

K.K.T.C
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI 5-KLORO-2(3H)-BENZOKSAZOLON TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Cevdet BERBER

Farmasötik Kimya Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

LEFKOŞA
2015

K.K.T.C
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI 5-KLORO-2(3H)-BENZOKSAZOLON TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Cevdet BERBER

Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Banu KEŞANLI

LEFKOŞA
2015

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,
Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Programında Yüksek Lisans
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof.Dr. Hakkı ERDOĞAN
Yakın Doğu Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Erhan PALASKA
Hacettepe Üniversitesi

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Banu KEŞANLI
Yakın Doğu Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Yakın Doğu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav
Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından
uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan ÇALIŞ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın her aşamasında bana yol gösteren, destek ve katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, değerli hocam, tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Banu KEŞANLI'ya,

Çalışmalarım esnasında bana her konuda yardımcı olan, desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlanmamı sağlayan değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf MÜLAZİM'e

Engin bilgi ve tecrübeleri ile tez çalışmalarına katkı sağlayan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hakkı ERDOĞAN'a

Çalışmalarımın deneysel bölümündeki infrared ve kütle spektroskopisi analizlerindeki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Erhan PALASKA'ya

Çalışmalarımın deneysel bölümündeki infrared spektroskopisi analizlerindeki yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Memet Vezir KAHRAMAN'a

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesindeki sayın hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Literatür bilgilerine göre farklı biyolojik aktivite gösterdiği bilinen 2(3H)-benzoksazolon ve türevleri üzerinde birçok çalışma bulunmaktadır. Yeni 2(3H)-Benzoksazolon türevlerinin sentezi bu açıdan ilgi çekmektedir. Bu çalışmada 3 adet yeni 5-kloro-3-sübstitüe-2-benzoksazolon sentezlenmiştir. Bileşikler 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon ve farklı piperazin türevlerinden hareketle, %35 formaldehit varlığında klasik mannich tepkimesi ile sentezlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada sentezlenen 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon türevleri geleneksel yöntemle ek olarak mikrodalga sentez yöntemi ile de elde edilmiştir. Mikrodalga koşullarındaki reaksiyon süresinin geleneksel yöntemle göre çok daha kısa olduğu gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu erime derecesi, ince tabaka kromatografisi, kütle spektrometresi, UV-vis, IR, ve ¹H-NMR analizleri ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler : 5-Kloro-2(3H)-benzoksazolon, Mannich Tepkimesi, Mikrodalga Sentez

ABSTRACT

According to many studies in literature 2(3H)-benzoxazolone and its derivatives show diverse biological activity. Therefore there is an interest in synthesis of new 2(3H)-benzoxazolone derivatives. Herein synthesis and characterization of three new 5-chloro-3-substituted-2-benzoxazolone molecules are presented. The molecules were synthesized via classical mannich reaction starting from 5-chloro-2-benzoxazolone in the presence of different substituted piperazine molecules and 35% formalin. These molecules were also prepared by using microwave assisted organic synthesis. Reaction time was much shorter under microwave condition. All three 5-chloro-3-substituted-2-benzoxazolone derivatives were characterized by melting point, TLC, ESI-MS, IR and ^1H NMR techniques.

Keywords : 5-chloro-2(3H)-benzoxazolone, Mannich Reaction, Microwave Synthesis

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. 2(3H)-Benzoksazolonlar	2
2.1.1. 2(3H)-Benzoksazolonların Özellikleri	2
2.1.2. 2(3H)-Benzoksazolonlar Yapısının Kimyasal Tepkimeleri	4
2.1.2.1. 6 Numaralı Konumdan Sübstitüsyon Tepkimeleri	4
2.1.2.2. 3 Numaralı Konumdan Sübstitüsyon Tepkimeleri	6
2.2. Biyolojik Aktivite Gösteren 2(3H)-Benzoksazolon Yapısındaki Bileşikler	9
2.3. Mannich Bazları	17
2.3.1. Mannich Tepkimesi	17
2.3.2. Mannich Tepkime Mekanizması.....	19
2.4. Mikrodalga ve Medisinal Kimya.....	20
2.4.1. Mikrodalga Işınımı.....	21
2.4.2. Mikro Dalga Destekli Organik Sentezler.....	22
2.4.3. Mikrodalga Dielektrik Isıtma	22
2.4.3.1. Dipol Dönme (dipolar polarizasyon)	23
2.4.3.2. İyonik iletim	24

2.4.4. Maddelerin Dielektrik Özellikleri	25
2.4.5. Geleneksel Yöntem ile Mikrodalga yöntemlerinin Karşılaştırılması	27
2.4.6. 2(3H)-Benzoksazon ve Türevlerinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi	29
3. DENEYSEL KISIM	32
3.1. Materyal	32
3.2. Sentez Yöntemleri.....	32
3.2.1. Yöntem A	32
3.2.2. Yöntem B	32
3.3. Erime Derecesi Tayini	33
3.4. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	33
3.4.1. Materyel	33
3.4.2. Yöntem.....	33
3.5. Spektroskopik Kontroller	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE YORUM.....	52
KAYNAKLAR	53

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. 2(3H)-Benzoksazolonun klasik numalandırılması	2
Şekil 2.2. 2(3H)-Benzoksazolon'un totomerik yapısı	3
Şekil 2.3 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon'un klasik numalandırılması	4
Şekil 2.4. 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon'un sentezi	4
Şekil 2.5. 2(3H)-Benzoksazolon'un 6 numaralı konumdan tepkimesi	4
Şekil 2.6. 2(3H)-Benzoksazolon'un 6 numaralı konumdan tepkimesi	5
Şekil 2.7. Mikrodalgada 2(3H)-benzoksazolon'un 6 numaralı konumdan tepkimesi.....	6
Şekil 2.8. 2(3H)-Benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi	6
Şekil 2.9. 2(3H)-Benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi	7
Şekil 2.10. 2(3H)-Benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi	7
Şekil 2.11. 2(3H)-Benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi	8
Şekil 2.12 Mannich bazlarının 6-açıl-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon türevlerinden sentezi	8
Şekil 2.13. 5-metil-2(3H)-Benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi.....	9
Şekil 2.14. 5-Nitro-2(3H)-Benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi	9
Şekil 2.15. 6-Süstitüe-3-piridiniletil-2(3H)-benzoksazolon yapısı	10
Şekil 2.16. 6-benzoil-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon yapısı	10
Şekil 2.17. 2-(5-kloro-2(3H)-benzoksazolon-3- il) propanoik asit yapısı	11
Şekil 2.18. (6-Benzoil-2(3H)-benzoksazolon-3-il)-asetamit yapısı.....	11
Şekil 2.19. N-(2-Piridil)-2-(2(3H)-benzoksazolon-3-il)asetamit yapısı	12
Şekil 2.20. 4-(5-kloro-2(3H)-benzoksazolon-3-il)butanoik asit yapısı	12
Şekil 2.21. (6-benzoil-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon-3-il)propanoik asit yapısı	13
Şekil 2.22. 2(3H)-benzoksazolon'un 1,3-diaril-tiyazol türevlerinin yapısı	13

Şekil 2.23. 6-Açıl-3-(4sübstitüe benzoilmetil)-2(3H)-benzoksazolon yapısı...	14
Şekil 2.24. 5-kloro-3-((sübstitüeamino)metil)-2(3H)-benzoksazolon yapısı ...	14
Şekil 2.25. 6-açıl-3-tiyazolinetil-2(3H)-benzoksazolon yapısı	15
Şekil 2.26. 3,6-Sübstitüe-2(3H)-benzoksazolon yapısı	15
Şekil 2.27. 5-sübstitüe-3,7-dimetil-2(3H)-benzoksazolon yapısı	16
Şekil 2.28. 6-açıl-3-sübstitüe-2(3H)-benzoksazolon yapısındaki yeni mannich bazlarının yapıları	16
Şekil 2.29. Mannich reaksiyonu	17
Şekil 2.30. Asit veya baz katalizörlüğünde mannich reaksiyonu	18
Şekil 2.31. Diamino metilleme sonucu oluşan bis-mannich bazı.....	19
Şekil 2.32. Mannich reaksiyonu mekanizması (birinci adım).....	19
Şekil 2.33. Mannich reaksiyonu mekanizması (ikinci adım)	20
Şekil 2.34. Elektromanyetik Spektrum	21
Şekil 2.35. Bir elektromanyetik ışının bileşenleri	23
Şekil 2.36. 150 W'lık mikrodalga enerjiye maruz bırakılan dioksan ve suyun sıcaklık artışları	24
Şekil 2.37. 150 W'lık mikrodalga enerjisi altında saf su ve musluk suyundan meydana gelen sıcaklık artışları	25
Şekil 2.38. 150W'lık mikrodalga enerjisine maruz bırakılan etanol ve asetondaki sıcaklık artışı.....	26
Şekil 2.39. Geleneksel ısıtma ile mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması	28
Şekil 2.40. Mikrodalga ile 2(3H)-benzoksazolon sentezi.....	29
Şekil 2.41. Mikrodalgada 5-kloro-2-(3H)benzoksazolon sentezi	30
Şekil 2.42. 6-(2-bromoasetil)-2(3H)- benzoksazolon sentezi	30
Şekil 2.43. 6-bromoasetil-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon sentezi.....	31
Şekil 5.1. 5-kloro-3-[[4-(sübstitüe)piperazin-1-il]metil]-2-benzoksazolon yapısının genel sentez tepkimesi	40
Şekil 5.2. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 1'in IR spektrumu	42

Şekil 5.3. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 1'in IR spektrumu	42
Şekil 5.4. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 2'nin IR spektrumu	43
Şekil 5.5. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 2'nin IR spektrumu ...	43
Şekil 5.6. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 3'ün IR spektrumu	44
Şekil 5.7. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 3'ün IR spektrumu	44
Şekil 5.8. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 1'in ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 5.9. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 1'in ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 5.10. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 2'nin ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 5.11. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 2'nin ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 5.12. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 3'ün ¹ H-NMR spektrumu	48
Şekil 5.13. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 3'ün ¹ H-NMR spektrumu	48
Şekil 5.14. Moleküler iyondan 5-klor-2(3H)-benzoksazolon yapısının kopması	49
Şekil 5.15. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 1'in kütle spektrumu	50
Şekil 5.16. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 1'in kütle spektrumu	50
Şekil 5.17. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 2'nin kütle spektrumu	51
Şekil 5.18. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 3'ün kütle spektrumu	51

TABLolar

Tablo 2.1. Çeşitli solvanların kayıp tanjant değerleri (2,45 GHz, 20 °C)	27
Tablo 2.2. Tipik 1. Derece reaksiyon için sıcaklığın zamanla ilişkisi	28
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin yapıları	40
Tablo 5.2 Geleneksel yöntemle mikrodalga sentez yöntemlerinin verim yönünden karşılaştırılması	41
Tablo 5.3. Kütle spektrumlarına göre bileşik 1-3'ün temel piklerinin m/z değerleri	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

PPA	Polifosforik Asit
DMF	N,N-dimetilformamit
THF	Tetrahidrofuran
COX	Siklooksijenaz
IR	İnfrared
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
UV-Vis	Ultraviyole-Görünür

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2(3H)-Benzoksazolon bileşikleri üzerindeki çalışmalar, 1876'da Groenvik'in 2(3H)-benzoksazolon'un sentezini yapmasıyla başlamış ve uzun bir süre 2(3H)-benzoksazolonlar üzerinde sadece kimyasal çalışmalar yapılmıştır [1]. 1941'de Lespagnol ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada [2] hipnotik etkiye sahip olduklarının açıklanmasıyla, konu üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmış ve hazırlanan 2(3H)-benzoksazolon türevlerinde biyolojik özellikler incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucu 2(3H)-benzoksazolon ve türevlerinin hipnotik, analjezik, antipiretik, antiromatizmal, kas gevşetici, antifungal, antihelmintik ve antibakteriyel etkiye sahip oldukları gözlenmiştir [3],[4].

2(3H)-Benzoksazolonlar üzerinde çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan yapısal değişiklikler, daha çok molekülün 3 numaralı konumunda olmuştur. Ayrıca, 5 ve 6 numaralı konumlar sistematik olarak değiştirilerek, bu değişikliklerin neden olduğu biyolojik özellikler incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucu, çeşitli etkilerin yanı sıra analjezik etki de bulunmuştur. 2(3H)-Benzoksazolonlarda gözlenen bu analjezik etkinin özellikle 3 numaralı konuma piperazinilalkil sübstitüenti getirilmiş bileşiklerde daha yüksek olduğu görülmüştür [4],[5].

Üç numaralı konumda sübstitüent içermeyen 2(3H)-benzoksazolonlar, formaldehitte 3-hidroksimetil, yine formaldehitte aminler karşısında Mannich bazları yapısında ürünler verdikleri bilinmektedir [4].

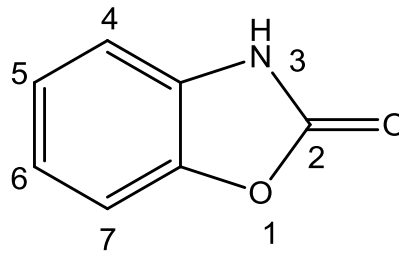
Bu çalışmada literatür bilgilerinden yola çıkılarak 5 numaralı konumda klor sübstitüenti olan 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon (kloroksazon) halkasının 3 numaralı konumuna, klasik Mannich tepkimesi kullanılarak 3 farklı piperazin türevinin bağlanmasıyla, biyolojik özelliğe sahip olabileceği düşünülen yeni Mannich bazlarının sentezlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca literatürde bulunmayan bu üç yeni molekülün sentezleri geleneksel yöntem (geri çeviren soğutucu altında ısıtma) ek olarak mikrodalga sentez yöntemi ile de sentezlenmesi ve bu iki yöntemin kıyaslanması amaçlanmıştır.

Bu bileşikler İnfrared (IR), ^1H -Nükleer Manyetik Rezonans (^1H -NMR), kütle spektrometresi, ultraviyole ve görünür ışık (UV-Vis) spektrofotometre, erime derecesi ve ince tabaka kromatografisi yöntemleri ile karakterize edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 2(3H)-Benzoksazolonlar

2(3H)-Benzoksazolon, oksijen ve azot atomu içeren beş üyeli 2-oksazolon halkası ile benzen halkalarının kaynaşmasından oluşmuş heterosiklik bir bileşiktir. 2-Okso-3*H*-benzoksazol, 2-benzoksazolinon ve 2(3H)-benzoksazolon olarak da isimlendirilebilmektedir [6]. Molekülün klasik numaralandırılması şekil 2.1’de gösterilmiştir.



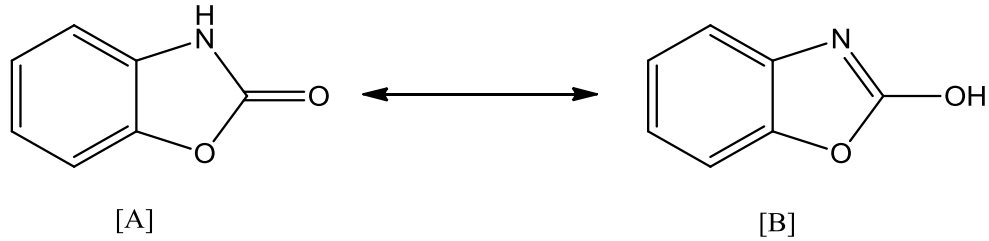
Şekil 2.1. 2(3H)-Benzoksazolonun klasik numalandırılması [4].

2.1.1. 2(3H)-Benzoksazolonların Özellikleri

2(3H)-Benzoksazolon, erime derecesi 139-140 °C olan beyaz renkli bir bileşiktir [7]. 2(3H)-benzoksazolon’un sulu çözeltilerinde pH<5’te noniyonize, pH>11.5’de iyonize halde bulunduğu bildirilmiştir [4].

2(3H)-Benzoksazolonlar üzerinde yapılan çalışmalarda, 3 numaralı konumda sübstitüent içermeyen 2(3H)-benzoksazolon türevlerinin, azot atomundaki serbest hidrojeninden dolayı totomerik karakter gösterebilecekleri öne sürülmüştür [4],[8]. 2(3H)-Benzoksazolonların, 2(3H)-benzoksazolon [A] ve 2-hidroksibenzoksazol [B] şeklinde iki totomerik yapıda olabileceğini ilk

kez Seidel öne sürmüştür (şekil 2.2) [8]. Daha sonraki yıllarda literatürde belirtilen çalışmalarda spektral ve kimyasal bulgulara dayanarak bu totomer dengenin 2(3H)-benzoksazolon [A] lehine olduğunu belirtilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda, ortamda [A] totomer yapısı yanında az miktarda [B] totomer yapısının da bulunduğu bildirilmiştir [4],[9].

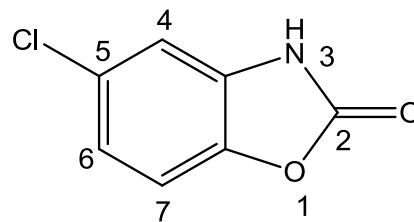


Şekil 2.2. 2(3H)-Benzoksazolon'un totomerik yapısı [8].

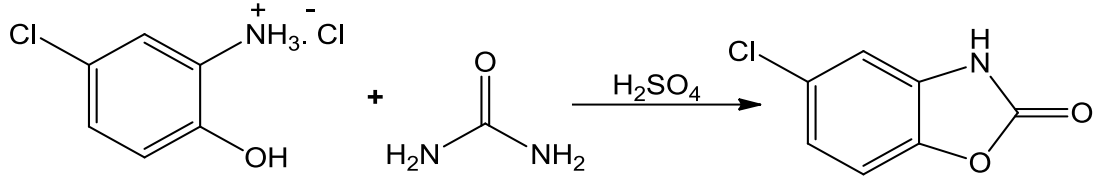
Takip edilen çalışmalarda ise, 2(3H)-benzoksazolon'un laktam ve laktim formunu saptamak için halkanın değişik türevleri, diazometanla reaksiyona sokulmuş ve sadece N-metil türevlerinin olduğu belirtilmiştir [9].

2(3H)-Benzoksazolon molekülü elektrofilik sübstitüsyon tepkimelerine girdiği ve yönlendirici etkinin halka içi azot tarafından belirlendiği, bunun sonucu olarak da sübstitüsyonun öncelikle 6 numaralı konumdan daha ileri aşamalarda ise 4 numaralı konumdan yürüdüğü bildirilmiştir [10].

2(3H)-Benzoksazolon halkasının 5 numaralı konumuna klor atomunun bağlanmasıyla oluşan 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon'un (kloroksazon) (Şekil 2.3) kas gevşetici etkisi olduğu bilinmektedir [11]. 2-Amino-4-klorofenol hidroklorürün üre ile %60'lık sülfürik asit varlığında tepkimesi sonucu % 95 verimle 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.4) [11].



Şekil 2.3. 5-Kloro-2(3H)-benzoksazolon'un klasik numalandırılması.

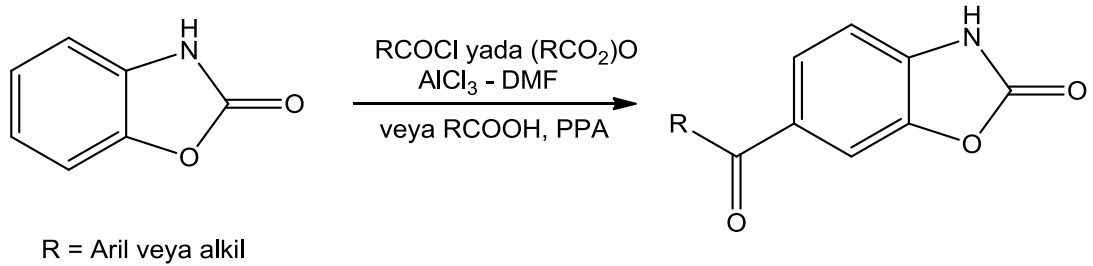


Şekil 2.4. 5-Kloro-2(3H)-benzoksazolon'un sentezi.

2.1.2. 2(3H)-Benzoksazolon Yapısının Kimyasal Tepkimeleri

2.1.2.1. 6 Numaralı Konumunda Sübstitüsyon Tepkimeleri

2(3H)-Benzoksazolondaki benzen halkası üzerine açıl grubunun elektrofilik sübstitüsyonunun, Friedel-Crafts açılması şartlarında polifosforik asit (PPA) içinde karboksilli asitlerle veya alüminyum triklorür-N,N-dimetilformamit (DMF) veya alüminyum triklorür-karbon disülfür içerisinde asit klorür veya anhidritlerle) molekülün 6 numaralı konumundan gerçekleştiği belirlenmiştir (şekil 2.5) [12].



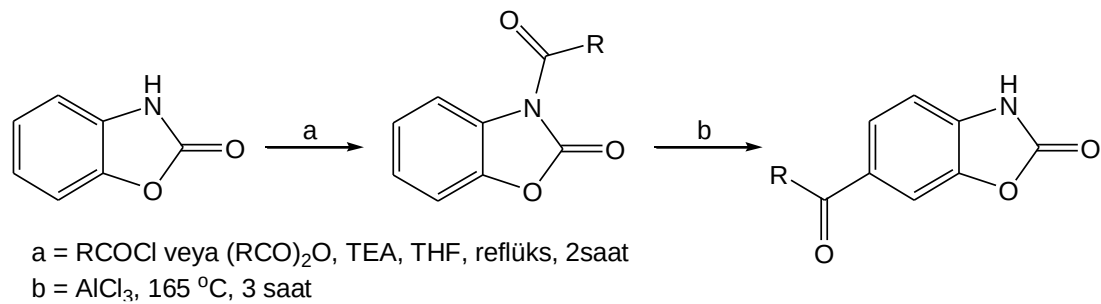
Şekil 2.5. 2(3H)-Benzoksazolon'un 6 numaralı konumdan tepkimesi.

