



Yeşil Kimya Ölçümleri: Katalizörlü ve Katalizörsüz Reaksiyon Şartlarında Sentezlenmiş Biginelli Bileşiklerinin Yeşil Kimya Ölçümlerinin Hesaplanması

Şirin Gülten^{1*}

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Çanakkale, Turkey

(İlk Geliş Tarihi 26 Nisan 2018 ve Kabul Tarihi 5 Kasım 2018)

(DOI: 10.31590/ejosat.418791)

Özet

Bu çalışmada, MgBr₂ veya MgCl₂·6H₂O katalizlenmiş, çözücüsüz ve katalizörsüz, çözücülü (EtOH) reaksiyon şartlarında sentezlenmiş oniki adet Biginelli bileşiğinin atom ekonomisi, çevresel etki faktörü (E-faktör), karbon etkinliği, reaksiyon kütle etkinliği ve kütle yoğunluğu gibi yeşil kimya ölçümleri hesaplanmıştır. Tüm yeşil kimya ölçüm sonuçları karşılaştırılmış ve oniki Biginelli bileşiği için en iyi yeşil kimya reaksiyon şartları ve yeşil ölçümler belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Yeşil Kimya Ölçümleri, Atom Ekonomisi, Çevresel Etki Faktörü, Karbon Etkinliği, Reaksiyon Kütle etkinliği, Biginelli Reaksiyonu.

Green Chemistry Metrics: Calculation of Green Chemistry Metrics of Biginelli Compounds Synthesized Under the Catalyst and Catalyst-Free Reaction Conditions

Abstract

In this study, green chemistry metrics such as atom economy, environmental factor (E-factor), carbon efficiency, reaction mass efficiency and mass intensity of synthesized twelve Biginelli compounds under MgBr₂ or MgCl₂·6H₂O catalysed, solvent-free and catalyst-free with solvent (EtOH) conditions were calculated. All green chemistry metrics results were compared and the best green chemistry reaction conditions and green metrics for twelve Biginelli compounds were determined.

Key words: Green metrics, Atom economy, Environmental factor (E-factor), Carbon efficiency, Reaction mass efficiency, Biginelli Reaction

¹ Sorumlu Yazar: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Çanakkale, Turkey, siringulten@hotmail.com

1. Giriş

1891'de İtalyan kimyacı Pietro Biginelli, çok fonksiyonlu dihidropirimidin bileşiklerini veren tek basamaklı üç bileşenli reaksiyon gerçekleştirmiştir (Biginelli, 1891a-d). Daha sonraki yıllarda bulucusunun adıyla anılmaya başlayan bu ilk reaksiyon, tek basamakta, etil asetoasetat, süstitüe aromatik/alifatik aldehit ve ürenin, HCl katalizörlüğünde siklokondensasyonunu içerir (Biginelli, 1893). Geleneksel Biginelli reaksiyonu, bir güçlü asit katalizörlüğünde, çözücülü ortamda ve düşük verimlerle gerçekleştirilirken, son zamanlarda çeşitli biyolojik etkileri sebebiyle araştırmacıların bu senteze artan ilgisiyle beraber çevreyle dost Biginelli reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Figure 1) (Dallinger ve ark., 2007; Jain ve ark., 2007; Oliverio ve ark., 2014; Polshettiwar ve ark., 2007; Wang ve Liu., 2012).

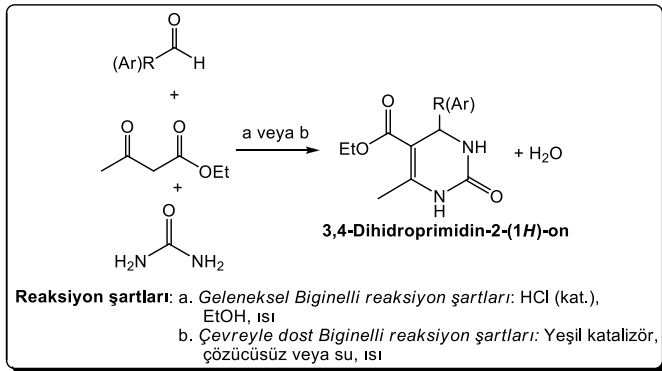


Figure 1. Biginelli reaksiyonu

Çok fonksiyonlu dihidropirimidin bileşikleri (Biginelli bileşikleri veya 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-on/tiyon) farmakolojik etkiye sahip heterohalkalı bir farmakofor yapıyı içerir. Yapılan araştırmalarla bu bileşik grubunun, kalsiyum kanal blokleri, antiviral, antifungal, antibakteriyel, antitümör, antihipertansiyon ve antiinflamatuvar gibi aktiviteleri içeren çok geniş spektrumlu farmakolojik ve iyileştirici özellikler gösterdiği bulunmuştur (Atwal ve ark., 1989, 1990; Kappe ve ark., 1997; Rovnyak ve ark., 1995). Antihipertansiyon ajanı A ve B, α 1a adrenoseptör seçici antagonist C, kanser tedavisinde kullanılan monastrol D birer Biginelli bileşiği olarak dikkat çekmektedir (Figure 2) (Bose ve ark., 2005; Sandhu, 2012). Bu farmakolojik etkiler nedeniyle sentetik organik kimya ve ilaç kimyasında bu bileşik sınıfına olan ilgi her geçen gün artarak devam etmektedir.

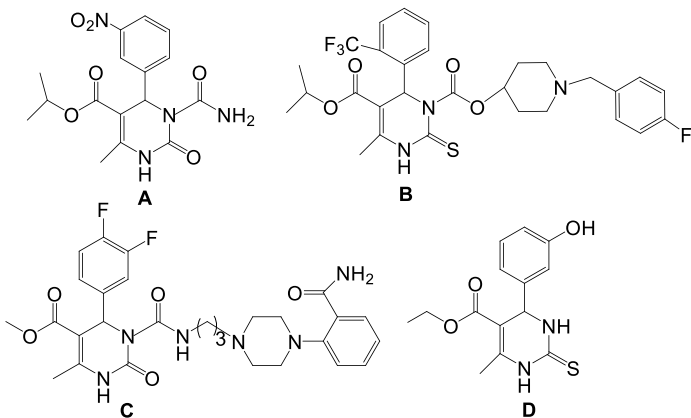


Figure 2. Biyolojik etkinliğe sahip bazı Biginelli bileşikleri

Yeşil kimya, çevreyle dost sentezlerin tasarımı, atık oluşumunun azaltılması ve toksik reaktiflerin kullanımından

sakınmayı içerir. Yeşil kimyanın temel hedefi, etkili alternatifler ve emniyetli yöntemlerle toksik ve korozif kimyasalların kullanımını azaltarak veya kullanmayarak çok daha güvenli sentezler gerçekleştirmektir. Kimyacılar ve diğer bilim insanları, yeşil kimya prensiplerini takip ederek insan sağlığı ve çevre kirliliğindeki riski azaltabilirler. Mükemmel bir reaksiyon tamamıyla seçici, yüksek verimli, emniyetli, çözücüsüz ve fazla enerji ihtiyacı olmadan gerçekleşen reaksiyondur. Kimyasal işlemlerin hangilerinin daha yeşil ve çevre için kabul edilebilir olduğunu değerlendirmek amacıyla Paul Anastas ve John C. Warner tarafından önerilen ve günümüzde üniversiteler ve endüstri tarafından kabul edilen 12 temel ilke (Anastas ve Warner, 1998) ve yeşil kimya ölçümleri (Constable ve ark., 2002; Sheldon, 2007, 2008; Trost, 1991, 1995) mevcuttur.

