



Araştırma Makalesi / Research Article

MİKRODALGA IŞIMANIN BAZI 1,3-BENZOKSAZOL-2(3H)-ON HİBRİT BİLEŞİKLERİN SENTEZİ ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF MICROWAVE IRRADIATION ON THE SYNTHESIS OF SOME 1,3-BENZOXAZOL-2(3H)-ON HYBRID COMPOUNDS

Fatih YILMAZ¹

<https://doi.org/10.55071/ticaretfbid.1434905>

Sorumlu Yazar / Corresponding Author
fyilmaz@erdogan.edu.tr

Geliş Tarihi / Received
10.02.2024

Kabul Tarihi / Accepted
17.04.2024

Öz

Bu çalışmada, birçok doğal bileşiğin yapısında bulunan kumarin ile isatin içeren benzoksazol hibrit bileşiklerin sentezi üzerine mikrodalga ışımının etkileri incelenmiştir. Çalışmada elde edilen 9 hibrit bileşiğin sentezi daha önce çalışma grubumuz tarafından geleneksel yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada farklı olarak bu 9 bileşik, hem ev tipi hem de monomod mikrodalga cihazı kullanılarak zaman, verim, saflık derecesi, enerji ve çözücü kullanımı yönlerinden karşılaştırmalar yapılmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda, mikrodalga ışım ile gerçekleştirilen sentezin önemli ölçüde daha az çözücü ve enerji gereksinimine ihtiyaç duyduğu, verim ve saflık derecesi yönünden de avantajlar sağladığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Benzoksazol, isatin, kumarin, mikrodalga, yeşil kimya.

Abstract

In this work, the effects of microwave irradiation on synthesis of benzoxazole hybrid compounds containing coumarin and isatin, which are found in the structure of many natural compounds, were examined. The synthesis of 9 hybrid compounds obtained in the study was previously carried out by our research group using the traditional method. In this study, these 9 compounds were compared in terms of time, efficiency, purity, energy and solvent usage using both a home type and a monomode microwave device. As a result of these evaluations, it has been found that microwave synthesis requires significantly less solvent and energy and provides advantages in terms of efficiency and purity.

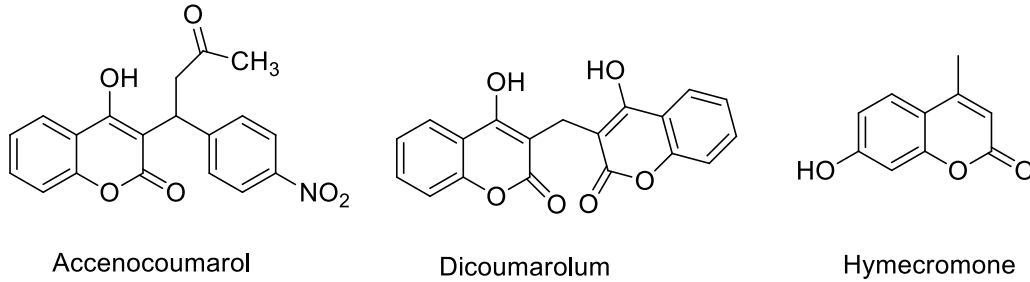
Keywords: Benzoxazole, isatin, coumarin, microwave, green chemistry.

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Rize, Türkiye
fyilmaz@erdogan.edu.tr, Orcid.org/0000-0002-6666-3566.

1.GİRİŞ

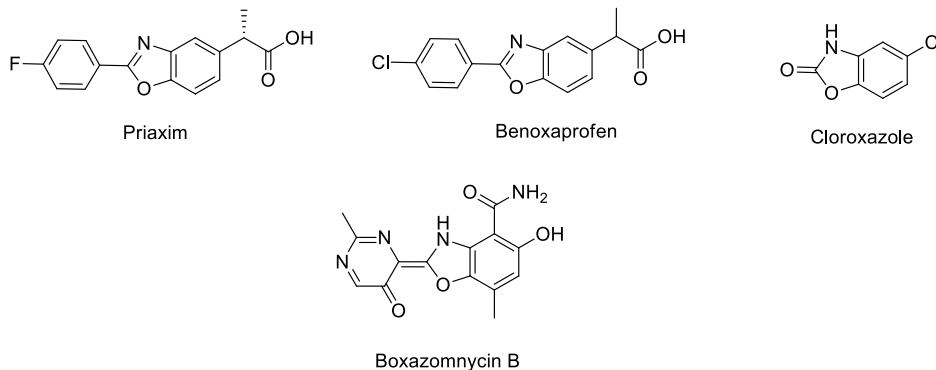
Geleneksel ısıtmada kimyasal reaksiyonlar ceketli ısıtıcı, kum banyosu, yağ banyosu ya da klasik düz ısıtıcılarda gerçekleştirilir. Bu tür tekniklerin kullanılmasıyla reaksiyonlar uzun süre ve yüksek enerji gerektirmektedir. Ayrıca bölgesel aşırı ısınmaya bağlı olarak reaktif ve üründe bozunma meydana gelebilmekte, bu da düşük reaksiyon verimine ve saflaştırma zorluklarına neden olmaktadır. Bu nedenle günümüzde kimyasal reaksiyonların ısıtılmasında basitliği, reaksiyon veriminin artırması ve seçiciliğinin yüksek olması nedeniyle mikrodalga ışımaya tekniği kullanılmaktadır. Bundan dolayı, mikrodalga ışımaya tekniği birçok biyolojik aktif bileşiğin sentezi için bir araç haline gelmiştir (Kahveci ve ark., 2014; Kappe, 2004).