2(3H)-Benzoksazolonun benzen halkasının Friedel-Crafts açılma tepkimelerinde; açılleyici ajan olarak asit klorür veya anhidritler, katalizör olarak Lewis asitleri, özellikle alüminyum triklorür, çözücü olarak da karbon disülfür, nitrobenzen veya diklorometan kullanılmaktadır [12]. Açılma

tepkimelerinde alüminyum triklorür-DMF:2(3H)-benzoksazolon oranının 7:11 olduğu durumlarda reaksiyon verim ve hızında artış görülmektedir [12].

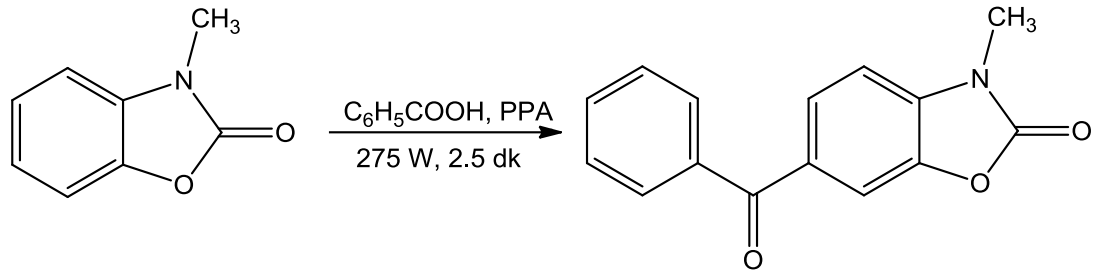
2(3H)-Benzoksazolonun açılmesi, Friedel-Crafts açılleme tepkimesinden başka çözücü ve katalizör olarak PPA kullanılarak da gerçekleştirilmektedir. Alifatik, aromatik ve arilalifatik karboksilli asitlerle yapılan açılleme tepkimeleri PPA içerisinde yüksek verimle yürümektedir [13]. PPA polimerik bir yapıya sahiptir, organik maddeler için iyi bir çözücüdür ve aromatik sübstitüsyon tepkimesine girme eğilimi göstermez. Akışkanlığının az olması nedeniyle PPA ile 90°C'nin altında çalışılması zordur. Ayrıca PPA'nın tepkimesi sonrası hidrolizi güçtür. Bu kullanım zorluklarına rağmen PPA açılleme tepkimelerinde en çok tercih edilen çözücüdür.

Alüminyum triklorür-DMF rejanı kullanımı sırasında alüminyum triklorür tüketiminin fazla olması ve en iyi koşullarda bile 6-benzoil-2(3H)-benzoksazolonun verimin düşük olması nedeniyle, Uçar ve arkadaşları 2(3H)-benzoksazolonu 6. konumundan açıllemek için önce 2(3H)-benzoksazolonun 3 numaralı konumundan asit anhidrit veya açıl halojenürler ile trietilamin ve tetrahidrofuran (THF) içerisinde açıllemiş, daha sonra N-açıl türevini alüminyum triklorür ile 165°C'de 3 saat ısıtarak 6-açıl türevini yüksek verimle elde etmiştir (şekil 2.6) [14].



Şekil 2.6. 2(3H)-Benzoksazolon'un 6 numaralı konumdan tepkimesi [14].

Liacha ve arkadaşları 1999 yılında yapılan bir çalışmada, 3-metil-2-(3H)-benzoksazolon ve benzoik asitten hareketle, mikrodalga reaktörü içerisinde 275 Watt enerji ile, 2,5 dakika sonunda %65 verimle 6-benzoil-3-metil-2(3H)-benzoksazolon elde etmişlerdir (şekil 2.7) [15].

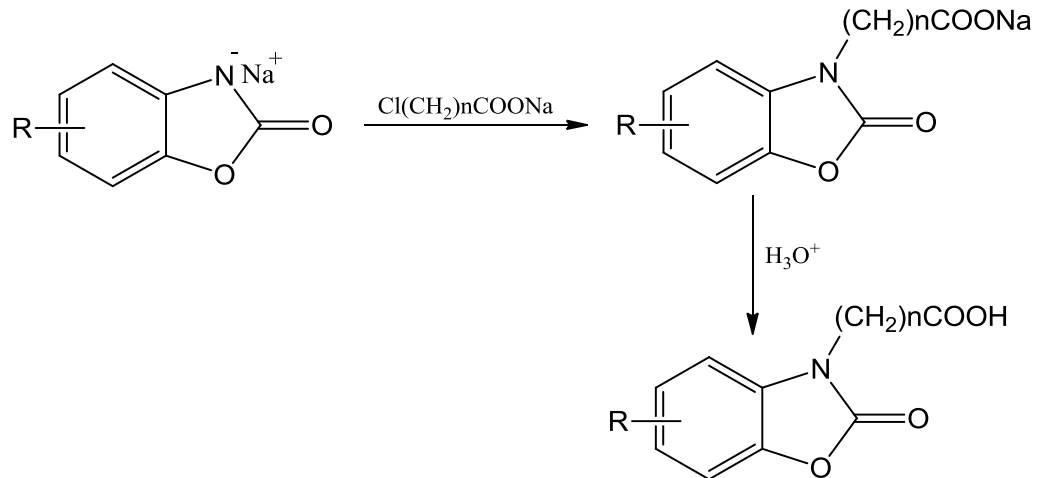


Şekil 2.7. Mikrodalgada 2(3H)-benzoksazolon'un 6 numaralı konumdan tepkimesi [15].

2.1.2.2. 3 Numaralı Konumdan Süstitüsyon Tepkimeleri

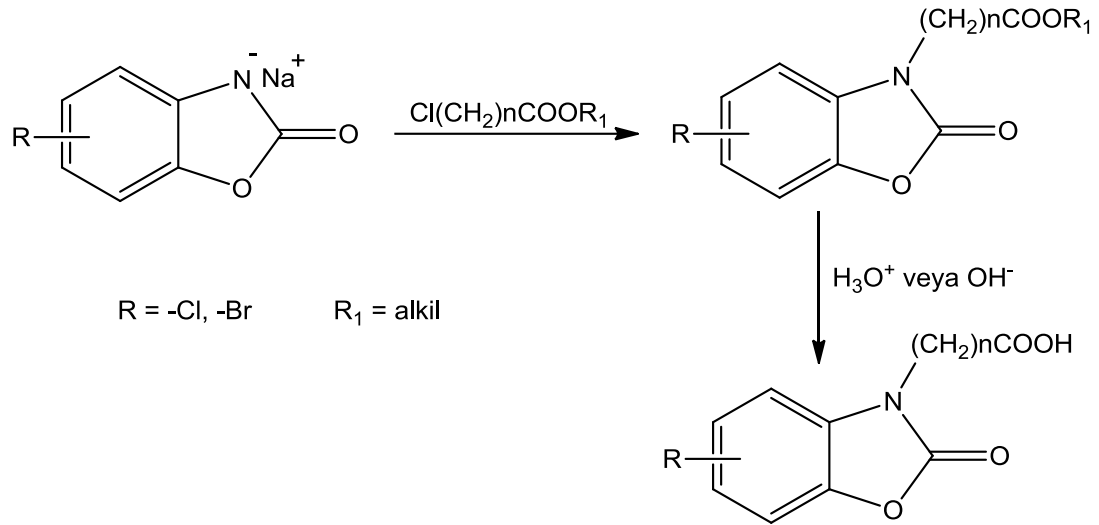
2(3H)-Benzoksazolon-3-il alkanoik asit türevleri üç farklı yöntemle elde edilebilirler.

2(3H)-Benzoksazolonun sodyum tuzunun haloalkanoik asit türevlerinin sodyum tuzları ile tepkimeye sokulmasıyla 2(3H)-benzoksazolon-3-il alkanoik asit türevleri elde edilebilmektedir (şekil 2.8) [16].



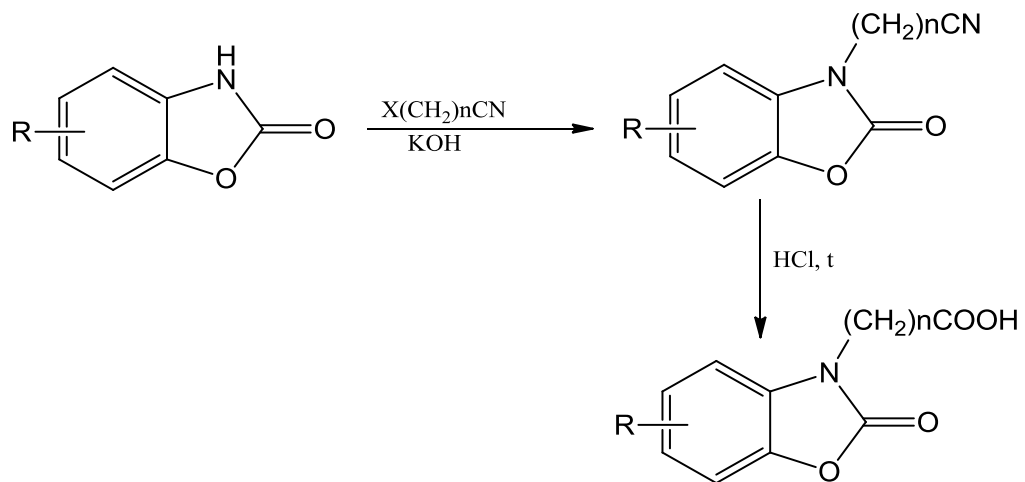
Şekil 2.8. 2(3H)-Benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi.

2(3H)-Benzoksazolonun sodyum tuzunun haloalkanoik asit esterleri ile tepkimesinden elde edilen 2(3H)-benzoksazolon-3-il alkanoik asit esterlerinin hidroliz edilmesiyle 2(3H)-benzoksazolon-3-il alkanoik asit türevleri elde edilebilmektedir (şekil 2.9) [17].



Şekil 2.9. 2(3H)-Benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi.

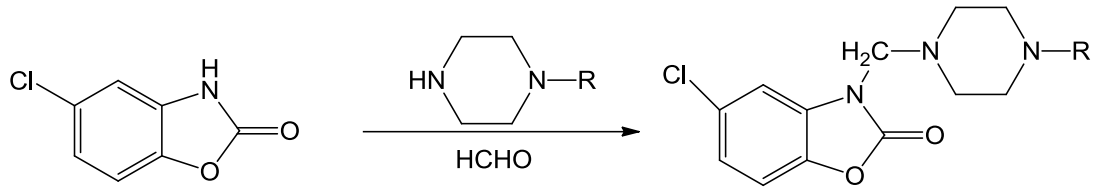
Değişik yöntemlerle elde edilen 3-(2-siyanoalkil)-2(3H)benzoksazolon türevlerinin asidik ortamda hidrolizi ile 2(3H)-benzoksazolon-3-il)alkanoik asit türevleri elde edilmiştir (şekil 2.10.) [18].



Şekil 2.10. 2(3H)-Benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi.

2(3H)-Benzoksazolon ve 3 numaralı konumunda sübstitüent içermeyen diğer benzoksazolon türevleri 2(3H)-benzoksazolon-3-il alkanoyik asit türevleri sentezlerinin yanısıra 3 numaralı konumdan farklı tepkimeler verebilirler.

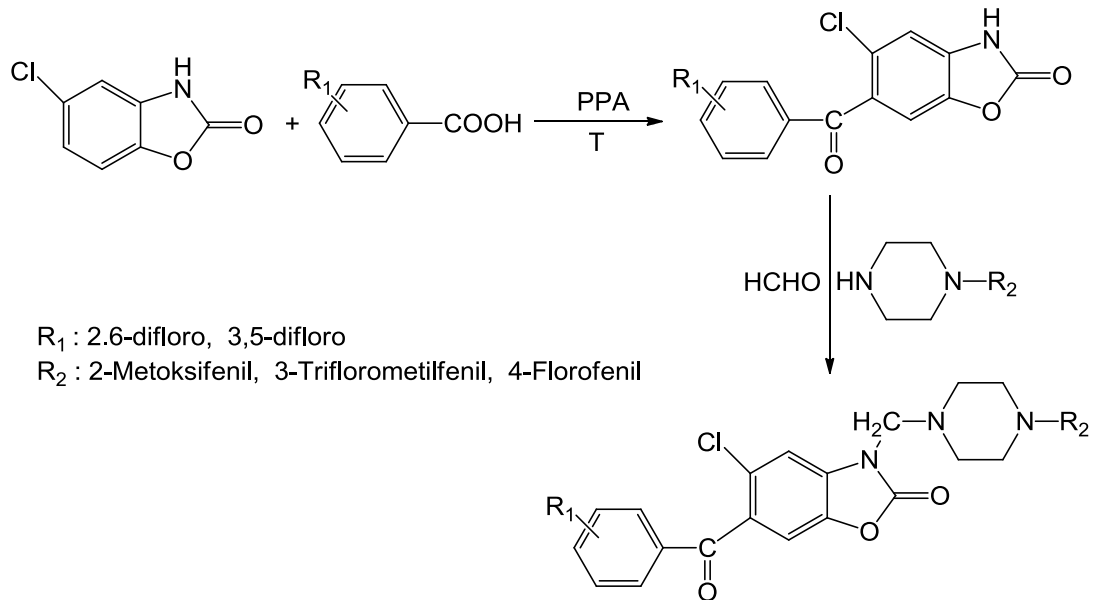
Erdoğan, 1982 yılında yaptığı çalışmada 5-kloro-2(3H)-benzoksazolondan hareketle 3 numaralı konuma klasik Mannich tepkimesiyle farklı piperazin türevlerini bağlamış ve Mannich bazlarını sentezlemiştir (Şekil 2.11) [4].



R: 3-Triflorometilfenil, 4-Florofenil

Şekil 2.11. 2(3H)-Benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi.

Özkanlı, 2004 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 6-açıl-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon türevlerinden hareket edip klasik Mannich tepkimesiyle 3 numaralı konuma bir seri piperazin türevlerini bağlamış ve Mannich bazları sentezlemiştir (Şekil 2.12) [19].



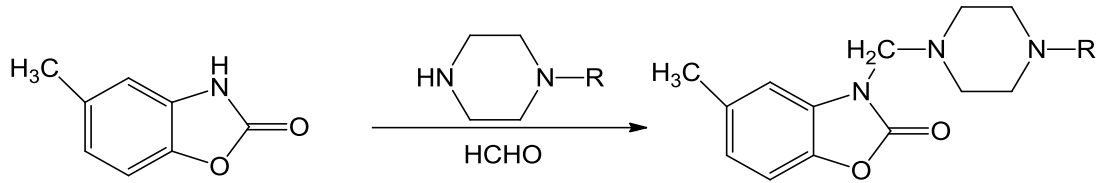
R₁ : 2,6-difloro, 3,5-difloro

R₂ : 2-Metoksifenil, 3-Triflorometilfenil, 4-Florofenil

Şekil 2.12. Mannich bazlarının 6-açıl-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon türevlerinden sentezi.

Gökhan ve arkadaşları, 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada 5-metil-2(3H)-benzoksazolondan hareketle 3 numaralı konuma klasik Mannich

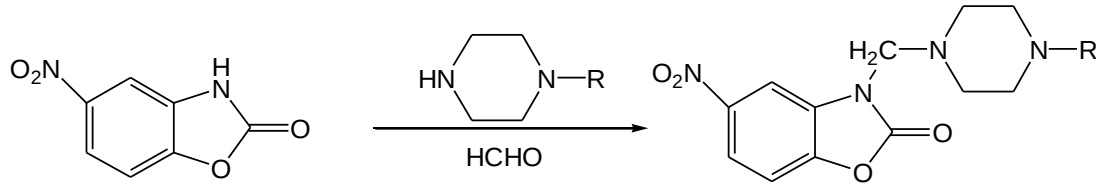
tepkimesiyle farklı piperazin türevlerini bağlamış ve bir seri mannich bazlarını sentezlemişlerdir (Şekil 2.13) [20].



R: 4-Florofenil, 2-Florofenil, 4-Klorofenil, 3-Klorofenil, 2-Klorofenil, 2-Metoksifenil, 3-Metoksifenil, 2,3-Dimetilfenil

Şekil 2.13. 5-Metil-2(3H)-benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi [20].

2007 Yılında benzer bir çalışmayı Köksal ve arkadaşları yapmışlardır [21]. Bu çalışmada 5-nitro-2(3H)-benzoksazolondan hareketle 3 numaralı konuma Mannich tepkimesiyle piperazin türevlerini bağlamış ve Mannich bazlarını sentezlemişlerdir (Şekil 2.14) [21].



R: 4-Florofenil, 2-Florofenil, 4-Klorofenil, 2-Metoksifenil, 2-Pridil, 3-Triflorometilfenil

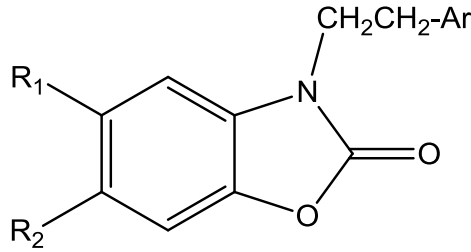
Şekil 2.14. 5-Nitro-2(3H)-benzoksazolon'un 3 numaralı konumdan tepkimesi [21].

2.2 Biyolojik Aktivite Gösteren 2(3H)-Benzoksazolon Yapısındaki Bileşikler

2(3H)-Benzoksazolonlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon (klorzoksazon, Paraflex®) ile 2-amino-5-klorobenzoksazol (Flexin®) kas gevsetici ilaç olarak klinik kullanıma sunulmuştur [22]. Daha sonra aromatik halka ve üç numaralı konumda farklı halojen ve alkil grupları taşıyan türevler sentezlenmiş ve bileşiklerin kas gevsetici etkinin yanısıra düşük toksisiteye sahip olduğu belirlenmiştir [22].

Literatürde 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon türevlerinin genellikle analjezik ve antienflamatuvar özelliklerini içeren çalışmalar bulunmaktadır.

Şafak ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarla 3-(2-, 4-piridinil)- 2(3H)-benzoksazolon türevlerinin (şekil 2.15) analjezik ve yüksek antienflamatuvar etkinliğe sahip olduklarını belirtmişlerdir [23].



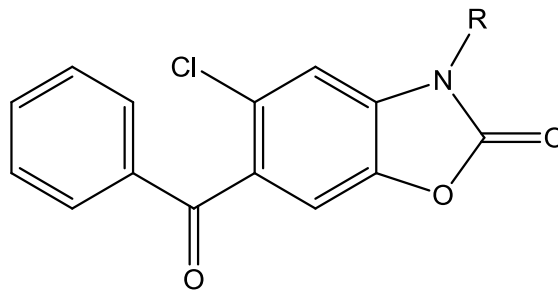
Ar = 2-, 4-piridin

R₁ = -H, -Cl

R₂ = -H, CH₃CO-, C₆H₅CO-, ClC₆H₄CO-

Şekil 2.15. 6-Süstitüe-3-piridiniletil-2(3H)-benzoksazolon yapısı.

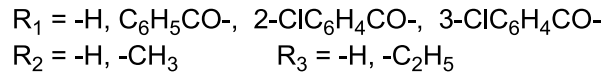
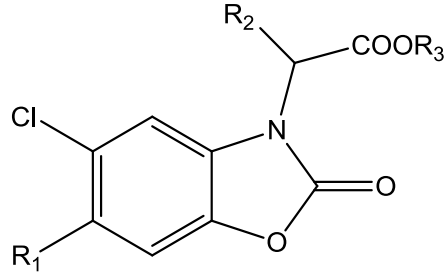
Erdoğan ve arkadaşları, 1985 yılında yaptıkları bir çalışmada sentezlenen 6-benzoil-5-kloro-3-alkil-2(3H)-benzoksazolon türevlerinin (şekil 2.16) antienflamatuvar ve antitrombotik etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir [24].



R = -H, alkil

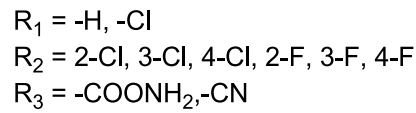
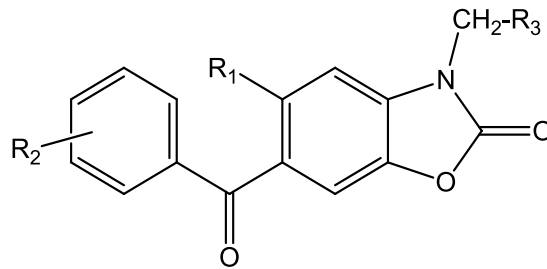
Şekil 2.16. 6-Benzoil-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon yapısı.

Ünlü ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 2-(5-kloro-2(3H)-benzoksazolon-3- il)propanoik asit ve (6-açıl-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon-3-il)asetik asit türevlerinin güçlü analjezik etkinlik gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.17) [25], [26].



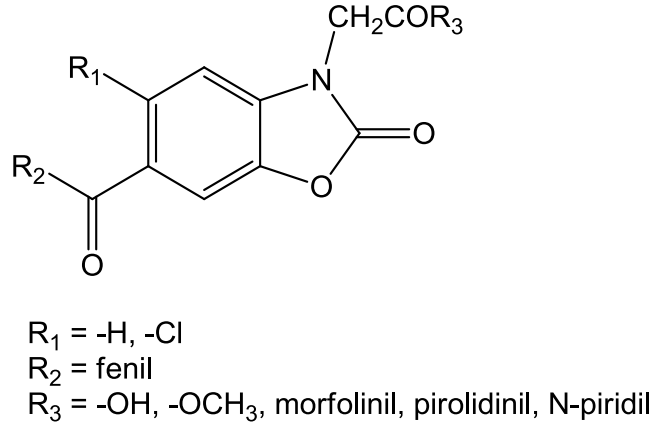
Şekil 2.17. 2-(5-kloro-2(3H)-benzoksazolon-3- il) propanoik asit yapısı.