1.1. Yeşil Kimyanın temel ilkeleri

Atık oluşumunun önlenmesi: Atık çevre için önemli bir sorun olup uzaklaştırılması, ortamın temizlenmesi, çevre kirliliğine ve enerji kaybına yol açan ekonomik olmayan bir uygulamadır. Kimyasal işlemlerin başlangıcında atık oluşturmayacak planlamanın yapılması temel amaç olmalıdır.

Atom ekonomisi: Reaksiyona giren tüm maddelerin, ürün içindeki miktarını artıracak reaksiyon adımları, atık ve yan ürünü olmayan ya da en az yan ürünle atığın oluştuğu reaksiyonların planlanmasıdır.

Tehlikesiz kimyasalların tasarlanması: Çevreye ve insan sağlığına zararlı etkisi olmayan veya kabul edilebilir oranlarda etkilere sahip kimyasalların kullanımını ve üretilmesini içeren metodlar geliştirilmelidir.

Güvenli kimyasalların tasarlanması: Reaksiyonlar, reaktifler ve ürünlerdeki toksik etkileri en aza düşürecek, ürün verimini koruyacak veya verimi arttıracak şekilde tasarlanmalıdır.

Güvenli çözücülerin ve yardımcı maddelerin kullanımı: Reaksiyonda ve reaksiyon tamamlandıktan sonraki aşamalarda çözücü ve ayırma reaktifleri kullanılmaması, ürünün saflaştırmasında mümkünse çözücü kullanılmaması veya kullanmak zorunda kalınırsa en tehlikesiz olanından az miktarda kullanılması tercih edilmelidir.

Enerji tasarrufu yapılması: Kimyasal işlemler için gereken enerjinin çevresel ve ekonomik etkileri belirlenerek en aza indirilmeli, düşük sıcaklık ve basınçta sentetik metodlar tercih edilerek üretim aşamasında daha az enerji harcanmalıdır.

Yenilenebilir madde kullanımı: Ham madde miktarının yeterli, kullanılabilir ve ekonomik olması durumunda tükenen kaynaklar yerine yenilenebilir madde ve besin kaynakları tercih edilmelidir.

Yan ürünlerin azaltılması: Atık oluşumuna ve enerji harcanmasına neden olabilecek fiziksel ve kimyasal işlemlerin geçici olarak değiştirilmesi, gereksiz grup veya koruma gruplarının kullanılması ve koruma gruplarının kaldırılması gibi işlemler azaltılmalı veya kullanılmamalıdır.

Katalizör kullanımı: Reaksiyona özgü seçilen katalizörler, stokiometrik kimyasallardan daha iyi sonuç verirler. Katalizör kullanımıyla daha ekonomik reaksiyonlar gerçekleştirilebilir.

Bozunmanın tasarlanması: Bir kimyasal, kullanım süresi bittikten sonra doğaya zarar verebilecek atıklar oluşturmamalı ve kimyasallar, çevreye zararlı ve toksik olmayan bozunma ürünleri vererek parçalanabilecek şekilde tasarlanmalıdır.

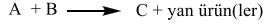
Kirliliğin takip edilerek engellenmesi ve çözümlenmesi: Tehlikeli kimyasalların oluşumundan önce üretim aşamalarının

takip edilerek kontrol altına alınmasına olanak sağlayacak ileri tekniklerin geliştirilmesine çalışılmalıdır.

Kazaların önlenmesi için daha güvenli kimya: Kimyasal işlemlerde kullanılacak maddeler, maddelerin fiziksel formu, yangın, patlama veya sızıntı gibi kaza risklerini en aza indirecek şekilde seçilmelidir.

1.2. Yeşil Kimya Ölçümleri

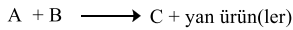
Atom Ekonomisi: İlk defa Barry Trost tarafından 1991 yılında kullanılmaya başlanan atom ekonomisi kavramı, başlangıç maddelerindeki atomların üründe en yüksek oranda yer almasıdır (Trost, 1991). Atom ekonomisine göre ideal bir reaksiyonda, oluşan ürün başlangıç maddelerindeki tüm atomları içermelidir. Fakat her reaksiyon, ideal reaksiyon olamaz. Bu durumda yan ürünlerin miktarlarının çok az olacağı, çok fazla reaksiyon adımı içermeyen ve çevreye zarar vermeyen reaksiyon şartlarının olduğu reaksiyonlar tasarlanmalıdır. Atom ekonomisi hesaplanmasında, stokiyometrik reaktifler dikkate alınırken, çözücüler, reaktifler, reaksiyon verimleri, katalizörler ve fazla miktarda reaktant kullanımı dikkate alınmaz. Atom ekonomisi %0-100 arasında değerler alabilir. Atom ekonomisinin yüksek bir değerde olması, reaktantlardaki atomların yüksek oranda ürün içinde bulunduğunu ve reaksiyonun sentetik etkinliğinin yüksek olduğu anlamına gelir. Teorik ve deneysel atom ekonomisi olmak üzere iki adet atom ekonomisi hesaplanabilir. Deneysel atom ekonomisi ölçüm sonuçları, teorik atom ekonomisi ölçüm sonuçlarına kıyasla daha kesindir. Çünkü deneysel atom ekonomisi ölçümünde her reaktantın kütlesi kullanılırken teorik atom ekonomisinde her reaktantın molekül kütlesi kullanılmaktadır.



$$\text{Teorik Atom Ekonomisi (\%)} = \frac{C' \text{ nin mol kütlesi (g/mol)}}{A' \text{ nin mol kütlesi (g/mol)} + B' \text{ nin mol kütlesi (g/mol)}} \times 100$$

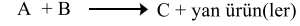
$$\text{Deneysel Atom Ekonomisi (\%)} = \frac{C' \text{ nin teorik verimi (g)}}{A' \text{ nin kütlesi (g)} + B' \text{ nin kütlesi (g)}} \times 100$$

Karbon Etkinliği: Başlangıç maddelerinde bulunan karbonun ne kadarının üründe yer aldığı yüzde (%) oranla gösteren daha çok karbon salımı ve sera gazları ile alakalı bir terimdir. Karbon etkinliği, %0-100 arasında değerler alabilir. Karbon etkinliğinin %100'e yakın değerlerde olması tercih edilir.



$$\text{Karbon etkinliği (\%)} = \frac{C' \text{ nin mol sayısı} \times C' \text{ deki karbon atomu sayısı}}{(A' \text{ nin mol sayısı} \times A' \text{ daki karbon atomu sayısı}) + (B' \text{ nin mol sayısı} \times B' \text{ deki karbon atomu sayısı})} \times 100$$

Reaksiyon Kütle Etkinliği: Reaksiyon verimi, atom ekonomisi ve reaktantların stokiyometrisine bağlıken, çözücü, katalizör, reaksiyon sonrası saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasallardan bağımsız bir kavramdır. Reaksiyon kütle etkinliğinin %100'e yakın değerlerde olması tercih edilir.



$$\text{Reaksiyon kütle etkinliği (\%)} = \frac{C' \text{ nin kütlesi}}{A' \text{ nin kütlesi} + B' \text{ nin kütlesi}} \times 100$$

$$\text{Reaksiyon Kütle Etkinliği (\%)} = [\text{Reaksiyon verimi (\%)} \times \text{Deneysel atom ekonomisi (\%)}] / 100$$

Kütle Yoğunluğu: Su hariç reaksiyonda kullanılan çözücü, katalizör, reaktantlar, reaktifler gibi bütün maddeleri kapsayan kavramdır. Su, proseslerin çoğunda toplam kütle verilerinde karışıklığa neden olduğu için kütle hesaplamalarının dışında tutulur. Kütle yoğunluğu değerinin ideal durumda 1 olması beklenir.