Kumarin türevlerinin sentezi ve biyolojik değerlendirilmesi ile ilgili literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır. Çünkü bu bileşiklerin, birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmasının yanında, antibakteriyel, antifungal, antikanser ve antioksidan gibi önemli özellikler gösterdiği bilinmektedir (Kahveci ve ark., 2017; Mentşe ve ark., 2024; Prusty & Kumar, 2020; Yılmaz ve ark., 2020; Yılmaz ve ark., 2019). Klinik onaylı kumarin türevi olan acenocoumarol, dicoumarolum ve hymecromone bileşiklerinin yapıları Şekil 1 de verilmiştir (Yılmaz & Faiz, 2018). İstatin, moleküllerin hem doğal hem de sentetik yapısı için muhteşem bir yapı iskeletine sahiptir. Bu moleküller antikanser, antibiyotik ve antidepresan gibi ilaç tedavisinde kullanılmakta ve bunların dışında da birçok klinik uygulamaya sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı, İstatin ve türevleri sergilediği geniş spektrumlu biyolojik özellikleri nedeniyle dikkat çekmiştir (Elsaman ve ark., 2022; Gencer ve ark., 2014; Güner ve ark., 2022; Nath ve ark., 2020; Raju ve ark., 2023; Yılmaz ve ark., 2019).



Şekil 1. Acenocoumarol, Dicoumarolum ve Hymecromone Bileşiklerinin Yapıları

Benzoksazol türevleri, yeni biyolojik bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaları nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Çok çeşitli biyolojik özellikleri nedeniyle medisinale kimyada önemli bir heterohalka haline gelmişlerdir. Priaxim ve Benoxaprofen (antiinflamatuar ilaçlar olarak), Boxazomnycin B (antibiyotik olarak) ve Chlorxazole (kas gevşetici olarak) gibi benzoksazol çekirdeğine sahip çok sayıda ilaç piyasada bulunmaktadır (Şekil 2) (Kakkar ve ark., 2018; Kaur ve ark., 2018; Yılmaz ve ark., 2020).



Şekil 2. Ticari Olarak Satılan Bazı Benzoksazol Türevi İlaçlar

Bu çalışmada daha önce sentezini gerçekleştirdiğimiz kumarin ve isatin içeren 1,3-benzoksazol-2(3H)-on hibrit bileşikler (Yılmaz ve ark., 2020) hem geleneksel hem de mikrodalga ışına teknikleriyle elde edilmiştir. Mikrodalga sentez hem mono mod hem de ev tipi mikrodalga cihazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar zaman ve verim yönünden karşılaştırılmıştır.

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Merck, Aldrich ve Alfa Easer firmalarından sağlanmış, kullanılan çözücüler ise yerli (Isolab) ve yurt dışı (Merck ve Sigma) kaynaklardan temin edilmiştir. Sentez çalışmaları CEM Discover monomod ve Arçelik marka MD 823 model ev tipi mikrodalga cihazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Stuart SMP30 erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Çalışmamız sırasında tüm reaksiyonlar, İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) plakalarda kontrol edilerek reaksiyon süreleri tespit edilmiş ve sonuç bileşiklerinin saflığı yine İTK ile kontrol edilmiştir.

2.1. 1,3-Benzoksazol-2-one (1) Bileşiğinin Sentezi

Bu ürün, 2-amino fenol ve ürenin konsantre HCl içerisinde reaksiyonuyla elde edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2020). 0,01 mol 2-aminofenol, 10 mL konsantre HCl ve 0,05 mol üre karışımı sırasıyla 1.5 saat 140°C'de ve 2.5 saat 170°C'de geri soğutucu altında ısıtıldı. Oluşan karışım soğutuldu ve üzerine 30 mL su ilave edildi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 1 saat daha karıştırıldı. Ardından, NH₃ ile nötrleştirildi. Çöken ürün süzülüp bol suyla yıkanıp kurutuldu. Ardından, etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1,23 g, 92%; E. N.: 135 -136°C, (135°C (Safakish ve ark., 2017)).

