Novel synthetic methods for the synthesis of 3-acetyl isocoumarin compound were developed. In the second step, derivatives of 3-acetyl isocoumarin like oxime esters and thiosemicarbazones were synthesized. Characterization of these compounds were performed by using FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve GC-MS spectroscopic methods.

Key Words: İzokumarinler, 3-acetyl isocoumarin, isocoumarins, microwave (MW)

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarımın her aőamasında Lisans ve Yüksek lisansta engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve Yüksek Lisans Eğitimim boyunca bana sürekli yol gösteren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat KOCA'ya sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmalarım süresince benden yardımını esirgemeyen ve çalıőmalarım boyunca sürekli bana yol gösteren, ilerki hayatımdaki çalıőmalarımda kendime rehber tuttuğum Yrd. Doç. Dr. Ali Serol ERTÜRK hocam'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmalarım süresince benden yardımını esirgemeyen Laboratuar arkadaşlarım Kader UZUN, Mehmet ÖNYILMAZ ve Mustafa ARI'ya teőekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Annem, Babam ve aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1. İzokumarinler	3
1.2. İzokumarinlerin Elde Ediliş Yöntemleri	4
1.2.1. Doğal olarak izokumarinler.....	4
1.2.2. Sentetik olarak izokumarinler	5
1.2.2.1. İndenler, indanonlar ve indonların oksidasyonu	5
1.2.2.2. İzokroman'ın oksidasyonu	5
1.2.2.3. 2-Karboksifenilasetatların indirgenmesi	6
1.2.2.4. Homofitalik asitler, esterler veya anhidritleri ve karbonil bileşiklerinin arasında aldol tipi kondenzasyonu	6
1.2.2.4.1. Aldehitler ve ketonlar ile homoftalataların stobbe kondansasyonları	6
1.2.2.4.2. Formatlar ile homoftalataların claisen kondansasyonu.....	7
1.2.2.4.3. Oksalat ile homoftalataların claisen kondansasyonları.....	7
1.2.2.4.4. Difenilkarbonat ile malonil heterosikliklerin kondenzasyonu	8
1.2.2.4.5. Aromatik aldehitler ile homoftalik anhidritlerin perkin kondansasyonları	8
1.2.2.5. 2-Karboksibenzil ketonlar ve ilgili bileşiklerin halkalaşması.....	9
1.2.2.6. 2-Vinilbenzoik asitlerin halkalaşması	9
1.2.2.7. α -Siyanohomoftalik asitlerin ve anhidritlerin halkalaşması.....	9
1.2.2.8. 2-Formilbenzoatların halkalaşması	10
1.2.2.9. Azalaktondan izokumarin sentezi	10
1.2.2.10. Fosfor ve hidriodik asit ile ftalitlerin indirgenmesi	11

1.2.2.11. İyodohalkalaşma ile izokumarinlerin sentezi.....	12
1.2.2.12. Çeşitli reaksiyonlarla üretilen izokumarinler.....	12
1.2.2.13. Mikroreaktör teknolojisi ile izokumarin sentezi	13
1.2.2.14. Metaller içeren izokumarin sentezi	14
1.3. İzokumarinlerin Reaksiyonları.....	14
1.3.1. Hidroliz	14
1.3.2. Amonyak ve aminlerle olan tepkimeleri.....	16
1.3.3. Fotokimyasal reaksiyonlar	16
1.3.4. Dekarboksilasyon.....	17
1.3.5. Nitrasyon.....	17
1.3.6. Grignard reaktifleri.....	17
1.3.7. Oksidasyon.....	18
1.3.8. İndirgenme	18
1.3.9. Alkali parçalanma	19
1.3.10. Potasyum siyanür	19
1.3.11. Çeşitli reaksiyonlar.....	20
1.4. Mikrodalga	20
1.4.1. Kimyasal reaksiyonlarda mikrodalga.....	22
1.4.2. Mikrodalga ısıtmanın kökeni	23
1.4.3. Kayıp tanjant açısı.....	25
1.4.4. Organik sentezde kullanılan mikrodalga cihazları.....	27
1.4.5. Dipolar kutuplaşma mekanizması	30
1.4.6. İletim mekanizması	30
1.4.7. Çok ısıtmanın etkisi	31
1.4.8. Mikrodalga destekli organik sentezlerdeki çözücüler.....	32
1.4.9. Mikrodalğanın modları.....	33
1.4.10. Neden mikrodalga ışınlama kimyasal reaksiyonları hızlandırır.....	34
1.4.11. Mikrodalga destekli sentez teknikleri	35
1.4.11.1. Reflaks sistemleri	35
1.4.11.2. Basınçlı sistemler	35
1.4.11.3. Sürekli akış sistemleri	36
2. KAYNAK ÖZETLERİ	37

3. MATERYAL VE METOD	51
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	51
3.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	51
3.3. Deneysel Yöntem	52
3.3.1. 3-asetil izokumarin (1) sentezi	52
3.3.1.1. Metot A	52
3.3.1.2. Metot B	52
3.3.1.3. Metot C	53
3.3.1.4. Metot D	53
3.3.2. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) sentezi	53
3.3.3. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) sentezi	54
3.3.4. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) sentezi	54
3.3.5. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) sentezi	55
3.3.6. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) sentezi	55
3.3.7. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) sentezi	56
3.3.8. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) sentezi.....	56
3.3.9. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) sentezi.....	57
4. BULGULAR	58
4.1. 3-asetil izokumarin (1) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları	58
4.2. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları.....	59
4.3. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları	60
4.4. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları	61
4.5. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları.....	62
4.6. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları	63
4.7. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları	64
4.8. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları	65
4.9. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları	66
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	67

5.1. 3-Asetil İzokumarinin Sentez Optimizasyonu ve Yöntem Geliştirilmesi.....	67
5.1.1. Metot A ile 3-asetil izokumarin optimizasyonu.....	68
5.1.2. Metot B ile 3-asetil izokumarin optimizasyonu.....	70
5.1.3. Metot C ile 3-asetil izokumarin optimizasyonu.....	71
5.1.4. Metot D ile 3-asetil izokumarin optimizasyonu.....	73
5.1.5. Metot A, B, C ve D optimizasyonlarının kıyaslanması.....	78
5.1.6. Genel sonuç.....	80
5.2. 3-asetil izokumarin Bileşiğinin Farklı Şartlardaki ATR-IR Spektum Değerlendirilmesi.....	80
5.3. 3-asetil izokumarin Bileşiğinin Reaksiyon Takibi.....	81
5.4. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu.....	83
5.4.1. 3-asetil izokumarin (1) bileşiğinin karakterizasyonu.....	83
5.4.2. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) bileşiğinin karakterizasyonu.....	83
5.4.3. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) bileşiğinin karakterizasyonu.....	84
5.4.4. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) bileşiğinin karakterizasyonu.....	84
5.4.5. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) bileşiğinin karakterizasyonu.....	84
5.4.6. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) bileşiğinin karakterizasyonu.....	85
5.4.7. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) bileşiğinin karakterizasyonu.....	85
5.4.8. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) bileşiğinin karakterizasyonu.....	86
5.4.9. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) bileşiğinin karakterizasyonu.....	86
KAYNAKLAR.....	87
EKLER.....	93
ÖZGEÇMİŞ.....	103

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

E	Elektrik alan
H	Mikrodalga manyetik alan bileşeni
ϵ''	Dielektrik kayıp faktörü
ϵ'	Dielektrik sabiti
K	Arrhenius denklemi
m	Metre
mL	Mililitre (1.10^{-3} L)
mmol	Milimol (1.10^{-3} mol)
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
W	Watt
DMSO	Dimetilsülfoksit
CDCl_3	Dötero kloroform
DMSO- d_6	Dötero dimetilsülfoksit
FT-IR	Fourier transform infrared
THF	Tetrahidrofuran
UV	Ultraviyole
NMR	Nükleer magnetik rezonans
3,4-DCI	3,4-dikloroizokumarin
DMF	Dimetilformamit
TMS	Tetrametilsilan
MW	Mikrodalga
TEA	Trietilamin
TS	Dipol-dipol elektrostatik etkileşimleri
GS	Stabilizasyonu temel hali
τ	Relaksasyon zamanı
Dak.	Dakika
$\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$	Kayıp tanjant faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. İzokumarinlerin laktam analogları.....	3
Şekil 1.2.2.1. İzokumarinlerin, indenden elde ediliş reaksiyonu	5
Şekil 1.2.2.2. 3,4-dihidroizokumarinlerin sentezi	5
Şekil 1.2.2.3. 3,4-dihidroizokumarinlerin oluşma tepkimesi	6
Şekil 1.2.2.4.1. Dimetil homoftalat sikloheksanon ile kondenzasyon ürünleri	7
Şekil 1.2.2.4.2. Dietil homoftalattan izokumarin elde edilme tepkimesi	7
Şekil 1.2.2.4.3. Alkoliz ürünleri	8
Şekil 1.2.2.4.5. 3-fenil-3,4-dihidroizokumarin-4-karboksilik asitin reaksiyonu.....	8
Şekil 1.2.2.5. 2-karboksibenzil ketonların halkalaşmasından izokumarinlerin oluşma reaksiyonu	9
Şekil 1.2.2.6. 2-vinilbenzoik asitlerin halkalaşma reaksiyonu.....	9
Şekil 1.2.2.7. 3-(N-asetilimino)-3,4-dihidroizokumarinin oluşma tepkimesi.....	10
Şekil 1.2.2.8. Ftaldehidit asitlerin alkali metal tuzları ile ester ve izokumarin eldesi	10
Şekil 1.2.2.9. 2-fenil-4-(2-karbomethoksi-3,4-dimethoksibenziliden)oksazol-5-on ve 7,8-dimetoksiizokarboksitril-3-karboksilik asitin oluşma tepkimesi.....	11
Şekil 1.2.2.10. 3-Metil-3-asetilftalit hidriodik asit ve fosfor ürünleri ile muamelesiyle 3,4-dimetillizokumarin oluşma tepkimesi.....	11
Şekil 1.2.2.12.1. 3-fenil-3,4-dihidroizokumarin oluşma tepkimesi	12
Şekil 1.2.2.12.2. 2-diazoaminobenzoik asitin bir dizi reaksiyonuyla izokumarin oluşma tepkimeleri.....	13
Şekil 1.2.2.13. 3,4-diamino-1H-izokromen-1-on bileşiğinin oluşma reaksiyonu.....	13
Şekil 1.3.1.1. 3,4-dihidroizokumarinlerin hidroliziyle β -(2-karboksifenil)etil alkol oluşma tepkimesi.....	14
Şekil 1.3.1.2. Cis- ve trans-3-fenil-3,4-dihidroizokumarin bileşiklerinden eritro- ve tero-3-(α -hidroksibenzil)ftalitlerin oluşma tepkimesi	15
Şekil 1.3.1.3. Etil izokumarin-3-(karboksilik asit)-4-karboksilatın hidroliz ürünleri	15
Şekil 1.3.2.1. İzokarboksitriplerin oluşma tepkimesi.....	16
Şekil 1.3.2.2. İzokumarin ve izokumarin-3-karboksilik asit, triptamin ile kondenzasyonundan yobirin ve diğer türevlerinin oluşma tepkimesi.....	16
Şekil 1.3.3. İzokumarinin fotokimyasal tepkime ürünleri.....	17
Şekil 1.3.5. İzokumarinin nitrolama tepkimesi	17

Şekil 1.3.6. İzokumarinlerin grignard tepkimesi.....	18
Şekil 1.3.7. İzokumarinlerin oksidasyon tepkimesi	18
Şekil 1.3.8. İzokumarinlerin indirgenme tepkimesi	18
Şekil 1.3.9.1. 3,4-dimetil-8-hidroksiizokumarin bileşiğinin alkali parçalanması	19
Şekil 1.3.9.2. İzokumarinlerin alkali parçalanma tepkimesi	19
Şekil 1.3.10. β -(2-karboksifenil) propionitrillerin oluşma tepkimesi	19
Şekil 1.3.11.1. β -(2-karboksifenil)etil bromürün oluşma reaksiyonu	20
Şekil 1.3.11.2. α -(2-propiliden)homoftalik asit ve 3-metil-1-naftol oluşma tepkimesi ..	20
Şekil 1.4.1. Elektromanyetik spektrumun mikrodalga bölgesinin gösterilmesi.....	21
Şekil 1.4.2. Elektrik alan (E) ve mikrodalga manyetik (H) alan bileşenleri	22
Şekil 1.4.1.1. GS ile TS'nin bağıl stabilizasyonun gösterilmesi	23
Şekil 1.4.3.1. 150 W MW ışınlamasına maruz kalan etanol ve asetonun eğrileri.....	26
Şekil 1.4.3.2. A) Enerji ısıya dönüştürüldüğünde sonuçları A fazının yer değiştirmesi, B) ϵ' ve ϵ'' arasındaki ilişki	26
Şekil 1.4.4.1. a) Yerli çok modlu fırın magnetronu b) MW fotokimya deneyler için değiştirilmiş bir MW fırını c) Fotokimya mikrodalga fırını	28
Şekil 1.4.4.2. Monomodlu reaktörler	28
Şekil 1.4.4.3. Önek bir MW CEM Focused Microwave Discover model tek modlu MW reaktörü	29
Şekil 1.4.4.4. Çoklu Modlu MW reaktör	29
Şekil 1.4.5. Dipolar moleküllerin, salınan bir elektrik alan ile hizalanmaya çalışması ..	30
Şekil 1.4.6.1. 150 W MW ışınlamasına maruz kalan saf su ve musluk suyunun eğrileri	30
Şekil 1.4.6.2. Bir çözelti içinde yüklü parçacıklar uygulanan elektrik alanı takip etmesi	31
Şekil 1.4.8.1. Çeşitli çözücüler için sıcaklığa karşı dielektrik sabitlerinin grafikleri	32
Şekil 1.4.8.2. 300 W MW ışınlamasına maruz kalan dioksan ve dioksan ile 2 hacim % 1-bütül-3-metil-imidazolyum heksaflorofosfatın eğrileri	33
Şekil 1.4.12.2. DMF'nin bir numunesi, sıcaklık kontrolü ya da sıcaklık etkisinin kontrol ile ısıtıldığında farklı sıcaklık profilleri	36
Şekil 2.1. a) 3-kloroizokumarin bileşiği ve b) 3,4-dikloroizokumarin bileşiği.....	38
Şekil 2.2. 3-butanoilizokumarinin sentez mekanizması ve artemidin bileşiği.....	38

Şekil 2.3. Serine proteazı ile 3,4-DCI'nın reaksiyonu	39
Şekil 2.4. Heck tipi bir reaksiyon ile 3-sübstitüe izokumarinlerin sentezi.....	39
Şekil 2.5. İndeno[1,2-c]izokumarin ve sikilik lakton bileşiğinin elde edilme tepkimesi	40
Şekil 2.6. Metil 2-(2',2'-dibromovinil)benzoatın ısıtılması ile 3-sübstitüe izokumarinin elde edilme reaksiyonu.....	40
Şekil 2.7. Helikinomsin bileşiği	40
Şekil 2.8. Paepalantin bileşiği	41
Şekil 2.9. ICI reaksiyonundan 4-iyodoizokumarini elde edilme reaksiyonu	41
Şekil 2.10. İzokumarin ve dihidroizokumarinin bileşiklerinin elde edilme reaksiyonları	42
Şekil 2.11. Homofthalik asit ile sübstitüe benzoil klorürlerin kondenzasyonu ile izokumarinlerin elde edilme tepkimesi	43
Şekil 2.12. İzokumarin türevleri, serine proteazları ve His enzimiyle yapmış olduğu reaksiyonlar	44
Şekil 2.13. 3-sübstitüe 8-hidroksi-3,4-dihidroizokumarinin elde edilme reaksiyonu	44
Şekil 2.14. 8-hidroksi-6,7-dimetoksi-3-hidroksimetilizokumarin bileşiği.....	45
Şekil 2.15. Pseudodeflektusin bileşiği	45
Şekil 2.16. 6H-dibenzo[c,h] kromen-6-on bileşiğinin elde edilme tepkimesi	45
Şekil 2.17. 3-alkoksikloroizokumarin bileşiğinin oluşma tepkimesi	46
Şekil 2.18. İzokumarinlerin Pd katalizörü ile sentezi	46
Şekil 2.19. İzokumarinlerin tiyoanaloklarının elde reaksiyonu	47
Şekil 2.20. Tetrasiklo-izokumarinlerin elde edilme reaksiyonu	47
Şekil 2.21. 3-(karboksiaril)izokumarinlerin elde edilme reaksiyonları	47
Şekil 2.22. 3-(3',4'-diflorofenil)izokumarin bileşiğinin elde edilme reaksiyonu	48
Şekil 2.23. Benzoil izokumarinlerin elde edilme reaksiyonu	48
Şekil 2.24. 3-(2-bromasetil)-1H-izokromen-1-on'un sentezi tepkimesi	49
Şekil 2.25. Rodyum katalizli oksidatif reaksiyonla izokumarin türevlerinin elde edilmesi	49
Şekil 2.26. İzokumarin halkası üzerindeki azetidion halkasının elde edilme reaksiyonu.	50
Şekil 2.27. Coriandrone A ve B bileşikleri	50
Şekil 3.3.1. 3-asetil izokumarin (1) bileşiğinin sentezi.....	52

Şekil 3.3.2. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) sentezi	53
Şekil 3.3.3. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) sentezi	54
Şekil 3.3.4. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) sentezi.....	54
Şekil 3.3.5. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) sentezi	55
Şekil 3.3.6. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) sentezi.....	55
Şekil 3.3.7. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) sentezi.....	56
Şekil 3.3.8. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) sentezi	56
Şekil 3.3.9. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) sentezi	57
Şekil 5.1.2.1. 3-asetil izokumarin Metot B ile etanol, TEA kullanımı reflaks sıcaklığında ve 60 dak. sonunda elde edilen grafiği.....	71
Şekil 5.1.2.2. 3-asetil izokumarin Metot B ile DMF, K ₂ CO ₃ kullanımı reflaks sıcaklığında ve 30 dak. sonunda elde edilen grafiği	71
Şekil 5.1.3. 3-asetil izokumarin Metot C ile çözücü olmadan, TEA kullanımı 130 °C'de ve 30 dakika sonunda elde edilen grafiği.....	72
Şekil 5.1.4.1. 3-asetil izokumarin Metot D ile aseton, TEA kullanımı 180 °C'de ve 30 dak. sonunda elde edilen grafiği	76
Şekil 5.1.4.2. 3-asetil izokumarin Metot D ile etanol, TEA kullanımı 200 °C'de ve 30 dak. sonunda elde edilen grafiği	77
Şekil 5.1.4.3. 3-asetil izokumarin Metot D ile çözücü kullanılmadan TEA kullanılarak 130 °C'de ve 45 dak. sonunda elde edilen grafiği.....	78
Şekil 5.2. Farklı metotlarda sentezlenen 3-asetil izokumarin bileşiğinin ATR-IR spektumu	81
Şekil 5.3.1. 3-asetil izokumarin bileşiğinin 1 dakika sonundaki tuz oluşumu.....	81
Şekil 5.3.2. 3-asetil izokumarin bileşiğinin farklı zaman dilimlerindeki tuz oluşumu ve reaksiyon takibi	82
Şekil 6.1. 3-asetil izokumarin (1) FT-IR spektrumu	93
Şekil 6.2. 3-asetil izokumarin (1) ¹ H NMR spektrumu.....	93
Şekil 6.3. 3-asetil izokumarin (1) ¹³ C NMR spektrumu	94
Şekil 6.4. 3-asetil izokumarin (1) GC-MS spektrumu	94
Şekil 6.5. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) FT-IR spektrumu.....	94
Şekil 6.6. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) ¹ H NMR spektrumu	95
Şekil 6.7. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) FT-IR spektrumu.....	95

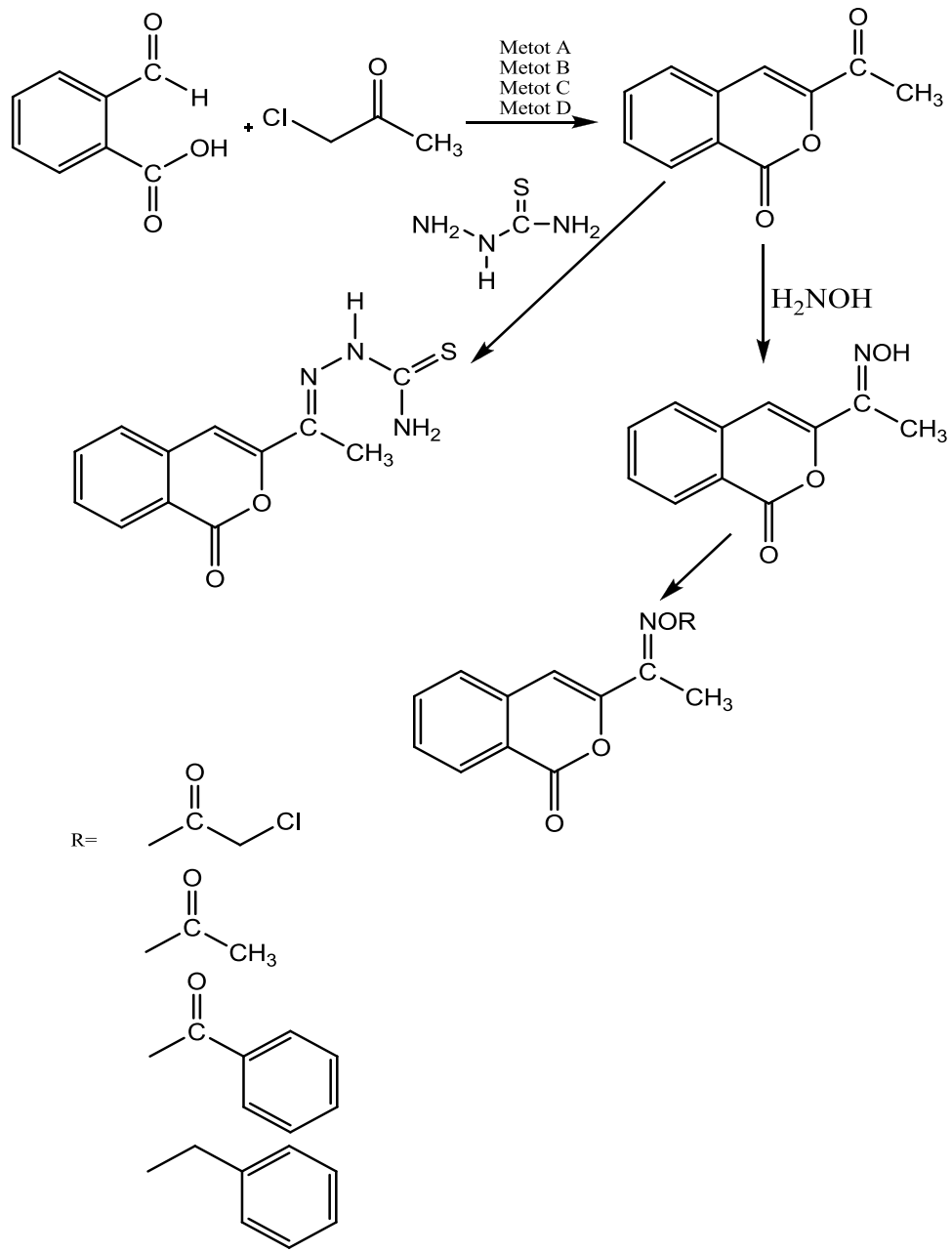
Şekil 6.8. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) ¹ H-NMR spektrumu	95
Şekil 6.9. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) ¹³ C-NMR spektrumu.....	96
Şekil 6.10. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton FT-IR spektrumu.....	96
Şekil 6.11. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) ¹ H-NMR spektrumu ..	96
Şekil 6.12. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) ¹³ C-NMR spektrumu .	97
Şekil 6.13. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) FT-IR spektrumu	97
Şekil 6.14. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) ¹ H-NMR spektrumu.....	97
Şekil 6.15. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) ¹³ C-NMR spektrumu.....	98
Şekil 6.16. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) FT-IR spektrumu ..	98
Şekil 6.17. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) ¹ H-NMR spektrumu	98
Şekil 6.18. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) ¹³ C-NMR spektrumu	99
Şekil 6.19. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) FT-IR spektrumu.....	99
Şekil 6.20. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) ¹ H-NMR spektrumu	99
Şekil 6.21. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) ¹³ C-NMR spektrumu	100
Şekil 6.22. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) FT-IR spektrumu.....	100
Şekil 6.23. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) ¹ H-NMR spektrumu	100
Şekil 6.24. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) ¹³ C-NMR spektrumu	101
Şekil 6.25. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) FT-IR spektrumu.....	101
Şekil 6.26. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) ¹ H-NMR spektrumu	101
Şekil 6.27. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) ¹³ C-NMR spektrumu	102

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.4.2.1. Organik sentez ile ilgili bazı çözücüler için Dielektrik Sabitleri ve kayıp tanjant değerleri.....	24
Çizelge 1.4.2.2. Mikrodalgaya maruz kalma koşulları altında polar çözücülerin ısıtma etkileri	25
Çizelge 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	51
Çizelge 4.1. 3-asetil izokumarin (1) Bileşiğinin Deneysel Bulguları	58
Çizelge 4.2. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) Bileşiğinin Deneysel Bulguları.....	59
Çizelge 4.3. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) Bileşiğinin Deneysel Bulguları.....	60
Çizelge 4.4. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) Bileşiğinin Deneysel Bulguları.....	61
Çizelge 4.5. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) bileşiğinin deneysel Bulguları .	62
Çizelge 4.6. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) Bileşiğinin Deneysel Bulguları.....	63
Çizelge 4.7. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) Bileşiğinin Deneysel Bulguları.....	64
Çizelge 4.8. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) Bileşiğinin Deneysel Bulguları.....	65
Çizelge 4.9. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) Bileşiğinin Deneysel Bulguları.....	66
Çizelge 5.1.1. Metot A kullanılarak 3-asetil izokumarin sentezi optmizasyon çizelgesi	69
Çizelge 5.1.2. Metot B kullanılarak 3-asetil izokumarin sentezi optmizasyon çizelgesi	70
Çizelge 5.1.3. Metot C kullanılarak 3-asetil izokumarin sentez optimizasyon çizelgesi	72
Çizelge 5.1.4. Metot D kullanılarak 3-asetil izokumarin sentez optimizasyon çizelgesi	73
Çizelge 5.1.5. Metot A, B, C ve D optimizasyonlarının kıyaslanması	78

1.GİRİŞ

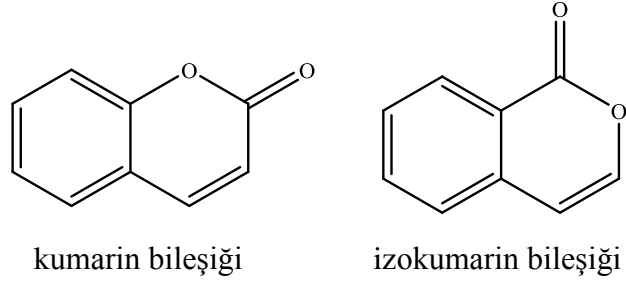
Geçmişte bilimin çeşitli alanlarında olduğu gibi, kimyanın da çeşitli alanlarında artarak devam eden birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan literatür araştırmalarında İzokumarin ve türevlerinin de bu çalışma alanlarından biri olduğu görülmüştür. Doğal olarak birçok izokumarin ve türevi, doğal olarak eldesi mümkün olduğu gibi, sentetik olarakta birçok elde edilmiş yöntemi geliştirilmiştir. İzokumarinler, doğal laktam halkalı bileşik sınıfının önemli bir parçası olup antifungal, antitümör, antialarjik, antimikrobia, antidiabetik, antiinflamatuvar, fototoksik ve antikanser gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (Chinnagolla ve Jeganmohan 2012). Bu nedenlerden dolayı, son yıllarda, izokumarinlerle ilgili çalışmalar da önemli bir artış görülmüştür (Mashelkar ve vd. 2013). İzokumarinler ile ilgili yapılan literatür çalışmaları, bu özelliklerin dışında farklı hedefler ortaya koyma fırsatı da oluşturmuştur. Bu amaç doğrultusunda 2-formül benzoikasit monoklor asetonla geleneksel yöntem, mikrodalga açık sistem, mikrodalga açık sistem mühürlü kap ve mikrodalga kapalı sistem gibi yöntemler ayrı ayrı kullanılarak, her bir yöntemin optimizasyon şartları belirlenmiştir. Bunun sonucu, Dieckmann tipi bir moleküllerarası aldol kondenzasyon ürünü olan 3-asetil izokumarin bileşiği için farklı yeni sentez metotları geliştirilmiştir. İkinci aşamada ise, 3-asetil izokumarinin, oksim esterleri, esteri ve tiyosemikarbazon gibi türevleri sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler özetle aşağıda verilmiştir.



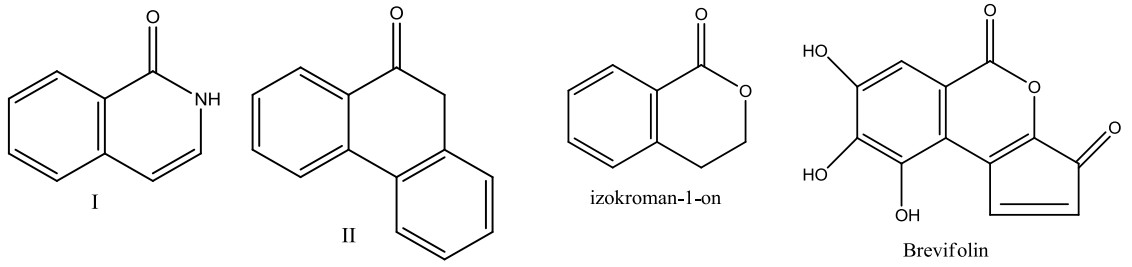
Tezin ilk bölümü, izokumarinlerin özellikleri, mikrodalga analiz yöntemleri hakkında genel bilgi ve literatür çalışmalarını içermektedir. Diğer kısmı ise deneysel çalışmaları ve sonuçları içermektedir.

1.1. İzokumarinler

İzokumarin ve kumarinler, birbiriyle izomer olup oksijen atomu içeren heterosiklik laktam yapısındaki benzo türevi bileşik sınıflarıdır. Kumarin; 2H-1-benzopiran-2-on (Boğa 2005) ve izokumarin ise 1H-2-benzopiran-1-on olarak adlandırılır (Barry 1964).

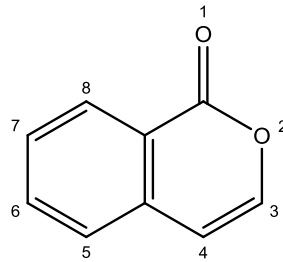


İzokumarinlerin laktam analogları izokarbositiril (I) ve benzoizokumarin (II) ve/veya benzokumarindir (II). İzokroman-1-on (3,4-dihidroizokumarin) ve brevifolin gibi analogları da vardır (Şekil 1.1) (Barry 1964).



Şekil 1.1. İzokumarinlerin laktam analogları

Barry "Chemical abstracts"ı esas alarak izokumarin halkasını aşağıdaki gibi numaralandırmıştır.



İzokumarinlerin fiziksel özellikleri; genellikle 49 °C ile 350 °C arasında değişen erime noktasına sahip katı kristal bileşiklerdir. 3-pentilizokumarin ve 3-propilizokumarin gibi bazı izokumarinler ise yağlıdır. Bazı izokumarinlerin erime noktası dihidroizokumarinlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Qadeer 2008).

1.2. İzokumarinlerin Elde Ediliş Yöntemleri

1930'lu yıllardan 1960'lara kadar Barry İzokumarinler ile ilgili yapılan çalışmaları derlemiştir. Bu çalışma, diğer literatür bilgileriyle birleştirilerek genel olarak aşağıda özetlenmiştir. İzokumarinler iki yolla eldedilebilir.

1.2.1. Doğal olarak izokumarinler

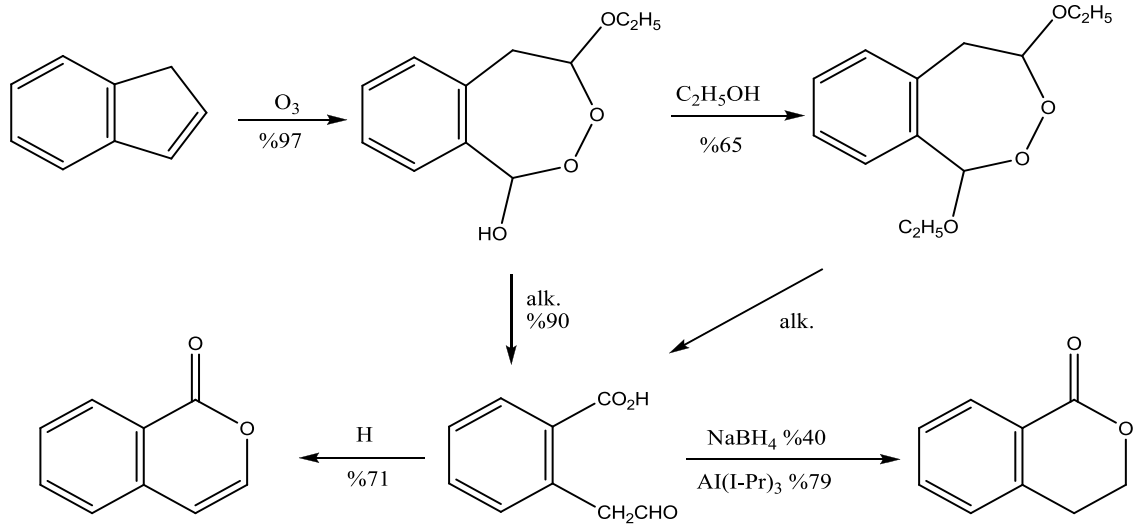
İzokumarin ve türevleri bitkiler, küfler, bakteriler, likenler ve böcekler tarafından üretilen doğal bileşiklerdir. Polifenol olan bergenin, 3,4-dihidroizokumarin, Swertiamarin, Homolycorine, Blepherin, Brevilovin, Phylodulcinol, Capillarin, Mellein, Isogalloflavin gibi neredeyse 300 adet bileşik çeşitli doğal kaynaklardan elde edilmiştir (Barry 1964, Tavares ve vd. 1999, Saeed 2011).

Purpurromycin, rubromycin gibi doğal ürünlerde bulunan İzokumarin iskelet yapısı en çok bilinenidir (Lowell ve vd. 2010). Tuzlu topraklarda yetişen bir mantardan (*Penicillium raistrickii*) (Ma ve vd. 2012), Bir böcekten (Jiang ve vd. 2012), Liken'den (*Pyrenula* sp.) farklı türlerde izokumarin bileşikleri elde edilmiştir (Takenaka ve vd. 2004). *Paepalantine*, *Paepalanthus Vellozioides* den izole edilen bir izokumarin olup yapılan in vitro deneylerde antimikrobiale aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Tavares ve vd. 1999).

1.2.2. Sentetik olarak izokumarinler

1.2.2.1. İndenler, indanonlar ve indonların oksidasyonu

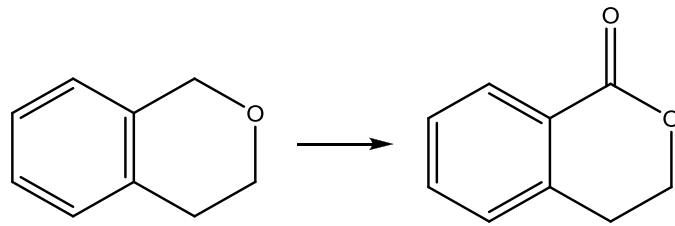
İzokumarinler, indenin etil alkol içinde ozonizasyonu sonucu halkalı perester'e dönüştürüldükten sonra bir dizi işleme tabi tutularak elde edilmiştir (Şekil 1.2.2.1) (Barry 1964, Qadeer 2008).



Şekil 1.2.2.1. İzokumarinlerin, indenden elde edilmiş reaksiyonu

1.2.2.2. İzokroman'ın osidasyonu

3,4- Dihidroizokumarinler, çeşitli reaktifler ile izokromanların oksidasyonu sonucu yüksek verimle sentezlenmiştir. Reaktif olarak, selenyum dioksit, krom trioksit, potasyum permanganat, nitrik asit ya da hava ürünlerinden biri kullanılmıştır (Şekil 1.2.2.2) (Barry 1964, Qadeer 2008).

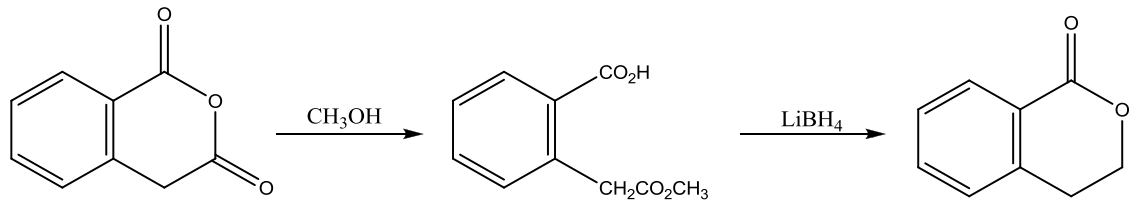


Şekil 1.2.2.2. 3,4-dihidroizokumarinlerin sentezi

2-ariletanolden oluşturulan izokroman, NBS ve Et₃N ile reaksiyonundan izokumarin elde edilmiştir (Qadeer 2008).

1.2.2.3. 2-Karboksifenilasetatların indirgenmesi

Metil 2-karboksifenilasetatlar, homofitalik anhidritlerin metanoliz reaksiyonu sonucu elde edilir. İndirgenme ürünü 3,4-dihidroizokumarindir. Bu metot 4,5-, 4,6-, ve 5,6-dimetil-3,4-dihidroizokumarinleri hazırlamak için kullanılmıştır (Şekil 1.2.2.3) (Barry 1964).



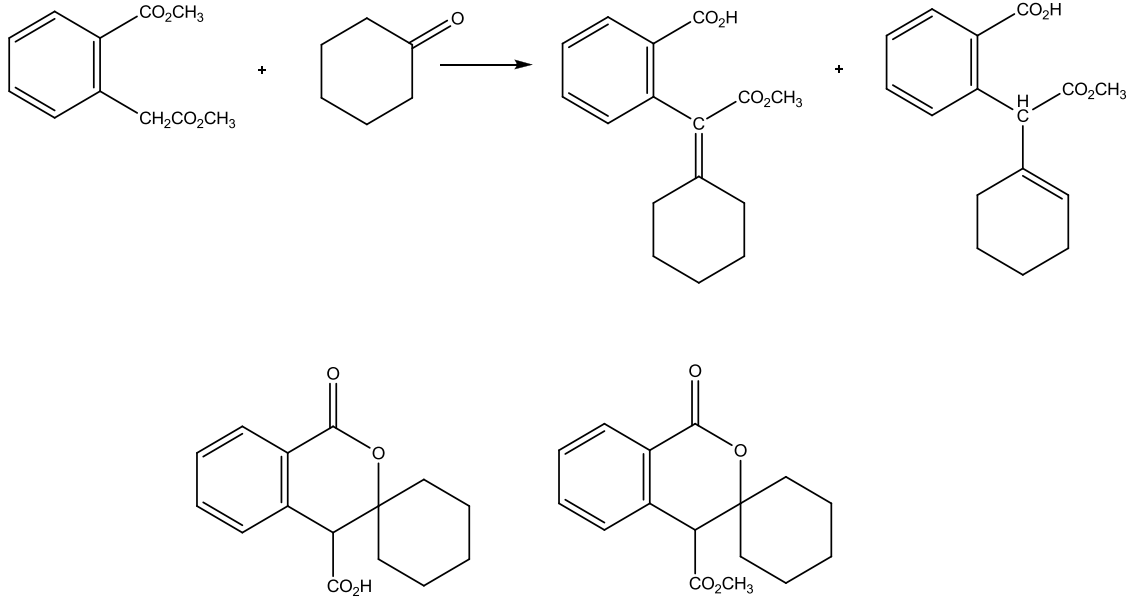
Şekil 1.2.2.3. 3,4-dihidroizokumarinlerin oluşma tepkimesi

1.2.2.4. Homofitalik asitler, esterler veya anhidritleri ve karbonil bileşiklerinin arasında aldol tipi kondenzasyon

Aldol tipi kondensasyon reaksiyonları 5 ana başlık altında toplanabilir.