Pilli ve arkadaşları, 6 numaralı konumunda benzoil içeren 2(3H)-benzoksazolon-3-il asetamit ve asetonitril türevlerinin analjezik etkinliklerinin olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.18) [27].



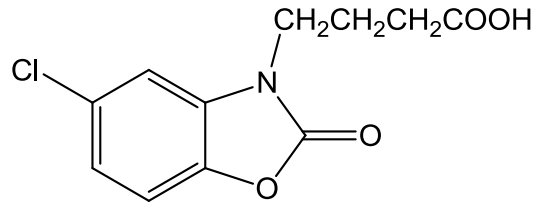
Şekil 2.18. (6-Benzoil-2(3H)-benzoksazolon-3-il)-asetamit yapısı.

Doğruer ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarla N-(2-piridil)-2-(2(3H)-benzoksazolon-3-il)asetamit ve N-(1-pirolidinil)-2-(2(3H)benzoksazolon-3-il)asetamit türevlerinin kuvvetli analjezik etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.19) [16], [28].



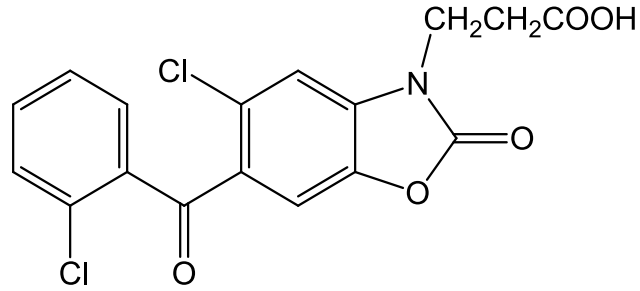
Şekil 2.19. N-(2-Piridil)-2-(2(3H)-benzoksazolon-3-il)asetamit yapısı.

Gülcan, 2001 yılında yaptığı bilim uzmanlığı tezinde 4-(5-kloro-2(3H)-benzoksazolon-3-il)butanoik asidin yüksek analjezik ve antienflamatuvar etkinlik gösterdiğini bildirmiştir (Şekil 2.20) [29].



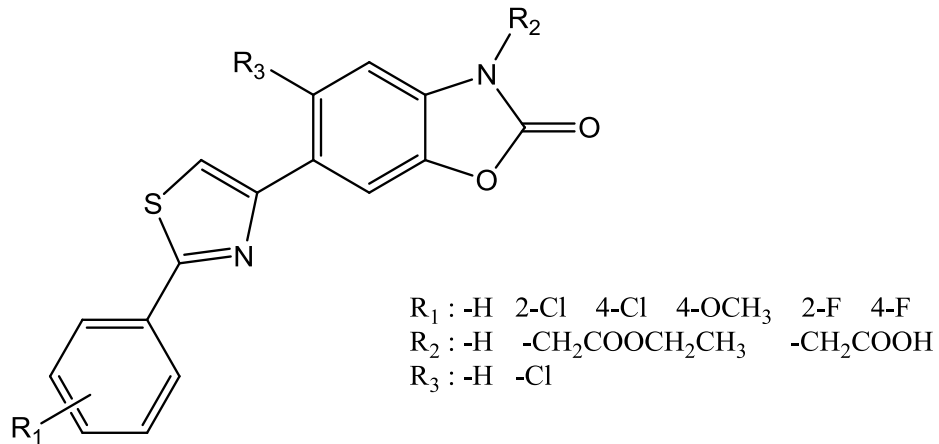
Şekil 2.20. 4-(5-Kloro-2(3H)-benzoksazolon-3-il)butanoik asit yapısı.

Ünlü ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmalarla 6-benzoil-(5-kloro-2(3H)-benzoksazolon-3-il)propanoik asidin yüksek analjezik ve antienflamatuvar etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.21) [30].



Şekil 2.21. (6-Benzoyl-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon-3-il)propanoik asit yapısı.

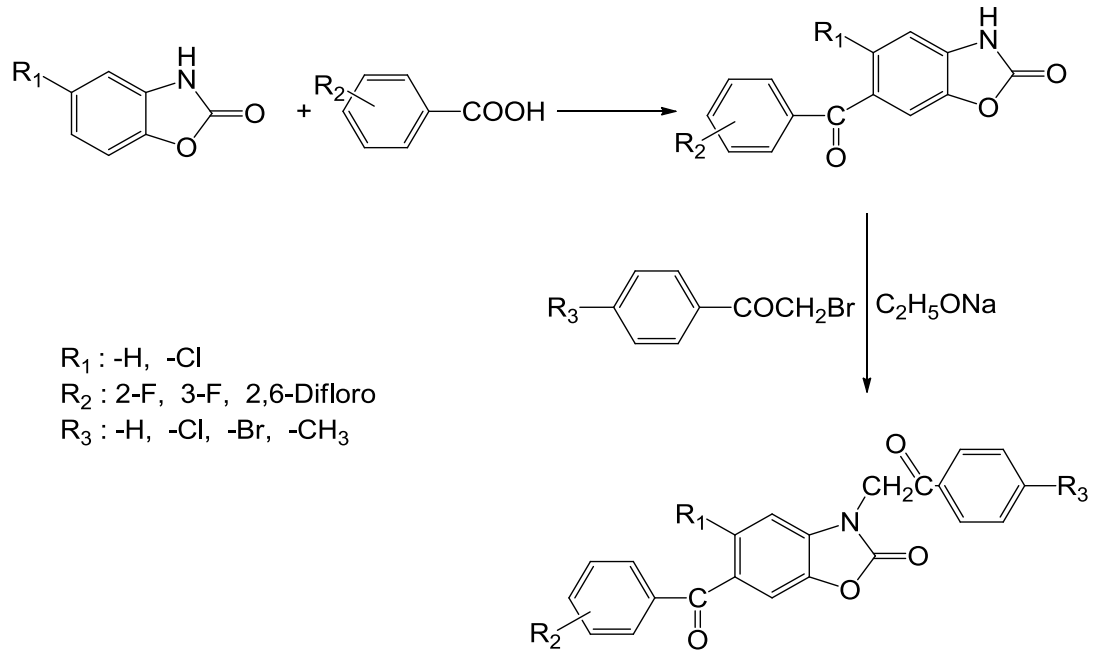
2007 yılında Uurlu ve Cankara, 2(3H)-benzoksazolon ve 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon'un 1,3-diaril-tiyazol türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin COX-1 ve COX-2 inhibitör aktivitelerini 10 μ M konsantrasyonda enzim immünoanaliz yöntemi kullanılarak belirlemişlerdir. Bileşiklerin COX-1 ve COX-2 inhibitör aktivite göstermediğini bildirmişlerdir (Şekil 2.22) [31], [32].



Şekil 2.22. 2(3H)-Benzoksazolon'un 1,3-diaril-tiyazol türevlerinin yapısı

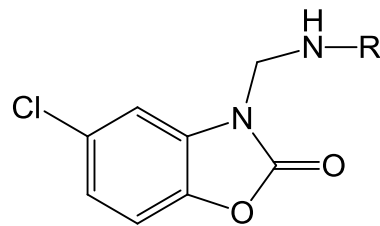
Literatürde 2(3H)-benzoksazolon türevlerinin analjezik ve antienflamatuvar aktivitelerinin dışında farklı biyolojik aktivite çalışmaları da bulunmaktadır.

Köksal ve arkadaşları 2002 yılında yapmış oldukları bir çalışmada 6-açıl-3-(4-süstitüte-benzoilmetil)-2(3H)-benzoksazolon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. (Şekil 2.23) [33].



Şekil 2.23. 6-Açıl-3-(4sübstütüe benzoilmetil)-2(3H)-benzoksazolon yapısı.

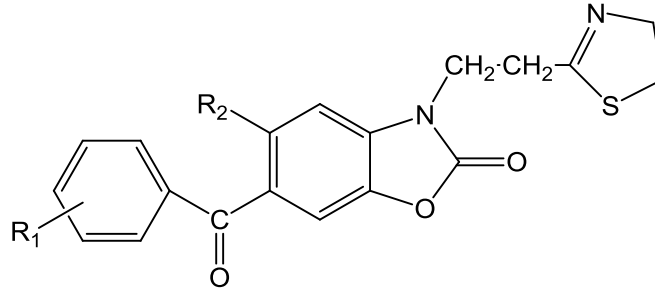
Soyer ve arkadaşları, 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada farklı 3 numaralı konumunda aromatik ve alifatik amin sübstitüent içeren bir grup N-sübstitüe-5-kloro-2 (3H)-benzoksazolon türevleri sentezlemişler (Şekil 2.24) ve bu bileşiklerin asetilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri çalışılmıştır [34]. Piperedin türevinin 10^{-4} M konsantrasyonda en yüksek inhibisyon gösterdiği gözlenmiş ama referans bileşik tacrine'e göre daha düşük olduğu belirtilmiştir.



R : Fenil, 1-naftil, kinolin-8-il

Şekil 2.24. 5-Kloro-3-((sübstitüeamino)metil)-2(3H)-benzoksazolonlar.

Erol ve arkadaşları, 1996 yılında yapmış oldukları bir çalışmada bir grup 6-açıl-3-tiyazolinetil-2(3H)-benzoksazolon türevleri (Şekil 2.25) sentezlenmiş ve bazı bileşiklerin değişik miktarlarda antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir [35].

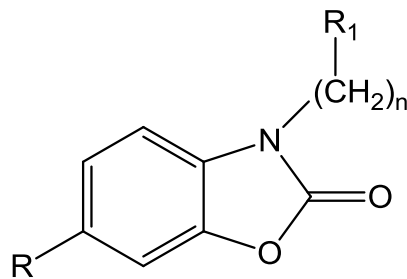


R_1 : -H, -Cl, -F, -NO₂, -OCH₃

R_2 : -H, -Cl

Şekil 2.25. 6-Açıl-3-tiyazolinetil-2(3H)-benzoksazolonlar.

Uçar ve arkadaşları, 1998 yılında 3 ve 6 numaralı konumunda alkil ve benzil sübstitüentler içeren farklı 2(3H)-benzoksazolon türevleri sentezlemişler (şekil 2.26) ve bu bileşiklerin antikonvulsan aktivitelerini çalışmışlardır. [36].



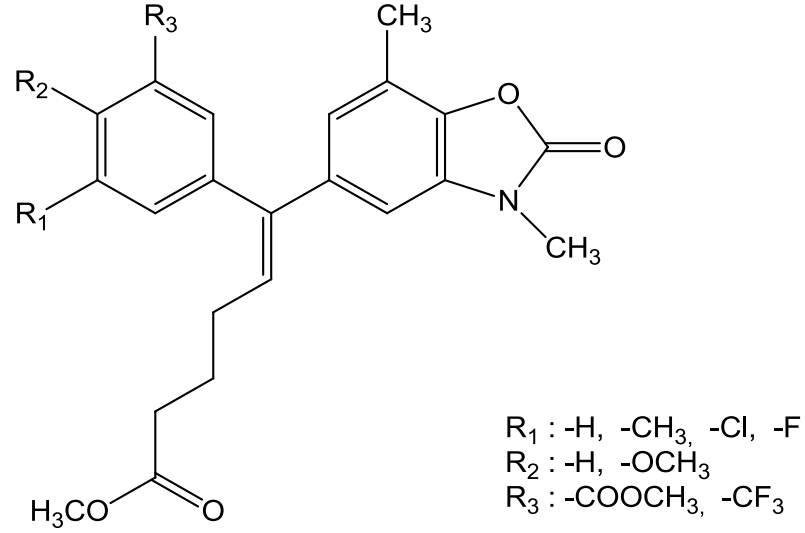
R : -H, C₂H₅CO-, C₆H₅CO-, C₄H₉CO-, -C₃H₇

R_1 : -H, -CH₃, -CH₂C₆H₅, C₂H₅CO-, C₆H₅CO-,

n : 0, 2, 3

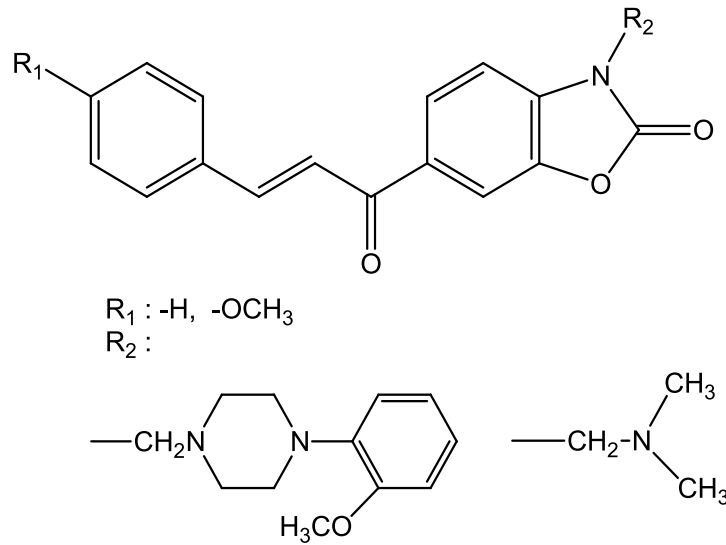
Şekil 2.26. 3,6-Disübstitüe-2(3H)-benzoksazolonlar.

Deng ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada alkenildiarilmetan ve benzoksazolon halkasını birleştirip yeni 5-süstitüe-3,7-dimetil-2(3H)-benzoksazolon türevleri (Şekil 2.27) sentezlemişler ve bu bileşiklerin anti HIV aktivitelerini incelemişlerdir. [37].



Şekil 2.27. 5-Süstitüe-3,7-dimetil-2(3H)-benzoksazolon yapısı.

Ivanova ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada yeni 2(3H)-benzoksazolon türevleri sentezlemişler (Şekil 2.28) ve bu bileşikler üzerinde antikanser üzerine aktivite çalışmaları yapmışlardır [38].



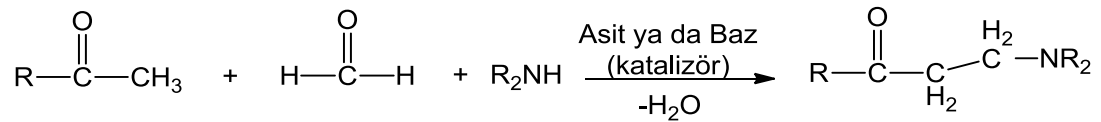
Şekil 2.28. 6-Açıl-3-süstitüe-2(3H)-benzoksazolon yapısındaki Mannich bazları.

2.3. Mannich Bazları

Doğal ve biyolojik yönden aktif organik bileşiklerin sentezinde, Mannich reaksiyonu en temel ve en kullanışlı metodlardan biridir. Alman kimyacı Carl Ulrich Franz Mannich, 1912 yılında bulduğu bu reaksiyona kendi ismini vermiştir [39].

Mannich reaksiyonu, aktif bir veya daha fazla hidrojen atomu içeren bir bileşikle, bir aldehit ve genellikle hidroklorür tuzu halinde amonyak, birincil veya ikincil aminin kondenzasyonu olarak tanımlanır. Reaksiyon sonucu oluşan β -aminokarbonil bileşiği Mannich bazı olarak adlandırılır [40].

Reaksiyonun temel özelliği, bir aminometil veya sübstitüe aminometil grubu ile aktif hidrojen atomunun yer değiştirmesidir (Şekil 2.29) [41].



Şekil 2.29. Mannich reaksiyonu [41].

Mannich türevleri tarımda bitki koruma amaçlı, boya ve polimer kimyasında, reaksiyon hızlandırıcı ve çapraz bağlayıcı olarak geniş bir kullanıma sahiptir. Günümüze kadar olan en önemli uygulama alanı doğal ürün sentezi ve ilaç kimyasında olmuştur [42].

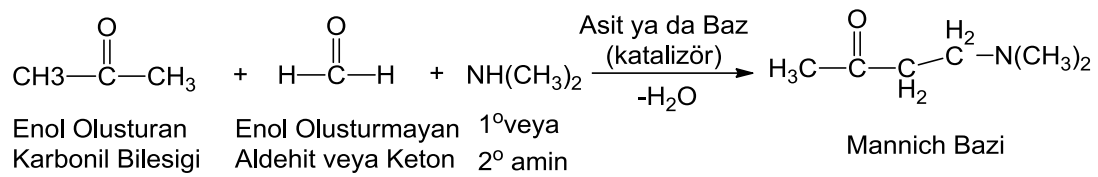
2.3.1. Mannich Tepkimesi

Mannich reaksiyonu, sentetik organik kimyada karbon-karbon bağı oluşturan çok önemli bir reaksiyondur. Bu reaksiyon çeşitli azot içeren doğal ürünlerin ve ilaçların yapısı için önemli ara ürün olan, amino karbonil bileşiklerinin oluşumunu sağlar [42].

Mannich reaksiyonu aynı kapta gerçekleşen bir reaksiyondur. Aynı kap içinde gerçekleşen reaksiyonlarda, bileşenler aynı ortamda reaksiyona

girmekte ve reaktifler daha önce bir işleme tabi tutulmamaktadır. Bu sebeple kimyasal reaksiyonlarda tercih edilen bir yöntemdir. Aynı zamanda kimyasal reaksiyonda uygulanan işlemler azaldığından ürün kaybı azalır ve oluşacak ürün verimi de artar [43].

Klasik Mannich tepkimesi birincil ve ikincil aminlerin veya ender olarak amonyak molekülünün genellikle hidroklorür tuzları şeklinde bir aldehit (genellikle formaldehit) ve en az bir aktif hidrojen taşıyan bir bileşikle kondensasyonunu kapsar (Şekil 2.30) [41].



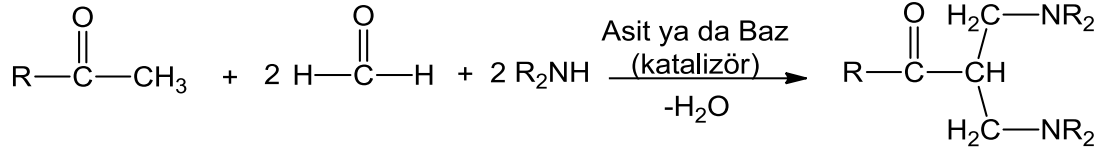
Şekil 2.30. Asit veya baz katalizörlüğünde Mannich reaksiyonu [41].

Reaksiyon hem asidik hem de bazik şartlarda gerçekleşmektedir. Ancak tercih edilen asidik şartlardır. Asidik şartlar altında ilk adımda, enol oluşturmeyen karbonil bileşiği protonlanır ve amin bileşiği ile reaksiyonu sonucu bir hemiaminal (yarı- aminal) oluşturur. Bu yapı da sonrasında proton transferi ve beraberinde bir molekül su çıkışıyla elektrofilik iminyum iyonunu oluşturur. Bu iminyum katyonu enol oluşturabilen karbonil bileşiğinin (nükleofil) α -karbonundan reaksiyona girer, reaksiyon sonucunda Mannich bazı oluşur [44].

Tersiyer aminler imin ara ürünü oluşturacak bir N-H protonu içermediklerinden kullanılmazlar. Primer amin kullanıldığında ilk olarak β -amino karbonil bileşiği oluşur ve bu daha ileriki bir reaksiyon ile *N,N*-dialkil bileşiğine (tersiyer amin) dönüşebilir. Ancak sekonder amin ile ileriki alkilasyon sağlanamaz.

Reaksiyon etanol, metanol, su, asetik asit gibi protik çözücü içerisinde gerçekleştirilir. Bunun nedeni, aminoalkilasyondan sorumlu iminyum iyonunun yüksek konsantrasyonda olmasını sağlamaktır [44].

Eğer substratta birden çok aktif hidrojen varsa birden çok aminometilleme gerçekleşecektir (Şekil 2.31). Bis-mannich bazlarının sentezinde Mannich tepkimesi yavaş yürür.

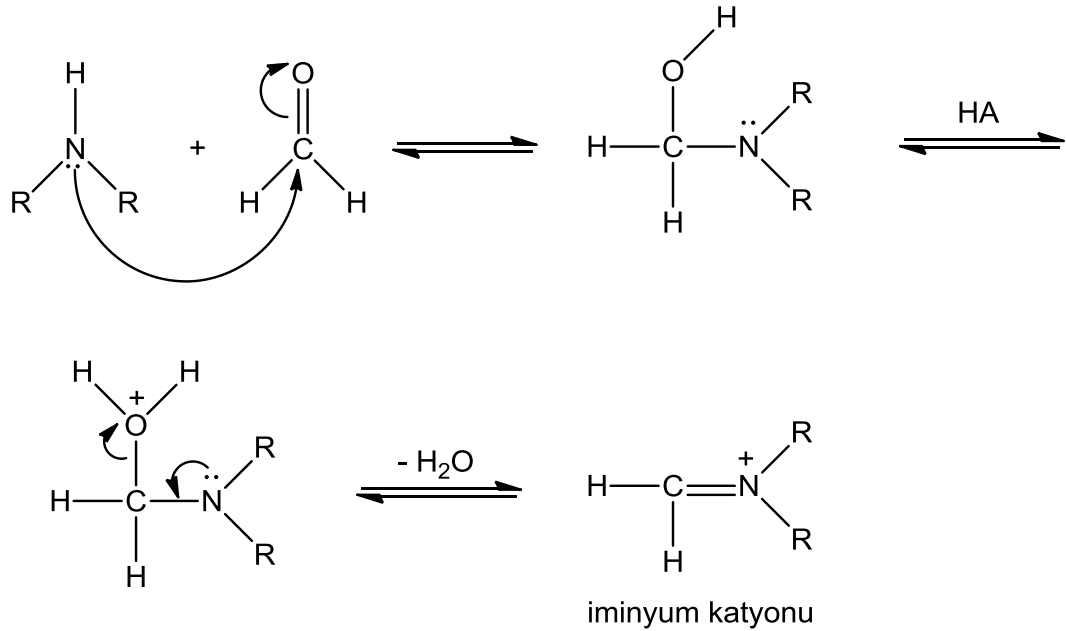


R : Alkil veya Aril R₂ : -H veya Alkil

Şekil 2.31. Diamino metilleme sonucu oluşan bis-mannich bazı [41].