2.2. Etil (2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il) Asetat (2) Bileşiğinin Sentezi

Bu ürün literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiştir (Yılmaz ve ark., 2020). Yuvarlak dipli bir balon içerisinde, 0,01 mol 1 nolu bileşik ve 0,012 mol etil bromoasetat bileşiği aseton (50 mL) içerisinde çözüldü. Ardından 0,03 mol susuz K₂CO₃ ilave edilip 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan ürün su ilavesiyle çöktürüldü. Çöken ürün süzülüp kurutuldu. Etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1,91 g, 86%; E.N.: 90 -91°C, (89 °C (Safakish ve ark., 2017)).

2.3. 2-(2-Okso-1,3-benzoxazol-3(2H)-il) Asetohidrazid (3) Bileşiğinin Sentezi

Bu ürün literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiştir (Yılmaz ve ark., 2020). Yuvarlak dipli balon içerisine 0,01 mol 2 nolu bileşik 25 mL etanol ile çözüldü. Üzerine 0,025 mol hidrazin hidrat ilave edilip 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra, karışım soğutulup oluşan ürün çöktürüldü. Çöken ürün süzülüp kurutuldu. Etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1,49 g, %72 E.N.: 215 -217 °C, (215 °C (Safakish ve ark., 2017)).

2.4. 4a-f Bileşiklerinin Sentezi

Bu bileşikler literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiştir (Kahveci ve ark., 2015). Yuvarlak dipli bir balon içerisinde, 0,5 ml piridin içeren 50 mL etanol çözücüsünde salisilaldehit türevi (0,01 mol) ve Meldrum asid (1,58 g, 0,011 mol), 6 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra (ince tabaka kromatografisiyle kontrol edildi, etil asetat:hekzan, 4:1),

çözücü düşük basınç altında uçuruldu. Elde edilen katı kısım suyla yıkandıktan sonra, oluşan ürün etanol-su (3:2) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.4.1. 2-Okso-2H-kromen-3-karboksilik asit (4a):

Verim: 1,40 g, 73%; E.N.: 189 -190 °C, (188 °C(Kahveci ve ark., 2015)).

2.4.2. 6-Kloro-2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit (4b):

Verim: 2,48 g, 76%; E.N.: 194 -195 °C, (193 °C (Baraldi ve ark., 2004)).

2.4.3. 6-Bromo-2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit (4c):

Verim: 1,81 g, 67%; E.N.: 195 -196 °C, (194 °C-196°C (Kahveci ve ark., 2015)).

2.4.4. 6,8-Dikloro-2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit (4d):

Verim: 1,77 g, 69%; E.N.: 222 -223 °C (220 -224°C (Creaven ve ark., 2006)).

2.4.5. 7-Dietilamino-2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit (4e):

Verim: 1,94 g, 75%; E.N.: 232-233 °C (230-232 °C (Danko ve ark., 2011)).

2.4.6. 8-Metoksi-2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit (4f):

Verim: 1,96 g, 75%; E.N.: 215-216 °C (214-216 °C (Shults ve ark., 2010)).

2. 5. 5a-f Bileşiklerinin sentezi

Bu bileşikler literatürdeki yöntemlere göre sentezlenmiştir (Kahveci ve ark., 2015). Yuvarlak dipli bir balon içerisine 5,95 g (0,05 mol) 1H-benzotriazol ve 75 mL CH₂Cl₂ konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 1,08 mL (0,015 mol) SOCl₂ ilave edilip 30 dakika daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 0,01 4a-f bileşiği ilave edilip 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken kısım süzülüp sıcak suyla yıkanarak ürün ile birlikte çöken tuz ve 1H-benzotriazol bileşiğinin fazlası üründen ayrıldı. Kalan katı kısım etilalkol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.5.1. 3-(1H-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2H-kromen-2-on (5a):

Verim: 2,10 g, 73%; E.N.: 179-180 °C (176-177 °C (Kahveci ve ark., 2015)).

2.5.2. 3-(1H-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-6-kloro-2H-kromen-2-on (5b):

Verim: 2,21 g, 63%; E.N.: 248-249 °C (248- 249 °C (Kahveci ve ark., 2015)).

2.5.3. 3-(1H-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-6-bromo-2H-kromen-2-on (5c):

Verim: 2,51 g, 68%; E.N.: 250-251 °C (250-251°C (Creaven ve ark., 2006)).

2.5.4. 3-(1H-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-6,8-dikloro-2H-kromen-2-on (5d):

Verim: 2,35 g, 65%; E.N.: 263-264°C (263-264°C (Danko ve ark., 2011)).