1.2.2.4.1. Aldehitler ve ketonlar ile homofitalataların stobbe kondansasyonu

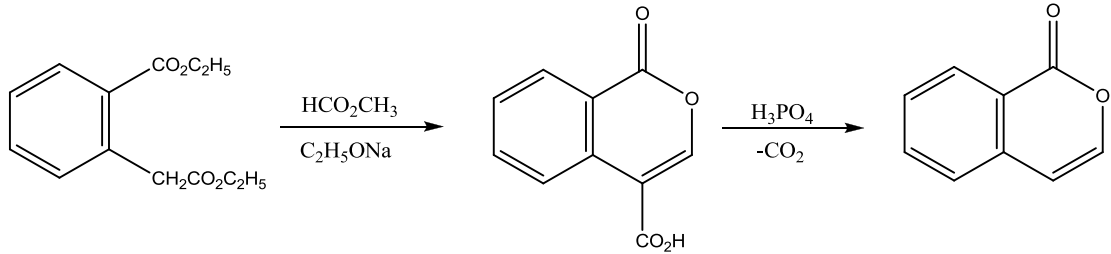
(*dl*)-agrimonolidinin sentezi Stobbe kondensasyonun tepkimesine için iyi bir örnek oluşturmaktadır (Qadeer 2008). Bir başka tepkime ise, aşağıda özetlendiği gibi sipiroizokumarinler için verilmiştir (Şekil 1.2.2.4.1) (Barry 1964).



Şekil 1.2.2.4.1. Dimetil homoftalat sikloheksanon ile kondenzasyon ürünleri

1.2.2.4.2. Formatlar ile homoftalatların claisen kondansasyonu

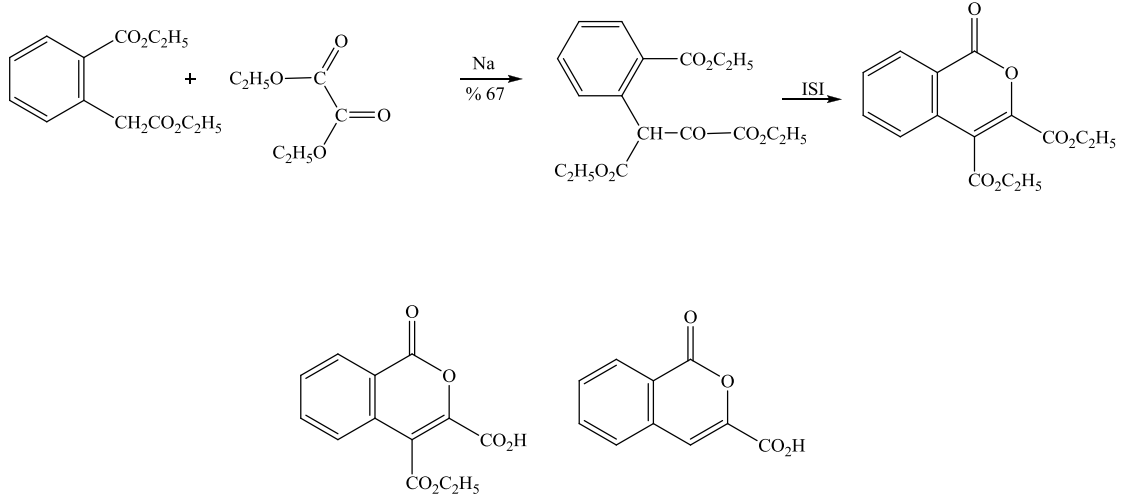
Dietil homoftalat, sodyum etoksit ve metil format'ın kondenzasyonundan %66 verimle izokumarin-4-karboksilik asit elde edilmiştir. Bu asitin, fosforik asit ile dekarboksilasyonu sonucu izokumarin elde edilmiştir (Şekil 1.2.2.4.2) (Barry 1964).



Şekil 1.2.2.4.2. Dietil homoftalattan izokumarin elde edilme tepkimesi

1.2.2.4.3. Oksalat ile homoftalatların claisen kondansasyonları

Sodyum metali, dietil oksalat ve dietil homoftalat ile çözücü veya çözücüsüz ortamdaki kondenzasyon ürünü %67 verimle triesterler oluşmuştur. Triester ısıtıldığında dietil izokumarin-3,4-dikarboksilat oluşur. Koşullara bağlı olarak ürünün çeşitlilik gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 1.2.2.4.3) (Barry 1964).



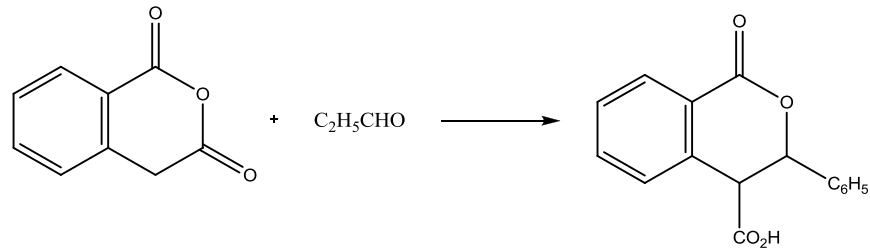
Şekil 1.2.2.4.3. Alkoliz ürünleri

1.2.2.4.4. Difenilkarbonat ile malonil heterosikliklerin kondenzasyonu

Difenilkarbonatın reaksiyonu ile enolize fenilmalonil heterosiklik bileşiklerin kondenzasyon ürünlerinin izokumarinler olduğu bildirilmiştir (Qadeer 2008).

1.2.2.4.5. Aromatik aldehitler ile homoftalik anhidritlerin perkin kondansasyonları

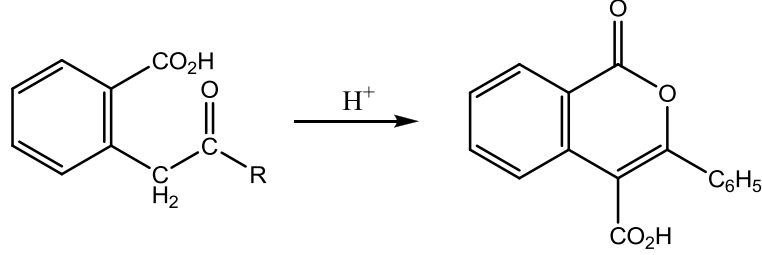
Homoftalik anhidritler, trifenil-metilsodyum gibi bazların varlığında aromatik aldehit ile kondenzasyonu sonucu 3-fenil-3,4-dihidroizokumarin-4-karboksilik asit elde edilmiştir (Şekil 1.2.2.4.5) (Barry 1964).



Şekil 1.2.2.4.5. 3-fenil-3,4-dihidroizokumarin-4-karboksilik asitin reaksiyonu

1.2.2.5 2-Karboksibenzil ketonlar ve ilgili bileşiklerin halkalaşması

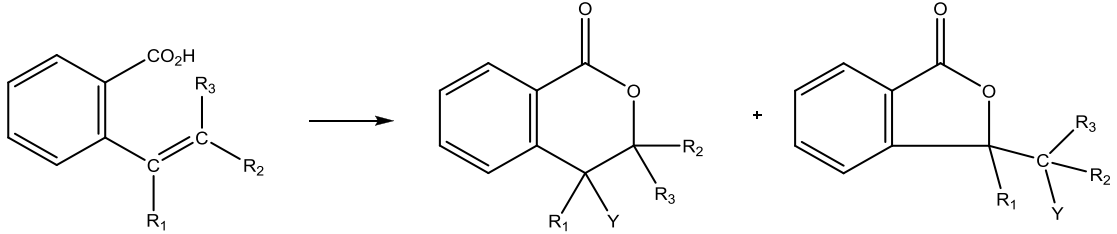
İzokumarinler, 2-karboksibenzil ketonların halkalaşmasından elde edilebilir. Bazı durumlarda, halkalaşmanın kendiliğinden olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.2.2.5) (Barry 1964).



Şekil 1.2.2.5. 2-karboksibenzil ketonların halkalaşmasından izokumarinlerin oluşma reaksiyonu

1.2.2.6. 2-Vinilbenzoik asitlerin halkalaşması

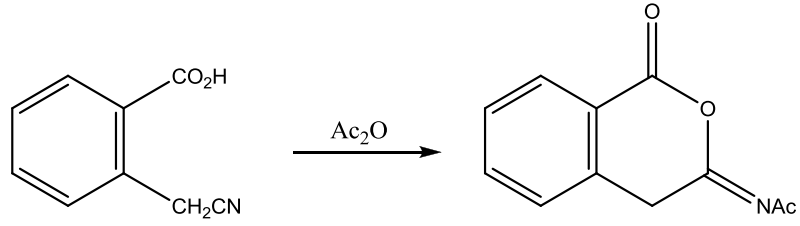
2-vinilbenzoik asitin halkalaşma ürünleri, konsantre minarel asit varlığın da halolaktonizasyonu yoluyla gerçekleştirilebilir. Halkalaşma reaksiyonundan elde edilen ürünler γ -laktonlar, δ -laktonlar ve izokumarinlerdir (Şekil 1.2.2.6) (Barry 1964).



Şekil 1.2.2.6. 2-vinilbenzoik asitlerin halkalaşma reaksiyonu

1.2.2.7. α -Siyanohomofthalik asitlerin ve anhidritlerin halkalaşması

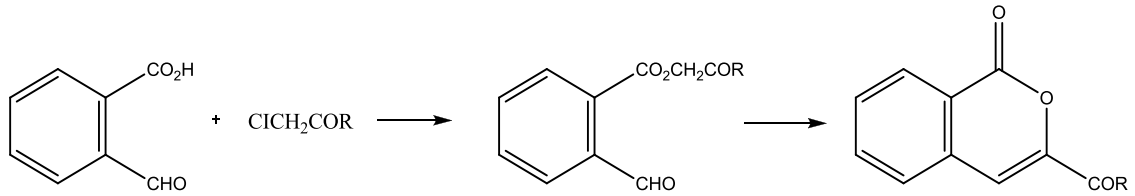
Asetik anhidrit ile homofthalonitril halkalaşarak 3-(N-asetilimino)-3,4-dihidroizokumarin sınıfı bileşikler elde edilmiştir (Şekil 1.2.2.7) (Barry 1964).



Şekil 1.2.2.7. 3-(N-asetilimino)-3,4-dihidroizokumarinin oluşma tepkimesi

1.2.2.8. 2-Formilbenzoatların halkalaşması

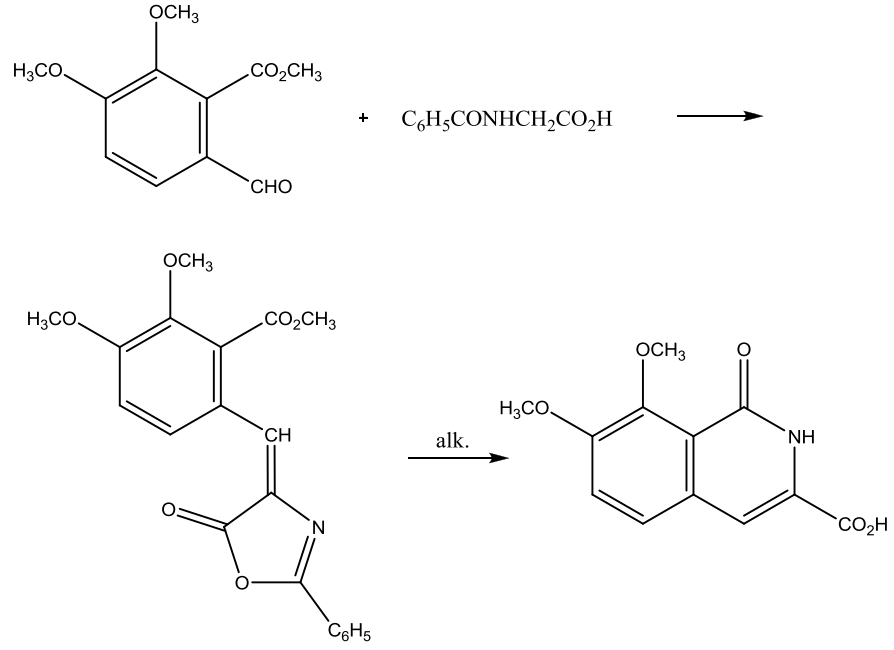
Ftalaldehit asitin alkali metal tuzları, α -halometil ketonların kondenzasyon ürünü esterler olup, tepkime yüksek verimle gerçekleştirilmiştir. Bu esterler, piperidin gibi organik bazların varlığında ısıtıldığında, Dieckman tipi molekül içi aldol kondenzasyon ürünü olan izokumarinleri verdiği belirtilmiştir (Şekil 1.2.2.8) (Barry 1964).



Şekil 1.2.2.8. Ftaldehidit asitlerin alkali metal tuzları ile ester ve izokumarin eldesi

1.2.2.9. Azalaktondan izokumarin sentezi

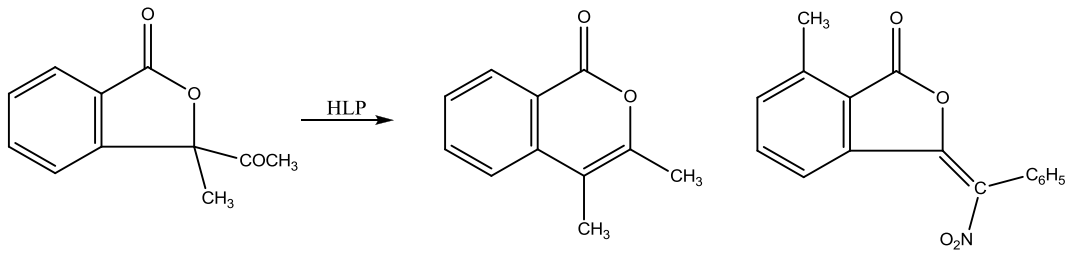
Metil opionate, asetik anhidrit, sodyum asetat ve hippurik asitin reaksiyon ürünü olarak 2-fenil-4-(2-karbomethoksi-3,4-dimethoksibenziliden)oksazol-5-on bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.2.2.9). Bu bileşiğin alkali hidrolizi 7,8-dimethoksiizokarboksitril-3-karboksilik asiti, reaktiflere bağlı olarakta süstitüe izokumarin-3-karboksilik asitleri verdiği bildirilmiştir (Şekil 1.2.2.9) (Barry 1964).



Şekil 1.2.2.9. 2-fenil-4-(2-karbomethoksi-3,4-dimethoksibenziliden)oksazol-5-on ve 7,8-dimetoksiizokarboksitril-3-karboksilik asitin oluşma tepkimesi

1.2.2.10. Fosfor ve hidriodik asit ile ftalitlerin indirgenmesi

3-metil-3-asetilftalit, Hidriodik asit ve fosfor ürünleri ile reaksiyonundan 3,4-dimetilizokumarin oluşmaktadır. Benzer bir şekilde 3-(α -nitrobenziliden)-7-metilftalitin reaksiyonundan da 3-fenil-8-metilizokumarin bileşiğini elde edilmiştir (Şekil 1.2.2.10) (Barry 1964).



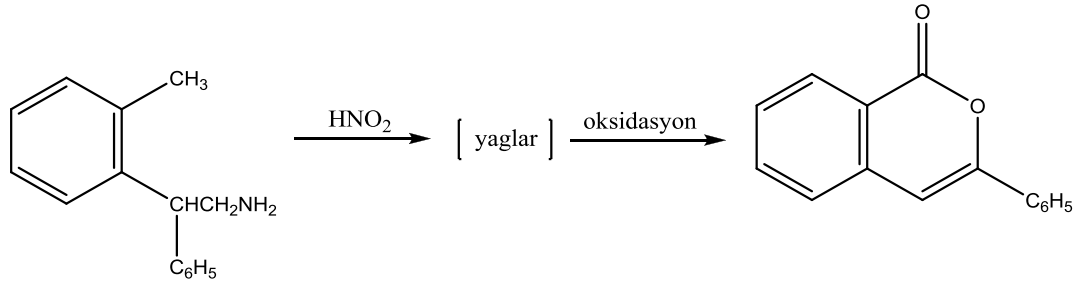
Şekil 1.2.2.10. 3-Metil-3-asetilftalit hidriodik asit ve fosfor ürünleri ile muamelesiyle 3,4-dimetillizokumarin oluşma tepkimesi

1.2.2.11. İyodohalkalaşma ile izokumarinlerin sentezi

Bazı 3-süstitüe 4-iyodoizokumarinler ve 6-süstitüe 5-iyodo-2(2H)-piranonlar kolayca ICl ile o-(1-alkinil)benzoatlar ve (Z)-2-alken-4-inoatların reaksiyonundan iyi verimle hazırlanabilmiştir (Qadeer 2008).

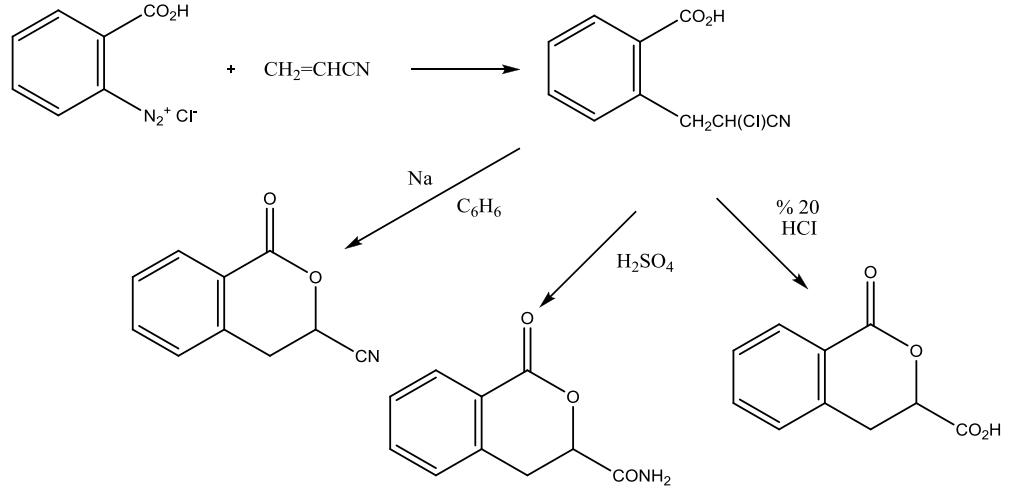
1.2.2.12. Çeşitli reaksiyonlarla üretilen izokumarinler

β -fenil- β -(2-metilpenil)etilaminden gibi aminler nitröz asit ile muamele edildiği zaman yağlar elde edilir. Alkalın permanganat ile kısa bir sürede okside edildiklerinde düşük verimlerde de olsa 3-fenil-3,4-dihidroizokumarin elde edilmiştir (Şekil 1.2.212.1) (Barry 1964).



Şekil 1.2.2.12.1. 3-fenil-3,4-dihidroizokumarin oluşma tepkimesi

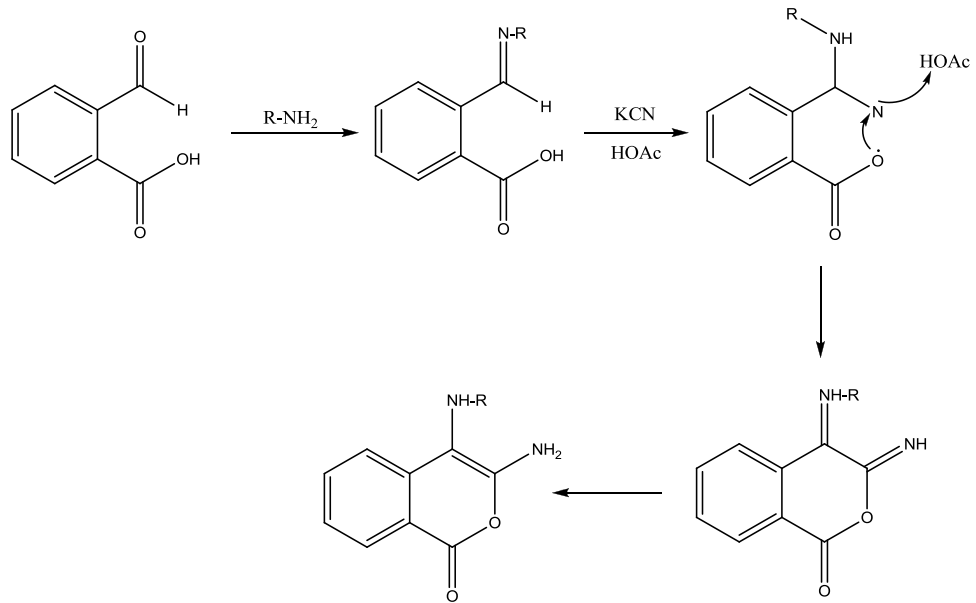
2-diazoamino benzoik asit'e siyanoetilen eklenmesiyle 2-(β -kloro- β -siyanoetil)benzoik asit elde edilmiştir. Sülfürik asit ile muamelesinden 3,4-dihidroizokumarin-3-karboksamit, toluen veya benzen içinde sodyum ile muamelesinden ise 3-siyano-3,4-dihidroizokumarin, %20'lik hidroklorik asit muamelesiyle de 3,4-dihidroizokumarin-3-karboksilik asit oluşmaktadır (Şekil 1.2.2.12.2) (Barry 1964).



Şekil 1.2.2.12.2. 2-diazoaminobenzoik asitin bir dizi reaksiyonuyla izokumarin oluşma tepkimeleri

1.2.2.13. Mikroreaktör teknolojisi ile izokumarin sentezi

Mikroreaktör teknolojisi, çok-bileşenli reaksiyonlardan kimyasallar üretmek için uygun bir proses olarak incelenmiştir. Bu teknoloji ile 3,4-diamino-1H-izokromen-1-on üretmek için çalışılmıştır (Şekil 1.2.2.13) (Qadeer 2008).



Şekil 1.2.2.13. 3,4-diamino-1H-izokromen-1-on bileşiğinin oluşma reaksiyonu

1.2.2.14. Metal içeren izokumarin sentezi

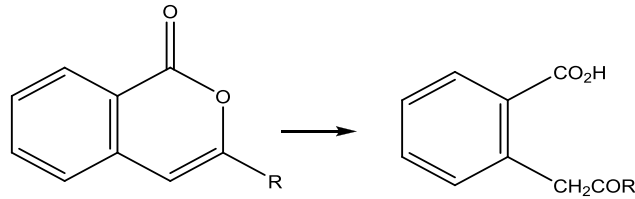
İzokumarinler ve 3,4-dihidroizokumarinler; lityasyon, sililasyon ve thallasyon gibi özel bir pozisyonda metalizasyonu içeren yöntemlerle de hazırlanmıştır (Qadeer 2008).

1.3. İzokumarinlerin Reaksiyonları

Konuyla ilgili olarak Barry'nin yaptığı çalışma aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

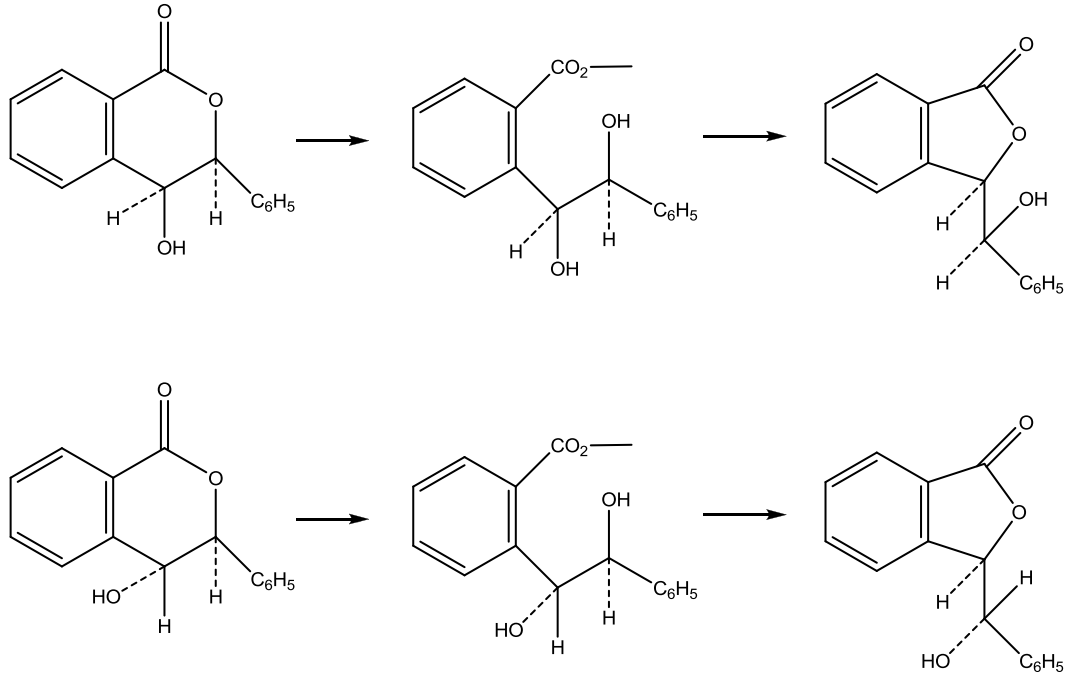
1.3.1. Hidroliz

3-süstitüe İzokumarinler lakton halkasına sahip bileşiklerdir. Bunlar, bir baz ile reaksiyona sokulduklarında elde edilen ürünün, bir keton veya homoftaldehit asit olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.3.1.1) (Barry 1964).



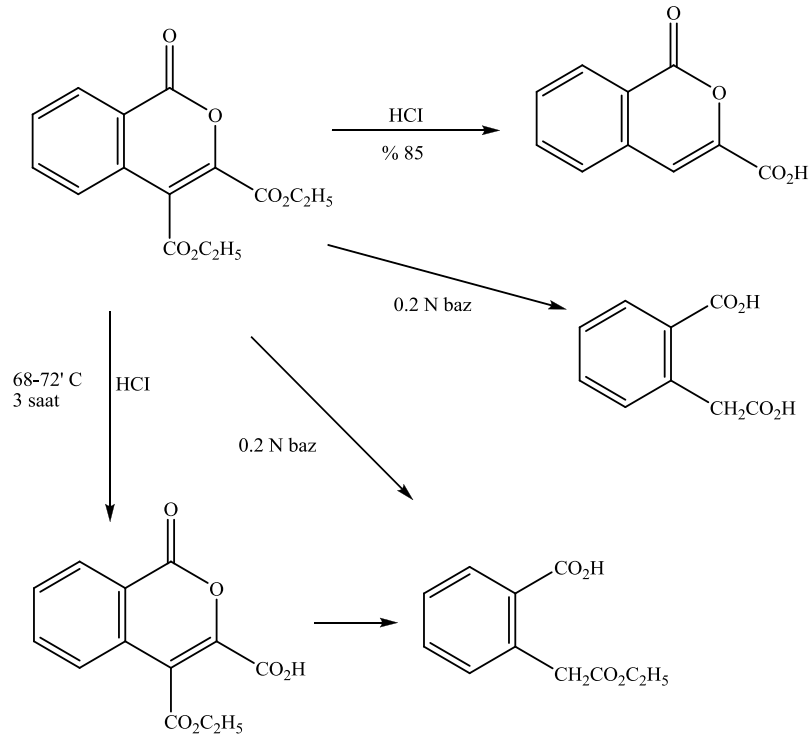
Şekil 1.3.1.1. 3,4-dihidroizokumarinlerin hidroliziyle β -(2-karboksifenil)etil alkol oluşma tepkimesi

Bazı durumlarda, cis- ve trans-3-fenil-3,4-dihidroizokumarin gibi bileşiklerin hidrolizi sonucu daha kararlı γ -laktonlar olan eritro- ve trio-3-(α -hidroksibenzil)ftalit ürünleri oluşturduğu bildirilmiştir (Şekil 1.3.1.2).



Şekil 1.3.1.2. Cis- ve trans-3-fenil-3,4-dihidroizokumarin bileşiklerinden erthro- ve threo-3-(α -hidroksibenzil)ftalitlerin oluşma tepkimesi

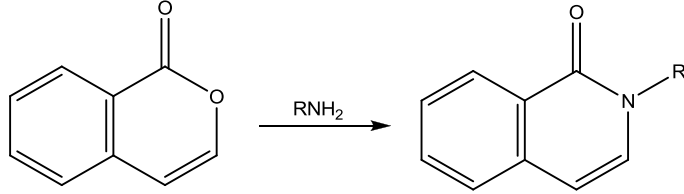
Dietil izokumarin-3,4-dikarboksilatın çeşitli yollarla hidroliz edilebileceği bildirilmiştir (Şekil 1.3.1.3) (Barry 1964).



Şekil 1.3.1.3. Etil izokumarin-3-(karboksilik asit)-4-karboksilatın hidroliz ürünleri

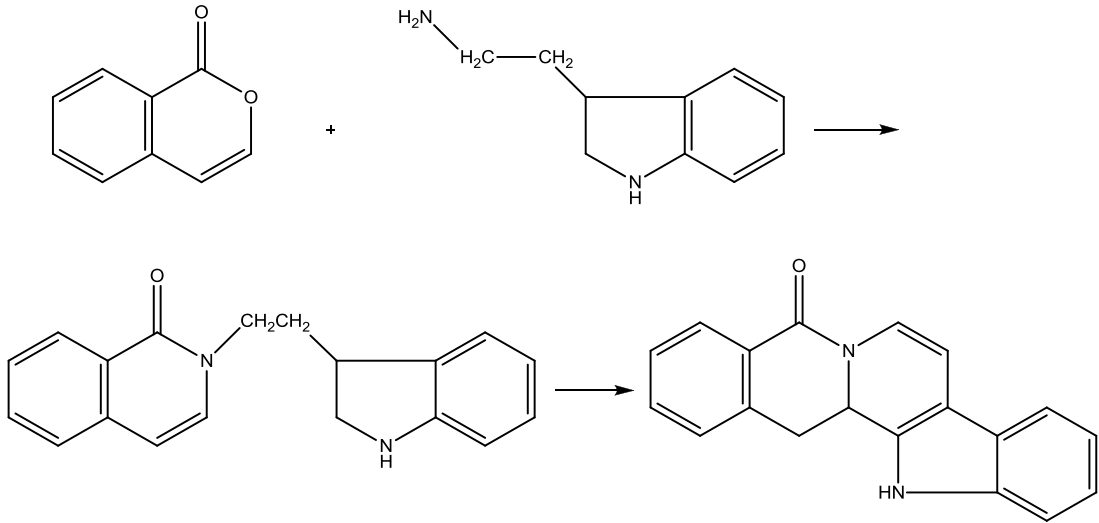
1.3.2. Amonyak ve aminlerle olan tepkimeleri

İzokumarinlere, amonyak veya aminler eklenerek esterlerin tipik bir reaksiyonu olan izokarboksitriler elde edilmiştir (Şekil 1.3.2.1) (Barry 1964).



Şekil 1.3.2.1. İzokarboksitrilerin oluşma tepkimesi

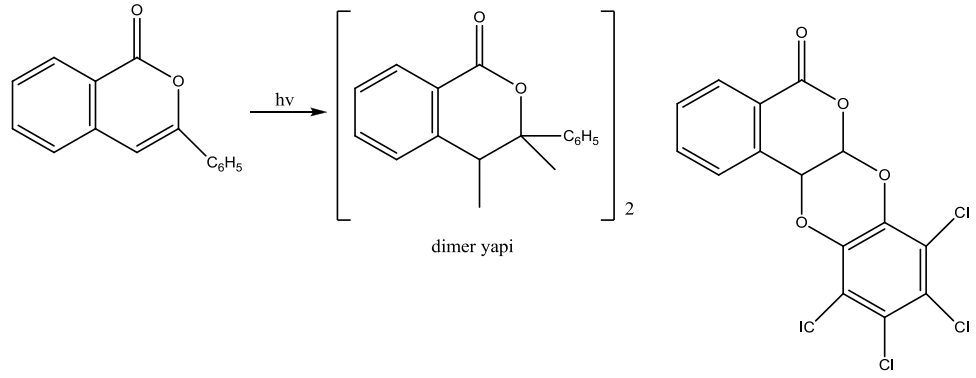
İzokumarin ve izokumarin-3-karboksilik asitin, triptamin ile kondenzasyonu sonucu yobirin ve diğer türevleri elde edilmiştir (Şekil 1.3.2.2) (Barry 1964).



Şekil 1.3.2.2. İzokumarin ve izokumarin-3-karboksilik asit, triptamin ile kondenzasyonundan yobirin ve diğer türevlerinin oluşma tepkimesi

1.3.3. Fotokimyasal reaksiyonlar

3-fenil izokumarinin, benzen içindeki fotokimyasal reaksiyonun ürünleri dimer yapılar olduğu bildirilmiştir. Ancak gerçek izomerik yapısı aydınlatılamamıştır (Şekil 1.3.3) (Barry 1964).



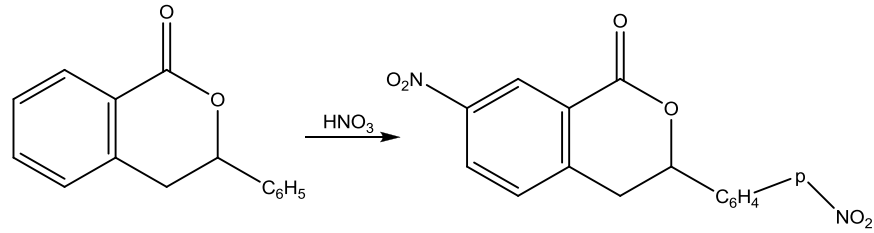
Şekil 1.3.3. İzokumarinin fotokimyasal tepkime ürünleri

1.3.4. Dekarboksilasyon

İzokumarin-3-karbosilik asitin dekarboksilasyonunda, vakum destilasyonunun etkili olduğu bildirilmiştir. (Barry 1964).

1.3.5. Nitrasyon

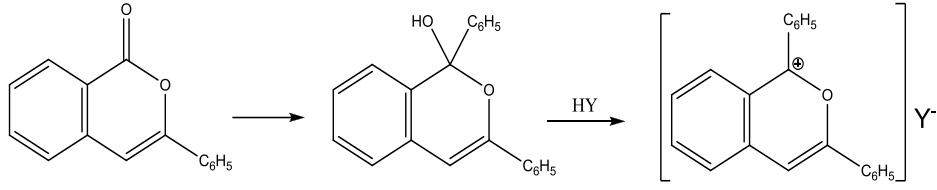
3-fenil-3,4-dihidroizokumarinler nitrolama tepkimesi vermektedir. 3-fenil-3,4-dihidroizokumarin sülfürik asit içinde nitrik asit ortamında 3-(4-nitrofenil)-7-nitro-3,4-dihidroizokumarini verdiği bildirilmiştir (Şekil 1.3.5) (Barry 1964).



Şekil 1.3.5. İzokumarinin nitrolama tepkimesi

1.3.6. Grignard reaktifleri

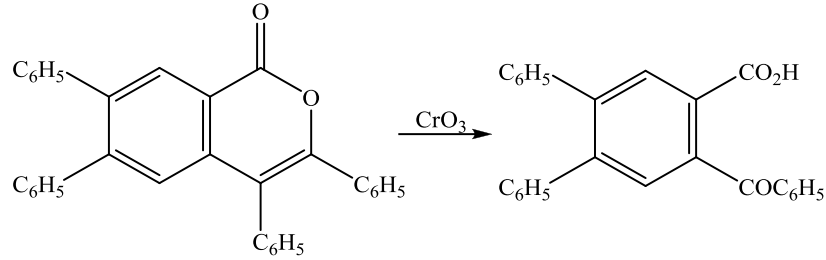
3-fenilizokumarine fenilmagnezyum bromürün eklenmesi ve ardından perklorik asit, susuz hidroklorik asit, ferrik klorit veya ferrik bromür ile etkileşiminden izobenzopirilinyum tuzlarının oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 1.3.6) (burada Y sırasıyla perklorat, klorür, ferriklorit ve ferribromittir) (Barry 1964).



Şekil 1.3.6. İzokumarinlerin grignard tepkimesi

1.3.7. Oksidasyon

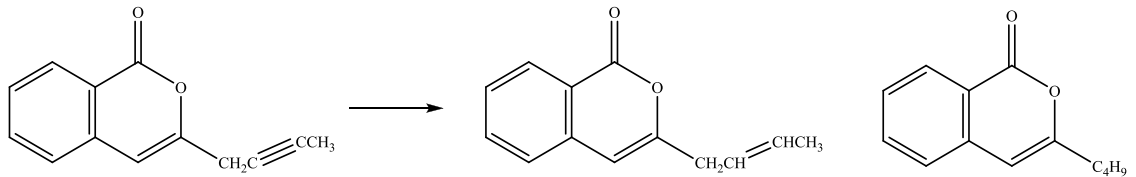
3,4,6,7-tetrafenilizokumarinin, krom trioksit ile oksidasyonu sonucu, 2-benzoil-4,5-difenilbenzoik asit elde edilmiştir (Şekil 1.3.7) (Barry 1964).



Şekil 1.3.7. İzokumarinlerin oksidasyon tepkimesi

1.3.8. İndirgenme

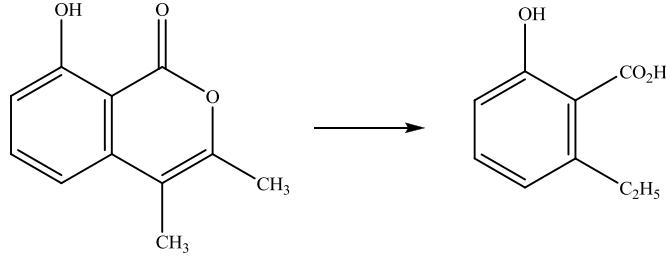
İzokumarinlerin 3,4-konumundaki çift bağı kolayca hidrojenle ve odun kömürü üzerinde palladyum veya diğer katalizörlerle indigeneceği bildirilmiştir. Katalitik indirgemedede, cis- ve trans-3-fenil-4-halo-3,4-dihidroizokumarinden halojeni koparmak için kullanılmıştır. Lityum alüminyum hidrür ile β -(2-hidroksimetilfenil)etil alkoller izokumarinlere indirgenmiştir. Katalitik indirgeme ürününe örnek aşağıda verilmiştir. (Şekil 1.3.8) (Barry 1964).



Şekil 1.3.8. İzokumarinlerin indirgenme tepkimesi

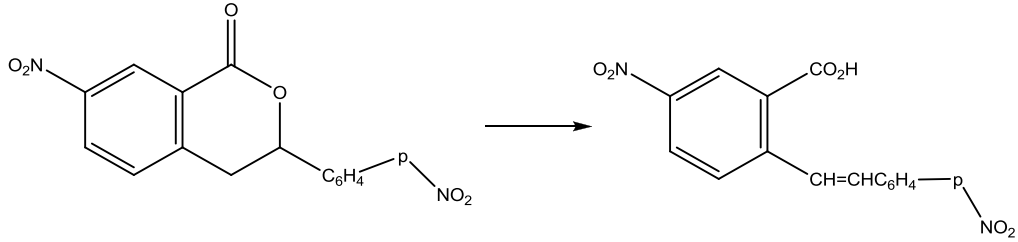
1.3.9. Alkali parçalanma

3,4-dihidroizokumarinlerin Potasyum hidroksit gibi bazlarla parçalanma ürününün vinilbenzoik asit olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.3.9.1). (Barry 1964).



Şekil 1.3.9.1. 3,4-dimetil-8-hidroksiizokumarin bileşiğinin alkali parçalanması

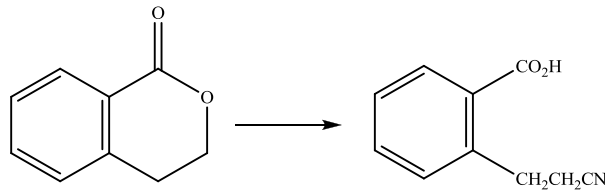
Stilben-2-karboksilik asit, 3-(4-nitrofenil)-7-nitro-3,4-dihidroizokumarinin, sodyum metoksit ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Şekil 1.3.9.2) (Barry 1964).