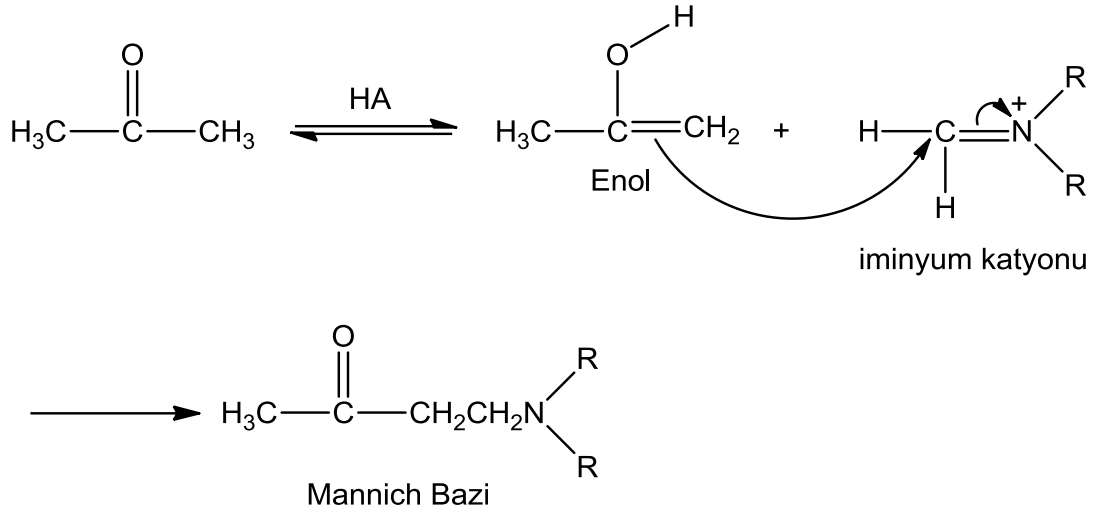
2.3.2. Mannich Tepkime Mekanizması

Reaksiyon mekanizmasında birinci basamakta asidik şartlarda aldehit ve amin pozitif yüklü bir imin oluşturur ve bu sırada bir molekül su çıkışı olur (Şekil 2.32) [44].



Şekil 2.32. Mannich reaksiyonu mekanizması (birinci adım) [45].

İkinci olarak da aktif hidrojen bileşiğinin enol şekli iminyum katyonu ile tepkimeye girerek bir β -amino karbonil bileşiği (mannich bazı) oluşturur (Şekil 2.33) [44].



Şekil 2.33. Mannich reaksiyonu mekanizması (ikinci adım) [45].

2.4. Mikrodalga ve Medisinal Kimya

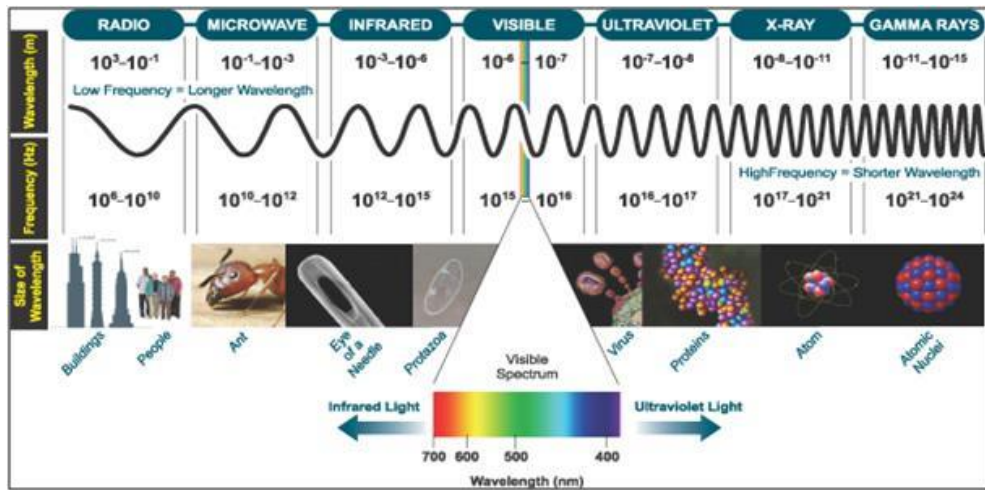
İlaç endüstrisinin en önemli hizmetlerinden biri de araştırma geliştirme verimliliğini arttırmaktır. İlaç keşfetme sürecinde, lider bileşik optimizasyonunda medisinal kimyaya önemli bir iş düşmektedir. İstenen biyolojik özelliklere sahip molekül gelişimi zaman alıcı ve pahalı olduğundan hızlı senteze olanak sağlayan teknolojilere ilgi artmaktadır.

Geleneksel sentezlerdeki zorluk, istenen ürünü, istenen verim ve saflıkta sentezlemek ve sentez şartlarını optimize edebilmektedir. Bir sentez esnasında enaz bir ya da daha fazla basamakta ısıtma gerektiği için, reaksiyon koşullarının oturtulması genelde zor ve zaman alıcıdır. Kontrollü koşullar altında mikrodalga destekli ısıtma ile, çarpıcı şekilde reaksiyon süresinin günlerden saatlere, dakikalara, hatta saniyelere düşmesi medisinal kimya ve ilaç keşfetme uygulamaları için mikrodalga enerjisinin çok değerli bir uygulama olduğunu göstermiştir [44].

2.4.1. Mikrodalga Işınımı

Mikrodalga ışıını, frekansı 0,3-300 GHz arasında olan, dalga boyu 1 cm'den 1 m'ye kadar uzanan elektromanyetik ışıındır. Elektromanyetik spektrumda (Şekil 2.34) mikrodalga bölgesi infrared ve radyo frekansları arasında yer almaktadır [46].

1 cm ile 25 cm arasındaki dalga boyları radar iletileri için, kalan dalga boyları ise telekomünikasyon için kullanılmaktadır. Kimyasal sentezler için kullanılan ve evlerde kullanılan mikrodalgalar 2,45 GHz (12.24 cm) frekansta çalışmaktadır [46].



Şekil 2.34. Elektromanyetik Spektrum [47].

2,45 GHz frekanstaki mikrodalga fotonunun enerjisi moleküler bağları birbirinden ayıramayacak kadar küçüktür. Bu sonuç ultraviyole ve görünür radyasyonun aksine, mikrodalga'nın kimyasal reaksiyonları doğrudan elektromanyetik enerji absorpsiyonu ile başlatamayacağını göstermektedir [46].

2.4.2. Mikro Dalga Destekli Organik Sentezler

Mikrodalga ilk olarak 1946 yılında, bir ısıtma yöntemi olarak keşfedilmiştir. Bu keşif Dr. Percy Le Baron Spencer'ın magnetron denen yeni bir vakum tüpü için yaptığı iletken laboratuvar testleri sırasında, kazayla cebindeki mikrodalga radyasyonuna maruz kalan şekerlemenin ısındığını fark etmesi ile olmuştur. 1947 yılında ise ilk ticari ev mikrodalga fırını geliştirilmiştir [48].

Mikrodalga teknolojisinin kimyada kullanımı 1970'lerin sonundan bu yanadır. Organik kimyada kullanılması ise 1980'li yıllardan sonra mümkün olmuştur. Mikrodalga teknolojisinin bu yavaş gelişimi mikrodalga dielektrik ısıtma sistemini anlama zorluğuna, güvenlik unsurlarının sağlanamamasına ve üretime bağlı kontrol eksikliğine bağlanmıştır [46].

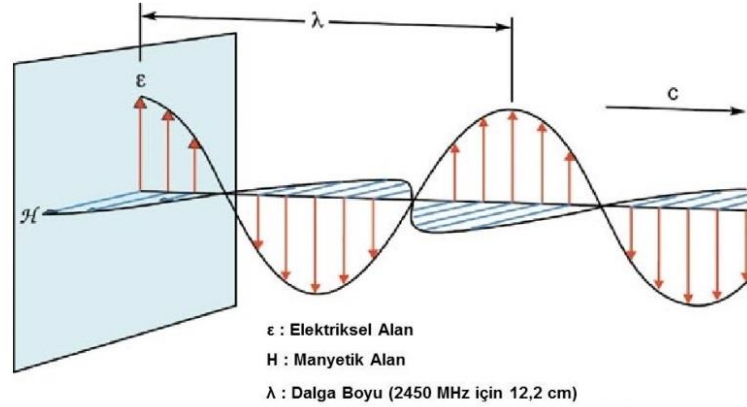
Kimyasal sentezlerde mikrodalga'nın ilk denemesi 1986 yılında Robert Gedye, George Majetich ve Raymond Giuere tarafından yapılmıştır. Geleneksel ısıtma yöntemleri yerine mikrodalga ısıtma yöntemini kullanarak reaksiyonların daha hızlı gerçekleşmesi sağlanmıştır [49].

Kimyasal reaksiyonlar için özel tasarlanmış mikrodalga cihazlarının güvenlik sorunları zamanla aşılmış ve bilim insanlarının hizmetine sunulmuştur. Bununla birlikte çözücüsüz reaksiyon tekniklerinin gelişmesiyle, 1990'ların ortasından sonra, mikrodalga sentez yöntemi kullanılarak yapılan bilimsel çalışmaların sayısında artış görülmüştür. Hızlı ısıtma sağlaması, seçici ürünlerin elde edilebilmesi, verimin yüksek olması ve reaksiyon kabı ile enerji kaynağı arasında temasın bulunmaması mikrodalga fırınların organik sentezler için kullanımını oldukça elverişli hale getirmiştir [49].

2.4.3. Mikrodalga Dielektrik Isıtma

Mikrodalga ısıtma, bütün elektromanyetik ışımalarda olduğu gibi elektrik ve manyetik alan olmak üzere birbirine dik iki bileşene sahiptir (Şekil 2.35). Dielektrik ısıtmadan sorumlu olan elektrik alan bileşeni olup, bu bileşen

mikrodalga enerjisini absorplayıcı maddelerle etkileşerek maddelerin ısınmasını sağlar [50].



Şekil 2.35. Bir elektromanyetik ışının bileşenleri [51].

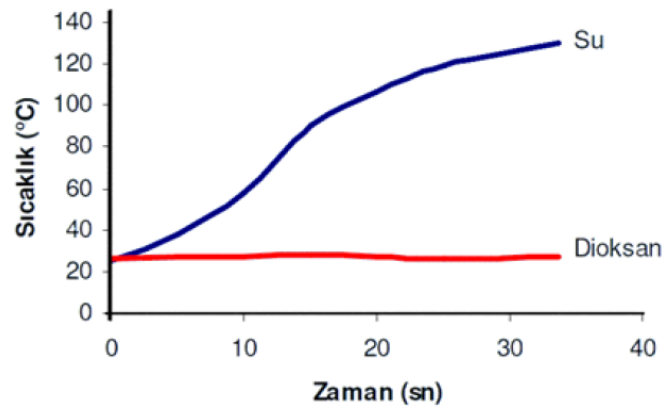
Bir maddeye mikrodalgalarla enerji transferi iki mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlar; dipol dönme ve iyonik iletimdir [52].

2.4.3.1. Dipol Dönme (dipolar polarizasyon)

Elektrik alan bileşeninin matris ile etkileşimi, dipolar polarizasyon mekanizması olarak adlandırılır [32]. Mikrodalga ile ısındığında, ısı üretebilen bir madde dipol momente sahip olmalıdır. Mikrodalga frekanslarına maruz bırakıldığında, örneğe ait dipoller uygulanan elektrik alanda sıralanırlar. Uygulanan alan dalgalanma gösterdiğinde (salınım yaptığında), dipol alan değişen elektrik alana göre yeniden düzenlenir ve bu esnada, moleküler sürtünme ve dielektrik kaybı yoluyla enerji ısı formuna dönüşür. Bu işlem ile üretilen ısı miktarı, matrisin uygulanan alanın frekansı ile kendini düzene sokma yeteneği ile doğru orantılıdır. Eğer dipol, uygulanan alan ile yeniden sıralanmak için yeterli zamana sahip değilse (yüksek frekanslı ısıma) ya da çok hızlı sıralanıyorsa (düşük frekanslı ısıma) ısınma gerçekleşmez.

Tüm ticari sistemlerde kullanılan 2,45 GHz'lik frekans, bu iki uç arasında yer alır ve moleküler dipole, alanda sıralanması için yetecek, fakat değişen alanı takip etmesine yetmeyecek kadar zaman verir. Bu nedenle

dipol, elektrik alan ile kendini sıralamak için yeniden düzenlendiğinde, alan zaten değişecek ve dipol ile alanın yönü arasında bir faz farkı oluşacaktır. Bu faz farkı, dipolden moleküler sürtünme ve çarpışma yoluyla enerji kaybına, dielektrik ısınmasında ise artışa neden olur. Özet olarak, alan enerjisi ortama transfer edilir; elektrik enerjisi de kinetik veya termal enerjiye ve en sonunda da ısıya dönüştürülür. Isı, polar moleküller arasında oluşan sürtünme kuvveti tarafından üretilir [46].



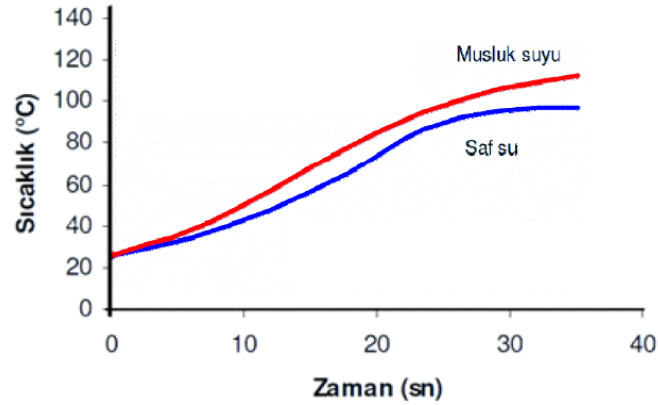
Şekil 2.36. 150 W'lık mikrodalga enerjisi maruz bırakılan dioksan ve suyun sıcaklık artışları [49].

Şekil 2.36 'da görüldüğü gibi aynı mikrodalga şartlarına maruz bırakılan dioksan ve su, farklı ısınma eğrileri vermiş olup dioksanın mikrodalga enerjisi absorplamak için gerekli dipolar karaktere sahip olmaması ısınmasını engellemiş, suyun yüksek dipol momenti ise hızlıca ısınmasına neden olmuştur [49].

2.4.3.2. İyonik iletim

Diğer ısıtma mekanizması iyonik iletim mekanizmasıdır. İyonik iletim esnasında örnekteki çözölmüş yüklü parçacıklar (genellikle iyonlar) mikrodalga ışınımının etkisiyle ileri geri hareket ederler ve komşularındaki molekül ya da atomla çarpışırlar. Bu çarpışma harekete, dolayısıyla ısıya

neden olmaktadır. Örneğin aynı miktarda distile su ve çeşme suyu içeren iki örnek sabit radyasyon gücü ile mikrodalga ışınlam ile ısıtılırsa, iyonik içeriğinden dolayı çeşme suyunda daha hızlı ısınma ve ulaşabileceği son sıcaklık saf suya göre daha yüksek olacaktır (Şekil 2.37). İyonik iletim etkileri, mikrodalga alanında iyonik sıvıların ısıtılmasında önemlidir [46].



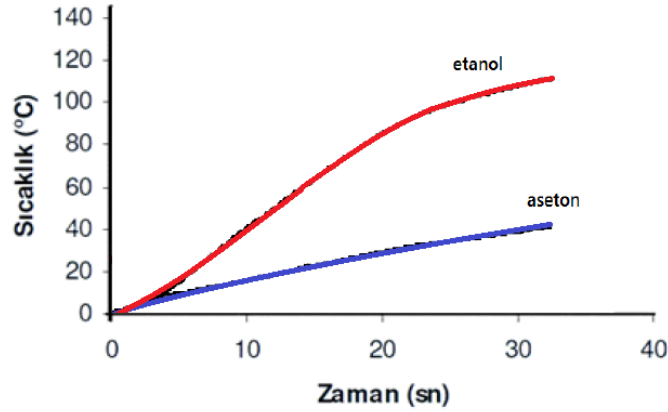
Şekil 2.37. 150 W'lık mikrodalga enerjisi altında saf su ve musluk suyundan meydana gelen sıcaklık artışları [49].

Isı oluşturma kapasitesine bakıldığında iletme mekanizması, dipolar polarizasyon mekanizmasına göre çok daha kuvvetli etkileşime sahiptir. Bu yöntemin ana sınırlanması ise yüksek iletken materyallere uygulanamamasıdır. Bu tip materyaller üzerlerine düşen enerjinin çoğunu yansıtırlar [49].

2.4.4. Maddelerin Dielektrik Özellikleri

Mikrodalga ısıtmayı sağlamak için, mikrodalgayı doğrudan soğuran polar çözücülere ve iyonlara ihtiyaç vardır ve bunlar reaksiyon hızını artırmaktadır. Mikrodalga enerjisi çözücülerden reaksiyon karışımına transfer edilmektedir. Daha düşük molekül ağırlıklı ve daha büyük dielektrik sabitine sahip çözücülerle mikrodalga ısıtma daha verimli soğuracağından, kısa sürede yüksek sıcaklıklara çıkılabilmektedir. Aseton (ϵ : 20.6 D) ve etanol (ϵ : 24.6 D) dielektrik sabitleri yakın olan iki çözücü olmasına rağmen aynı

sürede, aynı enerji seviyesinde ısıtılırlarsa son sıcaklık etanolde daha yüksek olmaktadır (Şekil 2.38) [49].



Şekil 2.38. 150W'lık mikrodalga enerjisine maruz bırakılan etanol ve asetondaki sıcaklık artışı [49].

Çözücülerin mikrodalga ile ısınma kabiliyetlerini karşılaştırmak için, bu çözücülerin mikrodalga enerjiyi soğurabilme ve ısıya çevirebilme yetenekleri önemlidir. Bu değer kayıp açısı olarak adlandırılan değerinin tanjantı ile ifade edilir ve kayıp tanjant ($\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$) olarak adlandırılır. Elektriksel alan etkisindeki polar bir maddenin elektriksel potansiyel enerjiyi depolayabilme yeteneği ϵ' ile gösterilir. Oda şartlarında ve statik bir elektriksel alan etkisi altında ϵ' , dielektrik sabitine (ϵ) eşittir. ϵ'' ise absorblanan enerjinin ısıya dönüştürebilme verimliliğinin ölçüsü olup kayıp faktör olarak adlandırılır. ϵ' değerleri birbirine yakın olan çözücüler için kayıp tanjant ($\tan \delta$), çözücülerin mikrodalga enerjiyi ısı enerjisine dönüştürme yeteneklerini karşılaştırmak için en uygun parametredir (Tablo 2.1). Bundan dolayı aseton ve etanol yakın dielektrik sabitlere sahip olmalarına rağmen, etanolün kayıp açısı değeri asetona göre daha yüksek olduğu için mikrodalga enerjiyi daha iyi bir şekilde absorblamada ve daha hızlı bir sıcaklık artışı göstermektedir [49].

Mikrodalga ışımasının madde ile etkileşimi, üç farklı süreç ile karakterizedir; emilim, iletim ve yansıma. Polar organik solvanlar gibi yüksek dielektriği olan maddeler, mikrodalgaları güçlü absorbe ederler ve sonuç olarak ortam hızlı bir şekilde ısınır. Non-polar maddeler, mikrodalga enerjisi

ile sadece küçük etkileşimler gösterirler ve bu nedenle reaktörlerin yapı malzemeleri olarak kullanılabilirler. Cam, plastik, kağıt, porselen gibi materyaller mikrodalga geçirgendir. Metaller ise mikrodalgayı yansıtırlar. Eğer mikrodalga ışıması, malzeme yüzeyi tarafından yansıtılırsa, sistemde enerji eşleşmesi ya çok az olacaktır ya da hiç olmayacaktır. Malzemenin ısı çok az yükselecektir. Yüksek iletken metaller için bu dikkate değer bir özelliktir [46].

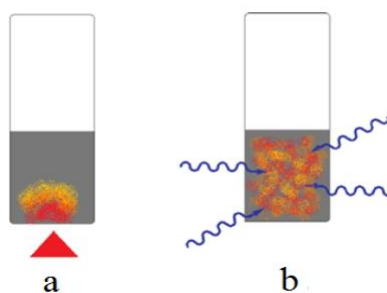
Tablo 2.1. Çeşitli solvanların kayıp tanjant değerleri (2,45 GHz, 20 °C).

Solvan	tan δ	Solvan	tan δ
Dimetilsülfoksit	0.825	Su	0.123
Metanol	0.659	Asetonitril	0.062
2-Propanol	0.799	Kloroform	0.091
1-Bütanol	0.571	Etil asetat	0.059
Asetik asit	0.174	Aseton	0.054
Toluen	0.040	Hekzan	0.020
Etanol	0.941	N,N-Dimetilformamit	0.161
1-Metil-2-pirolidon	0.275	Formik Asit	0.722

2.4.5. Geleneksel Yöntem ile Mikrodalga Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Geleneksel organik sentez yöntemlerinde kullanılan ısı kaynaklarının kullanımı (yağ banyosu, ısıtma mantoları gibi), penetre olması gereken maddelerin ısı yayması ve termal iletkenliğine bağlı olduğu için enerji aktarımında yavaş ve yetersiz bulunmuştur. Geleneksel sentez yöntemlerinde reaksiyon kabının ısı, reaksiyon ortamından daha yüksek olmaktadır. Örnek içerisindeki sıcaklık değişimi, bölgesel olarak aşırı ısınmaya neden olarak ürünün, substratın ya da rejanın bozulmasına yol açabilmektedir [46].