2.5.5. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-7-dietilamino-2*H*-kromen-2-on (5e):

Verim: 2,45 g, 68%; E.N.: 210-211°C (210-211°C (Danko ve ark., 2011)).

2.5.6. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-8-metoksi-2*H*-kromen-2-on (5f):

Verim: 2,47 g, 68%; E.N.: 236-237°C (236-237 °C (Yılmaz ve ark., 2019)).

2.6. 6a-f Bileşiklerinin Sentezi**2.6.1. Klasik yöntem**

Klasik yöntem ile sentez, literatürdeki yöntemle göre gerçekleştirilmiştir (Safakish ve ark., 2017). Yuvarlak tabanlı bir balona 2-(2-okso-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)asetohidrazid (3) (0,01 mol) ve 5a-f (0,011 mol) bileşiği mutlak etanol (40 mL) içinde bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 8 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrolü sağlandı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından çöken ürün süzülüp kuruldu ve ardından sıcak etanol ile iyice yıkanarak saflaştırıldı.

2.6.2. Mikrodalga yöntem (Ev tipi mikrodalga)

2-(2-Okso-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)asetohidrazid (3) (0,01 mol) ve 5a-f (0,011 mol) bileşiği mutlak etanol (20 mL) içinde bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından, karışıma ev tipi mikrodalga fırında 5 dakika süreyle 300 W mikrodalgaya ışına uygulandı. Daha sonra karışım bir süre soğumaya bırakıldı ve tekrar 5 dakika süreyle 300 W mikrodalgaya ışına uygulandı (çözücü miktarı azaldığı için 10 mL etanol ilave edildi). Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrolü sağlandı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından çöken ürün süzülüp kuruldu ve ardından sıcak etanol ile iyice yıkanarak saflaştırıldı.

2.5.3. Mikrodalga yöntem (Mono mod mikrodalga)

Mutlak etanol içinde (10 mL), 2-(2-okso-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)asetohidrazid (3) (0,01 mol) ve 5a-f bileşiği (0,011 mol), kapalı kaptaki 300W, 120 °C ve 5 dakika süreyle (tutma süresi) basınç kontrolü altında mikrodalgaya ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrolü sağlandı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından çöken ürün süzülüp kuruldu ve ardından sıcak etanol ile iyice yıkanarak saflaştırıldı.

2-Okso-N'-[(2-okso-1,3-benzoksazol-3(2*H*)-il)asetil]-2*H*-kromene-3-karbohidrazid (6a):
E.N.: 300°C-301°C (Yılmaz ve ark., 2020).

6-Kloro-2-Okso-N'-[(2-okso-1,3-benzoksazol-3(2*H*)-il)asetil]-2*H*-kromene-3-karbohidrazid (6b): E.N.: 322-323 °C (Yılmaz ve ark., 2020).

6-Bromo-2-Okso-N'-[(2-okso-1,3-benzoksazol-3(2*H*)-il)asetil]-2*H*-kromene-3-karbohidrazid (6c): E.N.: 327-328 °C (Yılmaz ve ark., 2020).

6,8-Dikloro-2-Okso-N'-[(2-okso-1,3-benzoksazol-3(2*H*)-il)asetil]-2*H*-kromene-3-karbohidrazid (6d): E.N.: 317-318 °C (Yılmaz ve ark., 2020).

7-Dietilamino-2-Okso-N'-[(2-okso-1,3-benzoksazol-3(2*H*)-il)asetil]-2*H*-kromene-3-karbohidrazid (6e): E.N.: 283-284 °C (Yılmaz ve ark., 2020).

8-Methoksi-2-Okso-N'-[(2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il)asetil]-2H-kromene-3-karbohidrazid (6f): E.N.: 326-327 °C (Yılmaz ve ark., 2020).

2.7. 7a–c Bileşiklerinin Sentezi

2.7.1. Klasik yöntem

Klasik yöntem ile sentez, literatürdeki yönteme göre gerçekleştirilmiştir (Yılmaz ve ark., 2020). 2-(2-Okso-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)asetohidrazid (3) (0,01 mol) ve isatin türevi (0,011 mol) bileşik, 0,5 mL konsantre asetik asit içeren mutlak etanol (45 mL) içinde 5 saat süreyle gerisoğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım daha sonra bir behere alınarak oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. Çöken ürün süzülüp, kurutuldu ve ardından sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı.

2.7.2. Mikrodalga yöntem (Ev tipi mikrodalga)

2-(2-Okso-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)asetohidrazid (3) (0,01 mol) ve isatin türevi (0,011 mol) bileşik, 0,5 mL konsantre asetik asit içeren mutlak etanol (25 mL) içinde bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından, karışıma ev tipi mikrodalga fırında 5 dakika süreyle 300 W mikrodalgaya ışına uygulandı. Daha sonra karışım bir süre soğumaya bırakıldı ve tekrar 5 dakika süreyle 300 W mikrodalgaya ışına uygulandı (çözücü miktarı azaldığı için 10 mL etanol ilave edildi). Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım daha sonra bir behere alınarak oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. Çöken ürün süzülüp, kurutuldu ve ardından sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı.