Şekil 1.3.9.2. İzokumarinlerin alkali parçalanma tepkimesi

1.3.10. Potasyum siyanür

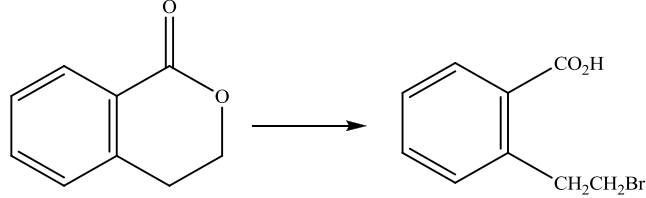
Ftalitlerin elde edilme tepkimelerine benzer olarak 3,4-dihidroizokumarinler ile potasyum siyanür tepkimesinden β-(2-karboksifenil) propionitrilleri elde etmişlerdir (Şekil 1.3.10) (Barry 1964).



Şekil 1.3.10. β-(2-karboksifenil) propionitrillerin oluşma tepkimesi

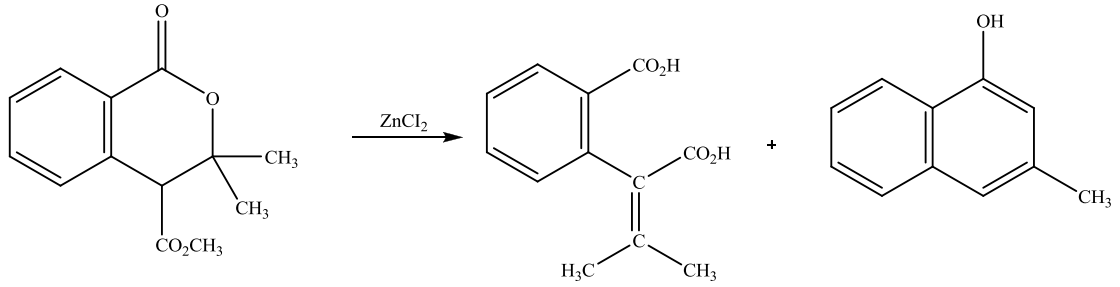
1.3.11. Çeşitli reaksiyonlar

Hidrobromik asit ile 3,4-dihidroizokumarinin lakton halka açılma ürünü β -(2-karboksifenil)etil bromür olarak bildirilmiştir (Şekil 1.3.11.1) (Barry 1964).



Şekil 1.3.11.1. β -(2-karboksifenil)etil bromürün oluşma reaksiyonu

Çinko klorür ile metil 3,3-dimetil-3,4-dihidroizokumarin-4-karboksilatın muamelesiyle ana ürün olarak α -(2-propiliden)homofthalik asiti ve az miktarlarda 3-metil-1-naftol bileşiğini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 1.3.11.2) (Barry 1964).



Şekil 1.3.11.2. α -(2-propiliden)homofthalik asit ve 3-metil-1-naftol oluşma tepkimesi

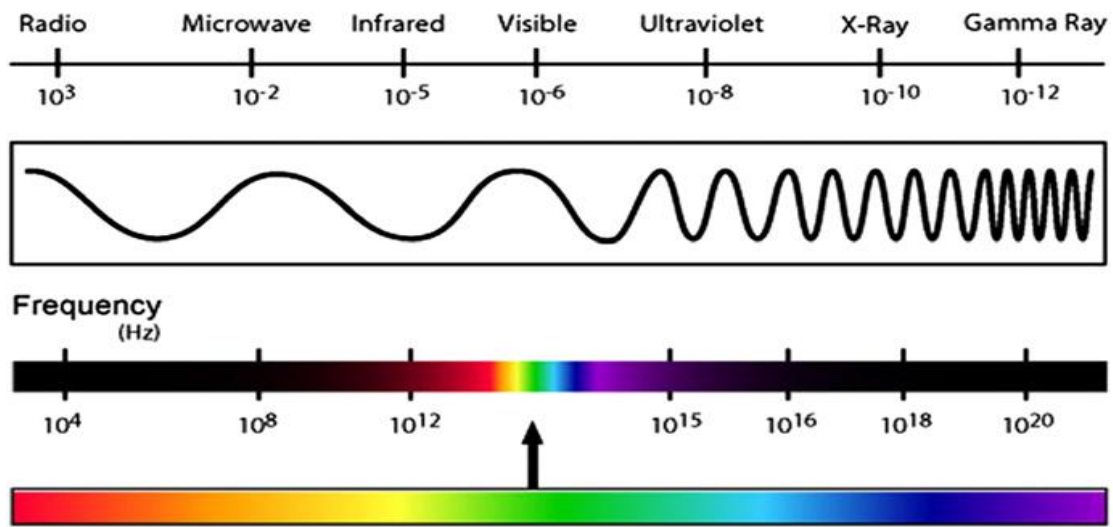
1.4. Mikrodalga

Von Hippel, ilk defa madde ile makroskopik MW etkileşimlerinin temel anlayışını formüle etmiştir. MW; 0.01- 1 m dalga uzunluğuna ve 0,3-300 GHz frekans aralığına karşılık gelen bir elektromanyetik dalgadır. Kimyasal sentez ve ev tipi tüm mikrodalga cihazları, 12.25 cm'lik bir dalga boyuna karşılık gelen 2.45 GHz frekansta çalışmaktadırlar (Afzal ve Motasemi 2013).

MW, diğer bir deyişle 300 MHz ile 300 GHz frekans aralığında meydana gelen elektromanyetik spektrumun bir parçasıdır. MW, 1937 yılından bu yana ısıtma için kullanılmıştır. 2.45 GHz hızında çalışan MW fırını 1947 yılında üretilmiştir. Bundan sonra, mikrodalga çeşitli ısıtma uygulamaları için önemli ölçüde geliştirilmiştir. Ancak, kimyasal sentezler için MW kullanımı 1975 yılında laboratuarda MW fırını ile uygulandıktan sonra geliştirilmiştir (Lin ve Remya 2011).

MW ısıtma, geleneksel ısıtma yöntemleri ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde, reaksiyon süresini azaltmak, ürün verimliliğini arttırmak ve istenmeyen yan reaksiyonları azaltarak ürün saflığını artırdığı gözlenmiştir. MW'in avantajları gelişen teknolojik imkanlarla birlikte bilimin çeşitli alanlarına uygulanabilirliği önem kazanmıştır. Örneğin; çok basamaklı total sentez, tıbbi kimya/ilaç keşfi, polimer sentezi, malzeme bilimleri, nanoteknoloji ve biyokimyasal prosesler gibi alanlarda kullanılmıştır. MW ile yapılan ilk sentezler, herhangi bir sıcaklık veya basınç gibi kriterler dikkate alınmadan ev tipi bir MW fırını içinde kapalı bir teflon veya cam kapta gerçekleştirilmiştir (Kappe ve vd. 2009).

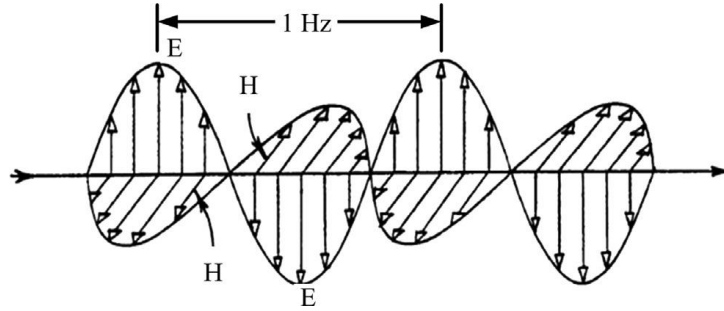
Diğer taraftan MW ile yapılacak bir kimyasal reaksiyonda kullanılan çözücünün dielektrik sabitinin de büyük bir önemi olduğu belirtilmiştir. Metanol, DMF, asetonitril, etil asetat ve su gibi çözücüler gelişmiş MW reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Hekzan ve benzeri apolar çözücüler ile bir reaksiyon gerçekleştirilecekse reaksiyon bileşelerinden birinin dipol içermesi gerektiği belirtilmiştir (Caddick ve Fitzmaurice 2008).



Şekil 1.4.1. Elektromanyetik spektrumun mikrodalga bölgesinin gösterilmesi

Şekilde 1.4.1’de gösterildiği gibi MW bölgesi, kızılötesi ve radyo frekansları arasında yer alır. MW ışınlaması kimyasal reaksiyonların verimlerinin artırılması ve hızlandırılması için iyi kurulmuş bir yöntemem olduğu belirtilmiştir (Ani ve Motasemi 2012).

MW, elektrik alan (E) ve manyetik alan (H) (Şekil 1.4.2) olmak üzere iki dikey bileşenden oluşmaktadır. MW, elektromanyetik dalgalar olarak da tanımlanmaktadır (Afzal ve Motasemi 2013).



Şekil 1.4.2. Elektrik alan (E) ve mikrodalga manyetik (H) alan bileşenleri

MW ışınlamasının etkileşimine göre (mikrodalga alanın elektrik bileşeni) malzemeler üç yolu ile kategorize edilebilir. Bunlar;

- 1) İzolatör veya MW saydam malzeme; herhangi bir kayıp olmadan (örn. kuvars, teflon) mikrodalgalara geçmek
 - 2) Kondüktör; MW’lara nüfuz edemez ve yansıtılır (örneğin metaller)
 - 3) Soğurucu; MW’lar malzeme tarafından absorbe edilmiş olabilir (örn. su, yağ, vs).
- MW dielektrikleri, MW ışınmayı absorplayan bir malzeme olarak bilinir. Böylece MW ısıtma dielektrik ısıtma olarak adlandırılır (Afzal ve Motasemi 2013).

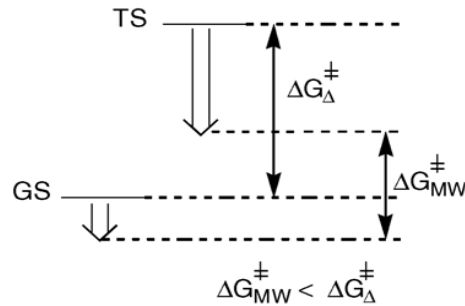
1.4.1. Kimyasal reaksiyonlarda mikrodalga

MW geleneksel termal ısı kaynağı ile karşılaştırıldığında birçok kimyasal reaksiyonun verimini artırmak için oldukça etkilidir. Genellikle, mikrodalga etkileri konvansiyonel ısıtma ile elde edilemez. Verim ve ürünlerin saflıkları açısından konvansiyonel ve MW ısıtma mekanizmaları arasında benzerlik ve farklılıklar Nuchter ve diğerleri tarafından araştırılmıştır. MW etkileri esas olarak termal ya da termal olmayan etkiler olarak sınıflandırılmıştır (Lin ve Remya 2011).

Termal etkilerin, farklı bir sıcaklık eğilimine neden olması MW ısıtmadan kaynaklanabilir. Ancak, termal olmayan etkilerinin işlemleri hala tartışma konusudur. MW termal etkileri, hızlı ısıtma, hacimsel ısıtma, çok ısıtma ve seçici ısıtma noktaları nedeniyledir. Bunun aksine, termal olmayan yüzey polarizasyon etkileri ile ilişkilidir. Bununla birlikte, termal gradyanın ve MW'nın termal olmayan etkileri (yani, çekirdek spin dönme ve santrifüj hizalama) oluşumu sadece çözücüsüz veya kuru ortam reaksiyonları için ve etkili karıştırma olmadan viskoz ya da iki fazlı reaksiyon sistemleriyle ilişkilendirilmiştir (Lin ve Remya 2011).

Reaktivite açısından spesifik etki, reaksiyonun ilerleyişi ve değişmesi sırasında reaksiyon mekanizması ile ilgili olup, sistemin polaritesinin mutlaka dikkate alınması gerektiği açıkça vurgulanmıştır (Bougrin ve vd. 2005).

Spesifik MW etki, ortam ve reaksiyon mekanizma esasına bağlı olup geçiş durumunun dipol-dipol elektrostatik etkileşimleri (TS) ile stabilizasyonun temel haline (GS) göre daha etkili olacağı açıklanmıştır (Şekil 1.4.1.1) (Bougrin ve vd. 2005).



Şekil 1.4.1.1. GS ile TS'nin bağıl stabilizasyonun gösterilmesi

1.4.2. Mikrodalga ısıtmanın kökeni

MW, elektrik ve manyetik alan olmak üzere iki bileşenli bir sistemden oluşmaktadır. MW elektromanyetik enerjiyi temsil eder. Elektromanyetik enerji, iyonlar ve dipollerin rotasyonunun moleküler hareketlerine neden olur. Elektromanyetik enerji, bir iyonlaştırıcı olmadan, radyasyon olarak hareket edebilir. Ama moleküler yapısını etkilemez. Bir dalgalı alanda dipollerin rotasyonu en fazla 10 °C/s ısı üretir ve sürtünmeye neden olur. MW altında enerji transferi, iletim veya konveksiyon tarafından üretilmediği, MW ile ısıtmaya uğrayan bir numunenin dielektrik özelliklerine, dielektrik

kayıp faktörüne (ϵ'') ve dielektrik sabitine (ϵ') bağlı olduğu bildirilmiştir (Bougrin ve vd. 2005).

Dielektrik kayıp faktörü (ϵ''), ısı içindeki enerjiyi dönüştürmek için bir maddenin yeteneğini temsil ederken, dielektrik sabiti (ϵ') MW absorbe etmek için bir maddenin yeteneğini temsil etmektedir. Kayıp tanjant faktörü ($\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$) MW enerjisi için yüksek duyarlılıkta sorumludur. MW ısıtması ile ilgili dielektrik parametreler katalog halinde hazırlanmıştır (Çizelge 1.4.2.1) (Bougrin ve vd. 2005).

Çizelge 1.4.2.1. Organik sentez ile ilgili bazı çözücüler için (ϵ') ve $\tan \delta$ değerleri (Bougrin ve vd. 2005)

Çözücü	Dielektrik Konsantrasyonu (ϵ_s) ^a	Kayıp tanjantı ($\tan \delta$) ^b
Hekzan	1,9	-
Benzen	2,3	-
Karbon tetraklorür	2,2	-
Kloroform	4,8	-
Asetik asit	6,1	0,091
Etil asetat	6,2	0,174
THF	7,6	0,059
Metilen klorür	9,1	0,047
Aseton	20,6	0,042
Etanol	24,6	0,054
Metanol	32,7	0,941
Asetonitril	36	0,659
Dimetilformamit	36,7	0,062
DMSO	47	0,161
Formik asit	58	0,722
Su	80,4	0,123

a) Dielektrik sabiti, ϵ_s , oda sıcaklığında ve bir statik elektrik alanının etkisi altında, ϵ' , bağıl dielektrik sabitine eşittir.

b) 2.45 GHz ve oda sıcaklığındaki tespit değerleri

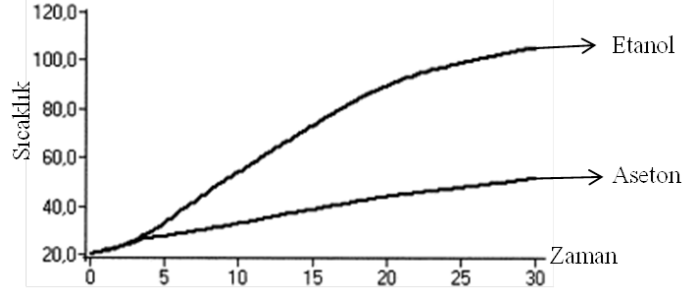
Polar çözücü, MW ısıtılma koşullarına maruz bırakıldığında, daha yüksek kaynama noktası değerleri gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu etki 'Süper ısıtma etkisi' olarak adlandırılmıştır (Çizelge 1.4.2.2) (Bougrin ve vd. 2005).

Çizelge 1.4.2.2. MW maruz kalma koşulları altında polar çözücülerin ısıtma etkileri (Bougrin ve vd. 2005)

Çözücü	Normal Koşullara (K.N °C)	MW Işınlama	Fark
Su	100	105	5
Metanol	65	84	19
1-bütanol	117	138	21
1-pentanol	136	157	21
2-pentanol	119	135	16
2-bütanol	98	127	29
1-heptanol	176	208	32
Aseton	56	89	33
Etil asetat	77	102	25
THF	67	103	36
Asetonitril	82	120	38
Sikloheksanon	155	186	31
Metil vinil keton	80	110	30

1.4.3. Kayıp tanjant açısı

Polar çözücüler ve/veya iyonlar için MW ısıtılmasına ihtiyaç duyulur. MW ısıtılma etkisinde farklı çözücüler için neden farklıdır? Uygulanan bir elektrik aladaki, dipollerin yönelimleri doğrudan dielektik sabiti değerlerine bağlıdır. Polaritesi yüksek çözücü, hali hazırda daha fazla MW ısıtılmasını absorbe ettiğinden, daha yüksek bir sıcaklık elde edilmektedir. Örneğin, aseton ve etanol gibi polar iki bileşik benzer şartlar altında aynı gücü ve aynı süre içinde ısıtıldıklarında etanolün son sıcaklığının, asetona göre çok daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (Şekil 1.4.3.1) (Lidström ve vd. 2001).

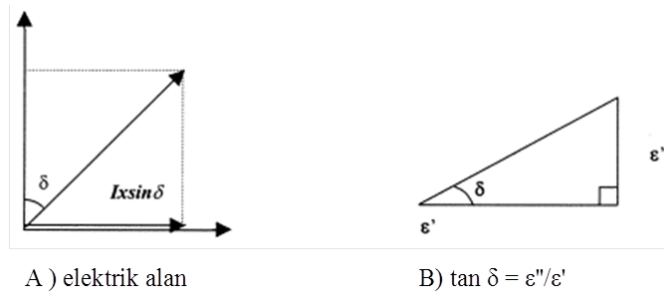


Şekil 1.4.3.1. 150 W MW ışınlamasına maruz kalan etanol ve asetonun eğrileri

MW ışınlamasından ısı üretmek için değişik çözücülerin yeteneklerini karşılaştırma yapabilmek amacıyla, MW enerjisini absorbe etmek ve ısı içine absorbe edilen enerjiyi dönüştürmek için çözücülerin yetenekleri dikkate alınmalıdır. Bu faktörler kayıp açısı $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır (Lidström ve vd. 2001).

Dielektrik sabiti (ϵ') veya göreceli geçirgenlik (ϵ'): Bir elektrik alanının etkisi altında bırakılan malzemenin elektriksel olarak depolayabileceği enerji olarak kabul edilmiştir. Oda sıcaklığında veya statik elektrik alanının etkisi altında ϵ' dielektrik sabitinin ϵ_s eşit olduğu ifade edilmiştir.

Aseton ve etanolün dielektrik sabitleri gerçekte aynı aralıkta olmalarına rağmen etanolün çok daha yüksek bir kayıp tanjant değerine sahip olduğu bildirilmiştir. Dielektrik alan kesin olarak izlendiğinde, yer değiştirme akımının, elektrik alan ile fazın dışında 90° olacağı vurgulanmıştır. Elde edilen faz değiştirme δ , elektrik alanı ile aynı fazda bir bileşen oluşturmaktadır (Şekil 1.4.3.2) (Lidström ve vd. 2001).



Şekil 1.4.3.2. A) Enerji ısıya dönüştürüldüğünde sonuçları A fazının yer değiştirmesi, B) ϵ' ve ϵ'' arasındaki ilişki

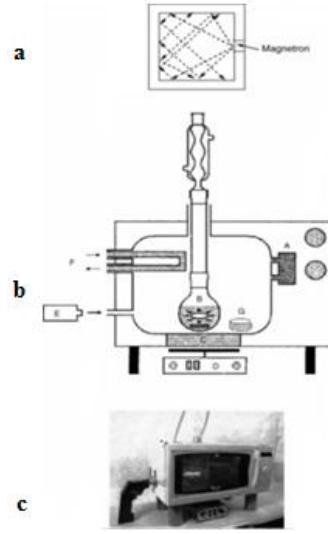
Bu enerji, elektrik alanının absorblanmasına neden olur, ısıya dönüştürülür ve dielektrik kayıp olarak bu çizimlerde anlatılmıştır. ϵ' ve ϵ'' ilişkisi, tamamen matematiksel ve basit trigonometrik kurallar kullanarak tarif edilebilir. Reaksiyon kabının içeriğinin fiziksel özelliklerinin yanısıra, hem reaksiyon hacmi hemde reaksiyon kabının geometrisinin tek tip yapısı ve yeniden üretilebilir olması ısıtma sağlamak için çok önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (Lidström ve vd. 2001).

1.4.4. Organik sentezde kullanılan mikrodalga cihazları

Organik sentezlerde ev mikrodalga fırınları, tek modlu MW reaktörleri ve çoklu modlu MW reaktörleri kullanılır.

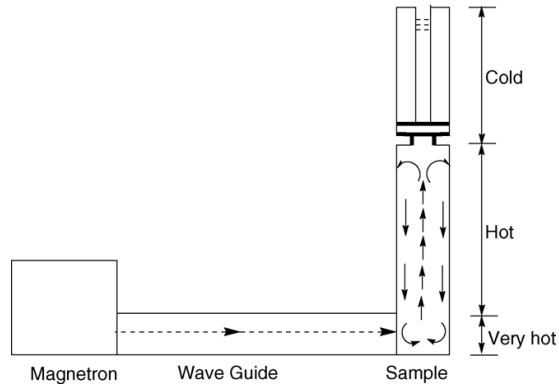
Organik sentezde en popüler ve ucuz cihaz 800-1000 W güçte sınırlı olan yerli MW fırınlarıdır. Elektrik alanının dağılımı heterojendir. Bu dağılım karmaşık ve daha kararsız olup sentetik amaçlıdır. Güç, savunulabilir değildir. Aslında numunenin değişen zaman periyotları içinde yüksek güç seviyelerine tabi tutulur. Bununla birlikte, organik sentezler için bir çeşit basit ve pahalı olmayan aparat ile elde edilebilir. Fotokimya deneyleri için tipik bir uygulama olarak Klan ve arkadaşları tarafından tarif edildiği gibi değiştirilmiş bir MW fırını kullanılmıştır. Kullanılacak amaca yönelik olarak cihazlarda geliştirilmiştir (Şekil 1.4.4.1) (Bougrin ve vd. 2005).

Fırının alt kısmı manyetik bir karıştırma sağlamak için bir alüminyum levha ile değiştirilmiştir. IR pirometresinin açılması için UV radyasyonunun bir dış (ek) kaynağı olarak kullanılabilir. Bu kap uzun bir cam tüpün vasıtasıyla çok etkili bir reflaks sistemiyle bağlanmıştır. Bu Elektrotsuz (EDL) sistemden fotokimyasal MW destekli reaksiyonların birçoğunda başarıyla yararlanılmıştır (Bougrin ve vd. 2005).



Şekil 1.4.4.1. a) Yerli çok modlu fırın magnetronu b) MW fotokimya deneyler için değiştirilmiş bir MW fırını c) Fotokimya mikrodalga fırını

Tek modlu reaktörler ilerici ya da sabit dalgaların özellikleri kullanarak elektromanyetik dalgaların enerjisini takip eden bir homojen dağılım ile odaklanmıştır (Şekil 1.4.4.2) (Bougrin ve vd. 2005).



Şekil 1.4.4.2. Monomodlu reaktörler

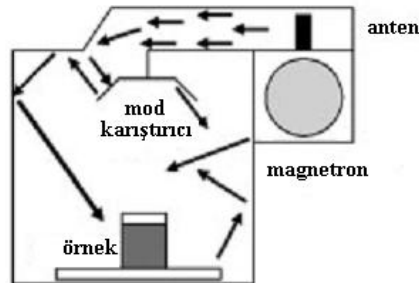
Tek modlu reaktörler yüksek bir enerji veriminin olması için kullanılır. Ayrıca bu reaktörler, güç ya da ısı programlamak için bir bilgisayar tarafından reaksiyonun izlenmesi, 15 ile 300 W güç modülasyonu kullanılarak sıcaklık kontrolü, büyük bir hassasiyet ile ürünün yüzeyinde IR aparatı tarafından veya sıcaklığın ölçülmesini sağlamak için ürünün içinde bir fiber optik ile donatılmıştır. Tek modlu reaktör, düşük güçte yayılan ve homojen sıcaklıkta gelişmiş ürünlerin termal duraylılıklarını koruyarak

organik sentezin veriminde önemli artışlara yol açmıştır (Şekil 1.4.4.3) (Bougrin ve vd. 2005).



Şekil 1.4.4.3. Önek bir MW CEM Focused Microwave Discover model tek modlu MW reaktörü

Çoklu modlu MW reaktörlerin en önemli özelliği, numuneye sabit dalga örneği gönder uygulaması olmadan üretilmeleridir. Çoklu modlu MW cihazı, ışın dağılımının düzensiz olduğu MW sistemleri olarak bilinmektedir. Çoklu modlu MW reaktörlerin amacı, mümkün olduğu kadar fazla ışın üretmektir. Oluşan ışın kaosu ne kadar büyük olursa MW ışın dağılımı o kadar yüksek olacaktır. MW cihazı içinde ısıtmaya maruz kalacak olan bölge sayısı artar. Şekil 1.4.4.4.'de sentezler için kullanılan çoklu modlu MW reaktörleri görülmektedir. Çoklu mod MW reaktörleri ile aynı anda birden fazla reaksiyon kabı MW ışınları ile etkileşebilir. Çoklu modlu MW reaktörlerinin elektrik alanının dağılımı homojendir. Çoklu modlu MW reaktörlerinde ısınan madde etrafında yayılan ışınma kontrol edilemez. Düzensiz MW alan dağılımının sonucunda oluşan sıcak ve soğuk noktalar bu tür sistemler için dezavantajdır. Bu cihazlar daha çok analitik uygulamalar için elverişlidir (Pıhtılı 2009).



Şekil 1.4.4.4. Çoklu Modlu MW reaktör

1.4.5. Dipolar kutuplaşma mekanizması

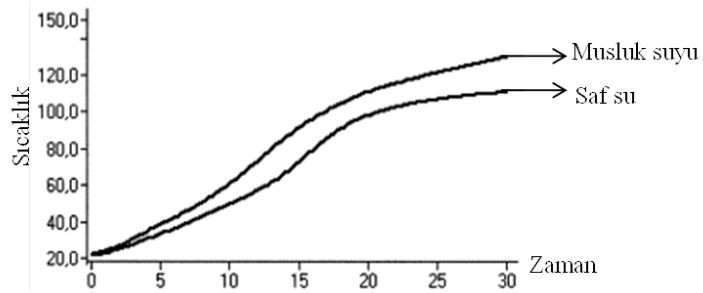
Matris ile bir elektrik alan bileşeninin etkileşimlerine dipolar kutuplaşma mekanizması denir. Su molekülünde olduğu gibi MW radyasyonuna maruz bırakılması sırasında ısı üretmek için bir madde bir dipol momente sahip olmalıdır. Bu dipol dış elektrik alanlara karşı duyarlı ve dönme tarafından alan ile kendisini hizalamaya çalışacaktır (Şekil 1.4.5) (Lidström ve vd. 2001).



Şekil 1.4.5. Dipolar moleküllerin, salınan bir elektrik alan ile hizalanmaya çalışması

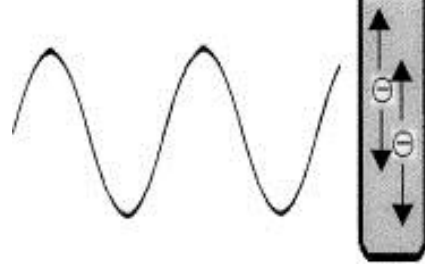
1.4.6. İletim mekanizması

Saf su ve musluk suyu içeren iki numune sırasıyla, sabit bir radyasyon gücünde ve sabit bir süre içinde, tek modlu MW cihazı içinde ısıtılır. Son sıcaklık musluk suyu örneğinde daha yüksek olacaktır (Şekil 1.4.6.1) (Lidström ve vd. 2001).



Şekil 1.4.6.1. 150 W MW ışımasına maruz kalan saf su ve musluk suyunun eğrileri

Bundan dolayı numune iletim mekanizması ile elektrik alan bileşeninin ikinci ana etkileşimiyle ilişkilidir. İyon ya da bir hidrojen bağlı bir küme ile hatta izole edilmiş tek bir iyonu ihtiva eden bir çözelti, numune içindeki iyonları ısıtmak için kinetik enerjiye dönüştürerek artan bir çarpışma hızı nedeniyle enerjinin harcaması ile sonuçlanan, bir elektrik alanın etkisi altında, çözelti boyunca hareket eder (Şekil 1.4.6.2) (Lidström ve vd. 2001).



Şekil 1.4.6.2. Bir çözelti içinde yüklü parçacıklar uygulanan elektrik alanı takip etmesi

İletkenlik mekanizması, ısı üretim kapasitesi ile ilgili olarak dipolar mekanizması çok daha güçlü bir etkileşimdir. Yukarıdaki örnekte, iyonların varlığı nedeniyle, iletim mekanizması tarafından üretilen ısı, dipolar mekanizma boyunca üretilen ısı içine ekler, musluk suyu içinde daha yüksek bir son sıcaklıkla sonuçlanır (Lidström ve vd. 2001).

1.4.7. Çok ısıtmanın etkisi

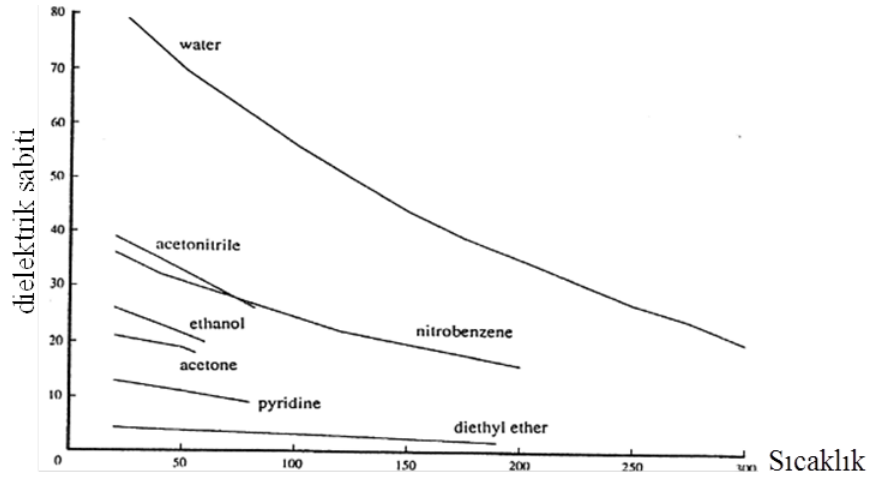
Relaksasyon zamanı (τ), elektrik alan kapatıldığında kendi özgü durumunun %36,8'nin geri dönmesi için bir molekülün gereken süreyi tanımlamasıdır. Relaksasyon zamanı sıcaklığa bağlı olup sıcaklık arttıkça azalır (Lidström ve vd. 2001).

ϵ' ve ϵ'' her ikisi de τ bağımlı olduğundan ısıyı MW enerjisine dönüştürmek için bir çözücünün yeteneği sadece frekansla değil, aynı zamanda sıcaklığa bağlıdır. Sonuç olarak, > 65 psı bir relaksasyon süresi ile bir organik çözücü, 2.45 GHz'de ışınlanmış sıcaklık ile artan bir kayıp tanjantına sahip olacaktır (Lidström ve vd. 2001).

Organik çözücüler için ısıtma oranı, büyük olasılıkla 'kaynama çekirdeklerinin' oluşumunu sınırlayarak, MW dielektrik ısıtması sırasında artacaktır. Bu olgu çok ısıtma olarak tarif edilebilir ve konveksiyonel değerlerinin üzerinde en fazla 26 °C yükseltilmiş olan çözücülerin kaynama noktalarında sonuçlanabilir. Saf çözücü, yüksek kaynama noktalı MW ışınlama uygulanması olduğu sürece muhafaza edilebilir. Substratlar ya da çözücü içinde mevcut iyonlar 'kaynama çekirdeklerinin' oluşumuna yardımcı olur ve sıcaklık, sonunda çözücünün normal kaynama noktası haline geri dönmesini sağlar. Çok ısıtma etkisi, genellikle atmosfer basıncı altındaki çözelti fazı, MW destekli organik reaksiyonlara eşlik edecek oran artışlarının birçoğu için sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Lidström ve vd. 2001).

1.4.8. Mikrodalga destekli organik sentezlerdeki çözücüler

MW cihaz türlerinin çoğu için, frekans 2.45 GHz'de ayarlanmış olduğundan dielektrik sabiti tek sıcaklık ile değiştirebilir. Bir çözücü ısıtıldığı zaman dielektrik sabiti sıcaklık arttıkça azalır (Şekil 1.4.8.1). Su, 300 °C'de 20'den, 25 °C'de ise 78'den azalan bir dielektrik katsayısına sahiptir. Bu son değer oda sıcaklığında, aseton gibi çözücülerle kıyaslanmaktadır (Lidström ve vd. 2001).

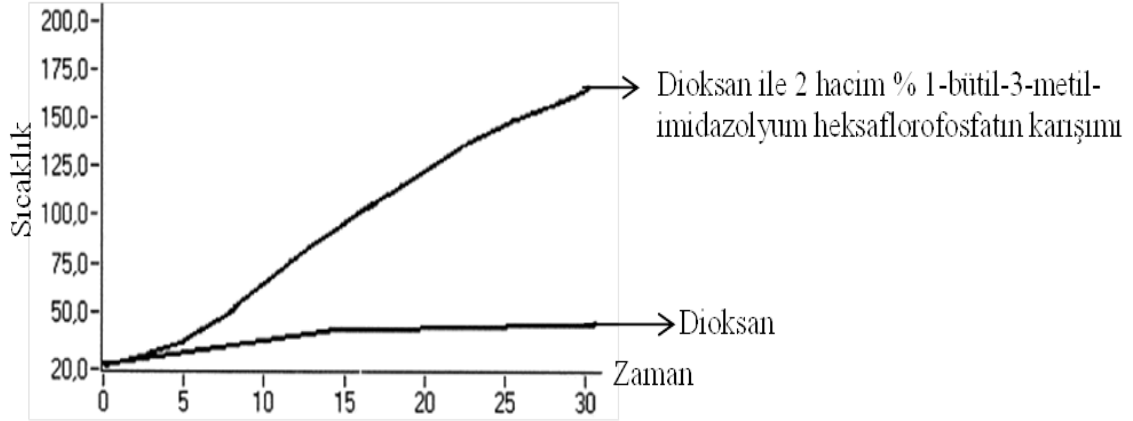


Şekil 1.4.8.1. Çeşitli çözücüler için sıcaklığa karşı dielektrik sabitlerinin grafikleri

Su, yüksek sıcaklıklarda bir organik çözücü gibi davranabilir. Büyük bir kayıp tanjantı ($\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$) ile polar bir çözücünün az miktarlarda ilavesiyle, genellikle bütün karışım için daha yüksek ısıtma oranlarına yol açar. MW radyasyonu ve polar olmayan çözücü yükü çifti ile polar molekülleri arasındaki enerji transferini hızlandırır. Bu yöntem, MW organik sentezde polar olmayan çözücüler kullanılarak etkili bir yol sağlar (Lidström ve vd. 2001).

Isıtma oranlarının artırılmasında bir diğer yol çözücüye tuzlarının eklenmesidir. MW destekli sentezde homojen bir karışımda muntazam bir ısıtma elde etmek için tercih edilir. İyonik sıvılar, son zamanlarda organik sentez için dipolar aprotik çözücüler için çevre dostu ve alternatif geri dönüşümlü olarak bildirilmiştir. MW destekli organik sentezde çözücüler olarak kullanıldığında, bu iyonik sıvılar dielektrik özellikleri mükemmel olduğundan büyük avantajlar sağlamaktadır. İyonik sıvılar çok verimli bir şekilde MW ışınlamayla absorblanır (Lidström ve vd. 2001).

Bunun yanı sıra iyonik sıvılar çok düşük bir buhar basıncı sergiler ve böylece MW ısıtma için daha fazla uygunluk sağlar. İyonik sıvılar, tuzları olmasına rağmen, su ve alkoller ile karşılaştırıldığında organik çözücülerde kayda değer ölçüde çözülür. Bazı iyonik sıvılar, aynı zamanda pek çok polar olmayan organik çözücüler içinde çözünebilir ve iyonik sıvılar, MW'da saydam çözücüler kullanıldığı zaman bu nedenle MW bağlama maddeleri olarak kullanılabilir (Lidström ve vd. 2001).



Şekil 1.4.8.2. 300 W MW ışınlamasına maruz kalan dioksan ve dioksan ile 2 hacim % 1-bütül-3-metilimidazolyum heksaflorofosfatın eğrileri

1.4.9. Mikrodalganın modları

MW bir boşluğa girdiğinde, bunlar duvarlar tarafından yansıtılır. Dalgaların yansımalarına modlar denir. Sonunda boşluk içinde duran dalgaların bir üç boyutlu değişmeyen deseni oluşturur. Boşluk boyutları modlarının en iyi dengesini elde etmek için oldukça hassas olmak zorundadır. Aynı türden iki boşluk içinde sabit bir pozisyonda yer alan küçük bir yük olabilir. Bu nedenle, çok farklı koşullara maruz kalınır ve aynı boşluk içinde iki küçük örnekler farklı koşullara maruz kalacaktır. Birçok modlu boşluk küçük bir yük ile güç çıkış kullanımını 3 dakika sonra %15-25 oranında azaltılır. Buna ek olarak, magnetron 1000 gr standart bir test yükü için yüksek verim verir. Sonuç olarak, bunlar küçük yükleri çalıştırmak için optimize edilmiştir. İdeal olarak, küçük yükler iyi tanımlanmış bir ısıtma şekli elde etmek için, tek modlu MW boşluğu kullanan bir cihaz tercih edilir. Adından da anlaşılacağı gibi, boşluğun bu tipi tek modlu olmasını sağlar. Uygun şekilde tasarlanmış bir boşluk değişmeyen bir ısıtma deseni ile sonuçlanan numune içinde "sıcak ve soğuk nokta" oluşumunu önleyecektir.

Bu faktör fiili ısıtma deseni küçük örnekler için kontrol edilebildiğinden bu yana MW teknolojisi, organik kimyada kullanıldığı zaman çok önemlidir. Bu sonuçların daha yüksek tekrarlanabilirlik ve tahmin edilebilirlik başarısını sağlar (Lidström ve vd. 2001).

1.4.10. Neden mikrodalga ısıtma kimyasal reaksiyonları hızlandırır

1986 yılındaki MW destekli organik sentez tanıtılmasından bu yana, ana tartışma aslında sentezinin sonucunu değiştiren ne olduğu sorusu ile vurgulanmıştır. Bu sadece MW'lar tarafından üretilen termal ısının bir etkisi mi yoksa MW ısıtma için özel bir etkisi var mıdır? Bu ayrımı yapabilmek için, 'spesifik MW etkisi' terimi tanımlanmış olmasıdır. Tarihsel olarak, 'spesifik MW etkileri' termal olarak ısıtılmasına karşılık farklıdır ve bir sentez sonucu MW ısıtma kullanılarak yapıldığı iddia edilmiştir. MW destekli organik sentez kullanmanın ana avantajı MW destekli reaksiyonların daha hızlı gerçekleşebilmesidir. Reaksiyonun oranı, Arrhenius denklemi ile tanımlanabilir (Lidström ve vd. 2001).

$$\text{Arrhenius denklemi} = K = A e^{-\Delta G / RT}$$

Denklem göz önüne alındığında, bir kimyasal reaksiyonun hızını arttırmak için iki yol vardır. İlk olarak, önceden üssel faktörü A moleküler hareketliliği açıklamakta ve reaksiyon, ara yüzeyinde moleküllerin titreşim frekansına bağlıdır. Çoğu örneklerde, iddia edilen belirli bir MW etkisi, termal etkilere istinat edilebilir. MW ısıtma diğer ısıtma teknikleri ile kolay erişilebilir olmadığından ısı profillerinin üretilmesi çok hızlı olabilir. Deneysel MW destekli organik sentez kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Geleneksel olarak ısıtılmış reaksiyonlar ile karşılaştırıldığında, son sıcaklık aynı olsa bile, farklı bir sonuç ile sonuçlanabilir. Kötü tasarlanmış tek modlu sistemlerde, 'sıcak noktalar' sık sık, çok modlu sistemlere göre bir sorunla karşılaşılabilir. Bu sistemlerde, problem toplu olarak ölçülen sıcaklıklarda daha yüksek olan yerel sıcaklıklara yol açabilir. Benzer şekilde, MW fırınlarda reflaks reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi, çok ısıtma etkisi beklenenden çok daha yüksek sıcaklıklara neden olabilir. Bu etkiler bazen beklenmedik sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayrıca, sıcaklık ölçümlerinin doğruluğu MW destekli organik sentez işlemi yaparken kontrolsüz olarak görünebilir. Sıcaklık ölçümünde bu yanlışlıklar sık sık meydana gelir. Mikro ölçüm levhaları ya da

katı destek üzerindeki yerli fırınlarda reaksiyonlar gerçekleştirildiğinde doğru sıcaklığının ölçülmesinde zorluklar olduğu ifade edilmiştir (Lidström ve vd. 2001).