$$\text{Kütle Yoğunluğu} = \frac{\text{Proseste kullanılan toplam kütle}}{\text{Ürünün kütlesi}}$$

$$\text{Kütle Yoğunluğu} = \text{Çevresel etki faktörü} + 1$$

Çevresel Etki Faktörü: İlk defa Roger Sheldon (Sheldon, 2007, 2008) tarafından önerilen çevresel etki faktörü, ürün oluşumu sırasında kullanılan ve açığa çıkan atığın miktarını gösteren faktördür. Özellikle endüstri için çok kullanışlı ve yararlı bir ölçümdür. Hesaplanan çevresel etki faktörünün büyük değere sahip olması çok atığın oluştuğu anlamına gelir. İdeal bir çevresel etki faktörü değerinin sıfır olması gerekir fakat bu değere ulaşmak oldukça zordur. Çevresel etki faktörü, yağ rafinasyonu için <0,1 iken, fazla reaksiyon adımı ve saflaştırma işlemleri gerektiren farmasötikler için çok daha büyük değerdedir (25-100). Bir deneydeki tüm atıkların tamamının doğru belirlenmesi kolay bir işlem olmadığı için çevresel etki faktörünün hesaplanması zordur. Çevresel etki faktörünün hesaplanmasında su, buz, kuru buz, süzgeç kağıdı, pH kağıdı, tek kullanımlık cam malzemeler, kırılan cam malzemeler, ince tabaka kromatografi plakası, NMR çözücülerini dikkate alınmazken, sulu çözeltilerde veya reaktiflerdeki çözünmüş madde miktarı, eğer kuru buz bir reaktif gibi kullanılıyorsa kuru buz, su haricindeki bütün çözücüler, başlangıç reaktifleri, diğer reaktifler ve saflaştırma amacıyla kullanılan silika jel dikkate alınır.

$$\text{Çevresel etki faktörü} = \frac{\text{Atıkların tamamının kütlesi}}{\text{Ürünün kütlesi}}$$

2. Materyal ve Metod

Bu çalışmada, daha önceki bir araştırmamızda MgBr₂, MgCl₂·6H₂O katalizörlü ve katalizörsüz olarak, aromatik aldehit (5-metil-2-tiyofenkarbaldehit ve 2-kloro-5-nitrobenzaldehit), β-keto ester (etilasetoasetat, allilasetoasetat, t-bütülasetoasetat) ve üre/tiyoure ile sentezlenen ve biyolojik aktivitesi henüz araştırılmamış olan oniki adet 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-on/tiyon türevlerinden (Gülten, 2013) elde edilen veriler yardımıyla yeşil kimya ölçümleri hesaplanmıştır.

Bu moleküllerin katalizörlü ve katalizörsüz reaksiyon şartlarında sentez yöntemleri aşağıda verildiği şekilde uygulanmıştır (Figure 3) (Gülten, 2013).

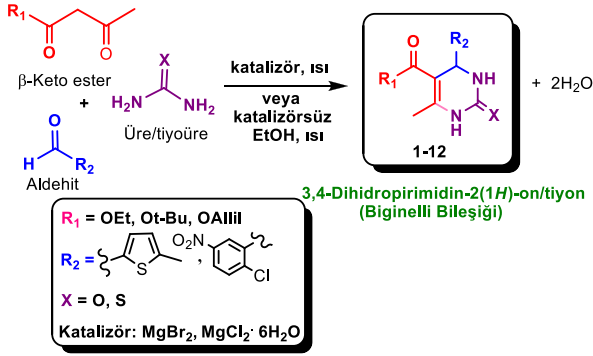


Figure 3. 3,4-Dihidropirimidin-2-(1H)-on/tyion bileşiklerinin sentezi

1. Yöntem (MgBr₂ katalizörlü): Aldehit (1,99 mmol), β-keto ester (1,99 mmol), üre/tyioure (2,99 mmol) ve MgBr₂ (0,2 mmol) içeren karışım katı oluşuncaya kadar 100oC' de karıştırılarak ısıtıldı. Oluşan katı oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, buz parçaları (20 g) ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldıktan sonra süzülde. Ham ürün soğuk su (2x10 mL) ile yıkandı ve etanol (10 mL) ile kristallendirildi.

2. Yöntem (MgCl₂·6H₂O katalizörlü): Aldehit (1,99 mmol), β-keto ester (1,99 mmol), üre/tyioure (2,99 mmol) ve MgCl₂·6H₂O (0,2 mmol) içeren karışım katı oluşuncaya kadar 80oC' de karıştırılarak ısıtıldı. Oluşan katı oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, buz parçaları (20 g) ilave edildi ve 10

dakika karıştırıldıktan sonra süzülde. Ham ürün soğuk su (2x10 mL) ile yıkandı ve etanol (10 mL) ile kristallendirildi.

3. Yöntem (katalizörsüz): Aldehit (1,99 mmol), β-keto ester (1,99 mmol), üre/tyioure (2,99 mmol) ve EtOH (2 mL) içeren karışım katı oluşuncaya kadar 100oC' de karıştırılarak ısıtıldı. Oluşan katı oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, buz parçaları (20 g) ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldıktan sonra süzülde. Ham ürün soğuk su (2x10 mL) ile yıkandı ve etanol (10 mL) ile kristallendirildi.

Biginelli bileşiği 1' in katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sentezinden elde edilen veriler yardımıyla (Tablo 1 ve Tablo 2) tüm reaksiyon şartlarına ait yeşil kimya ölçümleri örnek olarak ayrıntılı şekilde hesaplanmıştır. Benzer şekilde, diğer 11 adet Biginelli bileşiği için tüm reaksiyon şartlarına ait atom ekonomisi, çevresel etki faktörü, atom etkinliği, karbon etkinliği, reaksiyon kütle etkinliği ve karbon yoğunluğu tablo 1 ve tablo 2'deki veriler kullanılarak hesaplanmış ve elde edilen tüm sonuçlar tablolarda gösterilmiştir (Tablo 3-5).

12 Adet 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on/tyion (1-12) moleküllerinin sentezlerine ait reaksiyon şartları, stokiyometrik hesaplamalar ve yeşil ölçüm sonuçlarını içeren tablolar aşağıda gösterilmiştir.

3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on örneği 1 üzerinde yeşil kimya ölçümlerinin hesaplanması:

Teorik Atom Ekonomisi (katalizörlü ve katalizörsüz): $[280,34\text{g/mol}-1/(130,14\text{g/mol}-1+126,18\text{g/mol}-1+60,06\text{g/mol}-1)]\times 100 = \%88,61$

Deneysel Atom Ekonomisi (katalizörlü ve katalizörsüz): $[0,560\text{ g}/(0,260\text{g}+0,252\text{g}+0,180\text{g})]\times 100 = \%80,92$

Çevresel Etki Faktörü:

MgBr₂ ile: $[(0,260\text{g}+0,252\text{g}+0,180\text{g}+0,037\text{g}+7,90\text{g})-0,494\text{g}]/0,494\text{g} = 16,47$

MgCl₂·6H₂O ile: $[(0,260\text{g}+0,252\text{g}+0,180\text{g}+0,081\text{g}+7,90\text{g})-0,476\text{g}]/0,476\text{g} = 17,22$

Katalizörsüz: $[(0,260\text{g}+0,252\text{g}+0,180\text{g}+1,60\text{g}+7,90\text{g})-0,308\text{g}]/0,308\text{g} = 32,09$

