

Bölüm 8

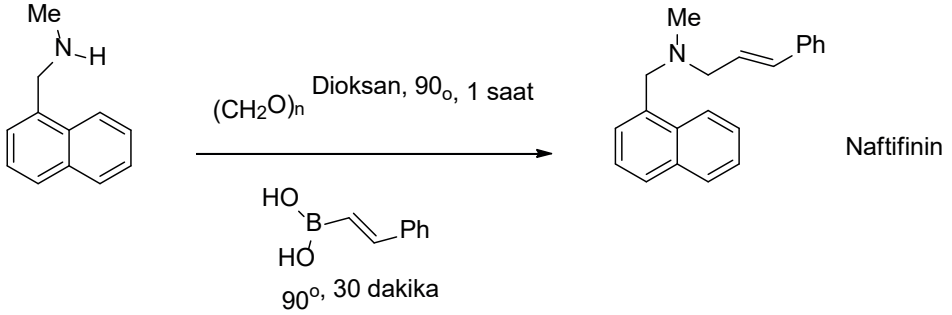
ALKİLAMİNOFENOL TÜRÜ YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Yeliz ULAŞ¹

GİRİŞ

Alkilaminofenol bileşikleri antikanser ve antioksidan aktiviteleri nedeniyle kemoterapide sıklıkla kullanılır. Kanser türlerinin çeşitliliği, tedavide kullanılacak yeni ilaçların varlığına ihtiyaç duymaktadır¹⁻³. Genellikle kemik kanserinin tedavisinde kullanılan alkilaminofenoller, Petasis reaksiyonu (Boronik Mannih Reaksiyonu) ile sentezlenir⁴⁻⁹

Petasis reaksiyonu, ilk kez 1993 yılında bir antifungal ajan olan naftifinin sentezi için Nicos Petasis tarafından pratik bir yöntem olarak kullanılmıştır¹⁰.



Şekil 1. Naftifinin Petasis Reaksiyonu ile sentezi

Genel anlamda 3 bileşenli bir reaksiyon olup, aldehit, amin ve boronik asidin katılmasıyla oluşur. Seçilecek aldehit, amin ve boronik asit sentezlenen fenolik yapının kimyasal bileşeni hakkında bize bilgi verir. Bu nedenle sentez çalışmalarına başlamadan önce optimizasyonların tamamlanması gerekir. Mekanizma genel anlamda, amin ve karbonil bileşiklerinin iminyum iyonu oluşturması ve ilave edilen boronik asit tarafından oluşturulan boronat kompleksinden borik asidin çıkarılmasıyla şeklinde yürümektedir^{8,11-13}.

¹ Arş.Gör.Dr. Yeliz ULAŞ, Bursa Uludağ Üniversitesi, e-mail: yelizulas@uludag.edu.tr

SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN KARAKTERİZASYONU

Petasis reaksiyonu ile sentezlenen heterohalkalı bileşiklerin yapısal analizleri, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR, elemental analiz ve UV-Vis spektrometreleri kullanılarak tamamlanmaktadır^{5,18-25}.

Sonuç

Uygun optimizasyon şartlarının belirlenmesi ile yüksek antioksidan kapasitesi ve biyolojik aktiviteye sahip alkilaminofenoller, Petasis reaksiyonu ile kolaylıkla sentezlenebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alkilaminofenol, antioksidan, petasis reaksiyonu