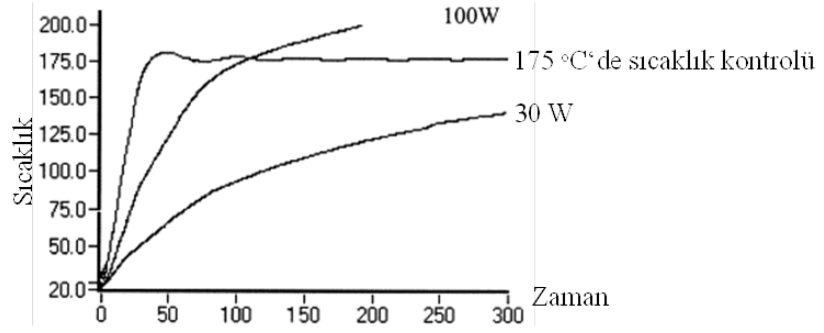
1.4.11. Mikrodalga destekli sentez teknikleri

1.4.11.1. Reflaks sistemleri

Reflaks sistemleri, bir dizi patlamanın riski olmadan MW destekli organik sentezde çözücülerin kullanılması amacıyla geliştirilmiştir. Bazı sistemler, tek modlu oyuklar ile dizayn edilmiş iken, yerli fırınlarda ise değiştirilmiştir. Sistemler, atmosferik basınçta ve yanıcı buharlar MW boşluğunda serbest olamadıklarından reflaks sistemler ile patlamala riski vardır. Bununla birlikte, sıcaklık çözücünün normal kaynama noktasının üzerinde ve sadece sınırlı bir süre için 13–26 °C daha fazla artış olmaz. Bu özel aşırı ısıtma etkisine rağmen bir ölçüye kadar reaksiyonları hızlandıracak aynı etkilere neden olmaz ve daha yüksek sıcaklıklarda elde edilebilir (Lidström ve vd. 2001).

1.4.11.2. Basınçlı sistemler

Bir MW boşluğunda basınç altında gerçekleştirilen reaksiyonlar, aynı zamanda hızlı ısıtma oranları ve MW dielektrik ısıtma için dolaylı ısıtmaya yarar. Bu türler deneylerin MW destekli organik sentez kullanılarak çok erken gelişmesine yol açtı. Bununla birlikte kontrol eksikliği, reaksiyonlarda tahmin edilemeyen patlamalara yol açar. Günümüzde, basınç altında organik sentez çalışan modern aparatlar bu sorunların üstesinden gelmiştir. Çoğu cihaz iyi bir sıcaklık kontrolü ve basınç ölçümü ile termal kontrolden çıkmış reaksiyonlar ve az ısıtma nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanan reaksiyonların olmaması için basınç sistemleriyle donatılmıştır (Lidström ve vd. 2001).



Şekil 1.4.11.2. DMF'nin bir numunesi, sıcaklık kontrolü ya da sıcaklık etkisinin kontrol ile ısıtıldığında farklı sıcaklık profilleri

1.4.11.3. Sürekli akış sistemleri

Bir tepkime sonucunda reaksiyon karışımının ısıtma profili üzerinde sıkı bir ilişkiye bağlı olup reaksiyonu ölçeklendirildiği zaman bu ısıtma profilini korumak çok önemlidir. Örneğin, 3 ml bir çözücünün 300 W'ta MW ışıma altında 20 s içinde 150 °C'ye ısıtılır. Aynı ısıtma profili kullanılarak, 150 ml aynı çözücüyü ısıtmak için en az 15 kW güç kullanmak gerekli olacaktır. Yüksek güçteki MW cihazları, yaygın olarak sentetik olmayan proses amaçlı kullanılmaktadır. Ama >500 ml hacimleri ile çalışılırken sık sık reflaks gerektirir. Alternatif bir yaklaşım, numunenin sadece bir kısmı bir seferde ışımaya maruz bırakılarak, reaktifler MW boşluğu içinde pompalandığı bir sürekli akış sistemi kullanmaktır. Hatta büyük ölçekli sentezler için tam olarak aynı sıcaklık profili sağlamak mümkün olabilmiştir (Lidström ve vd. 2001).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

1900'lerden günümüze kadar izokumarinler ve türevleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Kanevskaya ve vd. (1932) yapmış olduğu çalışmada, Potasyum opionat ile monoklor asetonun reaksiyonu sonucu elde edilen ürünü, piperidin gibi bir baz kullanarak süstitüeizokumarinleri sentezlemişlerdir.

Kamal ve vd. (1950) yaptıkları çalışmada, Dieckman ve Meiser metoduyla bir seri izokumarin iskelet yapısına sahip bileşik sentezlemişlerdir.

Jones ve vd. (1958) yaptıkları çalışmada, bazı naftoizkumarin türevlerini sentezlemiştir.

Barry (1964) yaptığı çalışmada, 1950'den 1964'e kadar isokumarinler ile ilgili bir derleme yapmıştır. İzokumarinlerin elde edilmiş yöntemleri ve kimyasal reaksiyonları hakkında genel bilgi içermektedir.

Rose ve Buu-Hoi (1968) yaptıkları çalışmada, 3-aril izokumarinlerin hidrazin hidrat, metil amin ve amonyak ile reaksiyonundan benzodiazepin ve izokinolin türevlerini sentezlemişlerdir.

Brown (1971) yaptığı çalışmada, 3-aril izokumarinlerin sentezine yönelik bir metot geliştirmiştir.

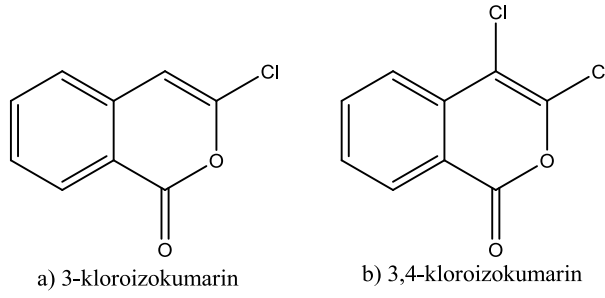
Ishibe ve vd. (1975) yaptıkları çalışmada, İzoflavonların fotoiomerizasyonunu sonucu izokumarin yapılarını elde etmişlerdir.

Bacon ve vd. (1975) yaptıkları çalışmada, aromatik alfa bromkarboksilik asit tuzlarından yola çıkarak izokumarin ve türevlerini sentezlemişlerdir.

Carter ve vd. (1976, 1981) yaptıkları çalışmada, indanonların sentezi için geliştirilen bir yöntemi izokumarinlerin sentezi için bir yol olarak kullanmışlardır.

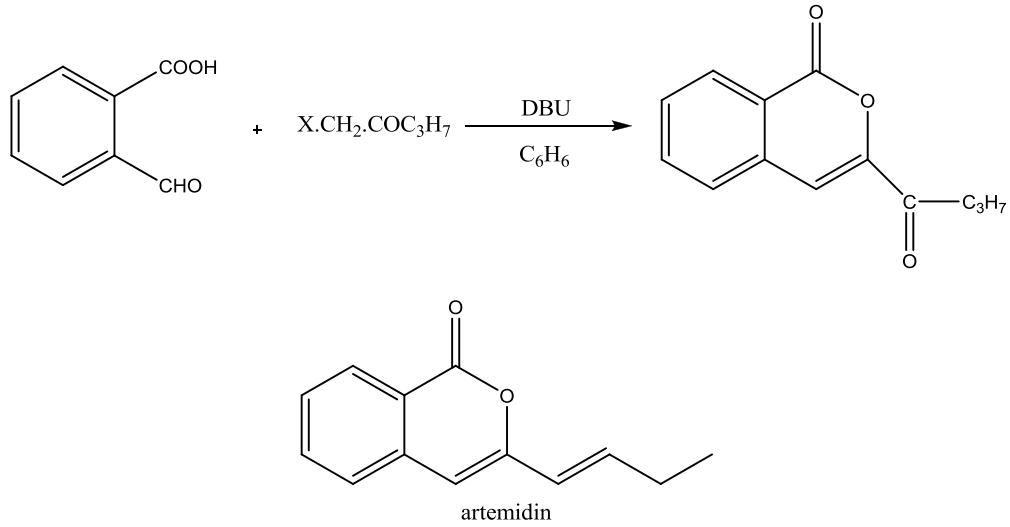
Bellinger ve vd. (1982) yaptıkları çalışmada, stilben-2-karboksilik asidin termal olarak halkalaştırılması sonucu bazı 3-arilizokumarin türevlerinin oluştuğunu bildirmişlerdir.

Harper ve vd. (1984) yaptıkları çalışmada, 3-kloroizokumarin ve 3,4-dikloroizokumarinin inhibitör olabileme özelliklerini araştırmışlardır.



Şekil 2.1. a) 3-kloroizokumarin bileşiği ve b) 3,4-dikloroizokumarin bileşiği

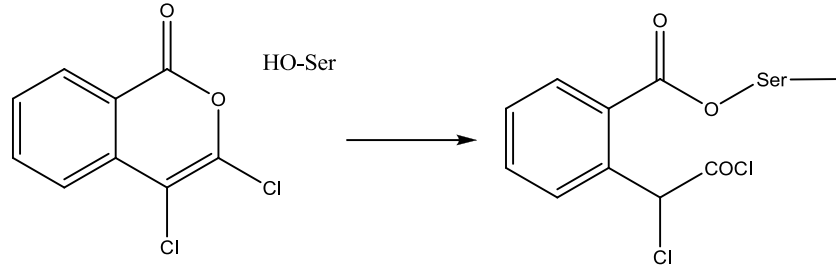
Bhakta (1985) yaptığı çalışmada, ftalaldehit asit ve uygun α -haloketonları 1,5-diazabisiklo[5.4.0]undeka-5-en(DBU) kullanarak benzen ortamında bir dizi izokumarin iskelet yapısına sahip bileşikleri sentezlemişlerdir. Reaksiyonlar aşağıda özetlenmiştir.



Şekil 2.2. 3-butanoilizokumarinin sentez mekanizması ve artemidin bileşiği

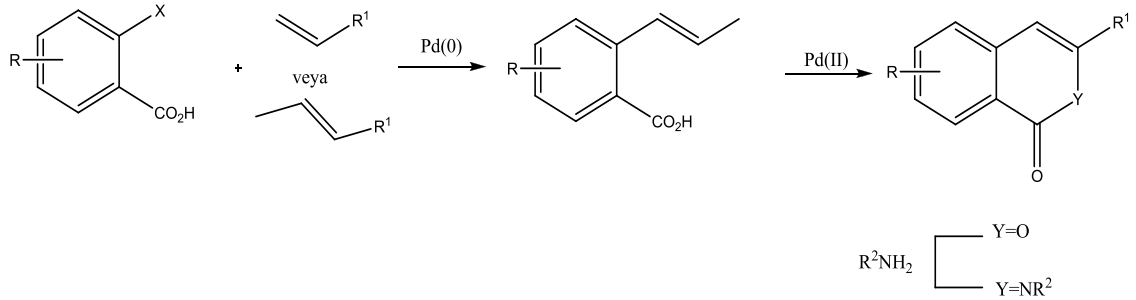
Rusbridge ve Beynon (1990) yaptıkları çalışmada, 3,4-dikloroizokumarin-(3,4-DCI), çoğu elastaz gibi, kimotripsin ve tripsin benzeri proteazları inaktive etme yeteneğine sahip genel mekanizma esaslı, serine proteaz inhibitörü olarak tasarlanmıştır. İnaktivasyon izokumarin halka açılması ile aynı anda 3,4-DCI'den aktif bölge serininin açılmasını içerdiğini göstermiştir. İzokumarin halka sistemi ile ilişkili 325 nm dalga boyunda uzun bir absorpsiyon piki gözlenmiştir. Fosforilaz b ile 3,4-DCI'ün reaksiyonu izokumarinin halka açıklığı ile bağlantılıdır. İzokumarin halka sistemi 325 nm absorbansındaki reaksiyon karışımının değişiklikleri izleyerek tahmin edilmiştir. İzokumarinlerin zayıf reaktivitesinin birden fazla bölge içeren, in vitro olarak glikojen

fosforilaz b inaktivasyonu, 3,4-DCI ve serine proteaz arasındaki daha karmaşık olduğunu göstermişlerdir.



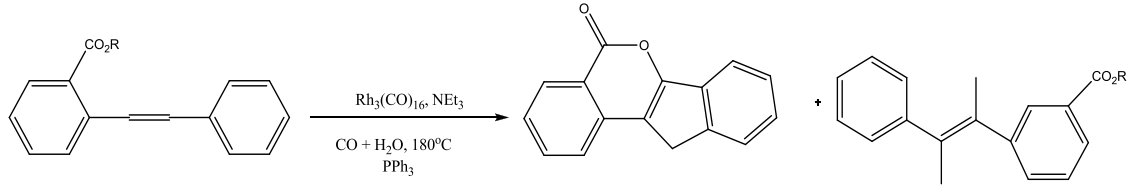
Şekil 2.3. Serine proteazı ile 3,4-DCI'nın reaksiyonu

Minami ve vd. (1995) yaptıkları çalışmada, palladyum katalizörlüğünde aşağıdaki reaksiyon şemasında görüldüğü gibi 3-süstitüe izokumarinleri bu yöntemle elde edilmiştir. Primer amin veya amonyak ile muamelesinden izokinolon türevlerine dönüştürmüşlerdir.



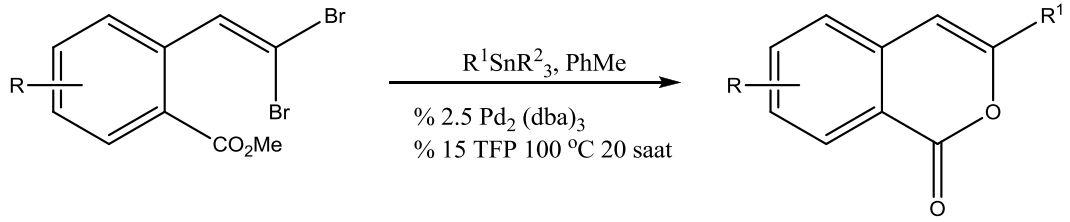
Şekil 2.4. Heck tipi bir reaksiyon ile 3-süstitüe izokumarinlerin sentezi

Katalizör kullanılarak Sugioka ve vd. (1997) başka bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında, 1,4-dioksan (30 ml) içinde, etil 2-feniletinilbenzoat (3 mmol), $Rh_6(CO)_{16}$ (%0.3 mol), PPh_3 (% 6.0 mol), Et_3N (1.2 ml) ve H_2O (0.3 ml) karışımına karbon monoksit verilerek, 100 ml paslanmaz çelik otoklava konularak 100 atm basınç altında ve $180^\circ C$ 'de 15 saat boyunca karıştırılmıştır. Silika jel üzerinde flaş kolon kromatografisi ile ayrılması %28 hidrojenlenmiş %69 verim ile İndeno[1,2-c]izokumarin ve halkalı lakton verdiği tespit etmişlerdir.



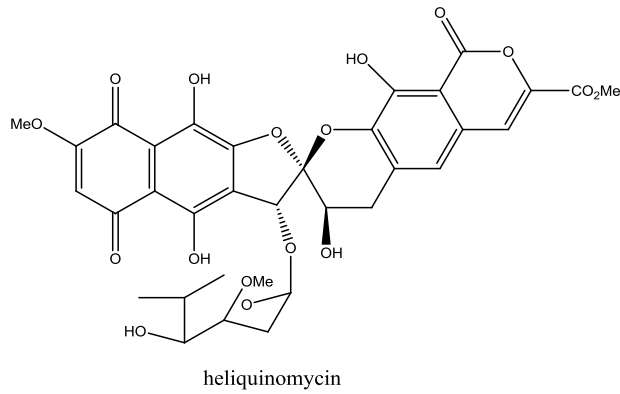
Şekil 2.5. İndeno[1,2-c]izokumarin ve sikilik lakton bileşiğinin elde edilme tepkimesi

Wang ve Shen (1998) yaptıkları çalışmada, palladyum katalizörlüğünde 3-süstitüe izokumarinleri aşağıda verilen uygun reaktifleri kullanarak sentezlemiştir.



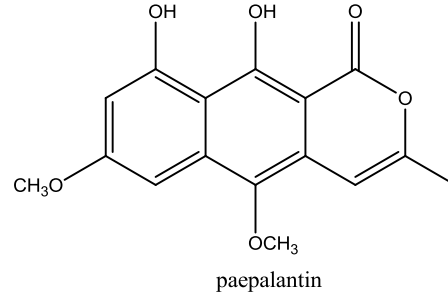
Şekil 2.6. Metil 2-(2',2'-dibromovinil)benzoatın ısıtılması ile 3-süstitüe izokumarinin elde edilme reaksiyonu

Thrash ve vd. (1999) yaptıkları çalışmada, Griseorhodins, purpuromycin ve γ -rubromycin, Heliquinomycin ile ortak bir yapı iskeletini paylaşmasının en belirgin özelliği bir naftokinon halka sistemi ile bir izokumarin parçasını bağlayan bir benzannelat spiroketal olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada sentezledikleri izokumarin sınıfı bileşiklerin, DNA ile ilişkili bir inhibitör olarak kullanılabilirliğini araştırmışlardır.



Şekil 2.7. Helikinomsin bileşiği

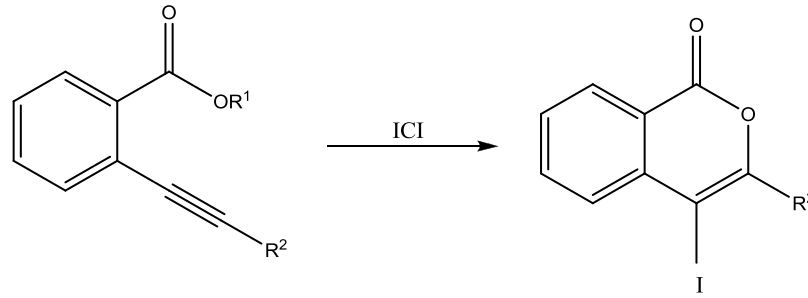
Tavares ve vd. (1999) yaptıkları çalışmada, mantarlardan izole edilen bazı izokumarin türevlerinin antifungal aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bir izokumarin olan 9,10-dihidroksi-5,7-dimetoksi-1H-nafto(2,3-c)-piran-1-on adlı bileşiğin paepalantin, *Paepalanthus bromelioides* (Eriocaulaceae)'den izole edilmiş ve in vitro deneylerde antimikrobiyal aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



Şekil 2.8. Paepalantin bileşiği

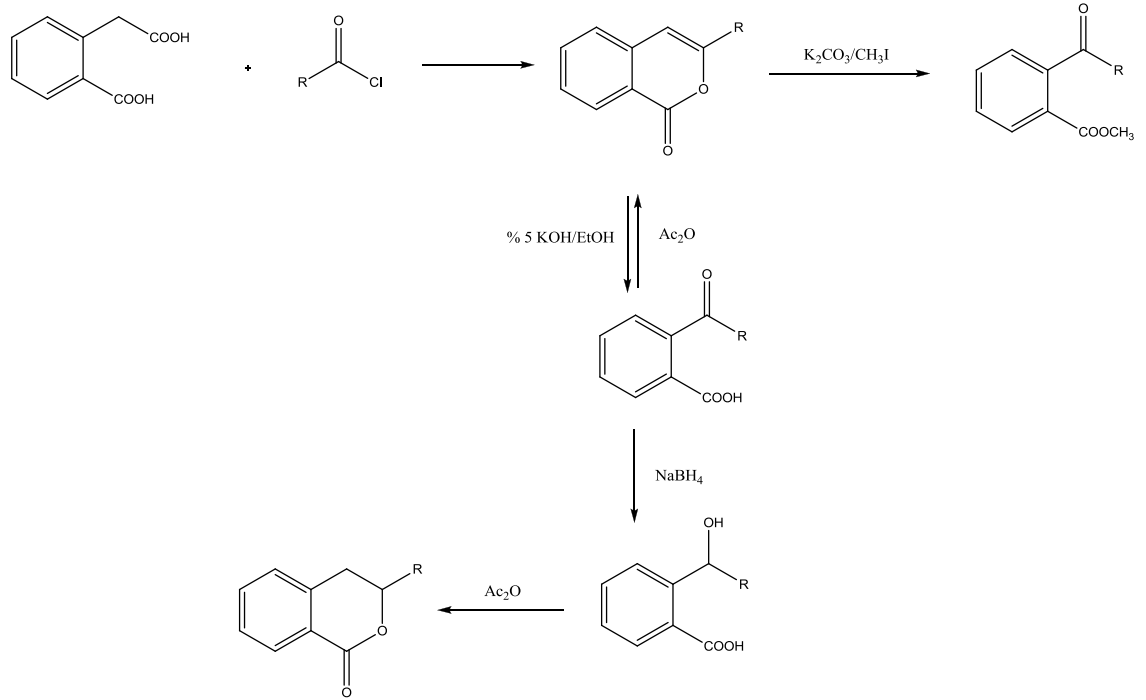
Waters ve Kozlowski (2001) yaptıkları çalışmada, doğal ürünlerin yapısında bulunan ve biyolojik aktiviteye sahip rubromsin sınıfı bir izokumarin yapısını sentezlemişlerdir.

Yao ve Larock (2002) yaptıkları çalışmalarında ICI ve uygun reaktif kullanarak yeni ve yüksek verimle 4-iyodoizokumarini sentezlemişlerdir.



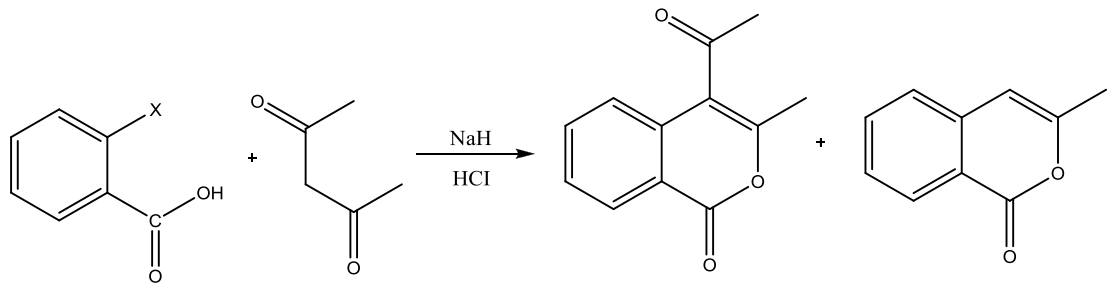
Şekil 2.9. ICI reaksiyonundan 4-iyodoizokumarini elde edilme reaksiyonu

Hussan ve vd. (2002) yaptıkları çalışmada, β -laktam ihtiva eden antimikrobiklerin ciddi yan etkileri dikkate alınarak, β -laktam halkasından ayrı olarak, izokumarinleri çalışmışlardır. Bu çalışmalar, izokumarin parçası üzerinde daha fazla kimyasal modifikasyonlar yapılabileceğini belirtmiştir. Yapılacak değişikliklerle biyolojik aktivitenin değişeceğini bildirmişlerdir.



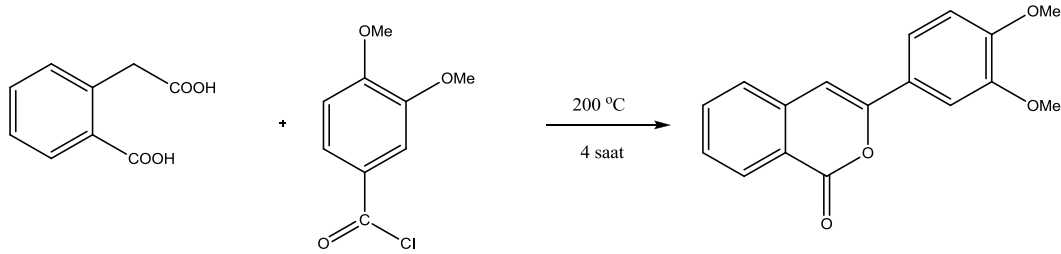
Şekil 2.10. İzokumarin ve dihidroizokumarinin bileşiklerinin elde edilme reaksiyonları

Bryson ve vd. (2003) yaptıkları çalışmada, sentez amaçlı ve ticari mikrodalga cihazlarının bir kombinasyonunu kullanarak yeşil kimyaya örnek olabilecek su ortamında izokumarinlerin sentezlerini gerçekleştirmiştir. Sentez kısmı aşağıda özetlenmiştir.



Ahmad ve vd. (2002) yaptıkları çalışmada, izokumarinler, 200 °C'de homofthalik asit ile sübtitüe benzoil klorürlerin doğrudan bir kondenzasyonunu içeren Nakajima yöntemine göre hazırlanmıştır. İzokumarinlerin alkalın hidroliz ürünü keto-asitler ve metil iyodürün fazlası ile keto-asitlerin metilasyon ürünü metil keto-esterler olduğu belirtilmiştir. (*dl*)-3,4-dihidroizokumarinleri elde etmek için asetik anhidrit ile reflaks edilmiştir.

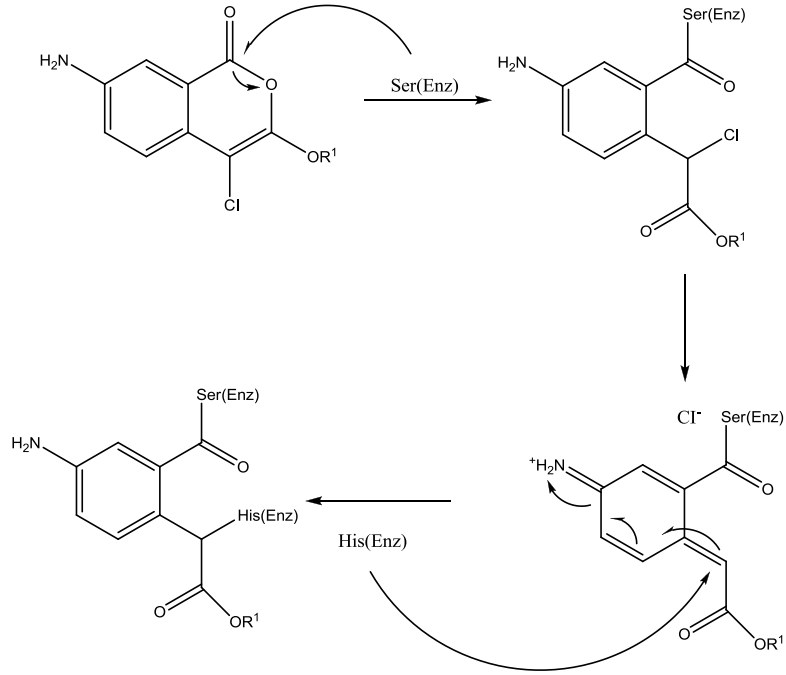
3-(3',4'-dimetoksifenil)izokumarin ve (*dl*)-3-(4'-metoksifenil)-3,4-dihidroizokumarinin demetilasyonu sonucunda sırasıyla (*dl*)-3-(3'-4'-dihidroksifenil)izokumarin ve (*dl*)-3-(4'-dihidroksifenil)-3,4-dihidroizokumarin verecek şekilde hidrobromik asit ile reaksiyona sokulmuştur.



Şekil 2.11. Homofthalik asit ile sübtitüe benzoil klorürlerin kondenzasyonu ile izokumarinlerin elde edilme tepkimesi

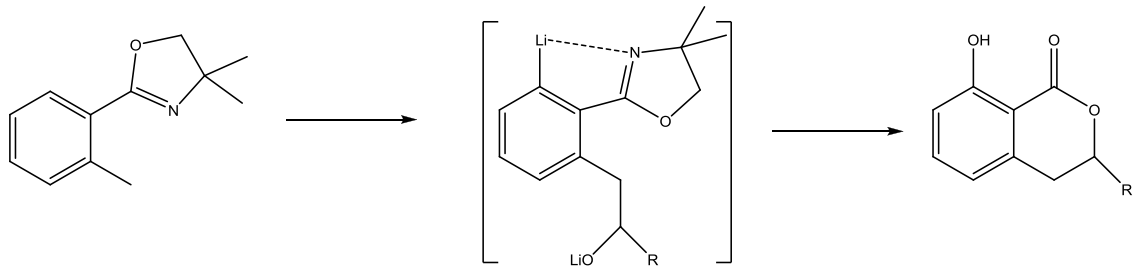
Rossi ve vd. (2003) yaptıkları çalışmada, 3-aryl-4-ioda izokumarinleri metil 2-enil benzoat ve karboksilik asit'in regioselektif olarak iodalaktanizasyonun etkili ve hızlı bir yöntemle hazırladıklarını bildirmişlerdir. Elde ettikleri ürünleri in vitro olarak insan kanser hücre çizgilerine karşı belirli ölçüde sitotoksik etki gösterdiği belirtilmiştir.

Bihel ve vd. (2003) yaptıkları çalışmada, ilk başta, izokumarin türevlerinin aktivitesi β APP fazla sentezleyen HEK293 hücrelerinde beta-amiloit peptit üretimini etkileme kabiliyetleri açısından değerlendirilmiştir. İzokumarin türevleri, serin proteazları, α -kimotripsin ve tripsin, HIV aspartil proteaz ve bir sistein proteazı, Caspase-3 ile test edilmişlerdir.



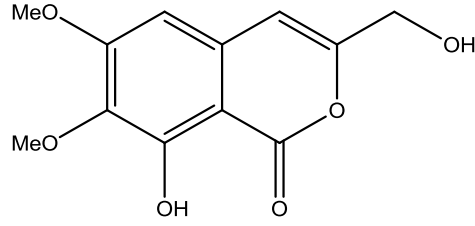
Şekil 2.12. İzokumarin türevleri, serine proteazları ve His enzimiyle yapmış olduğu reaksiyonlar

Tahara ve vd. (2004) yaptıkları çalışmada, 4-dimetil-2-(o-tolil)oksazolinin ardışık, yan ve orto lityumlama ile (\pm)-hidrangenol ve (\pm)-3-pillodulkin de dahil olmak üzere 3-sübstitüe 8-hidroksi-3,4-dihidroizokumarinlerin yeni ve genel bir sentez yöntemi geliştirilmişlerdir. (\pm)-phyllodulcin spesifik ama son derece etkili bir sentezi gerçekleştirilmiştir.



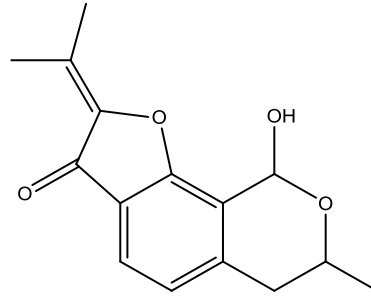
Şekil 2.13. 3-sübstitüe 8-hidroksi-3,4-dihidroizokumarinin elde edilme reaksiyonu

Saeed (2007) yaptığı çalışmada, enzim inhibitör aktivitelerine sahip olan bir doğal izokumarin olan 8-hidroksi-6,7-dimetoksi-3-hidroksimetilizokumarinin ilk mikrodalga destekli total sentezi yapılmıştır.



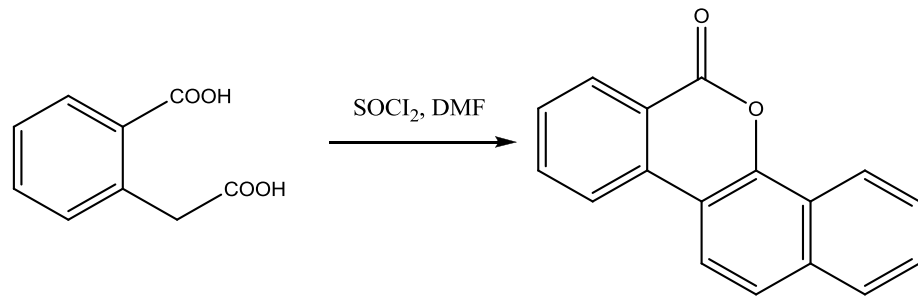
Şekil 2.14. 8-hidroksi-6,7-dimetoksi-3-hidroksimetilizokumarin bileşiği

Tobe ve vd. (2007) yaptıkları çalışmada, *Aspergillus pseudodeflectus* kültür suyundan elde ettikleri izokumarin ürünlerinin antitümör etkilerini ve Pseudodeflektusin için uygun sentez yöntemini araştırmışlardır.



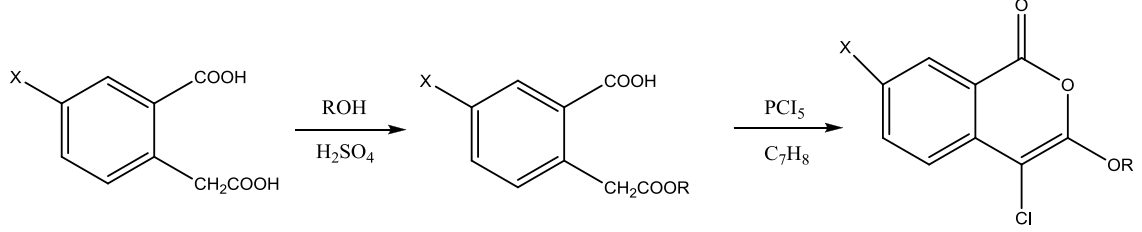
Şekil 2.15. Pseudodeflektusin bileşiği

Özcan ve vd. (2007) yaptıkları çalışmada, tiyonil klorür ve dimetilformamitten oluşan N,N-dimetilklorosülfid metaniminium klorür, karboksilik asitlerinden oluşan açıl azitlerin sentezi için verimli bir reaktif olarak göstermişlerdir. Bu nedenle çalışmalarında homoftalik asit, DMF ve tiyonil klorür ile reaksiyonundan %41 verimle 6H-dibenzo[c,h] kromen-6-on etmişlerdir.



Şekil 2.16. 6H-dibenzo[c,h] kromen-6-on bileşiğinin elde edilme tepkimesi

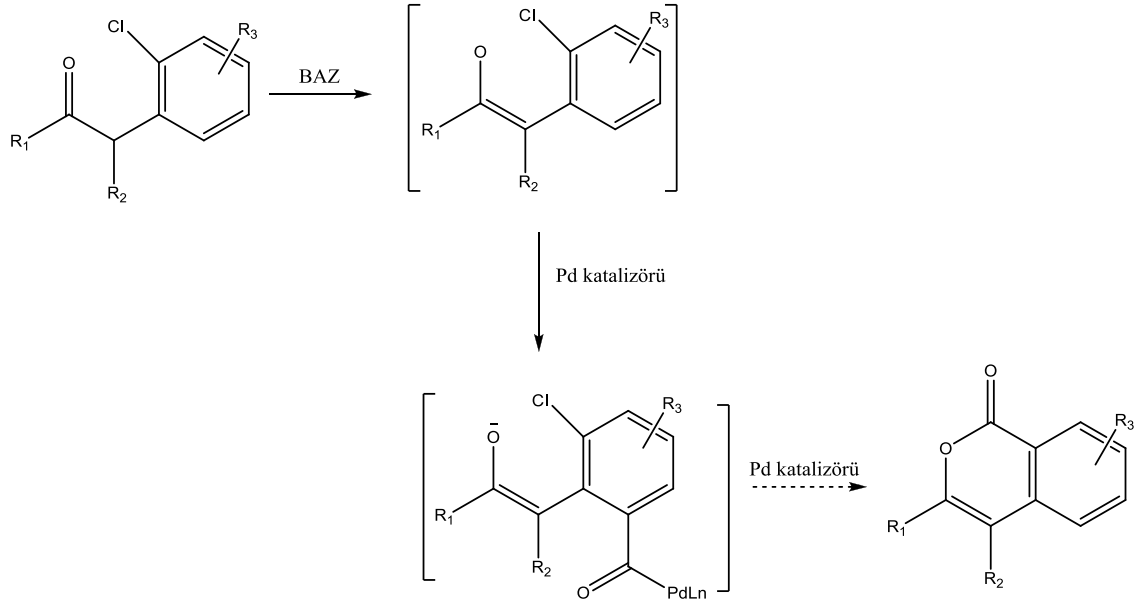
Diğer bir çalışmada Heynekamp ve vd. (2008) yaptıkları çalışmada, Pankreas kolesterol esterazının izokumarin esaslı inhibitörlerini incelemiştir. Çalışmalarında CEase adlı güçlü inhibitör olan 3-alkoksikloroizokumarin bileşimini geliştirmiştir.



Şekil 2.17. 3-alkoksikloroizokumarin bileşiminin oluşma tepkimesi

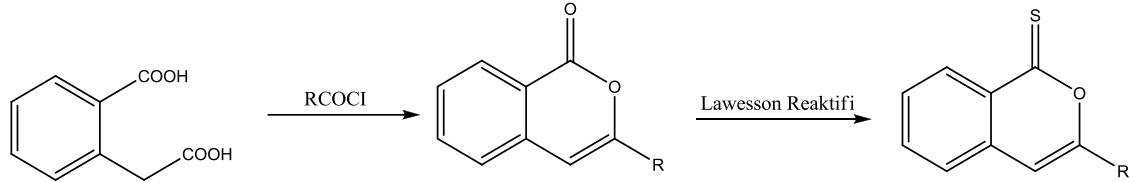
Ивченкo ve vd. (2008) yaptıkları çalışmada, 2-formül benzoik asit, heterosiklik α -haketonlar ve trietilamin gibi bir baz kullanarak yaptıkları reaksiyonlarda 3-sübstitüe izokumarinleri sentezlemişlerdir.

Tadd ve vd. (2009) yaptıkları çalışmada, palladyum-katalizli karbonilasyon koşullarına α -(o-haloaril)-sübstitüe ketonların bir çeşitiyle maruz kalınması sonucunda izokumarinlerin oluştuğunu söylemişlerdir. Thunberginol A'nın sentezi dahil olmak üzere etkili izokumarin sentezini gerçekleştirmiştir.



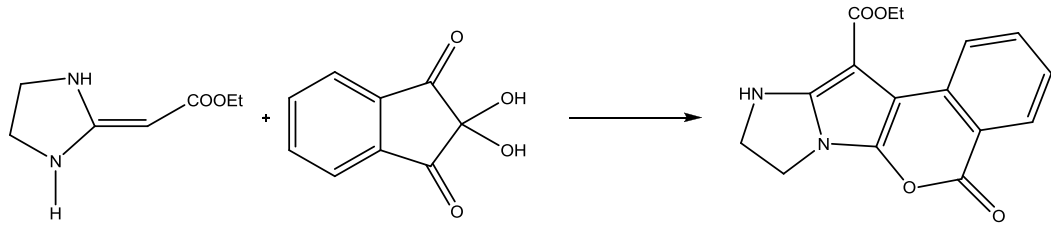
Şekil 2.18. İzokumarinlerin Pd katalizörü ile sentezi

Manivel ve vd. (2009) yaptıkları çalışmada, izokumarinlerin tiyoanologlarını azot atmosferi altında toluen varlığında Lawesson reaktifi ile 3-sübstitüe izokumarin çıkarak başarılı bir şekilde sentezlemişlerdir. 3-sübstitüe-1*H*-izokromen-1-on'un tüm tiyoanologları *Proteus mirabilis*'e karşı iyi aktiviteye sahip olduğunu belirtmiştir.