Bunun aksine, mikrodalga ışınlı reaksiyon ortamında bulunan molekülleri mikrodalga enerjisi ile birleştirerek hızlı ve verimli ısıtma sağlamaktadır. Mikrodalga reaksiyonlarında kullanılan kaplar mikrodalga saydam maddelerden yapıldıkları için (Borosilikat camı, kuvars ya da teflon) ışınlı kabın kenarlarından geçerek geleneksel ısıtmaya kıyasla sıcaklık değişimini tersine çevirir. Eğer mikrodalga boşluğu iyi ayarlanabilirse, sıcaklık artışı örnek içine doğru aynı şekilde olur. Hızlı ve verimli iç ısı transferi kabın çeperinde minimum etkiye neden olur (Şekil 2.39) [46].



Şekil 2.39. Geleneksel ısıtma ile mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması a) Geleneksel ısıtma b) Mikrodalga destekli ısıtma yöntemi [49].

Arrhenius eşitliğine göre sıcaklıktaki her 10 °C'lik artışa karşın reaksiyon süresinin yarıya inmesi beklenir. Bir reaksiyonda sıcaklık ile reaksiyon süresi arasındaki ilişki Tablo 2.2 de verilmektedir.

Tablo 2.2. Tipik 1. Derece reaksiyon için sıcaklığın zamanla ilişkisi ($A=4 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $E_a=100 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Sıcaklık °C	Hız Sabiti, $k \text{ (s}^{-1}\text{)}$	Zaman (%90 çevirme)
27	$1,55 \times 10^{-7}$	68 gün
77	$4,76 \times 10^{-5}$	13,4 saat
127	$3,49 \times 10^{-3}$	11,4 dk
177	$9,86 \times 10^{-2}$	23,4 s
227	1,43	1,61 s

Geliştirilen çok modlu fırınlarla birden çok reaksiyonun farklı kaplarda aynı anda yürütülmesi ya da büyük reaksiyon kaplarında büyük miktarda çalışabilme imkanı sağlar [53].

Organik reaksiyonlar için geliştirilmiş cihazlarda sıcaklık ve basınç gibi reaksiyon şartları düzenli olarak takip edilebildiği için reaksiyonların tekrarlanabilirliği artar [54].

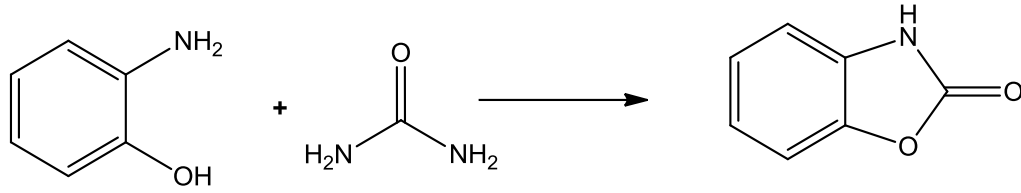
Çok bileşenli sentezlerde mikrodalga kullanımı önemli bir yere sahiptir. Bu yaklaşımda tek basamakta birden çok ürün elde edilmesi ve reaksiyon bileşiminin değiştirilerek ürün çeşitliliğinin artırılabilmesi sebebiyle özellikle sentetik ilaçların geliştirilmesinde önemli gelişmeler gerçekleşebilmektedir. [50],[55].

Mikrodalga sentez yönteminin bazı dezavantajları da vardır. Aniden artan ısı ve basınç nedeniyle patlama tehlikesi olabilmektedir. Radyasyon sızıntısının önlenmesi gerektiğinden tamamen kapalı bir sistem olması zorunludur. Kullanılan kapların, ambalaj malzemelerinin mikrodalga ortamına uygunluğu önemlidir [53].

2.4.6. 2(3H)-Benzoksazon ve Türevlerinin Mikrodalga Yöntemi ile Sentezi

Literatürde 2(3H)-benzoksazon ve türevlerinin sentezlenmesinde mikrodalga yönteminin kullanılması ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

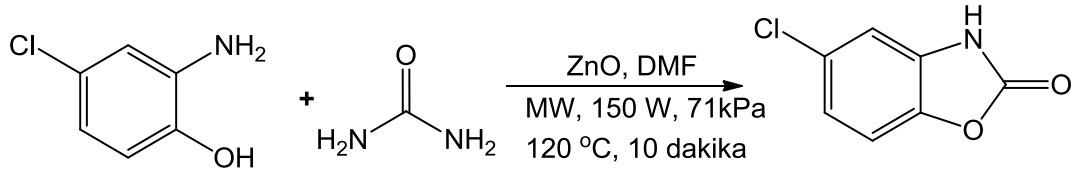
Khajavi ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları çalışmada 2- aminofenol ve üreden hareketle mikrodalga ışıını varlığında %89 verimle 2(3H)-benzoksazon elde etmişlerdir (Şekil 2.40). Mikrodalga ışıınına maruz kalma işlemi reaksiyonun kontrolü açısından iki basamak şeklinde ve basamaklar arasında soğutma süresi uygulanarak gerçekleştirilmiştir [56].



1. Basamak = 210 Watt, 1 dakika
2. Basamak = 385 Watt, 2,5 dakika

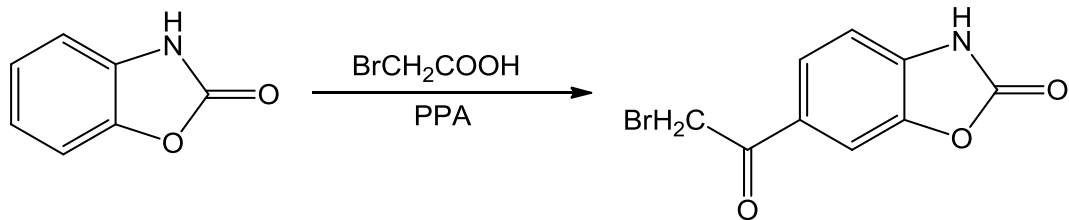
Şekil 2.40. Mikrodalga ile 2(3H)-benzoksazolon sentezi [56].

Varma ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, 4-kloro-2-aminofenol ve ürenin çinkooksit katalizörü varlığında mikrodalga ışıınımlı altında tepkimesi sonucu %75 verimle 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon elde edildiğini belirtmişlerdir (Şekil 2.41) [57].



Şekil 2.41. Mikrodalgada 5-kloro-2-(3H)benzoksazolon sentezi [57].

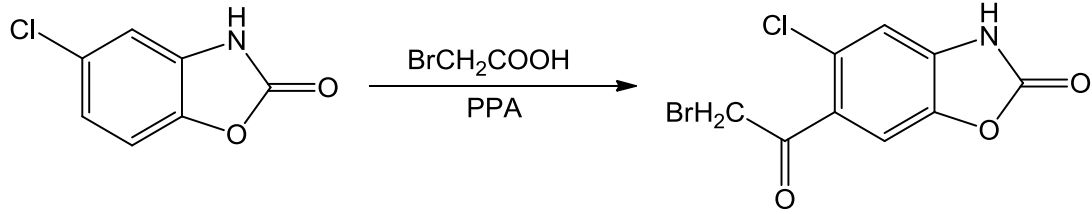
Cankara 2007 yılında yapmış olduğu çalışmada 2(3H)-benzoksazolon ve bromoasetik asidin PPA varlığında mikrodalga ışıınımlı altında 6-(2-bromoasetil)-2(3H)-benzoksazolon sentezi gerçekleştirdiğini bildirmiştir (Şekil 2.42) [32].



1. Basamak = 300 W, 35 dk, 0 - 110 °C
2. Basamak = 300 W, 25 dk, 110 °C

Şekil 2.42. 6-(2-Bromoasetil)-2(3H)- benzoksazolon sentezi [32].

2007 yılında, Uurlu da benzer koşullarda mikro dalga ışınlı altında 6-bromoasetil-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon sentezini gerçekleştirmiştir (şekil 2.43) [31].



1. Basamak = 300 W, 10 dk, 100 °C
2. Basamak = 300 W, 60 dk, 120 °C

şekil 2.43. 6-Bromoasetil-5-kloro-2(3H)-benzoksazolon sentezi.

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Materyal

Bu çalışmada, sentez başlangıç maddeleri olarak kullanılan, 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon, 1-(2-florofenil)piperazin, 1-(2-pirimidil)piperazin, 1-(2-metoksifenil)piperazin ve %35'lik formaldehit Sigma Aldrich firmasından, çözücü olarak kullanılan metanol ise Riedel firmasından alınmış ve olduğu gibi kullanılmıştır.

Bu çalışmanın mikrodalga sentez kısmında Milestone Microsynth çoklu mod mikrodalga sentez cihazı ile normal basınç kiti kullanılmıştır.

3.2. Sentez Yöntemleri

3.2.1. Yöntem A

Hesaplanan miktarda (0.0015 mol) 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon tartılır ve 10 ml metanolde çözülür. Üzerine hesaplanan miktarda (0.0015 mol) piperazin türevi eklenir ve çözülür. 2 ml metanol içerisine hesaplanan miktarda (0.0015 mol) %35'lik formaldehit eklenmesiyle oluşturulan karışım ana karışıma eklenerek karıştırılır ve 1 saat su banyosunda geri soğutucu altında ısıtılır. 1 Saat sonunda su banyosundan çıkarılan karışım buza dökülür ve karıştırılır. Çözelti soğutulduktan sonra çöken madde süzülür ve soğuk metanol ile yıkanır. Elde edilen katı yıkandıktan sonra etanolde kristallendirilir.

3.2.2. Yöntem B

Hesaplanan miktarda (0.0015 mol) 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon tartılır ve 10 ml metanolde çözülür. Üzerine hesaplanan miktarda (0.0015 mol) piperazin türevi eklenir ve çözülür. 2 ml metanol içerisine hesaplanan miktarda (0.0015 mol) %35'lik formaldehit eklenmesiyle oluşturulan karışım

ana karışıma eklenerek karıştırılır ve geri soğutucu altında mikrodalga fırın içerisine yerleştirilir. 3 Dakikada 150 watt enerjiyle 65 °C ye çıkılır ve 5 dakika boyunca 100 watt enerjiyle sıcaklık sabit tutulur. 5 Dakikanın sonunda soğumaya bırakılan balon sıcaklığın 30 °C nin altına düşmesinden sonra mikrodalga fırından çıkarılıp buza dökülür ve karıştırılır. Çözelti soğutulduktan sonra çöken madde süzülür ve soğuk metanol ile yıkanır. Elde edilen katı yıkandıktan sonra etanolden kristallendirilir.

3.3. Erime Derecesi Tayini

Bileşiklerin erime dereceleri Mettler Toledo FP90 Central Processor cihazında tayin edildi.

3.4. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

3.4.1. Materyal

Plaklar: Çalışmalarımızda silikajel (Fluka, kat no: 60778) plakları kullanılmıştır.

Çözücü Sistemleri: Sentezlenen maddelerin kromatografi kontrollerinde kullanılacak olan çözücü sistemleri ve ileride kullanılacak olan kod numaraları aşağıda verilmiştir.

S-1 : Benzen – Metanol (90:10)

S-2 : Benzen – Kloroform – Etil asetat (30:30:30)

3.4.2. Yöntem

Sürüklenme Şartları: Kromatografi kuvvetlerine taze hazırlanmış çözücü sistemleri konulduktan sonra oda sıcaklığında doygunluk sağlandı. Hazır

plaklara sentez bileşikleri ile başlangıç maddelerinin uygun çözücüdeki çözeltileri uygulanıp, oda sıcaklığında bildirilen çözücü sistemlerinde sürüklenerek R_f değerleri saptanmıştır.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromotogramlarda bileşikler ve sentez başlangıç maddelerine ait lekeler UV lambası altında 254 nm belirlenmiştir.

3.5. Spektroskopik Kontroller

UV Spektrumları: Maddelerin spektrumları, asetonitrildeki yaklaşık $0,5 \times 10^{-4}$ M çözeltilerinden, 1 cm'lik kuvars küvetlerde, PG Instruments T70 UV/VIS spektrofotometresinden alınmıştır.

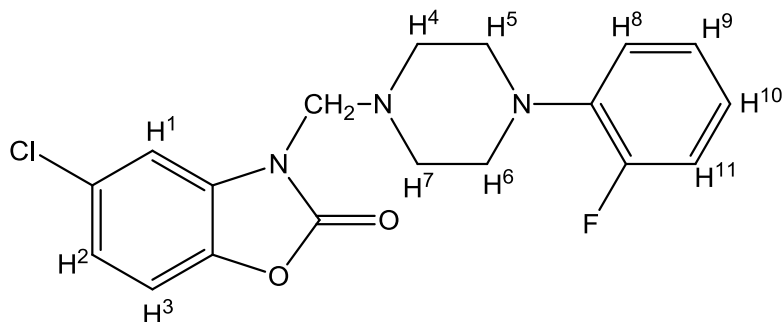
IR Spektrumları: Maddelerin IR spektrumları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim dalı, Perkin Elmer FT-IR System, Spectrum BX" spektrometresinde ve Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı Perkin Elmer Spectrum 100 spektrometresinde, attenuated total reflection (ATR) sistemi yardımı ile alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

Kütle Spektrumları: Maddelerin kütle spektrumları, metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon (ESI+) tekniği ile "Micromass ZQ MS Spectrometer" cihazı ve "MassLynx 4.1" yazılımı kullanılarak, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı laboratuvarında alınmıştır.

^1H -NMR Spektrumları : Maddelerin ^1H -NMR spektrumları kloroform çözeltilerinden, Boğaziçi Üniversitesi Araştırma Geliştirme Laboratuvarları, Mercury Varian 400 MHz spektrometresinden alınıp, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

5-kloro-3-[[4-(2-florofenil)]piperazin-1-il]metil-2-benzoksazolon (Bileşik 1)



Yöntem A

258 mg (0,0015 mol) 5-Kloro-2(3H)-benzoksazolon, 0,24 ml (0,0015 mol) 1-(2-florofenil)piperazin ve 0,2 ml %35'lik formaldehitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilip, etanol'den kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 166 mg (%30,6).

Beyaz renkte kristalize yapıda bir bileşik olup, erime derecesi 153,3 °C olarak tespit edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,51 ve 0,74 olarak bulunmuştur.

UV spektrumunda λ_{max} (asetonitril) 203, 238 ($\log \epsilon = 4.05$) ve 282 ($\log \epsilon = 3.8$) nm dalga boylarında absorpsiyon pikleri gözlenmiştir.

IR spektrumunda 2809 - 3020 (C-H gerilim), 1765 (C=O gerilim, keton) cm^{-1} 'de bandlar görülür.

1H -NMR spektrumunda 7.2-6.9 (7H; m; Arom-H); 4.7 (2H; s; CH_2); 3.2-3.1(4H; t; pip H^4 - H^7); 2.9-2.8 (4H; t; pip H^5 - H^6) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda m/z değerleri, $[M^+ - 167,99]=193.16$ (100), 233.15 (52), 247.16 (50) olan pikler görülür.

Yöntem B

259 mg (0,0015 mol) 5-Kloro-2(3H)-benzoksazolon, 0,24 ml (0,0015 mol) 1-(2-florofenil)piperazin ve 0,2 ml %35'lik formaldehitten hareketle yöntem B'ye göre sentez edilip, etanol'den kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 251,5 mg (% 46,3).

Beyaz renkte, kristalize yapıda bir bileşik olup, erime derecesi 153,7 °C olarak tespit edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,52 ve 0,72 olarak bulunmuştur.

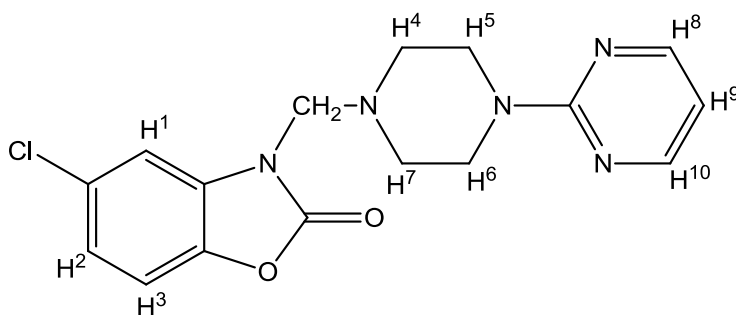
UV spektrumunda $\lambda_{\max}$ (asetonitril) 205, 239 (log ϵ = 4.05) ve 282 (log ϵ = 3.8) nm dalga boylarında absorpsiyon pikleri gözlenmiştir.

IR spektrumunda 2809 - 3020 (C-H gerilim), 1765 (C=O gerilim, keton) cm^{-1} 'de bandlar görülür.

^1H -NMR spektrumunda 7.2-6.9 (7H; m; Arom-H); 4.7 (2H; s; CH_2); 3.2-3.1(4H; t; pip H^4 - H^7); 2.9-2.8 (4H; t; pip H^5 - H^6) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda m/z değerleri, $[\text{M}^+ - 167.99]=193.17$ (100), 250.10 (46), 281.16 (47) olan pikler görülür.

5-Kloro-3-[[4-(2-pirimidil)]piperazin-1-il]metil-2-benzoksazolon (Bileşik 2)



Yöntem A

257 mg (0,0015 mol) 5-Kloro-2(3H)-benzoksazolon, 0,215 ml (0,0015 mol) 1-(2-pirimidil)piperazin ve 0,2 ml %35'lik formaldehitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilip, etanol'den kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 291 mg (% 56,1).

Beyaz renkte, kristalize yapıda bir bileşik olup, erime derecesi 173,4-174,3 °C olarak tespit edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,58 ve 0,66 olarak bulunmuştur.

UV spektrumunda λ_{max} (asetonitril) 203, 245 ($\log \epsilon = 4.30$) ve 284 ($\log \epsilon = 3.76$) nm dalga boylarında absorpsiyon pikleri gözlenmiştir.

IR spektrumunda 2860 - 2941 (C-H gerilim), 1774 (C=O gerilim, keton) cm^{-1} 'de bandlar görülür.

1H -NMR spektrumunda 8.3-8.26 (2H; d; pir H^8 - H^{10}); 7.2-7 (3H; m; ben H^1 - H^2 - H^3); 6.4 (1H; t; pir H^9) 4.7 (2H; s; CH_2); 3.9-3.8(4H; t; pip H^4 - H^7); 2.8-2.7 (4H; t; pip H^5 - H^6) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda m/z değerleri, $[M^+ - 167.99]=177.15$ (100), 148.11 (72), 122.04 (68) olan pikler görülür.

Yöntem B

257 mg (0,0015 mol) 5-Kloro-2(3H)-benzoksazolon, 0,215 ml (0,0015 mol) 1-(2-pirimidil)piperazin ve 0,2 ml %35'lik formaldehitten hareketle yöntem B'ye göre sentez edilip, etanol'den kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 351 mg (% 67,7).

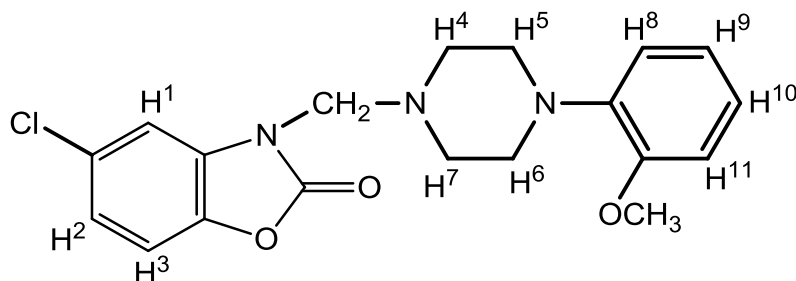
Beyaz renkte, kristalize yapıda bir bileşik olup, erime derecesi 173,4 °C olarak tespit edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,50 ve 0,68 olarak bulunmuştur.

UV spektrumunda λ_{max} (asetonitril) 204 245 ($\log \epsilon = 4.30$) ve 283 ($\log \epsilon = 3.75$) nm dalga boylarında absorpsiyon pikleri gözlenmiştir.

IR spektrumunda 2860 - 2941 (C-H gerilim) 1774 (C=O gerilim, keton) cm^{-1} 'de bandlar görülür.

^1H -NMR spektrumunda 8.3-8.26 (2H; d; pir H^8 - H^{10}); 7.2-7 (3H; m; ben H^1 - H^2 - H^3); 6.4 (1H; t; pir H^9) 4.7 (2H; s; CH_2); 3.9-3.8(4H; t; pip H^4 - H^7); 2.8-2.7 (4H; t; pip H^5 - H^6) ppm'de pikler görülür.

**5-Kloro-3-[[4-[2-metoksifenil]piperazin-1-il]metil]-2-benzoksazolon
(Bileşik 3)**



Yöntem A

258 mg (0,0015 mol) 5-Kloro-2(3H)-benzoksazolon, 297 mg (0,0015 mol) 1-(2-metoksifenil)piperazin ve 0,2 ml %35'lik formaldehitten hareketle yöntem A'ya göre sentez edilip, etanol'den kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 369,5 mg (% 66).

Beyaz renkte, kristalize yapıda bir bileşik olup, erime derecesi 161,5 $^{\circ}\text{C}$ olarak tespit edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,50 ve 0,66 olarak bulunmuştur.

UV spektrumunda λ_{max} (asetonitril) 206 ve 283 ($\log \epsilon = 3.91$) nm dalga boylarında absorpsiyon pikleri gözlenmiştir.

IR spektrumunda 2799 - 3025 (C-H gerilim) 1778 (C=O gerilim, keton) cm^{-1} 'de bandlar görülür.