Karbon Etkinliği:

MgBr₂ ile: $[(13\times 1,76\times 10^{-3}\text{mol})/(6\times 1,99\times 10^{-3}\text{mol})+(6\times 1,99\times 10^{-3}\text{mol})+(1\times 2,99\times 10^{-3}\text{mol})]\times 100 = \%85,15$

MgCl₂·6H₂O ile: $[(13\times 1,69\times 10^{-3}\text{mol})/(6\times 1,99\times 10^{-3}\text{mol})+(6\times 1,99\times 10^{-3}\text{mol})+(1\times 2,99\times 10^{-3}\text{mol})]\times 100 = \%81,76$

Katalizörsüz: $[(13\times 1,10\times 10^{-3}\text{mol})/(6\times 1,99\times 10^{-3}\text{mol})+(6\times 1,99\times 10^{-3}\text{mol})+(1\times 2,99\times 10^{-3}\text{mol})]\times 100 = \%53,22$

Reaksiyon Kütle Etkinliği:

MgBr₂ ile: $[0,494\text{g}/(0,260\text{g}+0,252\text{g}+0,180\text{g})]\times 100 = \%71,38$

MgCl₂·6H₂O ile: $[0,476\text{g}/(0,260\text{g}+0,252\text{g}+0,180\text{g})]\times 100 = \%68,79$

Katalizörsüz: $[0,308\text{g}/(0,260\text{g}+0,252\text{g}+0,180\text{g})]\times 100 = \%44,51$

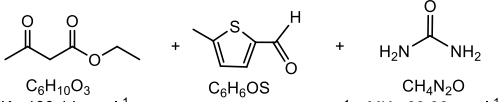
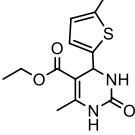
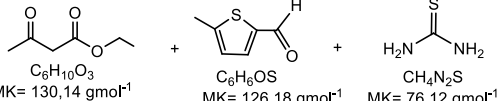
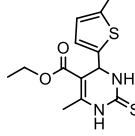
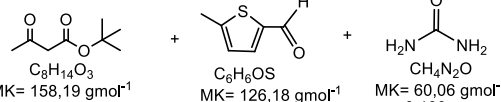
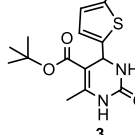
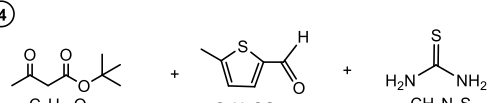
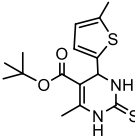
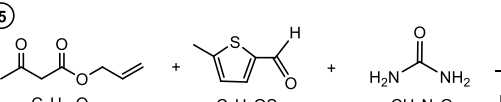
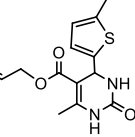
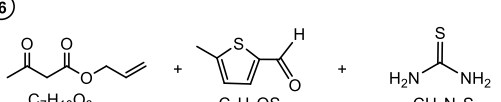
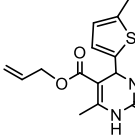
Kütle Yoğunluğu:

MgBr₂ ile: $(0,260\text{g}+0,252\text{g}+0,180\text{g}+0,037\text{g}+7,90\text{g})/0,494\text{g} = 17,47$

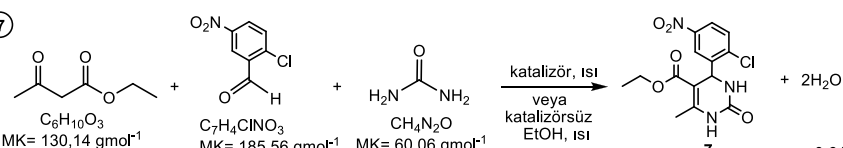
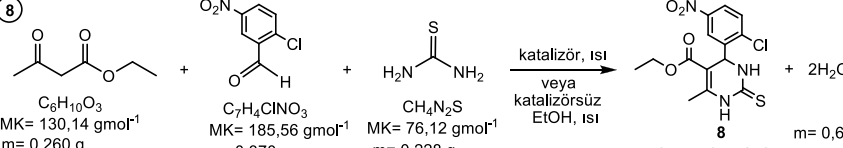
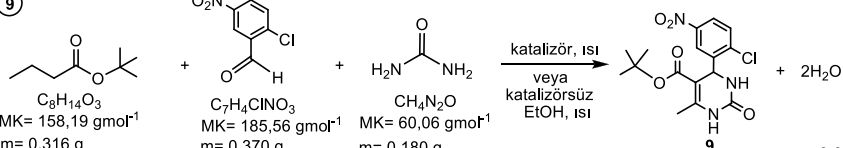
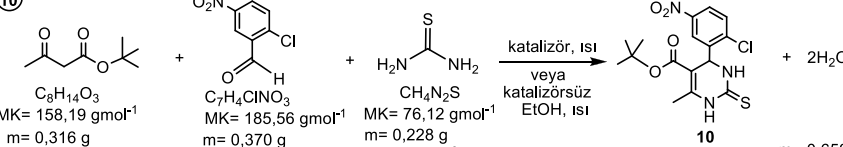
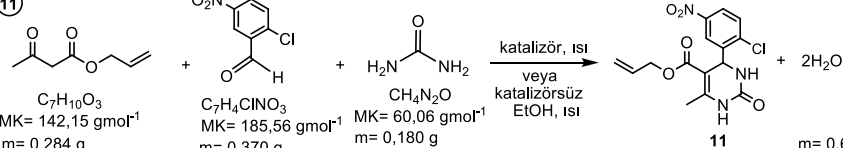
MgCl₂·6H₂O ile: $(0,260\text{g}+0,252\text{g}+0,180\text{g}+0,081\text{g}+7,90\text{g})/0,476\text{g} = 18,22$

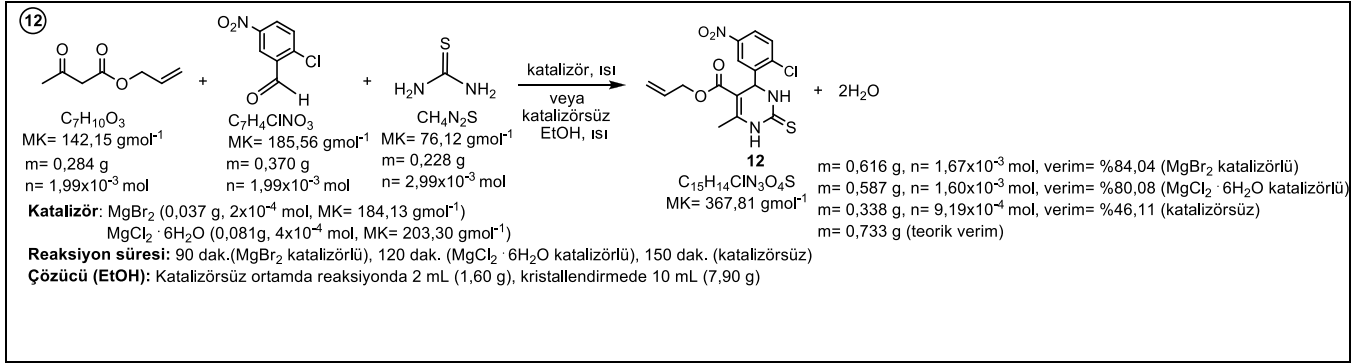
Katalizörsüz: $(0,260\text{g}+0,252\text{g}+0,180\text{g}+1,60\text{g}+7,90\text{g})/0,308\text{g} = 33,09$

Tablo 1. Biginelli bileşikleri (1-6) nin sentezinde kullanılan reaksiyon şartları ve stokiyometrik hesaplamalar