2.7.3. Mikrodalga yöntem (Mono mod mikrodalga)

2-(2-Okso-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)asetohidrazid (3) (0,01 mol) ve isatin türevi (0,011 mol) bileşik, mutlak etanol (10 mL) içerisinde kapalı kaptaki 300W, 120 °C ve 5 dakika süreyle (tutma süresi) basınç kontrolü altında mikrodalgaya ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Reaksiyonun tamamlanınca, karışım bir behere alınıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çöken ürün süzülüp, kurutuldu ve ardından sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı.

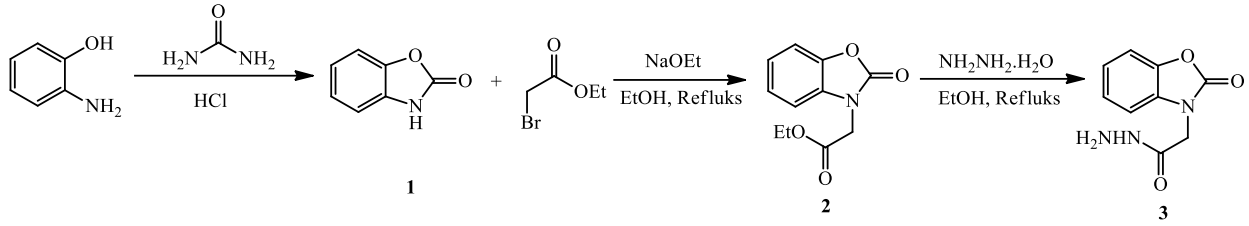
2-(2-Okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il)-N'-[2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden] asetohidrazid (7a): E.N.: 223-224 °C (Yılmaz ve ark., 2020).

N'-[5-Kloro-2-okso-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden]-2-(2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il)asetohidrazid (7b): E.N.: 239-240 °C (Yılmaz ve ark., 2020).

N'-[5-Bromo-2-okso-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden]-2-(2-okso-1,3-benzoksazol-3[2H]-il)asetohidrazid (7c): E.N.: 256-257 °C (Yılmaz ve ark., 2020).

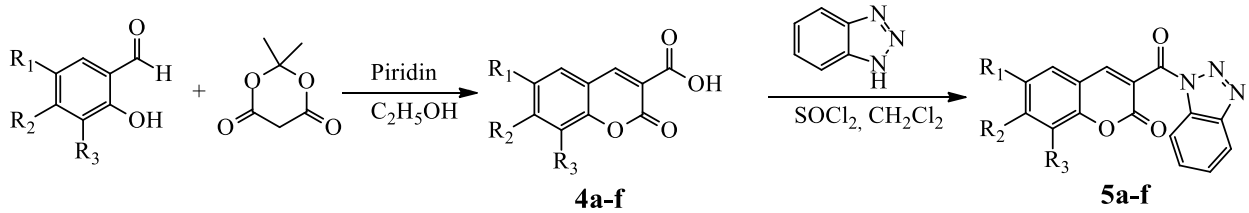
3. TARTIŞMA

İlk olarak, 2-aminofenol ile ürenin reaksiyonundan 1,3-benzoksazol-2-on (1) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiğin ester türevini (2) elde etmek için, 1 nolu bileşik etil bromoasetat ile reaksiyona sokulmuştur. 2-(2-Okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il)asetohidrazit (3) bileşiği, bileşik 2 ile hidrazin hidratin reaksiyonundan elde edilmiştir (Şekil 3) (Yılmaz ve ark., 2020).



Şekil 3. 2-(2-Okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il)asetohidrazit (3) Nolu Bileşiğin Sentezi