^1H -NMR spektrumunda 7.2-6.8 (7H; m; Arom-H); 4.7 (2H; s; CH_2); 3.8 (3H; s; OCH_3); 3.1(4H; pip s; $\text{H}^4\text{-H}^7$); 3-2.9 (4H; t; pip $\text{H}^5\text{-H}^6$) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda m/z değerleri, $[\text{M}^+ - 167.99]=205.19$ (100), 244.17 (90), 190.16 (83) olan pikler görülür.

Yöntem B

258 mg (0,0015 mol) 5-Kloro-2(3H)-benzoksazon, 295 mg (0,0015 mol) 1-(2-metoksifenil)piperazin ve 0,2 ml %35'lik formaldehitten hareketle yöntem B'ye göre sentez edilip, etanol'den kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 355 mg (% 63,4).

Beyaz renkte, kristalize yapıda bir bileşik olup, erime derecesi 161,5 °C olarak tespit edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,48 ve 0,68 olarak bulunmuştur.

UV spektrumunda λ_{max} (asetonitril) 206 ve 283 (log $\epsilon = 3.85$) nm dalga boylarında absorpsiyon pikleri gözlenmiştir.

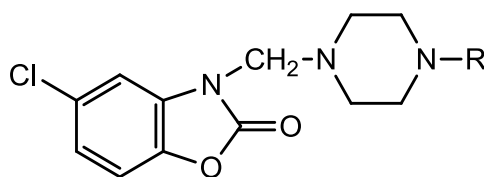
IR spektrumunda 2877 - 3024 (C-H gerilim), 1780 (C=O gerilim, keton) cm^{-1} 'de bandlar görülür.

^1H -NMR spektrumunda 7.2-6.8 (7H; m; Arom-H); 4.7 (2H; s; CH_2); 3.8 (3H; s; OCH_3); 3.1(4H; s; pip $\text{H}^4\text{-H}^7$); 3-2.9 (4H; t; pip $\text{H}^5\text{-H}^6$) ppm'de pikler görülür.

5. TARTIŞMA

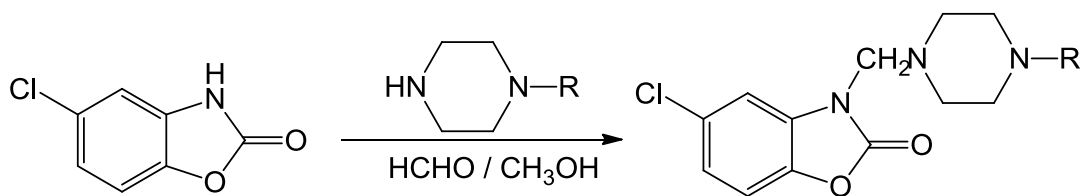
Çalışmanın amacı doğrultusunda geleneksel yöntem (yöntem A) ve mikrodalga sentez yöntemiyle (yöntem B) 3 yeni Mannich bazı sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin merkezi halkasını 5-kloro-2-benzoksazol halkası, sübstitüsyonlarını ise 3 konumundaki piperazin türevleri oluşturmaktadır (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin yapıları.



Kod	R	Formül
Bileşik 1	2-Florofenil	$C_{18}H_{17}ClFN_3O_2$
Bileşik 2	2-Pirimidil	$C_{16}H_{16}ClN_5O_2$
Bileşik 3	2-Metoksifenil	$C_{19}H_{20}ClN_3O_3$

Her iki yöntemde de Mannich bazı yapısındaki bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan klasik Mannich tepkimesi ile bileşikler sentezlenmiştir. %35'lik formaldehit ve piperazin türevleri 3 konumunda aktif hidrojeni olan 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon ile metanol içerisinde tepkimeye sokularak sentezlenmişlerdir (Şekil 5.1).



R: 2-Pirimidil, 2-Florofenil, 2-Metoksifenil

Şekil 5.1. 5-Kloro-3-[[4-(sübstiüe)piperazin-1-il]metil]-2-benzoksazolon yapısının genel sentez tepkimesi.

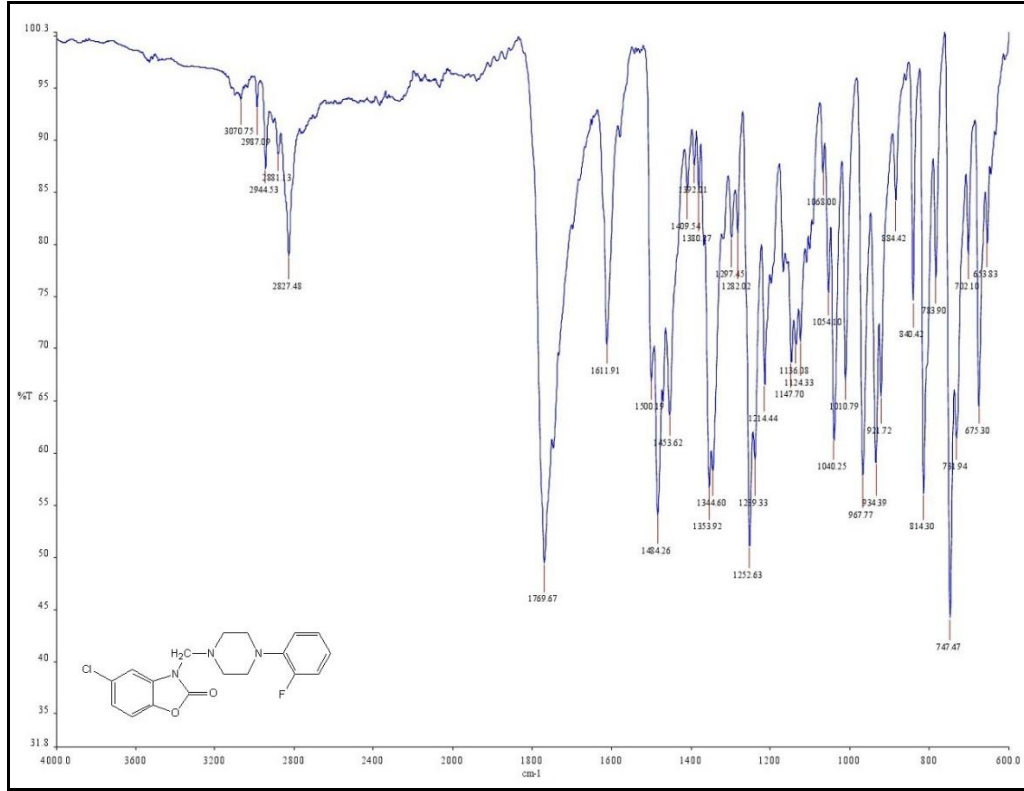
Mikrodalga sentez yönteminde, geleneksel yöntemle göre reaksiyon süresi 1 saatten 5 dakikaya indirilmiştir. Her iki yöntemle elde edilen verimlerin hemen hemen aynı olduğu gözlenmiştir (Tablo 5.2).

Tablo 5.2 Geleneksel yöntemle mikrodalga sentez yöntemlerinin verim yönünden karşılaştırılması.

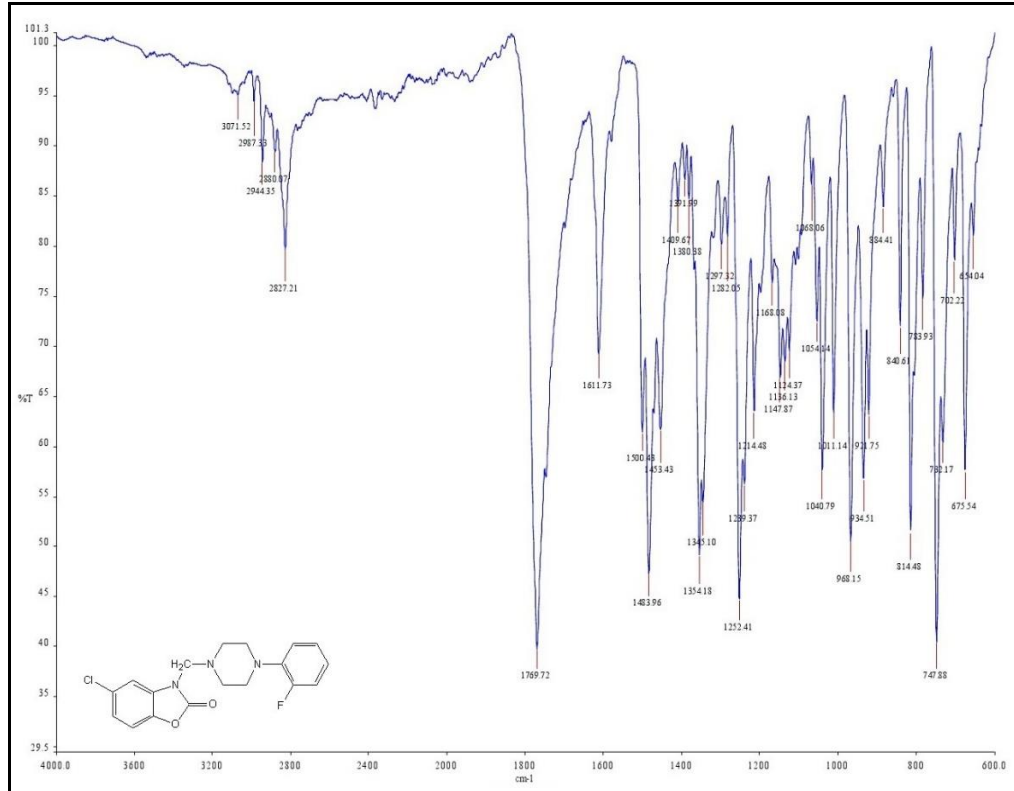
Verim	Bileşik 1	Bileşik 2	Bileşik 3
Geleneksel Yöntem	%30.6	%56.1	%66
Mikrodalga Yöntem	%46.3	%67.7	%63.4

Sentezlenen bileşiklerin (bileşik 1-3) erime derecesi, ince tabaka kromatografisi ile fiziksel özellikleri belirlenmiş, yapıları kütle spektrometresi, UV, IR, ve $^1\text{H-NMR}$ analizleri ile yapıları aydınlatılmıştır. Geleneksel yöntem ve mikrodalga yöntemiyle sentezlenen bileşiklerin aynı maddeler oldukları bu analiz sonuçları yardımı ile kanıtlanmıştır.

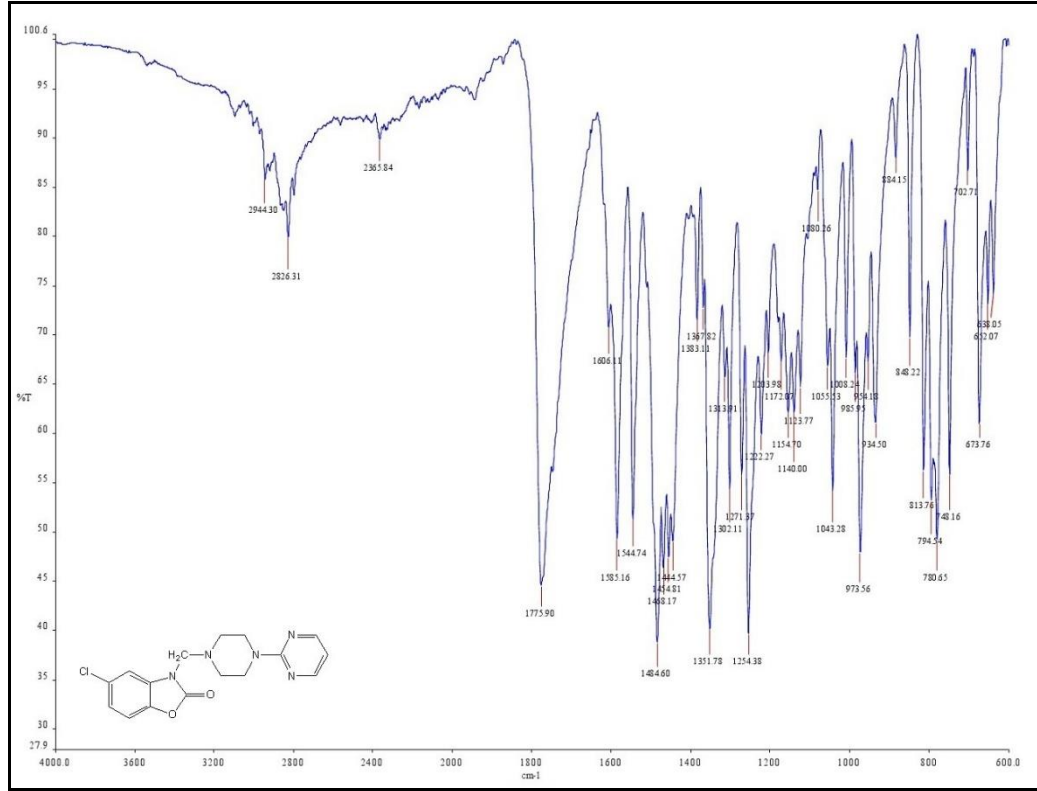
Sentezi yapılan bileşiklerin IR spektrumlarında (Şekil 6.1 - 6.6), 5-kloro-2(3H)-benzoksazon'un IR spektrumunda bulunan (3146 cm^{-1}) N-H gerilim pikinin bulunmaması bize tepkimenin 3 numaralı konumdan gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. Ayrıca tüm spektrumlarda literatüre uygun olarak, $2810 - 3070\text{ cm}^{-1}$ aralığında C-H gerilim pikleri ve $1769 - 1780\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=O (karbonil) gerilim pikleri gözlenmektedir.



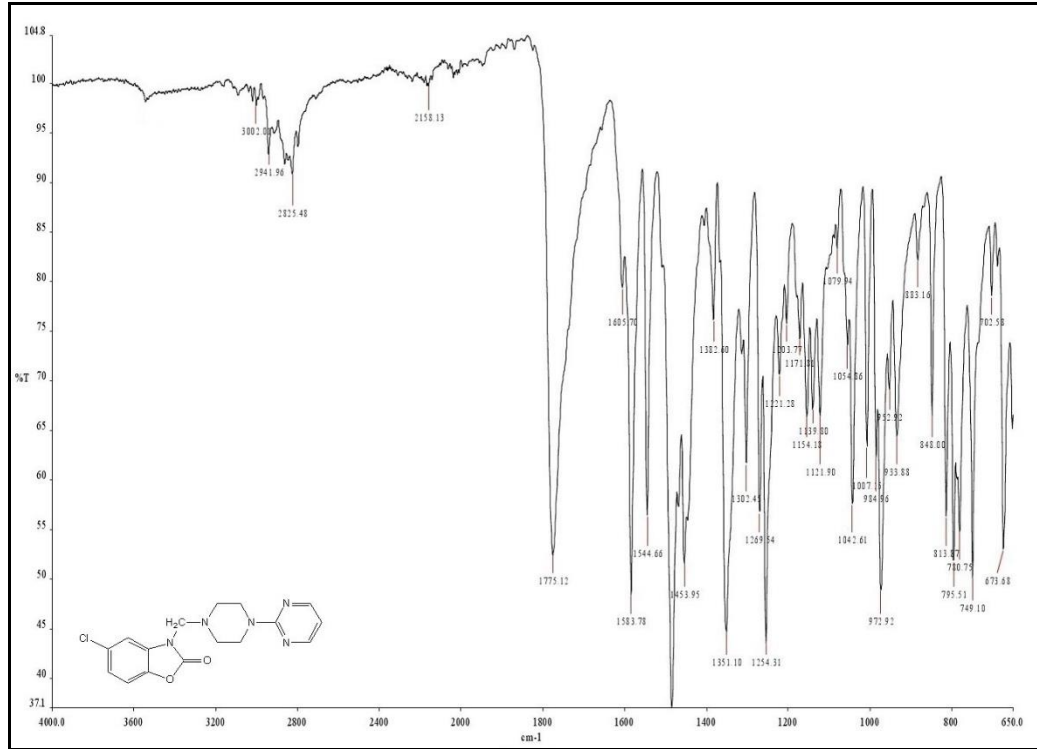
Şekil 5.2. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 1'in IR spektrumu.



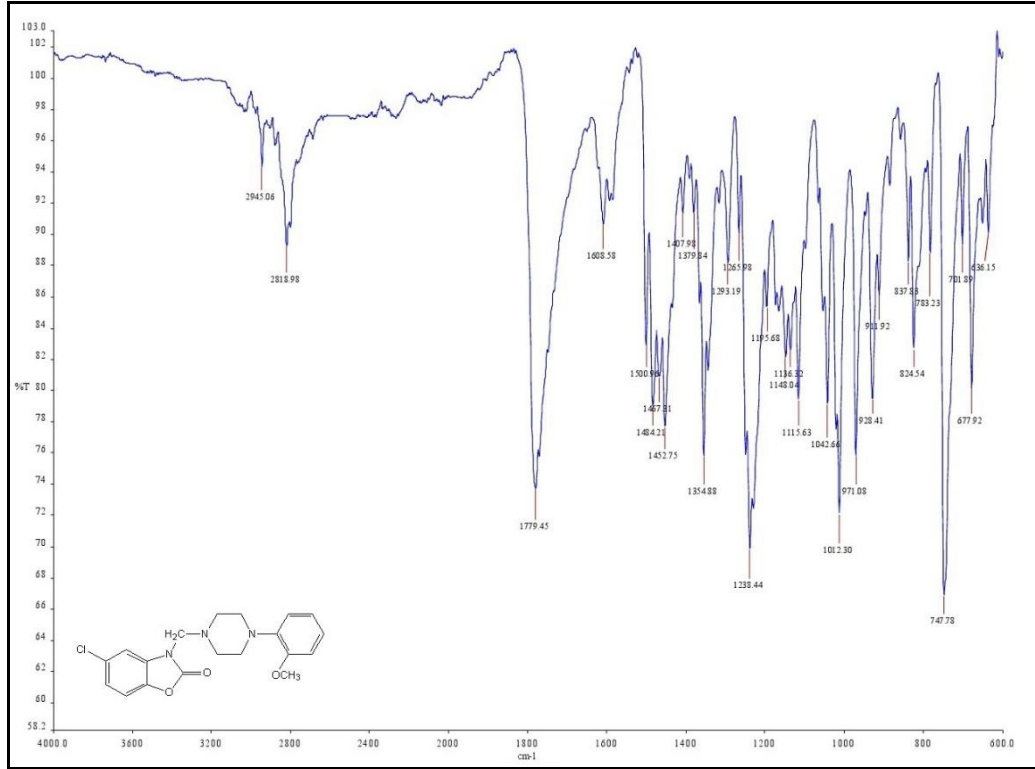
Şekil 5.3. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 1'in IR spektrumu.



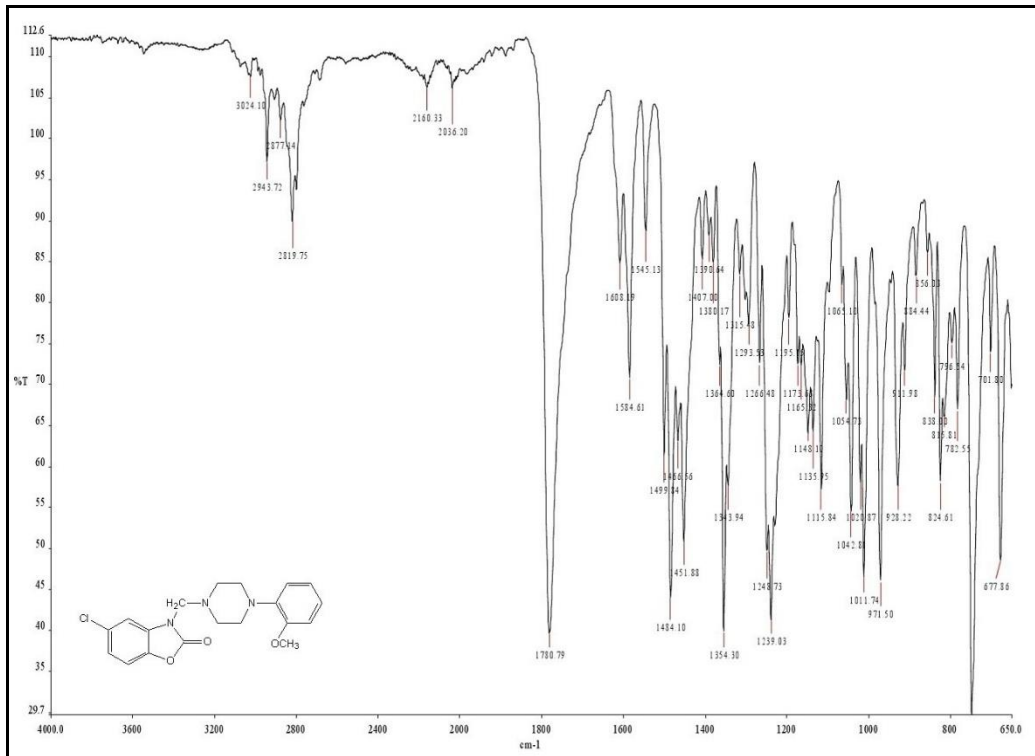
Şekil 5.4. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 2'nin IR spektrumu.



Şekil 5.5. Mikrodalgla yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 2'nin IR spektrumu.



Şekil 5.6. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 3'ün IR spektrumu.