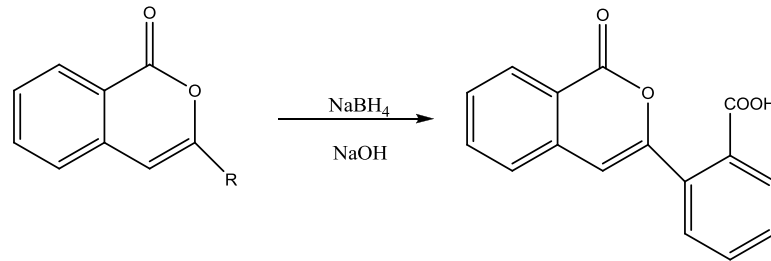
Şekil 2.19. İzokumarinlerin tiyoanoloğunun elde reaksiyonu

Yan ve vd. (2011) yaptıkları çalışmada, heterosiklik keten ve 2,2-dihidroksi-2*H*-inden-1,3-dion arasında asit katalizli siklokondenzasyon reaksiyon ürünü tetrasiklo-izokumarinlerin sentezine yönelik bir yöntem geliştirmişlerdir.



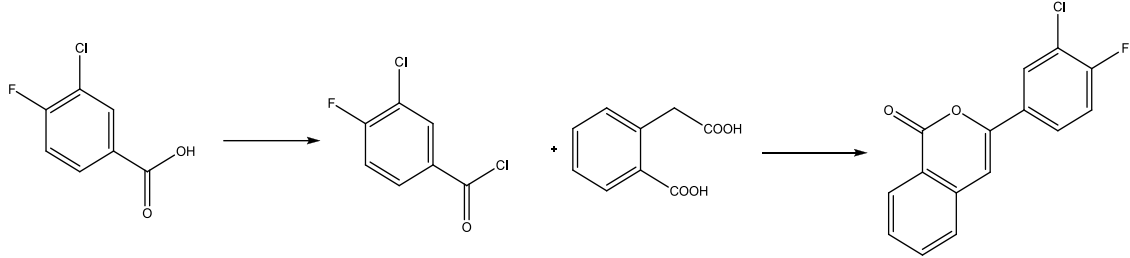
Şekil 2.20. Tetrasiklo-izokumarinlerin elde edilme reaksiyonu

Ishchenko ve vd. (2011) yaptıkları çalışmada, izokumarinler, sodyum borhidrür ile muamelesi altında 3-(karboksiril)izokumarinlerin dönüşümleri ve aynı zamanda karboksil, ester veya amit grupları ile 3-arilizokumarin ve dihidro türevlerinin sentezinin uygun hazırlama yöntemleri geliştirmek için çalışmalar yapmıştır.



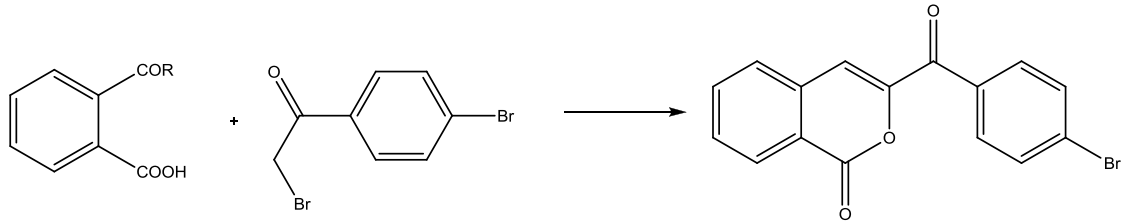
Şekil 2.21. 3-(karboksiril)izokumarinlerin elde edilme reaksiyonları

Abid ve vd. (2011) yaptıkları çalışmada, bir dizi izokumarinin sentezini yaparak antikanser gibi biyolojik özelliklerini araştırmıştır. Bu aktivitenin, izokumarin çekirdeğinin çift bağı ile C-3'e bağlı fenil halkasının meta ve para konumlarında iki floro grupların varlığına bağlı olabileceği belirtilmiştir.



Şekil 2.22. 3-(3',4'-diflorofenil)izokumarin bileşiğinin elde edilme reaksiyonu

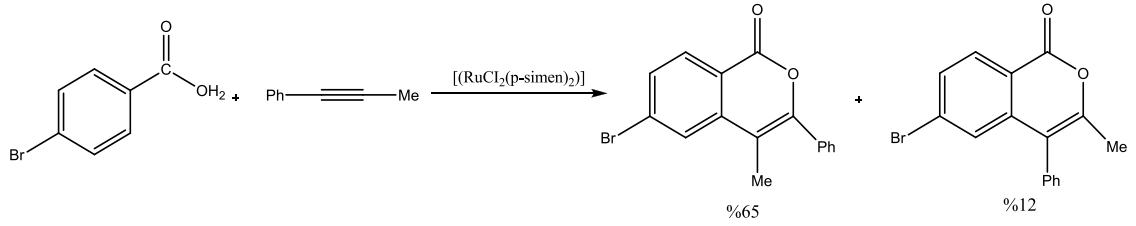
Yadav ve Purohit (2011) yaptıkları çalışmada, 3,4-disubstitüe izokumarin ve 3,4,8-trisubstitüe izokumarinlerin bir dizi sentezini gerçekleştirmiştir. İzokumarin türevleri Chaetomium'a karşı etkili iken *F. pallidroseum* ve Chaetomium'a karşı önemli bir antifungal aktivite gösterdiğini bildirilmiştir. İzokumarin türevleri *E.coli* işaretli antibakteriyel aktivite sergilediğini tespit etmiştir.



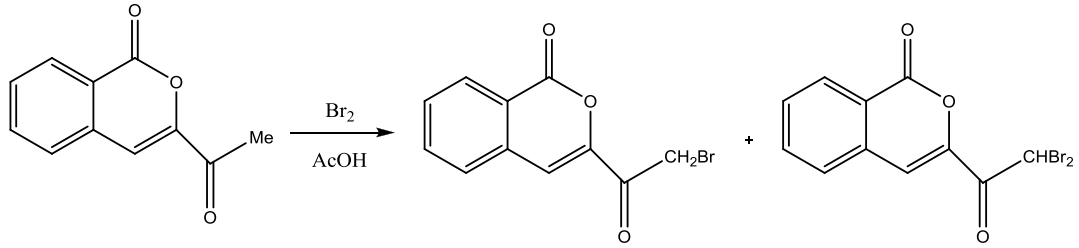
Şekil 2.23. Benzoil izokumarinlerin elde edilme reaksiyonu

Saeed (2011) yaptıkları çalışmada, *Tessmannia densiflora*'dan elde ettiği izokumarin bileşiğini sentetik olarak gerçekleştirmiştir.

Chinnagolla ve Jeganmohan (2011) yaptıkları çalışmada, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, AgSbF_6 ve $(\text{RuCl}_2(\text{p-simen})_2)$ 'nin katalitik miktarlarının varlığında aromatik, heteroaramatik ve alkenil asitler ile alkenlerin yüksek regioselektif aerobik oksidasyonun halkalaşması sonucunda izokumarin ve türevleri sentezlemiştirler. Sentez tepkimesi aşağıda gösterilmiştir.

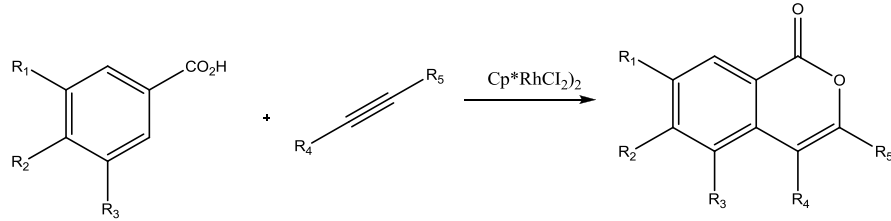


Shablykina ve vd. (2012) yaptıkları çalışmada, 3-(2-bromasetil)-1H-izokromen-1-on'un sentezi için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu bileşiğin heterohalkalaşması için 3-(2-R-tiazol-4-il)-, (3-kinoksalin-2-il)- ve 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-izokromen-1-on gibi bileşiklerini sentezlemişlerdir.



Şekil 2.24. 3-(2-bromasetil)-1H-izokromen-1-on'un sentezi tepkimesi

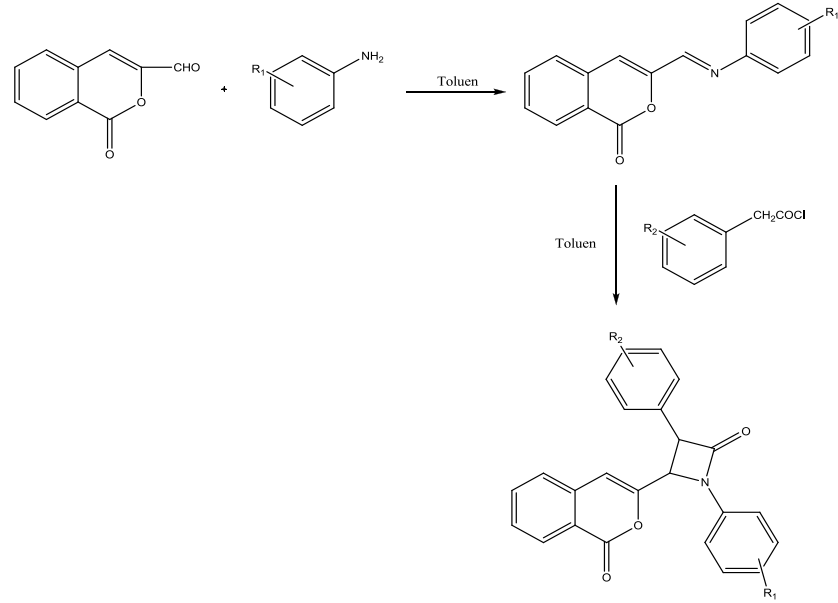
Unoh ve vd. (2012) yaptıkları çalışmada, C-H bağ bölünmesini içeren, iç alkinler ile benzoik asiti rodyum katalizli olarak oksidasyon tepkimesi sonucunda süsttue izokumarin türevlerini sentezlemişlerdir.



Şekil 2.25. Rodyum katalizli oksidatif reaksiyonla izokumarin türevlerinin elde edilmesi

Koppula ve Purohit (2013) yaptıkları çalışmada, izokumarinlerin triazol, tetrazol ve kumarinoil türevlerini sentezledikten sonra in vitro ve in vivo olarak çeşitli biyolojik aktivitelerini araştırmışlardır.

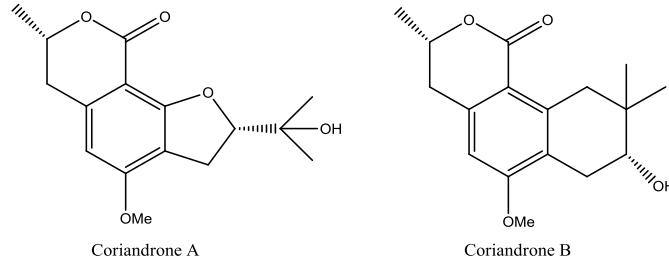
Mashelkar ve vd. (2013) yaptıkları çalışmada, 3-formül izokumarinlerin aromatik pirimer aminlerle shiif bazlarını sentezlemiştir. Schiff bazları, asitklorürlerle tepkimeye sokularak 2-azetedion yapılarına dönüştürülmüştür.



Şekil 2.26. İzokumarin halkası üzerindeki azetidion halkasının elde edilme reaksiyonu

Saeed ve vd. (2013) yaptıkları çalışmada, Typharin analogu olan izokumarin türevini sentezleyerek antibakteriyel özelliklerini araştırmışlardır.

Wang ve vd. (2013) yaptıkları çalışmada, iki biyoaktif doğal ürün olan (+)-coriandrone A ve B'nin ilk enansiyoselektif total sentezi, ticari olarak temin edilen metil 2-hidroksi-4-metoksibenzoattan 10 ve 11. adımda sentezlemişlerdir.



Şekil 2.27. Coriandrone A ve B bileşikleri

Chary ve vd. (2013) yaptıkları çalışmada, Bakır katalizörlüğünde o-iyotbenzoikasit ile merkez Alkinleri ultrason'a tabi tutarak gerçekleştirdikleri tepkime sonucu 3-süstitüe izokumarinleri sentezlemişlerdir.

Li ve vd. (2013) yaptıkları çalışmada, Yeşil kimyanın en önemli çözücülerinden olan su kullanarak mikrodalga destekli izokumarinlerin eldesine yönelik önemli bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Rh/Cu katalizörlüğünde gerçekleştirilen tepkimede reaktif olarak benzoik asit ve alkinler kullanılmıştır.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1,4-dioksan (% 99, Merck)	Benzoil klorür (% 98, merck)
Asetil klorür (% 98, Alfa Aesar)	Hidrokinon (% 99, Sigma-Aldrich)
Aseton (% 99, Honeywell)	Piperidin (% 99, Merck)
Dikloroaseton (% 96, Alfa Aesar)	Brom (% 99, Merck)
Potasyum karbonat (% 99, Alfa Aesar)	Tiyosemikarbazit (% 98, Merck)
Etil alkol (%99, Merck)	Asetik asit (% 99.8, Merck)
Monokloroaseton (% 95, merck)	Benzil klorür (% 99, Merck)
Kloroasetil klorür (% 98, Alfa Aesar)	Tetrahidrofuran (% 99, Merck)
Hidroksiaminhidroklorür (% 99, Aldrich)	Paratoluen sülfoksit (% 99, Aldrich)
piridin (% 99, Merck)	Trietilamin (% 99, Merck)
5-bromo-2-hidroksibenzaldehit (% 98, Merck)	Kloroform (% 99, Sigma-Aldrich)

3.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar

$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Araştırma Laboratuvar'ında bulunan 300 ve 600 MHz BRUKER marka NMR spektrometresinde alınmıştır.

IR Spektrumları, PERKIN ELMER (SPEKTRUM 100) FT-IR spektrometre cihazında ATR ünitesi kullanılarak alınmıştır.

HEIDOLPH marka evaporatör, PRECISA (XB 220A) marka hassas terazi, NÜVE (NS 108) marka saf su cihazı, SCOTSMAN (AF 100) marka buz makinası ve STUART (SMP30) marka erime noktası tayin cihazı kullanıldı.

Mikrodalga ile gerçekleştirilen reaksiyonlar, 0-300 W (\pm 30 W) arasında sürekli ve 1 Watt aralıklarla programlanabilen, infrared sıcaklık kontrollü olarak 25-250 °C arasında çalıştırılabilen ve 5-125 mL sentez kapasitesine sahip CEM Focused MicrowaveTM, Discover model mikrodalga reaktöründe gerçekleştirilmiştir.

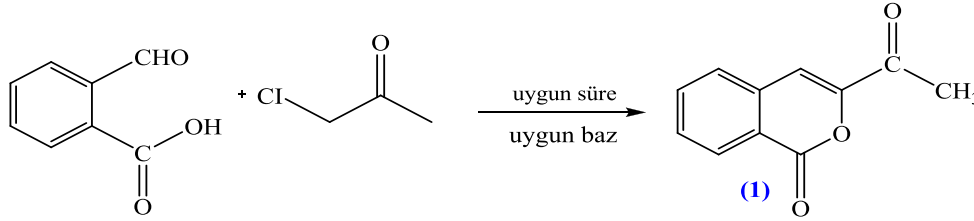
Kütle spektrumu (MS) Agilent 19091N-136 GC-MS kullanılarak elde edildi.

3.3. Deneysel yöntem

İlk olarak monokloroaseton ve 2-formül benzoik asit çeşitli reaksiyon şartlarında (Dört farklı metot) reaksiyona sokularak 3-asetil izokumarin bileşiği sentezlendi. Bu bileşiğin oksim, oksim ester, oksim eter ve tiyosemikarbazon türevleri sentezlendi.

3.3.1. 3-asetil izokumarinin (1) sentezi

3-asetil izokumarinin bileşiği geleneksel yöntem (Metot A), mikrodalga açık sistem (Metot B), mikrodalga açık sistem mühürlü kap (Metot C) ve mikrodalga kapalı sistem (Metot D) kullanarak sentezlendi.



Şekil 3.3.1. 3-asetil izokumarin (1) bileşiğinin sentezi

3.3.1.1. Metot A

2-karboksibenzaldehit 0,23 g (1,53 mmol) ve monokloroaseton 0.14 g (1,53 mmol) 10 ml'lik MW tüp içerisine konuldu. Çizelge 5.1.1'de özetlenen optimum şartlarda çözücüsüz ortamda reaksiyon gerçekleştirildi. Daha sonra ürün saf suda çöktürüldü ve süzüldü. Elde edilen katı ürün etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı (1).

3.3.1.2. Metot B

2-karboksibenzaldehit 0,23 g (1,53 mmol) ve monokloroaseton 0.14 g (1,53 mmol) 10 ml'lik MW tüp içerisine konuldu. Çizelge 5.1.2'de gösterildiği gibi uygun baz, çözücü, zaman, güç ve sıcaklık gibi parametreler kullanarak mikrodalga cihazında açık sistemde gerçekleştirildi. Daha sonra ürün saf suda çöktürüldükten sonra süzüldü. Katı ürün etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı (1).

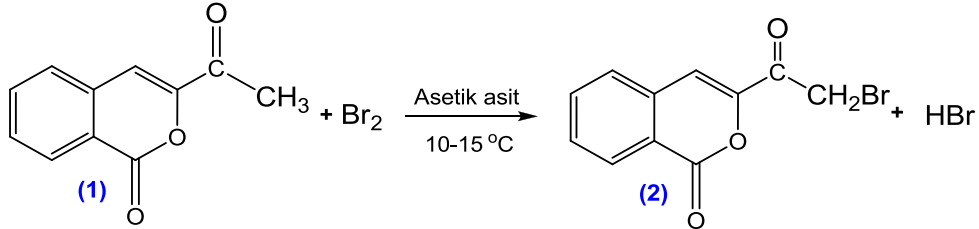
3.3.1.3. Metot C

2-karboksibenzaldehit 0,23 g (1,53 mmol), monokloroaseton 0.14 g (1,53 mmol) ve TEA 0,15 g (1,53 mmol) 10 ml'lik MW tüp içerisine konuldu. Çizelge 5.1.3'de gösterildiği gibi çözücü içermeyen, farklı güç ve zamanlarda 130 °C'de mikrodalgada açık sistem mühürlü kapta yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Daha sonra ürün saf suda çöktürüldükten sonra süzüldü. Katı ürün etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı (1).

3.3.1.4. Metot D

2-karboksibenzaldehit 0,23 g (1,53 mmol), monokloroaseton 0.14 g (1,53 mmol) 10 ml'lik MW tüp içerisine konuldu. Çizelge 5.1.4'de gösterildiği gibi farklı çözücü, baz, zaman ve sıcaklıklarda mikrodalgada kapalı sistemde gerçekleştirildi. Daha sonra ürün saf suda çöktürüldükten sonra süzüldü. Katı ürün etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı (1).

3.3.2. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) sentezi

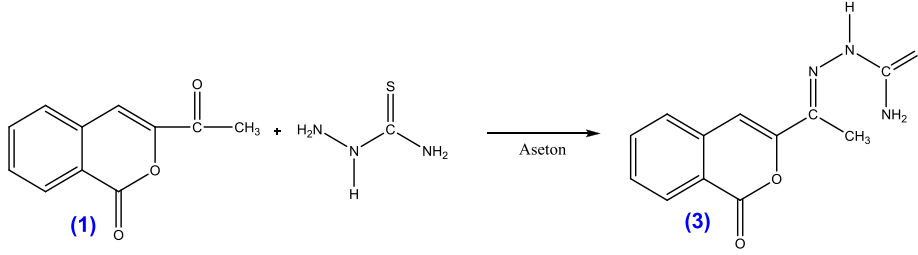


Şekil 3.3.1. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) sentezi

0,5 g (1,87 mmol) (1) bileşiği 250 mL'lik üç boyunlu balonda 50 mL asetik asitte çözüldü ve reaksiyon ortamının sıcaklığı 5 °C'ye ayarlandı. 20 mL asetik asitle çözülmüş olan 0,3 g (1,87 mmol) sıvı Br₂ çözeltisi buz banyosunda bulunan balona damlatılarak ilave edildi ve 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı saf suda çöktürüldü. Ürün asetik asitte kristallendirildi (2).

Verim: 0,5 g, % 90. Erime noktası: 138-141 °C

3.3.3. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) sentezi

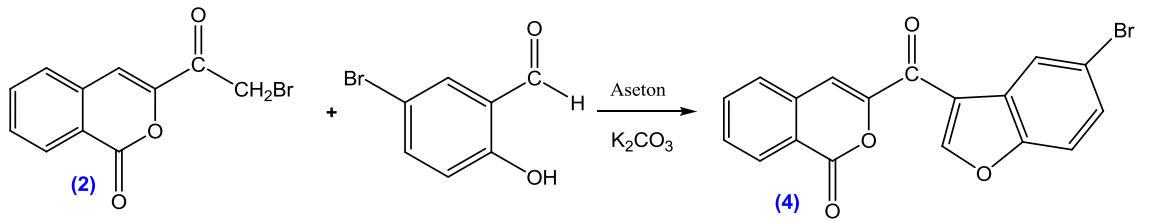


Şekil 3.3.3. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) Sentezi

1,00 g (5,31 mmol) (1) bileşiği 100 ml'lik tek boyunlu balona alınarak 50 mL dioksanda çözüldü ve 0,48 g (5,31 mmol) tiyosemikarbazit eklenerek iyice karıştırıldı. Daha sonra balona 100 ppm paratoluen sülfoksit eklendikten sonra reaksiyon reflaks sıcaklığında 6 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı ve daha sonra karışım saf suda çöktürülerek (3) nolu bileşik sentezlendi.

Verim: 1,00 g, % 52. Erime noktası: 225-228 °C

3.3.4. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) sentezi

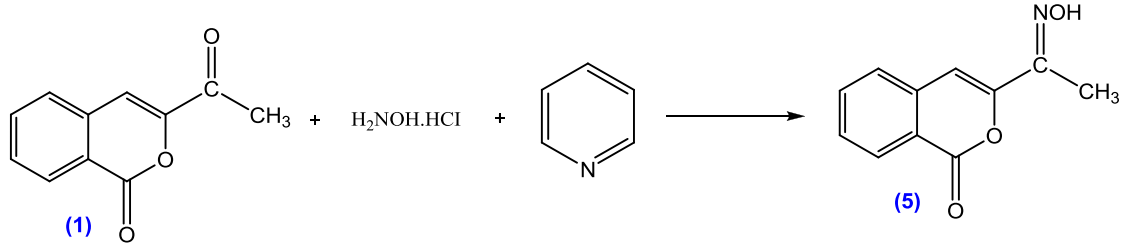


Şekil 3.3.4. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) Sentezi

0,50 g (1,87 mmol) (2) bileşiği, 250 mL'lik balona konularak 20 mL asetonda çözüldü. Ardından 0,51 g (3,74 mmol) potasyum karbonat eklenerek bir müddet karıştırıldı ve 0,37 g (14,98 mmol) 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit konularak reaksiyon reflaks sıcaklığında 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı ve daha sonra karışım saf suda çöktürülerek (4) nolu bileşik sentezlendi.

Verim: 0,50 g, % 49. Erime noktası: 247-250 °C

3.3.5. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) sentezi

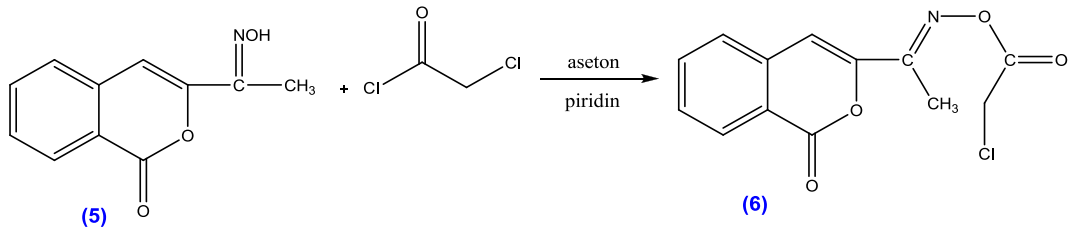


Şekil 3.3.5. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) Sentezi

1,00 g (5,31 mmol) (1) bileşiği, 100 mL'lik balona konularak 15 mL piridinde çözüldü ve ardından 0,48 g (6,91 mmol) hidroksilaminhidroklorür eklenerek reaksiyon reflaks sıcaklığında 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Karışım saf suda çöktürülerek süzülde. Katı ürün etil alkolde kristallendirilerek (5) nolu bileşik sentezlendi.

Verim: 1,00 g, % 72. Erime noktası: 204-207 °C

3.3.6. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) sentezi

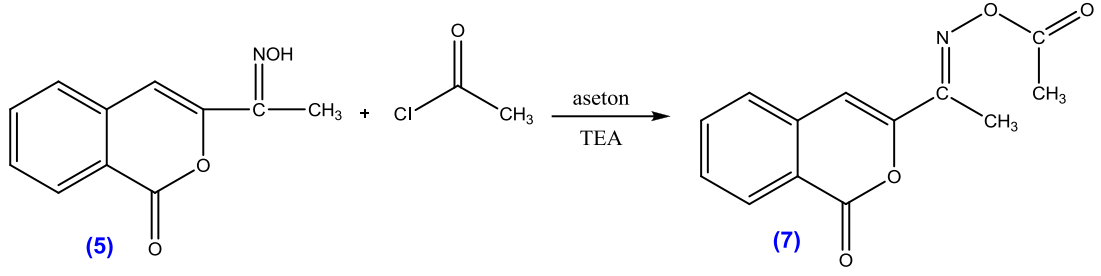


Şekil 3.3.6. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) Sentezi

1,00 g (4,92 mmol) (5) bileşiği 100 mL'lik balona konularak 30 mL asetonda çözüldü ve ardından 0,40 ml (4,92 mmol) piridin eklendi bir süre karıştırıldı. Daha sonra 0,4ml (4,92 mmol) kloroasetil klorür eklenerek reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldıktan sonra karışım saf suda çöktürülerek ürün (6) sentezlendi.

Verim: 1,00 g, % 75. Erime noktası: 145-148 °C

3.3.7. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) sentezi

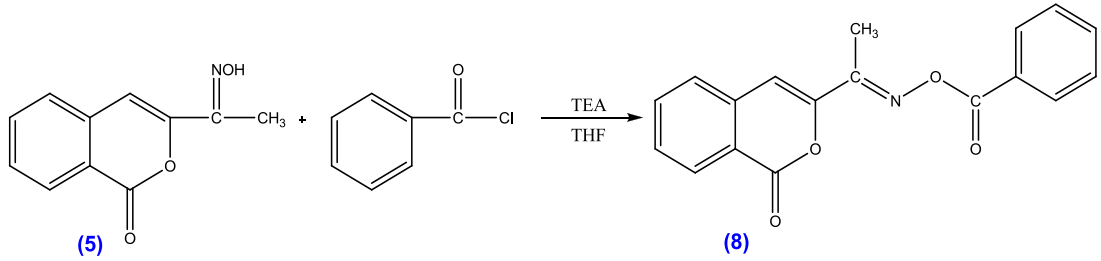


Şekil 3.3.7. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) Sentezi

1,00 g (4,92 mmol) (5) bileşiği 100 mL'lik balona konularak 35 mL asetonda çözüldü ve ardından 0,40 ml (4,92 mmol) TEA eklendi bir süre karıştırıldı. Daha sonra 0,35 ml (4,92 mmol) asetil klorür eklenerek reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldıktan sonra karışım saf suda çöktürülerek ürün (7) nolu bileşik sentezlendi.

Verim: 1,00 g, % 81. Erime noktası: 172-175 °C

3.3.8. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) sentezi

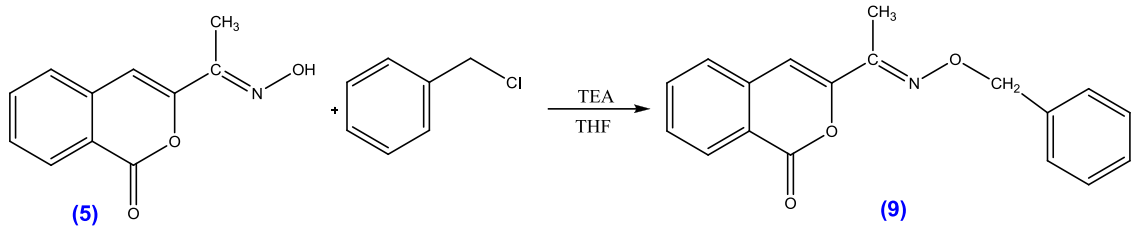


Şekil 3.3.8. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) Sentezi

1,00 g (4,92 mmol) (5) bileşiği 100 mL'lik balona konularak 25 mL THF'de çözüldü ve ardından 0,82 ml (5,91 mmol) TEA eklendi bir süre karıştırıldı. Daha sonra 0,57 ml (4,92 mmol) benzoil klorür eklenerek reaksiyon 65 °C'de 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı ve daha sonra karışım saf suda çöktürülerek ürün (8) nolu bileşik sentezlendi.

Verim: 1,00 g, % 78. Erime noktası: 186-189 °C

3.3.9. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) sentezi



Şekil 3.3.9. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) Sentezi

20 mL THF’de çözümlenerek reaksiyon 100 ml’lik reaksiyon balonuna konulan 0,50 g (2,46 mmol) (5) nolu bileşik üzerine 0,40 ml (2,95 mmol) TEA karıştırılarak eklendi. Daha sonra 0,28 ml (2,46 mmol) benzil klorür eklenerek reaksiyon 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı ve daha sonra karışım saf suda çöktürülerek ürün (9) nolu bileşik sentezlendi.

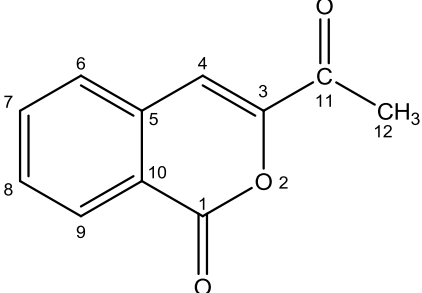
Verim: 2,00 g, % 81. Erime noktası: 102-105 °C

4. BULGULAR

Bileşik formülleri üzerinde yapılan numaralama sistemi NMR değerlerinin yerlerini belirtmek için rastgele yapılmıştır.

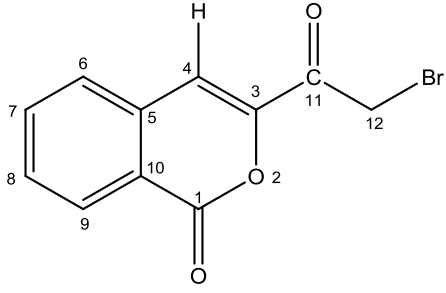
4.1. 3-asetil izokumarin (1) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları

Çizelge 4.1. 3-asetil izokumarin (1) bileşiğinin deneysel bulguları

Ürün	: 0,245 g				
Verim	: %87				
Erime noktası	: 128-131 °C				
Renk	: açık turuncu				
İnfrared Sonuçları (γ max/cm⁻¹, ATR):					
3088	Ar, C-H, gerilme	1682	C=O, gerilme, keton		
2996	C-H, gerilme	1600, 1566	Ar, C=C, gerilme		
1721	C=O, gerilme	1086	C-O, gerilme		
¹H-NMR Sonuçları (400 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS):					
H _{7,9} 2H	8.39-7,86	H _{6,8} 2H	7.72-7.68	H ₄ 1H	7.29
H ₁₂ 3H	2.61				
¹³C-NMR Sonuçları (400 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS)					
C ₁₁	192.2	C ₁	160.9	C ₁₀	149.3
C ₄	135.3	C ₈	135.0	C ₆	134.3
C ₇	130.8	C ₃	130.0	C ₅	128.3
C ₉	122.8	C ₁₂	26.1		

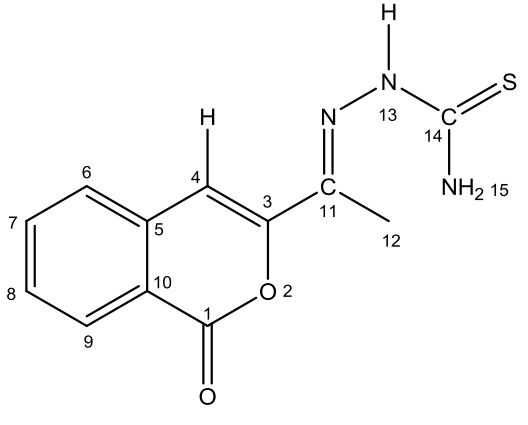
4.2. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları

Çizelge 4.2. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) bileşiğinin deneysel bulguları

Ürün : 0,5 g					
Verim : %90					
Erime noktası : 138-141 °C					
Renk : pudra rengi					
İnfrared Sonuçları (γ max/cm⁻¹, ATR):					
3076, 3042	Ar, C-H, gerilme	1613, 1600	Ar, C=C, gerilme		
3040	C-H, gerilme	1022	C-O, gerilme		
1726	C=O, gerilme	735	C-Br, gerilme		
1699	C=O, gerilme, keton				
¹H-NMR Sonuçları (600 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS):					
H _{7,9} 2H	8.39-7.87	H ₆ 1H	7.74	H ₈ 1H	7.64
H ₄ 1H	6.88	H ₁₂ 2H	4.48		

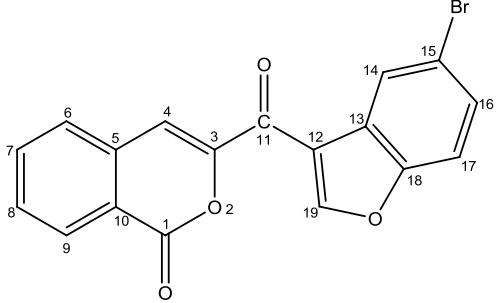
4.3. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları

Çizelge 4.3. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon bileşiğinin deneysel bulguları

Ürün	: 1 g				
Verim	: %52				
Erime noktası	: 225-228 °C				
Renk	: Hardal				
İnfrared Sonuçları (γ max/cm⁻¹, ATR):					
3605, 3522	Ar, N-H (primer) gerilme	1698	C=O, gerilme		
3398	N-H, (primer) gerilme	1625	C=C, gerilme		
3270	N-H, (sekonder) gerilme	1601, 1566	Ar, C=C, gerilme		
3162	Ar, C-H gerilme	1107, 1093	C-N, gerilme		
3085	C-H gerilme	1050	C-O, gerilme		
¹H-NMR Sonuçları (300 MHz, δ(ppm), DMSO/TMS):					
H ₁₅ 2H	8.56	H ₉ 1H	8.16	H _{6,8} 2H	7.99-7.89
H ₇ 1H	7.71	H _{4,13} 2H	7.67-7.65	H ₁₂ 3H	2.22
¹³C-NMR Sonuçları (600 MHz, δ(ppm), DMSO/TMS)					
C ₁₄	179.6	C ₁	161.4	C ₁₁	131.3
C ₃	141.3	C ₅	137.2	C ₇	135.9
C ₉	135.7	C ₆	129.5	C ₈	127.4
C ₁₀	120.7	C ₄	104.7	C ₁₂	12.7

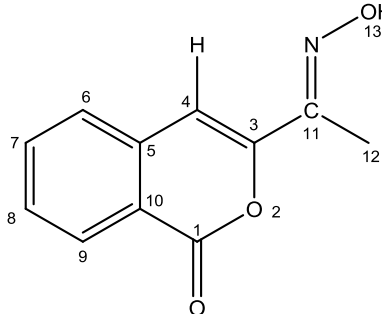
4.4. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları

Çizelge 4.4. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) bileşiğinin deneysel bulguları

Ürün : 0,5 g					
Verim : %49					
Erime noktası : 247-250 °C					
Renk : Sarı					
İnfrared Sonuçları (γ max/cm⁻¹, ATR):					
3166, 3093, 3074	Ar, C-H, gerilme	1607	Ar, C=C, gerilme		
1739	C=O, gerilme	1042,1019	C-O, gerilme		
1655	C=O, gerilme	683	C-Br, gerilme		
1655	C=C, gerilme				
¹H-NMR Sonuçları (300 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS):					
H ₁₉ 1H	8.43	H ₁₄ 1H	8.30	H ₉ 1H	7.96
H ₇ 1H	7.89	H ₆ 1H	7.75	H ₁₇ 1H	7.64
H ₈ 1H	7.55	H ₁₆ 1H	7.52	H ₄ 1H	7.26
¹³C-NMR Sonuçları (600 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS)					
C ₁₁	173.0	C ₁₉	160.3	C ₁	154.5
C ₁₈	150.7	C ₃	149.3	C ₅	135.5
C ₇	135.1	C ₁₆	132.3	C ₉	131.2
C ₆	130.2	C ₈	129.1	C ₁₂	128.5
C ₁₃	126.5	C ₁₄	122.8	C ₁₀	118.2
C ₄	117.2	C ₁₅	113.9	C ₁₇	112.0

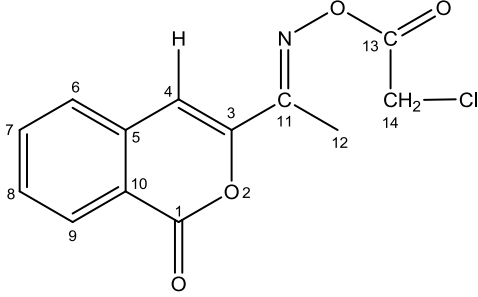
4.5. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları

Çizelge 4.5. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) bileşiğinin deneysel bulguları

Ürün : 1 g					
Verim : %72					
Erime noktası : 204-207 °C					
Renk : Buğday					
İnfrared Sonuçları (γ max/cm⁻¹, ATR):					
3201	OH, gerilme	1629	C=N, gerilme		
3099	Ar, C-H, gerilme	1602	Ar, C=C, gerilme		
2922	C-H, gerilme	1090	C-O, gerilme		
1721	C=O, gerilme				
¹H-NMR Sonuçları (300 MHz, δ(ppm), DMSO-d₆/TMS):					
H ₁₃ 1H	11.89	H ₉ 1H	8.16	H ₇ 1H	7.88
H ₆ 1H	7.74	H ₈ 1H	7.64	H ₄ 1H	7.19
H ₁₂ 3H	2.09				
¹³C-NMR Sonuçları (600 MHz, δ(ppm), DMSO/TMS)					
C ₁₁	161.4	C ₁	150.6	C ₃	148.2
C ₅	137.1	C ₇	135.7	C ₉	129.4
C ₆	129.3	C ₈	127.3	C ₁₀	120.8
C ₄	104.9	C ₁₂	10.4		

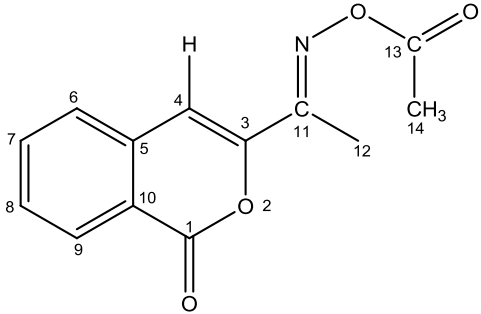
4.6. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları

Çizelge 4.6. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) bileşiğinin deneysel bulguları

Ürün	: 1 g				
Verim	: %75				
Erime noktası	: 145-148 °C				
Renk	: Krem				
İnfrared Sonuçları (γ max/cm⁻¹, ATR):					
3105	Ar, C-H, gerilme	1621	C=N, gerilme		
2997, 2951	C-H, gerilme	1602, 1567	Ar, C=C, gerilme		
1790	C=O, gerilme	1130	C-O, gerilme		
1713	C=O, gerilme	765	C-Cl, gerilme		
¹H-NMR Sonuçları (300 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS):					
H ₉ 1H	8.34	H ₇ 1H	7.81	H ₆ 1H	7.64
H ₈ 1H	7.61	H ₄ 1H	7.29	H ₁₄ 2H	4.32
H ₁₂ 3H	2.40				
¹³C-NMR Sonuçları (600 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS):					
C ₁₃	164.69	C ₁₁	160.06	C ₁	159.28
C ₃	147.66	C ₅	135.77	C ₇	135.32
C ₉	129.95	C ₆	129.90	C ₈	127.1
C ₁₀	121.70	C ₄	107.00	C ₁₄	40.00
C ₁₂	12.70				

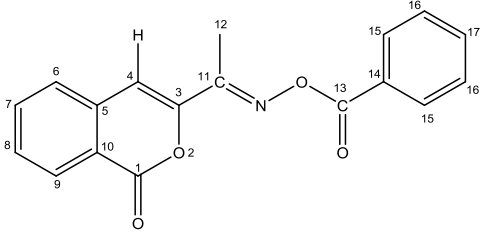
4.7. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları

Çizelge 4.7. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) bileşiğinin deneysel bulguları

Ürün : 1 g					
Verim : %81					
Erime noktası : 172-175 °C					
Renk : Açık krem					
İnfrared Sonuçları (γ max/cm⁻¹, ATR):					
3101	Ar, C-H, gerilme	1638	C=N, gerilme		
2937	C-H, gerilme	1602, 1567	Ar, C=C, gerilme		
1768	C=O, gerilme	1179	C-O, gerilme		
1729	C=O, gerilme, keton				
¹H-NMR Sonuçları (300 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS):					
H ₉ 1H	8.33	H ₇ 1H	7.79	H ₆ 1H	7.66
H ₈ 1H	7.62	H ₄ 1H	7.29	H ₁₄ 3H	2.46
H ₁₂ 3H	2.29				
¹³C-NMR Sonuçları (600 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS)					
C ₁₃	168.0	C ₁₁	161.2	C ₁	157.7
C ₃	148.3	C ₅	136.0	C ₇	135.2
C ₉	129.8	C ₆	129.7	C ₈	127.3
C ₁₀	121.6	C ₄	106.3	C ₁₄	19.6
C ₁₂	12.6				

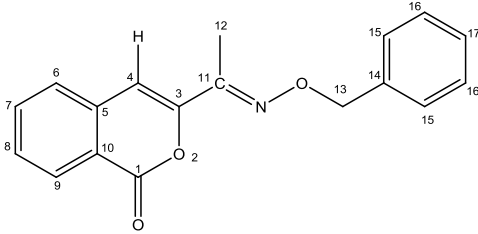
4.8. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları

Çizelge 4.8. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) bileşiğinin deneysel bulguları

Ürün	: 1 g				
Verim	: %78				
Erime noktası	: 186-189 °C				
Renk	: Krem				
İnfrared Sonuçları (γ max/cm⁻¹, ATR):					
3070	Ar, C-H, gerilme	1650	C=N, gerilme		
3033	C-H, gerilme	1600	Ar, C=C, gerilme		
1735	C=O, gerilme	1235	C-O, gerilme		
1725	C=O, gerilme				
¹H-NMR Sonuçları (300 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS):					
H ₁₅ 2H	8.34	H ₉ 1H	8.16	H ₁₇ 1H	7.80
H ₇ 1H	7.68	H ₁₆ 2H	7.65	H ₆ 1H	7.63
H ₈ 1H	7.60	H ₄ 1H	7.26	H ₁₂ 3H	2.51
¹³C-NMR Sonuçları (600 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS):					
C ₁₃	163.2	C ₁₁	161.3	C ₁	158.7
C ₃	148.2	C ₅	136.0	C ₁₇	135.2
C ₇	135.1	C ₁₅	133.8	C ₁₄	133.7
C ₁₆	129.9	C ₉	129.6	C ₆	128.8
C ₈	127.1	C ₁₀	121.6	C ₄	106.5
C ₁₂	12.9				

4.9. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) Bileşiği'nin Deneysel Bulguları

Çizelge 4.9. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim bileşiğinin deneysel bulguları

Ürün	: 0,5 g				
Verim	: %81				
Erime noktası	: 102-105 °C				
Renk	: Krem				
İnfrared Sonuçları (γ max/cm⁻¹, ATR):					
3108, 3062, 3029	Ar, C-H, gerilme	1602	Ar, C=C, gerilme		
2918, 2868	C-H, gerilme	1208	C-C, gerilme		
1717	C=O, gerilme	1039	C-O, gerilme		
1637	C=N, gerilme				
¹H-NMR Sonuçları (600 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS):					
H ₉ 1H	8.30	H ₇ 1H	7.71	H ₆ 1H	7.52
H ₈ 1H	7.48	H ₁₅ 2H	7.47	H _{16,17} 3H	7.40
H ₄ 1H	6.94	H ₁₃ 2H	5.29	H ₁₂ 3H	2.22
¹³C-NMR Sonuçları (600 MHz, δ(ppm), CDCl₃/TMS)					
C ₁₁	161.7	C ₁	150.2	C ₃	150.0
C ₁₄	137.2	C ₅	136.7	C ₇	134.9
C ₁₆	134.8	C ₉	129.8	C ₆	129.7
C ₈	128.8	C ₁₇	126.4	C ₁₅	126.3
C ₁₀	121.2	C ₄	104.0	C ₁₃	77.0
C ₁₂	11.1				

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tezde 3-asetil izokumarin sentezi (Şekil 3.3.1) için 4 farklı yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemler; Metot A: geleneksel yöntem sentez metodu, Metot B: mikrodalga açık sistem sentez metodu, Metot C: mikrodalga açık sistem mühürlü kap sentez metodu ve Metot D: ise mikrodalga kapalı sistem sentez metodu olarak sentezler tanımlanmıştır.