<p>①</p>  <p>$C_6H_{10}O_3$ MK= 130,14 gmol⁻¹ m= 0,260 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>C_6H_6OS MK= 126,18 gmol⁻¹ m= 0,252 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>CH_4N_2O MK= 60,06 gmol⁻¹ m= 0,180 g n= 2,99x10⁻³ mol</p> <p>Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 2x10⁻⁴ mol, MK= 184,13 gmol⁻¹) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4x10⁻⁴ mol, MK= 203,30 gmol⁻¹)</p> <p>Reaksiyon süresi: 45 dak.(MgBr₂ katalizörlü), 90 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) 200 dak. (katalizörsüz)</p> <p>Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g)</p>	<p>katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı</p>  <p>1 $C_{13}H_{16}N_2O_3S$ MK= 280,34 gmol⁻¹</p> <p>m= 0,494 g, n= 1,76x10⁻³ mol, verim= %88,21 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,476 g, n= 1,69x10⁻³ mol, verim= %85 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,308 g, n= 1,10x10⁻³ mol, verim= %55 (katalizörsüz) m= 0,560 g (teorik verim)</p>
<p>②</p>  <p>$C_6H_{10}O_3$ MK= 130,14 gmol⁻¹ m= 0,260 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>C_6H_6OS MK= 126,18 gmol⁻¹ m= 0,252 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>CH_4N_2S MK= 76,12 gmol⁻¹ m= 0,228 g n= 2,99x10⁻³ mol</p> <p>Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 2x10⁻⁴ mol, MK= 184,13 gmol⁻¹) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4x10⁻⁴ mol, MK= 203,30 gmol⁻¹)</p> <p>Reaksiyon süresi: 95 dak. (MgBr₂ katalizörlü), 90 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü), 210 dak. (katalizörsüz)</p> <p>Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g)</p>	<p>katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı</p>  <p>2 $C_{13}H_{16}N_2O_2S_2$ MK= 296,41 gmol⁻¹</p> <p>m= 0,539 g, n= 1,82x10⁻³ mol, verim= %91,04 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,527 g, n= 1,77x10⁻³ mol, verim= %89,02 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,308 g, n= 1,04x10⁻³ mol, verim= %52,03 (katalizörsüz) m= 0,592 g (teorik verim)</p>
<p>③</p>  <p>$C_8H_{14}O_3$ MK= 158,19 gmol⁻¹ m= 0,316 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>C_6H_6OS MK= 126,18 gmol⁻¹ m= 0,252 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>CH_4N_2O MK= 60,06 gmol⁻¹ m= 0,180 g n= 2,99x10⁻³ mol</p> <p>Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 2x10⁻⁴ mol, MK= 184,13 gmol⁻¹) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4x10⁻⁴ mol, MK= 203,30 gmol⁻¹)</p> <p>Reaksiyon süresi: 90 dak. (MgBr₂ katalizörlü), 100 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü), 210 dak. (katalizörsüz)</p> <p>Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g)</p>	<p>katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı</p>  <p>3 $C_{15}H_{20}N_2O_3S$ MK= 308,40 gmol⁻¹</p> <p>m= 0,480 g, n= 1,56x10⁻³ mol, verim= %77,92 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,464 g, n= 1,50x10⁻³ mol, verim= %75,32 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,272 g, n= 8,82x10⁻⁴ mol, verim= %44,15 (katalizörsüz) m= 0,616 g (teorik verim)</p>
<p>④</p>  <p>$C_8H_{14}O_3$ MK= 158,19 gmol⁻¹ m= 0,316 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>C_6H_6OS MK= 126,18 gmol⁻¹ m= 0,252 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>CH_4N_2S MK= 76,12 gmol⁻¹ m= 0,228 g n= 2,99x10⁻³ mol</p> <p>Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 2x10⁻⁴ mol, MK= 184,13 gmol⁻¹) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4x10⁻⁴ mol, MK= 203,30 gmol⁻¹)</p> <p>Reaksiyon süresi: 60 dak. (MgBr₂ katalizörlü), 90 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü), 220 dak. (katalizörsüz)</p> <p>Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g)</p>	<p>katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı</p>  <p>4 $C_{15}H_{20}N_2O_2S_2$ MK= 324,46 gmol⁻¹</p> <p>m= 0,500 g, n= 1,54x10⁻³ mol, verim= %77,16 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,486 g, n= 1,49x10⁻³ mol, verim= %75 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,280 g, n= 8,63x10⁻⁴ mol, verim= %43,21 (katalizörsüz) m= 0,648 g (teorik verim)</p>
<p>⑤</p>  <p>$C_7H_{10}O_3$ MK= 142,15 gmol⁻¹ m= 0,284 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>C_6H_6OS MK= 126,18 gmol⁻¹ m= 0,252 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>CH_4N_2O MK= 60,06 gmol⁻¹ m= 0,180 g n= 2,99x10⁻³ mol</p> <p>Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 2x10⁻⁴ mol, MK= 184,13 gmol⁻¹) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4x10⁻⁴ mol, MK= 203,30 gmol⁻¹)</p> <p>Reaksiyon süresi: 45 dak. (MgBr₂ katalizörlü), 100 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü), 210 dak. (katalizörsüz)</p> <p>Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g)</p>	<p>katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı</p>  <p>5 $C_{14}H_{16}N_2O_3S$ MK= 292,35 gmol⁻¹</p> <p>m= 0,497 g, n= 1,70x10⁻³ mol, verim= %85,10 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,479 g, n= 1,64x10⁻³ mol, verim= %82,02 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,292 g, n= 9,99x10⁻⁴ mol, verim= %50 (katalizörsüz) m= 0,584 g (teorik verim)</p>
<p>⑥</p>  <p>$C_7H_{10}O_3$ MK= 142,15 gmol⁻¹ m= 0,284 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>C_6H_6OS MK= 126,18 gmol⁻¹ m= 0,252 g n= 1,99x10⁻³ mol</p> <p>CH_4N_2S MK= 76,12 gmol⁻¹ m= 0,228 g n= 2,99x10⁻³ mol</p> <p>Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 1,2x10⁻⁴ mol, MK= 184,13 gmol⁻¹) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4x10⁻⁴ mol, MK= 203,30 gmol⁻¹)</p> <p>Reaksiyon süresi: 45 dak. (MgBr₂ katalizörlü), 100 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü), 220 dak. (katalizörsüz)</p> <p>Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g)</p>	<p>katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı</p>  <p>6 $C_{14}H_{16}N_2O_2S_2$ MK= 308,42 gmol⁻¹</p> <p>m= 0,499 g, n= 1,61x10⁻³ mol, verim= %81 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,493 g, n= 1,59x10⁻³ mol, verim= %80 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,302 g, n= 9,79x10⁻⁴ mol, verim= %49,02 (katalizörsüz) m= 0,616 g (teorik verim)</p>

Tablo 2. Biginelli bileşikleri (7-12) nin sentezinde kullanılan reaksiyon şartları ve stokiyometrik hesaplamalar