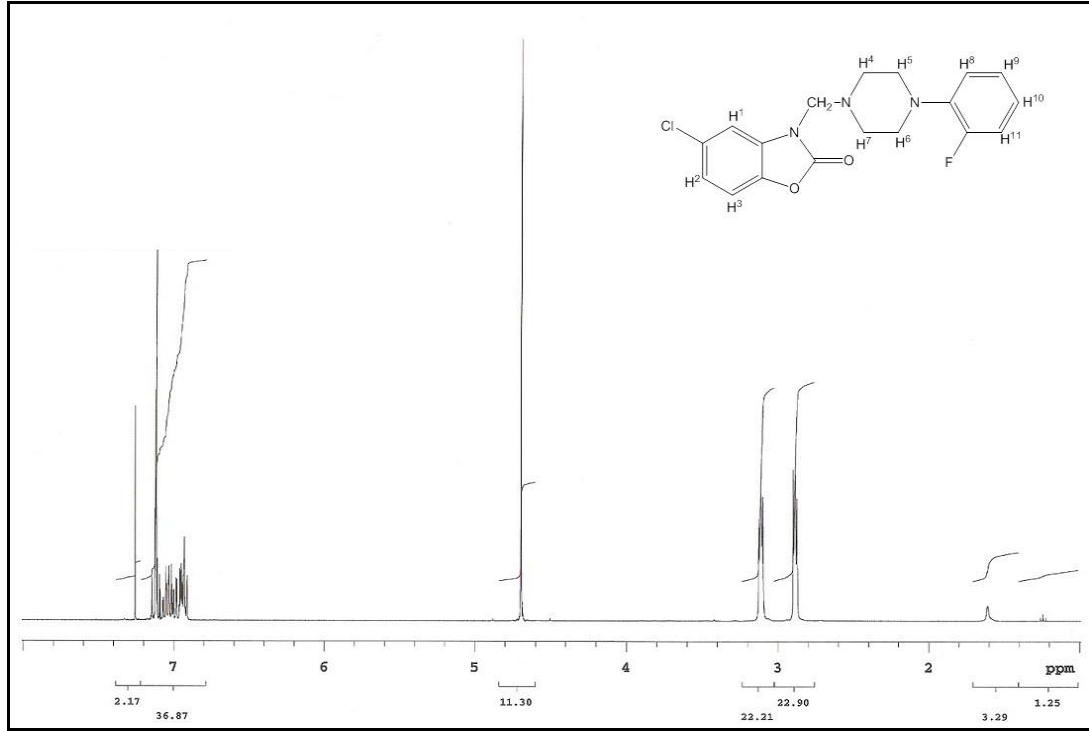


Şekil 5.7. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 3'ün IR spektrumu.

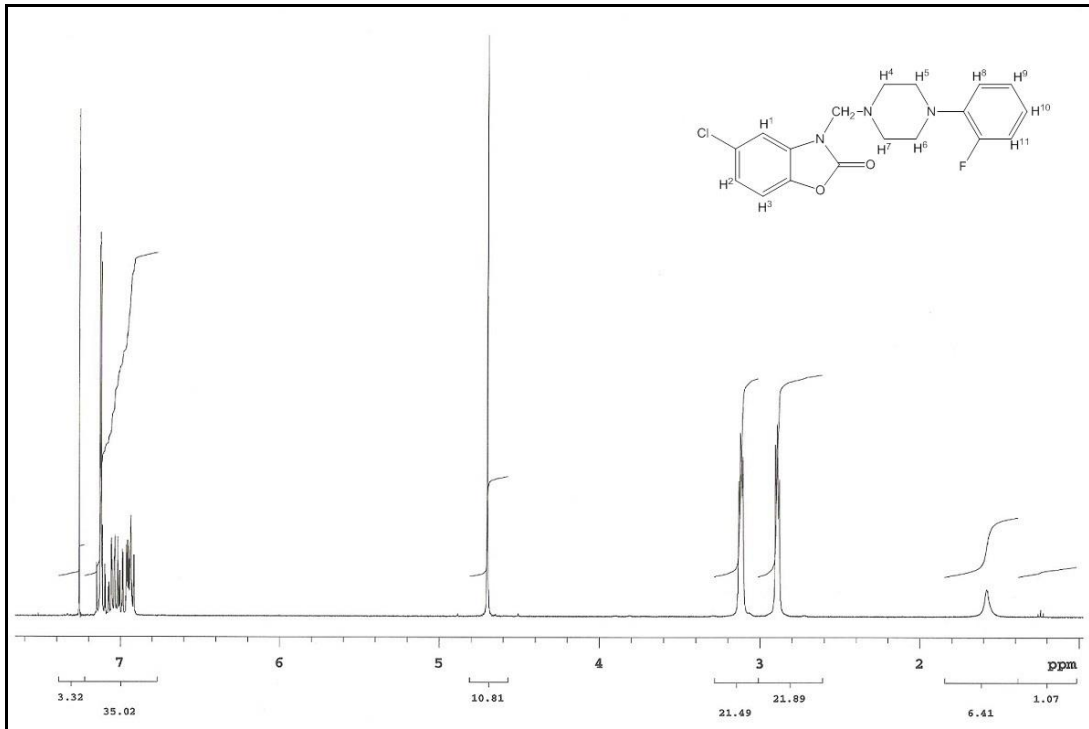
Sentezlenen Mannich bazlarının kloroform içindeki ^1H -NMR spektrumları literatür bilgilerine uygun görünmektedir. Tüm spektrumlarda 4.7 ppm de azot atomuna bağlı metilen protonları singlet olarak görülmesi 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon halkasının metilen grubu ile piperazin türevlerine Mannich tepkimesiyle bağlandığını kanıtlamaktadır.

Bileşik 1 ve Bileşik 3'ün ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde 6.8 – 7.2 ppm'de aromatik protonlar multipler olarak görünmektedir. Bileşik 2'de farklı olarak benzen protonları 7–7.2 ppm de multipler olarak görünürken pirimidil halkasına ait protonlar, H^8 ve H^{10} 8.26-8.3 ppm'de dublet olarak H^9 protonu ise 6.4 ppm'de triplet olarak görünmektedir. Yine literatür bilgilerine uygun olarak tüm spektrumlarda piperazin halkasına bağlı H^4 ve H^7 protonları 3.1-3.9 ppm, H^5 ve H^6 protonları 2.7-3 ppm arasında triplet olarak gözlenmektedir. Ayrıca bileşik 3'de farklı bulunan metoksi protonları da beklenen değere uygun olarak 3.8 ppm de görünmektedir.

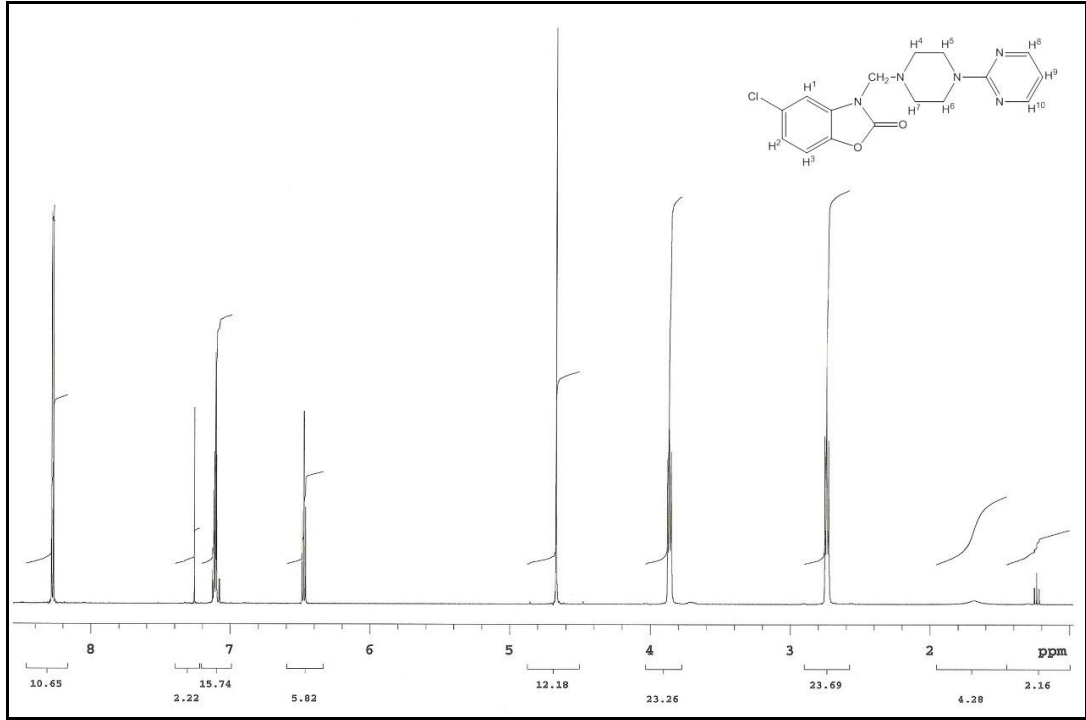
Bileşik 1-3'ün ^1H -NMR spektrumlarındaki her sinyalin integral değerinin de molekül yapısındaki protonlarla eş sayıda olduğu görünmektedir.



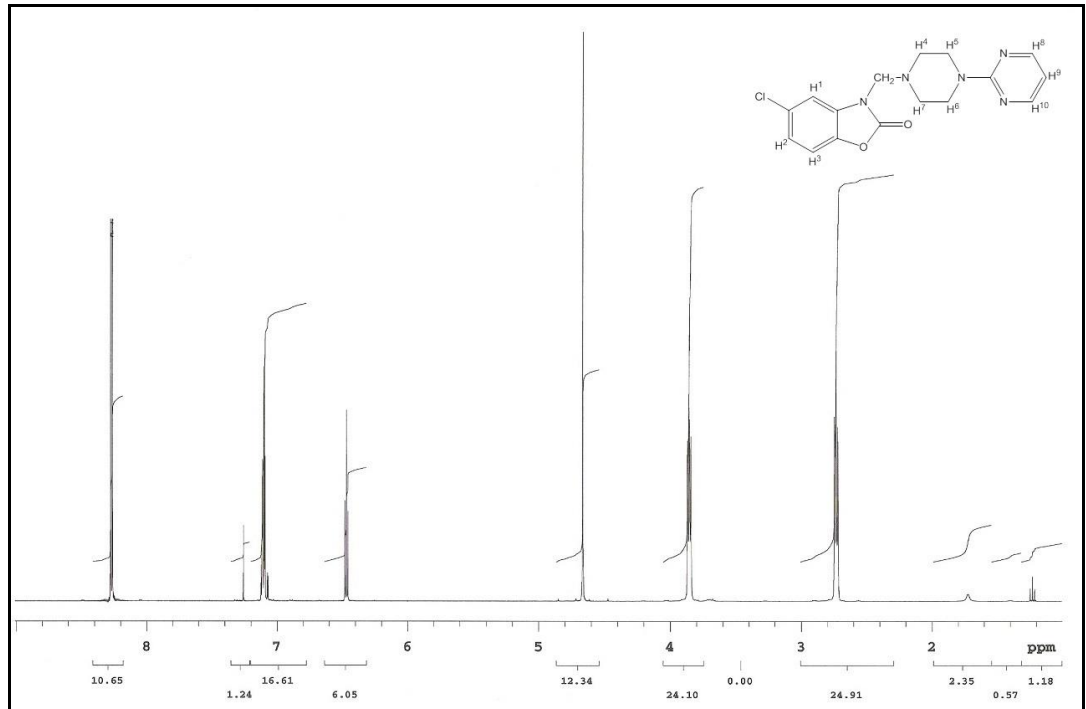
Şekil 5.8. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 1'in ¹H-NMR spektrumu.



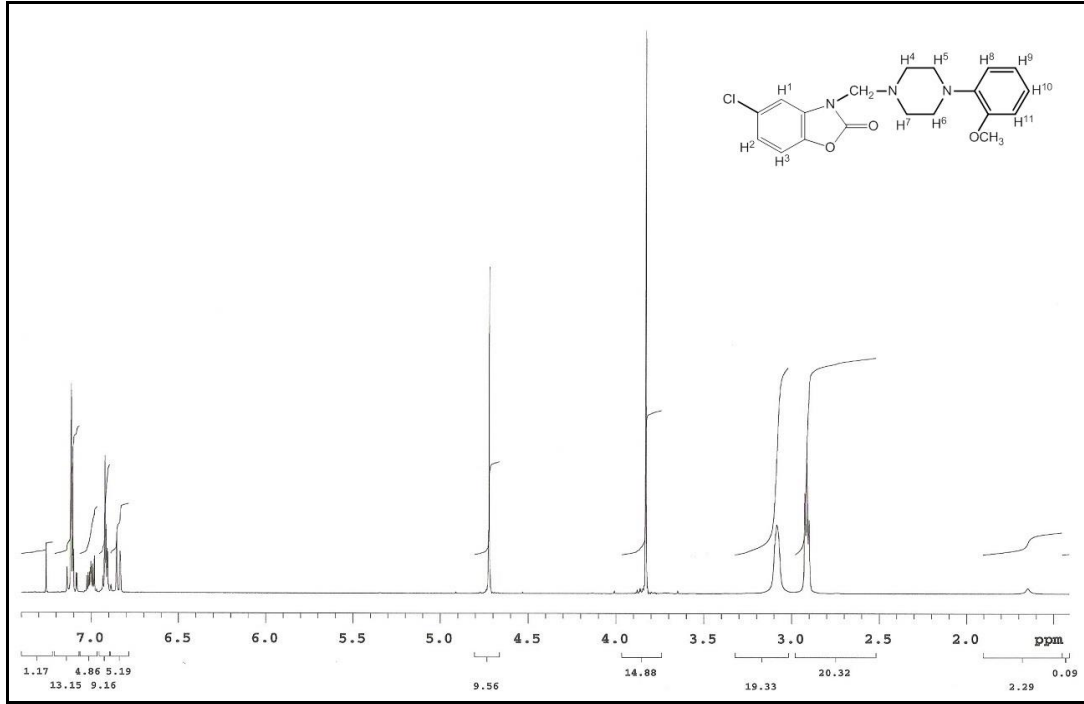
Şekil 5.9. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 1'in ¹H-NMR spektrumu.



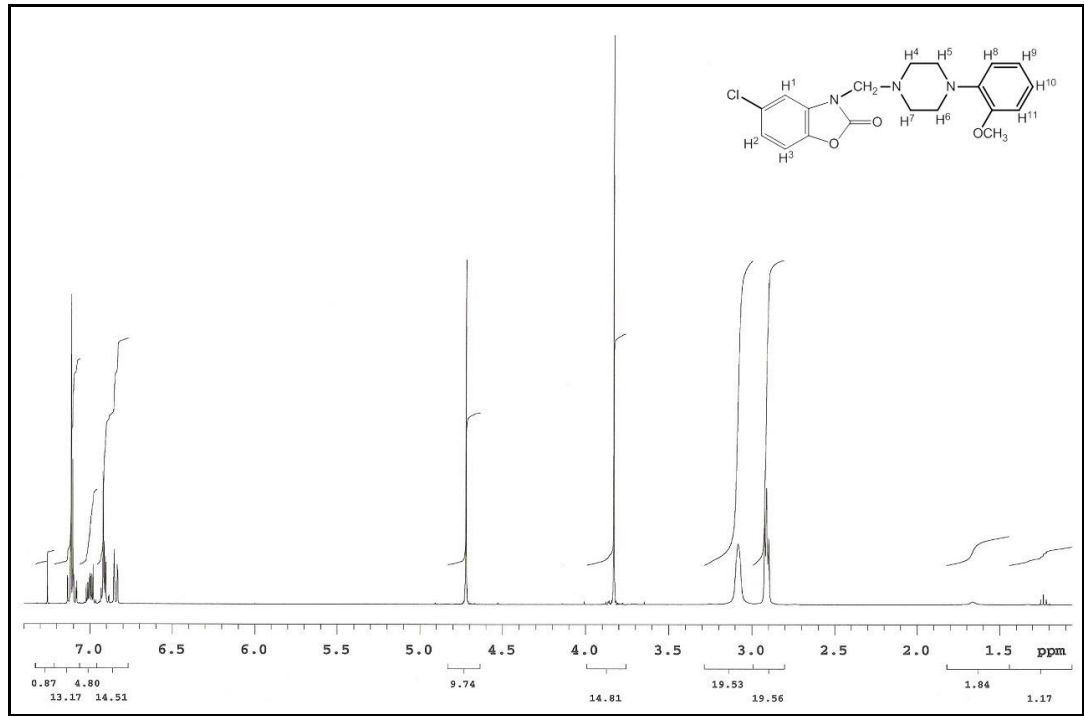
Şekil 5.10. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 2'nin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 5.11. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 2'nin ¹H-NMR spektrumu.

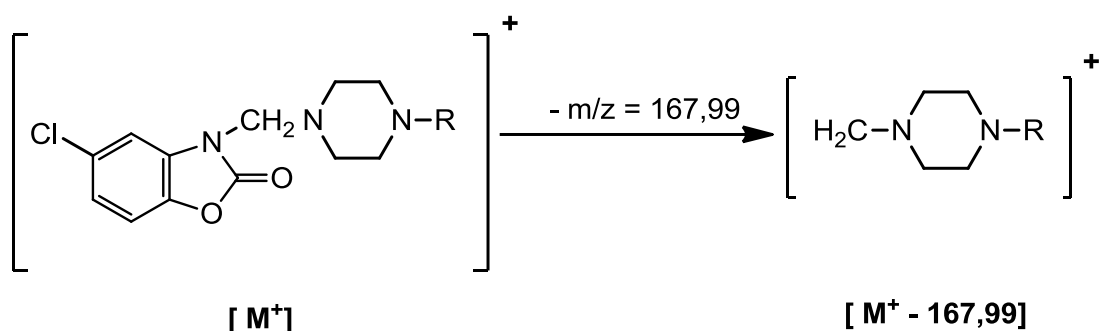


Şekil 5.12. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 3'ün ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 5.13. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 3'ün ¹H-NMR spektrumu.

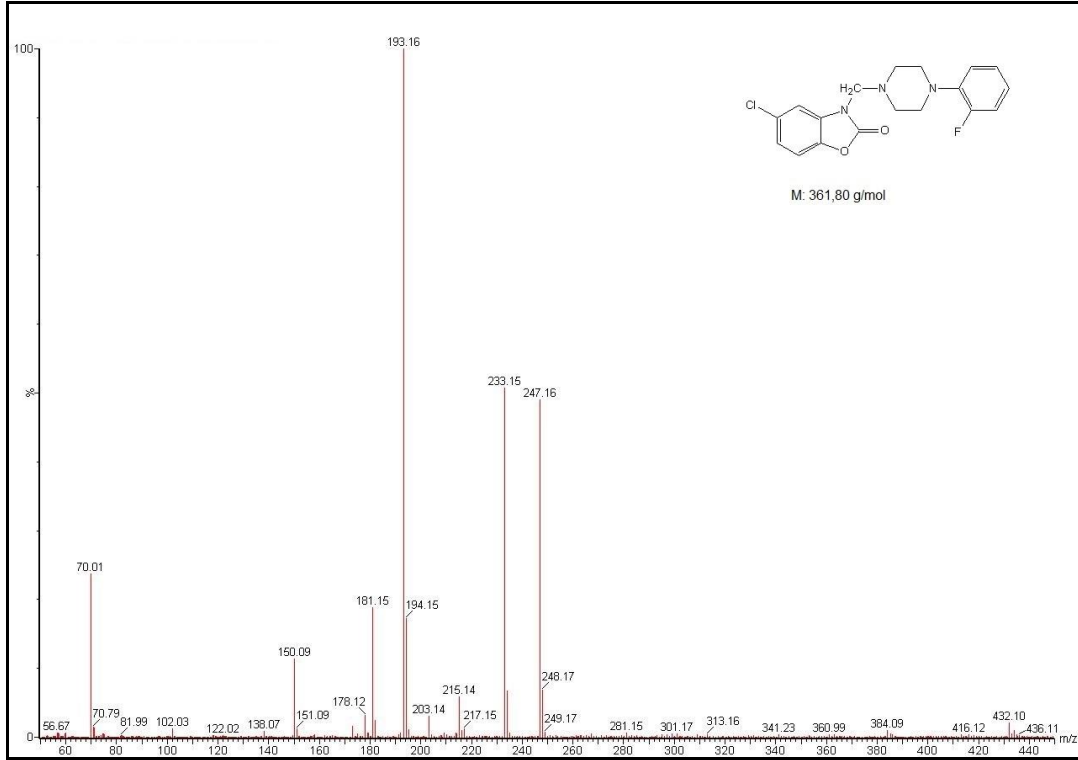
Sentezlenen Mannich bazlarının metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon (ESI+) tekniği ile alınmış kütle spektrumları incelendiğinde literatürde belirtildiği gibi moleküler iyon piki görülmemektedir [34], [58]. Bileşiklerin tamamında, 5-kloro-2(3H)-benzoksazol yapısının ($m/z = 167,99$) kararlı bir iyon oluşturmadan fragmante olduğu gözlenmektedir (Şekil 5.14). Tüm bileşiklerin kütle spektrumlarında temel pik metilenpiperazin iyonu olarak görülmektedir (Tablo 5.3).



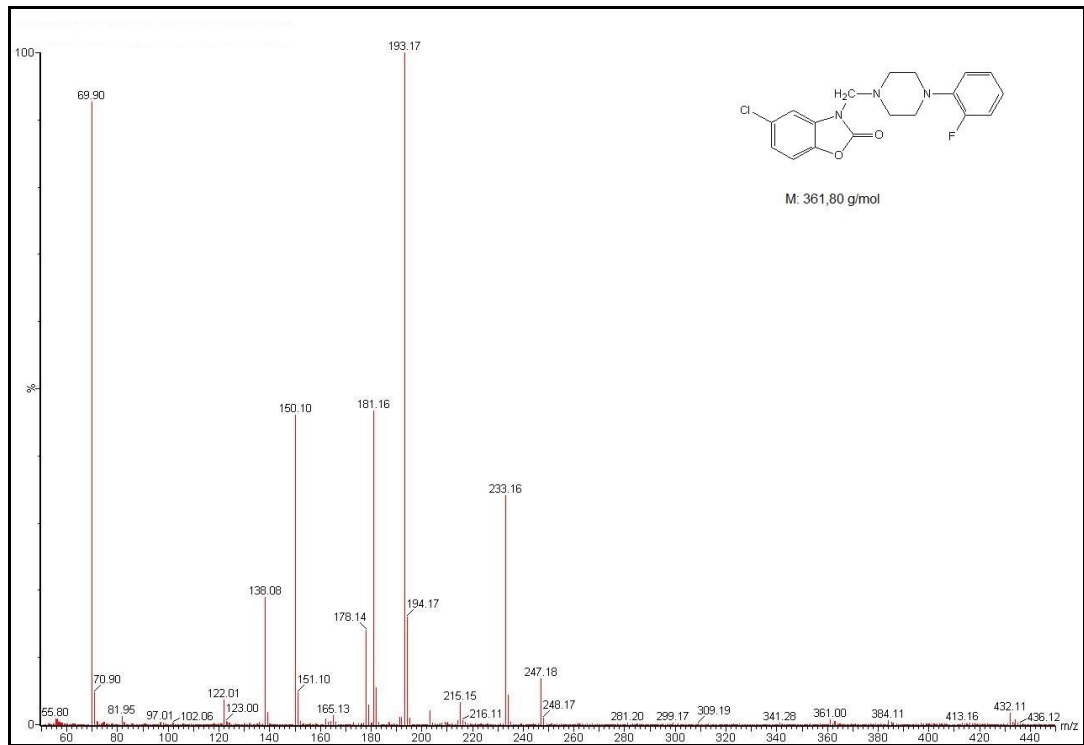
Şekil 5.14. Moleküler iyondan 5-kloro-2(3H)-benzoksazol yapısının kopması.