KAYNAKLAR

1. Takahashi N, Ohba T, Yamauchi T, Higashiyama K. Antioxidant and anticancer activities of novel p-alkylaminophenols and p-acylaminophenols (aminophenol analogues). *Bioorganic Med Chem.* 2006;14(17):6089-6096.
2. Neto Í, Andrade J, Fernandes AS, et al. Multicomponent Petasis-borono Mannich Preparation of Alkylaminophenols and Antimicrobial Activity Studies. *ChemMedChem.* 2016;11:2015-2023.
3. Ulaş Y, Özkan Aİ, Tolan V. Yeni p-alkilaminofenol Bileşiklerinin Sentezi ve Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitelerinin Araştırılması. *Eur J Sci Technol.* 2019;16:701-706.
4. Wu P, Givskov M, Nielsen TE. Reactivity and Synthetic Applications of Multicomponent Petasis Reactions. *Chem Rev.* 2019;119(20):11245-11290.
5. Hosseinzadeh R, Lasemi Z, Oloub M, Pooryousef M. A green protocol for the one-pot multicomponent Petasis boronic Mannich reaction using ball milling. *J Iran Chem Soc.* 2017;14(2):347-355.
6. Southwood TJ, Curry MC, Hutton CA. Factors affecting the efficiency and stereoselectivity of α -amino acid synthesis by the Petasis reaction. *Tetrahedron.* 2006;62(1):236-242.
7. Portlock DE, Naskar D, West L, Li M. Petasis boronic acid-Mannich reactions of substituted hydrazines: Synthesis of α -hydrazinocarboxylic acids. *Tetrahedron Lett.* 2002;43(38):6845-6847.
8. Souza RY, Bataglion GA, Ferreira DAC, Gatto CC, Eberlin MN, Neto BAD. Insights on the Petasis Borono-Mannich multicomponent reaction mechanism. *RSC Adv.* 2015;5:76337-76341.
9. Petasis NA, Zavialov IA. A new and practical synthesis of α -amino acids from alkenyl boronic acids. *J Am Chem Soc.* 1997;119(2):445-446.
10. Petasis NA, Akritopoulou I. The boronic acid mannich reaction: A new method for the synthesis of geometrically pure allylamines. *Tetrahedron Lett.* 1993;34(4):583-586.
11. Liu Y, Wang L, Sui Y, Yu J. Solvent-free synthesis of alkylaminophenols via petasis Boronic Mannich reaction in one pot without catalysts. *Chinese J Chem.* 2010;28(10):2039-2044.
12. Ulaş Y. Akıllı Malzemelerin Hazırlanmasında Kullanılacak Amin Türevi Monomerlerin Sentez ve Karakterizasyonu. *Eur J Sci Technol.* 2019;16:242-246.
13. Berrée F, Debache AM, Marsac Y, Collet B, Girard-Le Bleiz P, Carboni B. Stereoselective synthesis of 2-hydroxymorpholines and aminodiols via a three-component boro-Mannich reaction. *Tetrahedron.* 2006;62(17):4027-4037.
14. Gomes CA, Girão Da Cruz TG, Andrade JL, Milhazes N, Borges F, Marques MPM. Anticancer

- Activity of Phenolic Acids of Natural or Synthetic Origin: A Structure-Activity Study. *J Med Chem.* 2003;46(25):5395-5401.
15. Doan P, Nguyen T, Yli-Harja O, et al. Effect of alkylaminophenols on growth inhibition and apoptosis of bone cancer cells. *Eur J Pharm Sci.* 2017;107(July):208-216.
 16. Sharma OP, Bhat TK. DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chem.* 2009;113(4):1202-1205.
 17. Kiehlbauch JA, Hannett GE, Salfinger M, Archinal W, Monserrat C, Carlyn C. Use of the National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines for disk diffusion susceptibility testing in New York State Laboratories. *J Clin Microbiol.* 2000;38(9):3341-3348.
 18. Yu A, Wu Y, Cheng B, Wei K, Li J. A mild, one-pot synthesis of arylamines via palladium-catalyzed addition of aryl aldehydes with amines and arylboronic acids in water. *Adv Synth Catal.* 2009;351(5):767-771.
 19. Candeias NR, Montalbano F, Cal PMSD, Gois PMP. Boronic acids and esters in the petasis-borono mannich multicomponent reaction. *Chem Rev.* 2010;110(10):6169-6193.
 20. Neogi S, Roy A, Naskar D. One-pot synthesis of new substituted 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles via petasis reaction. *J Comb Chem.* 2010;12(5):617-629.
 21. Naskar D, Roy A, Seibel WL, Portlock DE. Novel Petasis boronic acid-Mannich reactions with tertiary aromatic amines. *Tetrahedron Lett.* 2003;44(31):5819-5821.
 22. Naskar D, Roy A, Seibel WL, Portlock DE. Hydroxylamines and sulfinamide as amine components in the Petasis boronic acid-Mannich reaction: Synthesis of N-hydroxy or alkoxy- α -aminocarboxylicacids and N-(tert-butyl sulfinyl)- α -amino carboxylicacids. *Tetrahedron Lett.* 2003;44(49):8865-8868.
 23. Ayaz M, Dietrich J, Hulme C. A novel route to synthesize libraries of quinoxalines via Petasis methodology in two synthetic operations. *Tetrahedron Lett.* 2011;52(38):4821-4823.
 24. Frauenlob R, García C, Bradshaw GA, Burke HM, Bergin E. A copper-catalyzed petasis reaction for the synthesis of tertiary amines and amino esters. *J Org Chem.* 2012;77(9):4445-4449.
 25. Chouguiat L, Boulcina R, Carboni B, Demonceau A, Debache A. A new and efficient one-pot synthesis of 2-hydroxy-1,4-dihydrobenzoxazines via a three-component Petasis reaction. *Tetrahedron Lett.* 2014;55(37):5124-5128.