<p>7</p>  <p> $C_6H_{10}O_3$ MK= 130,14 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,260 g n= $1,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> $C_7H_4ClNO_3$ MK= 185,56 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,370 g n= $1,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> CH_4N_2O MK= 60,06 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,180 g n= $2,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> $C_{14}H_{14}ClN_3O_5$ MK= 339,73 $g\text{mol}^{-1}$ </p>	<p> katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı </p> <p> m= 0,617 g, n= $1,81 \times 10^{-3}$ mol, verim= %91 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,597 g, n= $1,76 \times 10^{-3}$ mol, verim= %88,05 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,394 g, n= $1,16 \times 10^{-3}$ mol, verim= %58,11 (katalizörsüz) m= 0,678 g (teorik verim) </p> <p> Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 2×10^{-4} mol, MK= 184,13 $g\text{mol}^{-1}$) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4×10^{-4} mol, MK= 203,30 $g\text{mol}^{-1}$) </p> <p> Reaksiyon süresi: 60 dak.(MgBr₂ katalizörlü), 90 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü), 130 dak. (katalizörsüz) </p> <p> Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g) </p>
<p>8</p>  <p> $C_6H_{10}O_3$ MK= 130,14 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,260 g n= $1,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> $C_7H_4ClNO_3$ MK= 185,56 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,370 g n= $1,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> CH_4N_2S MK= 76,12 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,228 g n= $2,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> $C_{14}H_{14}ClN_3O_4S$ MK= 355,80 $g\text{mol}^{-1}$ </p>	<p> katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı </p> <p> m= 0,630 g, n= $1,79 \times 10^{-3}$ mol, verim= %90 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,605 g, n= $1,70 \times 10^{-3}$ mol, verim= %85,21 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,391 g, n= $1,10 \times 10^{-3}$ mol, verim= %55,07 (katalizörsüz) m= 0,710 g (teorik verim) </p> <p> Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 2×10^{-4} mol, MK= 184,13 $g\text{mol}^{-1}$) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4×10^{-4} mol, MK= 203,30 $g\text{mol}^{-1}$) </p> <p> Reaksiyon süresi: 80 dak.(MgBr₂ katalizörlü), 90 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü), 160 dak. (katalizörsüz) </p> <p> Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g) </p>
<p>9</p>  <p> $C_8H_{14}O_3$ MK= 158,19 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,316 g n= $1,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> $C_7H_4ClNO_3$ MK= 185,56 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,370 g n= $1,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> CH_4N_2O MK= 60,06 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,180 g n= $2,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> $C_{16}H_{18}ClN_3O_5$ MK= 367,78 $g\text{mol}^{-1}$ </p>	<p> katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı </p> <p> m= 0,632 g, n= $1,72 \times 10^{-3}$ mol, verim= %86,10 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,609 g, n= $1,65 \times 10^{-3}$ mol, verim= %82,97 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,330 g, n= $8,97 \times 10^{-4}$ mol, verim= %44,96 (katalizörsüz) m= 0,734 g (teorik verim) </p> <p> Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 2×10^{-4} mol, MK= 184,13 $g\text{mol}^{-1}$) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4×10^{-4} mol, MK= 203,30 $g\text{mol}^{-1}$) </p> <p> Reaksiyon süresi: 45 dak.(MgBr₂ katalizörlü), 60 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü), 130 dak. (katalizörsüz) </p> <p> Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g) </p>
<p>10</p>  <p> $C_8H_{14}O_3$ MK= 158,19 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,316 g n= $1,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> $C_7H_4ClNO_3$ MK= 185,56 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,370 g n= $1,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> CH_4N_2S MK= 76,12 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,228 g n= $2,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> $C_{16}H_{18}ClN_3O_4S$ MK= 383,85 $g\text{mol}^{-1}$ </p>	<p> katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı </p> <p> m= 0,652 g, n= $1,70 \times 10^{-3}$ mol, verim= %85,12 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,621 g, n= $1,62 \times 10^{-3}$ mol, verim= %81,07 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,338 g, n= $8,80 \times 10^{-4}$ mol, verim= %44,12 (katalizörsüz) m= 0,766 g (teorik verim) </p> <p> Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 2×10^{-4} mol, MK= 184,13 $g\text{mol}^{-1}$) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4×10^{-4} mol, MK= 203,30 $g\text{mol}^{-1}$) </p> <p> Reaksiyon süresi: 60 dak. (MgBr₂ katalizörlü), 90 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü), 140 dak. (katalizörsüz) </p> <p> Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g) </p>
<p>11</p>  <p> $C_7H_{10}O_3$ MK= 142,15 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,284 g n= $1,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> $C_7H_4ClNO_3$ MK= 185,56 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,370 g n= $1,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> CH_4N_2O MK= 60,06 $g\text{mol}^{-1}$ m= 0,180 g n= $2,99 \times 10^{-3}$ mol </p> <p> $C_{15}H_{14}ClN_3O_5$ MK= 351,74 $g\text{mol}^{-1}$ </p>	<p> katalizör, ısı veya katalizörsüz EtOH, ısı </p> <p> m= 0,602 g, n= $1,71 \times 10^{-3}$ mol, verim= %86 (MgBr₂ katalizörlü) m= 0,574 g, n= $1,63 \times 10^{-3}$ mol, verim= %82 (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü) m= 0,329 g, n= $9,35 \times 10^{-4}$ mol, verim= %47 (katalizörsüz) m= 0,700 g (teorik verim) </p> <p> Katalizör: MgBr₂ (0,037 g, 2×10^{-4} mol, MK= 184,13 $g\text{mol}^{-1}$) MgCl₂ · 6H₂O (0,081g, 4×10^{-4} mol, MK= 203,30 $g\text{mol}^{-1}$) </p> <p> Reaksiyon süresi: 60 dak.(MgBr₂ katalizörlü), 90 dak. (MgCl₂ · 6H₂O katalizörlü), 130 dak. (katalizörsüz) </p> <p> Çözücü (EtOH): Katalizörsüz ortamda reaksiyonda 2 mL (1,60 g), kristallendirmede 10 mL (7,90 g) </p>



Tablo 3. Biginelli bileşiklerinin (1-12) reaksiyon verimi (%) ve reaksiyon süresi (dak.)

1. Bileşik No	Reaksiyon verimi (%)			Reaksiyon süresi (dak.)		
	MgBr ₂	MgCl ₂ ·6H ₂ O	Katalizörsüz	MgBr ₂	MgCl ₂ ·6H ₂ O	Katalizörsüz
1	88,21	85,00	55,00	45	90	200
2	91,04	89,02	52,03	95	90	210
3	77,92	75,32	44,15	90	100	210
4	77,16	75,00	43,21	60	90	220
5	85,10	82,02	50,00	45	100	210
6	81,00	80,00	49,02	45	100	220
7	91,00	88,05	58,11	60	90	130
8	90,00	85,21	55,07	80	90	160
9	86,10	82,97	44,96	45	60	130
10	85,12	81,07	44,12	60	90	140
11	86,00	82,00	47,00	60	90	130
12	84,04	80,08	46,11	90	120	150

Tablo 4. Biginelli bileşiklerinin (1-12) Çevresel Etki Faktörü, Teorik Atom Ekonomisi ve Deneysel Atom Ekonomisi

2. Bileşik No	Çevresel Etki Faktörü			Teorik Atom Ekonomisi (%)/Deneysel Atom Ekonomisi (%) Katalizörlü ve katalizörsüz
	MgBr ₂	MgCl ₂ ·6H ₂ O	Katalizörsüz	
1	16,47	17,22	32,09	88,61/80,92
2	15,10	15,55	32,25	89,16/80,00
3	17,09	17,81	36,68	89,54/82,35
4	16,47	17,06	35,77	90,00/81,40
5	16,41	17,16	33,99	89,02/81,56
6	16,44	16,74	32,99	89,54/80,63
7	13,18	13,72	25,17	90,41/83,70
8	12,76	13,61	25,49	90,81/82,75
9	12,93	13,53	30,41	91,08/84,76
10	12,57	13,32	29,81	91,42/83,81
11	13,57	14,35	30,41	90,71/83,93
12	13,32	14,10	29,71	91,08/83,11