Tablo 5.3. Kütle spektrumlarına göre bileşik 1-3'ün temel piklerinin m/z değerleri.

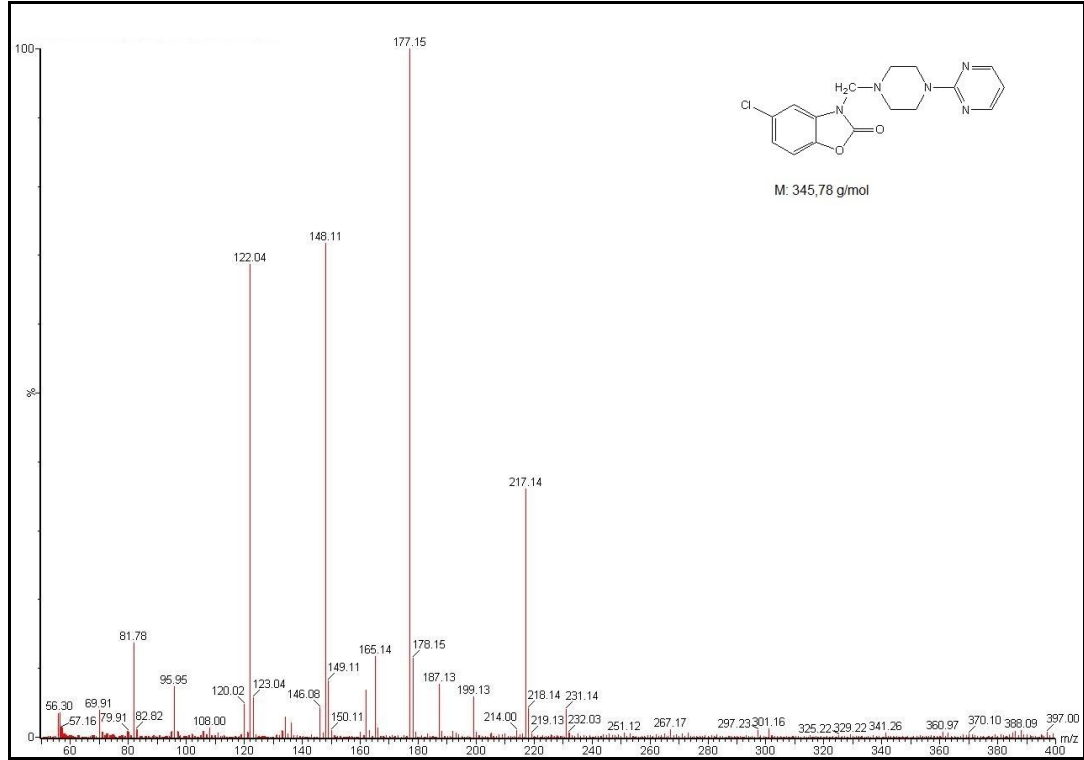
Kod	R	$[M^+ - 167,99]$
Bileşik 1	2-Florofenil	193,16
Bileşik 2	2-Pirimidil	177,16
Bileşik 3	2-Metoksifenil	205,19



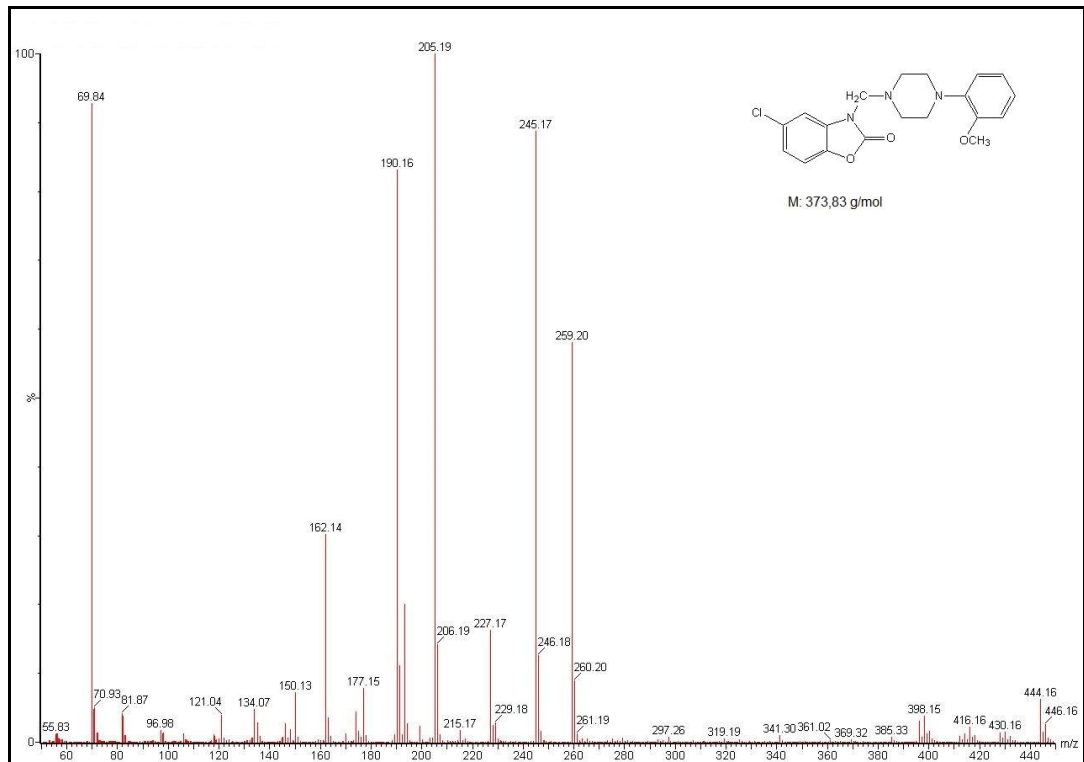
Şekil 5.15. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 1'in kütle spektrumu.



Şekil 5.16. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenmiş bileşik 1'in kütle spektrumu.



Şekil 5.17. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 2'nin kütle spektrumu.



Şekil 5.18. Geleneksel yöntemle sentezlenmiş bileşik 3'ün kütle spektrumu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın amacı doğrultusunda 3 adet yeni Mannich bazı sentezlenmiştir. Sentez yöntemi olarak geleneksel yöntem ve mikrodalga sentez yöntemleri kullanılmıştır. Her iki yöntemle sentezlenen bileşiklerin aynı oldukları analiz sonuçlarından kanıtlanmıştır. Mikrodalga yönteminin geleneksel yöntemle göre sentez süresinin çok daha kısa olması bir avantajdır. Bu tarz moleküller kısa süre ve enerji kullanılarak mikrodalga koşullarında elde edilebilirler. İleriki çalışmalarda, mikrodalga yöntemi ile verimi artırmak için farklı çözücü, sıcaklık gibi koşullar çalışılabilir.

Çalışmamızda sentezlenen 3 adet yeni Mannich bazının literatür bilgilerine dayanılarak biyolojik özelliklere sahip olabilecekleri düşünülmektedir. İleriki çalışmalarda aktivite çalışmaları yapılması amaçlanmaktadır. Özellikle Soyer'in 2013 yılındaki çalışmasında [34]. 2(3H)-benzoksazolon türevlerini çağımızın en önemli sağlık sorunlarının başında gelen Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörü özelliklerinin incelenmesi ilgi çekicidir.

KAYNAKLAR

- [1] Groenvik, E. (1876). 2-Oxo-benzoxazolin, Benzoxazon, 2.Oxy-benzoxazol, Bull. Soc. Chim. France 25(2), 178.
- [2] Lespagnol, A., Durbet, M., Mongy, G. (1941). Sur le Pouvoir Hypnotique de la Benzoxazolone, Comp. Rend. Soc. Biol. 135, 1255.
- [3] Bonte, J.P, Lesieur, D., Lespagnol, C., Cazin, M. (1974). Acyl-6-benzoxazolinones, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 9 (5), 491.
- [4] Erdoğan, H. (1982). Bazı 2(3H)-Benzoksazon Türevleri Üzerinde Çalışmalar. Doçentlik tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- [5] Sam, J., Valentine, J.L., Aboul-Enein, M.N., (1971). Reaction of 3-(chloroalkyl)-2-benzoxazolinones with amines: formation of 3-(aminoalkyl)-2-benzoxazolinones and 5-substituted-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepines. J. Pharm. Sci. 60(9),1370-5
- [6] Lespagnol C., Marcincal-L.A., *La Benzoxazolinone et ses Derives Consideres Sous l'angle de la Chimie Therapeutique*. Bull. Chim. Ther., 1967. 2(5): p. 395.
- [7] Close W.J., Tiffany B.D., Spielman M.A, *The Analgesic Activity of Some Benzoxazolinone Derivates*. J. Am.Chem Soc., 1949(71): p. 1265.
- [8] Seidel, P. (1890). Ueber die Benzoxazolones, J. Pr. Chem., 42(2), 455.
- [9] Zinner, H., Herbig, H. (1955). Benzoxazoles. I. The Lactam-Lactim Tautomerism of Benzoxazolinone, Chem. Ber., 88, 693-697.

- [10] Büyükağa, M. (2010). Bazı 2(3H)-Benzoksazolon Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin (pKa) Ultraviyole Spektroskopisi, Potansiyometri ve Kapiler Elektforez Teknikleri ile Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Yakın Doğu Üniversitesi, Lefkoşa.
- [11] Heise H., Mees B., *Benzoxazolones and Benzothiazolones*. 1973, 2,131,366, 78, 124576x.
- [12] Renard P., Lesieur D., Lespagnol C., *Acyl-6 Benzoxazolinone et Acides(acyl-6 oxo-2 Benzoxazolinyl-3) alcaniques*. Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 1980. 15(5): p. 453.
- [13] Aichaoui H., Poupaert J.H., Lesieur D., Henichart J.P., *AlCl₃-DMF Reagent in The Friedel-Crafts Reaction. Application to 2(3H)-Benzoxazolinones in The Haworth Reaction*. Bull. Soc. Chim. Belk., 1992. 101(12): p. 1053.
- [14] Uçar H., Derpoorten K.V., Depovere P., Leiseur D., İsa M.,et al., "*Fries Like*" Rearrangement: a Novel and Efficient Method for the Synthesis of 6-Acyl-2(3H) benzoxazolones and 6-Acyl-2(3H)-benzothiazolones. Tetrahedron, 1998. 54: p. 1763-1772.
- [15] Liacha M., Yous S., Poupaert J.H., Depreux P., Aichaoui H., *Friedel-Crafts Acylation of 2(3H)-Benzoxazolone: Investigation of the Role of the Catalyst and Microwave Activation*. Monatshefte für Chemie, 1999. 130: p. 1393-1397.
- [16] Doğruer D.S., Ünlü S., Yeşilada E., Şahin M.F., *N-(2-pyridinyl)-2-[2(3H) benzazolone-3-yl]acetamides: Synthesis, Antinociceptive and Anti-Inflammatory activity*. Il farmaco, 1997. 52(12): p. 745.

- [17] Pilli G., Erdogan H., Sunal V., *Some New Benzoxazolinone Derivatives with Analgesic and Anti-Inflammatory activities*. *Arznei-Forsch / Drug Res*, 1993. 43(11): p. 1351.
- [18] Weinstok J., Gaitanopoulos D.E., Stringer O.D., Franz R.G., Hieble J.P., et al., *Synthesis and Evaluation of Non-catechol D-1 and D-2 dopamine receptor agonist: Benzimidazol-2-one, Benzoxazol-2-one, and the highly potent benzothiazol-2-one 7 ethylamines*. *J. Med. Chem.*, 1987. 30: p. 1166.
- [19] Özkanlı F. *Synthesis of Some New Mannich Bases Of 6-Acyl-5-kloro-2-Benzoxazolinones*. *J. Fac. Pharm.* 33(2) 85-90. (2004), Ankara.
- [20] Gökhan, N., Köksal, M., Küpeli, E., Yeşilada, E., Erdoğan, H. (2005). *Some New Mannich Bases of 5-Methyl-2-Benzoxazolinones With Analgesis and Anti-Inflammatory Activities*. *Turkish Journal of Chemistry*, 29, 445-454.
- [21] Köksal, M., Gökhan, N., Küpeli, E., Yeşilada, E., Erdoğan, H. (2007). *Analgesis and Antiinflammatory Activities of Some New Mannich Bases of 5-Nitro-2-Benzoxazolinones*. *Archives of Pharmacal Research*, 30 (4), 419-424.
- [22] Salgın U. (2006). *Bazı Yeni 5-Metil-2-Benzoksazolinon Türevlerinin Sentezi ve Analjezik-Antiinflamatuvar Aktivitelerinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- [23] Safak C., Erdogan H., Palaska E., Sunal R., Duru S., *Sythesis of 3-(2-Pyridylethyl) Benzoxazolinone Derivatives: Potent Analgesic and Anti-Inflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E2*. *J. Med. Chem.*, 1992. 35: p. 1296.

- [24] Erdoğan H., Ünlü S., Sunal R., Analgesic Activity of Some 3-(Arylpiperidinomethyl)-2-Benzoxazolinone derivatives. Arch. Pharm, 1989. 332: p. 75.
- [25] Ünlü S., Erdogan H., Sunal R., Synthesis of Some(2-Benzoxazolinone-3-yl) Alkanoic-Acid Derivatives and their analgesic properties. H.U.J Faculty Pharmacy, 1992. 12(1): p. 23.143
- [26] Ünlü S., Erdogan H., Sunal R., Gümüşel B., Antiinflammatory activities of Some 2-Benzoxazolinone derivatives. J. Fac. Pharm. Gazi, 1992. 9(2): p. 75.
- [27] Pilli(Ayyıldız) H.G., Özkanlı F., Safak C., Erdoğan H., Ünlü S., et al., 2-(6-Acyl-2-Benzoxazolinone-3-yl) Acetamide and 2-(6Acyl-2-Benzoxazolinone-3-yl) Acetonitrile Derivatives with Analgesic Activities. Pharmazie, 1994. 49: p. 63.
- [28] Doğruer D.S., Ünlü S., Yeşilada E., Şahin M.F., Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory Activity of Some(2-Benzoxazolone-3-yl) and (2-Benzothiazalone-3-yl) Aceticacid Derivatives. Il farmaco, 1998. 53: p. 80.
- [29] Gülcan H.O., 3-Süstitüe-5-kloro-2-Benzoxazolinon Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Analjezik Aktiviteleri Üzerine Çalışmalar, in Gazi Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi. 2001, Gazi U.: Ankara.
- [30] Ünlü S., Önkol T., Dünder Y, Ökçelik B., Küpeli E., et al., Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activity of Some New (6-Acyl-2-benzoxazolinone and 6-Acyl-2-benzothiazolinone Derivatives with Acetic Acid and Propanoic Acid Residues. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 2003. 336: p. 353-361.

- [31] Urlu, Ş. (2007). Bazı 5-kloro6-(2-sübstitüefeniltiyazol-4-il)-2(3H)-benzoksazolon Türevlerinin Sentezi ve Cox İnhibitör Etkileri Üzerinde Çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara.
- [32] Cankara, Ş. (2007). Bazı 6-(Tiyazol-4-il)-2(3H)-benzoksazolon Türevlerinin Sentezi ve Siklooksijenaz İnhibitör Etkileri Üzerinde Çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara.
- [33] Köksal M., Gökhan N., Erdoğan H., Özalp M., Ekizoğlu M. Synthesis of 3-(4-substituted benzoylmethyl)-2-benzoxazolinones and screening antimicrobial activities. *Il Farmaco*, 2002; 57; 535-538.
- [34] Soyer Z., Parlar S., Alptuzun V., Synthesis and acetylcholinesterase (AChE) inhibitory activity of some N-substituted-5-chloro-2(3H)-benzoxazolone derivatives. *Marmara Pharmaceutical Journal.*, 2013. 17:15-20.
- [35] Erol D. D., Aydemir M. D., Yuluğ N. Synthesis and antibacterial and antifungal properties of thiazolinoethyl-2(3H)-benzoxazolone derivatives. *Il. Eur J Med Chem.* (1996) 31, 731-734.
- [36] Uçar H., Derpoorten k. V., Cacciaguerra s., Shampinato s., Stables j. p., Depovere p., Isa M., Masereel B., Delarge J., Poupaert J. H. Synthesis and Anticonvulsant Activity of 2(3H)-Benzoxazolone and 2(3H)-Benzothiazolone Derivatives. *J Med Chem.* 1998, 41, 1138-1145.
- [37] Deng B. L., Cullen M. D., Zhou Z., Hartman T. L., Buckheit R. W., Pannecouque C., Clercq E. D., Fanwick P. E., Cushman M. Synthesis and anti-HIV activity of new alkenyldiarylmethane (ADAM) non-

nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) incorporating benzoxazolone and benzisoxazole rings. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14 (2006) 2366-2374.

- [38] Ivanova Y., Momekov G., Petrov O., Karaivanova M., Kalcheva V. Cytotoxic Mannich bases of 6-(3-aryl-2-propenoyl)-2(3H)-benzoxazolones. *European Journal of Medicinal Chemistry* 42 (2007) 1382-1387
- [39] Tunalı, Z. (2011). Süperkritik Karbondioksit Ortamında İyonik Sıvıların Katalizör Olarak kullanıldığı Mannich Reaksiyonlarının İncelenmesi. Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.
- [40] Pekcan, S. (2013). 1-Aril-3-fenetilamino-1-propanon Hidroklorür Tipi Mono Mannich Bazlarının Konvensiyonel Yöntem ve Miktodalga Yöntemi ile Sentezi ve Sentezlenen Bileşikler Üzerinde Stabilité Çalışmaları. Yüksek lisans tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- [41] Öz, E. (2011). Mannich Reaksiyonu ile Çinko İyodür Katalizörlüğünde Amino Karbonil Bileşiklerinin Sentezi. Yüksek lisans tezi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya.
- [42] Arend, M., Westermann, B., Risch, N. (1998). Modern Variants of the Mannich Reaction, *Angewandte Chemie International Edition*, 37, 1044-1070.
- [43] Cameron, M., Hoerrner, R. S., Mcnamara, J. M., Figus, M., Thomas, S.(2006). One-Pot Preparation of 7-Hydroxyquinoline. *Organic Process Research & Development* 10, 149-152
- [44] Pir, M. (2011). Üç Bileşenli Mannich Reaksiyonuyla Hafniyum Klorür Katalizörlüğünde Amino Karbonil Bileşiklerinin Sentezi. Yüksek lisans tezi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya.

- [45] Solomons, G., Fryhle, C., (2000) Organik Kimya (G. Okay, Y. Yıldırım, Çev.). İstanbul: Literatür Yayıncılık (2002).
- [46] Kappe C. O., Stadler A., Dallinger D. (2012). Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry (second edition). Weinheim – Germany
- [47] <http://biyokure.org/infrared-spektroskopisi/5224/>
- [48] Efil, K. (2010). Bazı imin türevlerinin katı fazda mikrodalga yardımıyla sentezi. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- [49] Yakut, Ö. (2012). Mikrodalga Sentez Yöntemi İle Vanadyumun Piperazin-2 Karboksilik Asitle Oluşturduğu Bileşiğin Sentezi ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyon.
- [50] Ertürk, A. (2007). Bazı sülfamidlerin sentezinde mikrodalga kullanımı. Doktora Tezi, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- [51] <http://www.chm.wright.edu/feld/chm217/Microwave%20217.pdf>
- [52] Zhao, J. and Yan, W. (2011). Microwave-assisted inorganic syntheses. Jilin University, China, 8: 173-195.
- [53] Başarır, M. (2006). N-Süstitüe pirol türevlerinin mikrodalga etkisi altında sentezi. Yüksek Lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- [54] Aktaş, A. (2010). Substitue konumda benzotiazol halkaları içeren yeni ftalosiyeninlerin mikrodalga ortamında sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [55] Koca, M. (2011). 1-aril-2-(4-metil piperazino) metil-2-propen-1-on dihidroklorür kimyasal yapısına sahip mannich bazlarının mikrodalga yöntemi ile sentezi ve antifungal etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Erzurum.
- [56] Khajavi M. S., Hajihadi M., Naderi R., *Synthesis of Heterocyclic Compounds from o Substituted Anilines under Microwave Irradiation*. J. Chem Research, 1996: p. 92-93.
- [57] Kim Y.J., Varma R.S., *Microwave-Asisted Preperation of Cyclic Ureas from Diamines in the Presence of ZnO*. Tetrahedron Letters, 2004. 45(39): p. 7205-7208.
- [58] Köksal, M. (2003). Yeni Benzoksazolinon Türevleri ve Analjezik Antienflamatuvar Etkileri Üzerinde Çalışmalar. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.