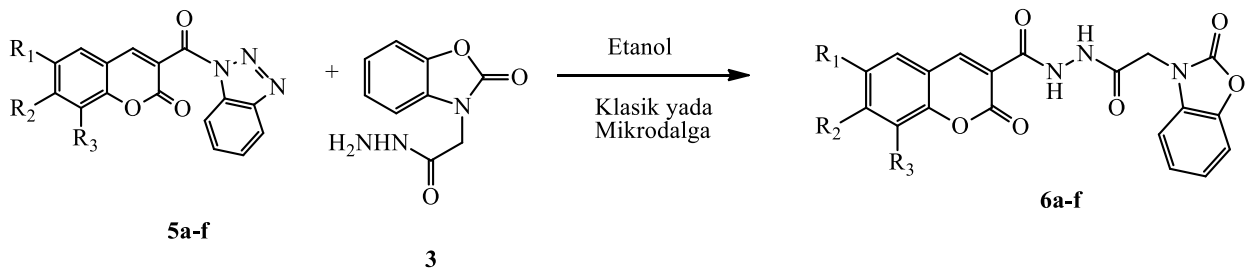
Bir sonraki adımda ise, 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromen-2-on türevi bileşiklerin (5a-f) eldesi gerçekleştirilmiştir. İlk olarak Meldrum asidi ve salisilik aldehytlerin 1 mL piridin içeren etanol içindeki reaksiyonundan kumarin-3-karboksilik asitler (4a-f) sentezlenmiştir. Literatür taramamız, benzotriazol grubunun kolay ayrılan bir grup olduğunu ve bu nedenle sentetik uygulamalar için birçok avantaj sunduğunu göstermiştir (Kahveci ve ark., 2015). Bu nedenle, 5a-f bileşiklerinin sentezi, 4a-f bileşiklerinin 1*H*-benzotriazol diklorometan içerisinde reaksiyonuyla elde edilmiştir (Şekil 4).



a: R₁:H, R₂:H, R₃:H, **b:** R₁:Cl, R₂:H, R₃:H, **c:** R₁:Br, R₂:H, R₃:H, **d:** R₁:Cl, R₂:H, R₃:Cl,
e: R₁:H, R₂:N(Et)₂, R₃:H, **f:** R₁:H, R₂:H, R₃:OCH₃

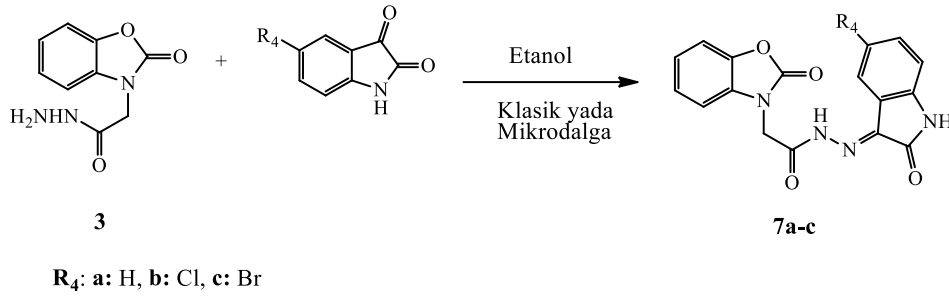
Şekil 4. 5a-f Bileşiklerinin Sentezi

Son basamakta ise hedeflenen moleküllerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunun için, benzoksazol türevleri, 3 nolu bileşik ve 5a-f bileşiklerinin mutlak etanol içindeki reaksiyonundan Benzoksazol-kumarin hibrit bileşiklerinin (6a-f) eldesi gerçekleştirilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. 6a-f Bileşiklerinin Sentezi

Ardından, 3 nolu bileşik isatin türevleriyle etkileştirilerek schiff bazı oluşum reaksiyonuyla benzoksazol-isatin hibritlerinin (7a-c) sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. 7a-c Bileşiklerinin Sentezi

Hedeflenen bileşiklerin sentezi, hem geleneksel ve hem de mikrodalga ısıtma yöntemleriyle gerçekleştirilmiştir. Mikrodalga yöntemi, ev tipi mikrodalga ve monomod mikrodalga cihazları kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar, mikrodalga yönteminin klasik yöntemle göre saflık, reaksiyon süresi ve verim açısından avantajlara sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca monomod mikrodalga cihazı kullanılarak gerçekleştirilen yöntem, ev tipi mikrodalga cihazı kullanılarak yapılan yöntemle göre daha yüksek saflık derecesi, kısa reaksiyon süresi, daha düşük enerji gereksinimi ve daha yüksek verim sağlamıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 1. de karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Klasik ve Mikrodalga Isıtma Yöntemlerinin Verim ve Zaman Yönünden Karşılaştırılması

Bileşik	Verim(%)			Zaman		
	Klasik Yöntem	Ev tipi Mikrodalga	Monomod Mikrodalga	Klasik Yöntem (saat)	Ev tipi Mikrodalga (dakika)	Monomod Mikrodalga (dakika)
6a	75	76	90	8	10 (2x5)	5
6b	62	71	89	8	10 (2x5)	5
6c	74	79	90	8	10 (2x5)	5
6d	65	80	84	8	10(2x5)	5
6e	76	81	83	8	10 (2x5)	5
6f	72	75	87	8	10 (2x5)	5
7a	83	81	93	5	5	5
7b	72	73	77	5	5	5
7c	79	85	85	5	5	5