Tablo 5. Biginelli bileşiklerinin (1-12) Karbon Etkinliği, Reaksiyon Kütle Etkinliği ve Kütle Yoğunluğu

3. Bileşik No	Karbon Etkinliği (%)			Reaksiyon Kütle Etkinliği (%)			Kütle Yoğunluğu		
	MgBr ₂	MgCl ₂ ·6H ₂ O	Katalizörsüz	MgBr ₂	MgCl ₂ ·6H ₂ O	Katalizörsüz	MgBr ₂	MgCl ₂ ·6H ₂ O	Katalizörsüz
1	85,15	81,76	53,22	71,38	68,79	44,51	17,47	18,22	33,09
2	88,05	85,63	50,32	72,84	71,32	41,62	16,10	16,55	33,25
3	75,85	72,93	42,88	64,17	62,03	36,36	18,09	18,81	37,68
4	74,88	72,45	41,96	62,81	61,05	35,17	17,47	18,06	36,77
5	82,47	79,56	48,46	69,41	66,90	40,78	17,41	18,16	34,99
6	78,10	77,13	47,49	65,31	64,53	39,53	17,44	17,74	33,99
7	87,80	85,38	56,27	76,17	73,70	48,64	14,18	14,72	26,17
8	86,83	82,47	53,36	74,47	70,51	45,57	13,76	14,61	26,49
9	83,80	80,39	43,71	72,98	70,32	38,11	13,93	14,53	31,41
10	82,73	78,78	42,87	71,33	67,94	36,98	13,57	14,32	30,81
11	83,19	79,30	30,32	72,18	68,82	39,45	14,57	15,35	31,41
12	81,39	77,60	44,68	69,84	66,55	38,32	14,32	15,10	30,71

3. Bulgular ve Tartışma

Etkili ve sürdürülebilir organik sentez kimyasalardan biridir. Bu amaçla en çok kullanılan reaksiyon çok bileşenli reaksiyondur. Çeşitli amaçlar için kullanılan sentezlerde tercih edilen çok bileşenli reaksiyonlar, ürün çeşitliliği, yüksek atom ekonomisi, sınırlı sayıda sentetik adımlar kullanılması, saflaştırma yöntemlerinin basit olması, çözücüsüz veya çok az çözücü kullanılması nedeniyle güncelliğini korumaktadır. Çözücüsüz reaksiyon şartlarına olan ilgi çözücünün zararlı ve toksik etkisinin olmayışı, saflaştırma işlemlerindeki aşamaların azalması, çevreyle dost reaksiyon şartları, çözücünün insan sağlığı üzerindeki kötü etkisinin olmayışı ve çözücü kaynaklı işlemlerden enerji kaybı olmaması gibi nedenlerle her geçen gün artmaktadır.

Geleneksel Biginelli reaksiyonunda 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-on, aromatik aldehit, β-keto ester ve ürenin HCl gibi kuvvetli asit katalizörlüğünde EtOH içinde ısıtılarak uzun sürede (reaksiyon süresi ≥ 3 saat) sentezlenmiştir. Çok bileşenli çevre dostu reaksiyon şartlarının kullanılmasıyla reaksiyon süresi kısalmıştır. Bu çalışmada kullandığımız MgBr₂ ve MgCl₂·6H₂O katalizörleri zehirli değildir, kanserojen etkisi yoktur, ucuz ve kolaylıkla satın alınabilirler. Suda çözünür olması nedeniyle ürünlerin saflaştırılması ve katalizörlerin geri kazanılması kolaydır. Saflaştırma aşamasında kullanılan su ve EtOH toksik olmayıp birer yeşil çözücüdür.

12 Adet 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-on/tiyon türevlerinin reaksiyon verimleri ve reaksiyon süreleri kıyaslandığında MgBr₂ katalizörlüğünde 5-metil-2-tiyofenkarbaldehit kullanarak elde edilen 2 (%91,04 verim, 95 dak.) ve 1 (%88,21 verim, 45 dak.), 2-kloro-5-nitrobenzaldehit kullanarak elde edilen 7 (%91 verim, 60 dak.) ve 8 (%90 verim, 80 dak.) sentezlerinin daha yeşil olduğu görülmektedir (Tablo 3). MgBr₂ katalizörlü reaksiyonların verimleri, MgCl₂·6H₂O katalizörlü reaksiyonların verimlerinden nispeten daha yüksektir (Tablo 3). Yeşil reaksiyon şartları olan katalizörlü ortamda reaksiyon verimleri katalizörsüz ortamda gerçekleşen reaksiyon verimlerinden daha yüksek ve reaksiyon süreleri daha kısadır (Tablo 3).

12 Adet 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-on/tiyon türevlerinin yeşil kimya ölçüm sonuçlarına ait veriler incelendiğinde (Tablo 4 ve 5); çevresel etki faktörü en düşük olan bileşikler, MgBr₂

katalizörlüğünde 5-metil-2-tiyofenkarbaldehit kullanarak sentezlenen Biginelli bileşiklerinden 2 (15,10) ve 2-kloro-5-nitrobenzaldehit kullanarak sentezlenen Biginelli bileşiklerinden 10 (12,57) dur. Çevresel etki faktörünün düşük değerlerde olması az atığın olduğu anlamına gelir. Farmasötikler için çevre etkinlik faktörü değerinin (25-100) olduğu dikkate alındığında, katalizörsüz reaksiyon şartlarında elde edilen çevre etkinlik faktörlerinin (25,17-36,68) (Tablo 4) bu değerler aralığında kaldığı görülürken, katalizörlü reaksiyon şartlarında ise çevre etkinlik faktörlerinin [MgBr₂ ile (12,57-17,09); MgCl₂·6H₂O ile (13,32-17,81)] (Tablo 4) bu aralığın altında kalarak daha iyi çevre etkinlik değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Teorik atom ekonomisi ve deneysel atom ekonomisi katalizörlü ve katalizörsüz reaksiyon şartlarından bağımsız olduğu için katalizörlü ve katalizörsüz reaksiyon şartlarında her bir bileşik için aynı sonucu verecektir. Bu durumda teorik atom ekonomileri yüksek olan bileşikler sırasıyla, 10 (%91,42), 9 ve 12 (%91,08), 8 (%90,81), 11 (%90,71), 7 (%90,41) ve 4 (%90,00) tür. Deneysel atom ekonomileri yüksek olan bileşikler sırasıyla, 9 (%84,76), 11 (%83,93), 10 (%83,81), 7 (%83,70) ve 12 (%83,11) dir. Atom ekonomisinin %100'e yakın değerde olması reaksiyona giren reaktiflerdeki atomların yüksek oranda ürün içinde bulunduğunu ve yüksek atom ekonomisine sahip olduğunu gösterir (Tablo 4).

Karbon etkinliği yüksek olan bileşikler MgBr₂ katalizörlüğünde 5-metil-2-tiyofenkarbaldehit kullanarak sentezlenen Biginelli bileşiklerinden 2 (%88,05) ve 2-kloro-5-nitrobenzaldehit kullanarak sentezlenen Biginelli bileşiklerinden 7 (%87,80) dir (Tablo 5). Karbon etkinliği, reaksiyona giren reaktiflerdeki karbon atomlarının ne kadarının üründe yer aldığını gösterir. Karbon etkinliğinin %100'e yakın değerde olması reaksiyonun yeşil reaksiyon olduğunu gösterir.