5.1. 3-asetil izokumarin Sentez Optimizasyonu ve Yöntem Geliştirilmesi

3-asetil izokumarin sentezinde farklı çözücü, baz ve sıcaklıkların etkisini incelemek amacıyla Metot A geleneksel yöntem olup Metot B, Metot C ve Metot D mikrodalga destekli yöntemler kullanıldı. Böylece birçok ilaç aktif maddesi türevlerinin sentezlenmesinde bel kemiğini oluşturan 3-asetil izokumarin sentezi için en uygun sentez koşulları optimize edilmeye çalışıldı. 4 farklı metotla 3-asetil izokumarin sentez optimizasyonu için izlenen yol ve yöntemler aşağıdaki bölümlerde özetlenmiştir.

İzokumarinler, hücre içi enzim, protein sentezi, büyüme faktörleri, kötü huylu hücre çoğalması, hormon metabolizması ve aynı zamanda anjiyogenezi etkilemesi yönünden biyolojik aktif bileşiklerin bir grubunu oluşturur (Abid ve vd. 2011). İzokumarinler antitümör, anti-HIV-1, anti-HSV-1, antialerjik, antikoagülanlar, antifungal, antimikrobiyal, antienflamatuar, antimalarya, herbisit, immünomodülatör, sitotoksik, DNA helikaz inhibitörü, β -amiloit peptit üretim inhibitörü ve proteaz inhibitör özellikleri de dahil olmak üzere biyolojik aktiviteleri yönünden önemlidir. İzokumarinlerin biyolojik aktivitelerinin dolayı önemli farmasötik bileşiklerin çeşitli sentezinde, sentetik öncü madde olarak kullanımı, antikanser maddeleri, antibiyotik ve pretetramit gibi özellikleri yönünden uzun yıllardan beri araştırma konuları arasına girmeyi başarmıştır (Yan ve vd. 2010).

3-asetil izokumarin bileşiği Kanevskaya ve arkadaşları tarafında 1953 yılındaki Collection of Articles on General Chemistry dergisinde rapor ettikleri bir yöntemle sentezi başarılmıştır (Kanevskaya ve vd. 1953).

Farklı bir yöntem kullanılarak 3-asetil izokumarin bileşiği Ishchenko ve arkadaşları tarafında 2008 yılındaki Reports of the National Academy of Science of Ukraine isimli dergide verilen yöntemle sentezlenmiştir (Іуєнккo ve vd. 2008).

3-asetil izokumarin bileşiğinin sentezlemedeki amaç sentez yönteminin yeteri kadar açık olmaması yeteri kadar kaynak literatürde olmaması ve düşük verimlerde (Іуєнккo ve vd. 2008) sentezlenebilmesinden dolayı, bu maddenin sentezlenmesi büyük önem ihtiva etmekte ve metot geliştirmeye gerek duyulmaktadır.

Ayrıca bu güne kadar 3-asetil izokumarin bileşiğinin sentez için literatürde sadece Z., Wuhan adlı kişinin patent aldığı ve bu maddenin senteziyle ilgili başka bir çalışma yer almamaktadır.

Bu açıdan farklı metotlar kullanarak, 3-asetil izokumarin sentezinin en yüksek verimde ve en iyi koşullarda gerçekleştirilebilmesi için gerekli çeşitli metot optimizasyonları gerçekleştirildi. Böylece, yeni geliştirilen geleneksel yöntem ve mikrodalga yöntemlerini kullanılarak 3-asetil izokumarin bileşiğinin yeni sentez yöntemlerinin literatüre kazandırılması ve böylece literatürün zenginleşmesi amaçlanmıştır.

5.1.1. Metot A ile 3-asetil izokumarin optimizasyonu

Geleneksel yöntem olan Metot A ile farklı çözücü, baz ve zaman aralığında yapılan çalışmalarda 3-asetil izokumarin sentezi için en iyi koşullar Çizelge 5.1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.1.1. Metot A kullanılarak 3-asetil izokumarin sentezi optimizasyon çizelgesi

Deney	Çözücü	Baz	Sıcaklık (°C)	Zaman (dak.)	% Verim
1	Aseton	K ₂ CO ₃	Reflaks	360	1<
2	Aseton	K ₂ CO ₃	Reflaks	720	1<
3	Aseton	TEA	Reflaks	720	1<
4	Etanol	K ₂ CO ₃	25	720	.*
5	Etanol	TEA	25	1440	7
6	Etanol	KOH	25	720	41
7	Etanol	K ₂ CO ₃	Reflaks	720	.*
8	Etanol	TEA	Reflaks	720	10
9	DMF	K ₂ CO ₃	Reflaks	720	.*
10	DMF	TEA	Reflaks	720	1<
11	-	TEA	110	5	48
12	-	TEA	130	10	61
13	-	TEA	130	30	77
14	-	TEA	130	60	84
15	-	TEA	130	120	86
16	-	TEA	130	180	87

(-) çözücüsüz ortam

(1<) %1 altında

(.*) ürün elde edilmedi ve verim yok

3-asetil izokumarin bileşiğinin sentezinde Çizelge 5.1.1’de verilen Deney 1-10 arasında verimin en iyi olduğu, baz olarak KOH, en iyi çözücü olarak etanol ve en iyi sıcaklık ise oda sıcaklığı olduğu bulunmuştur.

3-asetil izokumarin bileşiği Çizelge 5.1.1’de verilen çözücüsüz olarak gerçekleştirilen Deney 11-16 arasında verimin en iyi olduğu, sıcaklık 130 °C’de ve en iyi zaman ise 180 dak. olduğu bulunmuştur.

Sentezlenen 3-asetil izokumarin bileşiği literatürdeki verimi %15 (Ishchenko ve vd. 2008) iken Çizelge 5.1.1’de görüldüğü gibi en iyi şartlarında verim artırılmış ve herhangi bir çözücü kullanılmadan reaksiyon gerçekleştirilmiştir. %87’lik bu verim ve çözücüsüz ortam kullanımı ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Çizelge 5.1.1’de görüldüğü gibi en iyi verimi (%87) çözücüsüz ortamda 130 °C’de 180 dak. gözlemlenmiştir.

5.1.2. Metot B ile 3-asetil izokumarin optimizasyonu

Mikrodalgada açık sistem olan Metot B ile farklı çözücü, güç, baz ve zaman aralığında yapılan çalışmalarda 3-asetil izokumarin sentezi için en iyi koşullar Çizelge 5.1.2’de özetlenmiştir.

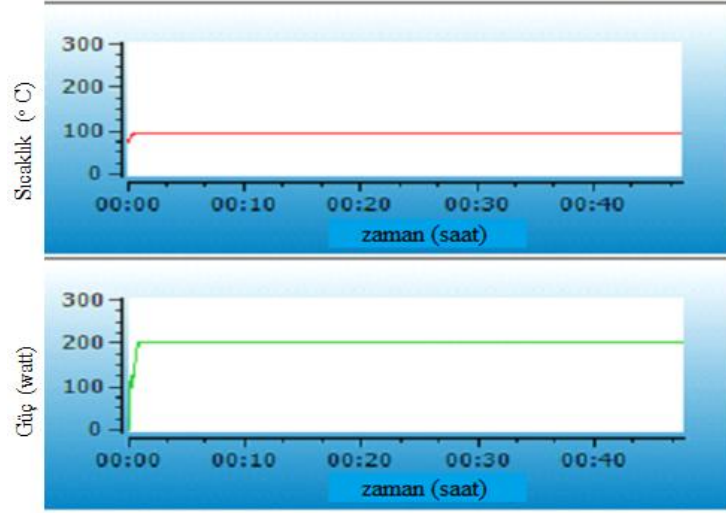
Çizelge 5.1.2. Metot B kullanılarak 3-asetil izokumarin sentezi optimizasyon çizelgesi

Deney	Çözücü	Baz	Güç (Watt)	Zaman (dak.)	Sıcaklık (°C)	Verim
1	aseton	K ₂ CO ₃	100	10	Reflaks	-*
2	aseton	K ₂ CO ₃	200	30	Reflaks	-*
3	aseton	K ₂ CO ₃	300	60	Reflaks	1<
4	aseton	K ₂ CO ₃	300	120	Reflaks	1<
5	aseton	TEA	200	15	Reflaks	-*
6	aseton	TEA	200	40	Reflaks	-*
7	aseton	TEA	300	60	Reflaks	1<
8	aseton	TEA	300	180	Reflaks	1<
9	Etanol	K ₂ CO ₃	200	30	Reflaks	-*
10	Etanol	K ₂ CO ₃	200	60	Reflaks	-*
11	Etanol	K ₂ CO ₃	300	120	Reflaks	-*
12	Etanol	TEA	200	30	Reflaks	-*
13	Etanol	TEA	200	60	Reflaks	1<
14	Etanol	TEA	300	120	Reflaks	1<
15	DMF	K ₂ CO ₃	200	30	Reflaks	-*
16	DMF	TEA	200	30	Reflaks	1<
17	DMF	K ₂ CO ₃	200	60	Reflaks	-*
18	DMF	TEA	200	60	Reflaks	1<

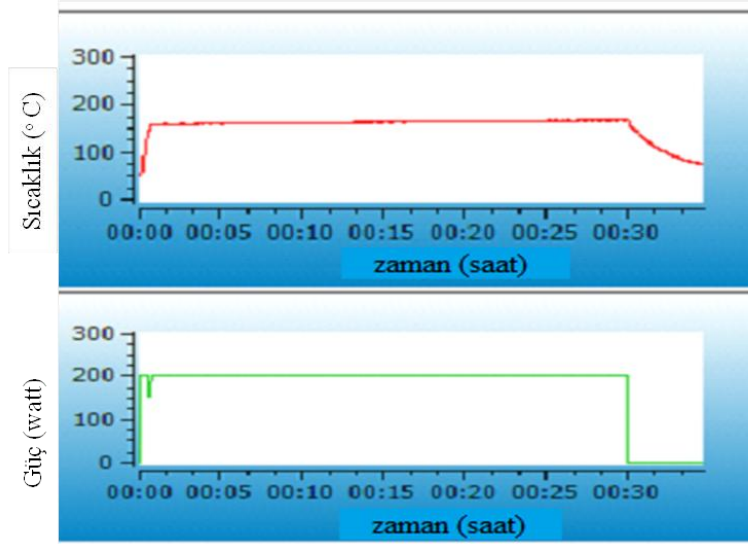
(-*) ürün elde edilmedi ve verim yok

(1<) %1 altında

3-asetil izokumarin bileşiği Çizelge 5.1.2’de görüldüğü gibi Deney 1-18 arasında verimin olmadığı ve bazısında ise %1< altında olduğundan verimin daha da artırılması açısından yeni bir metot olan Metot C’yi geliştirilmesine yönelmiştir. Şekil 5.1.2.1. ve şekil 5.1.2.2’de görüldüğü gibi Metot B ile yapılan Deney 13 ve 16’nın şartlarında elde edilen grafikte sıcaklık ve güç zamana karşı grafiği elde edilmiştir. Şekil 5.1.2.1 ve şekil 5.1.2.2’de görüldüğü gibi Metot B uygulandığında basıncın etkisi olmadığı açıkça görülmektedir.



Şekil 5.1.2.1. 3-asetil izokumarin Metot B ile etanol, TEA kullanımı reflaks sıcaklığında ve 60 dak. sonunda elde edilen grafiği



Şekil 5.1.2.2. 3-asetil izokumarin Metot B ile DMF, K_2CO_3 kullanımı reflaks sıcaklığında ve 30 dak. sonunda elde edilen grafiği

5.1.3. Metot C ile 3-asetil izokumarin optimizasyonu

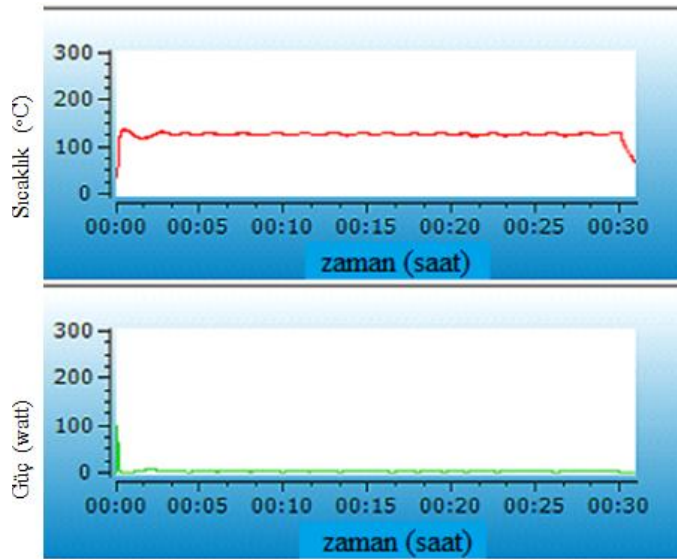
Mikrodalgada açık sistem kapalı kap olan Metot C ile farklı güç ve zaman aralığında yapılan çalışmalarda 3-asetil izokumarin sentezi için en iyi koşullar Çizelge 5.1.3'de özetlenmiştir.

Çizelge 5.1.3. Metot C kullanılarak 3-asetil izokumarin sentez optimizasyon çizelgesi

Deney	Çözücü	Baz	Güç	Sıcaklık (°C)	Zaman (dak.)	% Verim
1	-	TEA	100	130	10	50
2	-	TEA	100	130	15	57
3	-	TEA	100	130	30	58
4	-	TEA	200	130	5	69
5	-	TEA	200	130	10	72
6	-	TEA	200	130	30	77
7	-	TEA	200	130	60	84

(-) çözücüsüz ortam

3-asetil izokumarin bileşiği Çizelge 5.1.3’de görüldüğü gibi Deney 1-3 arasında verimin en iyi 100 watt güçte ve en iyi zaman olarak 30 dak. olduğu bulunmuştur. 3-asetil izokumarin bileşiği Çizelge 5.1.3’de görüldüğü gibi Deney 4-7 arasında verimin en iyi 200 watt güçte ve en iyi zaman olarak 60 dak. olduğu bulunmuştur. Çizelge 5.1.3’de görüldüğü gibi en iyi verim çözücüsüz ortamda 200 watt güçte 130 °C’de 60 dak. gözlemlenmiştir. Deney 1-3 ve 4-7 karşılaştırıldığında güç arttıkça Çizelge 5.1.3’de görüldüğü verimin arttığı sonucuna varıldı. Şekil 5.1.3.1. ve Şekil 5.1.3.2’de görüldüğü gibi Metot C ile yapılan deney 3’ün şartlarında elde edilen grafikte sıcaklık ve güç zamana karşı grafiği elde edilmiştir. Şekil 5.1.3.1’de görüldüğü gibi MW açık sistem kapalı kap uygulandığında basıncın etkisi olmadığı açıkça görülmektedir.



Şekil 5.1.3.1. 3-asetil izokumarin Metot C ile çözücü olmadan, TEA kullanımı 130 °C’de ve 30 dakika sonunda elde edilen grafiği

5.1.4. Metot D ile 3-asetil izokumarin optimizasyonu

Metot D ile gerçekleştirilen MW kapalı sistem reaksiyonlarında aseton, etanol ve su gibi farklı çözümler ve çözümsüz ortamda kullanılmıştır. Farklı sıcaklık (°C) ve zaman (dak.) aralıklarında deneyler gerçekleştirilerek Çizelge 5.1.4'de özetlenmiştir.

Çizelge 5.1.4. Metot D kullanılarak 3-asetil izokumarin sentez optimizasyon çizelgesi

Deney	Çözücü	Baz	Zaman (dak.)	Sıcaklık (°C)	% Verim
1	Aseton	K ₂ CO ₃	10	100	-*
2	Aseton	K ₂ CO ₃	10	120	-*
3	Aseton	K ₂ CO ₃	10	140	-*
4	Aseton	K ₂ CO ₃	60	140	-*
5	Aseton	TEA	5	120	-*
6	Aseton	TEA	15	120	10
7	Aseton	TEA	30	120	76
8	Aseton	TEA	30	150	77
9	Aseton	TEA	30	180	86
10	Aseton	TEA	30	200	78
11	Etanol	K ₂ CO ₃	10	120	-*
12	Etanol	K ₂ CO ₃	30	150	<1
13	Etanol	KOH	15	130	<1
14	Etanol	KOH	30	130	<1
15	Etanol	KOH	15	150	<1
16	Etanol	TEA	5	120	41
17	Etanol	TEA	10	120	47
18	Etanol	TEA	15	150	83
19	Etanol	TEA	15	200	66
20	Etanol	TEA	30	150	66
21	Etanol	TEA	30	180	78
22	Etanol	TEA	30	200	87
23	Etanol	TEA	60	200	69
24	Çözümsüz	K ₂ CO ₃	15	120	-*
25	Çözümsüz	K ₂ CO ₃	15	140	-*
26	Çözümsüz	TEA	5	120	45
27	Çözümsüz	TEA	5	130	66
28	Çözümsüz	TEA	5	140	38
29	Çözümsüz	TEA	10	130	77
30	Çözümsüz	TEA	15	120	50
31	Çözümsüz	TEA	15	130	76
32	Çözümsüz	TEA	15	140	72

33	Çözücüsüz	TEA	15	150	78
34	Çözücüsüz	TEA	30	120	77
35	Çözücüsüz	TEA	30	130	84
36	Çözücüsüz	TEA	30	140	82
37	Çözücüsüz	TEA	30	150	77
38	Çözücüsüz	TEA	45	120	55
39	Çözücüsüz	TEA	60	120	81
40	Çözücüsüz	TEA	45	130	82
41	Çözücüsüz	TEA	60	130	75
42	Su	TEA	15	120	-*
43	Moleküler sieve	TEA	15	120	51
44	Moleküler sieve	TEA	30	120	-*

(-*) ürün elde edilmedi ve verim yok

(1<) %1 altında

3-asetil izokumarin bileşiği Çizelge 5.1.4’de görüldüğü gibi Deney 1-10 arasında verimin en iyi; çözücü olarak aseton kullanılmasının yanı sıra TEA’nin baz olarak kullanılması, en iyi sıcaklık 180 °C’de ve zaman olarak ise 30 dak. olduğu bulunmuştur.

Deney 1-10 arasına bakıldığında 180 °C’de 30 dak. sonra 200 °C 30 dak. ürün veriminin düştüğü gözlemlendi. Burada 180 °C’den sonra sıcaklığın artışı ile verimin dramatik olarak azaldığı görüldü.

Tabloda daha yüksek sıcaklıklara çıkıldığında verimin azalacağını söylebiliriz. Deney 6-7 arasına baktığımızda aynı sıcaklık ve baz şartlarında zaman artmasıyla verimin arttığı gözlemlendi.

Deney 11-15 arasına baktığımızda baz olarak K₂CO₃ ve KOH kullanılması ürünün veriminin <1% olması 3-asetil izokumarin bileşiğinin sentezinde bu bazların kullanılması dezavantaj olarak görülmesi sonucuna varıldı.

Deney 16-23 arasına bakıldığında verimin en iyi; çözücü olarak etanolün kullanılmasının yanı sıra baz olarak TEA, en iyi sıcaklık 200 °C’de ve en iyi zaman ise 30 dak. olduğu görüldü. Deney 23’de görüldüğü gibi zaman artmasıyla verimin azaldığı görüldü.

Deney 24-25 arasına bakıldığında baz olarak K₂CO₃ kullanılması 3-asetil izokumarin bileşiğinin elde edilmesi noktasında dezavantaj olarak görüldü. Deney 24-25’de K₂CO₃’ün kullanılması ile ürün elde edilmedi.

Deney 26-28 arasına bakıldığında en iyi verim 130 °C'de olduğu görüldü. Aynı bazın kullanımı ve aynı zaman uygulandığında sıcaklığın artmasıyla verimin dramatik olarak azaldığı görüldü.

Deney 30-33 arasına bakıldığında en iyi verimin 150 °C'de olduğu görüldü. Burada verimin daha da artacağı düşüncesinden üst zaman dilimlerini çalışmamız gerektiği sonucuna vardık.

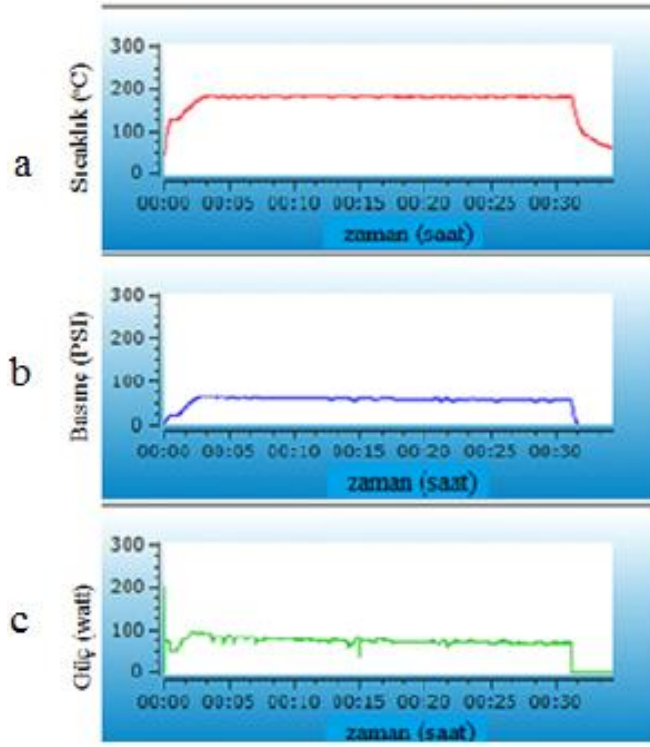
Deney 34-37 arasına bakıldığında verimin en iyi 130 °C'de olduğu görüldü. Deney 34-37'de görüldüğü gibi 130 °C'den daha yüksek sıcaklıklarda verimin düştüğü görüldü. Burada sıcaklığın 130 °C'den daha yüksek sıcaklıklarda çalışmak verim açısından dezavantaj olduğu sonucuna varıldı.

Deney 38-39 arasına bakıldığında verimin zamanın artmasıyla arttığı görüldü. Burada zaman artmasıyla verim açısından avantaj olduğu sonucuna varabiliriz.

Deney 40-41 arasına bakıldığında verimin 130 °C'de ve zaman olarak 45 dak. olduğu görüldü. Zamanın artmasıyla verimin azaldığı görüldü.

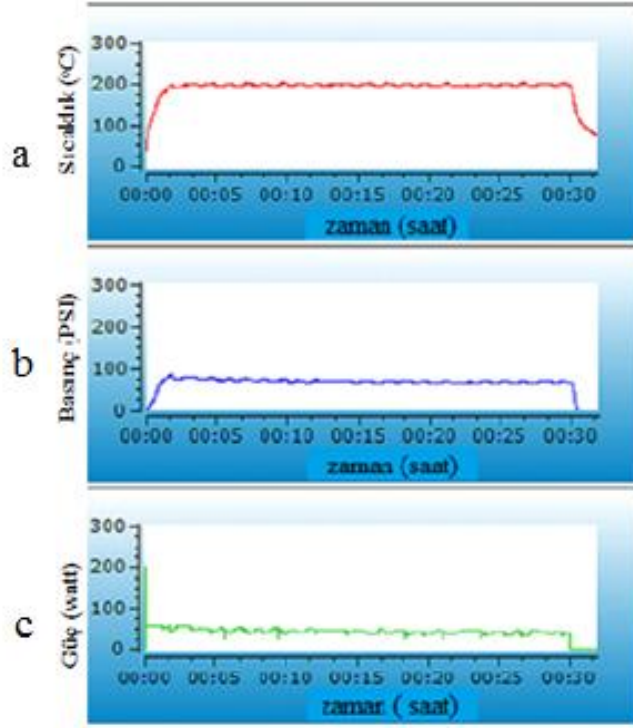
Çizelge 5.1.4'de görüldüğü en iyi verimler etanol ortamında 30 dak. 180 °C'de ve çözücüsüz ortamda 30 dak. 130 °C'de gözlemlenmiştir.

Şekil 5.1.4.1'de görüldüğü gibi Metot D ile yapılan Deney 9'ün şartlarında elde edilen grafikte sıcaklık, güç ve basınç zamana karşı grafiği elde edilmiştir. Şekil 5.1.4.1'de görüldüğü gibi MW kapalı sistem uygulandığında a) sıcaklık, b) basınç ve c) gücün etkisi olduğu açıkça görülmektedir.



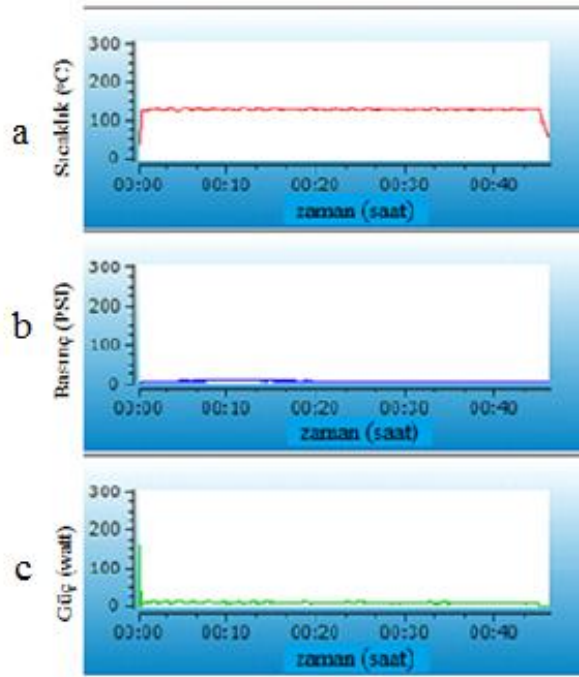
Şekil 5.1.4.1. 3-asetil izokumarin Metot D ile aseton, TEA kullanımı 180 °C’de ve 30 dak. sonunda elde edilen grafiği

Şekil 5.1.4.2’de görüldüğü gibi Metot D ile yapılan Deney 22’nin şartlarında elde edilen grafikte sıcaklık, güç ve basınç zamana karşı grafiği elde edilmiştir. Şekil 5.1.4.2’de görüldüğü gibi MW kapalı sistem uygulandığında a) sıcaklık, b) basınç ve c) gücün etkisi olduğu açıkça görülmektedir.



Şekil 5.1.4.2. 3-asetil izokumarin Metot D ile etanol, TEA kullanımı 200 °C’de ve 30 dak. sonunda elde edilen grafiği

Şekil 5.1.4.3’de görüldüğü gibi Metot D ile yapılan Deney 40’nin şartlarında elde edilen grafikte sıcaklık, güç ve basınç zamana karşı grafiği elde edilmiştir. Şekil 5.1.4.2’de görüldüğü gibi MW kapalı sistem uygulandığında a) sıcaklık, b) basınç ve c) gücün etkisi olduğu açıkça görülmektedir.



Şekil 5.1.4.3. 3-asetil izokumarin Metot D ile çözücü kullanılmadan TEA kullanılarak 130 °C’de ve 45 dak. sonunda elde edilen grafiği

5.1.5. Metot A, B, C ve D optimizasyonlarının kıyaslanması

Geleneksel yöntem (Metot A), MW açık sistem (Metot B), MW açık sistem kapalı kap (Metot C) ve MW kapalı sistem (Metot D), olarak gerçekleştirilen deneylerde çözücülü ve çözücsüz ortam, baz olarakta K_2CO_3 ve TEA kullanımıyla farklı sıcaklık ($^{\circ}C$) ve zaman (dak.) aralıklarında deneyler gerçekleştirilerek Çizelge 5.1.5’de özetlenmiştir.

Çizelge 5.1.5. Metot A, B, C ve D optimizasyonlarının kıyaslanması

No	Çözücü	Baz	Sıcaklık ($^{\circ}C$)				Zaman (dak.)				% Verim			
			Metot				Metot				Metot			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
1	Aseton	K_2CO_3	Reflaks	Reflaks	-	140	720	120	-	60	1<	1<	-*	-*
2	Aseton	TEA	Reflaks	Reflaks	-	180	720	180	-	30	1<	1<	-*	86
3	Etanol	TEA	Reflaks	Reflaks	-	200	720	120	-	30	10	1<	-*	87
4	-	TEA	130	-	130	130	180	-	60	30	87	-*	84	84

(-*) ürün elde edilmedi ve verim yok

(1<) %1 altında

(-) reaksiyon yapılmadı

Çizelge 5.1.5’de 1 numaralıda aseton ve K_2CO_3 koşullarında Metot A, B’de reflaks koşullarında ve Metot D ile $140\text{ }^\circ\text{C}$ ’de yapılan işlemlerde verimin sadece Metot A ve B’de $1 <$ altında olduğu bulunmuştur.

2 numaraya baktığımızda aseton ve TEA koşullarında Metot A, B’de reflaks koşullarında ve Metot D ile $180\text{ }^\circ\text{C}$ ’de 30 dak. yapılan işlemlerde verimin sadece Metot D’de yüksek çıktığı gözlemlenmiştir.

2 numaradaki metotların zamanlarını karşılaştırdığımızda Metot D’de daha kısa sürede daha yüksek verim elde edildiği Çizelge 5.1.5’de açıkça görülmektedir.

3 numaralıya baktığımızda etanol ve TEA koşullarında Metot A 720 dak. Metot B’de 120 dak. reflaks koşullarında ve Metot D’de ise $200\text{ }^\circ\text{C}$ ’de 30 dak. yapılan işlemlerde verimin Metot A’da %10 iken Metot D ise verim %87 olduğu Çizelge 5.1.5’de görülmektedir.

4 numaraya baktığımızda çözücü kullanılmadan ve baz olarak TEA kullanılması aynı sıcaklık değerinde gerçekleştirilen deneyde farklı zamanlarda Metot A, C ve D’nin uygulanmasında verimin bütün metotlarda yüksek çıktığını Çizelge 5.1.5’de açıkça görülmektedir. Çizelge 5.1.5’de görüldüğü Metot A olarak gerçekleştirilen işlemde verimin yüksek çıkmasındaki neden olarak zamanın diğer metotlara göre daha yüksek olmasıdır.

Çizelge 5.1.5’de görüldüğü gibi MW Metot C olarak gerçekleştirilen işlemde verimin Metot A’ya göre kıyaslandığında zamanın Metot A’ya göre daha az olmasıdır. Burada mikrodalganın geleneksel yöntemle göre daha kısa süre reaksiyonların gerçekleştirmesidir.

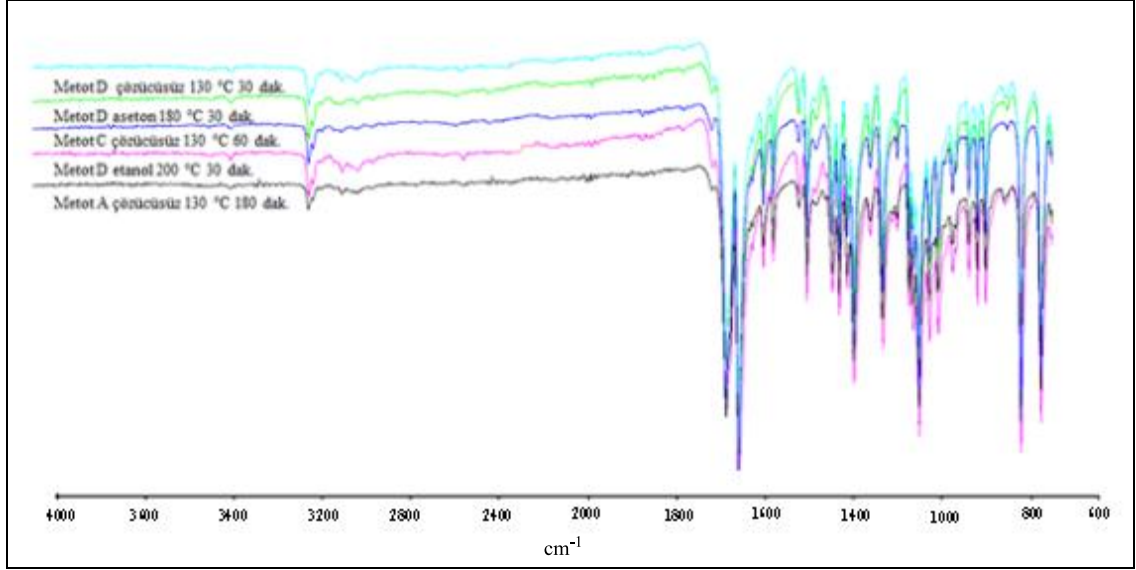
Çizelge 5.1.5’de görüldüğü gibi MW Metot D olarak gerçekleştirilen işlemde verimin Metot A ve B’ye göre kıyaslandığında zamanın diğer metotlara göre daha kısa olmasıdır. Metot D’de şu sonucu çıkarılabilir; MW kapalı sistem metodu ile gerçekleştirilen reaksiyonlar diğer sentez metotlarına göre daha kısa sürede gerçekleştirilebilmekte ve sentez ürünleri daha yüksek verimlerde elde edilebilmektedir.

5.1.6. Genel sonuç

MW ışınlanması altında aseton, etanol veya çözücüsüz ortamda 2-karboksibenzaldehit ile monokloroaseton reaksiyonundan 3-asetil izokumarin bileşiğinin ilk etkin tek adımlı sentezi geliştirildi. 3-asetil izokumarin sentezi için yeni yöntemler geliştirildi. Geliştirilen bu yöntemler; Metot B, Metot C ve Metot D sentez metotlarıdır. Burada Metot B: MW açık sistem, Metot C: MW açık sistem mühürlü kap ve Metot D: MW kapalı sistem olarak gerçekleştirilmiştir. Bu metotlarda en iyi verimler Metot C'de %84 verim ve Metot D'de ise etanol ortamında %87 verim ile Metot D'de çözücüsüz ortamda %84 verimler alınmıştır. Reaksiyon süresi Metot C'de 60 dak. Metot D ise 30 dak. gibi kısa sürerlerdir. Geliştirilen yöntemleri incelersek Metot C MW destekli çözücüsüz ortamda ve Metot D ise MW destekli çözücülü ve çözücüsüz ortamda gerçekleştirilerek kısa sürede reaksiyonun tamamlanması yönünden bu metotlar ilk olma özelliği taşımaktadır. 3-asetil izokumarin sentezi için sağlanan bu avantajlar reaksiyonun kısa sürede tamamlanması ve yüksek verimlerde ürünün elde edilmesi MW destekli sentez için etkili bir yaklaşım olarak pratik uygulamalar sağlamaktadır.

5.2. 3-asetil izokumarin Bileşiğinin Farklı Şartlardaki ATR-IR Spektum Değerlendirilmesi

3-asetil izokumarin bileşiği için şekil 5.2.1'de görüldüğü gibi Metot A, B, C ve D uygulanarak ATR-IR spekturumu alınmıştır. Burada 3-asetil izokumarin bileşiğinin farklı şartlardaki ATR-IR spekturumları alınıp üst üste çakıştırıldığında Şekil 5.2.1'de görüldüğü parmak izi bölgesinde bütün piklerin aynı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan her koşulda 3-asetil izokumarin bileşiğinin sentezlenmesi gerçekleşmiştir. 3-asetil izokumarin bileşiği için yapılacak optimizasyon çalışmaları için önemli bir sonuç teşkil eder.