Her üç yöntem ile elde edilen ürünlerin saflık dereceleri, hem ince tabaka kromatografisi hem de erime noktası kontrolüyle kontrol edilmiştir. Monomod mikrodalga ile elde edilen ürünlerin 1 defa 20 ml etanol ile yıkanarak saflaştırılması sonucunda, diğer yöntemlerle elde edilen ürünlerden daha saf (ince tabaka kromatografisi kontrolü sonucu) ve literatür ile uyumlu erime noktalarına sahip bileşikler elde edildiği görülmüştür. Ev tipi mikrodalga cihazıyla ve klasik yöntemle elde edilen ürünlerin saflaştırılmasında ise 20 mL etanol ile 2-3 kez yıkanarak saf ve literatür ile uyumlu erime noktasına sahip ürünler elde edilmiştir. Reaksiyon için ve saflaştırma için kullanılan çözücü kullanımları düşünüldüğünde monomod mikrodalga cihazı kullanımının daha çevreci bir yöntem olduğu açıkça görülmektedir. Elde edilen sonuçlar Tablo 2. de verilmiştir.

Tablo 2. Klasik ve Mikrodalga Isıtma Yöntemlerinin Çözücü Kullanımı Yönünden Karşılaştırılması

Bileşik	Reaksiyon asnasında (mL)			Saflaştırma için (mL)		
	Klasik Yöntem	Ev tipi Mikrodalga	Monomod Mikrodalga	Klasik Yöntem	Ev tipi Mikrodalga (dakika)	Monomod Mikrodalga
6a	50	30	10	40 (2x20)	40 (2x20)	20
6b	50	30	10	40 (2x20)	40 (2x20)	20
6c	50	30	10	40 (2x20)	40 (2x20)	20
6d	50	30	10	40 (2x20)	40 (2x20)	20
6e	50	30	10	60 (3x20)	60 (3x20)	20
6f	50	30	10	40 (2x20)	40 (2x20)	20
7a	40	35	10	40 (2x20)	40 (2x20)	20
7b	40	35	10	60 (3x20)	40 (2x20)	20
7c	40	35	10	60 (3x20)	60 (3x20)	20

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, daha önce çalışma grubumuz tarafından klasik yöntemle sentezi gerçekleştirilen isatin ve kumarin içeren benzoksazol hibrit bileşiklerin sentezi literatürde ki yöntemden farklı olarak ev tipi ve monomod mikrodalga cihazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hem ev tipi hem de monomod mikrodalga cihazının kullanımı, geleneksel ısıtmaya göre elde edilen ürün verimi, saflığı, reaksiyon süresi ve kullanılan enerji açısından avantaj sağlamıştır. Monomod mikrodalga cihazında, ortama gelen mikrodalga ışınların doğrudan gelmesinden dolayı, ev tipi mikrodalga cihazıyla gerçekleştirilen senteze göre verim ve saflık derecesi açısından önemli avantajlar sağlamıştır. Ayrıca, monomod mikrodalga cihazıyla gerçekleştirilen sentezler, ev tipi mikrodalga cihazı kullanımına göre daha az çözücü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda, monomod mikrodalga cihazıyla elde edilen ürünlerin daha saf olmasından dolayı saflaştırma için kullanılan çözücü miktarında daha az kullanıldığı görülmüştür. Bundan dolayı, bu tür bileşiklerin sentezi için daha önce geliştirilen klasik yöntemle göre, monomod mikrodalga cihazı kullanılarak daha hızlı, verimli, çevreci ve ekonomik bir şekilde sentezi bu çalışmayla gerçekleştirilmiştir. Mono mod mikrodalga cihazı kullanılarak bu tür bileşiklerin sentezinin gerçekleştirilmesiyle, hem daha ekonomik, daha çevreci ve aynı zamanda çok daha kısa sürede ve saf ürünler elde edilebildiği bu çalışmada gösterilmiştir.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Yapılan çalışmada araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

KAYNAKÇA

- Baraldi, P. G., Bovero, A., Fruttarolo, F., Preti, D., Tabrizi, M. A., Pavani, M. G., & Romagnoli, R. (2004). DNA minor groove binders as potential antitumor and antimicrobial agents. In *Medicinal Research Reviews*, 24(4), 475–528.
- Creaven, B. S., Egan, D. A., Kavanagh, K., McCann, M., Noble, A., Thati, B., & Walsh, M. (2006). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a series of substituted coumarin-3-carboxylatosilver(I) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 359(12), 3976–3984.