Reaksiyon kütle etkinliği yüksek olan bileşikler MgBr₂ katalizörlüğünde 2-kloro-5-nitrobenzaldehit kullanarak sentezlenen Biginelli bileşiklerinden 2 (%72,84) ve 2-kloro-5-nitrobenzaldehit kullanarak sentezlenen Biginelli bileşiklerinden 7 (%76,17) ve 8 (%74,47) dir. Reaksiyon kütle etkinliğinin %100'e yakın değerde olması reaksiyonun yeşil reaksiyon olduğunu gösterir.

Kütle yoğunluğu düşük olan bileşikler MgBr₂ katalizörlüğünde 5-metil-2-tiyofenkarbaldehit kullanarak sentezlenen Biginelli bileşiklerinden 2 (16,10) ve 2-kloro-5-

nitrobenzaldehit kullanarak sentezlenen Biginelli bileşiklerinden 10 (13,57), 8 (13,76) ve 9 (13,93) dur. İdeal durumda, kütle yoğunluğu değerinin 1 olması beklenir.

4. Sonuçlar

Katalizörlü ve çözücüsüz, katalizörsüz ve çözücülü ortamda gerçekleştirilen tek-kap üç bileşenli Biginelli reaksiyonları, klasik Biginelli reaksiyonundan daha ekonomik enerji kullanımı, toksik olmayan maddelerin kullanılması, seçilen yöntemin ve saflaştırma işlemlerinin basitliği bakımından avantaj sağlar. Çözücüsüz ortamda MgBr₂ ve MgCl₂·6H₂O katalizörlerinin kullanılmasıyla gerçekleştirilen Biginelli reaksiyonlarıyla, katalizörlü ve çözücülü ortamda gerçekleştirilen Biginelli reaksiyonları kıyaslandığında katalizörlü ve çözücüsüz şartlarda reaksiyon sürelerinin daha kısa, reaksiyon verimlerinin ise daha yüksek olduğu görülmüştür. MgBr₂ katalizörünün kullanılmasıyla elde edilen Biginelli bileşiklerinin daha kısa reaksiyon sürelerinde (45-90 dak.) ve daha yüksek verimlerle (%77,16-%91,04) sentezlendiği görülmektedir. 12 Adet Biginelli bileşiğinin yeşil kimya ölçüm sonuçları kıyaslandığında MgBr₂ katalizörlüğünde 5-metil-2-tiyofenkarbaldehit kullanarak sentezlenen 2 ve 2-kloro-5-nitrobenzaldehit kullanarak sentezlenen 7 bileşikler diğer bileşiklere oranla nispeten daha yeşil Biginelli bileşiklerindedir.

Teşekkür

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenen BAP 2008/28 numaralı proje kapsamında elde edilen veriler kullanılarak hazırlanmıştır.

Kaynaklar

- Anastas, P. T., Warner, J. C. (1998). Green chemistry: Theory and practice, Oxford University Press: New York, 30.
- Atwal, K. S., Rovnyak, G. C., O'Reilly, B. C., Schwartz, J. (1989). Substituted 1,4-dihydropyrimidines. 3. Synthesis of selectively functionalized 2-hetero-1,4-dihydropyrimidines. *Journal of Organic Chemistry*, 54, 5898-5907. doi: 10.1021/jo00286a020
- Atwal, K.S., Rovnyak, G. C., Kimball, D., Floyd, D. M., Moreland, S., Swanson, B. N., Gougoutas, J. Z., Schwartz J., Smillie, K. M., Malley, M. F. (1990). Dihydropyrimidine calcium channel blockers. II. 3-Substituted-4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 2629-2635. doi: 10.1021/jm00167a035
- Biginelli, P. (1891a). Intorno ad uramidi aldeidiche dell'etere acetilacetico. *Gazzetta chimica Italiana*, 21, 337-340.
- Biginelli, P. (1891b). Intorno ad uramidi aldeidiche dell'etere acetilacetico. *Gazzetta chimica Italiana*, 21, 455-461.
- Biginelli, P. (1891c). Ueber aldehyduramide des acetessigäthers. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 24, 1317-1319.
- Biginelli, P. (1891d). Ueber aldehyduramide des acetessigäthers. II. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 24, 2962-2967.
- Biginelli, P. (1893). Aldehyde-urea derivatives of aceto- and oxaloacetic acids. *Gazzetta chimica Italiana*, 23, 360-413.

- Bose, D. S., Sudharshan M., Chavhan S.W. (2005). New protocol for Biginelli reaction-a practical synthesis of Monastrol. *Arkivoc*, (iii), 228-236.
- Constable, D. J. C., Curzons, A. D., Cunningham V.L. (2002). Metrics to 'green' chemistry-which are the best? *Green Chemistry*, 4, 521-527. doi: 10.1039/b206169b
- Dallinger, D., Kappe, C. O. (2007). Rapid preparation of the mitotic kinesin Eg5 inhibitor Monastrol using controlled microwave-assisted synthesis. *Nature Protocols*, 2, 317-321. doi: 10.1038/nprot.2006.436
- Gülten. S. (2013). Magnesium bromide and magnesium chloride hexahydrate catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidines via Biginelli reaction under solvent-free conditions. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50, 391-395. doi: 10.1002/jhet.980
- Jain, S. L., Singhal, S., Sain, B. (2007). PEG-assisted solvent and catalyst free synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones under mild reaction conditions. *Green Chemistry*, 9, 740-741. doi: 10.1039/B702311A
- Kappe, C. O., Fabian, W. M. F., Semones, M. A. (1997). Conformational analysis of 4-aryl-dihydropyrimidine calcium channel modulators. A comparison of ab initio, semiempirical and X-ray crystallographic studies. *Tetrahedron*, 53, 2803-2816. doi: 10.1016/S0040-4020(97)00022-7
- Oliverio, M., Costanzo, P., Nardi, M., Rivalta, I., Procopio, A., (2014). Facile ecofriendly synthesis of Monastrol and its structural isomers via Biginelli reaction. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2, 1228-1233. doi: 10.1021/sc5000682
- Polshettiwar, V., Varma, R. S. (2007). Biginelli reaction in aqueous medium: A greener and sustainable approach to substituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Letters*, 48, 7343-7346. doi: 10.1016/j.tetlet.2007.08.031
- Rovnyak, G. C., Kimball S. D., Beyer B., Cucinotta G., DiMarco J. D., Gougoutas J., Hedberg A., Malley M., McCarthy J. P. (1995). Calcium entry blockers and activators: conformational and structural determinants of dihydropyrimidine calcium channel modulators. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 119-129. doi: 10.1021/jm00001a017
- Sandhu, J. S., Sandhu, S. (2012) Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *Arkivoc*, (i), 66-133. doi: 10.3998/ark.5550190.0013.103
- Sheldon R. A. (2007). The E Factor: fifteen years on. *Green Chemistry*, 9, 1273-1283. doi: 10.1039/B713736M
- Sheldon R. A. (2008). E factors, green chemistry and catalysis: an odyssey. *Chemical Communications*, 3352-3365. doi: 10.1039/B803584A
- Trost, B. M. (1991). The atom economy-a search for synthetic efficiency. *Science*, 254, 1471-1477.
- Trost, B. M. (1995). Atom economy-A challenge for organic synthesis: Homogeneous catalysis leads the way. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34, 259-281. doi: 10.1002/anie.199502591
- Wang, R., Liu, Z.-Q. (2012). Solvent-free and catalyst-free Biginelli reaction to synthesize ferrocenoyl dihydropyrimidine and kinetic method to express radical-scavenging ability. *Journal of Organic Chemistry*, 77, 39520-3958. doi: 10.1021/jo300282y