Şekil 5.2.1. Farklı metotlarda senetzielen 3-asetil izokumarin bileşğinin ATR-IR spektumu

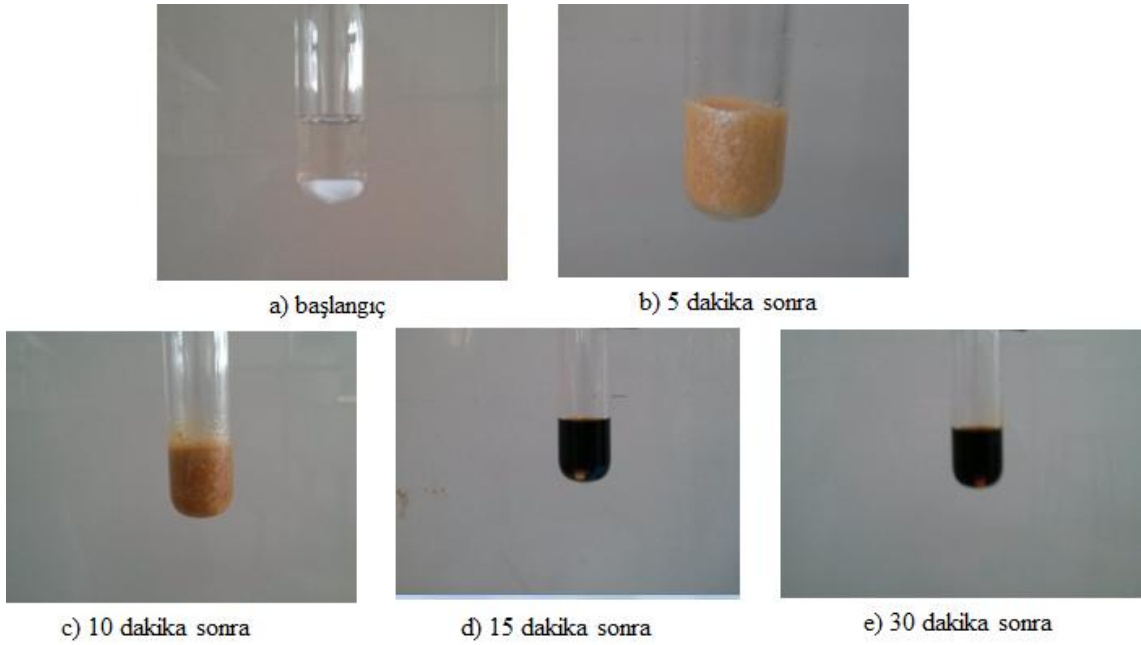
5.3. 3-asetil izokumarin Bileşğinin Reaksiyon Takibi

3-asetil izokumarin bileşğı MW Metot D 180 °C’de aseton ortamında 1 dak. işleme tabi tutulduğunda Şekil 5.3.1’de görüldüğü gibi tuz oluşumu gözlendi. Tuz oluşumu ile reaksiyonun ilerlediğine kanıt teşkil etmektedir. MW Metot D’de aseton ortamında reaksiyon 1 dak. gibi kısa zamanda gerçekleştiğini ve 3-asetil izokumarin bileşğininde sentezleme süresi olarak bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.



Şekil 5.3.1. 3-asetil izokumarin bileşğinin 1 dakika sonundaki tuz oluşumu

3-asetil izokumarin bileşiği MW Metot D 200 °C'de etanol ortamında 5, 10, 15 ve 30 dak. işleme tabi tutulduğunda Şekil 5.3.2'de görüldüğü gibi tuz oluşumu gözlendi. 15 ve 30. dak. tuz oluşumu gözlenmeyip deney tüpün içindeki maddenin rengin tamamen değiştii gözlendi. 15 ve 30. dak. deney tüpündeki renk değişimi yüksek sıcaklıkta diğer zaman dilimlerine kıyaslan MW ışınlanması altında daha uzun sürede maruz kalınmasıyla oldu. 15 ve 30. dak. zaman dilimlerinde MW ışınlanması diğer zaman dilimlerine göre daha fazla olmasından verim açısından daha yüksek sonuçlar çıkmasına neden oldu.



Şekil 5.3.2. 3-asetil izokumarin bileşiğinin farklı zaman dilimlerdeki tuz oluşumu ve reaksiyon takibi

5.4. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu

5.4.1. 3-asetil izokumarin (1) bileşiğinin karakterizasyonu

2-karboksibenzaldehit uygun şartlarda reaksiyona sokularak (1) nolu bileşik sentezlendi. 2-karboksibenzaldehit bileşiğinin IR spektrumunda (C-OH gerilme) 3332 cm^{-1} 'deki ve (C=O gerilme) 1740 cm^{-1} 'deki pik kaybolmuş ve (1) nolu bileşiğinin IR spektrumunda (C=O gerilme) 1682 cm^{-1} 'de yeni bir keton karbonili piki oluşmuştur. (1) nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (H, =CH₂) 7.29 ppm'de alken karbonuna ait sinyaller ile (3H, -CH₃) 2.61 ppm'de yeni sinyaller oluşmuştur. (1) nolu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (-CH) 135.3 ppm'de ve (=C) 130.0 ppm'de alken karbonuna ait sinyaller ile (C=O, keton) 192.2 ppm'de ve (-CH₃) 26.1 ppm'de yeni sinyaller oluşmuştur. GC-MS spektrumunda 71,530 dak. m/z= 188.10 (M⁺, %89), 145,1 (100), 117,1 (29), 89,1 (95), 63,1 (16). Bunun yanı sıra: 3-asetil izokumarinin kütle spektrumu 188.1, 145,1, 117,1, 89,1, 95,0 ve 63,1 da m/z piki vermektedir. Tüm veriler (1) nolu bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır.

5.4.2. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) bileşiğinin karakterizasyonu

3-asetil izokumarin (1) bileşiği uygun şartlarda reaksiyona sokularak (2) nolu bileşik sentezlendi. (2) nolu bileşiğinin IR spektrumunda (C-Br) 735 cm^{-1} 'de yeni bir pik oluşmuştur. (2) nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (2H, -CH₂) 4.48 ppm'de yeni metilen sinyali oluşmuştur. Tüm veriler (2) nolu bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır.

5.4.3. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) bileşiğinin karakterizasyonu

3-asetil izokumarin (1) bileşiği uygun şartlarda reaksiyona sokularak (3) nolu bileşik sentezlendi. (1) nolu bileşiğin IR spektrumunda (C=O gerilme) 1682 cm^{-1} 'deki pik kaybolmuş ve (3) nolu bileşiğin IR spektrumunda (N-H (primer) gerilme) 3398 cm^{-1} 'de, (N-H (sekonder) gerilme) 3220 cm^{-1} 'de ve (C-N gerilme) 1107 cm^{-1} 'de yeni pikler oluşmuştur. (3) nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (2H, $-\text{NH}_2$) 8.56 ppm 'de ve (1H, $-\text{NH}$) 7.65 ppm 'de primer ve sekonder amin sinyalleri oluşmuştur. (3) nolu bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ($-\text{C}=\text{S}$) 179.6 ppm 'de yeni sinyal oluşmuştur. Tüm veriler (3) nolu bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır.

5.4.4. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) bileşiğinin karakterizasyonu

3-(2-bromasetil) izokumarin (2) nolu bileşiği uygun şartlarda reaksiyona sokularak (4) nolu bileşik sentezlendi. (2) nolu bileşiğinin IR spektrumunda (C-Br) 735 cm^{-1} 'de piki kaybolmuş ve (4) nolu bileşiğin IR spektrumunda (Ar, C=C, gerilme) 1607 cm^{-1} 'de, (C-O, gerilme) 1019 cm^{-1} 'de ve (C-Br) 683 cm^{-1} 'de yeni pikler oluşmuştur. (4) nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (1H, =CH) 8.43 ppm 'de, (1H, =CH) 8.30 ppm 'de, (1H, =CH) 7.64 ve (1H, =CH) 7.52 ppm 'de yeni bir pik oluşmuştur. (4) nolu bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (CH=) 160.3 , 132.3 ve 112.0 ppm 'de, (C=) 150.7 ve 126.5 ppm 'de ve (=C-Br) 113.9 ppm 'de alken karbonuna ait yeni sinyaller oluşmuştur. Tüm veriler (4) nolu bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır.

5.4.5. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) bileşiğinin karakterizasyonu

3-asetil izokumarin (1) bileşiği uygun şartlarda reaksiyona sokularak (5) nolu bileşik sentezlendi. (1) nolu bileşiğin IR spektrumunda (C=O gerilme) 1682 cm^{-1} 'deki pik kaybolmuş ve (5) nolu bileşiğin IR spektrumunda (OH gerilme) 3201 cm^{-1} 'de ve (C-N) 1629 cm^{-1} 'de yeni pikler oluşmuştur. (5) nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (1H, $-\text{OH}$) 11.89 ppm 'de yeni bir pik oluşmuştur. (5) nolu bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$

spektrumunda herhangi bir değişiklik olmamıştır. Tüm veriler (5) nolu bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır.

5.4.6. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) bileşiğinin karakterizasyonu

İzokumarin-3-il metil ketoksim (5) bileşiği uygun şartlarda reaksiyona sokularak (6) nolu bileşik sentezlendi. (5) nolu bileşiğin IR spektrumunda (OH gerilme) 3201 cm^{-1} 'deki pik kaybolmuş ve (6) nolu bileşiğin IR spektrumunda (C=O gerilme) 1713 cm^{-1} 'de keton karbonili ve (C-Cl gerilme) 765 cm^{-1} 'de yeni pikler oluşmuştur. (6) nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (2H, $-\text{CH}_2$) 4.32 ppm 'de yeni bir pik oluşmuştur. (5) nolu bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (C=O, keton) 164.6 ppm 'de ve ($-\text{CH}_2$) 40.0 ppm 'de yeni sinyaller oluşmuştur. Tüm veriler (6) nolu bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır.

5.4.7. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) bileşiğinin karakterizasyonu

İzokumarin-3-il metil ketoksim (5) bileşiği uygun şartlarda reaksiyona sokularak (7) nolu bileşik sentezlendi. (5) nolu bileşiğin IR spektrumunda (OH gerilme) 3201 cm^{-1} 'deki pik kaybolmuş ve (7) nolu bileşiğin IR spektrumunda (C=O gerilme) 1729 cm^{-1} 'de yeni keton karbonili piki oluşmuştur. (7) nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (3H, $-\text{CH}_3$) 2.46 ppm 'de yeni bir pik oluşmuştur. (7) nolu bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (C=O, keton) 168.0 ppm 'de ve ($-\text{CH}_3$) 19.6 ppm 'de yeni sinyaller oluşmuştur. Tüm veriler (7) nolu bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır.

5.4.8. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) bileşiğinin karakterizasyonu

İzokumarin-3-il metil ketoksim (5) bileşiği uygun şartlarda reaksiyona sokularak (8) nolu bileşik sentezlendi. (5) nolu bileşiğin IR spektrumunda (OH gerilme) 3201 cm^{-1} 'deki pik kaybolmuş ve (8) nolu bileşiğin IR spektrumunda (Ar, C-H gerilme) 3070 cm^{-1} 'de aromatik C-H ve (Ar, C=C) 1600 cm^{-1} 'de yeni pikler oluşmuştur. (8) nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (2H, =CH) 8.34 ppm 'de ve (2H, =CH) 7.65 ppm 'de yeni bir pik oluşmuştur. (8) nolu bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (C=O, keton) 163.2 ppm 'de, (C=) 133.7 ppm 'de, (-CH) $135.2, 129.9$ ve 127.1 ppm 'de alken karbonuna ait yeni sinyaller oluşmuştur. Tüm veriler (8) nolu bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır.

5.4.9. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) bileşiğinin karakterizasyonu

İzokumarin-3-il metil ketoksim (5) bileşiği uygun şartlarda reaksiyona sokularak (9) nolu bileşik sentezlendi. (5) nolu bileşiğin IR spektrumunda (OH gerilme) 3201 cm^{-1} 'deki pik kaybolmuş ve (9) nolu bileşiğin IR spektrumunda (Ar, C-H gerilme) $3062, 3029\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik C-H, (Ar, C=C gerilme) 1602 cm^{-1} 'de ve (C-C gerilme) 1208 cm^{-1} 'de yeni pikler oluşmuştur. (9) nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (2H, =CH) 7.47 ppm 'de ve (2H, =CH) 7.40 ppm 'de ve (2H, -CH₂) 5.29 ppm 'de yeni bir pik oluşmuştur. (9) nolu bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (C=) 137.2 ppm 'de, (-CH) $134.8, 126.4$ ve 126.3 ppm 'de alken karbonuna ait sinyaller ile (-CH₂) 77.0 ppm 'de yeni oluşmuştur. Tüm veriler (9) nolu bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır.

KAYNAKLAR

Abid, Obaid-ur-R., Khalid, M., Hussain, Muhammad T., Hanif, M., Qadeer, G., Rama, Nasim H., Kornienko, A., Khan, Khalid M., (2011). Synthesis and anti-cancer, anti-metastatic evaluation of some new fluorinated isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins, *Journal of Fluorine Chemistry*, 135: 240–245.

Ahmad, Hafiz B., Rama, Nasim H., Hussain, M., Hussain, Muhammad T., Qasim, Malik M., Hameed, S., Malana, Muhammad A., Malik, A., (2002). Synthesis of 3-aryl- and 3-Aryl-dihydroisocoumarins, *Indian Journal of Chemistry*, 42: 611-615.

Afzal, Muhammad T., Motasemi, F., (2013). A review on the microwave-assisted pyrolysis technique, *Renewable and Sustainable Energy Reviews* 28: 317–330.

Ani, F.N., Motasemi, F., (2012). A review on microwave-assisted production of biodiesel, *Renewable and Sustainable Energy Reviews* 16: 4719–4733.

Bacon, Reginald G. R., and Murray John C. F., (1975). Metal Ions and Complexes in Organic Reactions. Part XX. Coppercatalysed Reactions of Aromatic Bromo-carboxylates with Carbanions, giving Oxo-acids, Isocoumarins, and Related Products, *J. C.S. Perkin I*. 1267.

Barry, R.G., *Chem. Rev.*, (1964). 64(3): 229-260.

Bellinger, Geoffrey C. A., Campbell William E., Giles Robin G. F., And Tobias Julius D., (1982). Formation Of Some 3-Aryl-3,4-Dihydroisocoumarins By Thermal Ring Closure Of Stilbene-2-Carboxylic Acids, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2819.

Bhakta, C., (1985). Synthesis of 3-Acyl- & 3-Aroyl-isocoumarins, *Indian Journal of Chemistry*, 24, 428-431.

Bihel, F., Quelever, G., Lelouard, H., Petit, A., Alves da Costa, C., Pourquoi, O., Checler, F., Thellend, A., Pierre, P., and Krausa, Jean-L., (2003). Synthesis of New 3-Alkoxy-7-amino-4-chloro-isocoumarin Derivatives as New β -Amyloid Peptide Production Inhibitors and Their Activities on Various Classes of Protease, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11: 3141–3152.

Boğa, M., (2005). Kumarin Türevi Yeni 14:4 Taç Eter Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, *Kimya*, Marmara Üniversitesi, İstanbul.

Bougrin, K., Loupy, A., Soufiaoui, M., (2005). Microwave-assisted solvent-free heterocyclic synthesis, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* 6: 139–167.

Brown, D. W., Dyke S. F., Sainsbury M., and Hardy G., (1971). Aspects of isocoumarin chemistry. Part I. A synthesis of Berbine Derivatives, *J. Chem. SOC. (C)*, 3219.

Bryson, T. A., Stewart J. J., Gibson J. M., Thomas P. S., and Bercha J. K., (2003). Green heterocycle synthesis, isochromenones and artemidin, *Green Chemistry* 5: 174–176.

Caddick, S., Fitzmaurice, R., (2009). Microwave enhanced synthesis, *Tetrahedron* 65: 3325–3355.

Carter, Rachel H., Colyer Roger M., Hill Robert A., and Staunton J., (1976). Synthesis of Isocoumarins via Indanones, *J. C.S. Perkin I.* 1438.

Carter, Rachel H., Garson Mary J., Hill Robert A., Staunton J., and Sunter David C., (1981). The Synthesis of Indan-I -ones and Isocoumarins, *J. C.S. Perkin I.* 471.

Chary R. G., Reddy G. R., Ganesh Y. S. S., Prasad K. V., Chandra S. K. ., Mukherjee S., and Pal M., (2013). Cu-catalyzed coupling-cyclization in PEG 400 under ultrasound: a highly selective and greener approach towards isocoumarins, *RSC Adv.*, 3: 9641–9644.

Chinnagolla, R.K., ve Jeganmohan M., (2012). Regioselective synthesis of isocoumarins by ruthenium-catalyzed aerobic oxidative cyclization of aromatic acids with alkynes, *Chem. Commun.* 48: 2030–2032.

Chinnagolla, Ravi K., and Jeganmohan M., (2011). Regioselective synthesis of isocoumarins by ruthenium-catalyzed aerobic oxidative cyclization of aromatic acids with alkynes, , *Chem. Commun.*, 48: 2030-2032.

Harper, J.W., Hemmi, K., and Powers, James C., (1984). Reaction of Serine Proteases With Substituted Isocoumarins: Discovery Of 3,4-Dikloroisocoumarin, a New General Mechanism Based Serine Protease Inhibitor, *Biochemistry* 24: 1831-1841.

Heynekamp, Justin J., Hunsaker Lucy A., Jagt Thomas A. V., Royer Robert E., Decka Lorraine M., and Jagt David L. V., (2008). Isocoumarin-based inhibitors of pancreatic cholesterol esterase, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16: 5285-8294.

Hussain, M., Hussain, Muhammad T., Rama, Nasim H., Hameed, S., Malik, A., And Khan, Khalid M., (2002). Synthesis And Antimicrobial Activities Of Some Isocoumarin And Dihydroisocoumarin Derivatives, *Natural Product Research*, 17, 3: 207–214.

Ishchenko¹, V. V., Voevoda¹, N. M., Shablykina¹, O. V., Turov¹, A. V., and Khilya¹, V. P., (2011). Reduction of 3-(carboxyaryl)isocoumarins with sodium borohydride, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 47: 1212-1224.

Ищенко, В.В., Кулик, К., С., Шабликіна, О., В., (2008). Новий метод синтезу 3-оксогетарилізокумаринів, *Доповіді Національної академії наук України*, 34.

Ishibe, N., Yutaka S., Masui J. and Ishida Y., (1975). Photorearrangements of Isoflavones, *J. C.S. Chem. COMM.* 241.

Jiang, Hai-L., Luo Xiao-H., Wang Xiao-Z., Yang Jun-L., Yao Xiao-J., Crews P., Valeriote Frederick A., Wu Quan-X., (2012). New isocoumarins and alkaloid from Chinese insect medicine, *Eupolyphaga sinensis* Walker, *Fitoterapia* 83: 1275–1280.

Jones, J., B., and Pinder A., R., (1958). Some synthetical investigations in isocoumarin chemistry, *Jones ve Pinder Some synthetical* 2612.

Kamal, A., Robertson A., and Tittensor E., (1950). Hydroxy-carbonyl Compounds. Part XIV. The Syntheses of Some isocoumarins, *Hydroxy-carbonyl Comfiouutds. Part XIV.* 3376.

Kanevskaya, S.I., Kovsharova, I.N., Lenevich, L.I., (1953). *Sb. Statei Obsch. Khim. Akad. Nauk SSSR*, 2,1493, *Chem. Abstr.*, 49: 5477.

Kanevskaya, S. I., ve Shemyakin, M.N., J. (1932). *Prakt. Chem.*, 132: 341-348.

Kappe, C. O., Dallinger, D., and Murphree, S. S., (2009). *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols.*

Koppula, P. and Purohit N., (2013). Synthesis of new biologically active triazolo, tetrazolo and coumarinoyl derivatives of isocoumarins, *Org. Commun.*, (6:4): 148-161.

Li, Q., Yan Y., WangX., Gong B., Tang X., Shi J., Xu H. E., and Yi W., (2013). Water as a green solvent for efficient synthesis of isocoumarins through microwave-accelerated and Rh/Cu-catalyzed C–H/O–H bond functionalization, *RSC Adv.*, 3: 23402–23408.

Lidström, P., Tienery, J., Wathey, B., and Westman, J., (2001). Microwave assisted organic synthesis-a reviews, *Tetrahedron* 57: 9225–9283.

Lin, Jih-G., Remya, N., (2011). Current status of microwave application in wastewater treatment—A review, *Chemical Engineering Journal* 166: 797–813.

Lowell Andrew N., Wall Philip D., Waters Stephen P., Kozlowski Marisa C., (2010). Syntheses of differentially protected isocoumarins, *Tetrahedron* 66: 5573-5582.

Ma, Li-Y., Liu Wei-Z., Shen L., Huang Yu-L., RongXian-G., Xu Yan-Y., Gao Xue-D., (2012). Spiroketal, isocoumarin, and indoleformic acid derivatives from saline soil derived fungus *Penicillium raistrickii*, *Tetrahedron* 68: 2276-2282.

Manivel, P., Mohana Roopan,S., Prem Kumar, D., and Nawaz Khan, F., (2009). Isocoumarin Thioanalogues as Potential Antibacterial Agents, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 184: 2576–2582.

Mashelkar, Uday C., Jha, Mukesh S., and Mashelkar, Beena U., (2013). Synthesis of 2-azetidiones substituted isocoumarins, *Eur. Chem. Bull*, 2(7) : 430-433.

Minami, T., Nishimoto, A., and Hanaoka, M., (1995). Formal Synthesis of Nitidine through Palladium-Catalyzed Isocoumarin Synthesis, *Tetrahedron Letters*. 36, 52: 9505-9508.

Özcan, S., Şahin, E., and Balci, M., (2007). The synthesis of unusual isocoumarin derivatives: the chemistry of homophthalic acid, *Tetrahedron Letters* 48: 2151–2154.

Pıhtılı, G., (2009). Mikrodalga destekli süstitüe tiyoüre ve türevlerinin sentezi, *Kimya, Fırat Üniversitesi, Elazığ*.

Qadeer, G., (2008). Synthesis, Characterization And Biological Activities Of Isocoumarins, Triazoles, Thiadiazoles And Indoliones, Department of Chemistry, Quaid-i-Azam University 1-349.

Rose, A., and Buu-Hoi N., P., (1968). Oxygen Heterocycles. Part XIII. From 3-Arylisocoumarins to 3-Arylisoquinolines and 4-Asyl-5H-2,3- benzodiazepines, *J. Chem. SOC. (C)*, 2205.

Rossi, R., Carpita, A., Bellina, F., Stabile, P., and Mannina, L., (2003). Synthesis of 3-arylisocoumarins, including thunberginols A and B, unsymmetrical 3,4-disubstituted isocoumarins, and 3-ylidenephthalides via iodolactonization of methyl-2-ynylbenzoates or the corresponding carboxylic acids, *Tetrahedron* 59: 2067–2081.

Rusbridge, Nicholas M., and Beynon, Robert J., (1990). 3,4-Dichloroisocoumarin, a serine protease inhibitor, inactivates glycogen phosphorylase *b*, FEBS LETTERS, 268, 1: 133-136.

Saeed, A., (2007). Microwave-Assisted Synthesis of cAMP Phosphodiesterase Inhibitor 8-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3-hydroxymethylisocoumarin, Synthetic Communications, 37: 1485–1490.

Saeed, A., (2011). Synthesis of 5-chloro-8-hydroxy-6-methoxy-3-pentylisocoumarin, Journal of Asian Natural Products Research, 13, 6: 505–511.

Saeed, A., Rafiquea H., ve Ashraf Z., (2013). Synthesis and antibacterial evaluation of typharin analog: 6,8-dihydroxy-7-methyl-3-styryl-3,4-dihydroisocoumarin, Journal of Asian Natural Products Research, 15, 2: 130–135.

Shablykina, O. V. , Shablykin O. V., Ishchenko V. V., Voronaya A. V., and Khilya V. P., (2012). Synthesis of 3-hetaryl-1h-isochromen-1-ones based on 3-(2-bromoacetyl)-1h-isochromen-1-one, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 48: 1621-1627.

Sugioka, T., Yoneda, E., Onitsuka, K., Zhang, Shi-W. and Takahashi, S., (1997). Novel rhodium-catalyzed cyclic carbonylation of 2-phenylethynylbenzoates leading to indeno[1,2-*c*]isocoumarin, Tetrahedron Letters, 38, 28: 4989-4992.

Tadd, Andrew C., FieldingMark R., and Willis Michael C., (2009). Palladium-catalyzed aryl halide carbonylation–intramolecular O-enolate acylation: efficient isocoumarin synthesis, including the synthesis of thunberginol A, Chem. Commun., 6744-6746.

Tahara, N., Fukuda, T., and Iwao, M., (2004). Synthesis of 3-substituted 8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarins via successive lateral and ortho-lithiations of 4,4-dimethyl-2-(*o*-tolyl)oxazoline, Tetrahedron Letters 45: 5117–5120.

Takenaka, Y., Tanahashi T., Nagakura N., Itoh A., Hamada N., (2004). Three isocoumarins and a benzofuran from the cultured lichen mycobionts of *Pyrenula* sp. Phytochemistry 65: 3119–3123.

Tavares, D.C., Varanda, E.A., Andrade, F.D.P., Vilegas, W., Takahashi, C.S., (1999). Evaluation of the genotoxic potential of the isocoumarin paepalantine in in vivo and in vitro mammalian systems, Journal of Ethnopharmacology 68: 115–120.

Thrash, Thomas P., Welton, Thomas D. and Behar, V., (1999). Synthesis of an elaborated heliquinomycin isocoumarin moiety, Tetrahedron Letters 41: 29–31.

Tobe, M., Tashiro T., Sasaki M., and Takikawa H., (2007). A concise synthesis of (\pm)-pseudodeflectutusin, an antitumor isochroman derivative isolated from *Aspergillus* sp., *Tetrahedron* 63: 9333-9337.

Unoh, Y., Hirano, K., Satoh, T., Miura, M., (2012). Synthesis of highly substituted isocoumarins by rhodium-catalyzed annulation of readily available benzoic acids, *Tetrahedron* 69: 4454-4458.

Wang, W., Xue J., Tian T., Jiao Y., and Li Y., (2013). The first asymmetric total synthesis of (+)-coriandrone A and B, *Org. Biomol. Chem.*, 11: 6686-6690.

Wang, L., Shen, W., (1998). Synthesis of Isocoumarins via Palladium Catalyzed Reactions of Methyl 2-(2',2'-Dibromovinyl)benzoates, *Tetrahedron Letters* 39: 7625-7628.

Waters, Stephen P., ve Kozlowski Marisa C., (2001). Synthesis of the isocoumarin portion of the rubromycins, *Tetrahedron Letters* 42: 3567–3570.

Yadav, P., and Purohit, Nalini V., (2011). Synthesis and antibacterial action of some new isocoumarin derivatives, *Der Pharma Chemica*, 3(3): 189-199.

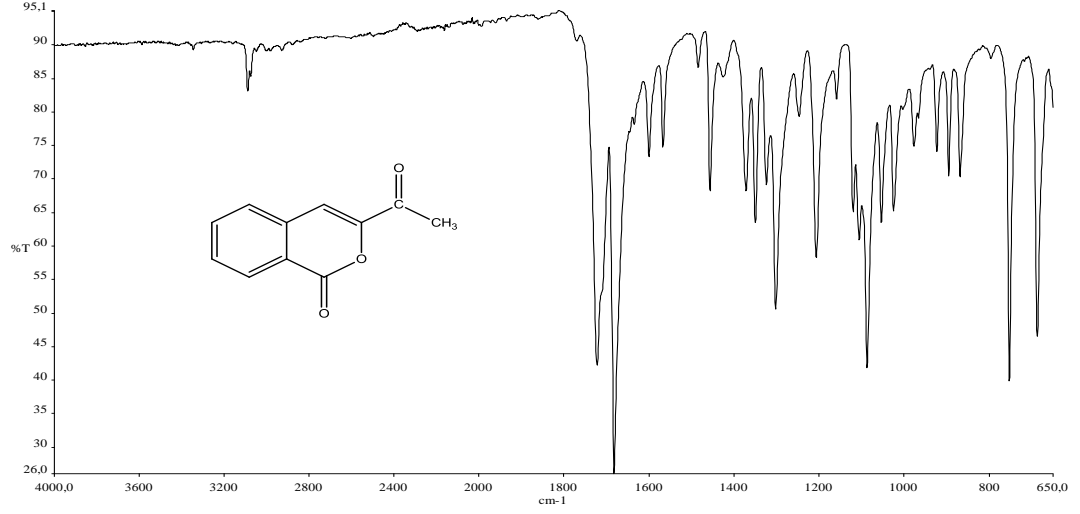
Yan, Sheng-j., Chen, Yu-l., Liu, L., Tang, Ya-j., Lin, J., (2011). Synthesis of novel tetracyclo-isocoumarins via AcOH-catalyzed cascade reaction of heterocyclic ketene amins with 2,2-dihydroxy-2H-indene-1,3-dione, *Tetrahedron Letters* 52: 465–467.

Yao, T., and Larock, Richard C., (2002). Synthesis of isocoumarins and α -pyrones via iodocyclization, *Tetrahedron Letters* 43: 7401–7404.

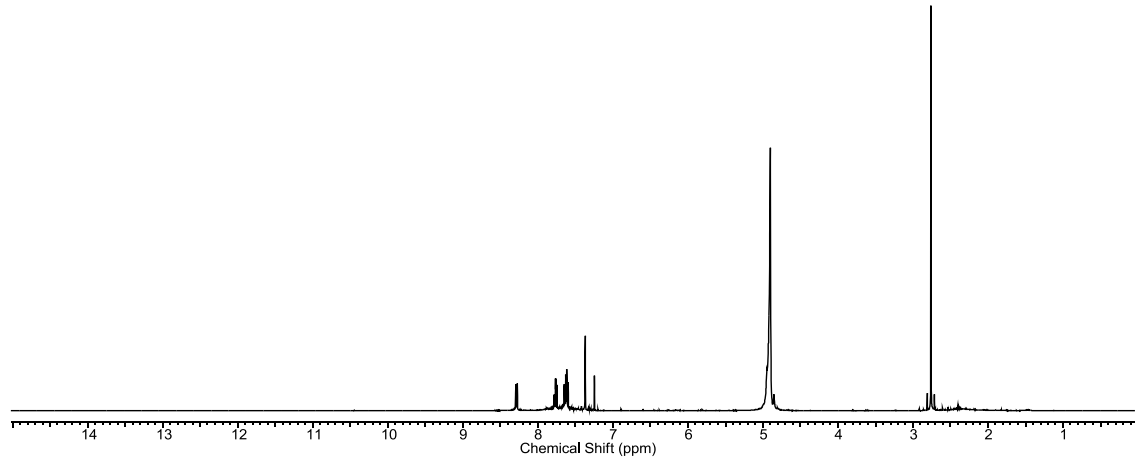
EKLER

SENTEZLENEN BİLEŞİKLERE AİT

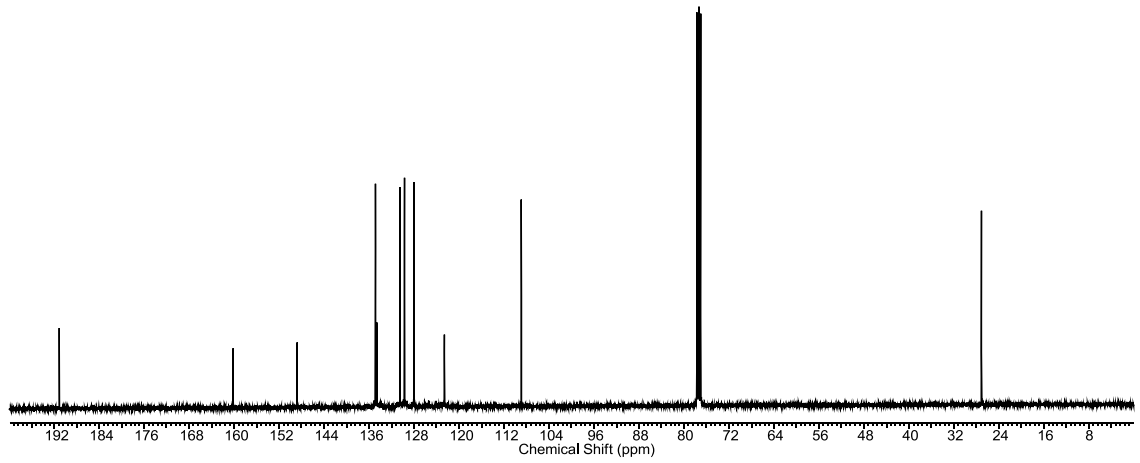
FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve GC-MS SPEKTRUMLARI



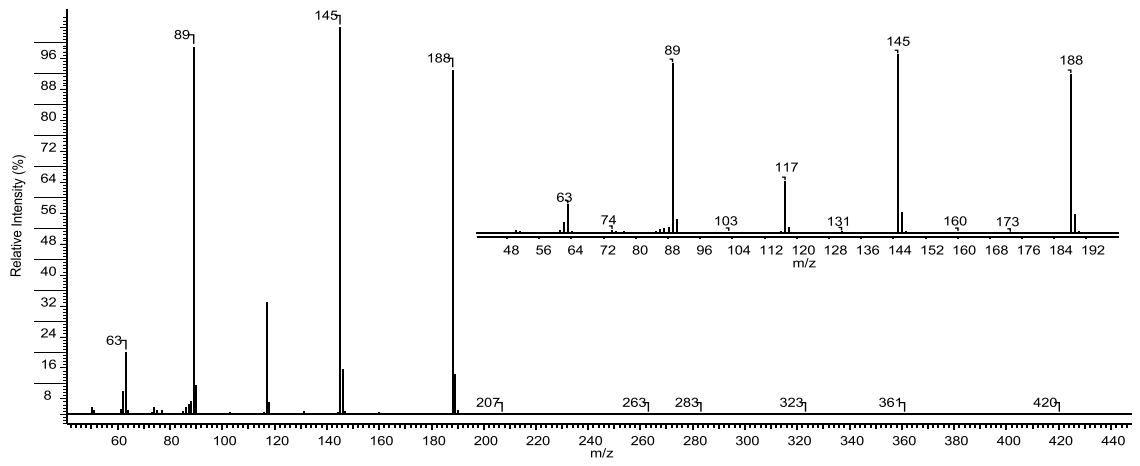
Şekil 6.1. 3-asetil izokumarin (1) FT-IR spektrumu



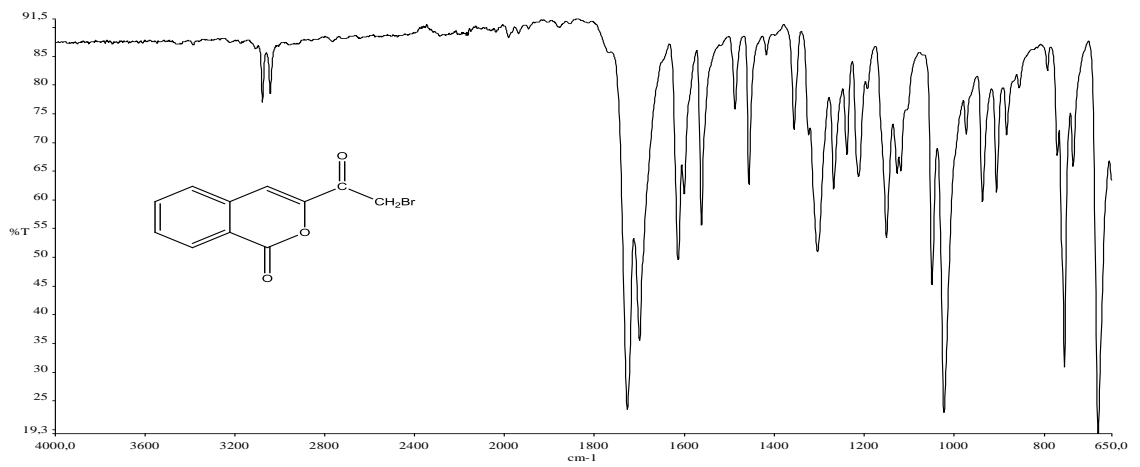
Şekil 6.2. 3-asetil izokumarin (1) ¹H NMR spektrumu



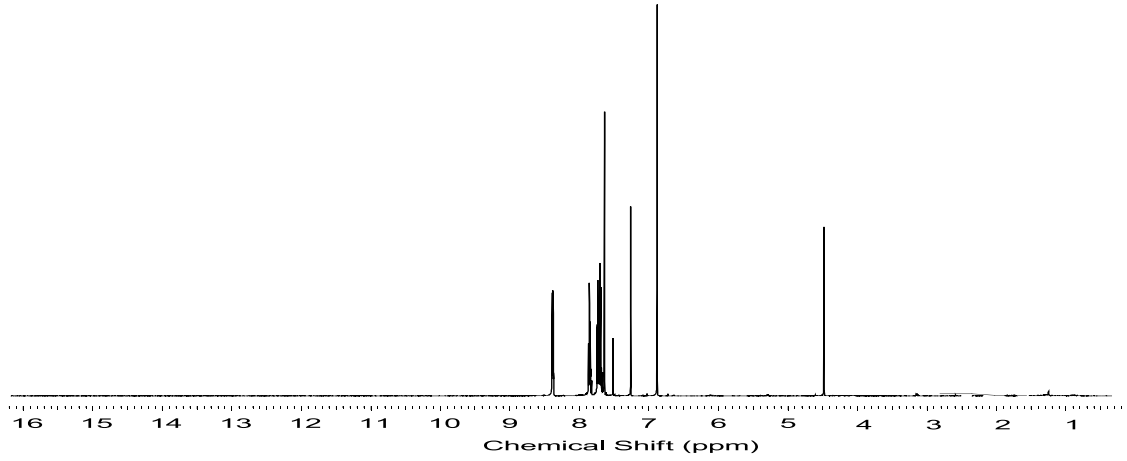
Şekil 6.3. 3-asetil izokumarin (1) ^{13}C NMR spektrumu



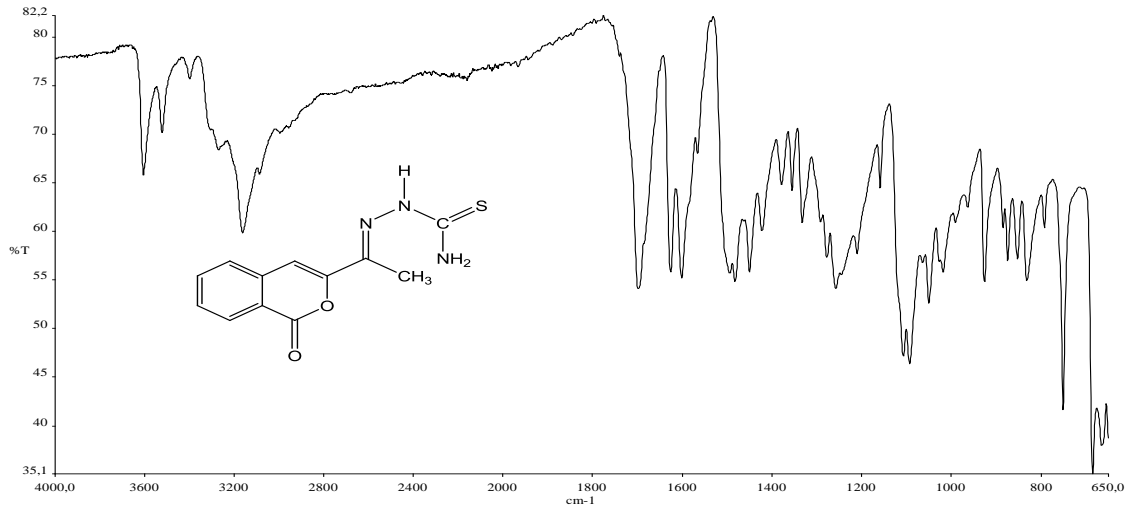
Şekil 6.4. 3-asetil izokumarin (1) GC-MS spektrumu