- Danko, M., Szabo, E., & Hrdlovic, P. (2011). Synthesis and spectral characteristics of fluorescent dyes based on coumarin fluorophore and hindered amine stabilizer in solution and polymer matrices. *Dyes and Pigments*, 90(2), 129–138.
- Elsaman, T., Mohamed, M. S., Eltayib, E. M., Abdel-aziz, H. A., Abdalla, A. E., Munir, M. U., & Mohamed, M. A. (2022). Isatin derivatives as broad-spectrum antiviral agents: the current landscape. *Medicinal Chemistry Research*, 31(2), 244–273.
- Gencer, N., Sonmez, F., Demir, D., Arslan, O., & Kucukislamoglu, M. (2014). Synthesis, Structure-Activity Relationships and Biological Activity of New Isatin Derivatives as Tyrosinase Inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14 (12), 1450-1462.
- Güner, A., Bektaş, H. & Menteşe, E. (2022). Novel Coumarin Derivatives Containing a Triazole Moiety: A Study on Synthesis, Cytotoxicity, Membrane Dysfunction, Apoptosis, Cell Cycle, and Antiangiogenic Effects. *Anti-cancer agents in Medicinal Chemistry*, 13, 2429-2438.
- Kahveci, B. (2005). Synthesis of 4-Amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones and their Isatin-3-imine Derivatives. *Molecules*, 10(2), 376–382.
- Kahveci, B., Karaali, N., Yılmaz, F., & Menteşe, E. (2014). An efficient synthesis of some new bisbenzimidazoles via microwave technique. *Turkish Journal of Chemistry*, 38(3), 423–429.
- Kahveci, B., Yılmaz, F., Menteşe, E., & Ülker, S. (2015). Microwave-assisted synthesis of some new coumarin derivatives including 1,2,4-triazol-3-one and investigation of their biological activities. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 51(5), 447–456.
- Kahveci, B., Yılmaz, F., Menteşe, E., & Ülker, S. (2017). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Coumarin–Triazole Hybrid Molecules as Potential Antitumor and Pancreatic Lipase Agents. *Archiv Der Pharmazie*, 350(8), 1–9.
- Kakkar, S., Kumar, S., Narasimhan, B., Lim, S. M., Ramasamy, K., Mani, V., & Shah, S. A. A. (2018). Design, synthesis and biological potential of heterocyclic benzoxazole scaffolds as promising antimicrobial and anticancer agents. *Chemistry Central Journal*, 12(1), 1–12.
- Kappe, C. O. (2004). Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(46), 6250–6284.
- Kaur, A., Pathak, D. P., Sharma, V., & Wakode, S. (2018). Synthesis, biological evaluation and docking study of a new series of di-substituted benzoxazole derivatives as selective COX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(4), 891–902.
- Menteşe, E., Çalışkan, N., Bilgin Sökmen, B., & Akyüz, G. (2024). Synthesis and Biological Evaluation of Coumarin-Amino Acid-Benzotriazole Conjugates. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 50, 191-200.
- Nath, R., Pathania, S., Grover, G., & Akhtar, M. J. (2020). Isatin containing heterocycles for different biological activities: Analysis of structure activity relationship. *Journal of Molecular Structure*, 1222, 1-58.
- Prusty, J. S., & Kumar, A. (2020). Coumarins: antifungal effectiveness and future therapeutic scope. *Molecular Diversity*, 24(4), 1367–1383.

- Raju, R., Chidambaram, K., Chandrasekaran, B., Bayan, M. F., Kumar Maity, T., Alkahtani, A. M., & Chandramoorthy, H. C. (2023). Synthesis, pharmacological evaluation, and molecular modeling studies of novel isatin hybrids as potential anticancer agents. *Journal of Saudi Chemical Society*, 27(2), 101598.
- Safakish, M., Hajimahdi, Z., Zabihollahi, R., Aghasadeghi, M. R., Vahabpour, R., & Zarghi, A. (2017). Design, synthesis, and docking studies of new 2-benzoxazolinone derivatives as anti-HIV-1 agents. *Medicinal Chemistry Research*, 26(11), 2718–2726.
- Shults, E. E., Bondarenko, S. P., Shakirov, M. M., Bagryanskaya, I. Y., & Tolstikov, G. A. (2010). Synthesis of 7-(furan-2-yl)-7,8,10,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]-chromen-6,9(6aH)-diones. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 46(11), 1709–1718.
- Yilmaz, F. & Faiz, Ö. (2018). Microwave-Assisted Synthesis and Biological Evaluation of Some Coumarin Hydrazides. *Turkish Journal of Chemical Society Section A.*, 5(2), 551-568.
- Yilmaz, F., Menteşe, E., & Sökmen, B. B. (2020). Synthesis and biological evaluation of some 1,3-benzoxazol-2(3H)-one hybrid molecules as potential antioxidant and urease inhibitors. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58(1), 260–269.
- Yılmaz, F., Menteşe, E., & Baltaş, N. (2019). Synthesis and Biological Evaluation of Some Succinimide Hybrid Molecules. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 45(6), 575–584.