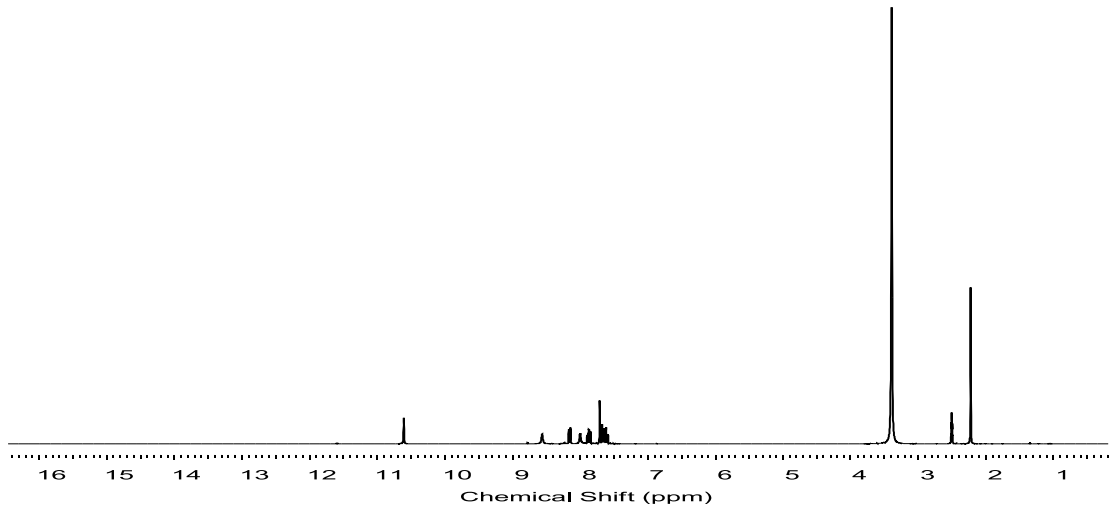
Şekil 6.5. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) FT-IR spektrumu



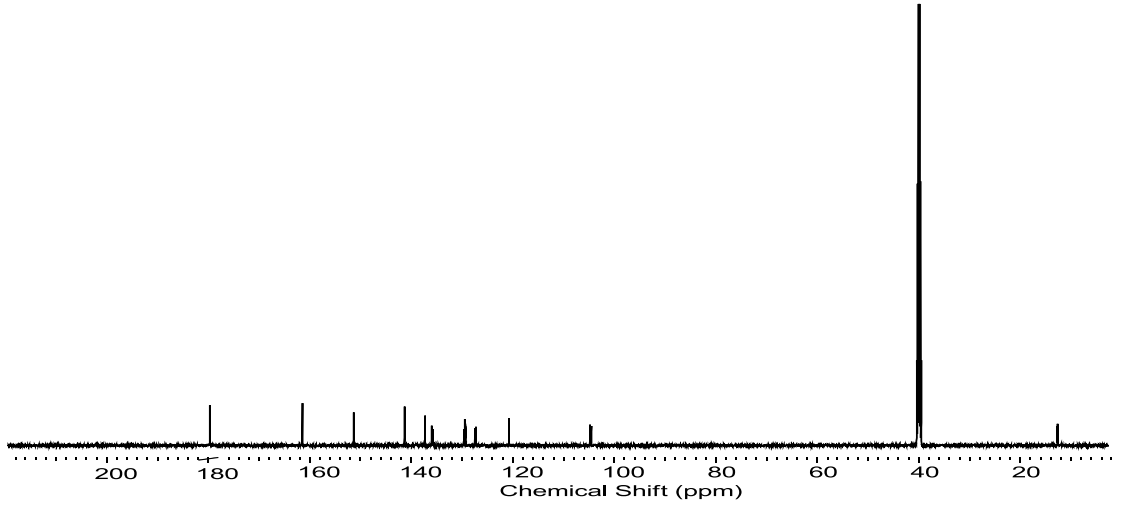
Şekil 6.6. 3-(2-bromasetil) izokumarin (2) ¹H NMR spektrumu



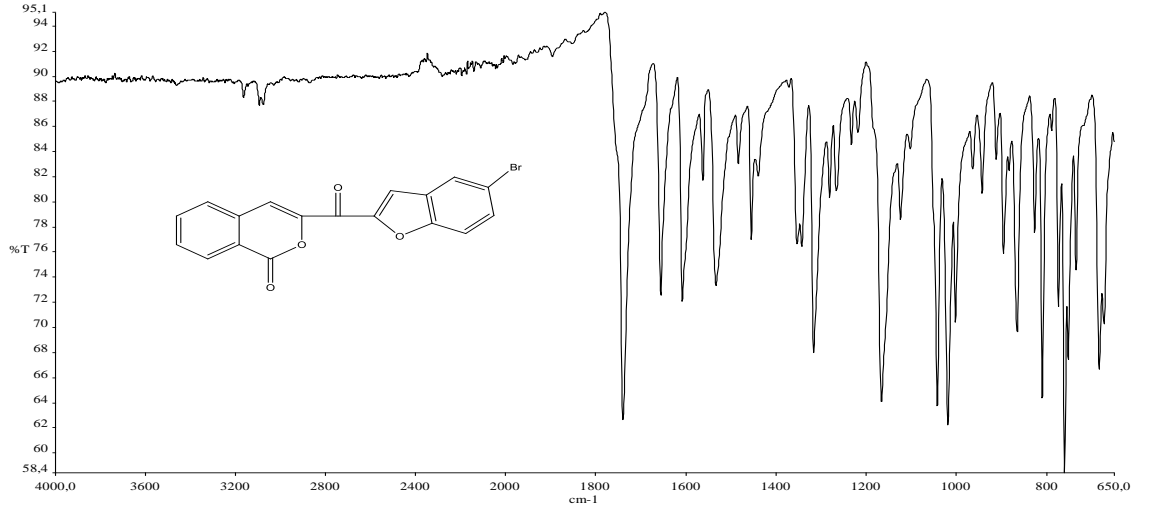
Şekil 6.7. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) FT-IR spektrumu



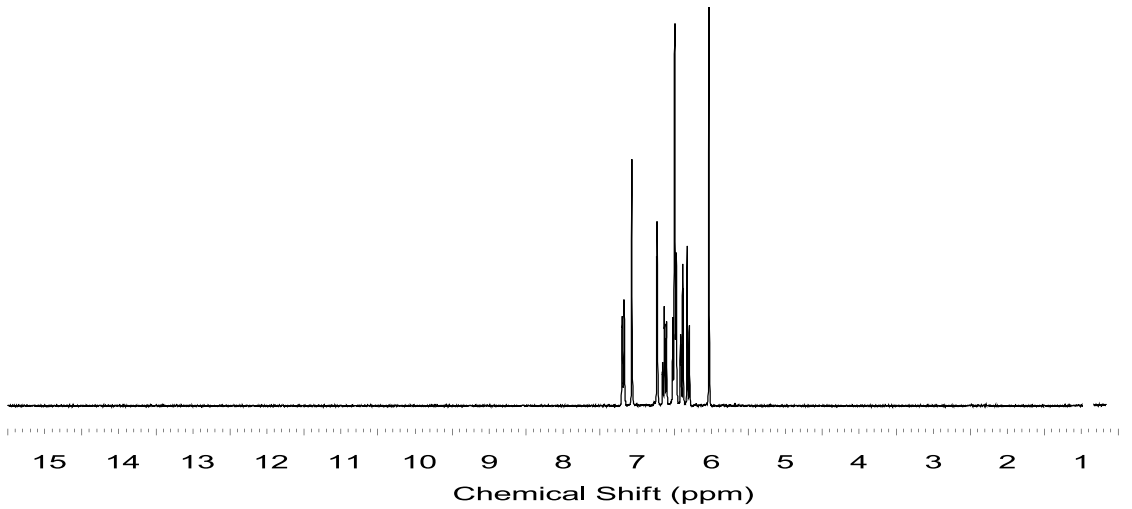
Şekil 6.8. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) ¹H-NMR spektrumu



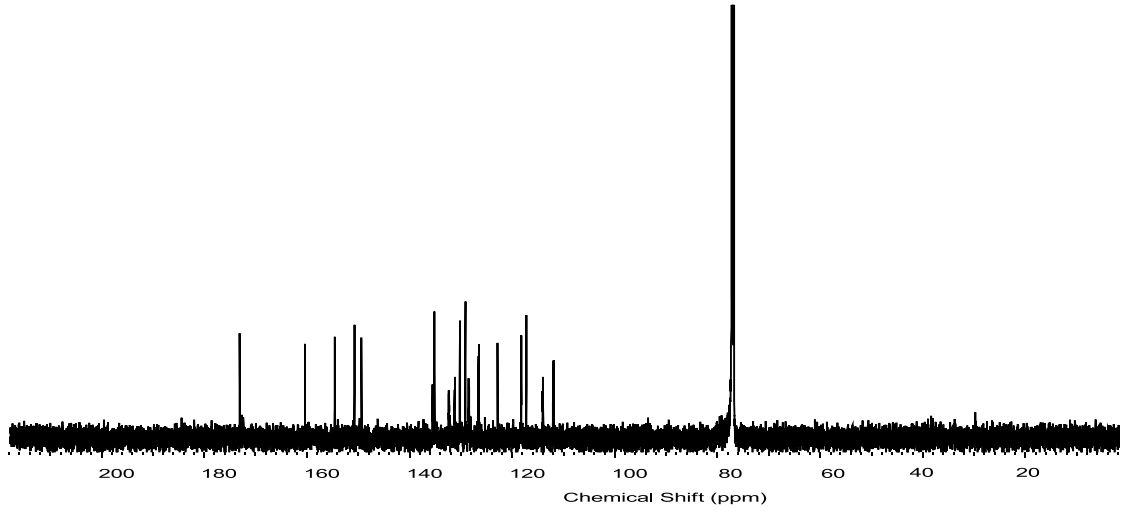
Şekil 6.9. (İzokumarin-3-il)(metil) tiyosemikarbazon (3) ^{13}C -NMR spektrumu



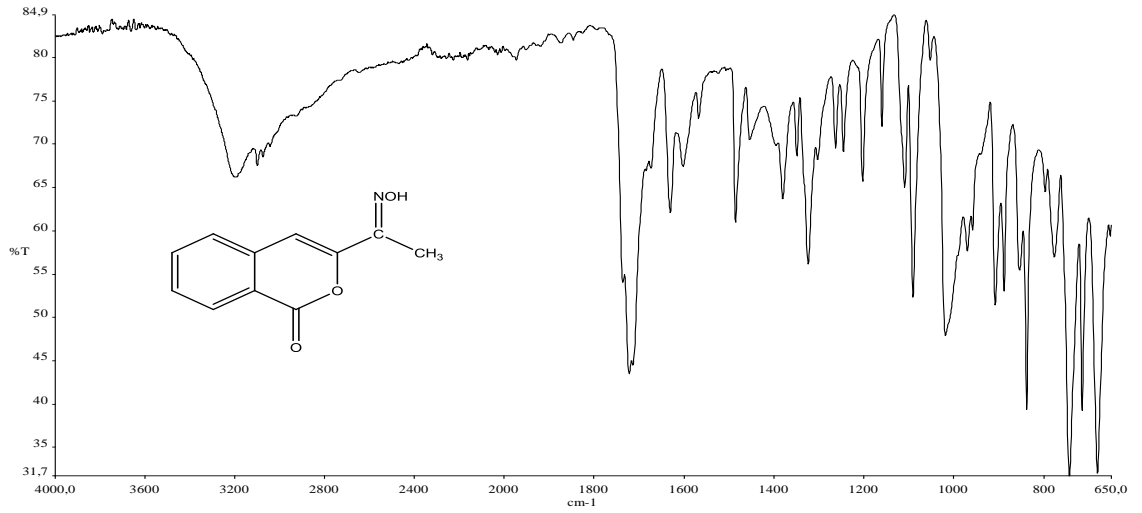
Şekil 6.10. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) FT-IR spektrumu



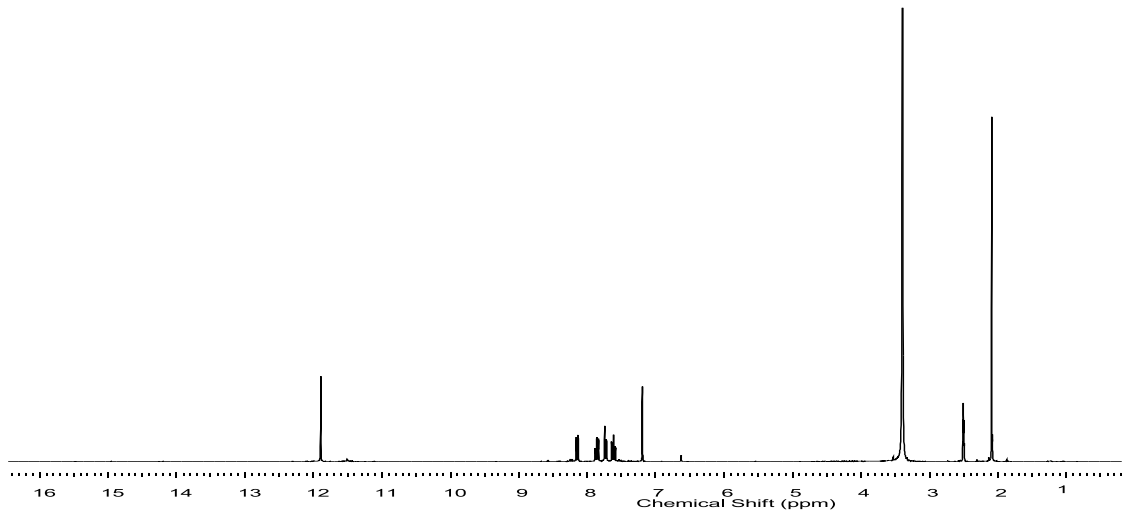
Şekil 6.11. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) ^1H -NMR spektrumu



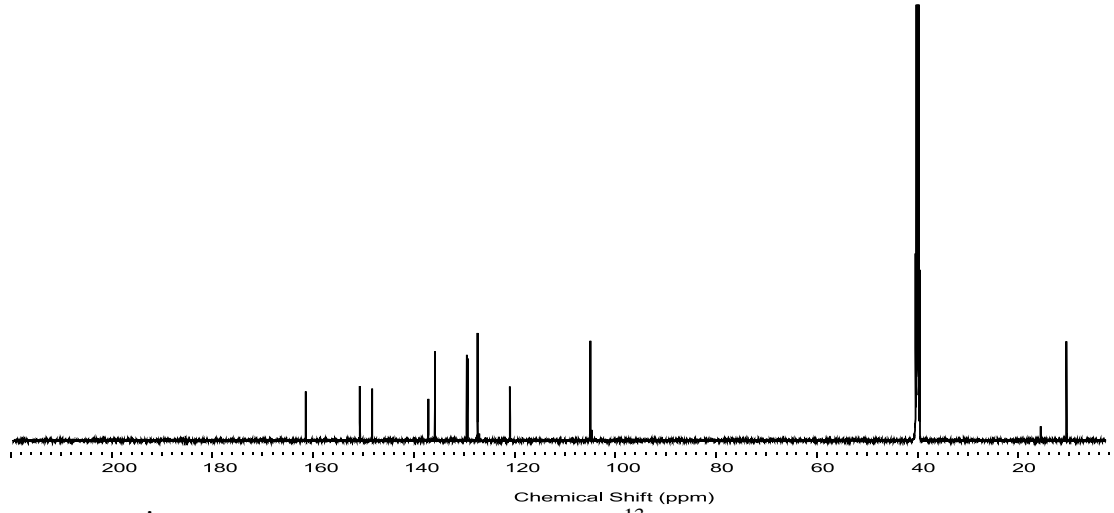
Şekil 6.12. (5-brombenzofuran-3-il)(izokumarin-3-il) keton (4) ^{13}C -NMR spektrumu



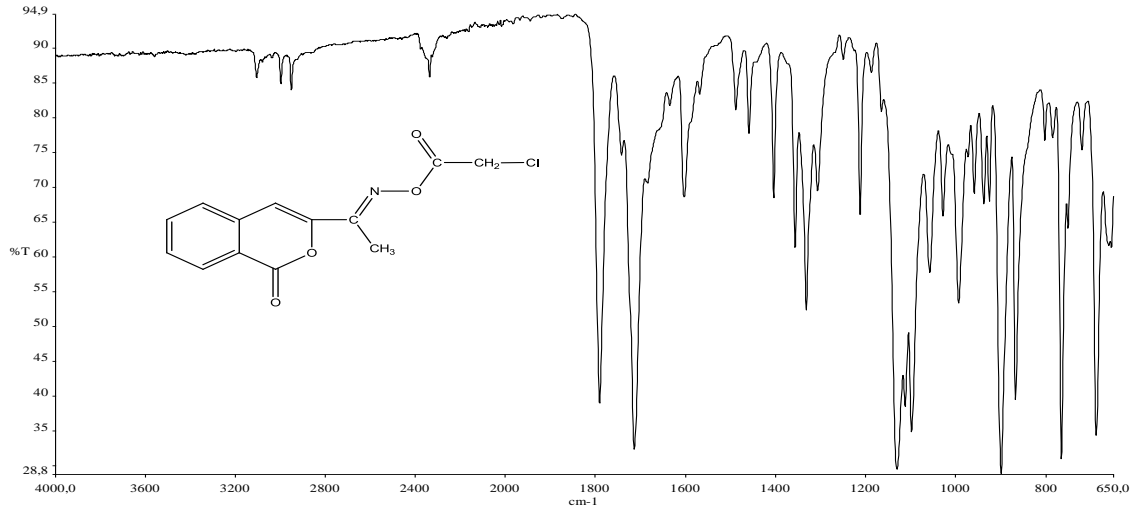
Şekil 6.13. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) FT-IR spektrumu



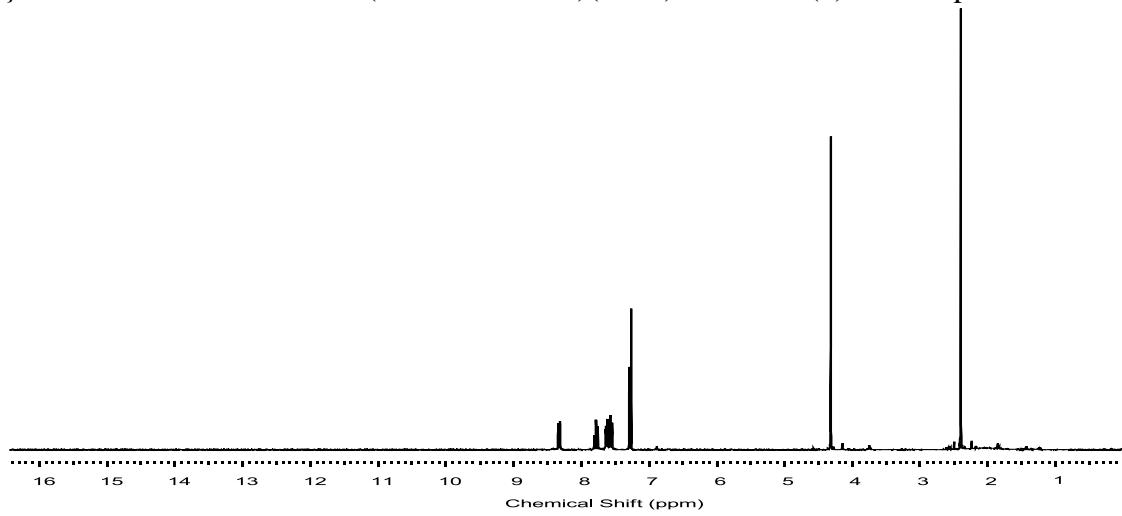
Şekil 6.14. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) ^1H -NMR spektrumu



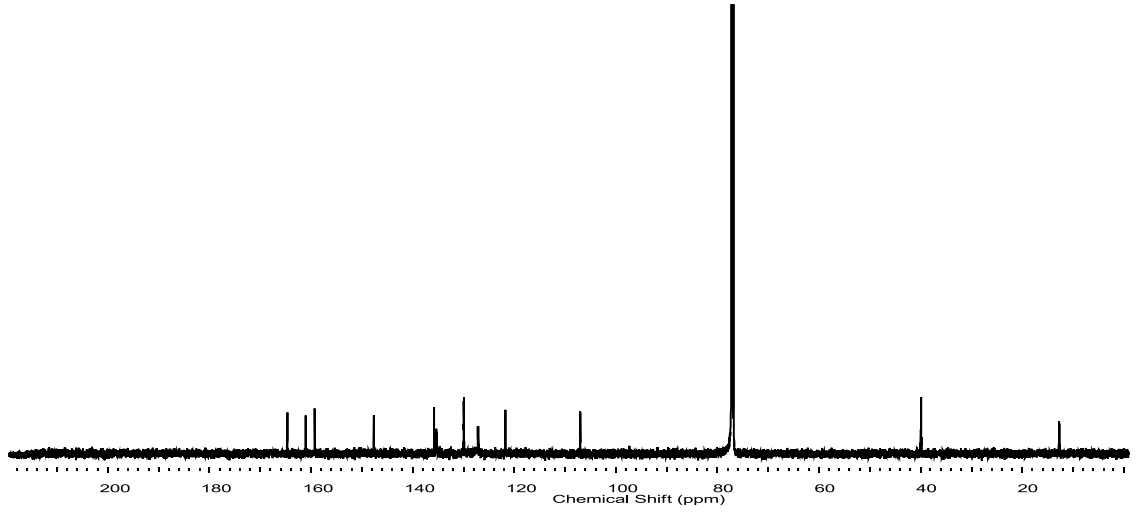
Şekil 6.15. (İzokumarin-3-il)(metil) ketoksim (5) ^{13}C -NMR spektrumu



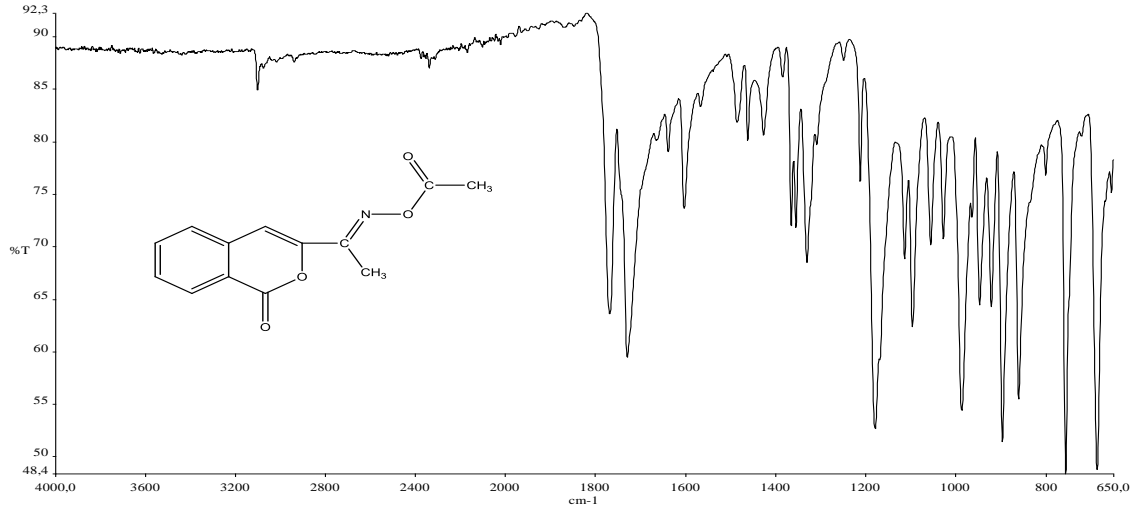
Şekil 6.16. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) FT-IR spektrumu



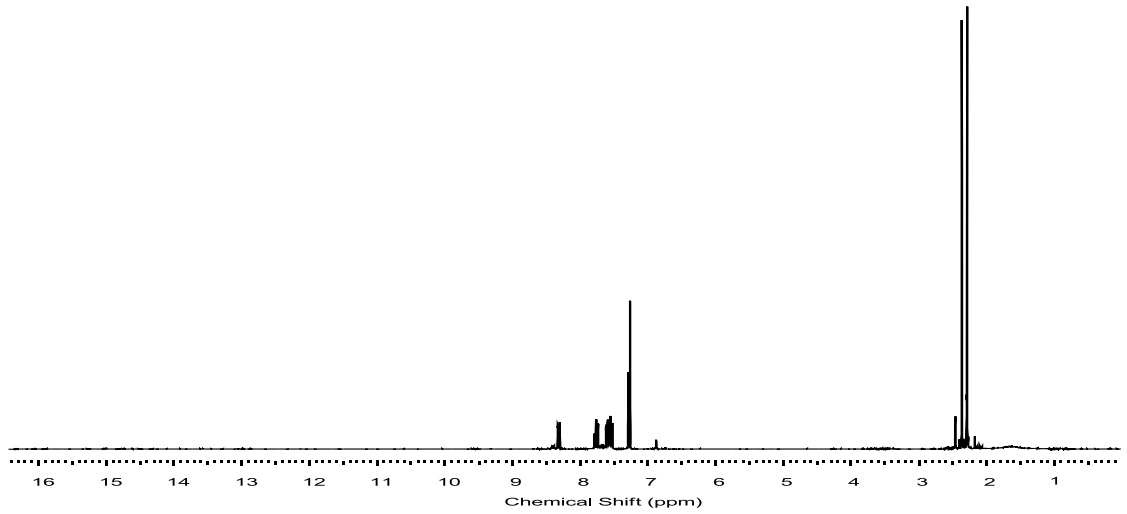
Şekil 6.17. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) ^1H -NMR spektrumu



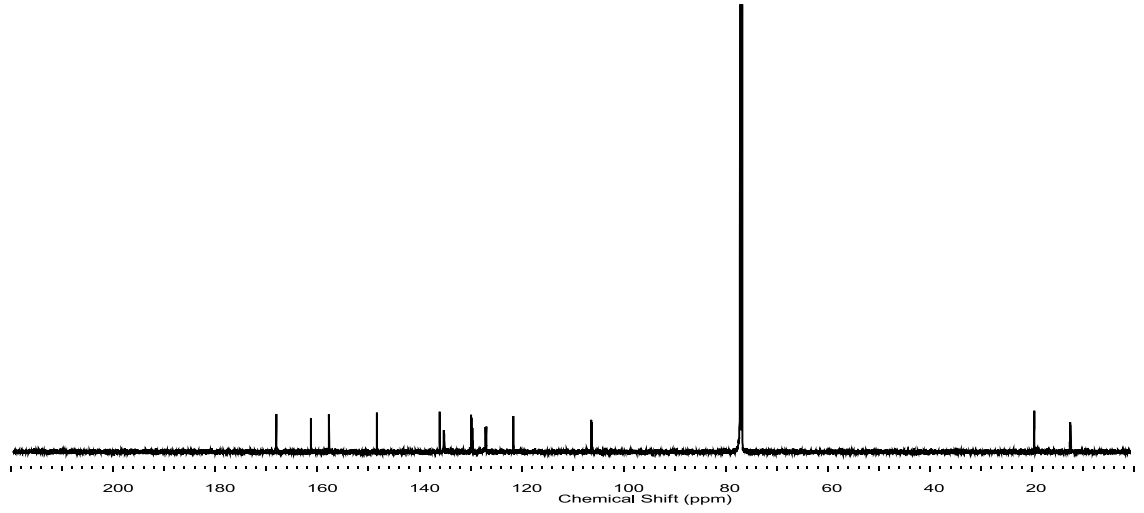
Şekil 6.18. O-2-kloroasetoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (6) ^{13}C -NMR spektrumu



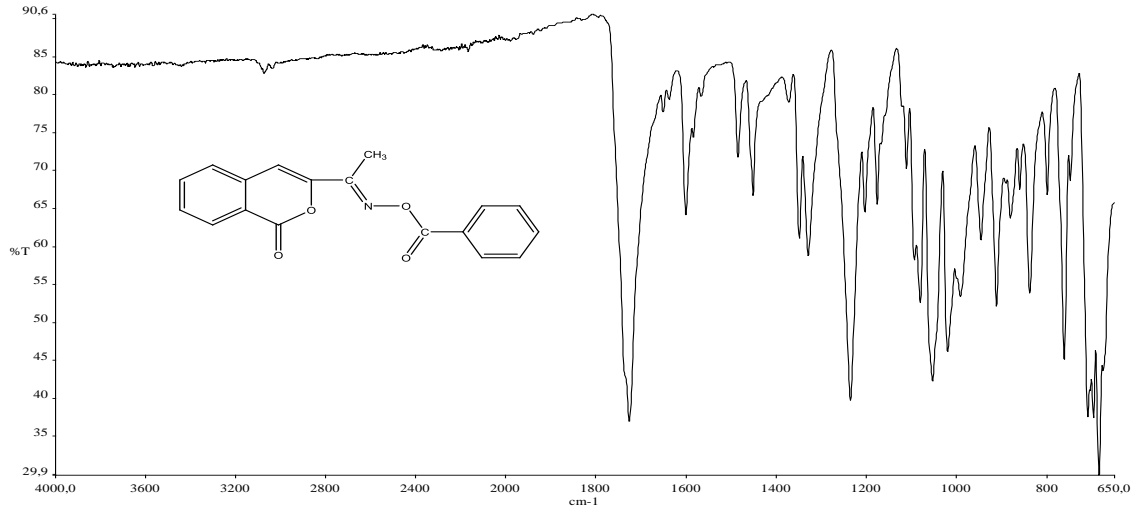
Şekil 6.19. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) FT-IR spektrumu



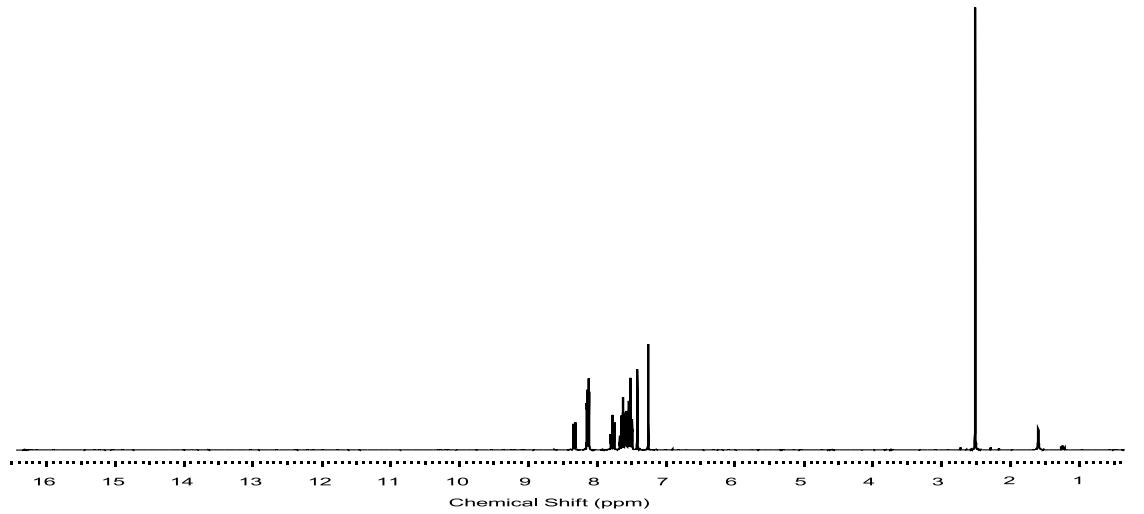
Şekil 6.20. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) ^1H -NMR spektrumu



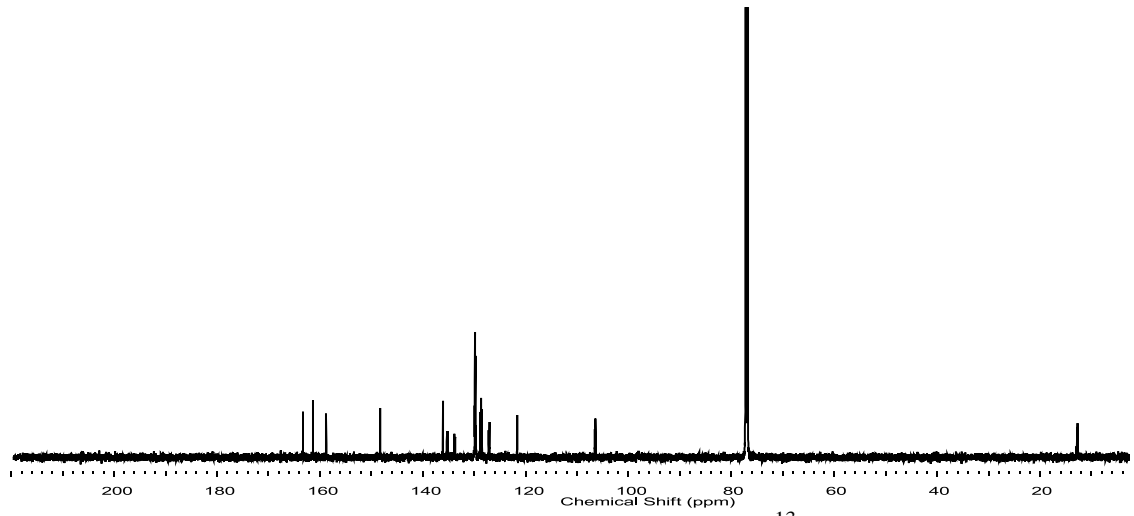
Şekil 6.21. O-asetil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (7) ^{13}C -NMR spektrumu



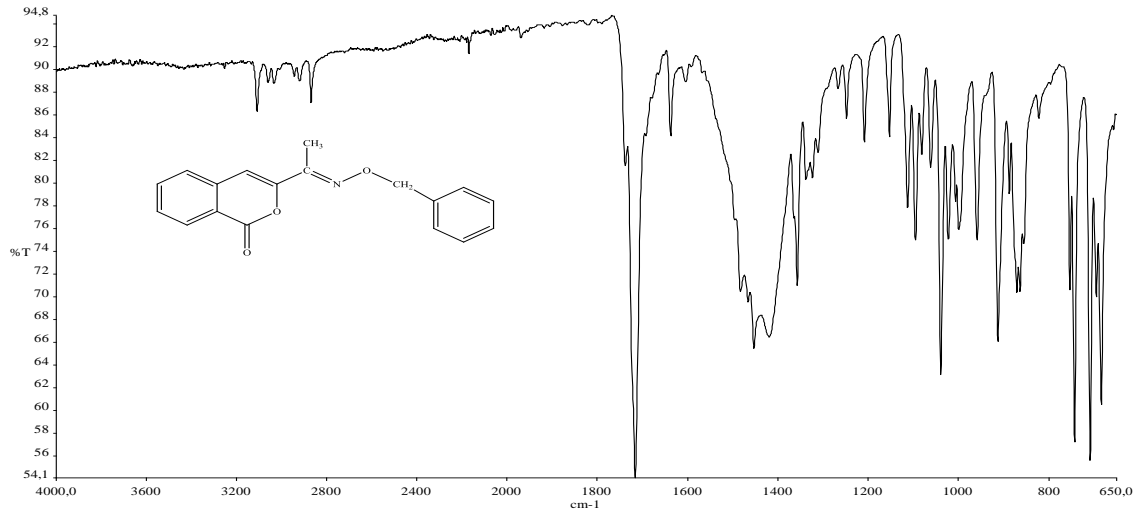
Şekil 6.22. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) FT-IR spektrumu



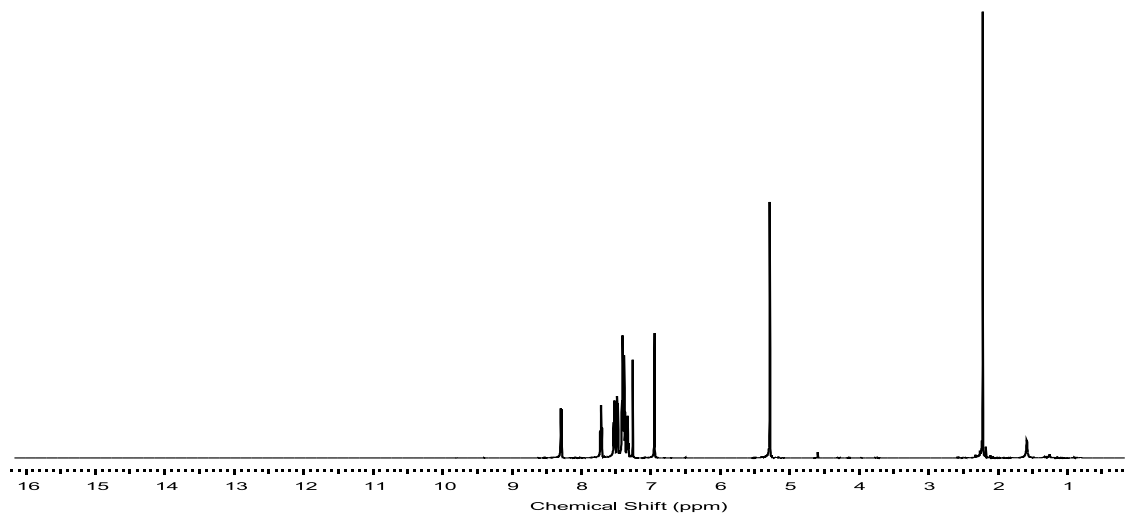
Şekil 6.23. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) ^1H -NMR spektrumu



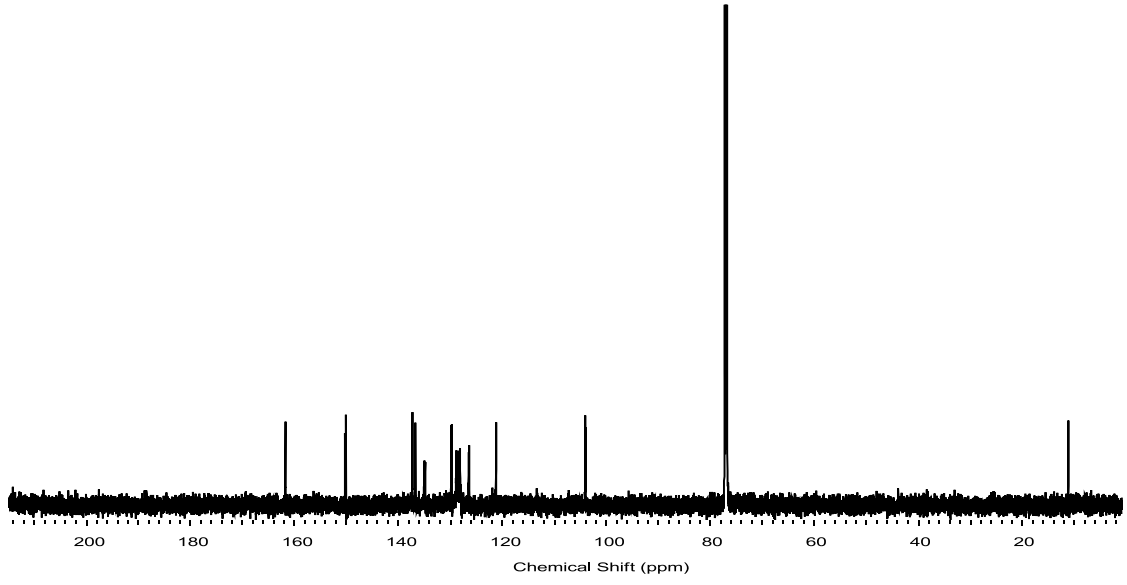
Şekil 6.24. O-benzoil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (8) ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 6.25. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) FT-IR spektrumu



Şekil 6.26. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) ^1H -NMR spektrumu



Şekil 6.27. O-benzil (izokumarin-3-il)(metil) ketoksim (9) ^{13}C -NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Adil UMAZ
Doğum Yeri: : VAN / Özalp
Doğum Tarihi: : 1988
Medeni Hali: : Bekâr
Yabancı Dili: : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Kazım Karabekir Lisesi
Lisans : Adıyaman Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
(2008-2012)
Yüksek Lisans : Adıyaman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim
Dalı (20012-2014)